

Aggiornamento riguardo al possibile trattamento delle complicazioni insorgenti in pazienti con infezioni da Covid-19/ Coronavirus (Sars-CoV-2)

A seguito delle esperienze raccolte durante la prima ondata della pandemia da Sars-Cov-2 di Marzo e a fronte del preoccupante aumento di casi di questo periodo, il presente documento ha l'obiettivo di **fornire notizie utili ai clinici che intendano utilizzare CytoSorb come terapia adiuvante nei pazienti con infezione severa da Sars-CoV-2 e introdurre le prime esperienze di abioSCOPE come strumento predittivo di sovra-infezioni batteriche.**

- Le esperienze di rimozione delle citochine con CytoSorb condotte finora, nonostante la difficoltà della raccolta dei dati e la estrema variabilità sia delle condizioni dei pazienti che delle metodologie di utilizzo, hanno mostrato risultati incoraggianti nei pazienti COVID-19 con sindromi respiratorie, ARDS e/o disfunzione multi-organo, mostrando spesso una stabilizzazione emodinamica dei pazienti e il miglioramento dei parametri respiratori [1-7].
- Nel contempo sono stati individuati e segnalati **fattori prognostici negativi** che influiscono sulla severità clinica e sull'outcome di questi pazienti riducendo, di fatto, le potenzialità cliniche di tutte le terapie mediche, ivi comprese le terapie mediche adiuvanti come la rimozione delle citochine. Tra questi, la presenza di AKI conclamato di stadio 3 [8], valori di D-dimero molto elevati [9], con le conseguenti problematiche coagulative e tromboemboliche, che incrementano il rischio di embolia polmonare [4,9], soprattutto se associati a compliance polmonare bassa [10], sovra-infezioni batteriche causanti livelli citochinici estremamente elevati [11,12].
- Nelle esperienze condotte con CytoSorb è emerso come **l'utilizzo precoce e continuativo** sembri fondamentale per poter avere un riscontro clinico positivo [1-4]. Queste rilevazioni sono in linea con quanto osservato in generale, in tutti gli ambiti clinici di CytoSorb, come nello shock settico [13-15].
- Alcune tra le esperienze italiane emerse riflettono queste considerazioni, riportiamo le principali:
 - **'The Combined Use of Tocilizumab and Hemoadsorption in a Patient with SARS-COV-2-19-Associated Pneumonia: A Case Report'** (Berlot et. al) [1] case report su un paziente estremamente critico sottoposto al trattamento con CytoSorb dopo 3 ore dall'ammissione in Terapia Intensiva, indipendentemente dall'insufficienza renale, ottenendo significativi miglioramenti respiratori e infiammatori con 3 cicli consecutivi, per arrivare allo svezzamento e dimissione del paziente dopo 10 giorni. Un'ulteriore casistica del Prof. Berlot con risultati analoghi su 4 pazienti è stata presentata ed in fase di pubblicazione su IJAO.
 - **'Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-Cov2 Pneumonia'** (Rampino et al.) [2] studio osservazionale retrospettivo su 9 pazienti con polmonite, senza necessità di intubazione e senza insufficienza renale, di cui 5 trattati con CytoSorb in emoperfusione per 2 cicli. I risultati hanno mostrato un decorso clinico migliore per questi pazienti trattati con CytoSorb rispetto ai pazienti di controllo: 4 pazienti su 5 con CytoSorb sono sopravvissuti e solo 2 di loro hanno avuto necessità di intubazione, mentre tutti i pazienti del controllo hanno richiesto l'intubazione e sono deceduti.
 - **Casistica del gruppo dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII** [3] studio osservazionale retrospettivo su 11 pazienti affetti da ARDS trattati con CytoSorb in media per 2 cicli entro in media 3 giorni

dall'intubazione, riscontrando un contemporaneo miglioramento dei parametri ventilatori e infiammatori, effetti più evidenti nel breve termine e nei pazienti trattati precocemente a meno di 2 giorni dall'insorgenza di ARDS.

Le esperienze concrete raccolte in questi mesi unite a quanto è stato pubblicato ci portano a dire che l'uso precoce di CytoSorb potrebbe portare un valore aggiunto al trattamento di pazienti COVID-19 critici, mentre non riteniamo consigliabile il suo uso tardivo.

Criteri / aspetti clinici per l'uso della terapia con CytoSorb in pazienti COVID-19

Dopo aver di nuovo sottolineato, che in pazienti COVID-19 la terapia con CytoSorb va considerata una **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**, invitiamo a prendere visione alle seguenti considerazioni.

