

Polymyxin B Hämoperfusionstherapie **TORAYMYXIN®**

Zusatztherapie zur Behandlung von Patienten
im endotoxischen septischen Schock

PMX-20R



PMX-05R

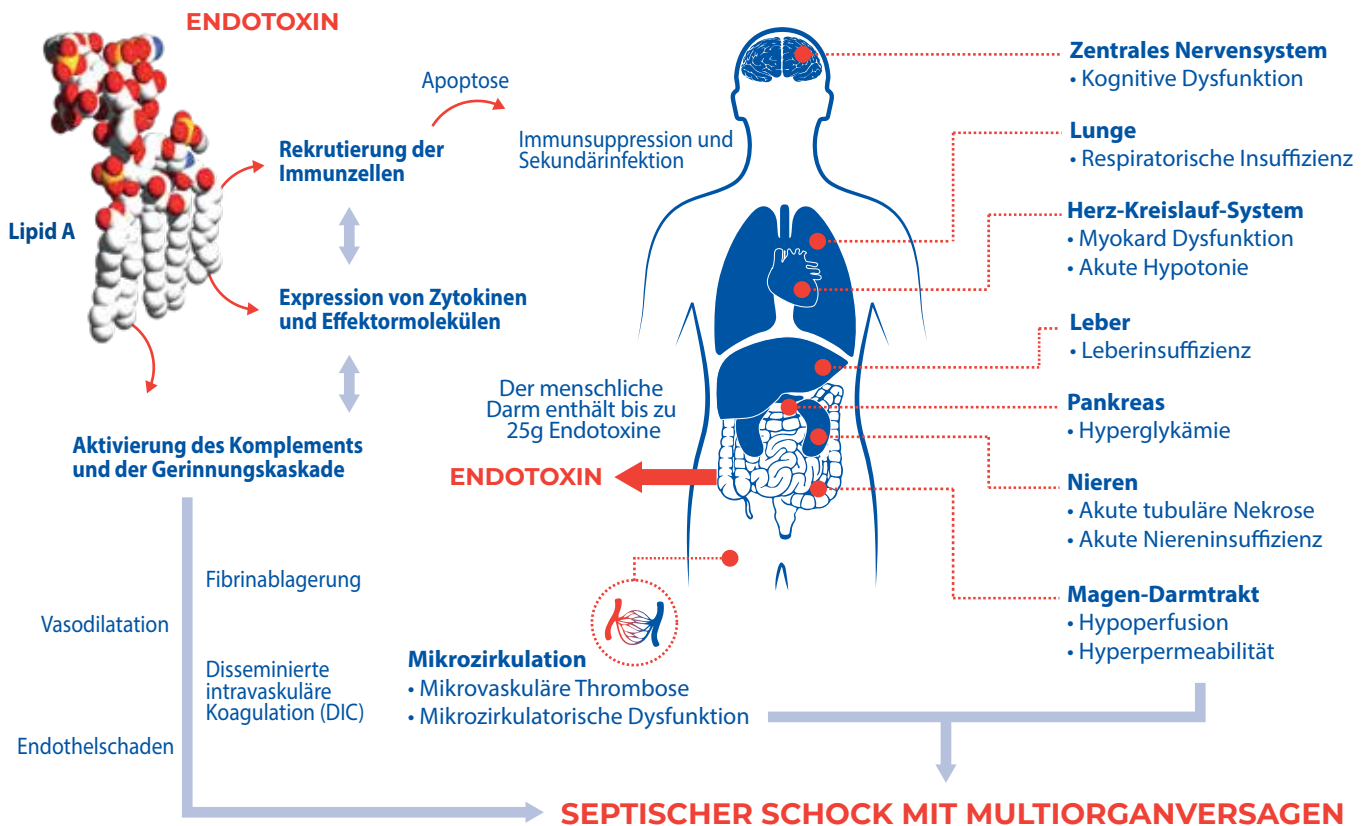
TORAY

Innovation by Chemistry



ENDOTOXIN – EIN THERAPEUTISCHES ZIEL

Endotoxin ist der stärkste Auslöser in der septischen Kaskade. Während der Sepsis können zirkulierende Endotoxinspiegel bis zu 1000-fach erhöht werden¹. Hohe Endotoxinspiegel sind mit Organversagen und Mortalität bei schwer erkrankten Patienten verbunden²



