

Polymyxin B hemoperfusion therapy

# TORAYMYXIN®

Terapia complementare per pazienti  
in shock settico endotossina-mediato

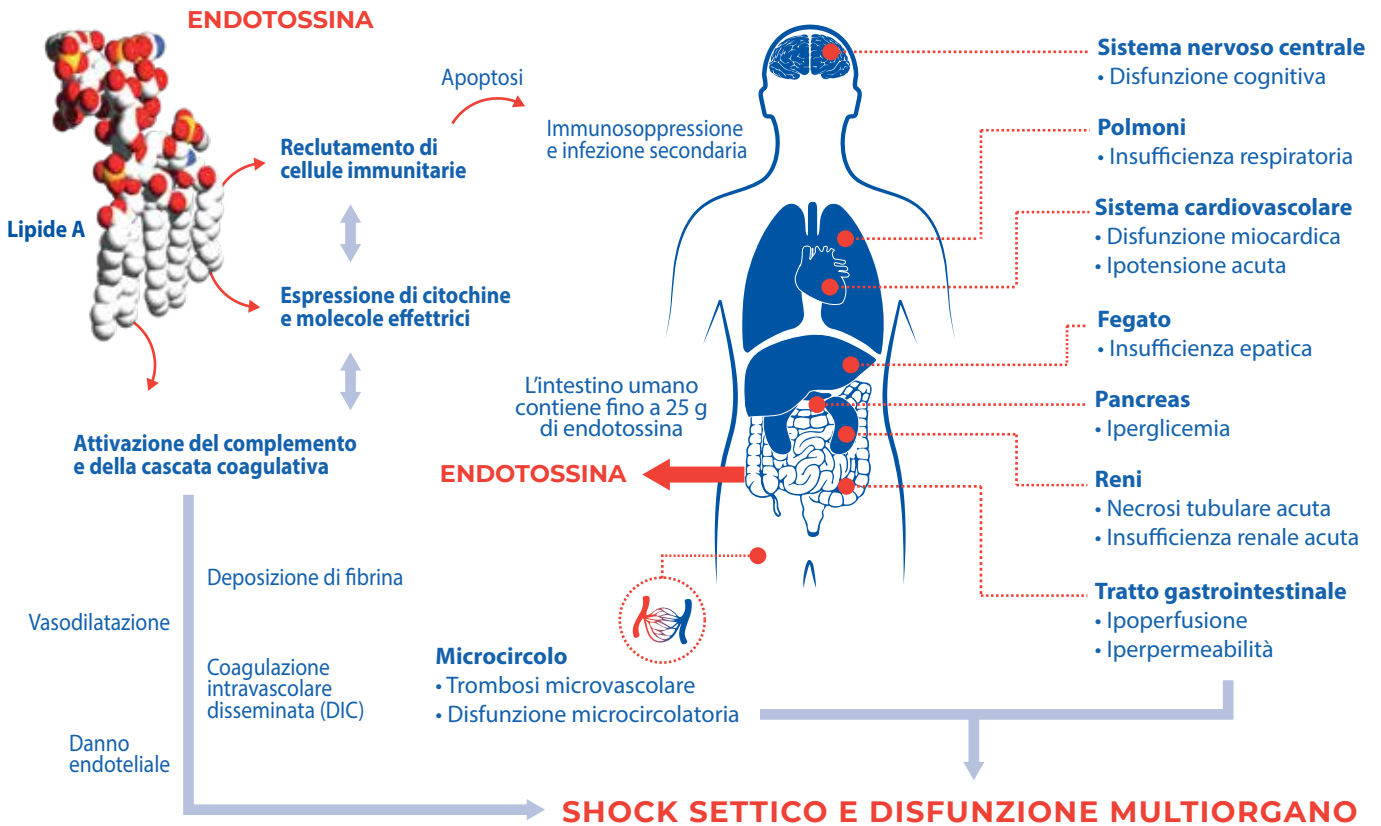
PMX-20R



PMX-05R

# ENDOTOSSINA - UN TARGET TERAPEUTICO

L'endotossina è il più potente trigger della cascata settica<sup>1</sup>. Elevati livelli di endotossina sono correlati a disfunzione d'organo e mortalità nel paziente ricoverato in terapia intensiva<sup>2</sup>