Ipotesi di trattamento sulla base delle esperienze e delle pubblicazioni attuali:

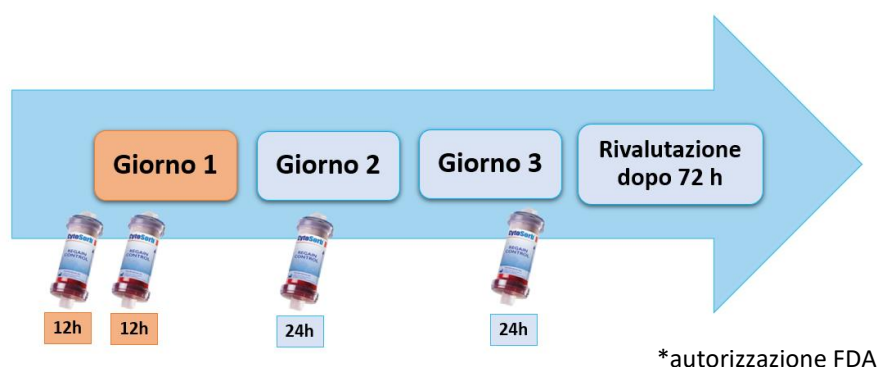
- L'uso di CytoSorb come terapia adiuvante è generalmente consigliato in una **fase precoce** in pazienti con **polmonite da COVID-19** con **peggioramento degli scambi respiratori** tali da necessitare ricovero in Terapia Intensiva/Sub-Intensiva e **sviluppo di ARDS di severità moderata (PaO₂/FiO₂: 100-200 mmHg)**.
- L'inizio del trattamento con CytoSorb dovrebbe avvenire il più precocemente possibile **dall'ingresso in Terapia Intensiva/Sub-Intensiva**, valutando il quadro clinico del paziente e dei parametri infiammatori tra i quali segnaliamo:
 - Stato infiammatorio alterato:
 - **IL-6** > 100 pg/ml e/o
 - **PCR** > 25 mg/dL
 - Indipendentemente dall'insufficienza renale, come hanno dimostrato le recenti pubblicazioni Berlot et al. (Nephron 2020) e Rampino et al. (Blood Purification) e le esperienze raccolte. Pensiamo sia raccomandabile, se possibile, iniziare il trattamento con:
 - **AKI ≤ 1**

È pur vero che una recentissima pubblicazione di Alharthy et al. [4] ha mostrato come l'uso di CytoSorb su 50 pazienti COVID-19 con AKI stadio 2 in CRRT, associando però sempre un utilizzo precoce entro 24 ore dal peggioramento del paziente che ha portato al suo ricovero in ICU, abbia portato a buoni risultati clinici. Sulla base delle esperienze raccolte in Italia, che al momento non confermano questi risultati, suggeriremmo però di intervenire prima che il paziente arrivi a questo stadio di insufficienza renale.

Aspetti tecnici per l'uso della terapia con CytoSorb in pazienti COVID-19

L'FDA ha ufficialmente approvato l'uso di CytoSorb nei pazienti con complicazioni da COVID-19, individuando una precisa posologia di trattamento per garantire un **minimo di 72 ore di trattamento**:

- **Giorno 1:** Cambio del sorbente ogni 12 ore
- **Giorno 2:** Cambio del sorbente ogni 24 ore
- **Giorno 3:** Cambio del sorbente ogni 24 ore
- Rivalutazione clinica dopo 72 ore per decidere il proseguimento ulteriore della terapia sulla base dell'andamento clinico del paziente.



Consideriamo oggi questa posologia di trattamento quella di riferimento.

Sottolineiamo che il trattamento con CytoSorb è indicato in **emoperfusione isolata**, o **contemporaneamente alla CRRT**, in caso di insufficienza renale.

Ricordiamo ancora una volta come in tutte le terapie extracorporee condotte su pazienti Covid-19 sia da porre particolare **attenzione alla scoagulazione** in quanto questi pazienti presentano problematiche sistemiche di iper-coagulazione, visibile dagli elevati livelli di D-dimero.

Pertanto, la sola scoagulazione loco-regionale con citrato può non essere sufficiente.

