

MINERVA MEDICA

VOL. 108 · SUPPL. I · N. 2 · APRILE 2017

PURIFICATION THERAPIES

L'evoluzione della cura

27-28 Gennaio 2017

Milano

Centro Congressi Cariplo

Palazzo Confalonieri, Via Romagnosi 8



EDIZIONI · MINERVA · MEDICA

MINERVA MEDICA

A BIMONTHLY JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE
FOUNDED IN 1909 AND RELAUNCHED IN 1921 BY GUGLIELMO OLIARO

EXECUTIVE BOARD

G. Gasbarrini (Rome, Italy) - E. Oliaro (Turin, Italy) - F. Rossi (Naples, Italy)

EDITORIAL BOARD

A. Di Bisceglie (St. Louis, USA) - S. T. Holgate (Southampton, UK)
D. R. Jr. Holmes (Rochester, USA) - A. Jörres (Berlin, Germany) - J. H. Lazarus (Cardiff, UK)
J. Marsh (London, UK) - B. Pieske (Berlin, Germany) - D. Shah (Geneve, Switzerland)
E. E. Vokes (Chicago, USA)

EDITORS

G. Cariti (Turin, Italy) - R. Pellicano (Turin, Italy) - P. Solidoro (Turin, Italy)

CHIEF EDITOR

M. L. Benzo (Turin, Italy)

MANAGING EDITOR

A. Oliaro (Turin, Italy)



This journal is PEER REVIEWED and is indexed by Current Contents/Clinical Medicine, EMBASE, PubMed/MEDLINE, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Scopus

Impact factor: 1.236

Published by - Edizioni Minerva Medica - Corso Bramante 83-85 - I-10126 Torino (Italy) - Tel. +39 011 678282 - Fax +39 011 674502 - Web Site: www.minervamedica.it
Editorial Office: journals6.dept@minervamedica.it - Subscriptions: subscriptions.dept@minervamedica.it - Advertising: journals3.dept@minervamedica.it

Annual subscriptions:

Italy - Individual: Online € 115,00, Print € 120,00, Print+Online € 125,00; Institutional: Print € 160,00, Online (Small € 325,00, Medium € 373,00, Large € 390,00), Print+Online (Small € 341,00, Medium € 388,00, Large € 404,00).

European Union - Individual: Online € 195,00, Print € 200,00, Print+Online € 210,00; Institutional: Print € 280,00, Online (Small € 325,00, Medium € 373,00, Large € 390,00), Print+Online (Small € 351,00, Medium € 399,00, Large € 414,00).

Outside the European Union - Individual: Online € 215,00, Print € 225,00, Print+Online € 235,00; Institutional: Print € 305,00, Online (Small € 341,00, Medium € 393,00, Large € 409,00), Print+Online (Small € 362,00, Medium € 414,00, Large € 430,00).

Subscribers: Payment to be made in Italy: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917 c) through postal account no. 00279109 in the name of Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino; d) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express. Foreign countries: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917; BIC: BCITITMM c) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express.

Notification of changes to mailing addresses, e-mail addresses or any other subscription information must be received in good time. Notification can be made by sending the new and old information by mail, fax or e-mail or directly through the website www.minervamedica.it at the section "Your subscriptions - Contact subscriptions department". Complaints regarding missing issues must be made within six months of the issue's publication date. Prices for back issues and years are available upon request.

©Edizioni Minerva Medica - Torino 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means, without the prior permission of the copyright owner. Bimonthly publication. Authorized by Turin Court no. 274 of June 30, 1948.



Pubblicazione associata a

La Rivista aderisce al Codice di Autodisciplina degli Editori Medico Scientifici associati a FARMAMEDIA e può essere oggetto di pianificazione pubblicitaria

Carissimi,

La squadra di Aferetica, i soci, i collaboratori, i dipendenti sono veramente orgogliosi di avere contribuito ad organizzare il primo Workshop nazionale ‘Purification Therapies’, di cui in questo fascicolo sono pubblicati i contributi scientifici originali. Il convegno, che si è tenuto a Milano (27/28 gennaio, Centro Congressi Cariplo) ha visto la partecipazione di oltre 250 esperti da tutta Italia, la partecipazione di un panel di 40 relatori di altissimo profilo e la presentazione di oltre 50 contributi scientifici originali. Tutto questo grazie a un Comitato Scientifico composto da alcuni dei principali ricercatori nei campi di: Rianimazione, Nefrologia, Cardiocirurgia e Gastroenterologia. L’obiettivo era di avviare un percorso che consentisse di scambiare e discutere opinioni ed esperienze su alcuni principali ambiti di applicazione dell’Aferesi, attuali e futuri, col fine di promuovere una reale evoluzione della cura.

‘**Aferesi come Terapia**’, il tema del primo giorno di lavori. Al centro della giornata, le attività sull’Aferesi Terapeutica, finalizzate alla depurazione di fattori responsabili di patologie gravi in ambiti clinici quali: Terapia Intensiva, Cardiocirurgia, Nefrologia, Gastroenterologia.

‘**Trapianto e le nuove strategie per dare più possibilità alla vita**’, il tema del secondo giorno di lavori. Alla base di questa scelta la convinzione che la “rimozione” di fattori nocivi possa rivelarsi importante anche per il Trapianto, contribuendo a una concreta svolta nella disponibilità degli organi trapiantabili e nell’esito dei trapianti stessi

Il Trapianto è uno degli ambiti di attività di Aferetica. Grazie alla collaborazione con aziende specializzate e centri di ricerca d’eccellenza, in Italia e all’estero, ci si propone lo sviluppo di sistemi veramente innovativi.

Il convegno è stato l’occasione per presentare i primi prodotti, già entrati nella pratica clinica in questo campo. Tra questi, PerLungs - circuiti dedicati alla perfusione dei polmoni dedicati al trapianto - realizzati con l’obiettivo di garantire l’utilizzo di ogni organo disponibile (anche quelli oggi considerati ‘marginali’) e ottimizzare gli esiti dei trapianti. È stato, inoltre, presentato il Prototipo del sistema PerLife, per la perfusione “Ex vivo” di Reni (PerKidney) e Fegato (PerLiver) che, facendo tesoro dell’esperienza ottenuta con il Polmone, integra anche per questi organi Perfusion “Ex vivo” e Depurazione.

Aferetica ha l’ambizione di costruire una partnership con la Clinica Italiana per l’Aferesi e per il Trapianto, settori in cui ad oggi non esiste una vera industria nazionale. L’esperienza maturata in altri ambiti ci dice che l’interazione tra industria, clinica e accademia, quando si esprime in azioni concrete, può portare a una crescita sinergica e virtuosa di conoscenza, clinica, occupazione e produzione.

Nel corso del Workshop sono stati presentati contributi originali relativi a:

- le possibilità terapeutiche e i risultati ottenuti nel campo della Sepsis e dello Shock Settico;
- le possibilità per la rimozione di molecole tossiche nell’ambito dell’Insufficienza Epatica;
- le possibilità per il trattamento della Rabbdomiolisi, che ha tra le sue cause le sindromi di schiacciamento, così tristemente attuali nel nostro paese;
- l’applicazione dell’Aferesi nell’ambito della Cardiocirurgia;
- i risultati delle attività per lo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per Malattie Infiammatorie Croniche e Autoimmuni, quali la Rettocolite ulcerosa e il Morbo di Crohn, o il Rigetto Umoreale del Trapianto di Rene;
- lo stato del Trapianto in Italia;
- i dati sull’influenza delle molecole infiammatorie sul Trapianto di Polmone e sul suo esito, e come si può agire anche su altri organi, quali fegato e reni;
- numerosi progetti di ricerca tra cui il progetto (DONARE), promosso in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti, per permettere di applicare al meglio, grazie all’Aferesi, la donazione ‘a cuore non battente’, nuova frontiera nel campo della donazione.

Nel ringraziare i clinici e i ricercatori che hanno permesso questo primo risultato, il nostro augurio e il nostro impegno è che quello che abbiamo vissuto insieme sia stato solo “la fine del principio” di un percorso in divenire, che porti a fare crescere nei prossimi anni la ricerca, la clinica e anche la nostra piccola azienda.

*Per il Team di Aferetica
Mauro Atti*

VENERDÌ 27 GENNAIO

L'Aferesi come Terapia

14.00 Benvenuto

- **Perché Aferetica**
M. Atti

14.15 Lettura Introduttiva

Moderatore: *A. Santoro*

- **Sangue: assassinio e medicina e come si sono intrecciati ai tempi della rivoluzione scientifica**
G. Remuzzi

14.45 L'Aferesi nel paziente Critico: le Terapie Adiuvanti

Tavola Rotonda

Moderatori: *G. Foti, V. M. Ranieri*

- **Sepsi: Fisiopatologia e clinica**
R. Fumagalli
- **Le terapie extracorporee nel paziente settico: il ruolo dell'adsorbimento**
M. Feri
- **Le terapie extracorporee nel paziente in Insufficienza epatica**
S. Faenza
- **Rabdomiolisi: nuove opzioni terapeutiche**
B. Martinez

16.00 Sessione Poster

Moderatori: *F. Petrini, M. Vecchi*

17.00 L'Aferesi nelle malattie Infiammatorie e Immunitarie

Tavola Rotonda

Moderatori: *M. Cossu, G. Grandaliano*

- **Leucocitoaferesi e IBD: le premesse fisiopatologiche biologiche**
M. Vecchi
- **Leucocitoaferesi e IBD: la Clinica**
E. Villa
- **L'Aferesi in Nefrologia: dalla SEU alla Nefropatia Membranosa**
P. Ruggerenti
- **L'Aferesi nel Trapianto Renale: dai protocolli di desensibilizzazione al rigetto anticorpo-mediato**
V. Cantaluppi

18.00 Discussione Aperta

Moderatore: *A. Santoro*

- **Aferesi: cosa ci aspettiamo in Clinica**
G. Frascà, M. Vecchi, GM. Marchesi, G. Berlot, G. Mazzi, F. Bianco

19.00 Chiusura 1a giornata

SABATO 28 GENNAIO

Trapianto: nuove strategie per dare più possibilità alla vita

08.30 Benvenuto

- **L'impegno di Aferetica per il Trapianto**
M. Atti

08.45 Lettura

Moderatore: *U. Cillo*

- **Il Trapianto in Italia: le nuove sfide**
A. Nanni Costa

09.15 Nuove opportunità: la perfusione d'organo

Tavola Rotonda

Moderatori: *G. La Manna - F. Pugliese*

- **Il danno da Ischemia Riperfusione**
G. Castellano
- **La perfusione d'organo degli organi addominali: stato dell'arte**
A. D. Pinna
- **La perfusione d'organo degli organi toracici: stato dell'arte**
F. Valenza
- **La EVLP e i mediatori infiammatori**
M. Rinaldi

10.30 Sessione Poster

Moderatori: *A. De Gasperi, L. Brazzi*

11.30 Circolazione Extracorporea e SIRS: le nuove opportunità

Tavola Rotonda

Moderatori: *U. Livi, A. Pesenti*

- **SIRS e Cardiopulmonary By Pass: come affrontare il problema**
M. Meli
- **Le complicanze infiammatorie in corso di ECMO: come affrontarle**
F. Pappalardo
- **Perfusione Normotermica Regionale e donazione a cuore non battente**
M. Zanierato
- **Aferesi nel donatore DCD: proposta di studio multicentrico del Gruppo di Lavoro Nazionale Perfusione d'Organi**
M. Zanierato, A. Dell'Acqua, F. Procaccio

12.30 Discussione Aperta

Moderatore: *S. Vesconi*

- **La tecnologia e il Trapianto. Dove andare**
M. Colledan, M. Boffini, D. Ghinolfi, S. Faenza, B. Piazza, V. Fanelli

13.30 Chiusura Workshop

COMITATO SCIENTIFICO

Stefano Faenza

Anestesia e Rianimazione, Bologna

Antonio Pesenti

Anestesia e Rianimazione, Milano

Giuseppe Remuzzi

Nefrologia, Bergamo

Mauro Rinaldi

Chirurgia Cardiotoracica, Torino

Maurizio Vecchi

Gastroenterologia, Milano

FACULTY

G. Berlot, Trieste

M. Boffini, Torino

F. Bianco, Trieste

L. Brazzi, Torino

V. Cantaluppi, Novara

G. Castellano, Bari

U. Cillo, Padova

M. Colledan, Bergamo

M. Cossu, Sassari

A. De Gasperi, Milano

S. Faenza, Bologna

V. Fanelli, Torino

M. Feri, Arezzo

G. Foti, Monza

G. Frascà, Ancona

R. Fumagalli, Milano

D. Ghinolfi, Pisa

G. Grandaliano, Foggia

G. La Manna, Bologna

U. Livi, Udine

G. Mazzi, Pordenone

B. Martinez, Udine

M. Meli, Modena

A. Nanni Costa, Roma

F. Pappalardo, Milano

A. Pesenti, Milano

F. Petrini, Chieti

B. Piazza, Palermo

A. D. Pinna, Bologna

F. Pugliese, Roma

F. Procaccio, Roma

V. M. Ranieri, Roma

G. Remuzzi, Bergamo

M. Rinaldi, Torino

P. Ruggerenti, Bergamo

A. Santoro, Bologna

F. Valenza, Milano

M. Vecchi, Milano

S. Vesconi, Milano

E. Villa, Modena

M. Zanierato, Pavia





INDICE

PURIFICATION THERAPIES L'evoluzione della cura

AFERESI NEL PAZIENTE CRITICO

SEPSI I

1

P01 - Protocollo e razionale per la valutazione *in vivo* della cartuccia CytoSorb™ in pazienti settici

F. Paderi, M. Neri, C. Manenti, F. Ferrari, M. De Cal, C. Ronco

1

P02 - Proposta di studio sulla clearance di rimozione delle citochine e sull'evoluzione clinica di pazienti affetti da MODS e shock settico

M. Feri

2

P03 - Primo utilizzo di Cytosorb in un caso di meningite da *Streptococcus pneumoniae*. Case Report

C. Pietrafitta, V. De Angelis, F. Frisardi, A. Pettinicchio, A. Orsini, L. Dori, F. Leonardi

3

P04 - Emodadsorbimento con Cytosorb® in un paziente in shock settico, valutazione

dell'impatto macroemodinamico e microcircolatorio: un caso clinico

S. Zuccari, C. Scorcella, R. Domizi, E. Damiani, M. D'Arezzo, A. Donati

3

P05 - Trattamento extracorporeo con Cytosorb in area critica. La nostra esperienza nello shock settico

C. Coniglio, V. Dalmastrì, L. Stalteri, M. Ballarini, C. Orsi, V. Demelas, A. Giugni, J. Garcia, W. Pulga, G. La Manna, G. Gordini

4

P06 - Trattamento dello shock settico refrattario nel paziente pediatrico con strategia di depurazione extracorporea combinata

G. Bottari, F. S. Taccone, F. Montanari, P. Garaventa, E. E. Verrina, A. Moscatelli

INSUFFICIENZA EPATICA

5

P07 - Rimozione di bilirubina mediante un nuovo sistema sorbente: quantificazione e cinetica *in vitro*

S. Faenza, E. Mancini, D. Ricci, C. Gemelli, A. Cuoghi, S. Magnani, M. Atti

5

P08 - Analisi della capacità depurativa di differenti metodiche nei confronti di Bilirubina e Acidi Biliari

I. Riva, C. Freddi, D. Ferrari, S. Soffia, F. Rottoli, P. Trivella, M. Amer, T. M. Valetti, G. Marchesi

6

P09 - Rimozione *in vivo* di bilirubina mediante un nuovo sorbente: case report

S. Faenza, A. Siniscalchi, E. Pierucci, D. Ricci, E. Mancini

6

P10 - Protocollo di Studio BILIVER: 'Bilirubin Removal with a New Sorbent in Liver Failure'

S. Faenza

7

P11 - Efficacia della rimozione di bilirubina mediante Cytosorb in un caso di insufficienza epatica post-traumatica

M. C.C. Meca, E. Gamberini, M. Piccinno, G. Amadori, L. Bissoni, L. Tirincanti, V. Agnoletti

8

P12 - Utilizzo di Cytosorb in combinazione a CVVHDF nell'insufficienza epatica acuta a diversa eziologia: case series

B. Balicco, V. Beltramelli, M. L. Pizzaballa, T. Laddomada, S. Muttini, G. Gallioli

RABDOMIOLISI E MIOGLOBINA

9

P13 - Nuovo trattamento della rabdomiolisi con severa IRA in pazienti coinvolti nel terremoto del Centro-Italia: nostra esperienza

F. Cerroni, F. Faraglia, M. Aleandri, P. Peverini, M. L. Broccoli, C. Savignani, W. D. Valentini

9

P14 - Uso del filtro Cytosorb in paziente con ipermioglobinemia conseguente ad ischemia acuta dell'arto inferiore destro

F. Greco, M. Melchionda, F. Distaso

10

P15 - Effetti clinici dell'emodialisi ed emoperfusione con Cytosorb® (Cytosorbents) in un caso di rabdomiolisi massiva da cocaina

M. Pavesi, A. Marudi, G. Bettelli, E. Bertellini

10

P16 - Utilizzo di Cytosorb in un caso di IRA da rabdomiolisi

P. Arbo, M. Carraro, F. Bianco, V. Dimaso, U. Gerini, G. Berlot, G. Boscutti

11

P17 - Terapia con Cytosorb in paziente con crush syndrome. Caso clinico

L. Di Liberato, X. Grabocka, M. Bonomini

11

P18 - Un nuovo approccio nel trattamento dell'insufficienza renale acuta associata alla rabdomiolisi: serie di pazienti trattata con terapia sostitutiva renale e filtro Cytosorb

B. Balicco, V. Beltramelli, M. L. Pizzaballa, T. Laddomada

12

P19 - Prevenzione dell'IRA in corso di rabdomiolisi: nuove frontiere di trattamento con un nuovo sistema adsorbente. Studio clinico

A. Iacono

13

P20 - Risultati del trattamento di rabdomiolisi traumatica mediante l'utilizzo del sorbente CytoSorb

A. Iacono

AFERESI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE E IMMUNITARIE

MICI

14

P21 - Efficacia di un nuovo sorbente per granulomonocitoaferesi nel trattamento di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): studio pilota

M. Di Girolamo, A. Sartini, R. Critelli, A. Bertani, A. Merighi, E. Villa

14

P22 - Valutazione della biocompatibilità del polisulfone idrofilo rispetto all'acetato di cellulosa nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali: uno studio *in vitro*

L. Pastorelli, C. Gemelli, A. Cuoghi, G. E. Tontini, M. Vecchi

15

P23 - Studio Dose: presentazione del protocollo clinico per la valutazione di un parametro dose per la prescrizione della terapia leucocitoaferetica

L. Pastorelli, M. Vecchi

16

P24 - Quattro casi di Aferesi Terapeutica mediante LA25 nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI): nostra esperienza real life

A. Ferronato, E. Zanetti, M. Rigno, G. Baldassare

16

P25 - La leucoafèresi nel trattamento delle IBD. Esperienza di un singolo centro

R. Sablich, G. Mazzi

17

P26 - Una nuova vecchia terapia nelle IBD: case report

A. Azzarone, D. Conte, M. Scelsi, A. M. Mazzone, M. Dicollo

17

P27 - Protocollo inflammosoma. Il profilo infiammatorio dei pazienti affetti da MICI sottoposti a diversi trattamenti terapeutici. Studio pilota

M. Mastronardi, V. Galleggiante, M. Massaro, G. Giannelli

PATOLOGIE IMMUNITARIE

19

P28 - Doppia filtrazione a cascata (DFPP) nel trattamento del rigetto umorale di trapianto di rene: case report

V. Aiello, N. Natali, G. Comai, I. Capelli, G. Donati, G. L. D'Arcangelo, G. La Manna

TRAPIANTO

PERFUSIONE D'ORGANO

20

P29 - Ottimizzazione della metodica di *ex vivo* lung perfusion (EVLP) mediante l'utilizzo di circuiti customizzati "Perlungs": esperienza iniziale del Centro Trapianti di Polmone di Torino

G. Izzo, E. Simonato, M. Boffini, D. Ricci, V. Fanelli, P. Solidoro, P. Lausi, F. Scalini, A. Costamagna, L. Brazzi, M. Rinaldi

20

P30 - Ruolo dell'*ex vivo* lung perfusion nell'attività di trapianto di polmoni: esperienza del Centro Trapianti di Torino

E. Simonato, M. Boffini, D. Ricci, V. Fanelli, G. Izzo, P. Solidoro, P. Lausi, F. Scalini, A. Costamagna, L. Brazzi, M. Rinaldi

21

P31 - I profili citochinici nel perfusato durante EVLP: effetti sull'esito del ricondizionamento e del trapianto

E. Simonato, M. Boffini, D. Ricci, V. Fanelli, G. Izzo, P. Solidoro, P. Lausi, F. Scalini, A. Costamagna, L. Brazzi, M. Rinaldi

21

P32 - Sviluppi recenti nella perfusione normotermica epatica *ex-vivo*

D. Ghinolfi, M. Franzini, E. Rreka, D. Pezzati, L. Caponi, P. De Simone, L. Marselli, V. Fierabracci, M. Masini, A. Cacciato Insilla, M. Bindi, G. Biancofiore, P. Marchetti, V. DeTata, D. Campani, A. Paolicchi, F. Filippini e Liver Transplant Hub Study Group

DCD E PERFUSIONE *IN SITU*

23

P33 - Aferesi nel donatore DCD: proposta di studio multicentrico

M. Zanierato, A. Dell'Acqua, F. Procaccio, A. Nanni Costa per il Gruppo di Lavoro Nazionale Perfusione Organi

SIRS E CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA

ECMO

24

P34 - Strategie di purificazione in ICU: qual è il potenziale candidato?

D. Febres, M. G. Calabrò, G. Turla, E. Fumagalli, F. Pappalardo

24

P35 - Utilizzo combinato del dispositivo di depurazione extracorporea Cytosorb in parallelo su circuito ECMO per un rapido svezzamento dal supporto meccanico in paziente con sindrome di Takotsubo: descrizione di un caso clinico

F. Volpi, C. Todisco, R. Ciampichini, V. Beato, L. Quondam Girolamo, E. V. Manini, F. Mencarelli, F. Bocci, P. Sini, L. Pompili, C. Serra, I. Di Bella, A. Affronti, N. Dentini

25

P36 - Efficacia del sistema di rimozione extracorporeo di citochine Cytosorb sul controllo della coagulopatia acquisita nei pazienti sottoposti ad ECMO. Proposta di uno studio clinico randomizzato

F. Volpi, C. Todisco, R. Ciampichini, V. Beato, L. Quondam Girolamo, E. V. Manini, F. Mencarelli, F. Bocci, P. Sini, L. Pompili, C. Serra, I. Di Bella, A. Affronti, N. Dentini

25

P37 - Utilizzo intra e post operatorio di Cytosorb nel trattamento di un paziente con ECMO per IMA intraoperatorio da dissezione aortica di tipo A: case report

D. Trevisan, A. Campioli, N. D'Apollo, F. Zappi, M. Meli

CARDIOCHIRURGIA

27

P38 - Prima esperienza clinica di utilizzo di un nuovo sorbente in un paziente affetto da endocardite

A. Forti, V. Salandin, A. Vinciguerra, L. Menato, F. Marson, A. Farnia

27

P39 - Utilizzo di Cytosorb come "bridge therapy" nel trattamento di pazienti in condizioni di insufficienza epatica acuta post cardiocirurgia

D. Trevisan, F. Zappi, N. D'Apollo, M. Meli

28

P40 - Rimozione della bilirubina mediante cartuccia CytoSorb™ associata ad emodiafiltrazione in un caso di insufficienza epatica acuta post cardiocirurgia

F. Bettini, H. Kandil, C. Facciolo, A. Satriano, A. Ballotta

29

P41 - Efficacia e sicurezza di Cytosorb nel trattamento dell'iperbilirubinemia da insufficienza epatica: caso clinico pediatrico

G. Bottari, F. S. Taccone, M. Faggiolo, F. Galliani, E. E. Verrina, A. Moscatelli

AFERESI NEL PAZIENTE CRITICO

SEPSI II

30

P42 - Shock settico in paziente trapiantato di fegato trattato con filtro extracorporeo adsorbente: caso clinico

E. G. Porcile, M. Centanaro, C. Martello, F. Neri, A. Gratarola

30

P43 - Utilizzo di filtro extracorporeo adsorbente Cytosorb come terapia adiuvante nello shock da ischemia riperfusione: l'esperienza del nostro centro

E. G. Porcile, M. Centanaro, A. Pellizzari, A. Di Noto, M. Messina, A. Gratarola

31

P44 - Sistemi di purificazione ibrida possono migliorare lo stato settico nel paziente critico

F. Turani, A. Belli, S. Martini, S. Busatti, G. Barettin, M. Falco, F. E. Agrò

31

P45 - Controllo dello stato infiammatorio e miglioramento della condizione emodinamica in pazienti in shock settico mediante un nuovo sistema sorbente: la nostra esperienza clinica

A. Forti, V. Salandin, A. Vinciguerra, L. Menato, F. Marson, A. Farnia

32

P46 - Esperienza clinica dell'utilizzo extracorporeo di una resina ad alto assorbimento di citochine (Cytosorb®) in un caso di polmonite da legionella

F. M. Romito, M. Schievenin, F. Dimona

33

P47 - Effetti clinici dell'emodiafiltrazione associata ad emoadsorbimento con cartuccia CytoSorb™ in un caso di shock settico da *Escherichia Coli*

P. Raimondo, M. Melchionda, A. Favale, F. Greco, P. Dambruoso, B. Impiombato, C. Labriola

33

P48 - Cytosorb: una nuova terapia adiuvante nei pazienti in shock settico? La nostra esperienza

L. Lo Monaco, D. Palma, R. Tetamo

34

P49 - Stabilizzazione dei parametri emodinamici e di perfusione periferica e normalizzazione degli scambi respiratori e degli indici di flogosi nello shock settico dopo trattamento sequenziale con tecnica di emoperfusione ed emoadsorbimento. Case report

R. Resta, M. Debitonto, A. Abrescia, S. A. Baccaro, A. Cavuoto, F. Cito, A. Digerardo, L. Mazzilli, M. Vurchio, E. Fasanello

AFERESI NEL PAZIENTE CRITICO

27/01/2017 16.00-17.00

SEPSI I

Trial clinici: progetti in corso

P01 Protocollo e razionale per la valutazione in vivo della cartuccia CytoSorb™ in pazienti settici

Francesca PADERI, Mauro NERI, Chiara MANENTI, Fiorenza FERRARI, Massimo DE CAL, Claudio RONCO

IRRV, Dipartimento di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia

OBIETTIVO: La sepsi è una delle principali cause di mortalità nel mondo, ancora più elevata in presenza di insufficienza renale acuta, nella quale è richiesta la terapia sostitutiva renale continua (CRRT). Nel quadro settico vengono prodotte citochine pro- ed anti-infiammatorie il cui squilibrio porta al danno tissutale e d'organo. Recentemente, anche le angiopoietine sono state identificate come promotrici dell'infiammazione endoteliale e del peggioramento della sepsi. La terapia extracorporea di emoperfusione, tramite l'utilizzo di cartucce adsorbenti, offre una strada promettente per il trattamento di sepsi severa e shock settico. La struttura porosa dei letti adsorbenti contenuti nelle cartucce e il grado di adsorbimento cinetico possono essere studiati e modulati per rimuovere soluti specifici in base al loro peso molecolare. La cartuccia CytoSorb™ (Aferetica, Mirandola, Italy) è una di queste cartucce: essa contiene 10 grammi di copolimero polistirene-vinilbenzene ricoperto da polivinilpirrolidone e il suo volume di priming è di 120 ml. Mediante trattamenti extracorporei di purificazione del sangue con CytoSorb™ è possibile eliminare i fattori infiammatori, mantenendo nel contempo quelli antinfiammatori e limitando i danni cellulari. Precedenti studi in vivo sui ratti hanno dimostrato l'efficacia del CytoSorb™ nel ridurre la risposta infiammatoria e la mortalità negli animali a seguito di shock settico indotto da endotossine. In pazienti in coma cerebrale è stata dimostrata l'efficacia della cartuccia nella rimozione delle citochine infiammatorie IL-6 e TNF- α , ma non della IL-10. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare gli effetti della cartuccia applicata a trattamenti per pazienti settici, valutando la rimozione dei mediatori infiammatori e la riduzione degli effetti apoptotici e necrotici sulle cellule.