POLYMYXIN B MIT HÄMOPERFUSION (PMX-HP) – EINE SICHERE UND INNOVATIVE THERAPIE

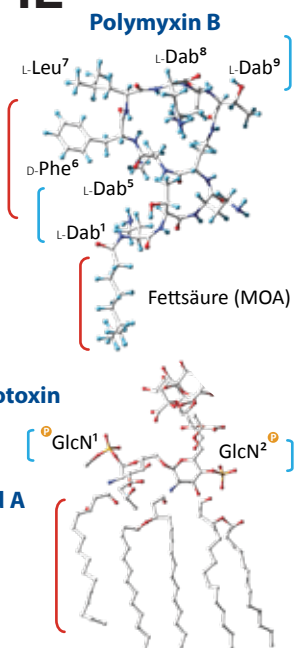
PMX-HP ist eine sichere Therapie, welche die hohe Endotoxin-neutralisationsfähigkeit von Polymyxin B mit Hämo-perfusion kombiniert³

- ▶ Das Polymyxin B ist kovalent an Polystyrol / Polypropylenfasern gebunden³
- ▶ 5 mg Polymyxin B pro Gramm Faser (56 g Faser pro Patrone)³
- ▶ Eine sichere Therapie mit geringer Häufigkeit an Nebenwirkungen^{4,5}

Die PMX-HP –Therapie stellt das Immunsystem⁶ und die Mikrozirkulationsfunktion wieder her⁷

- ▶ Potente Endotoxin-Neutralisierung und Entfernung durch Polymyxin B³
- ▶ Entfernung der aktivierten Monozyten, Neutrophilen und Lymphozyten^{6,8}
- ▶ Reduktion von IL-6, HMGB-1, PAI-1 und vielen anderen Mediatoren der septischen Kaskade⁶
- ▶ Erholung von der Immunparalyse durch Normalisierung der HLA-DR-Expression^{9,10}

↳ **Wiederherstellung der angeborenen Immunantwort des Wirts⁶**



Vollständige Endotoxin-Neutralisation durch Polymyxin B durch hydrophobe Bindungen () und ionische Wechselwirkungen ()

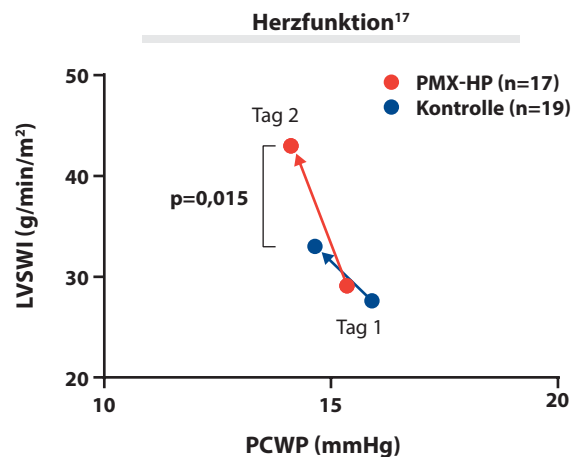
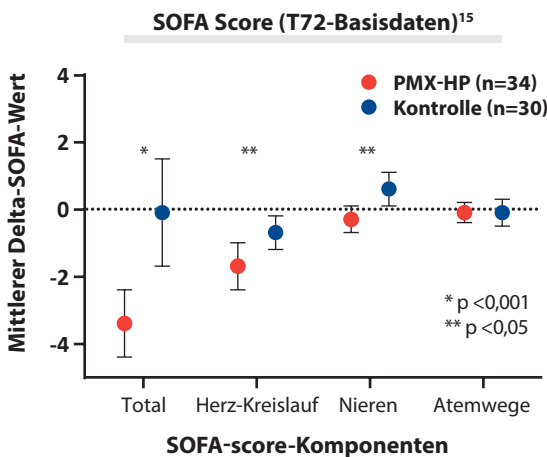
KLINISCHE EVIDENZ

Eine zunehmende Evidenz der PMX-HP-Therapie zeigt, dass diese Therapie bei Patienten im endotoxischem septischem Schock, die nicht auf konventionelle Therapien ansprechen, sicher und wirksam ist.

