

Aggiornamento riguardo al 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 aggiornamento sulle notizie relative al possibile utilizzo di CytoSorb come terapia adiuvante contro alcune complicazioni nei pazienti con infezione severa da COVID-19, a fronte delle esperienze che si stanno susseguendo in questi giorni e fa seguito alle precedenti informazioni fornite.

Ha uno scopo esclusivamente informativo e di servizio per i clinici che decidano autonomamente di intraprendere questo tipo di terapia.

L'esperienza a livello Italiano degli ultimi giorni nella lotta contro il virus COVID-19 sta mostrando sempre di più pazienti che necessitano di ricovero in Terapia Intensiva, pazienti la cui caratteristica principale è rappresentata da una polmonite interstiziale con una grave ipossiemia, associata, tuttavia, ad una compliance dell'apparato respiratorio superiore a quella normalmente tipica dei casi di grave ARDS. Tali pazienti, dalle notizie che stiamo raccogliendo, sembrano presentare un'incidenza di ulteriori compromissioni d'organo in una percentuale più bassa da quella che ci si poteva attendere sulla base delle esperienze precedenti.

Sono però comunque presenti pazienti, dove si verificano ulteriori complicanze che portano a conseguenze, come shock, insufficienza renale acuta e MOF (Multiple Organ Failure).

La risposta infiammatoria esacerbata tipica del quadro pato-fisiologico delle polmoniti, che si esprime attraverso una "**tempesta citochinica**", ben nota in letteratura, sembra confermarsi anche nell'ambito del COVID-19, e sembra portare ad una "capillary leak syndrome", andando a determinare nei casi più gravi, uno stato di insufficienza respiratoria acuta, edema polmonare, che può evolvere rapidamente in un quadro di ARDS (Sindrome da Distress Respiratorio Acuto) o in un quadro settico. [1-4]

I pazienti affetti da COVID-19 che richiedono il ricovero in Terapia Intensiva presentano necessità di supporto ventilatorio, mediante ventilazione artificiale assistita, e cicli di pronazione, mentre, ad oggi, sembra che solo raramente si sia verificata la necessità di una terapia di ossigenazione extracorporea (VV-ECMO), come invece inizialmente atteso.

Come conseguenza del quadro sopra esposto, in questo momento ci sono tentavi di utilizzo di CytoSorb come terapia di supporto per la rimodulazione della cascata citochinica in vari centri Italiani, con l'obiettivo di controllare l'esacerbata risposta infiammatoria, favorire l'uscita dall'eventuale stato settico, se presente, e di instabilità emodinamica e per cercare di accelerare il decorso dell'ARDS.

A questo proposito tutti conoscete, grazie all'attenzione che gli ha dedicato la stampa, l'esperienza condotta col Tocilizumab per ridurre le citochine infiammatorie nei casi più gravi di complicazioni da COVID-19. Pensiamo, pertanto, che sia utile ricordare la recente esperienza pubblicata dall'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù [5] dove hanno affrontato una severa CRS (Cytokine Release Syndrome) caratterizzata da una progressiva ARDS, conseguente alla infusione di cellule CAR-T, affiancando all'uso del Tocilizumab, la emoperfusione con CytoSorb, con ottimi risultati.

Al di là dei risultati, l'esperienza è importante perché evidenzia come la Emoperfusione con CytoSorb **non**

interferisca con la terapia monoclonale, contribuendo in maniera sinergica alla riduzione delle citochine.

In aggiunta alle osservazioni precedenti, ci sono arrivate segnalazioni di una **incrementata attività aggregante e coagulativa** in questi pazienti, che potrebbe essere in relazione con livelli elevati di D-dimero segnalati da lavori provenienti dalla Cina [3].

Si confermano, pertanto, le indicazioni di utilizzo già presentate, come riportate nuovamente di seguito, consigliando di prestare particolare attenzione alla scoagulazione del circuito extracorporeo.

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

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. $NE > 0,3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$) che non rispondono alla terapia standard, con contemporanea indicazione per / in corso terapia di sostituzione renale (C)RRT o in Emoperfusione (HP), qualora non vi sia necessità di supporto renale; 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 [7-11].
- Sindrome da distress respiratorio grave, con ad esempio 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 o in Emoperfusione (HP), qualora non vi sia necessità di supporto renale [5, 12];
- Indicazione per/in corso di uso della terapia VV-ECMO, nei casi in cui questa è indicata [6, 12-13].
- Sono in corso esperienze per cercare di ridurre la durata della ventilazione assistita attraverso una riduzione dello stato infiammatorio e del danno endoteliale, ma ad oggi non sono ancora disponibili dati che possano confermare questa possibilità.

