

Bologna, 20.10.2022

Aggiornamento riguardante la gestione della terapia antibiotica durante l'utilizzo di CytoSorb

Con il presente documento si vogliono fornire indicazioni utili sugli effetti del dispositivo CytoSorb quando utilizzato in concomitanza alla terapia antibiotica. In un quadro clinico compromesso come quello settico, in rapida e continua evoluzione, la terapia CytoSorb viene associata ad altre circolazioni extracorporee che hanno il compito di supportare la funzionalità degli organi compromessi.

Tutte le terapie extracorporee (RRT, ECMO, CPB) interagiscono con le molecole del sangue per cui risulta doveroso specificare che ogni trattamento extracorporeo ha il suo modo di interagire con i farmaci. In caso di insufficienza renale, l'attività di filtrazione glomerulare viene supportata dalla CRRT rendendo ancora più complesso l'aggiustamento posologico dei farmaci. Nello specifico, in rapporto al tipo di metodica adottata (CVVH, CVVHD, CVVHDF) i meccanismi fisici di rimozione delle molecole possono contribuire, in misura diversa, nel determinare una clearance del farmaco determinata dal trattamento¹.

Per farmaci a basso peso molecolare, come di solito sono gli antibiotici, i trattamenti dialitici continui, sia diffusivi (CVVHD), che convettivi (CVVHF) che, a maggior ragione, quelli misti (CVVHDF), sono generalmente più attivi in termine di rimozione rispetto ai trattamenti adsorbitivi come l'emoperfusione isolata con CytoSorb.

Pertanto, l'aggiustamento posologico della terapia antibiotica, finalizzato al raggiungimento dei "target" terapeutici indicati dalla letteratura come associati alla massima efficacia, deve tenere in debita considerazione, oltre alla peculiarità clinica dei pazienti "critici", molti altri fattori come le caratteristiche di rimozione delle molecole della terapia utilizzata, le caratteristiche fisico-chimiche del farmaco e le caratteristiche del paziente.

Un fattore da tenere in considerazione, sulla base di quanto sopra, è se CytoSorb viene usato in Emoperfusione isolata o in concomitanza con trattamenti dialitici continui.

Le caratteristiche del dispositivo

- **Tipologia:** Il dispositivo CytoSorb è una cartuccia adsorbente costituita da microsfere altamente biocompatibili che interagiscono esclusivamente con molecole **idrofobiche**.
- **Dimensione:** L'adsorbimento avviene attraverso legame fisico-chimico selettivo che coinvolge esclusivamente le molecole con peso molecolare fino a **55-60 kDa**.
- **Concentrazione:** L'adsorbimento da parte di CytoSorb è concentrazione dipendente, per cui le molecole vengono rimosse maggiormente se sono a concentrazioni elevate nel sangue.

Le caratteristiche del farmaco:

- **Volume di Distribuzione:** Se il **volume di distribuzione** del farmaco è elevato, esso tenderà a distribuirsi ai tessuti extra-vascolari che **non sono accessibili alla rimozione extracorporea** per nessun tipo di tecnica depurativa.
- **Emivita:** L'emivita di un farmaco rappresenta il tempo necessario affinché le concentrazioni plasmatiche diminuiscano del 50%. Un farmaco che ha una **corta emivita** tende a essere utilizzato più velocemente e, di conseguenza, riduce velocemente la sua concentrazione plasmatica. Questo implica un minore tempo di interazione con tutte le terapie extracorporee, comprese quelle adsorbitive, e, di conseguenza, si avrà potenzialmente una ridotta rimozione dello stesso.
- **Legami Proteici:** i farmaci che tendono a legarsi a molecole proteiche, come l'albumina, hanno una ridotta attitudine ad essere rimossi dalle terapie extracorporee e a interagire con il CytoSorb. Il legame farmaco/proteina rende il complesso molecolare più grande e quindi rende più complicato il suo adsorbimento: per essere rimosso, occorre che si formi un legame più forte, più competitivo, tra farmaco e Sorbente rispetto a quello farmaco/proteina.
- **Farmacocinetica:** Se i farmaci si scompongono in metaboliti attivi, altamente leganti al CytoSorb, può succedere che il dispositivo non interagisca direttamente con il farmaco ma con i suoi derivati.