Nei casi più difficili da gestire, è preferibile una scoagulazione sistemica con eparina. Inoltre, esistono esperienze della riuscita **combinazione di scoagulazione regionale con citrato**, secondo i protocolli standard in uso, e **sistemica con eparina non frazionata** per evitare, tra l'altro la coagulazione del catetere, che essendo posizionato dopo la infusione del calcio è particolarmente a rischio.

La scoagulazione sistemica dovrebbe essere effettuata con un opportuno dosaggio di anticoagulante (esempio: bolo 2000-5000UI, infusione continua 20-30/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.

Prime esperienze sull'uso di abioScope e del biomarcatore Pancreatic Stone Protein in pazienti COVID-19

Recenti studi hanno messo in luce il ruolo di **Pancreatic Stone Protein (PSP)** come **biomarcatore precoce di sepsi** [16-18]. L'associazione di PSP al **dispositivo diagnostico point-of-care abioSCOPE** ha consentito di studiare la cinetica del biomarcatore in questo ambito, grazie a determinazioni specifiche eseguite in soli 5 minuti, con 30 µl di sangue, direttamente al letto del paziente.

PSP, grazie alle sue caratteristiche di predittività, è stata utilizzata anche nell'ambito dei pazienti Covid-19, con l'obiettivo di valutare il suo ruolo nella **identificazione precoce delle sovra-infezioni batteriche**.

Esperienze raccolte nei pazienti Covid-19 provenienti da diversi centri svizzeri e italiani hanno evidenziato come PSP sembra sia in grado di:

- identificare precocemente le sovra-infezioni batteriche,
- consentire ai clinici di ottimizzare la terapia medica,
- ridurre il rischio di complicanze infezione-associate. [3,19-20]

Sono in corso attività per verificare queste iniziali esperienze cliniche e se l'impiego di un dispositivo diagnostico in vitro point-of-care, che fornisca immediate e concrete considerazioni sulla eventuale presenza di sovra-infezione batterica, possa rappresentare un valore aggiunto per la gestione dei pazienti Covid-19 più complessi ricoverati in Terapia Intensiva.

** Il presente documento ha uno scopo esclusivamente informativo e di servizio per i clinici che decidano autonomamente di intraprendere questi tipi di terapia.*

Referenze Bibliografiche

1. Berlot G et al. The combined use of Tocilizumab and Hemoadsorption in a patient with SARS-COV-2-19-associated Pneumonia: a case report. Nephron Clin Pract. 2020 Jul 21: 1–4.
2. Rampino T et al. Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-Cov2 Pneumonia. Blood Purif. 2020 Nov 12;1-6.
3. https://www.youtube.com/watch?v=wkBLQn22DgE&feature=youtu.be&ab_channel=PurificationTherapies – Webinar “Purification Therapies al tempo del Covid-19”.
4. Alharthy A et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: a case-series. Artificial Organs 2020, <https://doi.org/10.1111/aor.13864>.
5. Melegari G et al. Hemoadsorption cartridge and coronavirus disease 2019 infections: A case report and brief literature review. Artif Organs. 2020 Oct 21. doi: 10.1111/aor.13846.
6. Rieder M et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO Journal 2020.
7. Rizvi S et al. Cytosorb filter: An adjunct for survival in the COVID-19 patient in cytokine storm? a case report. Heart Lung. 2020 Sep 18;S0147-9563(20)30370-8.
8. Nadim MK et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report for the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nature Reviews Nephrology volume 16, pages747–764(2020).
9. Zhang L et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1324-1329.

10. Grasselli G et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020, Aug 27;S2213-2600(20)30370-2.
11. Cox JM. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*, 2020 May;1(1):e11.
12. 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)
13. 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
14. 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
15. Kogelmann K., et al., Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*, 2017. 21(1): p. 74;
16. Que Y.A. et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit Care*. 2012 Jul 2;16(4):R114.
17. Eggimann P et al. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med*. 2019 Feb;13(2):135-145.
18. Klein HJ et al. Pancreatic Stone Protein Predicts Sepsis in Severely Burned Patients Irrespective of Trauma Severity: A Monocentric Observational Study. *Ann Surg* 2020.
19. https://www.youtube.com/watch?v=WUHxfMvtWhk&feature=emb_title – Webinar “Early Identification of Sepsis: Serial point-of-care measurements of Pancreatic Stone Protein (PSP) in the critically ill”.
20. Morri D et al. Potential role of Pancreatic Stone Protein (PSP) as early marker of bacterial infection in COVID-19 patients. 38° Vicenza course AKI & CRRT, 2020.