METODI: Saranno arruolati per questo studio 6 pazienti settici ammessi all'unità di cura intensiva dell'ospedale San Bortolo di Vicenza. Questo sarà uno studio clinico pilota, senza scopo di lucro. Il trattamento previsto sarà della durata di 24 ore e la cartuccia CytoSorb™ sarà applicata in serie prima dell'emofiltro in un circuito di emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH). I prelievi di sangue verranno effettuati pre- e post- cartuccia CytoSorb™ a 0, 1, 4, 8 e 24 ore (tempo di durata massima del trattamento). Il sangue prelevato (5 ml in EDTA) verrà processato entro 1 ora per ottenere il plasma. Verrà valutata la capacità di rimozione del CytoSorb™ sul plasma mediante misurazione della concentrazione IL-1 β , IL-6, TNF- α , Ang-2, e di quelle antinfiammatorie IL-10, Ang-1. La valutazione quantitativa verrà effettuata mediante saggio enzimatico (enzyme-linked immunosor-

bent assay, ELISA). Sarà valutato l'effetto citotossico del plasma dei pazienti arruolati su una linea monocitaria e su cellule tubulari renali, mediante misurazione dell'apoptosi e della necrosi cellulare al citofluorimetro.

RISULTATI: Questo studio si propone di verificare l'efficacia della cartuccia in questa coorte di pazienti. Analogamente a quanto visto nei ratti e nei pazienti in coma cerebrale, grazie alle sue caratteristiche chimiche fisiche, la cartuccia dovrebbe essere in grado di ridurre significativamente le citochine infiammatorie circolanti, ma non quelle anti infiammatorie. L'effetto selettivo di rimozione dei fattori promotori l'infiammazione, critici per la crisi settica, dovrebbe ridurre l'apoptosi e mortalità cellulare, migliorando la vitalità cellulare e preservando la funzionalità d'organo.

CONCLUSIONI: Le capacità del CytoSorb™ che verranno investigate in questo studio, saranno descrittive del suo utilizzo in clinica; la cartuccia potrebbe migliorare le condizioni dei pazienti, in particolare in presenza di insufficienza renale acuta, migliorando l'aspettativa di vita e la possibilità di continuare terapie mirate.

Trial clinici: progetti in corso

P02 Proposta di studio sulla clearance di rimozione delle citochine e sull'evoluzione clinica di pazienti affetti da MODS e shock settico

Marco FERI

U.O. Anestesia e Rianimazione, Azienda USL Toscana Sud Est, Ospedale S. Donato, Arezzo, Italia

OBIETTIVO: Recenti studi hanno mostrato come Cytosorb (Cytosorbents) possa rappresentare un valido supporto nelle disfunzioni d'organo, grazie alla rimozione di citochine, bilirubina e mioglobina. In aggiunta, l'esperienza preliminare del nostro centro con tale sistema ha evidenziato come sia in grado di rimodulare con efficacia la risposta infiammatoria in pazienti critici con disfunzione multi-organo (MODS) e shock settico, influenzando sull'outcome clinico. Sulla base del razionale evidenziato in letteratura e della nostra esperienza, abbiamo definito il protocollo per uno studio con una casistica più ampia, con l'obiettivo di verificare la capacità di ristabilire l'omeostasi dei mediatori infiammatori mediante la rimozione delle citochine in eccesso, attraverso il loro adsorbimento a largo spettro con il sorbente, utilizzato in emoperfusione, in serie a un trattamento di CRRT.

METODI: La raccolta dati in corso è propedeutica alla formulazione di uno studio multicentrico, riguardo pazienti in MODS e shock settico, non rispondenti alle terapie standard, trattati in modo tempestivo con Cytosorb in contemporanea a CRRT. Lo studio dovrebbe raggruppare le Terapie Intensive aderenti al gruppo Tuscany. L'obiettivo primario dello studio sarà chiarire se l'utilizzo tempestivo del sistema Cytosorb su tali pazienti sia in grado di ripristinare una omeostasi delle citochine sia infiammatorie (IL6)

che anti-infiammatorie (IL10). L'obiettivo secondario è la valutazione del miglioramento della condizione clinica, espressa attraverso la stabilizzazione dell'emodinamica, MAP e svezzamento dai farmaci vasoattivi, il miglioramento dello stato metabolico, ed eventuali altre concomitanti situazioni (riduzione Mioglobina, CK, Bilirubina). La nostra esperienza preliminare riguarda 4 pazienti, trattati in modo precoce con Cytosorb, in combinazione a trattamento di sostituzione renale, modalità CVVHDF (Prismaflex- Baxter), per 2 trattamenti consecutivi, pari complessivamente a 48h. La casistica dei pazienti è così suddivisa: 1 MODS e 3 Shock Settici di diversa eziologia. In tutti i pazienti, oltre agli usuali esami di laboratorio, sono state dosate le principali citochine (IL-6 e IL-10), ogni 12h durante il trattamento, per valutare la risposta infiammatoria dei pazienti e l'azione di Cytosorb nella sua modulazione. Tale protocollo sarà seguito dai centri coinvolti nell'ambito del presente studio.

RISULTATI: Tutti i pazienti hanno mostrato un rapido miglioramento emodinamico, associato all'abolizione della somministrazione di farmaci vasopressori. I dosaggi citochinici hanno mostrato bassi livelli per il paziente in MODS, che potrebbero essere indicativi di come un trattamento molto precoce sia in grado di abbattere la risposta citochinica attivata dai DAMPs. Nei pazienti con shock settico, si sono osservati invece elevati livelli citochine, in particolare in un caso da Morbo di Fournier aggravato da infezione polmonare, e il sistema ha mostrato elevata capacità di adsorbimento in soli due giorni di trattamento. In particolare, tanto maggiori erano i livelli di citochine all'inizio del trattamento depurativo, tanto maggiore e più efficiente è stata la rimozione. Sulla base di tali osservazioni, sono stati definiti gli endpoint dello studio e per tutti i pazienti tali parametri saranno monitorati e registrati per un'opportuna analisi statistica.

CONCLUSIONI: I casi preliminari mostrano l'efficace azione di Cytosorb nel controllare severi stati settici, modulando l'importante risposta infiammatoria, e favorendo anche il ripristino di una MAP fisiologica e l'abolizione di farmaci inotropi. La sua azione è tanto più efficace quanto più sono elevate le concentrazioni iniziali delle molecole tossiche e un suo utilizzo precoce potrebbe prevenire la inappropriata tempesta citochinica attivata dai DAMs. Cytosorb potrebbe essere un valido e semplice supporto nelle disfunzioni d'organo usato tempestivamente. La casistica preliminare è limitata e per questo sono necessarie ulteriori esperienze per confermare questi risultati.

Casi clinici

P03 Primo utilizzo di Cytosorb in un caso di meningite da *Streptococcus pneumoniae*. Case Report

Chiara PIETRAFITTA¹, Viviana DE ANGELIS¹, Francesca FRI-SARDI¹, Alessandro PETTINICCHIO¹, Angela ORSINI¹, Luca DORI², Francesca LEONARDIS¹

¹U.O.S.D. Terapia Intensiva, Roma, Italia; ²U.O.C. Malattie Infettive, Fondazione PTV - Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia

OBIETTIVO: L'infezione pneumococcica nel paziente splenectomizzato è gravata da elevata morbidità e mor-

talità. Infatti in questo tipo di pazienti le gravi forme di infezione da *streptococcus pneumoniae*, quali ad esempio la polmonite e la meningite, possono progredire rapidamente verso un quadro di sepsi. Nella patogenesi concorrono l'attivazione citochinica, il consumo di proteina C, proteina S ed antitrombina III e l'attivazione endoteliale. Oltre all'antibioticoterapia, in questi pazienti è particolarmente indicato il ricorso alle metodiche depurative extracorporee, per rimuovere i mediatori dell'infiammazione. CytoSorb (Cytosorbents) è un nuovo sorbente in grado di assorbire dal sangue intero citochine e altre molecole tossiche, coinvolte nelle disfunzioni d'organo e nella sepsi, e potrebbe essere una valida terapia in pazienti affetti da sepsi derivante da meningite. L'obiettivo di questo lavoro è di presentare la nostra prima esperienza di utilizzo di Cytosorb nel trattamento di un paziente con meningite da *Streptococcus pneumoniae*.

CASO CLINICO: Paziente di 40 anni, all'ingresso in PS si presentava con riferito malessere generalizzato e artralgia ai 4 arti; all'esame obiettivo presentava: cianosi facciale e temperatura corporea superiore ai 39°C. In anamnesi, si segnalava una splenectomia post traumatica. Dopo diversi esami batteriologici condotti, è stata diagnosticata una sepsi secondaria a meningite da *Streptococcus pneumoniae*. Il paziente al ricovero in TI presentava un quadro clinico in peggioramento, caratterizzato da: una severa instabilità emodinamica con necessità di supporto vasopressorio, in particolare, noradrenalina a 4 mcg/kg/min; ipertermia persistente e un importante stato infiammatorio, valutato attraverso il monitoraggio degli indici di flogosi, proteina C-reattiva (PCR) e procalcitonina (PCT), rispettivamente, pari a 176,3 e 485,88 ng/dl. Inoltre, presentava alterazioni metaboliche, con lattati pari a 7.8 mmol/l. In questa fase è stato calcolato il SOFA score del paziente è risultato essere pari a 13. Poche ore dopo il ricovero in TI, a fronte dello stato anurico, il paziente è stato sottoposto a trattamento renale sostitutivo, CRRT, (Prismaflex-Baxter) e, contemporaneamente, è stato applicato CytoSorb, in serie sul circuito presente, per 4 giorni consecutivi. Il primo ciclo ha avuto una durata di 12h, 17h il secondo, 24h il terzo e 15h il quarto. Sono stati registrati giornalmente, dopo ogni trattamento con Cytosorb, gli indici di flogosi e parametri emodinamici. La PCT partiva da valori molto alti, 485.88 ng/ml; si è successivamente ridotta, passando a 63.33 ng/ml dopo il primo ciclo, 23.91 ng/ml dopo il secondo, 11.94 dopo il terzo e 6 ng/ml al termine dell'ultimo trattamento. Analogamente, anche la PCR ha subito un calo fino a 136,41 ng/ml. A livello metabolico il paziente ha presentato un netto miglioramento dei lattati, i quali sono scesi a 1.9 mg/dl dopo i 4 cicli di trattamento. Dal punto di vista emodinamico, si è ottenuta una stabilizzazione della MAP e, parallelamente, una riduzione della necessità di somministrazione di farmaci inotropi, in particolare la noradrenalina al termine era 0.06 mcg/kg/min. Attualmente il paziente è ancora ricoverato, vigile e collaborante, tracheostomizzato in respiro spontaneo, emodinamicamente stabile. In attesa di trasferimento in struttura riabilitativa. Il sorbente ha permesso di ottenere un rapido miglioramento della condizione emodinamica, favorendo una drastica riduzione della necessità di farmaci inotropi-vasopressori. La PCT è scesa significativa-

mente nel corso dei 4 trattamenti, e anche lo stato metabolico si è stabilizzato. Questa rappresenta un'esperienza preliminare ma di estrema significatività perché mostra come Cytosorb possa rappresentare una valida terapia adiuvante anche nei casi settici derivanti da meningite. Sono comunque necessarie ulteriori esperienze cliniche.

Casi clinici

P04 Emodadsorbimento con Cytosorb® in un paziente in shock settico, valutazione dell'impatto macroemodinamico e microcircolatorio: un caso clinico

Samuele ZUCCARI¹, Claudia SCORCELLA¹, Roberta DOMIZI¹, Elisa DAMIANI¹, Mario D'AREZZO², Abele DONATI¹

¹Clinica di Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma, Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Ancona, Italia; ²SOD Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Dipartimento Gastroenterologico e dei Trapianti, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti UNIVPM, Ancona, Italia

OBIETTIVO: Descrivere gli effetti della terapia emodepurativa mediante Cytosorb® in un paziente in shock settico in termini di emodinamica, fabbisogno di amine e caratteristiche del microcircolo sublinguale.

CASO CLINICO: Maschio 70 anni, post-operatorio di peritonite da perforazione di ansa intestinale e fistolizzazione cutanea dell'ansa. Il paziente entrava in ICU con emodinamica sostenuta da noradrenalina a 0,04 µg/kg/min, oligo-anurico, inizialmente responsivo a riempimento volemico e infusione continua di furosemide 50mg/die. Si poneva diagnosi di shock settico. Si prelevavano emocolture, urinocoltura, broncoaspirato, coltura del materiale proveniente dai drenaggi addominali. Si impostava terapia antibiotica empirica con Meropenem 1000mg x3, Tigeciclina 50mg x2, Fluconazolo 400mg. Si impostava monitoraggio emodinamico mini-invasivo con PiCCO2®. Si rilevava: CI 1,68 L/min/m², GEDI 558 ml/kg, SVRI 3522 dynes-sec/cm⁵/m², ELWI 7 ml/kg. Dopo fluid challenge e riempimento volemico con cristalloidi e gelatine si impostava la noradrenalina a 0,40 µg/kg/min, con miglioramento dell'indice cardiaco. Nelle 24h successive peggioramento del quadro emodinamico, con ipotensione persistente nonostante riempimento volemico (PAM 55 mmHg) che rendeva necessario aumentare l'infusione di noradrenalina a 0,65 µg/kg/min. Dalle colture dei drenaggi addominali si evidenziava: Candida Albicans, Pseudomonas Aeruginosa e Klebsiella Pneumoniae, questi ultimi sensibili soltanto alla Colistina. Si impostavano pertanto Colistina 1000000UI x2/die, si manteneva il Fluconazolo. Il paziente, anurico, iniziava trattamento con CVVHD, anticoagulazione del circuito con Citrato di calcio. Si eseguivano dosaggi basali delle citochine: IL1 10,4 pg/ml, IL6 5300 pg/ml, IL8 279 pg/ml, IL10 57,2 pg/ml, TNFalpha 41,7 pg/ml. Si eseguiva valutazione del microcircolo sublinguale con tecnica IDF (incident dark-field imaging) non invasiva che descriveva alterazione della densità microvascolare: Total Vessel Density (TVD) 15,07mm/mm², Perfused Vessel Density (PVD) 12,5 mm/mm² e della qualità del flusso: Mean Flow Index (MFI) 2. Considerati i livelli elevati di citochine, si implementava terapia emodepurativa con aggiunta di cartuccia Cytosorb® per emoadsorbimento. Dopo 6 ore di trattamento

con Cytosorb® un nuovo dosaggio evidenziava una riduzione della concentrazione plasmatica delle citochine IL1 4 pg/ml, IL6 139 pg/ml, IL8 75,3 pg/ml, IL10 29 pg/ml, TNFalpha 17,4 pg/ml. Al miglioramento dei parametri macroemodinamici (IC 2,31 L/min/m², GEDI 579 ml/kg, SVRI 3000 dynes-sec/cm⁵/m², ELWI 7 ml/kg) si riduceva il dosaggio di noradrenalina a 0,4 µg/kg/min, si evidenziava un miglioramento dei parametri microcircolatori, TVD 15m m/mm², MFI 2,58, PVD 13,69 mm/mm². A distanza di 24h si eseguiva un nuovo ciclo depurativo con Cytosorb® della durata di 6h e si documentava una ulteriore riduzione dei dosaggi delle citochine plasmatiche IL1 4 pg/ml, IL6 6,35 pg/ml, IL8 39,2 pg/ml, IL10 18,9 pg/ml, TNFalpha 11,2 pg/ml e il fabbisogno di noradrenalina era ulteriormente sceso a 0,04 µg/kg/min. I parametri macroemodinamici erano i seguenti IC 2,8 L/min/m², GEDI 691 ml/kg, SVRI 2180 dynes-sec/cm⁵/m², ELWI 6 ml/kg. L'analisi del microcircolo sublinguale evidenziava un ulteriore miglioramento della qualità del flusso MFI 2,75 e un aumento della densità microvascolare TVD 17,8 mm/mm², PVD 16,72 mm/mm². Dopo 48 h di trattamento con CVVHD si assisteva a ripresa di diuresi spontanea e si sospendeva l'infusione di noradrenalina per stabilità emodinamica, PAM 80mmHg.

CONCLUSIONI: Questo caso ha confermato l'ottima capacità della cartuccia Cytosorb® di rimuovere citochine pro e anti-infiammatorie dal torrenne circolatorio. Dopo due cicli di trattamento di emoadsorbimento si è assistito inoltre a miglioramento dello status emodinamico del paziente in termini di parametri sistemici e microcircolatori.

Casi clinici

P05 Trattamento extracorporeo con Cytosorb in area critica. La nostra esperienza nello shock settico

Carlo CONIGLIO¹, Vittorio DALMASTRI², Lucia STALTERI², Melissa BALLARINI³, Claudio ORSI², Valentina DEMELAS², Aimone GIUGNI¹, Jessica GARCIA⁴, William PULGA⁴, Gaetano LA MANNA², Giovanni GORDINI¹

¹U.O. Rianimazione e Emergenza Territoriale 118, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna, Bologna, Italia; ²U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia; ³UO DATeR Dialisi e Ambulatori, AUSL Bologna, Bologna, Italia; ⁴Aferetica, Mirandola, Italia

OBIETTIVO: La mortalità complessiva per sepsi in pazienti critici rimane elevata nonostante si stia registrando un miglioramento legato alla diffusione dei protocolli di gestione dello shock settico. I pazienti ad elevatissimo rischio sono quelli ricoverati in area critica per traumatismi maggiori, postoperatori, cardiocirurgici etc. che, durante la degenza, non evidenziano un quadro palese di shock settico, ma che progrediscono precocemente con danno renale acuto (AKI) e sepsi, spesso a partenza polmonare. La gestione di tali pazienti deve essere precocemente valutata in via multidisciplinare, rianimatoria, nefrologica ed infettivologica, in quanto presenta tuttora la difficoltà relativa alla decisione di "se" e "quando" iniziare una terapia extracorporea, in assenza di indicazioni precise. In tale ambito, l'utilizzo di una nuova terapia extracorporea per la rimozione ad ampio spettro dei mediatori

infiammatori, potrebbe essere utile per la regolazione dei picchi flogistici citochino-mediati, caratterizzante le fasi precoci della sepsi e dello shock settico. Si discute in questo lavoro un caso clinico di un paziente trattato con Cytosorb, associato a terapia in emofiltrazione continua, che ha dato esito favorevole in termini di sopravvivenza.

CASO CLINICO: Il paziente giungeva in rianimazione in seguito a incidente stradale, con trauma addominale, lacerazione della milza e perforazione intestinale oltre a politrauma scheletrico. Sottoposto a intervento di splenectomia, confezionamento di digiunostomia, colostomia e terapia antibiotica ad ampio spettro, sviluppava shock settico in 6a giornata, trattato con i normali protocolli, ottenendo relativa stabilizzazione emodinamica, clinica e biochimica. Nei giorni successivi, il paziente sviluppava danno renale acuto con oligoanuria, per cui necessitava di terapia di supporto renale con emofiltrazione in continuo. In 11esima giornata si registrava un nuovo peggioramento dei parametri emodinamici e biochimici, riconducibile a shock settico, per cui necessitava di notevole incremento della posologia di amine (noradrenalina e adrenalina, rispettivamente 15 e 5 $\mu\text{g/kg/min}$) e veniva collegialmente indicato trattamento con Cytosorb, aggiunto alla CVVH già in corso. Venivano completati 2 cicli consecutivi di 24h ciascuno. L'efficacia della terapia in termini di regolazione citochinica veniva monitorizzata tramite il dosaggio giornaliero di IL-6 e IL-8. Durante il trattamento, si è osservato un rapido miglioramento emodinamico. Il paziente presentava prima del trattamento CI e SVRI, rispettivamente di 2.9 l/min e 1174 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$. Dopo 24h dall'inizio, tali parametri sono migliorati, passando rispettivamente a 4.1 l/min e 1663 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$. Parallelamente, le amine sono state nettamente ridotte dopo 24h di trattamento in 12esima giornata, per sospenderle definitivamente in 15esima giornata. Dal punto di vista infiammatorio, la PCT, con un picco precedente al trattamento, si riduceva progressivamente fino a 19.8 ng/ml, per poi continuare a scendere fino a rientrare nei limiti fisiologici. Le citochine monitorate, IL-6 e IL-8, all'inizio del trattamento erano rispettivamente pari a 138 e 137 pg/ml. Durante il trattamento, si è osservata una loro riduzione, passando, dopo 48h, rispettivamente a 17.1 e 65 pg/ml. La nota correlazione tra la concentrazione di citochine infiammatorie ed antinfiammatorie e la mortalità dei pazienti critici con sepsi ha indotto a ritenere utile la terapia extracorporea, in quanto finalizzata alla rimozione di tali mediatori flogistici, in assenza tuttora di indicazioni relative alla tempistica di approccio ed alla tecnica extracorporea più efficiente. In tale panorama, l'utilizzo della emoperfusione con Cytosorb appare estremamente interessante, in quanto anche associabile in contemporanea a CVVH e per la sua particolare efficacia in termini di rimozione ad ampio spettro di mediatori specifici della sepsi.

Casi clinici

P06 Trattamento dello shock settico refrattario nel paziente pediatrico con strategia di depurazione extracorporea combinata

Gabriella BOTTARI¹, Fabio S. TACCONE², Flavia MONTANARI¹, Patrizia GARAVENTA³, Enrico E. VERRINA³, Andrea MOSCATELLI¹

¹UOSD Rianimazione Neonatale e Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; ²Department of Intensive Care, Hopital Erasme, Bruxelles, Belgio; ³UOSD Dialisi, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

OBIETTIVO: Lo shock settico e la disfunzione multiorgano rappresentano oggi la prima causa di morte pediatrica, nonostante l'avanzamento delle conoscenze nelle terapie. Numerosi studi hanno evidenziato come un elevato livello di citochine pro- e anti-infiammatorie si correli con elevata mortalità nel paziente in shock settico; questo ha condotto ad ipotizzare un potenziale beneficio delle tecniche di depurazione extracorporea in questo ambito. Tuttavia, ad oggi, solo pochi dati sono presenti in letteratura sull'efficacia della depurazione extracorporea nello shock settico pediatrico. L'approccio terapeutico presentato è basato su una strategia combinata condotta mediante CRRT sfruttando l'effetto sinergico tra filtri "high cut-off" (HCO) Septex®, caratterizzati da pori di dimensioni maggiori rispetto ai filtri convenzionali, e la colonna ad assorbimento (CO) Cytosorb®, caratterizzata da elevata superficie con capacità di assorbimento diretto di citochine e altri mediatori dell'infiammazione.

METODI: Analisi retrospettiva di tre pazienti trattati con depurazione extra-corporea per shock settico refrattario. L'outcome valutato a posteriori è stata una riduzione $\geq 50\%$ della concentrazione dell'inotropo e/o del vasopressore dall'inizio del trattamento di depurazione extracorporea. Gli outcome secondari valutati sono stati la mortalità a 28 giorni, i giorni di degenza in terapia intensiva, i valori di proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT) e i lattati al tempo 0 (T0) a 24 ore (h), 48 h e 72 h.

RISULTATI: In due dei tre pazienti analizzati (età 14 [12-16] anni) è stata osservata una riduzione $\geq 50\%$ dell'inotropo/vasopressore tra valori base e a 72 ore dall'inizio del trattamento. Nel terzo paziente, tale riduzione è stata pari al 40%. I valori di PCR, PCT e Lattati sono passati da 11.5 [10.6-13.6] a 11.9 [9.8-13.0] mg/dl, da 12.4 [12.0-65.0] a 6.1 [6.0-12.0] ng/ml, e da 78 [43-97] a 17 [13-35] mg/dl, rispettivamente, tra valori base e 72 ore dall'inizio del trattamento. Uno dei 3 pazienti è sopravvissuto a 28 giorni dall'ammissione con degenza di 10 giorni. Le cause di decesso sono state di tipo respiratorio a 15 giorni dallo shock settico nel primo paziente e di disfunzione multi-organo nel secondo.

CONCLUSIONI: L'approccio descritto si propone di potenziare i benefici clinici già noti della CRRT sul fluid overload e l'equilibrio acido-base nel paziente in shock settico. Studi a più vasta scala che possano valutare l'impatto di tale approccio nell'azione terapeutica per lo shock settico pediatrico sono necessari.

INSUFFICIENZA EPATICA

Sperimentazione *in vitro*

P07 Rimozione di bilirubina mediante un nuovo sistema sorbente: quantificazione e cinetica *in vitro*

Stefano FAENZA ¹, Elena MANCINI ², Davide RICCI ², Claudia GEMELLI ³, Aurora CUOGHI ^{3,4}, Stefania MAGNANI ⁵, Mauro ATTI ⁵

¹Dipartimento di Chirurgia, Terapia Intensiva e Trapianto, Bologna, Italia; ²Dipartimento di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; ³Science and Technology Park for Medicine, Mirandola, Italy; ⁴Department of Diagnostic, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁵Aferetica, Bologna, Italia

OBIETTIVO: Un nuovo sorbente (Cytosorb, Cytosorbents USA), basato su una resina altamente biocompatibile e in grado di rimuovere molecole idrofobiche fino a 55 kDa, potrebbe rappresentare un valido supporto nelle disfunzioni d'organo attraverso la rimozione di citochine e altre molecole direttamente dal sangue. Al momento, i sistemi extracorporei per questo scopo sono basati principalmente su plasma-adsorbimento. L'obiettivo del presente studio *in vitro* è finalizzato alla verifica della cinetica di rimozione della bilirubina da parte di questo sorbente, inclusa la sua forma coniugata all'albumina.

METODI: Sono stati condotti tre esperimenti *in vitro*. Gli esperimenti 1 e 2 sono stati realizzati utilizzando soluzioni equimolari di Albumina-Bilirubina, contenente di conseguenza solamente bilirubina fortemente legata all'albumina (elevata costante di associazione 9.5×10^7 M⁻¹), per verificare la rimozione di soluti legati a proteine. Un terzo esperimento, della durata di 24 ore, è stato condotto simulando le condizioni cliniche, sfruttando una soluzione con elevata concentrazione di bilirubina e bassa di albumina, col fine di studiare la cinetica di e il mass balance di rimozione. Le soluzioni sono state fatte ricircolare a 100 ml/min in un circuito contenente Cytosorb. I campioni sono stati raccolti prima e dopo la cartuccia a differenti tempistiche, conservati al riparo dalla luce ed analizzati immediatamente dopo l'esperimento per evitare la degradazione della bilirubina. La concentrazione di bilirubina è stata analizzata mediante metodo spettrofotometrico ($\lambda=455$ nm) mentre per l'albumina è stato adottato un kit commerciale.

RISULTATI: Gli esperimenti hanno mostrato la capacità del sistema di rimozione di bilirubina, con minima perdita di albumina. Gli esperimenti 1 e 2 hanno dimostrato la capacità di adsorbimento di soluti legati a proteine: in questa condizione la rimozione di bilirubina è possibile rompendo il forte legame con l'albumina. L'esperimento 3 ha evidenziato un adsorbimento di bilirubina di 2.499 mg in 24h, equivalente alla totale rimozione dal sangue di bilirubina in un paziente di 70 kg con una concentrazione iniziale di 49,98 mg/dl. La maggior parte della riduzione è avvenuta nelle prime 10 ore, mostrando comunque una continua capacità di purificazione fino al termine dell'esperimento; d'altro lato c'è stata una minima perdita di albumina (<1,5%). Non si è osservato il rilascio della bilirubina adsorbita.

CONCLUSIONI: Questo studio mostra l'efficace rimozione di bilirubina, senza nessuna rimozione significativa di albumina, la capacità della resina di rompere il forte legame Albumina-Bilirubina e di adsorbire irreversibilmente la bilirubina. Cytosorb può pertanto rappresentare un valido e semplice supporto nelle disfunzioni d'organo, inclusa la disfunzione epatica, senza necessità di lavorare su plasma. Studi *in vivo* sono in corso per confermare questi risultati.