- **Picchi di somministrazione e stato stazionario:** Nel momento della somministrazione, in particolare nella dose di attacco, il farmaco raggiunge un picco di concentrazione che può provocare un picco di rimozione in qualsiasi terapia extracorporea, comprese quelle adsorbitive. I farmaci che raggiungono rapidamente uno stato di stazionarietà distribuendosi nell'organismo, tendono ad avere un volume di distribuzione più ampio e tendono ad essere adsorbiti di meno rispetto ai farmaci appena somministrati che non hanno raggiunto tale condizione. Quando possibile, meglio evitare l'inizio della somministrazione a terapia extracorporea in corso.

Le caratteristiche del Paziente:

I pazienti a cui si rivolgono le terapie extracorporee sono pazienti critici, caratterizzati da instabilità emodinamica che impatta sui volumi ematici e sulla concentrazione delle proteine nel sangue, nonché dalla disfunzione di uno o più organi coinvolti nell'assorbimento, nella distribuzione, nel metabolismo e nella escrezione dei farmaci. Occorre tenere presente alcuni fattori caratterizzanti lo stato del paziente, quando si valutano gli effetti delle terapie extracorporee sui livelli dei farmaci:

- **Funzionalità Renale:** La capacità di diuresi del paziente, se presente deve essere tenuta in considerazione influenzando la clearance del farmaco (ml di plasma completamente depurati da una molecola nell'unità di tempo);
- **Permeabilità vascolare:** Il volume di distribuzione del farmaco può essere alterato da patologie e sindromi, come la sepsi, che compromettono la permeabilità vascolare e alterano il microcircolo, condizione che influenza anche la distribuzione nei tessuti.

Le esperienze Cliniche

L'interazione del dispositivo CytoSorb con gli agenti antibiotici, antivirali e antifungini è stata studiata sia attraverso studi preliminari in vitro che attraverso le esperienze cliniche in vivo².

Sulla base dei dati raccolti e dalle informazioni terapeutiche tratte dagli studi, di seguito riportiamo alcune considerazioni utili sui principali antibiotici:

- **Studi in vitro condotti** utilizzando soluzione salina al 0.9% e soluzioni artificiali al 5% di albumina con, **vancomicina (40mg/L), gentamicina (20mg/L), meropenem (20mg/L), ciprofloxacina (15mg/L), piperacillina (80mg/L), flucloxacillina (80mg/L), voriconazolo (10mg/L), rifampicin (10mg/L) and fluconazole (40mg/L)**, riportano una interazione da parte del sorbente, suggerendo la necessità di un sovradosaggio dei farmaci³.
- **Meropenem:** da un confronto fra pazienti critici sottoposti a emodialisi con e senza trattamento con CytoSorb® non è stato osservato alcun adsorbimento clinicamente rilevante. Non risulta necessario un sovradosaggio e un monitoraggio più frequente del farmaco⁴.
Durante la prima ondata COVID-19 il gruppo del "Renal task forse di Brescia" ha utilizzato la posologia di **1 gr ogni 8 ore per tutta la durata dell'utilizzo del CytoSorb**.¹⁰
- **Vancomicina:** La vancomicina è un farmaco idrofilo, pesa 69 kDa e si lega all'albumina e alle IgA nel plasma, pertanto ha una bassa affinità di legame con Cytosorb.

Su 109 pazienti trattati con CytoSorb e vancomicina durante trattamenti ECMO e CVVH è stato necessario un sovradosaggio del farmaco fino al raggiungimento della stabilizzazione della dose, ottenuta mediante una somministrazione in Bolo di 1gr e una Infusione continua, tenendo conto della funzionalità renale

- 2 g/die se clearance creatinina >60 ml/min;
- 1,5 g/die se clearance creatinina <60 ml/min;
- 1 g/die se clearance creatinina <30 ml/min.

Dopo la stabilizzazione della dose, non è stato necessario alcun aggiustamento⁵.

Altri dati in vivo confermano che la somministrazione in bolo seguita da una infusione in continua risulti più efficiente rispetto alla sola somministrazione in bolo⁶.

Infine, in pazienti con **shock settico refrattario** trattati **positivamente** con vancomicina è stato somministrato **1 g in più all'inizio della terapia con CytoSorb**⁷.