- ▶ Empfohlen von der Akutdialyse-Qualitätsinitiative (ADQI) 2016¹¹
- ▶ Zulassung der FDA (IDE) für die Behandlung von COVID-19-Patienten mit septischem Schock¹²
- ▶ PMX-HP ist eine kosteneffektive Zusatztherapie im Vergleich zu konventionellen Therapien¹³
- ▶ Ein dedizierter Diagnosetest ist verfügbar: Endotoxin Activity Assay, EAATM¹⁴

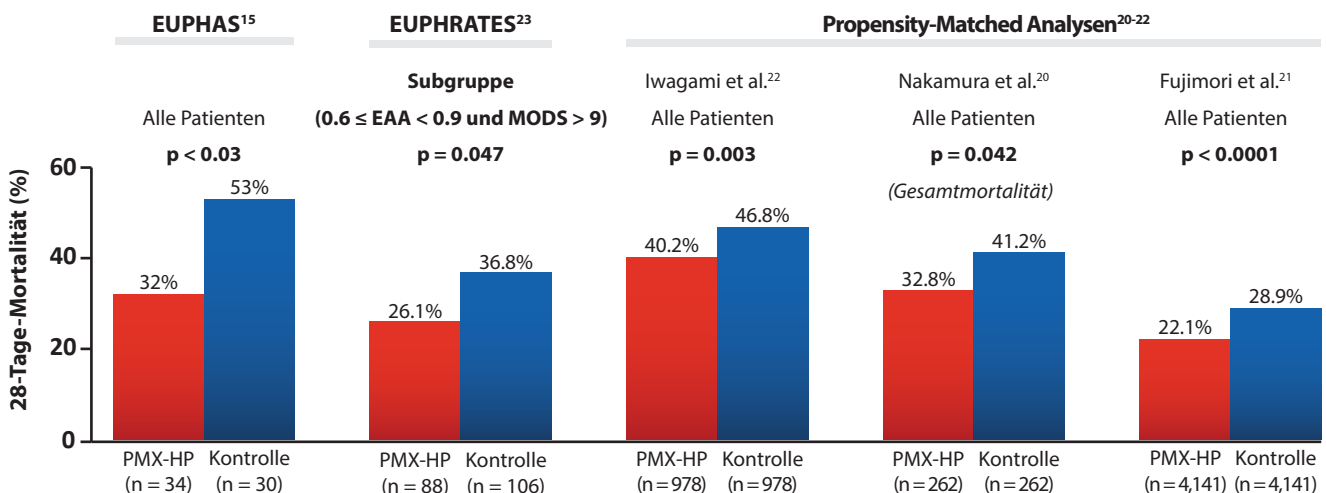
Die PMX-HP-Therapie verbessert signifikant und schnell die Hämodynamik und Organfunktion

- ▶ Schneller Anstieg des MAP und Verringerung des Katecholaminbedarfs^{15,16}
- ▶ Verbesserung der Herz-, Atmungs-, Nieren- und Leberfunktion^{5,15,17-19}
- ▶ Abnahme des Serumlactatspiegels^{5,16}



Wie randomisierte klinische Studien und anschließende Meta-Analysen nachweisen, erzielt die PMX-HP-Therapie bessere Behandlungsergebnisse:

- ▶ EUPHAS: Postoperative Patienten im septischen Schock, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen¹⁵
- ▶ Propensity-Matched-Analysen: Patienten im septischen Schock²⁰⁻²²
- ▶ EUPHRATES: Subgruppe von Patienten im septischen Schock, $0,6 \leq EAA^{TM} < 0,9$ und MOD-Score > 9²³