Trial clinici: risultati

P08 Analisi della capacità depurativa di differenti metodiche nei confronti di Bilirubina e Acidi Biliari

Ivano RIVA ¹, Cristina FREDDI ², Daniela FERRARI ³, Silvia SOFFIA ¹, Federica ROTTOLI ¹, Patrizia TRIVELLA ¹, Mohamed AMER ¹, Tino M. VALETTI ¹, Gianmariano MARCHESI ¹

¹Anestesia 3 T.I. Adulti, Dipartimento Anestesia e Rianimazione ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia; ²Laboratorio Analisi, Dipartimento Med di Laboratorio ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia; ³Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

OBIETTIVO: La tossicità della Bilirubina nell'adulto non è rilevante, almeno per quanto riguarda il SNC. Tuttavia la stasi biliare severa può determinare un prurito incoercibile che si può associare ad un'insufficienza renale dovuta soprattutto alla tossicità degli Acidi Biliari. Per tale motivo, la rimozione di molecole accumulate nell'organismo in caso sia di stasi biliare acuta che di insufficienza epatica può rappresentare una strategia terapeutica utile almeno come bridge al trapianto di fegato od alla remissione dell'evento acuto. L'identificazione della metodica più efficace tra quelle disponibili è lo scopo del presente confronto.

METODI: Sono stati valutati *in vivo* i risultati della depurazione effettuata con le metodiche MARS-Gepa, Prometheus-Fresenius, CPFA-Bellco, Cytosorb-Aferetica e PAP-Braun, proposte per la depurazione di Bilirubina, Acidi Biliari e più in generale di molecole tossiche. In tutti i casi sono stati valutati, in corso di trattamento, la concentrazione di Bilirubina Totale e Diretta e degli Acidi Biliari Totali sia sul siero del paziente che, soprattutto, sul plasma prima e dopo il sistema di rimozione costituito da uno (CPFA, PAP, Cytosorb) o due adsorber posti tra loro in serie (Prometheus e MARS), calcolando sia la sottrazione per unità di tempo che quella complessiva del trattamento. Tale scelta è determinata da un lato dall'incapacità della sola concentrazione plasmatica del paziente di dare indicazioni circa l'efficacia depurativa, dall'altro dalla diversa durata nel tempo dei devices considerati, perché gli adsorber esauriscono in tempi diversi la loro capacità di rimozione delle molecole. Prelievi effettuati ad orari prestabiliti a monte ed a valle dell'adsorber hanno permesso di costruire le curve di decadimento del rendimento ed identificare sia il tempo massimo di efficacia che la rimozione totale di massa dell'intero trattamento.

RISULTATI: Sono stati considerati i risultati di 39 trattamenti. La durata della capacità adsorbente è stata di 4-6 ore per tutti i sistemi ad eccezione di Cytosorb che ha proseguito, sia pure con intensità decrescente, la sua capacità di rimozione per 24 ore senza mai mostrare rilascio di Bilirubina o Acidi biliari, fenomeno che invece avviene con altri adsorber una volta raggiunta la saturazione. La capacità di rimozione della Bilirubina per trattamento è risultata di 571 ± 69 mg (1.4 ± 0.4 /min) per MARS, 613 ± 255 mg (2.0 ± 0.4 /min) per Prometheus, 607 ± 123 mg (2.0 ± 0.2 /min) per PAP, 472 ± 148 mg (1.4 ± 0.5 /min) per CPFA, 1888 ± 524 mg (1.3 ± 0.4 /min) per Cytosorb. Quest'ultimo risultato è da attribuire all'ampia superficie adsorbente ed alla lunga durata di efficacia dell'adsorber. Inoltre l'impiego in modalità emoperfusiva rende estremamente semplice il montaggio del circuito, posto in serie ad un qualunque sistema di CRRT; anche la libertà di scelta del sistema di anticoagulazione, compreso il citrato, rappresenta certamente un vantaggio. Una variabilità importante è invece risultata nei confronti degli Acidi Biliari, verosimilmente a causa della diversa composizione della miscela circolante con diversa affinità per l'adsorber. Molta attenzione deve essere posta al priming iniziale perché la formazione di bolle aeree nel contesto del dispositivo può ridurre notevolmente la superficie adsorbente e conseguentemente limitarne l'efficacia.

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza Cytosorb si è dimostrato la metodica più performante per la rimozione di Bilirubina ed Acidi Biliari, di facile applicazione ed in ultima analisi con un rapporto costo/beneficio più favorevole.

Casi clinici

P09 Rimozione *in vivo* di bilirubina mediante un nuovo sorbente: case report

Stefano FAENZA¹, Antonio SINISCALCHI¹, Elisabetta PIERUCI¹, Davide RICCI², Elena MANCINI²

¹Dipartimento delle Insufficienze d'Organo e dei Trapianti, Bologna, Italia; ²Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione; Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

OBIETTIVO: CytoSorb (Cytosorbents) è un nuovo sorbente, basato su una resina altamente biocompatibile, in grado di adsorbire dal sangue intero citochine e altre molecole tossiche, coinvolte nelle disfunzioni d'organo e nella sepsi. L'applicazione *in vitro* ha dimostrato buone capacità di rimozione della bilirubina sia nella forma libera, fortemente legata all'albumina, che in quella coniugata all'acido glucuronico, senza nessuna perdita significativa dell'albumina.

CASO CLINICO: Presentiamo il caso di un paziente di anni 66, affetto da cirrosi epatica HCV-relata complicata da HCC, già sottoposto a TACE, inserito in lista trapianto (MELD 10) e sottoposto ad un primo trapianto epatico da donatore a cuore non battente. In sala operatoria, una sindrome da post-riperfusion ha portato alla necessità di sostegno emodinamico massimale (adrenalina e noradrenalina ad elevate dosi), acidosi metabolica severa non responsiva al trattamento, iperlattacidemia (pH= 7,03, lattati= 176,8 mg/dL), ipernatriemia (Na+= 153 mEq/L) ed insufficienza renale acuta. Il giorno suc-

cessivo, il paziente è stato ritrapiantato in urgenza in seguito a Primary Non-Function. Il paziente presentava grave sindrome disfunzionale dopo il secondo trapianto, con insorgenza di sepsi da *Enterobacter Cloache* (Pct= 70 ng/ml, PCR= 11 mg/dl), insufficienza renale acuta associata ad una marcata citolisi (Mioglobina= 23.118 ng/ml, CPK= 12.508 U/L) ed insufficienza epatica con iperbilirubinemia (Bilirubina= 53,06 mg/dl). Il paziente è stato sottoposto a trattamento renale sostitutivo (CVVHDF, Prismaflex-Baxter) e a mirato trattamento antibiotico, e si è deciso di applicare CytoSorb, in serie sul circuito presente, per 4 giorni consecutivi. Al termine del trattamento, i livelli di bilirubina si sono ridotti da 53 a 23,49 mg/dl; successivamente si è verificata una ripresa della funzionalità epatica che ha portato alla diminuzione dei valori nei giorni seguenti fino a 4,07 mg/dl. Anche la concentrazione di mioglobina ha mostrato un netto ritorno alla normalità. Parallelamente, il paziente è uscito dalla condizione di shock settico, con sospensione degli inotropi già al secondo giorno di trattamento, e miglioramento degli indici di flogosi. Questo caso conferma l'efficace adsorbimento di Bilirubina del sistema anche *in vivo*, che unito alla rimozione di citochine e dei prodotti della citolisi ischemica, riportati in letteratura, sembrano favorire la ripresa funzionale epatica. CytoSorb può rappresentare un semplice supporto nell'insufficienza epatica grave iperbilirubinemia. Ulteriori applicazioni sono in corso per confermare questi risultati.

Trial clinici: progetti in corso

P10 Protocollo di Studio BILIVER: 'Bilirubin Removal with a New Sorbent in Liver Failure'

Stefano FAENZA

Dipartimento delle Insufficienze d'Organo e dei Trapianti, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

OBIETTIVO: Molteplici studi hanno dimostrato la capacità di un nuovo sorbente, Cytosorb, nell'adsorbire con efficacia dal sangue mediatori dell'infiammazione, in pazienti affetti da SIRS, sepsi e shock settico. Inoltre, tale sorbente è in grado di rimuovere altre molecole tossiche coinvolte in disfunzioni d'organo, tra cui la bilirubina e gli acidi biliari. Abbiamo condotto uno studio *in vitro*, per verificare la capacità di adsorbimento di bilirubina, sia nella sua forma coniugata che non-coniugata, ossia fortemente legata a proteine plasmatiche, come l'albumina. Lo studio ha dimostrato l'efficace rimozione di bilirubina, senza nessuna rimozione significativa di albumina, la capacità della resina di rompere il forte legame albumina-bilirubina e di adsorbire irreversibilmente la bilirubina. A seguito dei risultati *in vitro*, abbiamo definito il protocollo di uno studio *in vivo* sull'utilizzo di Cytosorb in molteplici condizioni di iperbilirubinemia, col fine di verificare la congruità dei risultati *in vitro* e valutare gli outcome clinici.

METODI: Lo studio *in vivo* sarà di tipo osservazionale e prevedrà il reclutamento di 50 pazienti. La popolazione di studio individuata include pazienti con disfunzioni epatiche iperbilirubinemiche (> 20 mg/dl), sia di origine acuta (Acute Liver Failure) che cronica riacutizzata (Acute on Chronic Liver Failure), i quali saranno reclutati all'ammissione o durante la degenza in Terapia Intensi-

va. Verranno esclusi dallo studio pazienti di età inferiore a 18 anni, con gravidanza in atto e con comorbidità che determinano una breve prognosi. Il trattamento con Cytosorb dovrà iniziare in tempi brevi dal reclutamento del paziente, e sarà effettuato sia in contemporanea a CRRT o in emoperfusione isolata. Il trattamento con CRRT può essere iniziato precedentemente o contemporaneamente all'applicazione del sorbente, e può essere realizzata sia con eparina che con citrato. Il trattamento con la cartuccia, della durata di 24 h, sarà ripetuto da un minimo di 2 a un massimo di 7 giorni consecutivi, fino alla ripresa della funzionalità epatica. L'endpoint primario riguarda la valutazione dell'efficacia della cartuccia per la rimozione di bilirubina, acidi biliari e citochine, nello scompenso epatico acuto e cronico, attraverso la valutazione della cinetica di rimozione e del mass balance. L'endpoint secondario riguarda la valutazione degli effetti della depurazione sulla condizione clinica del paziente, in particolare, la ripresa della funzionalità epatica (enzimi epatici, fattori della coagulazione, lattati), il miglioramento dei parametri cardiocircolatori (MAP, FE, SOFA score cardiaco) e la riduzione della necessità di farmaci inotropi. I prelievi per la valutazione dell'endpoint primario, saranno effettuati pre e post cartuccia, al tempo basale, dopo 4 h, 12 h, 24 h, per ogni ciclo di trattamento, fino alla rimozione definitiva del device. Per l'endpoint secondario saranno effettuati prelievi sistemici giornalmente e valutazioni della condizione emodinamica per tutta la durata di ricovero. Si procederà alla registrazione anche di ulteriori parametri, quali: giorni di degenza in ICU, giorni di ricovero in ospedale, sopravvivenza a 28 giorni.

RISULTATI: Tutti i dati raccolti saranno registrati in un portale dedicato allo studio. Si studierà il Mass Balance di rimozione della Bilirubina e delle Citochine analizzate.

CONCLUSIONI: Cytosorb potrebbe rappresentare un valido e semplice sistema di supporto nelle disfunzioni epatiche e, in generale, nelle disfunzioni d'organo, grazie alla capacità di rimozione di citochine e bilirubina e, con il presente studio, intendiamo verificare tale applicazione clinica.

Casi clinici

P11 Efficacia della rimozione di bilirubina mediante Cytosorb in un caso di insufficienza epatica post-traumatica

Manlio C. C. MECA, Emiliano GAMBERINI, Mario PICCINNO, Giulia AMADORI, Luca BISSONI, Laura TIRINCANTI, Vanni AGNOLETTI

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione, Dipartimento Grandi Traumi, Ospedale Maurizio Bufalini, Cesena, Italia

OBIETTIVO: Lo scopo della presente ricerca è descrivere la nostra esperienza nell'utilizzo di un nuovo presidio per la rimozione della bilirubina in un paziente affetto da disfunzione epatica secondaria a trauma addominale: dall'analisi della letteratura emerge che Cytosorb, una cartuccia sviluppata per adsorbire molecole idrofobiche direttamente su sangue intero, *in vitro* mostra una considerevole efficacia nella rimozione della bilirubina, senza determinare significativa perdita di albumina.

CASO CLINICO: Un paziente di 35 anni, vittima di trauma della strada ad elevata energia, viene trasferito presso il Trauma Center di Cesena; presenta un gravissimo trauma toraco-addominale e frattura aperta di bacino: ISS (Injury Severity Score) 66. In emergenza viene effettuato packing per estesa lacerazione epatica e posizionato REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta) in zona 2 aortica (dall'emergenza del tri-pode celiaco all'origine dell'arteria renale più caudale); viene confezionata laparostomia e, per persistente instabilità emodinamica, embolizzazione dell'arteria epatica destra. Dopo 72 ore viene effettuata revisione chirurgica con chiusura della laparostomia e riparazione di breccia diaframmatica. Il sovvertimento della citoarchitettura epatica secondario all'insulto traumatico, la necrosi del parenchima successivo alla embolizzazione, l'alterazione del transito gastrointestinale si associano a una insufficienza epatica con elevazione stabile della bilirubina totale e diretta, iperammoniemia, insufficienza renale e prolungamento del tempo di protrombina (MELD score 30 – Model for End Stage Liver Disease); il quadro clinico si associa a encefalopatia di grado IV della classificazione di West Haven. In letteratura traumatologica non sono chiari i limiti di iperbilirubinemia oltre i quali iniziare la rimozione extracorporea di bilirubina: non disponendo di MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System Management) o single-pass albumin dialysis (SPAD), e non sussistendo le indicazioni per il trasferimento in un centro di riferimento trapiantologico epatico decidiamo di contenere l'elevazione della bilirubina e della iperammoniemia ai fini di modulare il danno neurotossico. Per insufficienza renale clinico-laboratoristica intraprendiamo CRRT (continuous renal replacement therapy) in modalità CVVHDF "continuous veno-venous hemodiafiltration": anticoagulazione del circuito con citrato per l'elevato rischio emorragico. In serie al circuito per emodiafiltrazione viene montata una cartuccia di Cytosorb, mantenuta in sede per 24 ore; il trattamento viene prolungato per 48 ore consecutive montando una ulteriore cartuccia. Al termine di detto periodo il paziente è andato incontro a un significativo miglioramento delle condizioni neurologiche (grado da 4 a 2 della classificazione di West Haven). Durante il trattamento, in 36 ore è stata registrata una riduzione della bilirubina totale da 10,2 a 5,8 mg/dl e dell'ammoniemia da 80 a 36 μ mol/L. Nel nostro centro abbiamo esperienza con altri presidi per la rimozione della bilirubina e degli acidi biliari, basate sul principio della plasma separazione e perciò più complesse rispetto alla tecnica descritta. In conclusione, abbiamo constatato una riduzione significativa della concentrazione sierica di bilirubina e ammoniemia quando la cartuccia di Cytosorb viene applicata in serie rispetto ad un circuito per emodiafiltrazione. Un uso più estensivo della metodica, e la titolazione delle concentrazioni di bilirubina e acidi biliari a monte e a valle della cartuccia permetterebbe di suffragare con ulteriori dati queste osservazioni preliminari. Nondimeno il nuovo device, implicando un priming di facile e agevole esecuzione, montato in serie su un circuito di CRRT preassemblato, viene favorevolmente accettato dagli operatori che non osservano un significativo incremento dell'onere di lavoro connesso al suo impiego.

Casi clinici

P12 Utilizzo di Cytosorb in combinazione a CVVHDF nell'insufficienza epatica acuta a diversa eziologia: case series

Bruno BALICCO¹, Veronica BELTRAMELLI¹, Maria Luigia PIZ-ZABALLA¹, Tommaso LADDOMADA², Stefano MUTTINI², Giorgio GALLIOLI²

¹Servizio di Anestesia e Rianimazione, Policlinico San Marco, Zingonia, Italia; ²Servizio di Anestesia e Rianimazione, ASST Vimercate, Vimercate, Italia

OBIETTIVO: L'insufficienza epatica acuta è caratterizzata dal rapido deterioramento della funzione epatica con il possibile sviluppo di encefalopatia, coagulopatia, iperbilirubinemia, insufficienza renale, sepsi con il rischio di disfunzione multiorgano. Sono disponibili dei trattamenti sostitutivi, temporanei, da utilizzare sia come ponte al trapianto sia come supporto alla rigenerazione spontanea del fegato. In questo contesto, Cytosorb (Cytosorbents) è una nuova cartuccia in grado di depurare il sangue intero da citochine, mioglobina e bilirubina e potrebbe rappresentare una valida terapia extracorporea nelle disfunzioni epatiche acute.

METODI: Presentiamo i risultati di 4 pazienti affetti da insufficienza epatica acuta da diversa eziologia: intossicazione da paroxetina, secondaria a shock settico, post resezione epatica maggiore. A causa di un coinvolgimento renale tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento renale sostitutivo in modalità CVVH e CVVHDF (Prismaflex; Multifiltrate; anticoagulazione con eparina o calcio citrato) sulle cui apparecchiature è stato installato in serie il filtro Cytosorb. Cytosorb, costituito da polimeri biocompatibili, ha una durata di assorbimento fino a 24 ore. La funzionalità epatica è stata valutata con esami ematici standard. I due pazienti post chirurgici sono stati studiati con un protocollo che prevede il dosaggio della bilirubina pre- e post-Cytosorb ogni 3 ore per costruire la relativa curva di eliminazione e attraverso la clearance del verde di indocianina, misurata con l'apparecchiatura Limon (Getinge), all'i-

nizio del trattamento e ogni 12 ore utilizzando come variabili il Plasma Disappearance Rate (PDR) e il tasso di Ritenzione a 15 minuti (R15). Tutti i pazienti sono stati trattati con una media di due filtri Cytosorb.

RISULTATI: Nelle prime 24 ore di terapia la riduzione complessiva della bilirubina plasmatica è stata del 39,9%. Nel paziente con intossicazione da paroxetina l'utilizzo di un ulteriore filtro ha permesso una riduzione del 34,9% ed è stato dimesso dalla terapia intensiva in discrete condizioni con un valore di bilirubina pari all'ultimo registrato alla fine del trattamento Cytosorb. Nel paziente settico la riduzione della bilirubina nelle prime 24 ore è stata del 48,7%; il suo outcome sfavorevole sarebbe da imputarsi all'utilizzo del filtro nella fase di insufficienza multiorgano dello shock. Nei due pazienti post chirurgici è da notare una netta riduzione della bilirubina nelle prime 6 ore di trattamento (rispettivamente 62,5% e 36,5%) con una lenta e graduale riduzione nelle ore successive. In 48 ore si è registrato un miglioramento del 109% nei valori del PDR e una riduzione del 35,3% nei valori dell'R15. Il secondo e il terzo ciclo di Cytosorb nei pazienti post chirurgici non ha prodotto significative variazioni nella bilirubina plasmatica. Alla fine del trattamento Cytosorb i pazienti hanno proseguito il trattamento renale sostitutivo associato ad un aumento della bilirubina e a un peggioramento dei parametri Limon. Entrambi i pazienti sono deceduti. Gli esami ematici standard si sono mantenuti stabili rispetto ai valori pre-trattamento.

CONCLUSIONI: L'analisi di questi pazienti dimostra la capacità di Cytosorb di rimuovere grandi quantità di bilirubina in caso di insufficienza epatica con diversa eziologia e di permettere un miglioramento della funzione epatica come testimoniato dagli esami di funzione e una stabilizzazione della biochimica. Questo effetto è transitorio e legato alla terapia. È pertanto una terapia sintomatica a breve termine e potrebbe rappresentare un ponte al trapianto o alla rigenerazione epatica e stabilizzazione del paziente.

RABDOMIOLISI E MIOGLOBINA

Casi clinici

P13 Nuovo trattamento della rabdomiolisi con severa IRA in pazienti coinvolti nel terremoto del Centro-Italia: nostra esperienza

Franca CERRONI, Fiorella FARAGLIA, Moreno ALEANDRI, Paola PEVERINI, Maria Lucia BROCCOLI, Claudia SAVIGNANI, Walter D. VALENTINI

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. San Camillo de Lellis, Azienda USL, Rieti, Italia

OBIETTIVO: La rabdomiolisi è una sindrome caratterizzata da danno del muscolo scheletrico e rilascio nella circolazione del contenuto intracellulare, conseguente principalmente a traumi. Una severa complicanza è l'Insufficienza Renale Acuta (IRA), determinata da vasocostrizione e ischemia renale, deposito intratubulare di mioglobina (Mb) e danno a carico del tubulo contorto prossimale. L'approccio per prevenire l'IRA è la precoce idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la diuresi forzata. Di fondamentale importanza, è ridurre i livelli sierici di Mb e, in questo campo, Cytosorb, un sorbente in grado di rimuovere dal sangue citochine e mioglobina, potrebbe rappresentare una efficace soluzione. In questo lavoro, presentiamo la nostra esperienza riguardante pazienti con severa sindrome da schiacciamento e IRA, a seguito dell'emergenza terremoto del 24/08/2016.

METODI: Presentiamo 3 pazienti con sindrome da schiacciamento agli arti inferiori. Due di questi, più critici per via del maggiore tempo sotto le macerie, presentavano inoltre sintomatologia neuro-vascolare e sono stati sottoposti a intervento di fasciotomia. All'ingresso in PS, gli esami ematochimici evidenziavano un complesso quadro, con elevato ematocrito, iperkaliemia, creatinemia in aumento, ipoalbuminemia, ed elevati enzimi correlati al danno muscolare (Mb, CK). I pazienti sono stati subito sottoposti alle terapie standard e, valutata la condizione di anuria, a CRRT con filtri ad alto cut-off. In terza giornata, per la persistenza dello stato anurico ed elevati livelli di Mb, rimasta costantemente >12.000 ng/ml, si è applicato Cytosorb in contemporanea a CRRT, per circa 24h ogni ciclo. Il numero di trattamenti per ogni paziente è stato stabilito in base alla riduzione di Mb ottenuta, proseguendo fino alla ripresa dell'omeostasi.

RISULTATI: Nel primo paziente, meno critico, la Mb è scesa al di sotto di 12.000 ng/ml dopo 2 giorni di CRRT ed è passata da 3.351 a 1.611 ng/ml in 34h di trattamento con Cytosorb (RR~52%). Per gli altri pazienti è stato possibile dosare esattamente la Mb solo dopo 24h dall'inizio di Cytosorb. Le valutazioni sono pertanto fatte a partire da tali valori, tenendo in considerazione che i livelli iniziali erano più elevati. Nel secondo paziente, la Mb si è ridotta da 8.961 a 982 ng/ml (RR~89%) in 48h di trattamento. Nel terzo paziente, più critico, per il continuo rilascio di Mb a causa del danno prolungato durato 15h, si è riusciti a stabilizzare la Mb da 17.456 a 1.040 ng/ml (RR~94%) in 5 giorni di trattamento. In tutti i pazienti, al termine del trattamento con Cytosorb, la Mb si

è ridotta fisiologicamente, rientrando nei limiti. Il trattamento è proseguito con dialisi intermittente, ottenendo una graduale ripresa della diuresi, passando attraverso una fase poliurica, senza danni irreversibili. I prelievi pre/post nei due casi più critici, hanno evidenziato elevata efficienza nelle prime ore dal cambio della cartuccia, mantenendo comunque capacità depurativa per l'intera durata del trattamento. Inoltre, la rimozione è stata tanto più efficiente tanto più elevati erano i livelli iniziali di Mb. Non si sono osservate riduzioni importanti dei livelli di albumina durante il trattamento.

CONCLUSIONI: Il trattamento presentato è avvenuto senza eventi avversi e risulta di semplice applicazione. Il trattamento permette la normalizzazione dei livelli di Mb e CK in modo efficace e in tempi più brevi, rispetto alle usuali tecniche dialitiche. La riduzione entro limiti fisiologici in tempi brevi della Mb sembra essere associata ad una graduale ripresa della diuresi e recupero degli indici di funzionalità renale, con minore rischio di danno cronico.

Casi clinici

P14 Uso del filtro Cytosorb in paziente con ipermioglobinemia conseguente ad ischemia acuta dell'arto inferiore destro

Francesco GRECO, Matteo MELCHIONDA, Francesco DISTASO
Unità Semplice Dipartimentale di Cardioanestesia e Terapia Intensiva Cardiochirurgica, IRRCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

OBIETTIVO: L'incidenza di insufficienza renale acuta in corso di rabdomiolisi in base ai dati riportati in letteratura è compresa tra il 13-50%. I meccanismi coinvolti nell'insorgenza dell'insufficienza renale in corso di rabdomiolisi sono: vasocostrizione renale ed ischemia; ostruzione da cilindri nel tubulo contorto distale; effetto citotossico diretto delle mioglobina sulle cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale. La mioglobina è una proteina di 17,8kDa, che si riscontra nel sangue solo in caso di rabdomiolisi. È generalmente filtrata dal glomerulo ed endocitata dalle cellule del tubulo renale, venendo eliminata nelle urine solo quando supera la soglia renale di 0,5-1,5mg/dl. La mioglobina di per sé non ha alcun potere tossico se le urine persistono alcaline, nel caso invece di acidosi locali, si ha un distacco del ferro dal gruppo eme, che è in grado di generare radicali liberi e quindi indurre un danno ossidativo a carico delle cellule tubulari renali. L'obiettivo nel caso clinico riportato è stato quello di ottenere una progressiva riduzione dei valori di mioglobinemia, sfruttando le capacità adsorbenti del filtro Cytosorb prevenendo l'insorgenza di un danno renale irreversibile.

CASO CLINICO: Paziente di 68 anni sottoposta ad intervento di sostituzione valvolare mitralica in minitoracotomia. In quinta giornata post-operatoria la paziente ha presentato un brusco rialzo della mioglobinemia (>20000

ng/ml) e della creatinfosfochinasi (CPK=7648 U/l) causato da un'ischemia acuta all'arto inferiore destro. Previa risoluzione chirurgica del problema ischemico, per ridurre i valori di mioglobina a partire dalla stessa sera dell'intervento è stato iniziato un trattamento depurativo renale continuo (CRRT) con citrato con apparecchio Amplya in modalità di emodiafiltrazione (CVVHDF= flusso ematico 150ml/h, flusso UF 100ml/h, flusso dialisato 1500ml, perdita peso 100ml/h) con l'applicazione del filtro Cytosorb e sono stati dosati quotidianamente i valori ematici di mioglobina. Con l'uso della prima cartuccia si è ottenuto quasi un dimezzamento della mioglobina (12263 ng/ml), ma essendo ancora elevati i valori si è deciso di continuare con un secondo filtro, ottenendo al termine delle 24 ore un ulteriore dimezzamento (7192 ng/ml) e successivamente si è continuato con un terzo filtro (1493 ng/ml) ed un quarto filtro, ottenendo alla fine di quest'ultimo un valore di mioglobina di 717 ng/ml che nei tre giorni successivi è rientrato quasi nella norma (169 ng/ml). Tale esperienza ha dimostrato l'efficacia del filtro Cytosorb nella rimozione della mioglobina permettendo una pressoché normalizzazione dei valori della stessa dopo l'uso di 4 cartucce di Cytosorb. La paziente ha eseguito altri trattamenti depurativi renali continui (CRRT) nelle settimane successive con ripresa della diuresi spontanea. L'efficacia del Cytosorb in tale contesto clinico rende tale filtro un'arma utile in tutte quelle situazioni in cui è necessaria una rapida riduzione dei valori di mioglobina ai fini di prevenire o contenere i danni renali ad essa associati.