## POLIMIXINA B IN EMOPERFUSIONE (PMX-HP) - UNA TERAPIA SICURA E INNOVATIVA

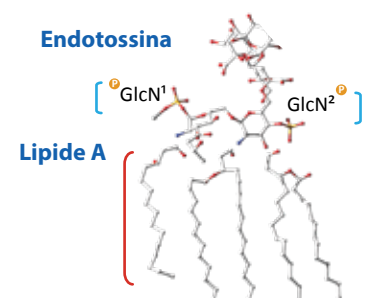
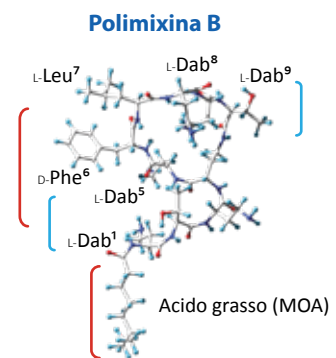
PMX-HP è una terapia sicura che combina le potenti capacità di Polimixina B nel neutralizzare l'endotossina con l'emoperfusione<sup>3</sup>

- ▶ Polimixina B legata in modo covalente a fibre di polistirene/polipropilene<sup>3</sup>
- ▶ 5 mg di Polimixina B per ogni grammo di fibra<sup>3</sup>
- ▶ Una terapia sicura con una minima incidenza di eventi avversi<sup>4,5</sup>

La terapia PMX-HP ripristina efficacemente l'equilibrio immunitario<sup>6</sup> e la funzionalità microcircolatoria<sup>7</sup>

- ▶ Neutralizzazione e rimozione elevata di endotossine mediante Polimixina B<sup>3</sup>
- ▶ Rimozione di monociti, neutrofilii e linfociti attivati<sup>6,8</sup>
- ▶ Riduzione di IL-6, HMGB-1, PAI-1 e molti altri mediatori della cascata settica<sup>6</sup>
- ▶ Recupero da immunoparalisi mediante normalizzazione dell'espressione di HLA-DR<sup>9,10</sup>

↳ **Ripristino della risposta immunitaria innata<sup>6</sup>**



Neutralizzazione completa dell'endotossina da parte della Polimixina B mediante legami idrofobici ( ) e interazioni ioniche ( )

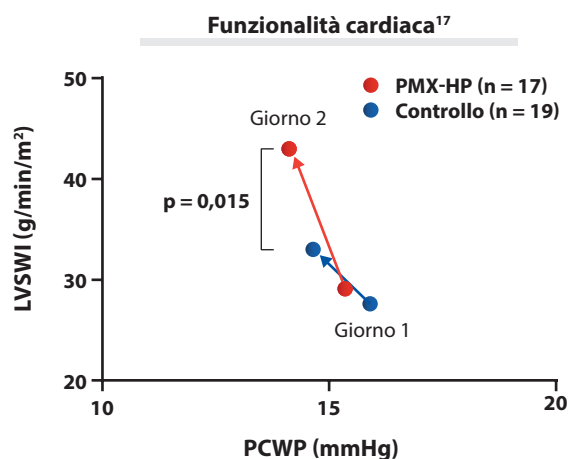
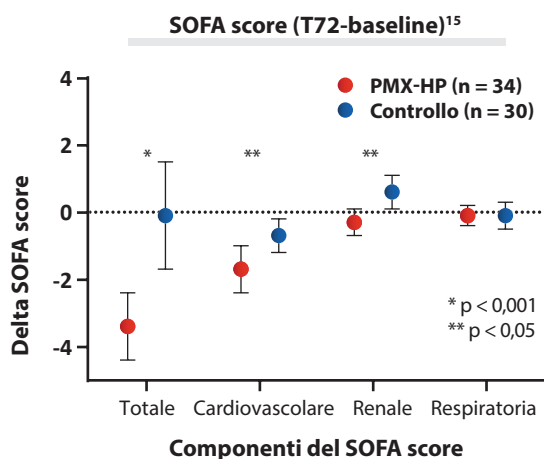
# EVIDENZA CLINICA

## Aumentano le evidenze che descrivono PMX-HP come una terapia sicura ed efficace in specifiche popolazioni

- ▶ Raccomandata da Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2016<sup>11</sup>
- ▶ Approvata da FDA (IDE) per il trattamento di pazienti con COVID-19 in presenza di shock settico<sup>12</sup>
- ▶ PMX-HP è una terapia complementare con un rapporto costo/efficacia ampiamente sostenibile<sup>13</sup>
- ▶ Test disponibile per diagnosi rapida di endotossinemia: Endotoxin Activity Assay (EAA™)<sup>14</sup>