- **Clindamicina:** l'emoadsorbimento con CytoSorb, in concomitanza all'uso dell'ECMO, non ha determinato alcuna riduzione significativa, né la necessità di un adattamento del dosaggio, per il quale sono state seguite le normali linee guida che hanno consentito di mantenere i livelli nel plasma costanti, intorno a **5mg/l**⁸.
- **Linezolid:** i livelli tendono a ridursi durante il trattamento⁹. I dosaggi riportati nelle raccomandazioni delle linee guida del gruppo "Renal Task Force di Brescia" riportano un valore di **600 mg ogni 12 ore**.
- **Teicoplanina:** è un antibiotico glicopeptide che tende ad essere adsorbito dal dispositivo CytoSorb. Con una somministrazione di **800mg in 60 minuti** prima dell'emoadsorbimento, i livelli sierici del farmaco tendono ad abbassarsi ma la concentrazione rimane **al di sopra** dell'efficienza terapeutica⁶.

- **Per altri farmaci ulteriori raccomandazioni sono state fatte per i dosaggi** nelle linee guida del gruppo "Renal Task Force di Brescia"¹⁰:
 - **Piperacillina/tazobactam: 4.5 gr ogni 8 ore;**
 - **Cefalosporine** (per le quali è riportata in letteratura una rimozione irrilevante): somministrazioni prossime al limite massimo del range di **dosaggio raccomandato;**
 - **Imipenem/cilastatina: 500 mg ogni 8 ore** dosi prossime al limite massimo del range di **dosaggio raccomandato;**
 - **Fluorochinoloni:** dosi prossime al limite massimo del range di **dosaggio raccomandato;**
 - **Aminoglicosidi:** effettuare dose di carico, es: per **Amikacina 15 mg/kg** seguito da **7.5 mg/Kg/die**.

Antibiotici di nuova generazione

- **Cefotaxime, Ceftizoxima, Ceftriaxone², Ceftazidime¹⁹, Cefepima², Cefclidina, Cefpirome, Cefquinome, Ceftolozano, ecc.** sono tutti antibiotici appartenenti alla famiglia delle **cefalosporine, Beta-lattamici** ad ampio spettro.

Esistono pochi studi sui singoli farmaci, pertanto possiamo solo rifarci a quanto conosciuto per la famiglia delle cefalosporine per la quale non è stata individuata una interazione significativa con il sorbente CytoSorb mentre sono riportate, visto il loro peso molecolare, importanti rimozioni con le terapie dialitiche^{11 12 13}.

Sulla base dei dati raccolti e dalle informazioni terapeutiche tratte dagli studi presi in esame, si può concludere che per un corretto approccio terapeutico bisogna prendere in considerazione, oltre al potenziale adsorbente del dispositivo, anche le caratteristiche del farmaco e le condizioni cliniche del paziente.

Per capire come comportarsi sono fondamentali anche gli studi in vitro, che pur non riuscendo a replicare in maniera sempre perfetta la clinica hanno il vantaggio scientifico di una grande riproducibilità, la loro integrazione con studi in vivo dà poi una visione più completa.

Come per tutte le terapie extracorporee, incluse le terapie sostitutive renali, anche per le terapie adsorbitive come quelle che utilizzano CytoSorb si raccomanda il monitoraggio (TDM) per tutti gli antibiotici che rientrano nei criteri di adsorbimento e per i quali è stata evidenziata una possibile interazione.

Gli studi eseguiti sugli effetti dell'emoadsorbimento sulla cinetica degli agenti antibatterici e antimicotici, hanno permesso di concludere che nelle diverse tecnologie emo-adsorbitive la rimozione del farmaco è massima nella fase iniziale dell'emoadsorbimento e diminuisce nel tempo a causa della saturazione¹⁴. Pertanto, **dosi di carico più elevate o una dose ripetitiva dopo 2-3 ore potrebbero essere prese in considerazione per fornire un ulteriore margine di sicurezza e per prevenire livelli plasmatici sub-terapeutici di antibiotici.**

Tutte le molecole testate sono riportate nello spettro di adsorbimento del dispositivo, uno strumento disponibile, a nostra conoscenza solo per la terapia CytoSorb, che può essere richiesto in formato cartaceo e digitale a tutta la rete Aferetica/CytoSorbents, che rimane a disposizione per cercare di chiarire eventuali dubbi e fornire tutte le informazioni utili a un corretto uso clinico²⁰.