Casi clinici

P15 Effetti clinici dell'emodialisi ed emoperfusione con Cytosorb®(Cytosorbents) in un caso di rabdomiolisi massiva da cocaina

Maurizio PAVESI, Andrea MARUDI, Giacomo BETTELLI, Elisabetta BERTELLINI

Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, Modena, Italia

OBIETTIVO: L'abuso di cocaina ed altre sostanze psicotrope può causare rabdomiolisi che rappresenta la causa più frequente di AKI (Acute Kidney Injury) in questo contesto. I meccanismi patogenetici alla base della rabdomiolisi da cocaina comprendono un effetto tossico diretto sulla muscolatura scheletrica, un effetto indiretto da ipossia/ischemia legato alla vasocostrizione prolungata, un danno muscolare da compressione in caso di perdita di coscienza, un danno muscolare in corso di crisi epilettiche e da un effetto potenzialmente legato alla presenza di sostanze contaminanti. In casi di intossicazione da tali sostanze si rende pertanto necessario adottare tecniche di emofiltrazione e di rimozione di citochine ed enzimi muscolari che potrebbero rivelarsi fondamentali per migliorare l'outcome dei pazienti.

CASO CLINICO: Un uomo di 47 anni con storia di tossicodipendenza ed abuso etilico, forte fumatore, mononucleare congenito ed epatopatia HCV relata, è ritrovato al domicilio in stato di coma dopo assunzione di sostanze stupefacenti tra cui cocaina (metaboliti urinari >5000 ng/ml) e viene ricoverato presso un Ospedale periferico dove viene sottoposto a iniziale stabilizzazione delle funzioni vi-

tali. Per il peggioramento del quadro generale ed AKI da rabdomiolisi (CK 99'866 U/l, mioglobina 198'175 ng/ml) viene centralizzato presso il nostro nosocomio con diagnosi di insufficienza multiorgano ed ipertermia su base tossica. Durante le degenza necessita di ventilazione meccanica, monitoraggio emodinamico e infusione di noradrenalina. Gli esami eseguiti all'ingresso mostrano G.B. 19,4 mg/l/mmc, Piastrine 33000 mg/l/mmc, INR 1,22, Bilirubina tot. 0,86 mg/dl, Creatinina 7,97 mg/dl, Urea 174 mg/dl, eGFR 7 ml/min, CK 109572 U/l e mioglobina >40000 ng/ml (limite massimo di misurazione della metodica). Inizia CRRT con metodica CVVHD continua alla quale vengono associati tre trattamenti sequenziali di emoperfusione, della durata di 24 ore ciascuno, con Cytosorb®(Cytosorbents). La CVVHD è stata impostata su apparecchio Fresenius multiFiltrate, utilizzando un filtro AV1000S ed in serie la cartuccia Cytosorb®(Cytosorbents). Per la durata del trattamento è stato mantenuto un flusso sangue di 100 ml/h con dialisato 2000 ml/h utilizzando anticoagulazione regionale con citrato-calcio. I parametri clinici e laboratoristici sono stati monitorizzati per tutta la durata del trattamento. I valori di CK dopo 15, 39, 63 ore di trattamento con Cytosorb®(Cytosorbents) sono rispettivamente di 26786, 18525, 26076 U/l e i valori di mioglobina si riducono da valori > 40000 all'ingresso a 36025 ng/ml dopo 63 ore di trattamento. Non si segnalano complicanze durante il trattamento. A distanza di 15 ore dal termine dell'ultimo trattamento con Cytosorb®(Cytosorbents), pur proseguendo il trattamento con CVVHD, si è assistito a nuovo incremento dei valori di CK fino a 93530 U/l e della mioglobina nuovamente risultata >40000 ng/ml. Nei giorni successivi si segnala progressiva clearance degli enzimi muscolari con graduale stabilizzazione del quadro clinico e ripresa progressiva della diuresi. Il paziente è stato dimesso dalla Terapia Intensiva e trasferito presso reparto di degenza ordinaria dopo 21 giorni. L'utilizzo di Cytosorb®(Cytosorbents) ha permesso un rapido decremento dei valori di CK prevenendo un danno renale definitivo da necrosi tubolare acuta. Il trattamento illustrato potrebbe essere considerato una strategia valida di approccio per la risoluzione di rabdomiolisi post traumatica o tossica attraverso la rimozione degli enzimi muscolari e potrebbe ridurre i tempi di degenza e l'uso di trattamenti ulteriori.

Casi clinici

P16 Utilizzo di Cytosorb in un caso di IRA da rabdomiolisi

Paola ARBO¹, Michele CARRARO¹, Francesco BIANCO¹, Vittorio DIMASO¹, Ugo GERINI¹, Giorgio BERLOT², Giuliano BOSUTTI¹

¹SC Nefrologia e Dialisi, ASUTS, Trieste, Italia; ²SC Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, ASUTS, Trieste, Italia

OBIETTIVO: La rabdomiolisi è una sindrome caratterizzata da necrosi del muscolo scheletrico con rilascio in circolo del contenuto intracellulare, tra cui elettroliti, mioglobina e altre proteine muscolari. La causa può essere traumatica o non traumatica: farmaci e droghe sono attualmente la causa più frequente di rabdomiolisi non secondaria a trauma. La triade classica di presentazione clinica, comprende mialgia, debolezza e urine scure. Il marker diagnostico è rappresentato da elevati valori di

creatinfosfochinasi (CPK) e mioglobina sierica, con mioglobulinuria. Le manifestazioni cliniche variano da aumenti asintomatici delle CPK a emergenze mediche e l'outcome dei pazienti con rabdomiolisi risulta altamente variabile in relazione alle condizioni coesistenti; in particolare, l'insufficienza renale è presente nel 20-50% dei casi e comporta una mortalità del 20%. Determinante nella patogenesi del danno renale è la mioglobina, il cui abbattimento rapido è correlato a miglior outcome renale. Diverse tecniche di depurazione ematica sono state utilizzate nella rabdomiolisi con lo scopo di sostituire la funzione renale, la maggior parte con effetti limitati sulla clearance mioglobinica. L'utilizzo di emoadsorbimento mediante cartuccia Cytosorb è stato descritto in casi di rabdomiolisi e va preso in considerazione nei casi in cui compare IRA. Di seguito riportiamo un caso di utilizzo efficace della metodica.

CASO CLINICO: Descriviamo il caso di un paziente di 35 anni tossicodipendente amnesso al PS del nostro ospedale per politrauma da precipitazione dopo assunzione di cocaina endovena. Il paziente veniva ricoverato in terapia intensiva con riscontro di multiple fratture costali e del bacino, ematoma del muscolo psoas di destra con compressione della vena iliaca comune destra, edema all'arto inferiore destro con iniziale sindrome compartimentale, rabdomiolisi e segni di insufficienza renale (mioglobina >63000 ng/ml, CPK >54000 U/L, creatinina 2.87 mg/dl) con contrazione della diuresi ed urine rosse. Dopo idratazione e alcalinizzazione delle urine per peggioramento della funzione renale si avviava trattamento con CVVHD con 2 L di infusione oraria (25 ml/kg/h) associato a cartuccia Cytosorb. Dopo 24 ore di trattamento i livelli di mioglobinememia risultavano 21924 ng/ml, CPK 31062 U/L. Un secondo ciclo di 24 ore con Cytosorb veniva avviato raggiungendo valori di mioglobinememia pari a 11570, CPK 6586. Si proseguiva con CVVHD per ulteriori 6 giorni, per il miglioramento emodinamico il paziente veniva trasferito in Nefrologia dove dopo ulteriori 4 trattamenti di BHD la funzione renale migliorava progressivamente con ripresa della diuresi fino alla dimissione con normalizzazione della funzione renale. Il trattamento con Cytosorb è risultato efficace nell'abbattimento della mioglobinememia favorendo il recupero della funzione renale, tale da renderne l'uso consigliabile in casi di rabdomiolisi importante.

Casi clinici

P17 Terapia con cytosorb in paziente con crush syndrome. Caso clinico

Lorenzo DI LIBERATO, Xhensila GRABOCKA, Mario BONOMINI
Istituto Clinica Nefrologica - P.O. "SS. Annunziata" - Università "G. d'Annunzio", Chieti, Italia

OBIETTIVO: La Rabdomiolisi nel 20-50% dei casi si complica con Insufficienza Renale Acuta (IRA), la quale a sua volta nel 20% dei casi porta a decesso. È la mioglobina la causa principale del danno renale in corso di Crush Syndrome. In caso di Insufficienza Renale Acuta la terapia sostitutiva renale ha un ruolo insostituibile. Può essere utile associare a tale terapia uno specifico sorbente, Cytosorb, col fine di ridurre rapidamente i livelli degli enzimi muscolari prevenendo il rischio di IRA.

CASO CLINICO: Paziente maschio di anni 71 accede al P.S per politrauma da schiacciamento dell'arto inferiore sx da mezzo agricolo. Presentava occlusione dell'arteria femorale superficiale distale sx, lussazione ginocchio sx, fratture costali multiple a sx, ferita inguinale sx ed abrasione cute addome. Veniva sottoposto d'urgenza a trattamento della lesione vascolare ed a posizionamento di fissatore esterno ginocchio sx. Seguiva ricovero in Rianimazione dove il decorso post-operatorio si complicava con sindrome compartimentale, crush syndrome, anemizzazione ed IRA con macroematuria e contrazione della diuresi che peggioravano, nonostante l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine. Il paziente presentava valori di mioglobina >20,000 ng/ml, CPK 964,3 ng/ml, LDH 2724 U/L e creatinina 3,2 mg/dl. Pertanto abbiamo ritenuto opportuno avviare un trattamento di CVVHD in citrato, associato a Cytosorb. Dopo 24 ore veniva sostituita la cartuccia di Cytosorb. Proseguivamo con CVVHD per altre 24 ore con i seguenti parametri: Qb 150 ml/min, Qd 2000 ml/h, UF 150ml/h. Alla sospensione del trattamento sostitutivo si assisteva ad incremento della diuresi, miglioramento clinico e laboratoristico per cui il paziente veniva trasferito presso la Chirurgia Vascolare e successivamente in lungodegenza. All'inizio del trattamento con Cytosorb (T0) e a 12 (T12), a 24 (T24), a 36 (T36) e 48 ore (T48) dall'inizio del trattamento, sono stati registrati i principali indicatori per il monitoraggio della funzionalità renale e del danno muscolare. La diuresi (cc/24h) risultata nulla a tutte le tempistiche mentre i valori di creatinina hanno mostrato il seguente andamento (mg/dl): T0=3,2; T12=2,4; T24=2,3; T36=2,3; T48=1,9. I valori registrati dei leucociti erano (x/mcL): T0=9.910; T24=13.900; T48=12.340. Per quanto riguarda gli enzimi rilasciati a seguito di danno muscolare, abbiamo registrato un loro rapido decremento durante il trattamento: Mioglobina (ng/ml) T0=>20.000; T12=11.039; T24=9.170; T36=4.873; T48=1.450; CPK (ng/ml) T0=964,3; T12=366; T24=186; T36=127,1; T48=73,8; LDH (U/L) T0=92.724; T12=1.977; T24=1.673; T36=1.646; T48=1.419. L'associazione dell'emodialisi continua ad alto flusso con la cartuccia adsorbente Cytosorb ha fornito risultati soddisfacenti con un rapido miglioramento del quadro clinico.

Casi clinici

P18 Un nuovo approccio nel trattamento dell'insufficienza renale acuta associata alla rabdomiolisi: serie di pazienti trattata con terapia sostitutiva renale e filtro Cytosorb

Bruno BALICCO¹, Veronica BELTRAMELLI¹, Maria Luigia PIZZABALLA¹, Tommaso LADDOMADA²

¹Servizio di Anestesia e Terapia Intensiva, Policlinico San Marco, Zingonia, Italia; ²Servizio di Anestesia e Rianimazione, ASST Vimercate, Vimercate, Italia

OBIETTIVO: La rabdomiolisi è una sindrome clinica e biochimica acuta, potenzialmente fatale, che deriva da un danno al muscolo scheletrico e conseguente rilascio in circolo dei suoi composti in particolare la mioglobina che, se immessa in quantità massiva, può causare Insufficienza Renale Acuta (IRA). La terapia medica della rabdomiolisi come l'espansione del volume intravascolare, l'alcalinizzazione urinaria e la diuresi forzata è utilizzata come strategia

di protezione renale ma non è efficace in presenza di oliguria. L'insufficienza renale viene quindi trattata con le tecniche di sostituzione renale ma è anche importante rimuovere gli elevati livelli di mioglobina circolanti con l'utilizzo di tecniche specifiche di purificazione del sangue.

METODI: Nella nostra rianimazione abbiamo trattato 6 pazienti affetti da IRA associata a rabdomiolisi di diversa eziologia: immobilizzazione post chirurgica, tossicità da statina, insufficienza multi organo nello shock settico. Tutti i pazienti sono stati trattati con CVVHDF (Prismaflex, anticoagulazione con eparina o calcio-citrato) a cui è stato installato in serie il filtro Cytosorb. Cytosorb è un filtro extracorporeo composto da polimeri biocompatibili che assorbono mioglobina, citochine e bilirubina in maniera concentrazione dipendente con una durata fino a 24 ore. In tre pazienti sono stati eseguiti prelievi seriati ogni 3 ore pre- e post-Cytosorb per valutare la cinetica di eliminazione della mioglobina rapportando i risultati con la concentrazione plasmatica. In media i pazienti hanno ricevuto un trattamento con Cytosorb della durata di 48 ore.

RISULTATI: Complessivamente nei 6 pazienti si è ottenuta una riduzione del 38,5% di mioglobina circolante in 24 ore. Nel dettaglio, nei 3 pazienti in cui si è costruita la curva di eliminazione della mioglobina con dosaggi ogni 3 ore, l'abbattimento della concentrazione plasmatica è stato del 77,8% in sole 6 ore, seguita da un andamento sinusoidale nel paziente con la forma indotta da statina fino alla stabilizzazione dei valori, permettendo la risoluzione del quadro acuto grazie alla terapia steroidea, a una graduale riduzione in un paziente settico e ad un peggioramento nell'altro paziente settico unitamente al decadimento delle condizioni generali. Il vantaggio di eseguire prelievi pre- e post-Cytosorb ci ha permesso di identificare, nella forma indotta da statina, la saturazione del filtro e quindi di sostituire la cartuccia prima della suo naturale esaurimento a 24 ore, per consentire un'ulteriore rimozione di mioglobina. In un paziente con rabdomiolisi a seguito di chirurgia bariatrica, con un solo trattamento di CytoSorb, la riduzione di mioglobina circolante è stata dell'83,3% in 24 ore, mentre quella di CPK del 52,9%. Grazie al trattamento renale sostitutivo la funzionalità renale è migliorata in tutti i pazienti. La combinazione di Cytosorb e CVVHDF ha permesso la sopravvivenza del 66% dei pazienti trattati.

CONCLUSIONI: Il supporto con Cytosorb è stato ben tollerato da tutti i pazienti e si dimostra l'efficacia del filtro di rimuovere elevate masse di mioglobina in casi di rabdomiolisi di varia eziologia. L'associazione CVVHDF e Cytosorb potrebbe rappresentare un'innovativa terapia della rabdomiolisi per l'effetto di sostituzione renale e per la rapida ed efficace rimozione di mioglobina.

Trial clinici: risultati

P19 Prevenzione dell'IRA in corso di rabdomiolisi: nuove frontiere di trattamento con un nuovo sistema adsorbente. Studio clinico

Antonio IACONO

U.O.S.D. Trauma Center e UOC Anestesia e Rianimazione I.P.O. Villa Sofia. A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italia

OBIETTIVO: La rabdomiolisi è una sindrome caratterizzata da un danno della muscolatura scheletrica

con conseguente rilascio in circolo dei componenti della miocellula (CK, LDH, GOT, mioglobina, potassio). Nell'85% dei casi, la rabdomiolisi ha origine traumatica per danno muscolare diretto. Una complicanza grave associata alla rabdomiolisi è l'Insufficienza Renale Acuta (IRA), causata dagli elevati livelli in circolo, in particolare, di CK e mioglobina. Pertanto, è importante adottare strategie di rimozione di tali molecole circolanti, in modo tempestivo, e l'utilizzo di nuove tecniche di depurazione extracorporea del sangue potrebbe essere vantaggioso. Presso il Trauma Center dell'Azienda Ospedaliera "Villa Sofia" di Palermo, in aggiunta alla terapia classica, la rabdomiolisi è trattata in modo precoce con un innovativo sorbente, CytoSorb (Cytosorbents USA), che lavora direttamente sul sangue intero per la rimozione dal sangue di mediatori infiammatori, mioglobina e bilirubina. Con il presente studio clinico osservazionale, si vuole illustrare i risultati ottenuti nei pazienti trattati con Cytosorb e valutare, inoltre, l'intera casistica interna, per comprendere meglio l'incidenza di rabdomiolisi e IRA, e le potenzialità di questo nuovo sistema di supporto.

METODI: I pazienti con rabdomiolisi post-traumatica con livelli di CK > 5000 U/L sono stati sottoposti a trattamento di emoperfusione isolata con Cytosorb per 24h (flusso sangue medio: 200 ml/min, infusione eparina media: 500 unità/ora). Sono stati monitorati i marker di laboratorio, fra cui CK e mioglobina all'inizio, durante (12h) e al termine del trattamento, in aggiunta, ai livelli di creatinina sierica e alla diuresi per valutare l'eventuale insorgenza di IRA. Inoltre, tramite una revisione delle cartelle cliniche (Gen-15, Mag-16), è stata analizzata la casistica di pazienti post-traumatici, ad esclusione di coloro con storia nota di insufficienza renale. La rabdomiolisi è stata definita dai livelli di CK > 1000 U/L.

RISULTATI: Durante il periodo in esame, sono stati reclutati 247 pazienti post-traumatici (età media: 36 anni) e, all'interno di questa popolazione, il 78 % (n=178) ha sviluppato rabdomiolisi. Di questi, 171 pazienti non sono stati trattati con il sorbente Cytosorb, mentre 7 hanno ricevuto questo trattamento aggiuntivo. Nei pazienti trattati con Cytosorb, in sole 24h di emoperfusione si è osservata una drastica riduzione sia di CK (riduzione media: 52,2%, range: 39,5%-64,4%) che di mioglobina (riduzione media: 58,3%, range: 51,3%-74,2%). Nessuno di questi pazienti ha sviluppato IRA e ha avuto necessità di supporto renale durante il ricovero. L'analisi della casistica interna ha, invece, mostrato come nei pazienti trattati solamente con terapia classica, la complicanza IRA, di grado variabile, è stata riscontrata nel 15.7% dei casi.

CONCLUSIONI: Il trattamento presentato, di estrema semplicità di utilizzo, potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico per la risoluzione di condizioni di rabdomiolisi attraverso la rapida rimozione dal sangue degli enzimi muscolari e, se i timing di applicazione sono precoci, potrebbe prevenire l'insorgenza di danno renale acuto, evitando l'applicazione di ulteriori terapie, diminuendo i tempi di risoluzione della patologia traumatica e della degenza con conseguente miglioramento dell'outcome del paziente. Ulteriori esperienze sono necessarie per confermare tali risultati preliminari.

Casi clinici

P20 Risultati del trattamento di rabdomiolisi traumatica mediante l'utilizzo del sorbente CytoSorb

Antonio IACONO

U.O.S.D. Trauma Center e UOC Anestesia e Rianimazione I P.O. Villa Sofia. A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italia

OBIETTIVO: Presso il Trauma Center dell'Azienda Ospedaliera "Villa Sofia" di Palermo, è applicato un protocollo di trattamento innovativo della rabdomiolisi, in aggiunta alla terapia classica, mediante l'utilizzo di un innovativo sorbente, CytoSorb (Cytosorbents USA), che lavora direttamente sul sangue intero per la rimozione dal sangue di mediatori infiammatori, mioglobina e bilirubina. È stato in precedenza condotto uno studio osservazionale di analisi della casistica interna che ha permesso di evidenziare che nei pazienti trattati con Cytosorb (7), in sole 24h di emoperfusione si è osservata una drastica riduzione sia di CK che di mioglobina e nessuno di questi pazienti ha sviluppato IRA con necessità di supporto renale durante il ricovero. L'analisi della casistica interna ha, invece, mostrato come nei pazienti trattati solamente con terapia classica (171), la complicanza IRA, di grado variabile, è stata riscontrata nel 15.7% dei casi.

CASI CLINICI: Riportiamo in questo lavoro i casi specifici di due pazienti ricoverati per politraumi, trattati con Cytosorb. Il primo paziente, 50 anni, presentava un quadro clinico caratterizzato da fratture multiple a seguito di un politrauma. In terza giornata di ricovero, presentava elevati livelli sierici di CPK, 5.682 U/l, e di mioglobina, 5.258 ng/ml, in continuo aumento, con valori di creatinemia ancora entro i limiti di riferimento. Il secondo paziente, 46 anni, presentava il seguente quadro clinico: pneumotorace, enfisema sottocutaneo, molteplici fratture ed emodinamica instabile con necessità di supporto vasopressorio. In seconda giornata di ricovero, la mioglobina è passata da 3.000 a 11.225 ng/ml, analogamente la CPK

è incrementata da 2.518 a 4.782 U/l. Al fine di prevenire un danno renale acuto e ridurre rapidamente i livelli di enzimi circolanti, i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento di depurazione extracorporea del sangue mediante la cartuccia sorbente CytoSorb per una durata, rispettivamente di 24 ore e 36 ore consecutive. Il secondo paziente ha richiesto anche un contemporaneo trattamento di CVVHF per l'innalzamento dei livelli di creatinemia (2,6). La cartuccia è stata installata sull'apparecchiatura ApherCap (Aferetica), ed è stata usata eparina come anticoagulante a basso dosaggio per la criticità dei pazienti, monitorando i valori di ACT ogni 2 ore. Sono stati monitorati i marker di laboratorio, fra cui CK e mioglobina all'inizio, durante e al termine del trattamento, in aggiunta, ai livelli di creatinina sierica e alla diuresi per monitorare l'eventuale IRA. In entrambi i pazienti si evince un rapido abbattimento dei livelli sierici degli enzimi muscolari già dopo 4 ore dall'inizio del trattamento. In sole 24 ore, entrambi i trattamenti hanno determinato una drastica riduzione di mioglobina (Pz 1: da 5.258 a 2.215, 58%; Pz.2: da 10.662 a 1.457 ng/ml, 86%), permettendone il ritorno a livelli normali. Anche la CPK si è ridotta nel corso del trattamento. Inoltre, i parametri di funzionalità renale ed epatica si sono stabilizzati e non si è osservato un loro peggioramento nei giorni di ricovero in reparto. Le nostre due esperienze, in aggiunta alla casistica presentata nello studio clinico condotto, mostrano come la condizione di rabdomiolisi sia stata rapidamente controllata e risolta mediante l'utilizzo di CytoSorb. Il trattamento presentato, di estrema semplicità, potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico per la risoluzione di condizioni di rabdomiolisi attraverso la rapida rimozione dal sangue degli enzimi muscolari e, se i timing di applicazione sono precoci potrebbe prevenire l'insorgenza di danno renale acuto, evitando l'applicazione di ulteriori terapie, diminuendo i tempi di risoluzione della patologia traumatica e della degenza con conseguenziale miglioramento dell'outcome del paziente.

AFERESI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE E IMMUNITARIE

27/01/2017 16.00-17.00

MICI

Trial clinici: risultati

P21 Efficacia di un nuovo sorbente per granulomonocitoferesi nel trattamento di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): studio pilota

Maria DI GIROLAMO, Alessandro SARTINI, Rosina CRITELLI, Angela BERTANI, Alberto MERIGHI, Erica VILLA

Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Gastroenterologia, Policlinico Universitario di Modena, Modena, Italia

OBIETTIVO: La granulomonocitoferesi (GMA) è una terapia aferetica volta alla rimozione selettiva di leucociti (GB) e di piastrine (PLT) dal sangue periferico. Tale rimozione selettiva si traduce nella riduzione dello stato infiammatorio del paziente. Nel corso degli anni, l'efficacia e la sicurezza di diversi sistemi proposti per l'esecuzione della GMA è stata dimostrata nel trattamento di pazienti affetti da MICI, soprattutto non rispondenti o intolleranti alla terapia standard. Questo studio aperto e prospettico ha avuto come obiettivo la valutazione dell'efficacia clinica (riduzione di almeno 30% degli indici di attività della malattia) e delle prestazioni tecniche (riduzione di GB, soprattutto granulociti neutrofili e monociti, e di altri emocomponenti) di un nuovo sistema di GMA, utilizzante una cartuccia sorbente in polisulfone idrofilico, Leukocyte Adsorber (LA25) (Medica spa, Medolla) nel trattamento dei pazienti affetti dal Morbo di Crohn (MC) o da rettocolite ulcerosa (RCU), non rispondenti alla terapia standard.

METODI: Sono stati arruolati pazienti affetti da RCU o MC con attività di grado moderato-severo, valutato secondo il MAYO score, per i pazienti RCU, o il CDAI, per i pazienti MC. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al trattamento GMA, eseguito con il sistema Leucapher e la cartuccia LA25, secondo il protocollo di induzione standard: 1 trattamento GMA a settimana, per 5 settimane consecutive. Durante ogni procedura sono stati processati 1800 ml di sangue (30 ml/min per 60 min). Per ogni paziente, campioni di sangue sono stati raccolti e processati all'arruolamento, prima, durante e dopo ogni procedura GMA, ad 1 settimana, a 1-3-6-12 mesi di follow up. Nell'analisi delle prestazioni tecniche della cartuccia si è tenuto conto del fattore di diluizione (DF=1.27). Tramite un questionario definito, IBDQ, è stata valutata la qualità della vita dei pazienti. Infine, tramite Mayo Sub-score, Simple Endoscopic Score (SES-CD) e l'indice di Rutgeerts, calcolati all'arruolamento e al termine del follow-up, è stata studiata la remissione endoscopica.

RISULTATI: Sono stati arruolati 18 pazienti affetti da MICI (10 RCU, 8 MC) con attività moderato-severa di malattia. 2 pazienti sono stati esclusi per comorbidità

(riattivazione di epatite autoimmune, esacerbazione di HZV). Lo score Mayo basale medio era 9.40 ± 1.43 (6 pazienti con Mayo ≥ 10 e 4 pazienti con $6 < \text{Mayo} < 9$); lo score CDAI basale medio era 209.5 ± 31.36 (6 pazienti con $150 < \text{CDAI} < 219$ e due pazienti $220 < \text{CDAI} < 450$). Si è avuta una riduzione significativa ($p < 0.05$) di GB, granulociti neutrofili, monociti e piastrine, rispettivamente pari a 45-55%, 50-65%, 75-80% e 40-50%, senza alcuna influenza significativa su globuli rossi, emoglobina, ematocrito e linfociti (10-20%). Tutti i pazienti MC hanno raggiunto una remissione clinica dopo il ciclo GMA, mentre l'80% dei pazienti con colite ulcerosa ha ottenuto beneficio clinico, con significativa riduzione ($p < 0.005$) degli score $\geq 30\%$ dopo la quinta sessione (Mayo 5.10 ± 1.44 , $p < 0.00009$; CDAI 68.33 ± 24.83 , $p < 0.0003$), sostenuta anche a 48 settimane di follow-up (Mayo 4.13 ± 0.64 , $p < 0.00005$; CDAI 71.80 ± 33.09 , $p < 0.0002$). In tutti i pazienti si è avuto un notevole miglioramento della qualità della vita, nonché una riduzione degli score endoscopici. Non sono stati registrati effetti collaterali.

CONCLUSIONI: I risultati di questo studio hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza del nuovo sorbente considerato nel trattamento di pazienti affetti da MICI, non rispondenti a terapie convenzionali. Ulteriori studi prospettici e randomizzati, con adeguata numerosità del campione, sono necessari per caratterizzare la terapia GMA considerata, soprattutto in termini di definizione di un protocollo di mantenimento.