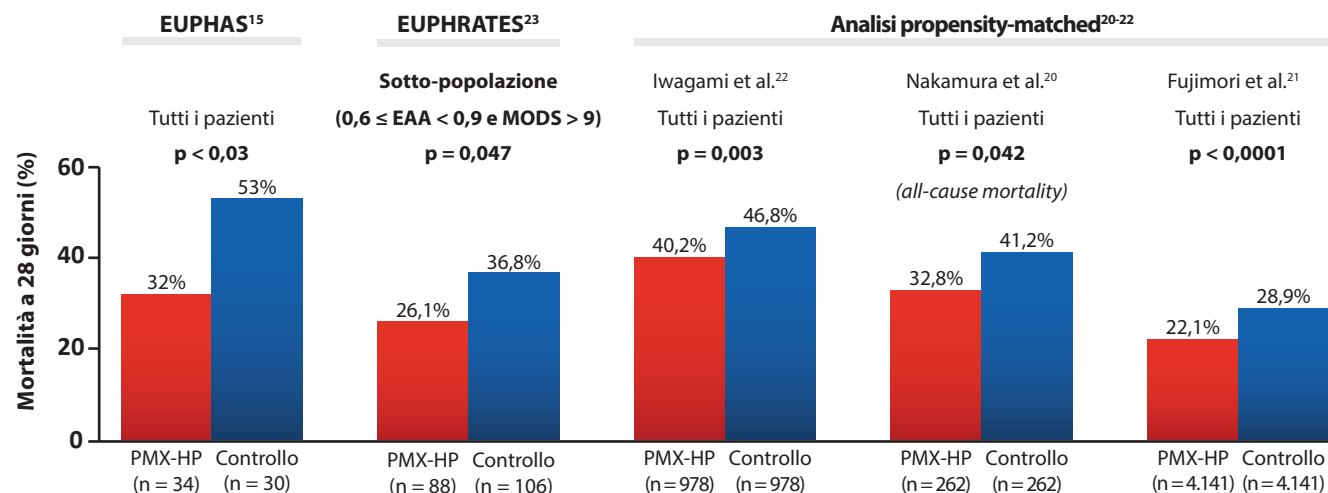
## La terapia PMX-HP migliora in modo rapido e significativo l'emodinamica e la funzionalità d'organo

- ▶ Aumento rapido MAP e diminuzione richiesta di catecolamine<sup>15, 16</sup>
- ▶ Miglioramento funzionalità cardiaca, respiratoria, renale ed epatica<sup>5, 15, 17-19</sup>
- ▶ Diminuzione livelli sierici dei lattati<sup>5, 16</sup>



## La terapia di PMX-HP è associata ad un migliore outcome in specifiche popolazioni come dimostrato in diversi studi clinici randomizzati e meta-analisi

- ▶ EUPHAS: Pazienti in shock settico post-chirurgico, non-responsivi a terapia convenzionale<sup>15</sup>
- ▶ Analisi *propensity-matched*: Pazienti in shock settico<sup>20-22</sup>
- ▶ EUPHRATES: Sotto-popolazione di pazienti in shock settico,  $0,6 \leq EAA^{\text{TM}} < 0,9$  e MOD score > 9<sup>23</sup>



