

## Secondo 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 va ad integrare quanto già segnalato nei precedenti documenti e ha l'obiettivo di fornire notizie utili 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 queste settimane.**

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

Ad oggi, più di 65 pazienti in condizioni critiche con infezione da COVID-19 sono stati trattati con CytoSorb come terapia di supporto per la rimodulazione della cascata citochinica, in vari centri in Cina, Germania e, soprattutto, in Italia.

Sebbene i dati clinici formali non siano ancora disponibili a causa delle circostanze straordinarie, l'esperienza di molti centri Italiani in queste settimane ha permesso di osservare risultati positivi incoraggianti nei pazienti COVID-19 più severi con gravi sindromi respiratorie, ARDS e/o disfunzione multi-organo, dove il controllo dell'esacerbata risposta infiammatoria sembra aver favorito la stabilizzazione emodinamica dei pazienti e il miglioramento dei parametri respiratori. Il ruolo delle citochine infiammatorie è noto nella patogenesi del danno d'organo, confermata anche nell'ambito del COVID-19 [1-4]. La modulazione della "tempesta citochinica" sembra determinare una protezione endoteliale, che si può tradurre in una riduzione della "capillary leak syndrome", e, conseguentemente, in un miglior controllo della formazione di edema ed infiltrazioni polmonari.

L'esperienza nei casi più gravi di complicazioni da COVID-19 trattati in queste settimane, sembra confermare la fattibilità e l'utilità del trattamento combinato con Tocilizumab, farmaco monoclonale anti IL-6, come già precedentemente evidenziato nel trattamento della Cytokine Release Syndrome [5], contribuendo in maniera sinergica alla riduzione delle citochine. Si sottolinea che l'emoperfusione con **CytoSorb può essere utilizzata in combinazione con la terapia monoclonale**, durante o dopo, in accordo ai protocolli in essere nei centri, **senza interferire con la stessa**. Il Tocilizumab presenta, infatti, un peso molecolare di 145 kDa, pertanto, la rimozione da parte di CytoSorb non è attesa e lo studio di cui sopra [5] attesta l'assenza di interferenze sulla clinica.

A supporto della gestione del trattamento di pazienti COVID-19 e a fronte della necessità urgente di fronteggiare l'emergenza, la **"Brescia Renal Covid Task Force"** ha redatto delle linee guida di gestione di pazienti nefropatici affetti da COVID-19, pubblicate dalla Società Nazionale di Nefrologia (SIN) ed europea (ERA-EDTA) [14]. In particolare, a fronte del rationale esistente e dei primi riscontri positivi, **è stato raccomandato l'utilizzo specifico di CytoSorb in pazienti con COVID-19 gravi con AKI Stadio 3** che ricevono terapia di sostituzione renale continua (CRRT) per controllare la cascata citochinica.

Si riporta all'attenzione anche il recente manuale di prevenzione e trattamento COVID-19 della Zhejiang University School of Medicine, Cina, in cui è raccomandata la purificazione del sangue per il trattamento della tempesta di citochine in casi critici di Infezione da COVID-19 [15].

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

Dopo aver di nuovo sottolineato, come nei documenti precedenti, che in pazienti con COVID-19, la terapia con **CytoSorb può essere presa in considerazione solo come terapia adiuvante** per la modulazione citochinica e non come terapia primaria per la rimozione del virus, e che **competete comunque ai clinici la prescrizione del trattamento**, si invita a rivedere i documenti precedenti per le indicazioni cliniche specifiche [16,17]; un aspetto importante che sembra emergere dai riscontri avuti, riguarda **la condizione estremamente instabile dei pazienti, con rapide ricadute infiammatorie, che suggeriscono la necessità di mantenere per un tempo sufficiente i trattamenti di contenimento della "Tempesta Citochinica"**, per garantire una stabilizzazione del quadro clinico e il mantenimento dei benefici ottenuti con la terapia.

**Sottolineiamo pertanto l'importanza della:**

### Durata terapia

**La durata massima del 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 dai clinici sulla base del tipo di trattamento utilizzato e della risposta clinica del paziente (ad es. grado di instabilità emodinamica, disfunzione polmonare). **In linea generale, soprattutto nei pazienti più critici, la terapia dovrebbe essere mantenuta per almeno 3-4 giorni dall'inizio del trattamento** continuativamente e fino al mantenimento degli obiettivi clinici di stabilizzazione emodinamica, parametri infiammatori e respiratori.