Sperimentazione in vitro

P22 Valutazione della biocompatibilità del polisulfone idrofilo rispetto all'acetato di cellulosa nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali: uno studio in vitro

Luca PASTORELLI ^{1,2}, Claudia GEMELLI ³, Aurora CUOGHI ³, Gian Eugenio TONTINI ², Maurizio VECCHI ^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, Milano, Italia; ²Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia; ³Science And Technology Park for Medicine, Mirandola, Italia

OBIETTIVO: L'obiettivo dello studio BASELINE (Biocompatibilità e Adsorbimento su sangue dell'acetato di cellulosa e del polisulfone idrofilico) è la caratterizzazione *in vitro* degli effetti sull'attivazione del complemento, delle sottopopolazioni leucocitarie e delle piastrine di due materiali costituenti diversi tipi di cartucce sorbenti utilizzate nella leucocitoferesi per il trat-

tamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): acetato di cellulosa (AC) e polisulfone idrofilico (PS).

METODI: Campioni di 20 ml di sangue provenienti da un pool di sacche di donatori sani omogruppo sono stati posti a contatto, per 60 minuti, con AC (2,4 g) o PS (0,28 g) o incubati senza alcun materiale (NT). A 30 e 60 minuti sono stati eseguiti prelievi di campioni di sangue. Il campione è stato centrifugato e separato in frazione cellulare e plasma. Analoghi esperimenti sono stati eseguiti sul sangue ottenuto da 3 pazienti affetti da colite ulcerosa in fase di attività lieve-moderata. La frazione cellulare è stata analizzata tramite citofluorimetria, grazie alla doppia marcatura (FITC- e PE-) con anticorpi contro antigeni di linea e di attivazione per il complemento, granulociti neutrofili, monociti, linfociti e piastrine (anti-CD35, CD88, CD66b, MPO, CD41a, CD62p, CD3, CD19, CD25, CD150 mAb), e determinata la percentuale (%) di attivazione del sistema del complemento e delle diverse popolazioni cellulari. I livelli plasmatici di C3a e C5a e di TNF, IL-4, IFN γ , IL-17, IL-10 sono stati misurati tramite tecnica ELISA, utilizzando kit commerciali. Gli esperimenti sono stati replicati 3 volte. I dati sono espressi in termini di media $\pm$ errore standard.

RISULTATI: L'attivazione del sistema del complemento sulla frazione cellulare è risultata inferiore per PS vs. AC vs. NT (44.6 $\pm$ 4.4 vs. 60.7 $\pm$ 3.1 vs. 59.6 $\pm$ 2.0%); analogamente sul plasma i livelli di C3a risultavano ridotti per PS vs. AC vs. NT (2.94 $\pm$ 0.24 vs. 3.69 $\pm$ 0.12 vs. 3.15 $\pm$ 0.43 μ g/ml). Non sono state rilevate differenze di attivazione e di concentrazione di C5a tra NT, AC e PS. L'attivazione di granulociti e linfociti in AC e PS è risultata sovrapponibile a NT; IL-4, IFN γ , IL-17, IL-10 sono risultate indosabili. L'attivazione monocitaria e i livelli di TNF nella frazione plasmatica sono inferiori nel caso del contatto sangue-PS vs. sangue-AC (7.2 $\pm$ 1.0% vs. 12.3 $\pm$ 3.5% e 0.5 $\pm$ 0.0 vs. 2.5 $\pm$ 1.0 pg/ml, rispettivamente). Inoltre, l'AC ha determinato marcata attivazione piastrinica, mentre nel contatto col PS tale attivazione è risultata nettamente inferiore per PS vs. AC vs. NT (16.2 $\pm$ 2.5 vs. 60.3 $\pm$ 3.5 vs. 54.6 $\pm$ 5.9%). Gli esperimenti sul sangue dei pazienti confermano i suddetti dati, mostrando una minore attivazione cellulare del complemento con PS vs. AC vs. NT (64.7 $\pm$ 14.1 vs. 77.95 $\pm$ 9.97 vs. 68.45 $\pm$ 7.95%). Similmente, i livelli di C3a sono risultati ridotti per PS vs. AC (3.57 $\pm$ 0.43 vs. 3.75 $\pm$ 0.49 μ g/ml). I risultati ex vivo confermano anche l'assenza di attivazione, nel contatto con i due materiali, di linfociti e granulociti, nonché una marcata riduzione dell'attivazione piastrinica nel caso di PS vs. AC vs. NT (46.4 $\pm$ 9.3 vs. 69.3 $\pm$ 6.8 vs. 70.8 $\pm$ 5.6%).

CONCLUSIONI: Il PS sembrerebbe determinare una minore attivazione del sistema del complemento e delle piastrine rispetto a quella presente nel caso dell'AC, rendendo il PS maggiormente biocompatibile. Questa minore attivazione infiammatoria potrebbe favorire gli effetti immunomodulanti della leucocitoferesi con PS nel trattamento delle MICI. Il reale impatto terapeutico della maggiore biocompatibilità del PS dovrà essere valutato in futuri studi clinici.

Trial clinici: progetti in corso

P23 Studio Dose: Presentazione del protocollo clinico per la valutazione di un parametro dose per la prescrizione della terapia leucocitoaferetica

Luca PASTORELLI^{1,2}, Maurizio VECCHI^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, Milano, Italia; ²Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia

OBIETTIVO: La terapia leucocitoaferetica, utilizzata come alternativa alle terapie convenzionali nel trattamento dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), è sempre stata applicata seguendo un protocollo standard: 1 seduta aferetica a settimana per 5 settimane consecutive, per un totale di 9 L di sangue trattato. Di conseguenza, ad oggi, l'efficacia clinica della leucocitoferesi è stata valutata, applicando tale terapia senza tenere conto in maniera sistematica delle caratteristiche del paziente, ovvero senza una indicazione della dose da utilizzare per adattarne la somministrazione al paziente e al suo quadro clinico. Per acquisire ulteriori informazioni sull'effetto dose/risposta della terapia leucocitoaferetica, in modo tale da rendere metodica e più mirata la sua applicazione, occorre, dunque, determinare un parametro DOSE per la terapia stessa, nel quale si tenga conto del particolare caso clinico trattato. L'obiettivo del presente studio è la valutazione e la validazione di un parametro dose (D) definito come Kt/V , dove K rappresenta la clearance (ml/min) di sangue completamente depurato dalle cellule target (Leucociti), t è il tempo (min) e V è il volume ematico del paziente (V_{EM}) calcolato in base alla formula di Nadler. D è, dunque, il numero di volte in cui il V_{EM} è stato depurato dalle cellule bersaglio durante le cinque sedute componenti il ciclo di induzione della terapia.

METODI: In questo studio multicentrico saranno arruolati 30 pazienti affetti da retocolite ulcerosa, cortico-resistenti/dipendenti, in fase attiva della malattia (Mayo score compreso tra 3 e 9; indice endoscopico compreso tra 1 e 2) con età compresa tra 18 e 70 anni. Si avrà una randomizzazione centralizzata, effettuata dal centro coordinatore, bilanciata per centro, in modo tale da avere: 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 0,8; 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 1; 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 1,3. La terapia leucocitoaferetica sarà eseguita con il sistema Leucapher e la colonna sorbente LA25. Per ogni paziente si avrà un ciclo di induzione di cinque sedute aferetiche, in cui il volume di sangue trattato è definito in base alla particolare Dose di somministrazione. Uno specifico protocollo di prelievi è definito per ottenere dati la cui analisi sarà effettuata, sia secondo il criterio intention to treat (itt) che per protocol, per valutare l'efficacia clinica delle 3 dosi, definita in termini di riduzione degli indici di attività della malattia ed endoscopici, diminuzione di specifici marker dell'infiammazione, quali PCR e calprotectina. Accanto all'efficacia clinica, saranno studiati i dati ottenuti per caratterizzare le prestazioni tecniche della terapia applicata in relazione alla dose somministrata, ossia alla quantità di sangue totale trattato e alla percentuale di V_{EM} trattata.

RISULTATI: L'analisi dei dati permetterà la validazione del parametro DOSE, definito in funzione del V_{EM} , e la sua correlazione con l'efficacia clinica e prestazionale della terapia leucocitoaferetica caratterizzandone l'effetto dose-risposta.

CONCLUSIONI: La validazione di un parametro DOSE per la terapia leucocitoaferetica potrà portare a una personalizzazione della terapia stessa, determinando una sua più mirata applicazione e l'ottimizzazione dell'aderenza terapeutica del singolo paziente e del regime del trattamento.

Casi clinici

P24 Quattro casi di Aferesi Terapeutica mediane LA25 nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI): nostra esperienza real life

Antonio FERRONATO¹, Ermella ZANETTI², Manuela RIGNO², Gianluca BALDASSARRE¹

¹UOSVD Endoscopia, Dipartimento di Chirurgia, Ospedale Alto Vicentino, ULSS 4 Alto Vicentino, Santorso (VI), Italia; ²UOS Aferesi Terapeutica, Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale, Ospedale San Bortolo, ULSS 6 Vicenza, Vicenza (VI), Italia

OBIETTIVO: L'aferesi terapeutica (AT) nelle MICI è una terapia sicura, con un'efficacia ben dimostrata nella rettocolite ulcerosa (RCU) ma non completamente nella malattia di Crohn (MC). La nuova aferesi LA25 commercializzata da Aferetica s.r.l. è stata recentemente proposta sia per la RCU che la MC, dimostrando efficacia in entrambe le patologie con un buon grado di sicurezza. Qui esporremo i primi 4 casi di AT con LA25 eseguiti su pazienti del nostro ambulatorio specialistico.

METODI: Da agosto 2015 a novembre 2016 abbiamo trattato 4 pazienti maschi, età media 52 anni (range 45-58), 2 con MC e 2 con RCU. 2 ulteriori pazienti sono stati esclusi per controindicazione assoluta a causa di comorbidità cardiovascolari severe. Le indicazioni all'AT erano: MC fistolizzante in soggetto plurioperato in un caso, MICI infiammatoria attiva in 2 casi (una MC ed una RCU) in pazienti oncologici (entrambi con multipli non melanoma skin cancer, uno anche con pregresso seminoma), pouchite attiva refrattaria ed RCU attiva del moncone in pregressa colectomia con ileo-retto-anastomosi in un caso. Tutti i pazienti hanno seguito un ciclo di 5 aferesi settimanali, un paziente (con MC fistolizzante) ha seguito un mantenimento con una seduta di AT mensile per 12 mesi. Tutti i pazienti assumevano mesalazina ed hanno assunto almeno un ciclo di steroidi nell'ultimo anno. Inoltre, tutti i pazienti presentavano controindicazioni all'uso di farmaci immunosoppressori o biologici (2 per comorbidità oncologica, 2 per intolleranza ed inefficacia).

RISULTATI: Dopo l'AT, l'attività clinica di malattia misurata mediante l'indice di Harvey-Bradshaw (HBI) per la MC è passata da 9 (range 8-10) a 4 (range 3-5), mentre per la RCU secondo l'indice di Mayo parziale da 8 (entrambi i pazienti) a 4 (range 3-5). Nel paziente che ha seguito il mantenimento con AT si è assistito a stazionarietà dell'HBI, rimasto invariato (5) ad un anno, senza comparsa di nuove fistole. Gli indici bioumorali (disponibili per 3 pazienti su 4) si sono modificati come segue: globuli bianchi da 5.38 a $8.61 \times 10^9/L$, emoglobina da

139 a 138 g/L, ematocrito da 0.41 a 0.42 , piastrine da 217 a $264 \times 10^9/L$, VES da 19.5 a 14.5 mm/h, PCR da 0.27 a 0.2 mg/dL, calprotectina fecale da 232 a 90 mg/Kg. L'attività endoscopica di malattia (disponibile per 2 pazienti) non ha avuto modificazioni significative.

CONCLUSIONI: L'AT con LA25 si è dimostrata sicura e facile da eseguire ed induce un miglioramento clinico che appare mantenuto nel tempo. Non è possibile, dato il piccolo numero di casi fare valutazioni sulla remissione profonda di malattia. Pertanto, l'AT con LA25 può essere indicata nei pazienti con MICI con controindicazione all'uso delle terapie standard o con farmaci biologici. Ulteriori informazioni cliniche verranno fornite in sede congressuale.

Casi clinici

P25 La leucoaferesi nel trattamento delle IBD. Esperienza di un singolo centro

Renato SABLICH¹, Gustavo MAZZI²

¹SOC di Gastroenterologia, Pordenone, Italia; ²SOC Servizio Immunotrasfusionale, Ospedale S. Maria deli Angeli, Pordenone, Italia

OBIETTIVO: Diverse tecniche di leucocitoaferesi (LCA) sono state utilizzate nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), rettocolite ulcerosa (RCU) e morbo di Chron (MC). Adacolumn® (Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd) risulta essere la terapia LCA più diffusa. I risultati sull'efficacia di tale terapia sono contrastanti. Diversi studi ne hanno dimostrato l'efficacia, soprattutto nella RCU, ma due trial multicentrici internazionali randomizzati e controllati rispettivamente su RCU e MC non hanno mostrato una superiorità del trattamento attivo rispetto al gruppo sham. Una tecnica LCA di recente introduzione è il Leucocyte Adsorber "LA25" (LA25)(Medica Spa). In uno studio su un gruppo di 18 pazienti con RCU e MC, LA25 ha mostrato risultati promettenti.

Si è voluta testare l'efficacia delle due metodiche in uno studio osservazionale prospettico presso un singolo centro, applicando Adacolumn nei pazienti RCU e LA25 nei pazienti MC.

METODI: Sono stati arruolati 42 pazienti IBD in fase di attività lieve-moderata, con percorsi terapeutici diversi (mesalazina, corticosteroidi, immunosoppressori, farmaco biologico): 37 RCU; 5 MC (3 colici, 1 ileale, 1 ileo-colico). La terapia LCA è stata eseguita secondo il protocollo standard: 1 seduta/settimana per 5 settimane consecutive. L'attività di malattia è stata valutata prima dell'inizio e un mese dopo la fine della LCA. Sono stati valutati gli indici Clinical Activity Index di Rachmilewitz (CAI) per i pazienti RCU e Harvey Bradshaw (HB) per i pazienti MC. La remissione è stata definita come $CAI \leq 3$ o $HB < 5$. La risposta clinica è stata definita come riduzione degli indici CAI o HB di almeno 3 rispetto al valore basale. Prima e dopo LCA è stata valutata: la PCR in tutti i pazienti, e anche la calprotectina nei MC.

RISULTATI: Tra i pazienti trattati con Adacolumn: 29 hanno completato il ciclo di LCA; in 3 LCA è stata interrotta prima per deterioramento della situazione clinica e necessità di modificare la terapia; 5 recidivanti sono stati ritrattati. I 5 pazienti sottoposti a LA25 hanno completato

il ciclo di induzione. Con Adacolumn la risposta clinica si è avuta nel 67.5% dei casi, la remissione clinica nel 56.7% e una remissione clinica sostenuta a più di 6 mesi dalla terapia nel 24.3%. Il 28.5% dei pazienti è risultato non rispondere alla terapia. Sulla totalità di pazienti trattati, il periodo medio libero da recidiva è stato di 13.3 mesi. 48.3% dei pazienti ha subito una riduzione e 11.6% una normalizzazione della PCR. La non risposta alla terapia con Adacolumn rispetto alla risposta ha portato al ricorso ai biologici (56% vs 28.5%) o alla chirurgia (31.2% vs 0.0%) nei 12 mesi successivi. Nel gruppo di pazienti trattati con LA25, 1 paziente MC colico e PCR normale ha ottenuto la remissione clinica, senza decremento della calprotectina. Negli altri 4 non vi è stata remissione o risposta clinica e i valori di calprotectina sono rimasti invariati. Non sono stati registrati effetti collaterali.

CONCLUSIONI: Pazienti con IBD in fase di attività lieve-moderata possono beneficiare della terapia leucocitoaferetica. Le terapie considerate si sono mostrate sicure e ben tollerate. I livelli di PCR all'ingresso non sono risultati predittivi di risposta. Adacolumn ha trovato il suo impiego prevalentemente nei pazienti RCU cortisono-dipendenti, resistenti o intolleranti. Nei pazienti in remissione sostenuta a 6 mesi, si è avuto lo steroid sparing nell'85% dei casi. Il fallimento di Adacolumn identifica un decorso più sfavorevole con aumentato ricorso ai biologici o alla chirurgia. L'esperienza con LA25 è del tutto limitata e va testata su campioni significativi di pazienti sia con MC che con RCU.

Casi clinici

P26 Una nuova vecchia terapia nelle IBD: case report

Alessandro AZZARONE¹, Domenico CONTE¹, Michele SCELISI², Anna M. MAZZONE², Michele DICILLO¹

¹U.O.C. Gastroenterologia, Bari, Italia; ²U.O.C. SIMT P.O. San Paolo, Bari, Italia

OBIETTIVO: Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD) comprendono essenzialmente il morbo di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (RC) e sono caratterizzate da una flogosi intestinale cronica con tendenza a riacutizzazioni che possono risultare particolarmente invalidanti e non sempre responsive alla terapia. I granulociti neutrofili ed i monociti svolgono un ruolo centrale nell'indurre e sostenere lo stato flogistico che caratterizza l'immunopatogenesi delle IBD. I farmaci utilizzabili nei casi resistenti alla terapia con mesalazina e cortisonici sono gli immunosoppressori ed i farmaci biologici. Tali terapie mirano a ridurre la flogosi con meccanismi non selettivi come nel caso degli immunosoppressori o utilizzando targets sempre più specifici quali il TNF alfa o le integrine come nel caso dei farmaci biologici. In particolare il più recente dei biologici è un anticorpo monoclonale in grado di bloccare la chemiotassi limitatamente al solo intestino. In linea con questo principio terapeutico, seppur con meccanismo estremamente diverso, si è provato ad utilizzare anche nelle IBD la leucocitoaferesi (LCA), una procedura aferetica di rimozione selettiva dei leucociti (GB) dal sangue. Lo sco-

po del presente studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di LCA in una paziente affetta da MC.

CASO CLINICO: Una paziente di 40 anni affetta da MC di attività moderata severa complicata dalla presenza di artralgie, steroidodipendente e non responsiva a terapia biologica con adalimumab, in terapia con Mesalazina e 6-Mecaptopurina (6MP) è stata sottoposta al trattamento di LCA. La procedura standard di LCA attuata prevede un trattamento leucocitoaferetico a settimana per 5 settimane consecutive. Il volume di sangue trattato durante ogni seduta è stato pari a 1,8 L (30 ml/min per 60 minuti). Il protocollo di anticoagulazione seguito è a base di ACD-A, somministrato a 2,5 ml/min. Ogni procedura è stata realizzata con il sistema Leucapher e con cartuccia sorbente monouso Leukocyte Adsorber™, LA 25™. Abbiamo comparato i livelli dei granulociti neutrofili e dei monociti misurati nella prima, terza e quinta seduta di LCA, l'indice di attività della malattia (CAI), la VES, PCR, la calprotectina e lo spessore di parete dell'ultima ansa rispettivamente prima e dopo il trattamento. Il numero di neutrofili mostra una riduzione media sistemica pari a 9,69% per seduta, mentre il numero di monociti si riduce fino al 4,00%. Il CAI ha mostrato una riduzione significativa di oltre 150 punti, mentre gli indici di flogosi non hanno subito variazioni significative. La flogosi dell'ultima ansa, valutata ecograficamente sempre dallo stesso operatore, ha mostrato una significativa riduzione dello spessore di parete. Il trattamento leucocitoaferetico è stato ben tollerato e non ha causato effetti collaterali. Al termine della terapia si è osservato un notevole miglioramento clinico peraltro persistente anche nei mesi successivi, mentre non si è ottenuto alcun beneficio della sintomatologia artralgia. Nel caso clinico riportato la LCA è risultata sicura, ben tollerata ed efficace nel ridurre lo stato di flogosi intestinale e la sintomatologia ad essa correlata.

Trial clinici: progetti in corso

P27 Protocollo inflammosoma. Il profilo infiammatorio dei pazienti affetti da MICI sottoposti a diversi trattamenti terapeutici. Studio pilota

Mauro MASTRONARDI, Vanessa GALLEGGIANTE, Monica MASSARO, Gianluigi GIANNELLI

Ente Ospedaliero Specializzato in Gastroenterologia, IRCCS De Bellis, Castellana G., Bari, Italia

OBIETTIVO: La Rettocolite Ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica idiopatica che colpisce primariamente il retto e può coinvolgere parte o tutto il colon. Diversi e numerosi sono i mediatori dell'infiammazione coinvolti nell'eziopatogenesi di questa patologia. La terapia per la gestione di questa malattia è mirata a spegnere l'infiammazione intestinale, attraverso l'inibizione di processi coinvolti nell'attivazione della cascata infiammatoria e del sistema immunitario. Negli ultimi anni si è affermata una specifica terapia aferetica, Leucocitoaferesi, basata sull'adsorbimento selettivo di leucociti e parte di piastrine direttamente dal sangue, fattori coinvolti nei processi infiammatori caratterizzanti RCU. Obiettivi del protocollo sperimentale saranno il monitoraggio dell'evoluzione del-

lo stato infiammatorio nei pazienti affetti da RCU in fase attiva lieve/moderata e la valutazione dell'efficacia clinica delle terapie farmacologiche in uso rispetto al trattamento con la terapia aferetica.

METODI: Verranno arruolati 80 pazienti affetti da RCU in fase attiva moderata con età compresa tra 18 e 55 anni ed un MAYO SCORE compreso tra 3 ed 8. I pazienti arruolati verranno randomizzati: 40 pazienti saranno sottoposti alla terapia standard cortisonica o mesalazina per 5 settimane e 40 pazienti avranno la terapia leucocitoaferetica. La terapia leucocitoaferetica sarà eseguita secondo il protocollo standard di induzione: 1 trattamento leucocitoaferetico a settimana per 5 settimane consecutive, 1,8 L di sangue trattato a procedura. Al termine del ciclo di induzione, ogni paziente sarà sottoposto al ciclo di mantenimento che prevede un trattamento al mese per 6 mesi consecutivi. La caratterizzazione dello stato infiammatorio sarà realizzata in termini di specifici

marker infiammatori, tra cui: PCR, calprotectina e lattoferrina fecali, citochine pro- e anti infiammatorie (IL-6, IL-10, TNF α , IL23), altri parametri sierologici (granulociti neutrofili, monociti, linfociti, piastrine). La raccolta dati relativa a questi parametri sarà effettuata secondo uno specifico protocollo definito. La durata del follow-up sarà di 2 anni.

RISULTATI: Questo studio ci permetterà di caratterizzare l'evoluzione dello stato infiammatorio dei pazienti affetti da RCU, sottoposti a diverse terapie. Tale evoluzione sarà correlata con le performance, sia tecniche che cliniche, delle terapie stesse.

CONCLUSIONI: Il protocollo sperimentale da noi proposto permetterà una caratterizzazione approfondita dello stato clinico, soprattutto infiammatorio, dei pazienti affetti da RCU, portando, in questo modo, ad un'applicazione più metodica e mirata dei diversi approcci terapeutici, favorendone l'efficacia clinica.

Casi clinici

P28 Doppia filtrazione a cascata (DFPP) nel trattamento del rigetto umorale di trapianto di rene: case report

Valeria AIELLO, Nicolò NATALI, Giorgia COMAI, Irene CAPELLI, Gabriele DONATI, Giovanni L. D'ARCANGELO, Gaetano LA MANNA

U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto Prof. La Manna. Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

OBIETTIVO: Il rigetto umorale, da anticorpi donatore specifici (DSA), ha una incidenza di circa il 10% dopo trapianto di rene ed è una delle cause principali di perdita precoce o tardiva del trapianto di rene. Il tasso di sopravvivenza del rene trapiantato in caso di rigetto umorale è di circa il 60%. In associazione alla terapia farmacologica antirigetto la plasmateresi terapeutica è efficace nella rimozione degli DSA con una evidenza di grado 1B. Rispetto alla plasmateresi terapeutica la DFPP, permette di restituire al paziente il proprio plasma depurato dalle sostanze patogene, si caratterizza per una maggiore selettività del trattamento minimizzando la eventuale trasfusione dei emoderivati. Scopo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia della associazione di DFPP e terapia farmacologica mirata nel trattamento del rigetto umorale dopo trapianto di rene.

CASO CLINICO: Donna di 47 anni sottoposta a trapianto renale singolo da donatore cadavere nel maggio 2014 e seguente terapia immunosoppressiva a base di basiliximab, steroide, tacrolimus ed acido micofenolico. Dopo il trapianto si è osservata l'immediata ripresa funzionale del rene: la creatininemia alla dimissione era 1,4 mg/dL. Dopo circa 2 anni dal trapianto per aumento della creatininemia fino a 1,9 mg/dl è stata eseguita la biopsia sul rene trapiantato, da cui è emerso un quadro istologico di rigetto acuto misto: componente cellulare (tipo Ia secondo BANFF) e segni di attivazione immunologica mediata da anticorpi (marginazione di cellule infiammatorie nei capillari peritubulari e deposizione di C4d). È stata inoltre riscontrata la comparsa di anticorpi

anti-HLA di classe I non DSA (A25, A32, B49). È stato eseguito un ciclo di timo globuline (Genzyme) 5mg/ml, 4 somministrazioni da 60 mg. La paziente è stata quindi sottoposta a tre sedute di DFPP (Monitor Plasmapher, Aferetica, Bologna, Italia), con filtro frazionatore Kawasumi 2A20, della durata di 3h a seduta. Si è adottato un accesso vascolare CVC temporaneo giugulare destro (19,5cm x 11,5french). Il flusso ematico era 150 ml/minuto e l'estrazione di plasma con il filtro primario pari al 15%. Il volume di plasma trattato è stato rispettivamente 2,8L nella prima seduta, 3,6L nella seconda, 3,6L nella terza. La eparinizzazione è stata ottenuta mediante eparina non frazionata. Durante ciascuna seduta, la perdita di albumina con la DFPP è stata rimpiazzata con 5 flaconi di albumina umana al 20%. Ciascun trattamento è stato inoltre seguito da infusione endovenosa di immunoglobuline, Venital (Kedron, Biopharma) 50g/L gr/ml. Il dosaggio degli anticorpi ha evidenziato una riduzione del valore di MFI (mean fluorescence intensity) tra il pre ed il post trattamento già dopo la 1° seduta di DFPP. Il dosaggio degli anticorpi effettuato sul plasma scartato dal filtro frazionatore secondario ha evidenziato un valore elevato di anticorpi con elevato MFI. Durante il trattamento si sono verificati: ipotermia con necessità di riscaldare le linee del circuito extracorporeo, tendenza all'ipotensione con necessità di infondere colloidi e cristalloidi, alterazione degli indici coagulativi. Dopo la 3° DFPP la Fibrinogenemia era ridotta fino a 36 mg/dL l'INR era aumentato spontaneamente fino a 1,6. A distanza di 4 giorni dal termine, il fibrinogeno e l'INR si erano normalizzati (127 mg/dl, e 1 rispettivamente). Nei tre mesi successivi al ciclo di DFPP la funzione renale si è mantenuta stabile con valori di creatininemia di 1,7 mg/dL. La biopsia renale ha mostrato un miglioramento del quadro istologico (ridotti i segni di flogosi interstiziale e glomerulare; assente deposizione di C4d). La combinazione di DFPP e terapia medica nel trattamento del rigetto umorale di trapianto è efficace, ma necessita dello stretto monitoraggio clinico e laboratoristico del paziente durante e dopo la DFPP.

TRAPIANTO

28/01/2017 10.30-11.30

PERFUSIONE D'ORGANO

Trial clinici: risultati

P29 Ottimizzazione della metodica di ex vivo lung perfusion (EVLP) mediante l'utilizzo di circuiti customizzati "Perlungs": esperienza iniziale del Centro Trapianti di Polmone di Torino

Gennaro IZZO¹, Erika SIMONATO¹, Massimo BOFFINI¹, Davide RICCI¹, Vito FANELLI², Paolo SOLIDORO³, Paolo LAUSI⁴, Fabrizio SCALINI¹, Andrea COSTAMAGNA¹, Luca BRAZZI², Mauro RINALDI¹

¹SCDU di Cardiocirurgia, Torino, Italia; ²SCDU di Anestesia e Rianimazione, Torino, Italia; ³SCDU di Pneumologia, Torino, Italia; ⁴SCDU di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, Torino, Italia

OBIETTIVO: La perfusione normotermica ex vivo (EVLP) – introdotta da Steen nel 2001 e successivamente implementata e modificata dal gruppo di Toronto – permette la preservazione, la valutazione e l'eventuale ricondizionamento di graft polmonari che inizialmente sono considerati marginali o non idonei al trapianto. L'EVLP consiste in una perfusione e ventilazione controllata del polmone al di fuori del corpo umano. Il circuito di perfusione è costituito dai seguenti componenti: un reservoir rigido, una pompa centrifuga, un ossigenatore (che collegato ad una bombola di gas ad elevato contenuto di azoto funziona da deossigenatore), uno scambiatore di calore ed un filtro antileucocitario. Tale circuito di perfusione è il risultato dell'assemblaggio di varie componenti di circuiti di perfusione già impiegati nella pratica clinica. Scopo di questo studio è la definizione e l'ottimizzazione del circuito di perfusione Ex Vivo attraverso la realizzazione di un circuito pre-assemblato rispondente a precise esigenze tecniche.