# TORAYMYXIN® PMX-05R

Esperienza clinica con TORAYMYXIN® PMX-05R in pazienti di volume ridotto

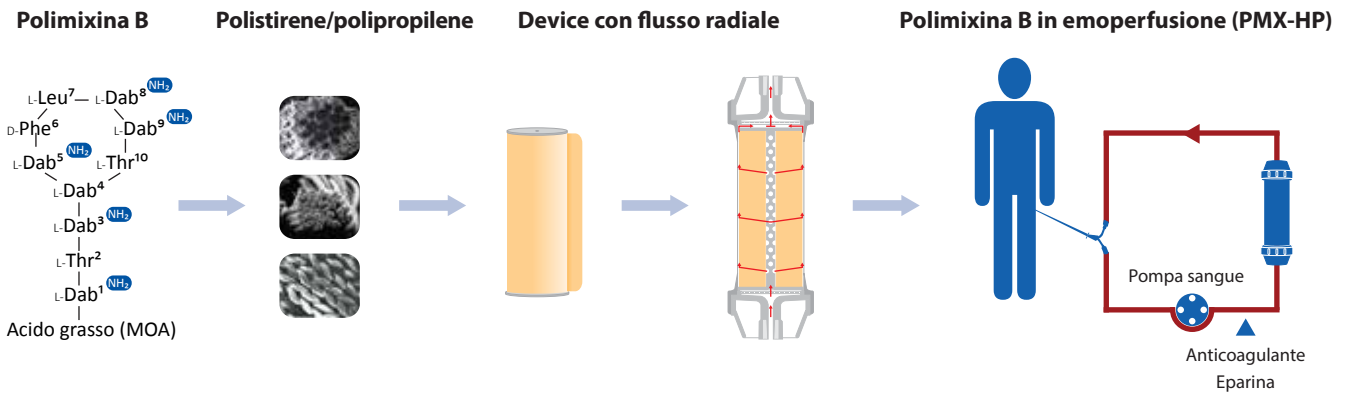


**Selective Polymyxin Hemoperfusion in Complex Therapy of Sepsis in Children after Cardiac Surgery<sup>29</sup>**  
 Yaroustovsky et al. Blood Purification 2021

- Tipo di studio:** Studio prospettico di coorte
- Pazienti:** 15 bambini (età 9-96 mesi; peso corporeo 6,2-22,5 kg)
- Diagnosi:** Sepsis o shock settico a seguito di cardiocirurgia
- Trattamento:** 2 sessioni di PMX-HP + terapia standard
- Risultati:** Miglioramento emodinamica e indice ossigenazione  
 Riduzione livelli EAA™, PCT e presepsina  
 Sopravvivenza a 28 giorni: **80%**

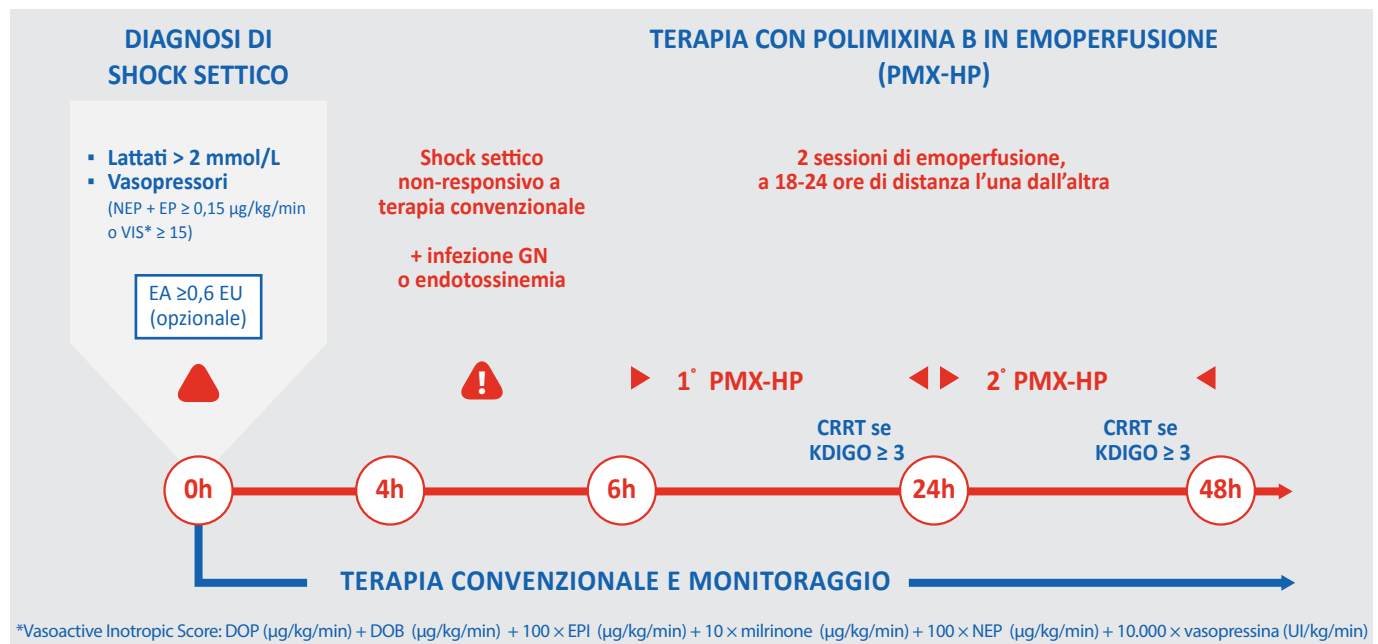
## POLIMIXINA B IN EMOPERFUSIONE (PMX-HP)