TORAYMYXIN® PMX-05R

Klinische Erfahrungen mit TORAYMYXIN® PMX-05R bei Patienten mit reduziertem Volumen

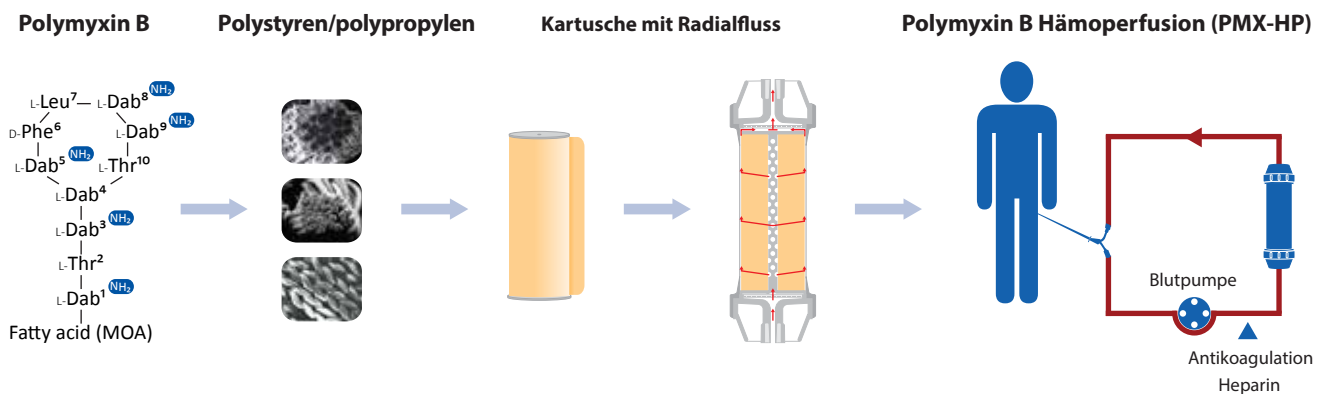
Selective Polymyxin Hemoperfusion in Complex Therapy of Sepsis in Children after Cardiac Surgery²⁹
Yaroustovsky et al. Blood Purification 2021

- Art der Studie:** Prospektive Kohortenstudie
- Patienten:** 15 Kinder (Alter: 9 – 96 Monate; Körpergewicht: 6,2 – 22,5 kg)
- Diagnose:** Sepsis bzw. septischer Schock nach herzchirurgischem Eingriff
- Behandlung:** Zwei PMX-HP-Sitzungen zusätzlich zur Standardtherapie
- Ergebnisse:** Verbesserung der Hämodynamik und des Oxygenierungsindex
 Reduktion des Endotoxin-Aktivitätsniveaus (EAA), PCT und Presepsin
 28-Tage-Überlebensquote: **80 %**