METODI: Dopo cannulazione dell'atrio di sinistra e dell'arteria polmonare il blocco bipolmonare viene connesso al circuito di perfusione riempito con Steen Solution®. Il blocco viene successivamente intubato e posizionato nell'apposita cupola per poter procedere con la perfusione e ventilazione. La perfusione viene iniziata in maniera graduale. Il target flow è pari al 40% della portata teorica calcolata sul peso ideale del donatore e viene raggiunto nell'arco di un'ora. La perfusione permette inoltre il progressivo riscaldamento del graft consentendo l'attivazione della ventilazione una volta raggiunta la normotermia. La linea di drenaggio raccoglie il perfusato in un reservoir, che viene deossigenato e successivamente re-immesso in arteria polmonare con una pompa centrifuga. Un filtro antileucocitario (Pall LeukoGard 6®) è applicato sulla linea arteriosa prima dell'ingresso al graft. Il progetto "PerLungs" è nato dalla collaborazione tra l'Università degli Studi di Torino ed Aferetica. Aferetica è una start-up all'interno dell'incubatore di Mirandola, che ha come missione l'utilizzo dei concetti di "Aferesi" e "purificazione" come soluzione terapeutica in nuovi campi. È stato pertanto ideato un circuito "customizzato" che risultasse ergonomico (pre-assemblato) e duttile per l'eventuale aggiunta di componenti accesso-

rie finalizzate alla purificazione del perfusato. Il circuito "PerLungs" prevede un circuito preassemblato con riduzione della sua lunghezza, l'utilizzo di un ossigenatore e reservoir pediatrico e la possibilità di aggiunta di sistemi di assorbimento/purificazione.

RISULTATI: Da Luglio 2015 sono stati utilizzati otto circuiti realizzati secondo le caratteristiche precedentemente elencate. Il tempo di montaggio del circuito di perfusione è stato inferiore rispetto al tempo di montaggio dei circuiti non pre-assemblati. L'impiego di reservoir ed ossigenatore pediatrico ha permesso di ridurre la quantità di Steen Solution®. In tutte le procedure eseguite non si è mai presentata la necessità di sostituire l'ossigenatore per insufficiente funzione di scambio. Durante le procedure, sono stati registrati i valori di de-ossigenazione ottenuti con il sistema.

CONCLUSIONI: L'utilizzo di un circuito pre-assemblato presenta vantaggi in termini di diminuzione dei tempi di allestimento del sistema di perfusione ed una maggiore garanzia di sterilità. Inoltre l'ergonomizzazione della lunghezza e della architettura del circuito con l'impiego di componenti pediatrici permette di utilizzare volumi inferiori di priming con una riduzione dei costi.

Trial clinici: risultati

P30 Ruolo dell'ex vivo lung perfusion nell'attività di trapianto di polmoni: esperienza del Centro Trapianti di Torino

Erika SIMONATO¹, Massimo BOFFINI¹, Davide RICCI¹, Vito FANELLI², Gennaro IZZO¹, Paolo SOLIDORO³, Paolo LAUSI⁴, Fabrizio SCALINI¹, Andrea COSTAMAGNA¹, Luca BRAZZI², Mauro RINALDI¹

¹SCDU di Cardiocirurgia, Torino, Italia; ²SCDU di Anestesia e Rianimazione, Torino, Italia; ³SCDU di Pneumologia, Torino, Italia; ⁴SCDU di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, Torino, Italia

OBIETTIVO: Il trapianto di polmone rappresenta l'unica soluzione terapeutica che ad oggi si è dimostrata efficace per il trattamento di pazienti selezionati affetti da insufficienza respiratoria terminale refrattaria a terapia medica. La maggiore limitazione ad un suo più estensivo utilizzo rimane la scarsità di donatori di organi idonei al trapianto. La poca disponibilità di tali organi limita l'efficacia di tale procedura, con un aumento del tempo di permanenza dei pazienti in lista di attesa e con un conseguente incremento della morbidità e della mortalità pre-trapianto. Il ricondizionamento Ex Vivo (Ex-Vivo Lung Perfusion, EVLP) si è dimostrato una tecnica efficace per valutare la funzione di polmoni inizialmente non idonei al trapianto e permetterne un "ricondizionamento" positivo con successivo potenziale loro utilizzo clinico. Scopo dello studio è quello di valutare l'impatto dell'EVLP sull'attività di trapianto di polmone e di confrontare le differenze dei parametri di funzionalità ed ossigenazione tra organi idonei e non idonei dopo il ricondizionamento.

METODI: Da Luglio 2011 a Dicembre 2016 sono stati effettuati 38 EVLP su altrettanti blocchi bipolmonari considerati inizialmente non idonei al trapianto. Il ricondizionamento è stato condotto secondo il protocollo di Toronto. Il P/F pre-EVLP era di 254 ± 104 e la durata media della perfusione è stata di $4,6 \pm 0,9$ ore. 25 polmoni (65,5%) sono stati considerati idonei al termine della procedura di EVLP e quindi trapiantati (gruppo A: 22 trapianti di polmone doppio 3 trapianti di polmone singolo sinistro) mentre in 13 casi non si è ottenuto un ricondizionamento positivo, pertanto i polmoni sono stati scartati (gruppo B). Sono stati presi in considerazione parametri di ossigenazione del perfusato e meccanica ventilatoria durante EVLP nei due gruppi.

RISULTATI: In entrambe i gruppi si è assistito ad un miglioramento degli scambi gassosi durante EVLP rispetto al valore pre-procedura (gruppo A: pre EVLP $223,16 \pm 102,7$ vs. post-EVLP $483,6 \pm 49,47$, $p < 0,05$; Gruppo B: pre EVLP $236,33 \pm 77,24$ vs. post-EVLP $390,63 \pm 81,54$, $p < 0,05$). Il gruppo A ha mostrato valori di ossigenazione migliori rispetto al gruppo B (P/F a 4 ore post-EVLP, Gruppo A: $468,61 \pm 53,34$ vs Gruppo B $390,63 \pm 81,54$, $p < 0,05$). A dispetto di un'ossigenazione adeguata anche nel gruppo B, il gruppo A ha mostrato una migliore compliance statica (Gruppo A: $106 \pm 26,51$ vs Gruppo B: $72,5 \pm 17,74$, $p < 0,05$) e dinamica (Gruppo A: $65,66 \pm 19,79$ vs Gruppo B: $54,28 \pm 13,17$, $p < 0,05$). Le pressioni delle vie aeree si sono mantenute stabili e sovrapponibili nei due gruppi (Gruppo A: 13,9 vs Gruppo B: 14,1, ns). Nel periodo Luglio 2011 – Dicembre 2016 sono stati eseguiti 111 trapianti di polmone. In 25 casi è stato utilizzato un organo ricondizionato mediante EVLP (22,5%) con un incremento dell'attività globale di trapianto pari al 29%.

CONCLUSIONI: Sulla base dei risultati ottenuti, risulta evidente come la tecnica di EVLP permetta di migliorare la funzionalità di organi che al momento del procurement non raggiungono i parametri ottimali di trapiantabilità. La valutazione funzionale durante EVLP si deve basare sull'integrazione di parametri di ossigenazione e meccanica polmonare. L'EVLP ha permesso un significativo incremento del numero di trapianti di polmone effettuati presso il centro di Torino.

Trial clinici: risultati

P31 I profili citochinici nel perfusato durante EVLP: effetti sull'esito del ricondizionamento e del trapianto

Erika SIMONATO¹, Massimo BOFFINI¹, Davide RICCI¹, Vito FANELLI², Gennaro IZZO¹, Paolo SOLIDORO³, Paolo LAUSI⁴, Fabrizio SCALINI¹, Andrea COSTAMAGNA¹, Luca BRAZZI², Mauro RINALDI¹

¹SCDU di Cardiocirurgia, Torino, Italia ²SCDU di Anestesia e Rianimazione, Torino, Italia; ³SCDU di Pneumologia, Torino, Italia; ⁴SCDU di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, Torino, Italia

OBIETTIVO: L'EVLP si è rivelata essere una tecnica efficace per ampliare il pool di graft polmonari idonei al trapianto. L'efficacia dell'EVLP nel migliorare la funzione di organi non ottimali è dimostrata, ma non sono ancora del tutto noti alcuni meccanismi metabolici ed infiammatori che avvengono durante la perfusione. In tali

meccanismi sono sicuramente coinvolte citochine e chemochine dell'infiammazione che sicuramente giocano un ruolo importante nello sviluppo del danno da ischemia-riperfusion. Scopo dello studio è valutare il profilo citochinico durante il ricondizionamento polmonare.

METODI: Da Luglio 2011 a Giugno 2015, 29 blocchi bipolmonari giudicati inizialmente non idonei sono stati sottoposti ad EVLP secondo il protocollo di Toronto con un periodo medio di perfusione di $293,7 \pm 55,3$ minuti. 19 di questi organi (65,5%) hanno avuto un ricondizionamento positivo e sono stati utilizzati per il trapianto, mentre 10 non hanno raggiunto i criteri di trapiantabilità e dopo l'EVLP sono stati scartati. Campioni di perfusato sono stati prelevati ad un'ora dall'inizio (t0) e al termine (tf) del ricondizionamento. Sono stati dosati i livelli di IL-6, MCP1, GCSF e IL-10 tramite AlphaLisa. I livelli di citochine sono stati confrontati tra il gruppo di organi ricondizionati e trapiantati (Gruppo A) e il gruppo di organi ricondizionati e non trapiantati (Gruppo B). Inoltre sono stati correlati i livelli citochinici con l'incidenza e la severità della Primary Graft Dysfunction (PGD) sviluppata dopo il trapianto.

RISULTATI: Durante l'EVLP i livelli di citochine risultano aumentati. Il confronto tra t0 e tf è risultato essere statisticamente significativo per tutte le citochine (IL-6 $p=0.000001$, GCSF $p=0.000001$, MCP1 $p=0.0034$, IL-10 $p=0.000015$). Le concentrazioni di IL-6, GCSF e IL-10, sia al t0 che al tf, sono risultate inferiori nel Gruppo A rispetto al Gruppo B anche se non statisticamente significative. Nel Gruppo A, all'aumentare della severità della PGD, si è osservato un aumento dei livelli di IL-6, GCSF e MCP1 al tempo finale di perfusione. Di contro, la concentrazione di IL-10 è risultata essere inversamente correlata alla severità della PGD.

CONCLUSIONI: Durante il ricondizionamento si assiste ad un incremento dei livelli dei marcatori dell'infiammazione nel perfusato. Le concentrazioni delle citochine che si sviluppano durante EVLP sembrano essere correlate all'esito del ricondizionamento stesso in termini di trapiantabilità dell'organo e di severità della disfunzione dell'organo post-trapianto. La modulazione dei livelli delle citochine nel perfusato mediante l'impiego di filtri specifici può rappresentare una strategia terapeutica per aumentare la percentuale di organi con ricondizionamento positivo.

Trial clinici: risultati

P32 Sviluppi recenti nella perfusione normotermica epatica ex-vivo

Davide GHINOLFI, Maria FRANZINI, Erion RREKA, Daniele PEZZATI, Laura CAPONI, Paolo DE SIMONE, Lorella MARSELLI, Vanna FIERABRACCI, Matilde MASINI, Andrea CACCIATO INSILLA, Maria BINDI, Gianni BIANCOFIORE, Piero MARCHETTI, Vincenzo DE TATA, Daniela CAMPANI, Aldo PAOLICHI, Franco FILIPPONI, Liver Transplant Hub Study Group

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

OBIETTIVO: La perfusione normotermica ex-vivo (NMP) come metodica per la conservazione d'organo nel trapianto epatico ha aperto a nuove prospettive e potenziali applicazioni. Ciononostante, la maggior parte delle esperienze al momento riportate in letteratura si sono focalizzate sul ruolo della NMP nel promuovere l'utilizzo

di donatori non ritenuti idonei a priori, ma quando questa è stata confrontata con la usuale metodica di conservazione statica ipotermica (CS) i vantaggi presunti non si sono rivelati tali. I risultati di studi prospettici randomizzati che hanno confrontato la NMP alla CS non hanno dato risultati univoci. L'obiettivo di questo studio è la valutazione della NMP epatica nel ricondizionamento di organi marginali.

METODI: Nella fase pilota del progetto "Liver Transplant Hub" abbiamo sottoposto 3 organi prelevati secondo metodiche tradizionali (DBD, en-bloc, dual perfusion) al ricondizionamento NMP. Per la NMP è stata utilizzata la macchina LiverAssist® della OrganAssist® e una soluzione a base di emazie concentrate e soluzione colloidale.

RISULTATI: Nel primo caso abbiamo valutato la capacità dell'organo di produrre fattori di coagulazione e trigliceridi (TG) durante la fase di NMP. Durante la perfusione non abbiamo rilevato alcuna produzione di fattore V (HemosIL Factor V, Werfen, Austria), né proteina C (HemosIL Protein C, Werfen, Austria). Fibrinogeno e proteina C reattiva (entrambe proteine di fase acuta) venivano invece prodotte, mentre non lo era l'albumina, suggerendo che il fibrinogeno fosse prodotto nel contesto di una risposta di fase acuta, che include solo alcuni selezionati fattori della coagulazione e che questa sia correlata al danno da ischemia-riperfusion epatico. Relativamente alla produzione di TG, abbiamo notato che quando le analisi vengono eseguite con metodiche di laboratorio basate sulla reazione combinata di glicerolo-ossidasi e perossidasi (SGMitalia, Roma, Italia) i risultati sono in accordo alla letteratura vigente (4), ma quando questi vengono ripetuti dopo aver separato le lipoproteine dagli altri componenti del plasma per cromatografia di esclu-

sione molecolare, i TG associati alle VLDL diminuiscono da un valore di 159,50 a 3,46 mg/dl, in quanto la maggior parte della reattività ai TG si rileva al peso molecolare dell'emoglobina (Hb), che ha attività di perossidasi e il cui spettro di assorbimento si sovrappone a quello dei TG. Negli altri due casi abbiamo confrontato il consumo di glucosio, riscontrando livelli stabilmente elevati di glicemia del perfusato nel secondo caso, non responsivi alla somministrazione di ulteriori 500U di insulina, mentre il terzo mostrava livelli progressivamente decrescenti di glicemia. Analizzando i livelli di citochine nel perfusato, abbiamo evidenziato come, nonostante i livelli di IL-6 fossero simili, i livelli di IL-10 fossero molto più bassi e quello di TNF- α fosse molto più elevato nel secondo caso che nel terzo. Le colorazioni PAS per il glicogeno mostravano una equivalente e consistente diminuzione in entrambi i casi. Questi risultati preliminari sembrano suggerire che un profilo citochinico sfavorevole possa precludere un ottimale ricondizionamento energetico.

CONCLUSIONI: Nonostante la perfusione normotermica d'organo *ex-vivo* sia sempre più utilizzata nella pratica clinica, le corrette metodiche per la valutazione della funzione d'organo e i meccanismi che permettono il controllo della risposta infiammatoria e l'ottimizzazione del metabolismo epatico durante la fase di perfusione *ex-vivo* devono essere approfonditi. Un efficace ricondizionamento del graft dovrebbe promuovere un efficiente metabolismo cellulare, ma al momento non esistono strategie cliniche che agiscano nell'ottimizzare il microambiente infiammatorio e le conseguenti risposte metaboliche. Il controllo della risposta citochinica potrebbe costituire un presidio fondamentale per lo sviluppo di questa tecnologia.

Trial clinici: progetti in corso

P33 Aferesi nel donatore DCD: proposta di studio multicentrico

Marinella ZANIERATO ¹, Antonio DELL'ACQUA ², Francesco PROCACCIO ³, Alessandro NANNI COSTA ³ per il Gruppo di Lavoro Nazionale Perfusioni Organi

¹Policlinico San Matteo Fondazione IRCSS, Pavia, Italia; ²IRCSS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; ³Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale Trapianti, Roma, Italia

OBIETTIVO: Il maggior impedimento all'utilizzo di organi da donatori DCD, in Italia, è dovuto alla incertezza in merito all'incidenza di complicanze post-trapianto, secondarie al prolungato periodo di ischemia calda (WIT, warm ischemia time), gravato, nel nostro contesto, da un period end-off di 20 minuti. La conseguenza di un prolungato WIT è rappresentato dal danno da ischemia-riperfusion (IRI, ischemia-reperfusion injury), principale responsabile della disfunzione d'organo dopo trapianto. Durante la fase ischemica, si assiste al rapido accumulo di prodotti del metabolismo anaerobio, come lattati e ipoxantine, mentre durante la fase di ripersione viene esacerbata la risposta infiammatoria e la liberazione di radicali liberi. La perfusione normotermica regionale (normothermic regional perfusion, NRP) ha dimostrato essere il più efficace metodo di preservazione e valutazione funzionale degli organi addominali in donatori DCD. Tuttavia, non è noto se la risposta infiammatoria si modifica durante NRP e se vi è una correlazione con la idoneità degli organi prelevati. L'ipotesi che si vuole verificare è se l'utilizzo di un sistema adsorbente, per modulare le elevate concentrazioni di DAMS (damage-associated molecular pattern molecules) e PAMPs (pathogen associated molecular pattern molecules), può ridurre la risposta infiammatoria e ottimizzare la preservazione degli organi in-situ. Lo scopo del presente studio DONARE (DCD In Situ Organ Perfusion and Apheresis) è verificare se utilizzando un sistema di adsorbimento (Aferetica Srl) dei mediatori infiammatori nella fase di NRP nel donatore DCD, vi sia una riduzione del danno ossidativo cellulare, in funzione della prelevabilità e

quindi trapiantabilità del graft, anche in correlazione con un miglioramento del quadro istologico. Nello specifico, gli scopi proposti sono: 1) definire meglio i meccanismi che modulano il danno da ischemia-riperfusion; 2) identificare i biomarkers infiammatori associati al danno da IRI; 3) verificare la riduzione dei biomarkers infiammatori dopo posizionamento dei filtri adsorbenti e correlare tale riduzione con l'arresto della progressione del danno d'organo e l'aumento del numero di organi prelevati e valutati idonei per il trapianto.

METODI: Il disegno dello studio, multicentrico, prospettico randomizzato a due bracci paralleli, prevede il reclutamento di 40 pazienti suddivisi in due gruppi a seconda dell'applicazione o meno di un sistema adsorbente combinato alla perfusione regionale. In ciascun gruppo, a tempi predefiniti, verranno eseguiti: 1) sul donatore, in corso di NRP, dosaggi ematici di citochine proinfiammatorie, lattati ed indici di funzionalità epatica e renale; 2) al momento del prelievo d'organo, biopsie per lo studio istologico del danno da ischemia-riperfusion; 3) infine, dopo cold storage, al momento della valutazione con perfusion machine, verrà effettuata nuova biopsia e dosaggio delle citochine proinfiammatorie nel liquido di perfusione. Criteri di inclusione: Età ≤65 anni, WIT ≤150 min (per DCDII) e <40' (per DCD III), accertamento di morte secondo i criteri di legge (20 minuti no-touch period), durata NRP 4-6 ore, stabilità dei flussi durante NRP, assenza di controindicazioni alla donazione di organi in accordo con le linee guida internazionali.

RISULTATI: Si ipotizza che l'impiego di un sistema di adsorbimento in corso di NRP in donatori DCD, sia in grado di rimuovere più efficacemente rispetto alla sola NRP i mediatori infiammatori liberati in corso di ischemia-riperfusion e di bloccare la risposta infiammatoria, responsabile del danno d'organo. L'effetto ottenuto in situ, in corso di NRP associato all'applicazione di un sistema adsorbente, associato al necessario condizionamento del graft mediante perfusione ex-situ, potrebbe meglio definire i meccanismi e gli eventuali approcci terapeutici per modulare il danno da ischemia e ripersione dell'organo prelevato.

SIRS E CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA

28/01/2017 10.30-11.30

ECMO

Trial clinici: risultati

P34 Strategie di purificazione in ICU: qual è il potenziale candidato?

Daniela FEBRES, Maria Grazia CALABRÒ, Giancarlo TURLA, Elisabetta FUMAGALLI, Federico PAPPALARDO

Dipartimento di Anestesia e Terapia intensiva, IRCCS San Raffaele, Milano, Italia

OBIETTIVO: La rimozione extracorporea di molecole tossiche rappresenta un nuovo campo della medicina in area critica. Cytosorb è un nuovo sorbente per terapie extracorporee di purificazione del sangue, composto da un polimero altamente biocompatibile di polistirene inerte, in grado di rimuovere per adsorbimento, direttamente da sangue intero, molecole di dimensioni nell'intervallo 5-60 kDa, basandosi sull'interazione chimico-fisica con i pori della resina. Questo approccio può essere utile in molteplici contesti clinici. Riportiamo la nostra esperienza di pazienti che sono stati sottoposti al trattamento con Cytosorb nel nostro centro.

METODI: Da Aprile 2015 a Dicembre 2016, abbiamo raccolto i dati dei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con Cytosorb nella Terapia Intensiva Cardiocirurgica di 14 letti presso l'Ospedale San Raffaele. Di seguito riportiamo brevemente le caratteristiche demografiche, al baseline e le indicazioni cliniche dei pazienti: età (anni, media $\pm$ SD): 54 ± 17 ; sesso (numero (%)): uomini 39(82), donne 8(17); pazienti chirurgici (numero (%)): 11(23,4); pazienti medici: 36 (76,59).

RISULTATI: Durante il periodo di studio, 47 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con Cytosorb. Il numero medio di trattamenti è stato 4,29 filtri e la durata media 5,4 giorni. I motivi che hanno portato alla prescrizione del trattamento sono stati: ECPR (19 pazienti, 40,42%), VV ECMO (7 pazienti, 14,89%) sepsi o shock settico (5 pazienti, 10,63%), iperbilirubinemia (20 pazienti, 42,55%), SIRS (1 paziente, 2,12%), aumento di CPK (2 pazienti, 4,25%) e 6 donatori a cuore non battente, sottoposti a perfusione degli organi con NECMO (Normothermic ECMO). In generale, 30 pazienti sono stati trattati con Cytosorb incorporato in un circuito ECMO (tramite collegamento luer, posto all'uscita dell'ossigenatore e al drenaggio venoso) e 17 pazienti sono stati trattati con Cytosorb con un'apparecchiatura per emoperfusione (HP).

CONCLUSIONI: Il trattamento Cytosorb ha un ruolo potenziale per molte situazioni cliniche di pazienti critici, alla luce dei suoi effetti pleiotropici, tanto più che le nuove metodiche, come ECMO e le nuove strategie di donazione, come DBD (Donatori dopo morte cerebrale) e DCD (Donatori a dopo morte cardiaca) trattati con NECMO, sono sempre in atto. Sono necessari ulteriori studi per validare questo concetto.

Casi clinici

P35 Utilizzo combinato del dispositivo di depurazione extracorporea Cytosorb in parallelo su circuito ECMO per un rapido svezzamento dal supporto meccanico in paziente con sindrome di Takotsubo: descrizione di un caso clinico

Francesca VOLPI¹, Cristina TODISCO¹, Rosita CIAMPICHINI¹, Virginia BEATO¹, Lucilla QUONDAM GIROLAMO¹, Emilia Virginia MANINI¹, Fabio MENCARELLI¹, Franca BOCCI¹, Pierluigi SINI¹, Letizia POMPILI¹, Claudia SERRA¹, Isidoro DI BELLA², Alessandro AFFRONTI², Nadia DENTINI³

¹Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva Post Cardiocirurgica, Perugia, Italia; ²Dipartimento di Cardiocirurgia, Perugia, Italia; ³Responsabile dei Dipartimenti di Terapia Intensiva e Terapia Intensiva Post Cardiocirurgica, Ospedale Santa Maria Della Misericordia, Perugia, Italia

OBIETTIVO: Recenti studi hanno mostrato che la riduzione dei livelli tossici di mediatori dell'infiammazione dal sangue mediante un nuovo sorbente Cytosorb potrebbe essere utile per il controllo di complicate condizioni infiammatorie in pazienti con sepsi severa e shock settico. La cascata infiammatoria che si attiva durante il supporto meccanico al circolo con dispositivi di circolazione extracorporea è molto simile a quella che si verifica nella sepsi, pertanto anche nei pazienti con ECMO tale sorbente potrebbe non solo controllare la risposta infiammatoria ma anche velocizzare lo svezzamento dall'assistenza extracorporea anche controllando o evitando l'insorgenza di cardiomiopatia da shock infiammatorio.

CASO CLINICO: Descriviamo un caso clinico di una donna di 51 anni sottoposta ad intervento chirurgico di riparazione di Valvola Mitralica per severa insufficienza complicata da sindrome di Takotsubo e arresto cardiaco refrattario trattato con ECMO venoarterioso femoro-femorale nell'immediato postoperatorio. La paziente in anamnesi aveva una storia di ipotiroidismo iatrogeno post tiroidectomia in terapia con Eutirox. La coronarografia pre-operatoria non mostrava stenosi critiche e la funzionalità ventricolare risultava conservata. All'arrivo dalla sala operatoria si è verificato un sopraslivellamento diffuso su tutte le derivazioni seguito da immediato arresto cardiaco in asistolia refrattario alle manovre rianimatorie e farmacologiche. Veniva pertanto impiantato un ECMO V-A femoro femorale. L'ecocardiografia Transesofagea mostrava una FE% del 10%, acinesia in toto dell'apice e dei segmenti basali ed ipocinesia del ventricolo destro. In settima giornata post impianto nonostante la ripresa della funzione ventricolare sinistra, persisteva un grave quadro di shock infiammatorio con importante vasoplegia SVRI 300 Dyn*sec/cm⁵ che richiedeva alti dosaggi di farmaci vasopressori. Gli esami ematobiochimici prelevati prima dell'uso di Cytosorb mostravano WBC $27,12 \times 10^3$; % N 90%; Bilirubina Totale 3,31 mg/dl; PCR 10,6 ng/ml; PCT 5,37 ng/ml.

I parametri emodinamici erano i seguenti: PA 85/30 mmHg nonostante infusione massimale di Noradrenalina, PVC 6 mmHg, PAP 25/16 mmHg, PWCP 6 mmHg. L'impianto del dispositivo di depurazione Cytosorb sul circuito ECMO ha determinato una immediata riduzione degli indici di infezione e del supporto vasopressorio dopo 4 ore dall'impianto. Dopo 4 ore dall'inizio del trattamento, gli esami ematobiochimici erano i seguenti: WBC $20,7 \times 10^3$; % N 85%; Bilirubina totale 2,2 mg/dl. Il quadro emodinamico era il seguente: PA 128/76 mmHg, PVC 6 mmHg, PAP 27/18 mmHg, PWCP 7 mmHg SVRI 1416 Dyn*sec/cm⁵. Il supporto vasopressore dimezzato. Dopo 48 ore la paziente veniva svezata dal device di circolazione extracorporea. Non sono stati rilevati effetti avversi periprocedurali. Nel nostro caso clinico l'utilizzo combinato di ECMO e CYTOSORB è stato benefico per il paziente e potrebbe rappresentare un approccio ragionevole nel trattamento della Sindrome Infiammatoria nei pazienti in ECMO, e nella prevenzione della cardiomiopatia indotta da citochine.