PMX-HP combina la terapia di Polimixina B con l'emoperfusione



## ALGORITMO CLINICO

Per pazienti in shock settico endotossina mediato non-responsivi a terapia convenzionale<sup>28</sup>



\*Vasoactive Inotropic Score: DOP (µg/kg/min) + DOB (µg/kg/min) + 100 × EPI (µg/kg/min) + 10 × milrinone (µg/kg/min) + 100 × NEP (µg/kg/min) + 10.000 × vasopressina (UI/kg/min)

# TORAYMYXIN® COME SCELTA TERAPEUTICA

Più di 200,000 pazienti sono stati trattati con Toraymyxin® e più di 400 articoli peer-reviewed sono stati pubblicati

- Massima azione di neutralizzazione e adsorbimento di endotossina<sup>3</sup>
- Adsorbimento selettivo di monociti, neutrofili e linfociti attivati<sup>6, 8</sup>
- Ripristino risposta immunitaria e funzionalità del microcircolo<sup>6, 7</sup>
- Ripristino rapido di emodinamica e funzione d'organo<sup>15-19</sup>
- Riduzione rapida di vasopressori e lattati<sup>15, 16</sup>
- Miglioramento outcome in specifiche popolazioni<sup>15, 20-23</sup>
- Terapia sicura ed efficace<sup>4,5</sup>
- Rapporto costo-beneficio favorevole (HTA)<sup>13</sup>



## INDICAZIONI E APPLICAZIONI CLINICHE

Principali applicazioni cliniche descritte in letteratura peer-reviewed

- 1 SHOCK SETTICO ADDOMINALE POST-CHIRURGICO<sup>15</sup>**  
Pazienti in shock settico non-responsivi a terapia convenzionale a seguito di chirurgia addominale d'urgenza
- 2 SHOCK SETTICO A SEGUITO DI CARDIOCHIRURGIA<sup>24</sup>**  
Pazienti in shock settico a seguito di cardiocirurgia e valore di Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU
- 3 SHOCK SETTICO REFRATTARIO AD ALTA DOSE DI VASOPRESSORI<sup>16</sup>**  
Pazienti in shock settico con necessità di alte dosi di vasopressori (es. richiesta di NEP + EP  $\geq 0,50$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per mantenere MAP  $> 65$  mmHg), disfunzione d'organo  $\geq 2$  (SOFA score  $\geq 3$  per qualsiasi organo) e necessità di ventilazione meccanica
- 4 SHOCK SETTICO DA INFEZIONE POLMONARE<sup>19, 30</sup>**  
Pazienti con sorgente infettiva polmonare virale (SARS-CoV-2, H1N1 e H5N1 influenza) o batterica e shock settico da infezione primaria o secondaria da Gram-negativo e/o endotossinemia
- 5 SHOCK SETTICO DA INFEZIONI DELLE VIE URINARIE<sup>25</sup>**  
Pazienti in shock settico da infezioni delle vie urinarie e valore di Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU o infezione da Gram-negativo confermata
- 6 COMPLICAZIONI SETTICHE A SEGUITO DI TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO<sup>18</sup>**  
Pazienti in stato settico e valore di Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU
- 7 MALATTIE ONCO-EMATOLOGICHE CON SEPSI<sup>26</sup>**  
Pazienti con malattie onco-ematologiche che sviluppano sepsi da infezione Gram-negativo
- 8 RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA POLMONARE<sup>27</sup>**  
Pazienti con una progressione acuta di patologia polmonare cronica di base: polmonite interstiziale acuta, esacerbazione acuta di fibrosi polmonare idiopatica o esacerbazione acuta di altre polmoniti interstiziali



Caratteristiche tecniche	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Codice di prodotto	PMX20R	PMX05R
Validità	2 anni dalla sterilizzazione	2 anni dalla sterilizzazione
Volume di priming	135 mL	40 mL
Materiale delle fibre	Polistirene rinforzato con polipropilene	Polistirene rinforzato con polipropilene
Peso fibre	56 ± 3 g (peso a secco)	15 ± 2 g (peso a secco)
<b>Concentrazione di Polimixina B</b>	<b>5 mg/g di fibra</b>	<b>5 mg/g di fibra</b>
<b>Device adsorption capacity (DAC)</b>	<b>64 µg o 640.000 EU (endotoxin units)</b>	<b>17 µg o 170.000 EU (endotoxin units)</b>

