

## Considerazioni riguardo il possibile uso di CytoSorb come terapia adiuvante nelle complicazioni insorgenti in pazienti con infezioni da Covid-19 / Coronavirus (Sars-CoV-2)

**Il presente documento ha l'obiettivo di fornire un'illustrazione dei razionali e delle possibilità di utilizzo della terapia con CytoSorb come terapia adiuvante contro alcune complicazioni nei pazienti con infezione severa da COVID-19, rispondendo così alle richieste pervenute in merito all'eventuale applicazione di tale terapia nei casi in questione.**

### Premessa

- Il Virus COVID-19 si diffonde attraverso la mucosa respiratoria, causando danni diffusi mediante azione citopatica, con conseguente induzione di grave infiammazione e polmonite. [1]
- In più del 20% dei pazienti affetti da COVID-19, una risposta infiammatoria esacerbata, che si esprime attraverso una "tempesta citochinica", può portare a una "capillary leak syndrome", determinare uno stato di insufficienza respiratoria, evolvere rapidamente in ARDS (Sindrome da Distress Respiratorio Acuto) e in altre complicanze, con la conseguente necessità di ricovero in terapia intensiva. [1, 2]  
In particolare, nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, l'incidenza di ARDS risulta pari al 61%, mentre le altre complicanze possono essere: shock (30%), danno cardiaco acuto (22%) e insufficienza renale acuta (8,3%). [2]
- Nei pazienti che sviluppano ARDS è richiesta la ventilazione meccanica e, nei casi più gravi, quando questa non è sufficiente, una terapia di ossigenazione extracorporea (ECMO). [3]
- Come conseguenza dell'azione del Virus e/o di un'infezione batterica sovrapposta, potrebbe presentarsi una sindrome settica e disfunzioni d'organo. Di conseguenza, possono essere prese in considerazione terapie di supporto extracorporeo come le terapie dialitiche (C)RRT e altre terapie adiuvanti tra cui l'emoperfusione. [3] Tra queste terapie CytoSorb, sorbente dedicato alla rimozione di citochine e altri mediatori circolanti nel flusso sanguigno.
- In aggiunta il quadro clinico potrebbe essere aggravato dagli effetti iatrogeni degli stessi sistemi utilizzati, ECMO in particolare, capaci di indurre e mantenere una risposta infiammatoria eccessiva attraverso diversi meccanismi [4, 10-11].

### Criteria / aspetti clinici per l'uso della terapia con CytoSorb in pazienti con 2019 nCoV

#### **CytoSorb può essere impiegato come terapia adiuvante, non come terapia primaria.**

In generale, sulla base degli attuali dati clinici, la terapia con CytoSorb mostra la capacità di stabilizzare rapidamente l'emodinamica con una drastica riduzione della necessità di vasopressori. La terapia con CytoSorb è stata associata inoltre, in una serie di casi clinici, di studi retrospettivi e in alcuni studi prospettici, a una riduzione della mortalità in pazienti con shock settico refrattario. Inoltre, sono disponibili le prime pubblicazioni preliminari sull'uso della terapia in infezioni virali come l'influenza. [4-9]

**In pazienti con COVID-19, la terapia con CytoSorb può essere presa in considerazione nel caso di:**

- Severa vasoplegia con elevati livelli di lattati ed elevata necessità di vasopressori (ad es. NE > 0,3 µg / kg / min) che non rispondono alla terapia standard, con contemporanea indicazione per / in corso di terapia di sostituzione renale (C) RRT. In questo caso la terapia con CytoSorb dovrebbe iniziare entro le prime 6 fino a un massimo di 24 ore dopo l'inizio della terapia standard.
- Sindrome da distress respiratorio grave, ad es: indicazione del posizionamento prono per garantire un'adeguata ossigenazione in corso di ventilazione meccanica, con contemporanea indicazione per / in corso terapia di sostituzione renale (C) RRT [10];
- Indicazione per/in corso di uso della terapia ECMO / ECLS [4, 10-11].

### Indicazione di base per l'uso della terapia CytoSorb:

Le linee guida per l'uso del sorbente CytoSorb sono disponibili su richiesta dei clinici, a cui compete comunque la prescrizione del trattamento. Inoltre, il servizio di supporto è costantemente a disposizione per confrontarsi su tutte le problematiche tecniche e di utilizzo.