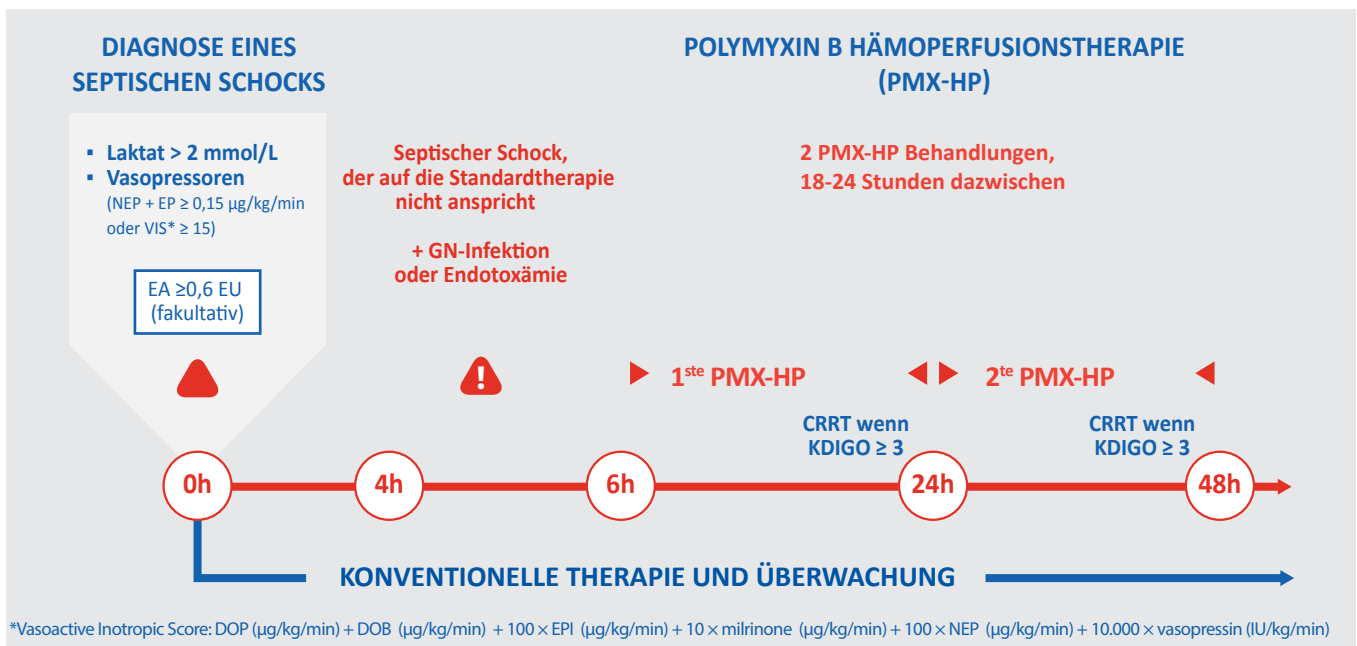
POLYMYXIN B HEMOPERFUSIONSTHERAPIE (PMX-HP)

PMX-HP kombiniert eine Polymyxin-B-Therapie mit Hämoperfusion



KLINISCHER ALGORITHMUS

Patients with endotoxic septic shock who are unresponsive to conventional treatment²⁸



TORAYMYXIN® ALS THERAPEUTISCHE WAHL

Mehr als 200.000 Patienten wurden mit Toraymyxin® behandelt und über 400 von Experten begutachtete Artikel wurden veröffentlicht

- Maximierte Endotoxin-Neutralisation und -absorption³
- Selektive Absorption aktivierten Monozyten, Neutrophile und Lymphozyten^{6,8}
- Wiederherstellung der Immunantwort und Mikrozirkulation^{6,7}
- Schnelle Erholung der Hämodynamik und Organfunktion¹⁵⁻¹⁹
- Schnelle Reduktion der Vasopressoren und Laktate^{15, 16}
- Verbessertes Ergebnis in spezifischen Populationen^{15, 20-23}
- Sichere und effektive Therapie^{4,5}
- Geprüfte Kosteneffektivität (HTA)¹³



KLINISCHE ANWENDUNGEN

Klinische Anwendung (auf Basis begutachteter Publikationen):