Trial clinici: progetti in corso

P36 Efficacia del sistema di rimozione extracorporea di citochine Cytosorb sul controllo della coagulopatia acquisita nei pazienti sottoposti ad ECMO. Proposta di uno studio clinico randomizzato

Francesca VOLPI¹, Cristina TODISCO¹, Rosita CIAMPICHINI¹, Virginia BEATO¹, Lucilla QUONDAM GIROLAMO¹, Emilia Virginia MANINI¹, Fabio MENCARELLI¹, Franca BOCCI¹, Pierluigi SINI¹, Letizia POMPILI¹, Claudia SERRA¹, Isidoro DI BELLA², Alessandro AFFRONTI², Nadia DENTINI³

¹Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva Post Cardiochirurgica, Perugia, Italia; ²Dipartimento di Cardiochirurgia, Perugia, Italia; ³Responsabile dei Dipartimenti di Terapia Intensiva e Terapia Intensiva Post Cardiochirurgica, Ospedale Santa Maria Della Misericordia, Perugia, Italia

OBIETTIVO: Gli eventi emorragici e tromboembolici nei pazienti trattati con ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) sono comuni e sono la principale causa di mortalità e morbidità. Il contatto tra sangue e le superfici del circuito stimola la produzione di mediatori dell'infiammazione e neuro-ormonali con conseguente shock infiammatorio. Le proteine del plasma sono rapidamente assorbite dalle biomembrane del circuito, questo porta ad un cambiamento conformazionale con sovraespressione di recettori ed attivazione da contatto della via intrinseca, estrinseca, complemento e del sistema fibrinolitico. Tale attivazione porta alla produzione di Bradichinina e Kallikreina, alla sintesi di trombina e depositi di fibrina. L'attivazione del Complemento porta alla sintesi di C5a che insieme alla Kallikreina stimolano la sintesi di neutrofili, le piastrine attivate dalla Trombina subiscono un cambiamento conformazionale con espressione di nuovi recettori con conseguente aggregazione piastrinica, adesione alla superficie delle biomembrane ed ai neutrofili stessi. IL 6, IL 8, e il TNF sono i principali mediatori dello shock infiammatorio e la loro rimozione porterebbe non solo alla risoluzione dello shock ma ad una minore incidenza di coagulopatia e delle conseguente a breve e

lungo termine della stessa migliorando la prognosi del paziente.

METODI: Date le evidenze scientifiche riguardo l'efficacia del trattamento di rimozione delle citochine Cytosorb in chirurgia cardiaca, proponiamo uno studio prospettico randomizzato su due gruppi di pazienti Gruppo 1: pazienti sottoposti a posizionamento di V-A ECMO, Gruppo 2: pazienti sottoposti a posizionamento di V-A ECMO e CYTOSORB. Verranno esclusi dallo studio pazienti di età superiore ai 75 anni, trauma, shock settico, coagulopatie preesistenti ed ECMO postpericardiotomico. Verranno inclusi tutti i pazienti sottoposti ad ECMO che non rientrano nei criteri di esclusione, per 48 ore con flussi massimi secondo la superficie corporea del paziente, con aPTT non superiore a 45 sec e senza somministrazione di farmaci antiaggreganti. L'endpoint primario sarà quello di valutare l'impatto della rimozione di citochine sul sanguinamento e quindi l'incidenza di coagulopatia acquisita nei pazienti con ECMO. L'endpoint secondario sarà l'analisi dell'utilizzo di emoderivati e le complicanze a medio e lungo termine. Al tempo 0 (T0) inizio assistenza meccanica al circolo, saranno prelevati i seguenti esami di laboratorio: IL6, TNF, IL8, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, Bradichinina, VWFag, aPTT, aPT, INR, RATIO, Fibrinogeno, ATIII, Piastrine, Mioglobina, LDH, Bilirubina diretta ed indiretta, Troponina, CPK, PCT, PCR, D-Dimero. Tali esami saranno ripetuti a tempo 1 (T1) 6 ore dall'inizio del trattamento, tempo 2 (T2) 12 ore dall'inizio del trattamento, tempo 3 (T3) 24 ore dal trattamento e tempo 4 (T4) alla rimozione del device. Sarà valutato il consumo di emoderivati, tipo e quantità, verranno inoltre riportati i valori di MAP, dosaggio di Inotropi e Vasopressori.

RISULTATI: I risultati saranno analizzati statisticamente, per ogni elemento analizzato. Dall'eziopatogenesi della coagulopatia ci aspettiamo una riduzione della sua incidenza ed una riduzione della mortalità a breve e medio termine.

CONCLUSIONI: Il Cytosorb come device di rimozione di citochine prodotte durante la risposta infiammatoria nei pazienti in ECMO porterebbe al controllo della sindrome stessa ed ad una riduzione della coagulopatia acquisita nei pazienti arruolati, con impatto positivo sull'uso di emoderivati e sulla mortalità.

Casi clinici

P37 Utilizzo intra e post operatorio di Cytosorb nel trattamento di un paziente con ECMO per IMA intraoperatorio da dissezione aortica di tipo A: case report

Davide TREVISAN, Alice CAMPIOLI, Nicola D'APOLLO, Francesca ZAPPI, Marco MELI

Unità Operativa di Anestesia e Terapia Intensiva, Hesperia Hospital, Modena, Italia

OBIETTIVO: Nonostante i grandi progressi che si sono verificati nei campi della diagnostica e del trattamento, la dissezione aortica di tipo A rappresenta una

emergenza cardiocirurgica gravata da una elevata incidenza di mortalità e morbidità. Le eventuali complicanze vascolari legate alla dissezione di vasi efferenti dall'aorta (dai vasi coronarici fino alle arterie iliache) si sommano all'inflammatione sistemica molto spiccata derivante sia dalla patologia stessa che dai lunghi tempi di circolazione extracorporea (CEC) necessari al trattamento chirurgico. Per questi motivi, una tale condizione è accompagnata da significativi livelli di Mioglobina che se non rimossi, possono portare a severe insufficienze renali. Inoltre, la severa risposta infiammatoria derivante dai lunghi tempi di CEC rende necessari elevati livelli di farmaci inotropi e vasopressori che possono esacerbare l'ipoperfusione renale e splancica, peggiorando il danno da ischemia e ri-perfusione (1).

CASO CLINICO: Un uomo di 58 anni, 173 cm per 75 kg (BMI 25 kg/m²) è stato sottoposto ad intervento di sostituzione dell'aorta ascendente ed emiarco prossimale con plastica della valvola aortica mediante risuspensione delle commissure in ipotermia moderata. È stata utilizzata la cartuccia sorbente CytoSorb™ (CytoSorbents) sul circuito di CEC con l'obiettivo di ridurre la concentrazione sierica di mioglobina (2245 ng/ml agli esami preoperatori, valore normale = 28-72 ng/ml) e ridurre l'impatto infiammatorio sistemico della CEC. La procedura è stata complicata dall'occlusione acuta dell'ostio coronarico sinistro a causa di una lacerazione intinale dello stesso con conseguente mancata ri-perfusione miocardica e IMA, trattata chirurgicamente. La CEC ha avuto una durata di 417 minuti, mentre i tempi di ischemia miocardica e splancica sono stati di 173 e 42 minuti rispettivamente. Durante l'intervento sono state trasfuse 5 unità di eritrociti concentrati, fibrinogeno e fattori della coagulazione con protocollo ROTEM-

guidato. A conclusione dell'intervento, le difficoltà di svezzamento del paziente dovute alla spiccata ipocinesia del VSn hanno suggerito l'inizio di una procedura di ECMO venoarterioso con cannulazione centrale. CytoSorb è stato trasferito così dal circuito CEC all'ECMO ed ha accompagnato il paziente in terapia intensiva fino al termine del trattamento consigliato (24h). La mioglobina è stata dosata nelle prime quattro giornate postoperatorie (G1-G4) mostrando una graduale riduzione fino a valori di 143 ng/ml dopo un calo sensibile in G1 (872 ng/ml). La funzionalità renale ha subito, durante le prime dieci giornate postoperatorie, un lieve peggioramento inquadrabile come grado 1 secondo i criteri AKIN (2). Dal punto di vista emodinamico, il periodo postoperatorio è stato caratterizzato da una assistenza nominale a 2,6 l/min.m² svezzata gradualmente fino a rimozione del presidio in G7, dopo una ripresa efficace della motilità del ventricolo sinistro. Inoltre, è da segnalare una scarsa necessità di farmaci vasopressori, somministrati solamente in G1 durante l'infusione di levosimendan a scopo protettivo sul miocardio ischemico (noradrenalina con dose massima 0,04 mcg/kg.min). Il paziente, dopo aver superato una complicanza emorragica e un quadro di polineuropatia da allettamento, è stato dimesso dalla terapia intensiva in G42 ed avviato ad un percorso riabilitativo. Il presente report testimonia come un utilizzo intra e post operatorio di Cytosorb™ in un caso di shock cardiogeno possa rappresentare un valido approccio terapeutico per limitare le complicanze della risposta infiammatoria sistemica e della mioglobinemia elevata in pazienti che debbano essere sottoposti ad intervento per dissezione aortica di tipo A. Ulteriori conferme da studi su più larghe serie di pazienti potranno verificare questi dati iniziali.

Casi clinici

P38 Prima esperienza clinica di utilizzo di un nuovo sorbente in un paziente affetto da endocardite

Alessandro FORTI¹, Valeria SALANDIN¹, Andrea VINCIGUERRA², Lorenza MENATO², Franco MARSON², Antonio FARNIA³

¹Terapia Intensiva Cardiocirurgica, Ospedale Ca' Foncello ULSS 9, Treviso, Italia; ²Terapia Intensiva Generale, Ospedale Ca' Foncello ULSS9, Treviso, Italia, ³Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Ca' Foncello ULSS 9, Treviso, Italia

OBIETTIVO: Il livello di incidenza delle endocarditi batteriche nel mondo occidentale è in continuo aumento. Tale crescita è guidata dal continuo invecchiamento della popolazione. La presenza di ulteriore comorbidità in questi pazienti rende particolarmente difficile il percorso verso e durante la fase chirurgica di risoluzione dell'endocardite. Naturalmente tutto ciò porta ad una complicazione ed un allungamento dei tempi legati al decorso post operatorio del paziente. L'utilizzo di sistemi adsorbenti dei mediatori infiammatori riferiti agli stati di sepsi e della risposta infiammatoria sistemica risulta particolarmente indicato in fase peri e post operatoria cardiocirurgica. Un nuovo sistema sorbente, Cytosorb, in grado di rimuovere dal sangue intero mediatori dell'infiammazione potrebbe, di conseguenza, rappresentare una terapia adiuvante per controllare lo stato infiammatorio in questi pazienti. Presentiamo, a supporto di questa applicazione, la nostra prima esperienza con il sorbente nel trattamento di una endocardite post-chirurgica.

CASO CLINICO: Riportiamo il caso di un paziente di anni 37, ricoverato presso il nostro centro in urgenza, presentante un quadro grave di shock con necessità di supporto ventilatorio e cardiovascolare. Il complesso quadro clinico risultava caratterizzato da: scompenso cardiaco (NYHA classe IV o ACC stadio D), patologia valvolare non congenita, ipertensione polmonare, sindrome da insufficienza epatica, insufficienza renale moderata, squilibrio metabolico e disturbo della coagulazione. Il paziente è stato sottoposto in emergenza ad intervento cardiocirurgico di re-sostituzione della valvola aortica (SVA) e ricostruzione efflusso aortico per un'endocardite su bioprotesi. Il paziente ha successivamente subito una riapertura dopo 4 giorni a fronte di un tamponamento cardiaco ed emotorace massivo con severa instabilità emodinamica, necessitando di un importante sostegno di inotropi e vasocostrittori (adrenalina 0.12 mcg/kg/min, dopamina 8 mcg/kg/min e noradrenalina 0.3 mcg/kg/min) nelle prime 24h post riapertura. A fronte di questo quadro clinico e di insorgenza di insufficienza renale, si è iniziata terapia di sostituzione renale continua con Prismaflex, decidendo di prescrivere anche Cytosorb per il controllo dello stato infiammatorio. Il sorbente è stato applicato in contemporanea al trattamento di CRRT, in serie all'emofiltro per 48 ore consecutive. I parametri monitorati sono stati gli usuali esami del sangue e parametri emodinamici e sono stati registrati giornalmente. La procalcitonina (PCT) partiva da valori relativamente bassi all'inizio del trattamento, 2.58 ng/ml, si è successivamente ridotta, passando a 1.34 ng/ml dopo 24h e

0.54 ng/ml al termine delle 48h. A livello emodinamico il paziente ha presentato un netto miglioramento della pressione media arteriosa (MAP) fino a 90 mmHg, stabilizzandosi già dopo 24h dall'inizio del trattamento. Parallelamente, si è osservata una riduzione della necessità di somministrazione di farmaci inotropi, in particolare di noradrenalina e dopamina. Il paziente, monitorizzato con il catetere di Swan Ganz, presentava CI e SVRI post operatori, rispettivamente di 2.9 l/min e 1184 dyn*s/cm⁵*m², CVP 7 mmHg, MAP 50 mmHg. Dopo 24h dall'inizio del trattamento con Cytosorb, tali parametri sono passati rispettivamente a 2.6 l/min e 2366 dyn*s/cm⁵*m², CVP 13 mmHg, MAP 90 mmHg. Il paziente successivamente è stato trasferito in reparto di cardiocirurgia in VIII giornata post operatoria. Cytosorb ha permesso di ottenere un rapido miglioramento della condizione emodinamica del paziente, favorendo una drastica riduzione della necessità di vasopressori e una stabilizzazione della MAP, oltre che degli altri parametri emodinamici, come CI e SVRI.

CONCLUSIONI: Questa rappresenta un'esperienza preliminare e mostra come Cytosorb possa rappresentare una terapia adiuvante nei casi di endocarditi, per via dello stato settico caratterizzante tale condizione. Sono necessarie ulteriori esperienze cliniche a supporto.

Casi clinici

P39 Utilizzo di Cytosorb come "bridge therapy" nel trattamento di pazienti in condizioni di insufficienza epatica acuta post cardiocirurgica

Davide TREVISAN, Francesca ZAPPI, Nicola D'APOLLO, Marco MELI

Unità Operativa di Anestesia e Terapia Intensiva, Hesperia Hospital, Modena, Italia

OBIETTIVO: In cardiocirurgia, la severe ischemic early liver injury (SIELI) è considerata una rara complicanza postoperatoria degli interventi condotti con bypass cardiopolmonare (CPB). Può svilupparsi dopo un periodo di instabilità emodinamica con ipotensione e necessità di elevato supporto inotropo e vasopressorio perioperatorio in pazienti con fattori di rischio preoperatori e aggravata dalla trasfusione massiva di emoderivati. La SIELI impedisce una adeguata funzione metabolica e sintetica del fegato, peggiorando il quadro coagulativo del paziente e variando in modo significativo la biodisponibilità di molti farmaci a causa della concomitante iperbilirubinemia. Inoltre, essa si inserisce generalmente in un quadro più generale di insufficienza multiorgano (MOF) con concomitante sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). In questo contesto l'utilizzo di un sistema adsorbente può garantire al paziente tempo utile per il recupero della funzione d'organo.

METODI: Due pazienti sottoposti a re-intervento di sostituzione valvolare cardiaca con sviluppo di SIRS, sono stati sottoposti a trattamenti con Cytosorb contestualmente a CVVH. In entrambi i casi si era evidenziata una epatite ischemica successiva a sindrome da bassa

portata e politrasfusioni su cui si era instaurata una epatite virale da attivazione da virus di tipo G. È stato iniziato un trattamento antivirale specifico contestuale alle terapie di sostituzione d'organo ed al sostegno emodinamico e respiratorio. Entrambi i casi sono stati caratterizzati da innalzamento severo dei valori di bilirubina che si è mantenuto nonostante un ripristino precoce di una soddisfacente condizione emodinamica. Dopo diagnosi di SIELI è stata intrapresa una "bridge therapy" con sistema adsorbente Cytosorb contestuale al trattamento di sostituzione delle funzioni renali (CRRT). In ciascun caso sono stati portati a termine trattamenti adsorbenti multipli sulla base dei dati clinici e di laboratorio.

RISULTATI: In entrambi i casi il primo trattamento con il filtro adsorbente è stato effettuato durante il CPB data la previsione di lunghi tempi di circolazione extracorporea. In entrambi i pazienti (un'endocardite batterica su valvola protesica con distacco e insufficienza cardiaca congestizia con valori di bilirubinemia preoperatori di 2,10 mg/dl e una insufficienza aortica massiva su pregressa sostituzione dell'aorta ascendente per dissezione di tipo A) si è verificata una SIELI postoperatoria ed è stata intrapresa terapia con Cytosorb con CRRT ripetuta 3 e 4 volte durante la degenza. Le condizioni cliniche e i dati laboratoristici (bilirubina, indici di funzione e citolisi epatica) hanno guidato la tempistica di somministrazione. In entrambi i casi è stato possibile raggiungere un abbassamento del valore di bilirubina e un contestuale miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti nelle giornate successive alla terapia, caratterizzate da una minore necessità di farmaci inotropi e vasopressori e da un miglioramento della funzione respiratoria e coagulativa; in un caso i livelli sono rientrati nel range di normalità in G52, nell'altro caso si è raggiunta una stabilità laboratoristica a valori compatibili con la gestione rianimatoria. Il primo paziente è stato avviato al percorso riabilitativo in G72, mentre il secondo paziente è attualmente ricoverato in G40 in terapia intensiva per proseguimento delle cure (ultima somministrazione del Cytosorb risalente alla G14. In entrambe i casi, dopo 14 giorni di terapia antivirale specifica, si è assistito alla negativizzazione del virus tipo G.

CONCLUSIONI: La "bridge therapy" con Cytosorb si è dimostrata efficace nel permettere il recupero della funzione d'organo e nel coadiuvare l'attività rianimatoria per il raggiungimento della stabilità emodinamica che permettesse una adeguata perfusione splancica. Ulteriori studi su una più ampia popolazione di pazienti potranno indagare il ruolo della terapia adsorbente nella SIELI.

Casi clinici

P40 Rimozione della bilirubina mediante cartuccia CytoSorb™ associata ad emodiafiltrazione in un caso di insufficienza epatica acuta post cardiocirurgia

Fabrizio BETTINI, Hassan KANDIL, Caterina FACCILOLO, Angela SATRIANO, Andrea BALLOTTA

Terapia Intensiva Post Operatoria (TIPO), IRCCS Policlinico San Donato, San Donato M.se, Milano, Italia

OBIETTIVO: L'insufficienza epatica acuta è caratterizzata da un deterioramento della funzione epatica

ad eziologia complessa dovuta a danno citotossico o citopatico. È spesso associata a danno renale, encefalopatia epatica, edema cerebrale, shock, sepsi severa e da ultimo sfociare in insufficienza multi organica. CytoSorb™ è basato su resine ad alta biocompatibilità, capaci di assorbire molecole con un peso molecolare superiore ai 55 KDa direttamente dal sangue, e può essere usato per rimuovere citokine e altre molecole potenzialmente tossiche, coinvolte in molti danni d'organo. *In vitro* CytoSorb™ ha dimostrato una buona capacità nel rimuovere la bilirubina libera, legata all'albumina e coniugata, senza perdita di albumina. La emodiafiltrazione può essere impostata su apparecchio PRISMAFLEX.

CASO CLINICO: Donna di 72 anni trasferita da altro Centro ospedaliero Milanese con diagnosi di "scompenso cardiocircolatorio destro in insufficienza tricuspidaica massiva. Fibrillazione atriale permanente. Pregressa commissurotomia mitralica". All'ecocardiogramma si evidenziava severa insufficienza tricuspidaica con ventricolo destro dilatato e funzione severamente depressa. Pressioni polmonari non valutabili per l'entità del rigurgito. In anamnesi diabete tipo II, piastrinopenia, insufficienza respiratoria restrittiva moderata. Eseguito cateterismo dx. con riscontro di pressione di incuneamento 33 mmHg. Giunta in terapia intensiva dopo intervento cardiocirurgico di sostituzione della valvola tricuspide con bioprotesi mostrava supporto inotropo con adrenalina 0,05 mcg/kg/min. Si verificava la necessità di revisione chirurgica in sala operatoria per sanguinamento non regredito farmacologicamente; politrasfusa. A seguire severa acidosis metabolica con iperlattacidemia. Aumento del supporto inotropo con adrenalina a 0,1 mcg/kg/min e ventilazione con erogazione di ossido nitrico 10 ppm. Dopo una prima fase di stabilizzazione del circolo nella prima giornata, alla sospensione dell'ossido nitrico e al risveglio della paziente, si registrava severa ipotensione con desaturazione ed incremento delle pressioni polmonari. Quadro radiografico suggestivo per congestione polmonare. Si osservava pure comparsa di insufficienza renale acuta con oligoanuria. Nonostante incremento del supporto inotropo e ripresa dell'ossido nitrico era necessario intraprendere trattamento con emodiafiltrazione. Associata in 10° giornata, per maggiore instabilità di circolo infusione di noradrenalina. Sempre anurica. Iniziale incremento della bilirubina totale/diretta, modesto l'incremento delle transaminasi. Alla 20° giornata la bilirubina ha raggiunto il valore di 19 mg/dl e 29,6 mg/dl in 23° giornata. Iniziato trattamento con cartuccia CytoSorb™, utilizzando un emofiltro in membrana AN 69. Flusso sangue 150 ml/min, con dose convettiva (soluzione di citrato + soluzione di reinfusione) di 30 ml/kg/h. Dose dialitica 1000 ml/h. Sono stati effettuati due trattamenti consecutivi durante i quali si è assistito ad una diminuzione dei valori di bilirubina fino a 19,45 mg/dl. La paziente è comunque deceduta in 26° giornata a seguito del quadro di insufficienza multiorganica imputabile in prima battuta alla severa insufficienza ventricolare destra.

Casi clinici

P41 Efficacia e sicurezza di Cytosorb nel trattamento dell'iperbilirubinemia da insufficienza epatica: caso clinico pediatrico

Gabriella BOTTARI¹, Fabio S. TACCONE², Monica FAGGIOLO¹, Francesca GALLIANI³, Enrico E. VERRINA³, Andrea MOSCATELLI¹

¹UOSD Rianimazione Neonatale e Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; ²Department of Intensive Care, Hopital Erasme, Bruxelles, Belgio; ³UOSD Dialisi, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

OBIETTIVO. Nelle ultime due decadi numerose tecniche di depurazione extracorporea (EBPt) sono state sviluppate con lo scopo di garantire una adeguata rimozione di elevati valori di bilirubina e di altre tossine in corso di insufficienza epatica acuta: molte di queste tecniche sono basate su separazione ed assorbimento plasmatico, a fronte tuttavia di un'elevata complessità tecnica e di gestione. Il sistema Cytosorb (CytoSorbents Europe GmbH, Berlin, Germany), rappresenta un'alternativa terapeutica valida e flessibile che permette di eseguire un'emoperfusione su sangue con la capacità di catturare molecole di medio peso molecolare, liposolubili e legate a proteine senza separazione plasmatica.

CASO CLINICO: Descriviamo il caso di una paziente pediatrica (6 anni, 18 kg) affetta da cardiopatia corretta e sindrome di Down. La bambina è stata sottoposta a sostituzione valvolare per stenosi mitralica residua dopo il primo intervento correttivo. Nell'immediato postoperatorio

ha sviluppato un'ipertensione polmonare persistente complicata a breve distanza da una grave epatopatia da stasi con progressivo e severo rialzo dei valori di bilirubina totale (Tbil) e diretta (Dbil) sino a 50.3 mg/dl e 46.1 mg/dl, rispettivamente. Associato inoltre, un rialzo degli altri indici di colestasi, come le gammaglutamiltransferasi (gGT) e fosfatasi alcalina (ALP) a 114U/L e 313 UI/L, rispettivamente. Per la concomitante presenza di un quadro clinico di sovraccarico fluidico in associazione a uno spettro clinico di "renal angina" si è optato per un trattamento di depurazione extracorporea in emodiafiltrazione continua (CRRT) con filtro ANST69 associato a colonna tipo Cytosorb. Il trattamento con Cytosorb è stato effettuato per 72 ore con sostituzione ogni 24 ore della cartuccia ed ha evidenziato una efficace e progressiva riduzione dei valori di Tbil e Dbil pari al 63% rispetto ai valori iniziali (Tbil 50,3 vs 18,29 mg/dl), confermando pertanto non solo un legame efficace, ma anche stabile della bilirubina diretta con i copolimeri di Cytosorb. Nessun evento avverso è stato osservato durante l'intero ciclo di depurazione extracorporea. Similmente a precedenti esperienze descritte in letteratura, a distanza di 48 ore dalla fine del trattamento è stato osservato un rebound di circa il 30% dei valori di Tbil, espressione del rilascio della bilirubina dai pools tissutale-interstiziale verso quello vascolare.

CONCLUSIONI: Il presente caso rappresenta un'esperienza *in vivo* preliminare che evidenzia l'efficacia del Cytosorb nel trattamento dell'iperbilirubinemia in corso di insufficienza epatica.

AFERESI NEL PAZIENTE CRITICO

28/01/2017 10.30-11.30

SEPSI II

Casi clinici

P42 Shock settico in paziente trapiantato di fegato trattato con filtro extracorporeo adsorbente: caso clinico

Elisa G. PORCILE, Monica CENTANARO, Cristina MARTELLO, Florinda NERI, Angelo GRATAROLA

UOS Gestione del Postoperatorio nella Chirurgia Epatobiliopancreatica e dei Trapianti, Dipartimento di Emergenza Accettazione, IRCSS AOU San Martino IST, Genova, Italia

OBIETTIVO: Lo shock settico è un evento gravato da una mortalità elevata, mortalità che cresce ulteriormente nel caso di pazienti immunocompromessi, quali i pazienti portatori di trapianto di organo solido. In questa tipologia di pazienti l'insorgenza dello shock settico è più rapida e i sintomi ancora più severi, sfociando spesso in insufficienza multiorganica (MOF). Nel tentativo di riguadagnare il controllo sull'emodinamica del paziente e permettere alla terapia antibiotica empirica o mirata di agire, vengono utilizzate diverse terapie di supporto, tra cui la terapia sostitutiva extrarenale continua (CRRT) con particolari membrane adsorbenti che si prefiggono di eliminare dal flusso ematico le citochine proinfiammatorie responsabili dell'instabilità emodinamica e multiorganica. Nel caso presentato riportiamo l'utilizzo di CytoSorb durante shock settico da peritonite stercoracea in trapiantato di fegato.

CASO CLINICO: Paziente maschio di 70 anni, portatore di trapianto di fegato funzionante per epatocarcinoma su cirrosi HCV correlata, ricoverato nella nostra Terapia Intensiva in seguito a emicolectomia sinistra per adenocarcinoma del sigma. In anamnesi presentava insufficienza renale cronica in terapia conservativa, BPCO, obesità moderata, ipertensione arteriosa, diabete mellito, fibrillazione atriale cronica e cardiopatia dilatativa con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. La terapia immunosoppressiva era monofarmacologica con tacrolimus a lento rilascio. Estubato in sala operatoria, decorso regolare ma complicato da stato febbrile costante e infezione di ferita da *Escherichia Coli* ESBL positiva, trattato con terapia antibiotica mirata. Per il peggiorare delle condizioni in nona giornata postoperatoria veniva intubato e sottoposto a TC toraco-addominale che mostrava fistola enterica da deiscenza anastomotica. Il paziente veniva pertanto sottoposto a laparotomia esplorativa per peritonite stercoracea con toilette addominale e confezionamento di colostomia terminale. Al rientro dalla sala operatoria il paziente appariva in stato di shock, con emodinamica instabile nonostante noradrenalina, anurico e in corso di CVVHDF alti flussi. In considerazione del quadro di MOF sviluppatasi, non responsivo alla terapia antibiotica e alle terapie convenzionali, in seconda giornata dal reintervento il paziente è stato sottoposto a trattamento con filtro adsorbente Cytosorb (2 trattamenti in totale). Al termine del trattamento, il paziente ha avuto un rapido miglioramento che ha permesso la quasi imme-

diata sospensione della noradrenalina e l'estubazione a distanza di 48 ore. A 72 ore dal trattamento inoltre è stata sospesa la CVVHDF per ripresa della diuresi efficace. Le emocolture hanno successivamente mostrato sepsi da *Stafilococco Aureo* e *Escherichia Coli* ESBL positiva. La degenza successiva è stata complicata da un'infezione di ferita che ha richiesto toilette chirurgica, ma il paziente è stato comunque trasferito a distanza di un mese dall'intervento e susseguentemente dimesso al domicilio.