Protocollo di trattamento	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Numero di trattamenti (trattamento standard)	2 emoperfusioni (la seconda a 18-24 ore di distanza dalla prima)	2 emoperfusioni (la seconda a 18-24 ore di distanza dalla prima)
Durata del trattamento (trattamento standard)	2 ore	2 ore
Flusso sangue	100 mL/min (80-120 mL/min)	30 mL/min (20-40 mL/min)
Lavaggio	4 litri di soluzione fisiologica	2 litri di soluzione fisiologica
Priming	500 mL di soluzione fisiologica eparinata (4 UI/mL)	500 mL di soluzione fisiologica eparinata (4 UI/mL)
Eparina standard, (massima dose suggerita)	3000 UI in bolo e 20 UI/kg/h in infusione continua	40-60 UI/kg peso corporeo in bolo e 20 UI/kg/h in infusione continua

Apparecchiatura	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Qualsiasi sistema compatibile per emoperfusione	50-200 mL/min	5-200 mL/min
Linee ematiche	Set di linee ematiche compatibili	Set di linee ematiche compatibili
Catetere venoso bilume	12-14 Fr	Calibro adeguato per la dimensione del paziente

## Riferimenti

- Opal SM et al.: Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. J Infect Dis, 1999.
- Marshall JC et al.: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. J Infect Dis, 2004.
- Tani T et al.: Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. Contrib nephrol, 2010.
- Ronco C, Klein DJ: Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. Crit care, 2014.
- Cutuli SL et al.: Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. Ann intensive care, 2016.
- Esteban E et al.: Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. Mediators inflamm, 2013.
- Iba T et al.: Effect of hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fibers on non-shock rat sepsis model. J surg res, 2011.
- Nishibori M et al.: Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. Acta med Okayama, 2009.
- Ono S et al.: Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. Am J surg, 2004.
- Srisawat et al.: The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. Crit care, 2018.
- Cerda J et al.: Role of Technology for the Management of AKI in Critically Ill Patients: From Adoptive Technology to Precision Continuous Renal Replacement Therapy. Blood purif, 2016.
- <https://spectraldx.com/us-fda-approves-an-investigational-device-exemption-for-spectral-medical-pmx-to-treat-covid-19-patients-suffering-from-septic-shock/>
- Berto P et al.: Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. Blood purif, 2011.
- Romaschin AD et al.: A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. J immunol methods, 1998.
- Cruz DN et al.: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA, 2009.
- Monti G et al.: Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. Minerva anestesiol, 2015.
- Vincent JL et al.: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. Shock, 2005.
- Novelli G et al.: Safety of polymyxin-B-based hemoperfusion in kidney and liver transplant recipients. Transplant proc, 2012.
- Kushi H et al.: Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. Crit care, 2005.
- Nakamura Y et al.: Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. Crit care, 2017.
- Fujimori et al.: Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Septic Shock Patients Requiring Noradrenaline: Analysis of a Nationwide Administrative Database in Japan. Blood Purif. 2021.
- Iwagami M et al.: Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. Blood purif, 2016.
- Klein DJ et al.: Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. Intensive care med, 2018.
- Yarousovsky M et al.: Selective LPS Adsorption Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridges in Sepsis Patients Following Cardiac Surgery. Shock, 2017.
- Suzuki Y et al.: Clinical Effects of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients With Septic Shock Caused by Urinary Tract Infection. Ther aph dial, 2018.
- Mori M et al.: Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. J infect chemother, 2014.
- Ichiyasu H et al.: Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. Ther adv resp dis, 2017.
- De Rosa S et al.: The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. Artif Organs, 2019.
- Yarousovsky, M et al.: Selective Polymyxin B Hemoperfusion in Complex Therapy of Sepsis in Children after Cardiac Surgery. Blood purif, 2021.
- De Rosa, S et al.: Polymyxin B hemoperfusion in COVID-19 Patients with endotoxemic shock: Case Series from EUPHAS II registry. Artif Organs, 2020.

Estor S.p.A  
Via Newton 12  
20016 Pero (MI), ITALY  
☎ +39 02 339416.1  
estor@estor.it

www.estor.it

Distributeur en Suisse



Mediq Suisse AG | Rosengartenstrasse 25 | 8608 Bubikon  
Tél 052 720 25 26 | info@mediqsuisse.ch | www.mediqsuisse.ch