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.

La durata di trattamento per ogni sorbente è di 24 ore. Nei casi più gravi in cui si sviluppa una MOF, è generalmente consigliabile la sostituzione più frequente del primo sorbente dopo 12 ore.

Successivamente, la sostituzione del sorbente e il numero di cicli consecutivi di trattamento dovranno essere decisi sulla base del tipo di trattamento utilizzato e della risposta clinica del paziente (ad es. grado di instabilità emodinamica, disfunzione polmonare). In linea generale, il trattamento dovrebbe proseguire fino al raggiungimento degli obiettivi clinici di stabilizzazione emodinamica, parametri infiammatori e respiratori.

L'anticoagulazione deve essere efficace fin dall'inizio del trattamento per qualsiasi terapia extracorporea. I pazienti critici affetti da COVID-19 sembrano presentare alterazioni dello stato coagulativo, con un incremento dell'attività coagulativa (es: incremento D-dimero) [3], pertanto, è necessario tarare conseguentemente un opportuno dosaggio di anticoagulante, per garantire livelli accettabili dei parametri di riferimento, come ACT, aPTT.

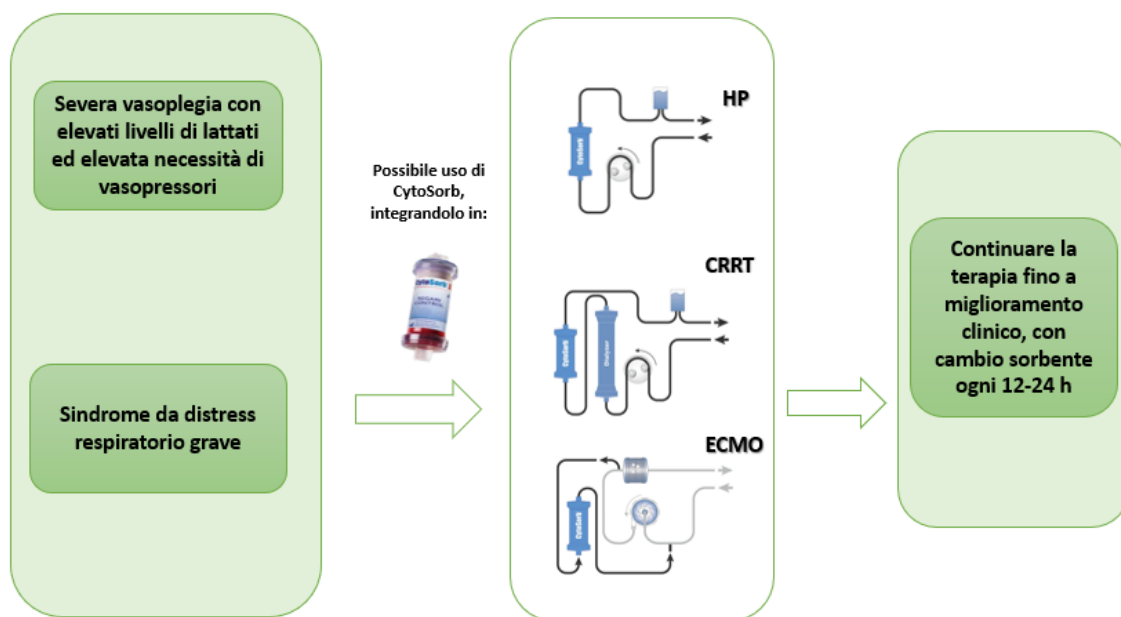
Vanno applicate le consuete controindicazioni per i circuiti ematici extracorporei e seguite le istruzioni

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 adisposizione 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] Fei Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* (2020)
- [4] Claudio Ronco, Paolo Navalesi, Jean Louis Vincent, "Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care" www.thelancet.com/respiratory, published online February 6, 2020;
- [5] Bottari G et al. "Multimodal Therapeutic Approach of Cytokine Release Syndrome Developing in a

- Child Given Chimeric Antigen Receptor- Modified T Cell Infusion". *Crit Care Expl* 2020; 2:e0071;
- [6] Napp LC et al. "Rationale of Hemoadsorption during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support" *Blood Purification* 2019; 48: 203-214.
- [7] 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
- [8] 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
- [9] Lees NJ et al. Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton–Valentine leukocidin—positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1, *J Artif Organs* 2016
- [10] Poli EC et al. "Clindamycin clearance during Cytosorb® hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study", *J Artif Organs* 2019
- [11] 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
- [12] 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.
- [13] Calabrò MG et al. "Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience." *Artificial Organs* 2018, 0(0):1–6.