Casi clinici

P43 Utilizzo di filtro extracorporeo adsorbente Cytosorb come terapia adiuvante nello shock da ischemia riperfusione: l'esperienza del nostro centro

Elisa G. PORCILE, Monica CENTANARO, Antonella PELLIZZARI, Anna DI NOTO, Marco MESSINA, Angelo GRATAROLA

UOS Gestione del Postoperatorio nella Chirurgia Epatobiliopancreatica e dei Trapianti, Dipartimento di Emergenza Accettazione, IRCSS AOU San Martino IST, Genova, Italia

OBIETTIVO: Il danno da ischemia riperfusione può avere luogo in una varietà di situazioni cliniche, comprese il trapianto di organi, la riperfusione dopo terapia trombolitica, il clampaggio aortico chirurgico e ipoperfusioni tissutali da shock di vario genere. La riperfusione del tessuto ischemico scatena una risposta infiammatoria sia locale che generalizzata, che può risultare in una microangiopatia e in un danno di barriera. Tali danni possono, se abbastanza gravi, trasformare la risposta infiammatoria in Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) o Sindrome da Insufficienza Multiorgano (MOFS), che sono responsabili di circa un terzo della mortalità in terapia intensiva. Attualmente, gli approcci terapeutici sono volti a controllare e ridurre questa abnorme risposta sistemica. Una nuova aggiunta alle terapie già esistenti è rappresentata da una membrana adsorbente rivolta proprio alle citochine (CytoSorb) che ha dimostrato la capacità di ridurre il livello circolante di un ampio spettro di citochine proinfiammatorie ed altri mediatori dell'infiammazione, nel tentativo di ristabilire una risposta immune fisiologica e riportare alla norma le funzioni vitali. In questa serie gli autori presentano 2 pazienti con shock e insufficienza multiorgano originate da danno da ischemia-riperfusione trattati con Cytosorb in aggiunta alle terapie convenzionali.

CASI CLINICI: Donna di 78 anni, sottoposta a endoarteriectomia aortica viscerale per pseudocoartazione aortica sintomatica con clampaggio aortico prolungato e CEC viscerale. All'arrivo in terapia intensiva la paziente, intubata, si presentava instabile, con noradrenalina ad elevati dosaggi, anurica, acidosi lattica severa all'emogasanalisi. Nell'immediato postoperatorio la paziente è stata politrasfusa e sottoposta a riempimento volemico, tuttavia si è mantenuta ancora anurica e in acidosi

lattica, con un quadro di grave MOF. In prima giornata postoperatoria è stato pertanto deciso di sottoporre la paziente a CVVHDF ad alti flussi e in seconda giornata postoperatoria, visto il mancato miglioramento dei parametri emodinamici ha iniziato ciclo di due trattamenti con Cytosorb, nel tentativo di limitare la tempesta citochinica. Dopo i trattamenti, l'emodinamica è divenuta maggiormente stabile (PAM media pre trattamento 68 mmHg, post trattamento 78 mmHg), il supporto con noradrenalina è stato ridotto fino alla sospensione in sesta giornata postoperatoria. La riduzione dei lattati sierici è stata anch'essa costante fino alla normalizzazione (lattati sierici medi 17 mmol/l pretrattamento, 6.3 mmol/l post), e le condizioni hanno permesso l'estubazione in decima giornata postoperatoria. Tuttavia le condizioni cliniche sono nuovamente peggiorate quando la paziente ha sviluppato una polmonite da traslocazione intestinale, che ha portato ad exitus dopo 40 giorni dal ricovero. Donna di 59 anni sottoposta a resezione ileale urgente per necrosi intestinale da volvolo, all'arrivo si presenta in stato di MOF con ipotensione severa non responsiva ad amine ad alto dosaggio (noradrenalina e adrenalina), iperlattacemia severa, insufficienza respiratoria e anuria. Rioperata in prima giornata postoperatoria per il progredire della necrosi ileale con ulteriore resezione e ileostomia terminale, tuttavia lo stato di MOF si è mantenuto anche dopo il secondo intervento. La paziente veniva pertanto sottoposta a CVVHDF con ciclo di due trattamenti con Cytosorb, iniziati subito dopo il secondo intervento. Dopo il trattamento la stabilità emodinamica raggiunta (media PAM pre trattamento 49 mmHg, media PAM post 70 mmHg) ha permesso la riduzione delle amine vasoattive fino alla sospensione in sesta giornata postoperatoria e l'estubazione in ottava giornata postoperatoria. Attualmente la paziente è ancora ricoverata presso la nefrologia dove viene trattata per l'insufficienza renale cronica sviluppata dopo l'evento e per la sindrome da intestino corto dovuta alla ampia resezione ileale.

Trial clinici: risultati

P44 Sistemi di purificazione ibrida possono migliorare lo stato settico nel paziente critico

Franco TURANI¹, Alberto BELLÌ¹, Sara MARTINI¹, Silvia BUSATTI¹, Gabriele BARETTIN¹, Mauro FALCO¹, Felice E. AGRO²

¹Anesthesia and Intensive Care Aurelia Hospital and European Hospital, Roma, Italia; ²Anesthesia and Intensive Care Campus Biomedico, Roma, Italia

OBIETTIVO: Sistemi di depurazione extra- corporea possono essere utili nei pazienti settici, ma dati definitivi non sono ancora disponibili, dal momento che i trials clinici più recenti non hanno dimostrato alcun effetto sulla mortalità. Alcune terapie extracorporee, che utilizzano "in serie" membrane adsorbenti con attività biologica differenziata (es. filtro anti- endotoxine e cartuccia assorbente citokine) possono avere un effetto sinergico nel paziente settico. Scopo di questo studio è valutare : 1- la fattibilità clinica di un sistema di depurazione ibrido (filtro anti endotossina - e cartuccia assorbente citokine) 2-le variazioni dei parametri cardiorespiratori e della risposta infiammatoria 3- le variazioni della funzione renale.

METODI: Quindici pazienti settici (APACHE II 28 ± 2 , SOFA 13 ± 2) sono stati arruolati nello studio. I pazienti sono stati sottoposti a cicli di RRT (Renal Replacement Therapy) con un filtro Oxiris (Baxter) ed una cartuccia adsorbente -Cytosorb- (CytosorbentsTM) assemblata in una piattaforma per RRT - Prismaflex - (Baxter). Tutti i pazienti hanno avuto un monitoraggio della funzione cardiorespiratoria, IL6, procalcitonina ed endotossina al tempo basale (T0) and alla fine del trattamento (T1). I data sono presentati come media $\pm$ SD. Le differenze tra le variabili sono state calcolate con lo Student t test. $p < 0.05$ è stato stabilito come limite di significatività statistico.

RISULTATI: Ogni ciclo di RRT con il filtro Oxiris e la cartuccia adsorbente Cytosorb ha avuto una durata di 30 ± 9 ore, con un flusso sangue (QB) di 180 ± 20 ml/min. Per scoagulare il sistema si è utilizzato l'eparina in infusione continua (5 casi) o citrato come anti coagulante regionale (10 casi). La MAP è incrementata da 62 ± 2 mm Hg (T0) a 75 ± 7 mmHg (T1. $p < 0.05$) con progressiva diminuzione della infusione di noradrenalina (da 0.33 ± 0.1 micr / Kg min a 0.02 ± 0.01 micr /Kg /min . $p < 0.01$) e miglioramento della Creatinina da 2.2 ± 2 mg /dL (T0) a 1.2 ± 2 mg/dL (T1 $p < 0.05$) . IL6 ed endotossina diminuivano da 737 ± 260 pg/mL (T0) a 172 ± 100 pg/mL (T1 $p < 0.05$) e da 0.7 ± 2 to 0.49 ± 2 ($p < 0.05$). Anche il punteggio SOFA diminuiva da 13 ± 2 to 10 ± 2 . ($p < 0.05$)

CONCLUSIONI: Cicli di RRT con un filtro Oxiris ed una cartuccia adsorbente -Cytosorb sono clinicamente fattibili e si associano ad un miglioramento dell'emodinamica, della funzionalità renale e della risposta infiammatoria. Sulla base di questi dati si può ipotizzare un effetto sinergico del trattamento in grado di agire sia sulle citokine plasmatiche che sull'endotossina. Data l'eseguità del campione studiato e la mancanza di un gruppo controllo, questi risultati vanno considerati fondamentalmente come ipotesi per programmare trials successivi.

Casi clinici

P45 Controllo dello stato infiammatorio e miglioramento della condizione emodinamica in pazienti in shock settico mediante un nuovo sistema sorbente: la nostra esperienza clinica

Alessandro FORTI¹, Valeria SALANDIN¹, Andrea VINCIGUERRA², Lorenza MENATO², Franco MARSON², Antonio FARNIA³

¹Terapia Intensiva Cardiochirurgica, Treviso, Italia; ²Terapia Intensiva Generale, Treviso, Italia; ³Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Ca' Foncello ULSS9, Treviso, Italia

OBIETTIVO: Il presente lavoro ha l'obiettivo di riportare le prime esperienze del nostro centro riguardanti 2 pazienti in shock di diversa eziologia, sottoposti a trattamento di depurazione extracorporea con un nuovo sorbente, Cytosorb, capace di rimuovere dal sangue citochine e altri mediatori dell'infiammazione. Tale sistema di adsorbimento permette la modulazione dell'importante cascata infiammatoria, contribuendo a favorire un controllo dell'instabilità emodinamica, in termini di pressione media arteriosa (MAP) e somministrazione di farmaci inotropi, un miglioramento della funzionalità respiratoria e dello stato metabolico.

METODI: Il primo paziente, 64 anni, si presentava al ricovero con una severa intossicazione da glifosate (comune erbicida). Il quadro clinico era caratterizzato da severa vasoplegia, con emodinamica instabile e necessità di somministrazione di noradrenalina (0,6 mcg/Kg/min), distress respiratorio (FiO₂ 70 %, Pressione di Plateau 16 cmH₂O, Murray Score 2, Oxygenation index 30,4) e condizione di acidosi metabolica (lattati: 6,6 mmol/l). Presentava inoltre insorgenza di insufficienza renale acuta (creatinina: 1,53 mg/dl) e anuria, e uno sviluppo di uno stato settico (PCT: 28,30 ng/ml). Il secondo paziente, 66 anni, in trattamento per una aplasia midollare in linforma di Burkitt, è stato ricoverato per insorgenza di shock settico da Gram negativi. Il paziente presentava instabilità emodinamica, nonostante riempimento volemico e somministrazione di noradrenalina (0,2 mcg /Kg/min), condizione di acidosi (lattati: 11 mmol/l), PCT elevata (16,12 ng/ml) e insorgenza di insufficienza renale (creatinina: 1.75 mg/dl). In considerazione del quadro clinico presentatosi in entrambi i pazienti, è stato iniziato un trattamento renale sostitutivo (Prismaflex, Baxter) e, per controllare la cascata infiammatoria, si è deciso di prescrivere l'utilizzo di Cytosorb. Il filtro è stato utilizzato in contemporanea a CRRT per due sessioni consecutive di 24 h ciascuna.

RISULTATI: Entrambi i pazienti hanno mostrato una rapida stabilizzazione emodinamica e dei parametri ossimetrici al termine delle 48h consecutive di trattamento, con conseguente riduzione della necessità di somministrazione di amine durante l'utilizzo di Cytosorb e successiva loro soppressione. Parallelamente, in entrambi i casi si è ottenuta una normalizzazione dello stato di acidosi lattica al termine delle 48h, con i lattati che si sono ridotti per il primo e il secondo paziente, rispettivamente fino a 2,5 mmol/l e a 2,2 mmol/l. Dal punto di vista infiammatorio, la PCT si è normalizzata in entrambi i casi. Nel primo paziente con insufficienza respiratoria, si è inoltre osservato un importante miglioramento già durante il primo trattamento con Cytosorb, ottenendo una riduzione di FIO₂ fino al 40%. Entrambi i pazienti sono stati dimessi in buone condizioni generali.

CONCLUSIONI: La tecnica è risultata essere di semplice utilizzo e sicura. In questi due primi pazienti trattati, Cytosorb sembra essersi dimostrato efficace nel favorire un rapido miglioramento della condizione emodinamica, con conseguente riduzione del supporto vasopressorio, e dello stato infiammatorio e metabolico. È necessaria una maggiore casistica per confermare questi risultati preliminari.

Casi clinici

P46 Esperienza clinica dell'utilizzo extracorporeo di una resina ad alto assorbimento di citochine (Cytosorb®) in un caso di polmonite da legionella

Francesco M. ROMITO, Mariagrazia SCHIEVENIN, Francesco DIMONA

Anestesia e Rianimazione, DEA Ospedale Madonna delle Grazie Matera ASM Basilicata, Matera, Italia

OBIETTIVO: Presentiamo il caso clinico di un paziente di 71 anni giunto nella nostra terapia intensiva

proveniente dal territorio affetto da grave insufficienza respiratoria da infiltrato polmonare bilaterale da legionella.

CASO CLINICO: All'ammissione il paziente, affetto da bronchite cronica ostruttiva ex tabagista con noduli polmonari in follow up per esposizione ad amianto, cardiopatico ischemico (angioplastica percutanea nel 2008), diabetico, si presentava con iperpiressia e dispnea ingravescente refrattaria ad un trial di ventilazione non invasiva, leucocitosi (WBC 18260 µl, SAPS 40, SOFA 4). Nelle 24 ore successive andava incontro a Acute Respiratory Distress Syndrome con necessità di ventilazione meccanica e marcata ipotensione con segni di insufficienza multiorgano. È stato sottoposto a terapia di supporto standard: ventilazione "gentile", ottimizzazione della terapia infusiva e infusione di amine vasoattive, supporto nutrizionale precoce, profilassi della trombosi venosa profonda e precoce terapia antibiotica mirata, stante la positività dell'antigene urinario per legionella. Sottoposto successivamente a tracheostomia, si è avuto un iniziale miglioramento del quadro clinico salvo poi peggiorare nuovamente sino allo shock settico da polmonite da gram negativi su legionellosi. In 37esima giornata di ricovero la terapia è stata implementata con il CytoSorb a causa della difficoltà al trattamento della recidiva dell'insufficienza multiorgano legata alla risposta infiammatoria sistemica da shock settico. Il paziente prima del trattamento si presentava iperpirettico (39°C), ipoteso. È stato trattato in Continuous Veno Venous Hemo Dialysis con calcio citrato ad un flusso sangue di 150 ml/min in un'unica seduta. Sono stati rilevati parametri ematochimici e clinici pre e post trattamento: Creatinina, Azotemia, Emocromo con formula leucocitaria, Proteina C reattiva, assetto coagulativo, transaminasi, emogasanalisi; pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura. Sono anche stati prelevati campioni ematici per analisi di mediatori della flogosi (esami tutt'ora in fase di esecuzione) pre e post trattamento. Durante il ciclo di terapia con Cytosorb si è verificato un episodio di tachiaritmia sopraventricolare regredito spontaneamente. Non è stata rilevata alcuna complicanza maggiore. Come risultato del trattamento la conta leucocitaria passa da 9950 a 6850 µl; la Proteina C attivata da 129 a 70; normalizzazione della temperatura corporea e della pressione arteriosa senza necessità di supporto inotropo. Siamo in attesa dei risultati dei dosaggi plasmatici di citochine e interleuchine. Il paziente è stato trasferito 20 giorni dopo il trattamento (per mera mancanza di posto letto nei giorni precedenti) nel reparto di Pneumologia e di lì dimesso in riabilitazione respiratoria in respiro spontaneo con normalizzazione di tutti i parametri. Concludendo riteniamo che il Cytosorb abbia contribuito in maniera determinante alla stabilizzazione dei parametri clinici e di laboratorio di questo paziente con recidiva di shock settico da legionella, senza evidenza di complicanze maggiori, e che pertanto rappresenti un interessante presidio in grado di migliorare anche in fase tardiva l'efficacia del trattamento in questa tipologia di pazienti.

Casi clinici

P47 Effetti clinici dell'emodiafiltrazione associata ad emoadsorbimento con cartuccia CytoSorb™ in un caso di shock settico da *Escherichia Coli*

Pasquale RAIMONDO, Matteo MELCHIONDA, Antonella FAVALE, Francesco GRECO, Pierpaolo DAMBRUOSO, Barbara IMPIOMBATO, Cataldo LABRIOLA

Ospedale Santa Maria GVM Care and Research, Unità Operativa di Terapia Intensiva e Rianimazione, Bari, Italia

OBIETTIVO: Lo shock settico con disfunzione multiorganica è gravato da mortalità elevata. Le tecniche d'immunoterapia extracorporea ancora non rientrano nelle linee-guida terapeutiche della sepsi, nonostante l'evidenza di risultati positivi in studi clinici isolati. Presentiamo gli effetti clinici di una terapia adiuvante di emoperfusione realizzata con il sorbente CytoSorb™ in un paziente con shock settico postoperatorio da *Escherichia Coli*.

CASO CLINICO: Uomo di 69 anni, 172cm per 71 kg, operato di resezione del colon-sigma per adenocarcinoma, andava incontro a deiscenza dell'anastomosi intestinale con peritonite stercoracea. Sottoposto a re-laparotomia d'urgenza per riparazione della deiscenza, il paziente sviluppava uno shock settico con disfunzione multiorgano. È stata iniziata subito una CVVHDF continua, alla quale, in presenza di una persistente ipotensione arteriosa non responsiva alla fluidoterapia ed ai vasopressori, è stata associata, a cavallo della 4^a e 6^a giornata, un'emoperfusione con cartucce Cytosorb™ per 48 ore, con l'obiettivo di controllare la vasoplegia sistemica indotta dalle citochine. La CVVHDF è stata impostata su apparecchio Prismaflex (Baxter), utilizzando un emofiltro con membrana in AN69. La dose convettiva è stata ottenuta dalla somma della soluzione di citrato (anticoagulante, Prismocitrate 4K) e dalla soluzione di reinfusione (Prismasol) fino alla dose di 35 ml/kg/h. È stata parimenti erogata una quota dialitica, con soluzione priva di calcio (Prismocal, 1000 ml/h), il flusso ematico è stato di 150 ml/min. Sul medesimo circuito è stata installata in serie, a valle del dializzatore, la cartuccia sorbente Cytosorb™ (Cytosorbents). Il sorbente è costituito da microsfele di polivinilbenzene rivestite in polivinilpirrolidone, che lavora su sangue intero per l'adsorbimento di mediatori pro e anti-infiammatori, emoglobina libera, mioglobina e bilirubina. I parametri clinici e biochimici sono stati misurati giornalmente dall'entrata del paziente in terapia intensiva (T0) fino alla sua uscita (T18). L'utilizzo continuativo di CytoSorb™ per 48 ore ha permesso di ottenere un rapido miglioramento delle condizioni emodinamiche, favorendo una drastica riduzione della necessità di vasopressori e la stabilizzazione della pressione arteriosa media (MAP). Inoltre, si è osservata una riduzione dei marker infiammatori contemporaneamente al miglioramento della funzionalità renale e polmonare. Il paziente è guarito dalla condizione di shock settico ed è stato dimesso dalla TI dopo 18 giorni dall'intervento e dall'ospedale dopo riabilitazione, senza residui danni d'organo e, a distanza di 12 mesi, il paziente si pre-

senta in ottime condizioni generali di salute. I dati presentati dimostrano la rapida efficacia del trattamento con Cytosorb™ nel controllare la vasoplegia indotta dai mediatori dello shock settico, ristabilendo una MAP fisiologica e contribuendo alla sospensione dei farmaci vasocostrittori, effetti non controllabili attraverso una CVVH eseguita con emofiltro ad alto flusso. Il suo utilizzo potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico adiuvante nel trattamento dello shock settico, ristabilendo il controllo della cascata infiammatoria e favorendo la stabilizzazione dell'emodinamica.

Casi clinici

P48 Cytosorb: una nuova terapia adiuvante nei pazienti in shock settico? La nostra esperienza

Livia LO MONACO, Daniela PALMA, Romano TETAMO

Unità operativa anestesia e rianimazione G. Trombino A.R.N.A.S. Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo, Italia

OBIETTIVO: L'utilizzo delle tecniche di depurazione renale per la rimozione dei mediatori dell'infiammazione in eccesso costituisce un approccio adiuvante nel trattamento dello shock settico di indiscussa utilità. Cytosorb, un filtro di resina divinilbenzene trattata con PVP, modulerebbe i livelli di citochine sia per rimozione diretta che riducendone la produzione stessa, al fine di stabilizzare la cascata citochinica durante l'evoluzione del quadro settico, consentendo sia di migliorare l'emodinamica e quindi la perfusione tissutale, che di "guadagnare" tempo nella diagnosi e nel controllo dell'infezione.

CASO CLINICO: Paziente di sesso maschile, 64 anni. Si presenta al nostro Pronto soccorso con storia di dispnea e obnubilamento del sensorio. In anamnesi tabagismo severo con episodi recidivanti di bronchiti auto-medicate con antibioticotierapia, storia di disturbo della personalità in terapia con Litio. Nel sospetto di meningococcemia veniva sottoposto a rachicentesi e iniziava ATB terapia con Rocefin. Eseguita inoltre tac encefalo (negativa) e tac torace che mostrava un consolidamento paranchimale al lobo inferiore polmone sinistro di natura flogistica. All'ingresso in Terapia Intensiva presentava un SOFA score 14 e APACHE II 33. La rachicentesi presentava aumento di protidorrachia e LDH senza crescita microbiologica. Veniva inoltre evidenziata una positività Ag galattomannano su broncoaspirato. In seguito al progressivo peggioramento del quadro neurologico (si verificava contestualmente anche un tentativo fallito di weaning respiratorio), veniva eseguita RMN encefalo che evidenziava alterazioni di natura flogistica a livello cerebellare bilaterale. Il quadro clinico si complicava ulteriormente per uno shock settico associato a VAP da *Acinetobacter Baumanni*, per il quale veniva prontamente intrapreso supporto rianimatorio secondo linee guida SSC. Veniva registrato SOFA score 18 APACHE II 39: Persistendo comunque l'instabilità emodinamica, e la necessità di supporto con vasopressore ad alto dosaggio e considerato anche il progressivo deterioramento della funzionalità renale, veniva valutata l'opportunità di una rescue therapy e si programmava ciclo di CVVHD con aggiunta di Cytosorb

per due trattamenti (totali 48 h) con flusso 150ml/min. Veniva inoltre eseguito monitoraggio emodinamico con Vigileo e sensore FloTrac. Al termine dei due cicli di CVVHD con Cytosorb si assisteva ad un graduale miglioramento del quadro emodinamico ed ematochimico, con progressiva riduzione del supporto vasopressorio e riduzione netta degli indici di flogosi, e miglioramento degli indici di perfusione tissutale. L'antibiotico terapia mirata veniva somministrata durante CVVHD senza modificarne il dosaggio. Veniva inoltre eseguita anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare. Dal punto di vista ematochimico si registravano i seguenti valori, rispettivamente pre e post Cytosorb di: lattati 2.7 vs. 1.3 (mg/L); WBC 40.11 vs. 12.9 ($\times 10^3$ /ml); procaltitonina 65 vs. 2.5 (ng/ml); Urea 153 vs. 92 (mg/dl); Creatinina 1.45 vs. 0.52 (mg/dl); Noradrenalina 0.2 vs. 0.04 (mcg/Kg/min). Veniva registrato SOFA score 8 APACHE II 18, iniziava pertanto weaning dalla sedazione e respiratorio. È possibile che nel puzzle terapeutico della sepsi ci sia anche spazio per l'utilizzo del Cytosorb, considerando che la tempestività nel trattamento rappresenta senza alcun dubbio un elemento fondamentale nel determinismo del successo terapeutico di questo. Inoltre, il suo semplice utilizzo e la buona tollerabilità da parte del paziente la rendono sicuramente una strategia rescue da prendere in considerazione nel trattamento dello shock settico refrattario.

Casi clinici

P49 Stabilizzazione dei parametri emodinamici e di perfusione periferica e normalizzazione degli scambi respiratori e degli indici di flogosi nello shock settico dopo trattamento sequenziale con tecnica di emoperfusione ed emoadsorbimento. Case report

Raffaella RESTA, Michele DEBITONTO, Antonio ABRESCIA, Sante Alessandro BACCARO, Alfonso CAVUOTO, Fabiana CITO, Anna DI GERARDO, Luciana MAZZILLI, Maddalena VURCHIO, Egidio FASANELLA

¹U.O. Complessa Di Anestesia E Rianimazione Ospedale Monsignor A.R. Dimiccoli, Barletta, Italia

OBIETTIVO: Nel trattamento degli stati di shock settico le terapie di emoperfusione sono da considerarsi come adiuvanti sostanziali del trattamento antibiotico convenzionale. L'utilizzo di tecniche sequenziali di emoperfusione in cui combinare l'adsorbimento delle endotossine da Gram negativi a quello dei mediatori infiammatori, potrebbe essere un valido supporto nello shock settico.

CASO CLINICO: Una paziente di 48 anni portatrice di Neuromielite ottica di Devic, in VAM, ricoverata in Rianimazione per insufficienza respiratoria acuta e shock settico da Gram negativi è stata trattata inizialmente per l'adsorbimento delle endotossine (Toraymixin) secondo il protocollo di utilizzo standard di 2 cicli di 2 ore nell'arco di 24 ore. Dopo sette giorni circa si è evidenziato un ulteriore episodio di shock settico con emocultura e broncoaspirato positivi per Klebsiella P. MDR ed ESBL neg. È stato praticato un secondo trattamento con emoperfusione adiuvata da PolimixinaB, secondo il protocollo sopra descritto, senza osservare una riduzione dell'attività endotossinica al termine del ciclo (eaa=1), nonostante il miglioramento degli indici di flogosi. Per il persistere dello stato di shock, con instabilità emodinamica (MAP intorno a 70 mmHg) e necessità di supporto vasocostrittore (noradrenalina 0.3 mcg/kg/min), e di severa insufficienza respiratoria (rapporto PaO₂/FiO₂ inferiore a 200), si è deciso di procedere con tecnica di emoadsorbimento, utilizzando la cartuccia adsorbente Cytosorb, dedicata alla rimozione di citochine e altre molecole tossiche direttamente dal sangue, coinvolte nelle disfunzioni d'organo.

RISULTATI: A seguito di un trattamento di 48 ore con Cytosorb è stato registrato un miglioramento delle condizioni emodinamiche della paziente, con un decremento del dosaggio di catecolamine, fino alla completa sospensione, e alla stabilizzazione della MAP intorno a 80 mmHg, dopo un giorno dal termine del trattamento. A livello respiratorio, si è registrato un miglioramento degli scambi respiratori, in particolare osservando un incremento del rapporto PaO₂/FiO₂ fino a 389, al termine dell'emoperfusione. La FiO₂ si è ridotta da 0.8 a 0.5, per normalizzarsi intorno a 0.4 nei giorni seguenti. È stata registrata anche una completa stabilizzazione degli indici di flogosi, in particolare la PCT, ed un miglioramento a livello metabolico. Il paziente, infatti, presentava lieve acidosi metabolica nei giorni precedenti l'utilizzo di Cytosorb con BE e lattati rispettivamente pari a -6.8 e 1.48 mmol/l; con il trattamento, si è ottenuto un rientro nei limiti fisiologici di tali parametri, rispettivamente, -0.1 e 0.79 mmol/l. È stato contestualmente osservato un leggero abbassamento del valore della conta piastrinica durante entrambi i trattamenti extracorporei. Un utilizzo tempestivo del trattamento in serie della tecnica emoperfusiva e di emoadsorbimento potrebbe essere un valido supporto nello shock settico da Gram negativi, combinando l'azione di rimozione delle endotossine, scatenanti la massiva cascata infiammatoria, con la rimozione delle citochine e di altre molecole tossiche. Ulteriori esperienze sono necessarie per confermare i risultati.



**CONTENUTI
SCIENTIFICI**

disponibili

www.purificationtherapies.com



CONTATTI

purification.therapies@aferetica.com

Tel 0535 640261