

Endotoxin dosage in sepsis

Vincenzo Rondinelli, Stefania Giglio, Vittorio Focarelli, Raffaele Saraceno, Pasquale Minchella, Maria Gabriella Lepore, Nicola Iiritano, Sandra Castagna, Paolo Opipari, Teresa Alcaro, Antonio Balducci, Rosanna Masciari

*Virologia e Microbiologia, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Presidio Pugliese, Catanzaro
I Estor s.p.a. Milano*

Key words: Sepsis, Clinical usefulness, Endotoxin activity, Shock

Dosaggio dell'endotossina nella sepsi

SUMMARY

Introduction. Endotoxin, a component of the cell wall of Gram-negative bacteria is a major contributor to the pathogenesis of septic shock and multiple organ failure (MOF). Its entry into the bloodstream stimulates monocytes/macrophages which once activated produce and release cytokines, nitric oxide and other mediators that induce systemic inflammation, endothelial damage, organ dysfunction, hypotension (shock) and MOF. The aim of this study is to evaluate the usefulness of a quantitative test for the dosage of endotoxin to determine the risk of severe Gram-negative sepsis.

Materials and methods. In the period January 2009 - June 2011 we performed 897 tests for 765 patients, mostly coming from the emergency room and intensive care, of which 328 (43%) women (mean age 53) and 437 (57%) male (mean age 49). Fifty-nine patients, no statistically significant difference in sex, were monitored by an average of two determinations of EA. All patients had procalcitonin values significantly altered. The kit used was EAA (Endotoxin Activity Assay) Estor Company, Milan, which has three ranges of endotoxin activity (EA): low risk of sepsis if <0.40 units, medium if between 0.40 and 0.59; high if ≥ 0.60 .

Results. 78 out of 765 patients (10%) had a low risk, 447 (58%) a medium risk and 240 (32%) a high risk. The dosage of EA, combined with that of procalcitonin, has allowed a more targeted antibiotic therapy. Six patients in serious clinical conditions were treated by direct hemoperfusion with Toraymyxin, a device comprising a housing containing a fiber polypropylene and polystyrene with surface-bound polymyxin B, an antibiotic that removes bacterial endotoxins from the blood.

Conclusions. The test is useful in risk stratification as well as Gram negative sepsis, to set and monitor targeted therapies, also based on the neutralization of endotoxin.

INTRODUZIONE

L'endotossina, componente della parete cellulare dei batteri Gram negativi, è uno dei principali responsabili della patogenesi dello shock settico e della insufficienza d'organo multipla (MOF).

La sua entrata nel circolo ematico stimola i monociti/macrofagi i quali, attivati, producono e rilasciano citochine, ossido nitrico e altri mediatori che inducono infiammazione sistemica, danno endoteliale, disfunzione d'organo, ipotensione (shock) e MOF (2).

Scopo dello studio è quello di valutare l'utilità di un test quantitativo dell'endotossinemia (5) per determinare il rischio di insorgenza di sepsi severa da Gram negativi.

MATERIALI E METODI

Nel periodo gennaio 2009-giugno 2011 abbiamo effettuato 897 determinazioni per 765 pazienti, provenienti per lo più dal Pronto Soccorso e dalla

Rianimazione, di cui 328 (43%) di sesso femminile (età media 53) e 437 (57%) di sesso maschile (età media 49) (Figura I). 59 pazienti, senza differenza di sesso statisticamente significativa, sono stati monitorati con in media due determinazioni di EA a testa. Tutti i pazienti avevano valori significativamente alterati di procalcitonina.

Il kit utilizzato è EAA (Endotoxin Activity Assay) della ditta Estor che prevede tre intervalli di attività endotossinica (EA): basso rischio di sepsi se <0.40 unità; medio se compreso tra 0.40 e 0.59; alto se ≥ 0.60 (Tabella 1).

RISULTATI

Dei 765 pazienti 78 (10%) presentavano un rischio basso, 447 (58%) un rischio medio e 240 (32%) un rischio alto (Tabella 2). Il dosaggio di EA, abbinato a quello della procalcitonina (3, 4), ha permesso di effettuare una terapia antibiotica più mirata. Sei pazienti in gravissime condizioni

Corresponding author: Rosanna Masciari

Virologia e Microbiologia - Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio
Via Luigi Pascali, 30 - 88100 Catanzaro - Tel.: 0961 725069 - Fax: 0961 883490
E-mail: r.masciari@teletu.it

cliniche sono stati trattati mediante emoperfusione diretta con il Toraymyxin, un dispositivo formato da un involucro contenente una fibra in polipropilene e polistirene sulla cui superficie è legata la polimixina B, un antibiotico in grado di rimuovere dal sangue le endotossine batteriche.

La polimixina B lega, mediante legame ionico, il lipide A dell'endotossina neutralizzandone l'attività e rimuovendola dal circolo sistemico. L'antibiotico, immobilizzato in modo covalente sulla superficie delle fibre composite, non viene liberato in circolo, evitando così il rischio di rilascio a livello sistemico con conseguente neurotossicità.

Dei sei pazienti sottoposti al trattamento con Toraymyxin di 2 non abbiamo avuto notizie dopo le dimissioni, 1 è deceduto, 3 sono in buone condizioni di salute.

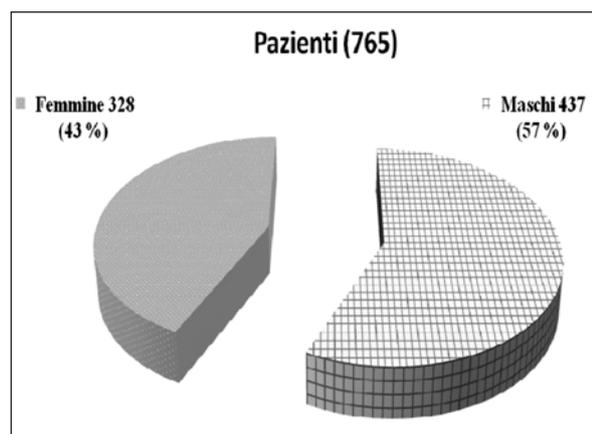


Figura I. Pazienti sottoposti a determinazione di EA.

Tabella I. Intervalli di riferimento EA.

RISCHIO SEPSI	Intervalli di riferimento EA (Unità)
Basso	<0.40
Medio	≥0.40-<0.60
Alto	≥0.60

Tabella 2. Rischio sepsi nei 765 pazienti esaminati.

RISULTATI	
RISCHIO SEPSI	N. PZ (%)
Basso	78 (10%)
Medio	447 (58%)
Alto	240 (32%)

CONCLUSIONI

Il test è utile, oltre che nella stratificazione del rischio settico da batteri Gram negativi, per impostare e monitorare terapie mirate, anche basate sulla neutralizzazione delle endotossine. Per quanto riguarda queste ultime le evidenze disponibili in letteratura (1) sembrano supportare l'efficacia del trattamento con Toraymyxin nel ridurre i livelli di endotossina, nell'apportare effetti positivi sulla pressione sanguigna, nel migliorare gli scambi gassosi e nel ridurre mortalità ed impiego di farmaci vasoattivi.

È comunque essenziale limitare l'uso del dispositivo ai pazienti con endotossinemia da batteri Gram-negativi e impiegarlo con una scelta di tempo ottimale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445-52.
2. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin*. 2005; 21: 177-96.
3. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010; 14: 15-33.
4. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000;26: 1193-200.
5. Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil-dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods*. 1998; 212: 169-85.