Per concludere, riportiamo a titolo indicativo, raccomandandone un uso consapevole, una tabella che cerca di riassumere i livelli di rimozione dei farmaci, per quanto conosciuto ad oggi di CytoSorb e li mette a confronto con quanto conosciuto per la CRRT.

NOME	Rimozione da CRRT	Rimozione da CytoSorb
Amikacina	A ^{1,16}	B ²
Amfotericina	B ¹⁶	A ²
Anidulafungina	B ¹⁶	B ²
Cefepima	M ¹⁶	B ²
Ceftriaxone	B ¹⁶	B ²
Ceftazidime	M ¹⁶	B ²⁰
Ciprofloxacina	B ¹⁶	B ²
Claritromicina	ND	B ²
Clindamicina	B ¹⁸	B ^{2,8}
Flucloxacillina	B ¹⁸	B ²
Fluconazole	A ¹⁶	A ²
Ganciclovir	M ¹	B ²
Gentamicina	A ¹⁶	M ²
Linezolid	B ¹	A ²
Meropenem	M ¹⁶	B ²
Metronidazolo	ND ¹	B ²
Piperacillina	M ¹⁶	B ²
Posaconazole	B ¹⁶	A ²
Remdesivir	M ¹⁷	M ²
Teicoplanina	B ¹⁶	A ²
Tobramicina	ND	A ²
Vancomicina	A ¹⁶	A ²
Voriconazole	B ¹⁶	M ²

Figura 1: Rimozione Farmaci con CRRT e con CytoSorb – B: Bassa (<30%); M: Media (>30% e <60%); A: Alta (>60%); ND: Non Disponibile.^{1,2,14-20}

Inoltre, l'intera letteratura scientifica riguardante l'uso del dispositivo può essere consultato al seguente link: <https://literature.cytosorb-therapy.com>.

REFERENCES

- ¹ Morabito S, Pistolesi V, Maggiore U, Fiaccadori E, Pierucci A. Farmacocinetica degli antibiotici nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT) [Pharmacokinetics of antibiotics in continuous renal replacement therapies (CRRT)]. *G Ital Nefrol.* 2012 Jul-Aug;29(4):425-44. Italian. PMID: 22843155.
- ² Scheier, Joerg MD¹; Nelson, Peter J. MD, FASN²; Schneider, Antoine MD, PhD³⁻⁴; Colombier, Sébastien MD⁵; Kindgen-Milles, Detlef MD, PhD⁶; Deliargyris, Efthymios N. MD, FACC, FESC, FSCAI²; Nolin, Thomas D. PharmD, PhD⁷. Mechanistic Considerations and Pharmacokinetic Implications on Concomitant Drug Administration During CytoSorb Therapy. *Critical Care Explorations: May 2022 - Volume 4 - Issue 5 - p e0688* doi: 10.1097/CCE.0000000000000688
- ³ König C, Röhr AC, Frey OR, Brinkmann A, Roberts JA, Wichmann D, Braune S, Kluge S, Nierhaus A. In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. *Int J Artif Organs.* 2019 Feb;42(2):57-64. doi: 10.1177/0391398818812601. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30545255.
- ⁴ Liebchen U, Scharf C, Zoller M, Weinelt F, Kloft C; CytoMero collaboration team. No clinically relevant removal of meropenem by cytokine adsorber CytoSorb® in critically ill patients with sepsis or septic shock. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1332-1333. doi: 10.1007/s00134-021-06487-y. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34519848; PMCID: PMC8550492.
- ⁵ Scandroglio AM, Pieri M, Nardelli P, Fominskiy E, Calabrò MG, Melisurgo G, Ajello S, Pappalardo F. Impact of CytoSorb on kinetics of vancomycin and bivalirudin in critically ill patients. *Artif Organs.* 2021 Sep;45(9):1097-1103. doi: 10.1111/aor.13952. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33686696
- ⁶ Dimski T, Brandenburger T, MacKenzie C, Kindgen-Milles D. Elimination of glycopeptide antibiotics by cytokine hemoadsorption in patients with septic shock: A study of three cases. *Int J Artif Organs.* 2020 Dec;43(12):753-757. doi: 10.1177/0391398820917151
- ⁷ Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. (2017). Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs* 20(3): 252 – 259
- ⁸ Poli EC, Simoni C, André P, Buclin T, Longchamp D, Perez MH, Ferry T, Schneider AG. Clindamycin clearance during Cytosorb® hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study. *Int J Artif Organs.* 2019 May;42(5):258-262. doi: 10.1177/0391398819831303. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30819024
- ⁹ Köhler T, Schwier E, Kirchner C, Winde G, Henzler D, Eickmeyer C. Hemoadsorption with CytoSorb® and the early course of linezolid plasma concentration during septic shock. *J Artif Organs.* 2022 Mar;25(1):86-90. doi: 10.1007/s10047-021-01274-4. Epub 2021 May 28. PMID: 34047868; PMCID: PMC8866295,
- ¹⁰ GESTIONE DEL PAZIENTE IN DIALISI E CON TRAPIANTO DI RENE IN CORSO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS COVID-19 F. Alberici, E. Del Barba, C. Manenti, L. Econimo, F. Valerio, A. Pola, C. Maffei, S. Possenti, P. Gaggia, E. Movilli, S. Bove, F. Malberti, M. Farina, M. Bracchi, EM Costantino, N. Bossini, M. Gaggiotti, F. Scolari, a nome della "Brescia Renal Covid Task Force".