Per questo tipo di pazienti è generalmente consigliabile la sostituzione del primo sorbente dopo 12 ore. Successivamente la durata del trattamento e la sostituzione del sorbente dovranno essere decise sulla base del decorso clinico (ad es. grado di instabilità emodinamica, disfunzione polmonare), e del tipo di trattamento utilizzato. Il tempo massimo di trattamento per sorbente è di 24 ore.

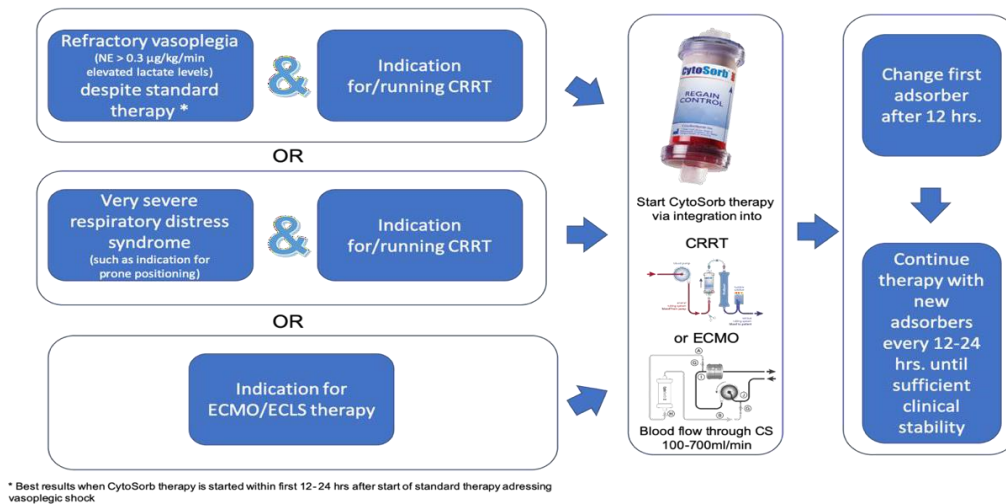
L'anticoagulazione deve essere efficace fin dall'inizio del trattamento e non sono necessari adattamenti speciali di alcun protocollo anticoagulante. Devono essere rispettate le specifiche del produttore del sistema sul quale CytoSorb è utilizzato.

Vanno applicate le consuete controindicazioni per i circuiti ematici extracorporei e seguite le istruzioni contenute nelle IFU di CytoSorb.

### Osservazioni:

Un'ulteriore osservazione sull'uso del CytoSorb riguarda i dati sull'impatto della terapia sorbente sugli Antibiotici e sui farmaci antivirali. Mentre sono disponibili e a disposizione studi sull'adsorbimento di vari tipi di antibiotici, i dati sui livelli plasmatici dei farmaci antivirali sono, ad oggi, ancora scarsi. I risultati di studi sugli animali indicano una bassa rimozione di Ganciclovir da parte del sorbente e i rapporti aneddotici sulla terapia con CytoSorb in pazienti affetti da influenza in trattamento con Oseltamivir (Tamiflu), non hanno evidenziato anomalie che ne indichino la rimozione.

In linea di principio, è comunque sempre consigliabile scegliere un dosaggio per la terapia antivirale e /o antibiotica all'estremità superiore dell'intervallo raccomandato ed eseguire il monitoraggio terapeutico dei farmaci.



## Referenze Bibliografiche

- [1] Chen, Nanshan, et al. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet* (2020)
- [2] Wang, D, et al. "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China." *JAMA* (2020)
- [3] Claudio Ronco, Paolo Navalesi, Jean Louis Vincent, "Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care" [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory), published online February 6, 2020
- [4] Napp LC et al. "Rationale of Hemoadsorption during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support" *Blood Purification* 2019; 48: 203-214.
- [5] Brouwer et al. "Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score- weighted retrospective study" *Crit Care* 2019; 317
- [6] Friesecke et al. "Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study", *J Artif Organs* 2017; 20(3): 252-9
- [7] Lees NJ et al. Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Pantone–Valentine leukocidin—positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1, *J Artif Organs* 2016
- [8] Poli EC et al. "Clindamycin clearance during Cytosorb® hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study", *J Artif Organs* 2019
- [9] David S. et al. "Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient", *Journal of Intensive Care* (2017) 5:12
- [10] Kogelmann K. et al. "Use of hemoadsorption in sepsis-associated ECMO-dependent severe ARDS: A case series." *Journal of the Intensive Care Society* 2018 0 (0) 1-8.
- [11] Calabrò MG et al. "Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience." *Artificial Organs* 2018, 0(0):1–6.