- 1 POST-CHIRURGISCHER ABDOMINELLER SEPTISCHER SCHOCK¹⁵**
Postoperative Abdominalpatienten im septischen Schock, die nicht auf konventionelle Therapien ansprechen (z.B. NEP + EP Anforderung $\geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, um MAP $> 65 \text{ mmHg}$ aufrechtzuerhalten)
- 2 SEPTISCHER SCHOCK NACH HERZCHIRURGIE²⁴**
Patienten im septischen Schock nach Herzoperationen und Endotoxin-Aktivitätstest (EAA™) $\geq 0,6 \text{ EU}$
- 3 REFRAKTÄRER SEPTISCHER SCHOCK MIT HOHER GABE VON VASOPRESSOREN¹⁶**
Patienten im septischen Schock, die hohe Dosen von Vasopressoren benötigen (z. B. NEP + EP-Anforderung $\geq 0,50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. MAP $> 65 \text{ mmHg}$), ≥ 2 Organversagen (SOFA-Score ≥ 3 für jedes Organ) und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung
- 4 SEPTISCHER SCHOCK NACH LUNGENINFEKTION^{19, 30}**
Patienten mit einer pulmonalen Infektionsquelle, entweder viral (SARS-CoV-2, H1N1 und H5N1-Grippe) oder bakteriell, und septischem Schock aufgrund einer primären oder sekundären gramnegativen Infektion und/oder Endotoxämie
- 5 SEPTISCHER SCHOCK NACH HARNWEGSINFEKTION^{19, 30}**
Patienten im septischem Schock nach Harnwegsinfektion und Endotoxin Activity Assay (EAA™) $\geq 0,6 \text{ EU}$ oder bestätigter gramnegativer Infektion
- 6 SEPTISCHE KOMPLIKATIONEN NACH ORGANTRANSPLANTATION¹⁸**
Posttransplantationspatienten mit Verdacht auf Infektion und Endotoxin-Aktivitätstest (EAA™) $\geq 0.6 \text{ EU}$
- 7 ONCO-HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNG MIT SEPSIS²⁶**
Patienten mit onkohämatologischen Erkrankungen, die aufgrund einer gramnegativen Infektion eine Sepsis entwickeln
- 8 AKUTE CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG²⁷**
Patienten mit schnell fortschreitender interstitieller Pneumonie (akute interstitielle Pneumonie, akute Exazerbation der idiopathischen Lungenfibrose oder akute Exazerbation anderer interstitieller Pneumonien)

| Eigenschaften | Toraymyxin® PMX-20R | Toraymyxin® PMX-05R |
|---------------------------------------|---|---|
| Produktcode | PMX20R | PMX05R |
| Validity | 2 Jahre ab Sterilisation | 2 Jahre ab Sterilisation |
| Volumetrische Kapazität der Kartusche | 135 mL | 40 mL |
| Fasermaterial | Polystyrol verstärkt mit Polypropylen | Polystyrol verstärkt mit Polypropylen |
| Fasergewicht | 56 ± 3 g (Trockengewicht) | 15 ± 2 g (Trockengewicht) |
| Konzentration des Polymyxin B | 5 mg/g Faser | 5 mg/g Faser |
| Gerät Adsorptionskapazität (DAC) | 64 µg / 640'000 EU (Endotoxineinheiten) | 17 µg / 170'000 EU (Endotoxineinheiten) |

| Behandlungsprotokoll | Toraymyxin® PMX-20R | Toraymyxin® PMX-05R |
|--|---|--|
| Anzahl der Behandlungen (Standardbehandlung) | 2 Hämooperationen (24 Stunden zwischen den Behandlungen) | 2 Hämooperationen (24 Stunden zwischen den Behandlungen) |
| Dauer der Behandlung (Standardbehandlung) | 2 Stunden | 2 Stunden |
| Blutfluss | 100 mL/min (80-120 mL/min) | 30 mL/min (20-40 mL/min) |
| Spülung | 4 Liter physiologische Kochsalzlösung | 2 Liter physiologische Kochsalzlösung |
| Vorbereitung | 500 mL heparinisierte Kochsalzlösung (4 IE/mL) | 500 mL heparinisierte Kochsalzlösung (4 IE/mL) |
| Standard Heparin, (maximal empfohlene Dosis) | 3.000 IE in Bolus und 20 IE/kg/h kontinuierliche Infusion | 40-60 IU/kg Körpergewicht in Bolus und 20 IU/kg/h kontinuierliche Infusion |

| Ausrüstung | Toraymyxin® PMX-20R | Toraymyxin® PMX-05R |
|---|--------------------------|--|
| Jede Vorrichtung, die zur Durchführung einer Hämooperation geeignet ist | 50-200 mL/min | 5-200 mL/min |
| Schlauchsets | Kompatibles Schlauchsets | Kompatibles Schlauchsets |
| Doppellumiger Katheter | 12-14 Fr | Größe passend zu den Körpermaßen des Patienten |

Referenzliste

- 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 anesthesiol, 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 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.

Vertrieb Schweiz



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

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

www.estor.it