### Anticoagulazione

Rimangono confermate le segnalazioni sulla condizione 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]. Pertanto, l'anticoagulazione deve essere efficace fin dall'inizio del trattamento per qualsiasi terapia extracorporea e può essere sia sistemica con eparina, che loco-regionale con citrato.

**Nei casi più difficili da gestire**, esistono esperienze preliminari della riuscita **combinazione di scoagulazione regionale con citrato**, secondo i protocolli standard in uso, **e sistemica con eparina non frazionata** per evitare la coagulazione del catetere dopo la infusione del calcio. Quest'ultima dovrebbe essere effettuata con un opportuno dosaggio di anticoagulante (esempio: 15-30/UI/kg/h), per garantire livelli accettabili dei parametri di riferimento, come ACT (200-220 sec), aPTT (>70 sec).

Le esperienze cliniche relative alla coagulazione hanno portato diversi clinici a preferire un accesso vascolare femorale, per questioni di sicurezza ma a causa anche delle possibili portate di flusso generalmente più elevate.

**Naturalmente sottolineiamo di nuovo che vanno applicate le consuete controindicazioni per i circuiti ematici extracorporei e seguite le istruzioni contenute nelle IFU di CytoSorb.**

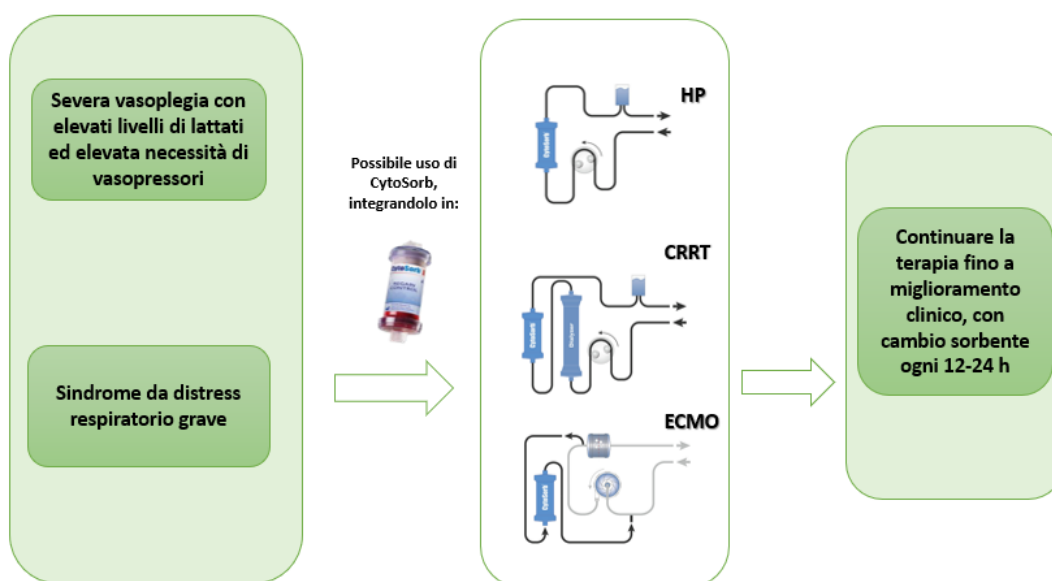
Le linee guida per l'uso del sorbente CytoSorb sono disponibili su richiesta dei clinici. Inoltre, il servizio di supporto è costantemente a disposizione per confrontarsi su tutte le problematiche tecniche e di utilizzo.

### **Interazione coi farmaci**

Ripetiamo quanto già segnalato nei documenti precedenti riguarda i dati sull'impatto del CytoSorb 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. Se possibile, i farmaci non dovrebbero essere somministrati direttamente sul catetere da dialisi dove può avvenire una rimozione diretta.



## 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](http://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 Pantón–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.
14. Brescia Renal Covid Task Force : Alberici F et al., GESTIONE DEL PAZIENTE IN DIALISI E CON TRAPIANTO DI RENE IN CORSO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS COVID-19, published March 18th by the Italian Society of Nephrology on [https://sinality.org/wpcontent/uploads/2020/03/COVID\\_guidelines\\_1703\\_finale.pdf](https://sinality.org/wpcontent/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf) and by ERA-EDTA : [https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID\\_guidelines\\_finale\\_eng-GB.pdf](https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf)
15. Liang T (editor-in-Chief). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Compiled According to Clinical Experience.
16. <https://www.aferetica.com/aggiornamento-sul-possibile-uso-di-cytosorb-in-pazienti-affetti-da-covid-19/>
17. <https://www.aferetica.com/possibile-uso-di-cytosorb-in-pazienti-affetti-da-covid-19/>