-
- ¹¹ Polain A, Gorham J, Romeo I, Belliato M, Peluso L, Partipilo F, Njimi H, Brasseur A, Jacobs F, Creteur J, Hites M, Taccone FS. Prediction of Insufficient Beta-Lactam Concentrations in Extracorporeal Membranous Oxygenation Patients. *Microorganisms*. 2021 Oct 25;9(11):2219. doi: 10.3390/microorganisms9112219. PMID: 34835344; PMCID: PMC8625763.
- ¹² Gatti M, Pea F. Antimicrobial Dose Reduction in Continuous Renal Replacement Therapy: Myth or Real Need? A Practical Approach for Guiding Dose Optimization of Novel Antibiotics. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Oct;60(10):1271-1289. doi: 10.1007/s40262-021-01040-y. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34125420; PMCID: PMC8505328.
- ¹³ Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, Muller AE, van Gelder T, Gommers D, Koch BCP. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care*. 2020 Sep 15;24(1):558. doi: 10.1186/s13054-020-03272-z. PMID: 32933574; PMCID: PMC7493358.
- ¹⁴ Berlot G, Di Bella S, Tomasini A, Roman-Pognuz E. The Effects of Hemoadsorption on the Kinetics of Antibacterial and Antifungal Agents. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 29;11(2):180. doi: 10.3390/antibiotics11020180. PMID: 35203783; PMCID: PMC8868360.
- ¹⁵ Biever P, Staudacher DL, Sommer MJ, et al. Hemoadsorption eliminates remdesivir from the circulation: Implications for the treatment of COVID-19. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9: e00743. <https://doi.org/10.1002/prp2.743>
- ¹⁶ Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. 2019. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00583-19>.
- ¹⁷ Chajjamorn, Weerachai BSc (Pharm), BCP, BCPS1; Rungkitwattanukul, Dhakrit PharmD, BCPS2; Nuchtavorn, Nantana PhD3; Charoensareerat, Taniya BCP, BCPS1; Pattharachayakul, Sutthiporn PharmD, BCP4; Sirikun, Wiriyaporn PhD1; Srisawat, Nattachai MD, PhD5–10. Antiviral Dosing Modification for Coronavirus Disease 2019–Infected Patients Receiving Extracorporeal Therapy. *Critical Care Explorations*: October 2020 - Volume 2 - Issue 10 - p e0242 doi: 10.1097/CCE.0000000000000242
- ¹⁸ Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, Liang P, Bu Y, Zhao R, Liao Y, Yang P, Lu X and Jiang S (2020) Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. *Front. Pharmacol*. 11:786. doi: 10.3389/fphar.2020.00786
- ¹⁹ Bottari G, Maccarrone C, Cappoli A, Marano M, Cairoli S, Ventura V, Mazzeo AT, Goffredo B, Guzzo I, Cecchetti C, Preliminary results of antibiotics pharmacokinetics in critically ill children with septic shock treated with CKRT and Cytosorb hemoperfusion. Poster Workshop Purification Therapies From Research to Clinical Evidence, September 30th – October 1st, 2022.
- ²⁰ Spettro di Adsorbimento CytoSorb® 300, Aggiornato nel marzo 2022, CytoSorbents™