

# Thérapie de Polymyxine B en hémoperfusion



**TORAY**  
Innovation by Chemistry



## TORAYMYXIN®

**THERAPIE ADDITIONNELLE DANS  
LE TRAITEMENT DU CHOC SEPTIQUE ENDOTOXINIQUE**

# Thérapie de Polymyxine B en hémoperfusion

**AMELIORATION DU DEVENIR DES PATIENTS<sup>14, 19-21</sup>**

**IMPACT POSITIF SUR L'HEMODYNAMIQUE  
ET LA FONCTION DES ORGANES<sup>5, 14-16</sup>**

Niveau tissus  
et organes

**RESTAURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE<sup>6</sup>  
RETABLISSEMENT DE LA MICROCIRCULATION<sup>7</sup>**

Niveau moléculaire  
et cellulaire

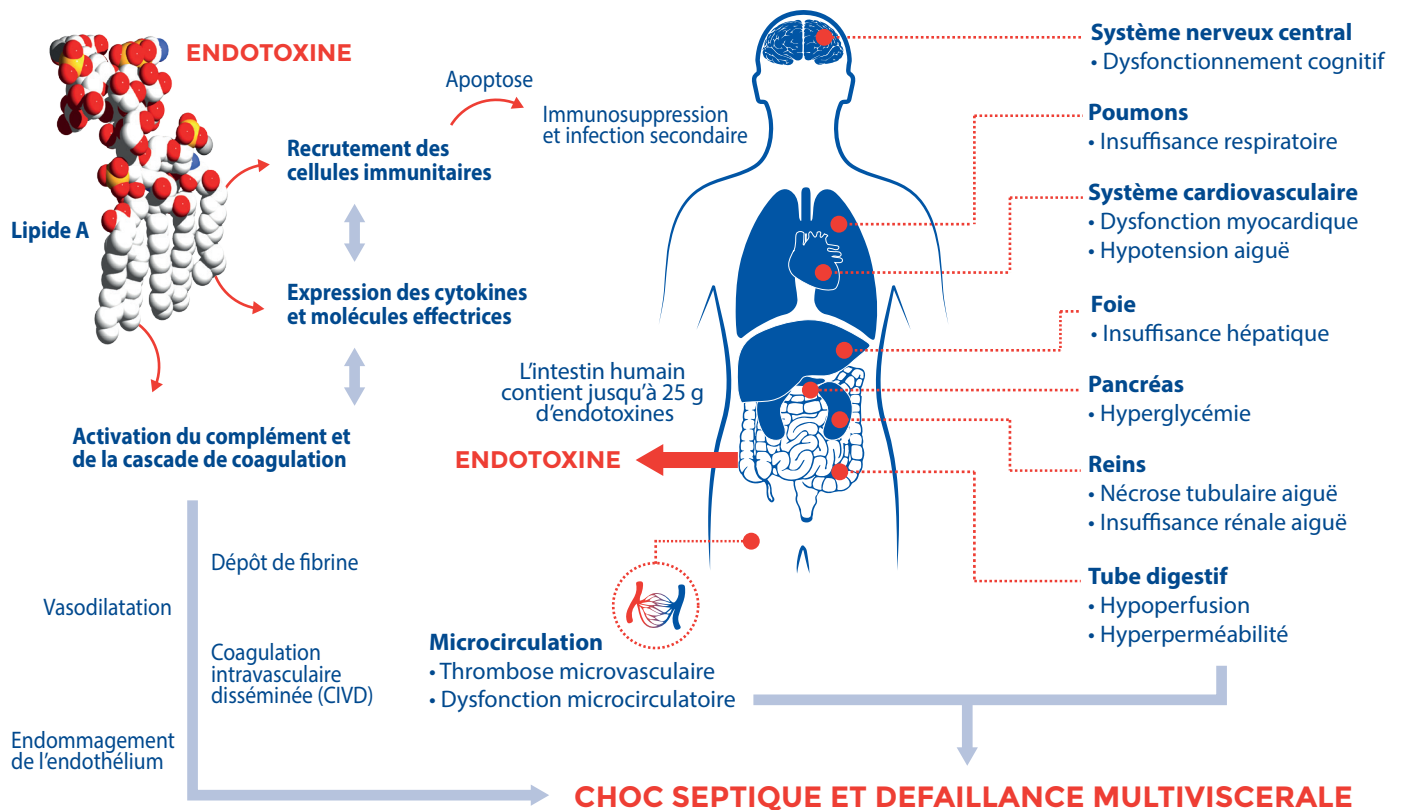
**NEUTRALISATION DES ENDOTOXINES<sup>3</sup>  
EXTRACTION DES MONOCYTES ACTIVES<sup>8</sup>**



Plus de 150 000 patients traités avec la thérapie PMX-HP  
Plus de 300 articles avec comité de lecture publiés

# ENDOTOXINE - UNE CIBLE THERAPEUTIQUE

L'endotoxine est le déclencheur le plus puissant de la cascade septique. Au cours du sepsis, les niveaux d'endotoxines circulantes peuvent augmenter jusqu'à 1000 fois<sup>1</sup>. Des niveaux élevés d'endotoxines sont associés à une défaillance d'organes et à une mortalité chez les patients gravement atteints<sup>2</sup>



## POLYMYXINE B EN HEMOPERFUSION (PMX-HP) - UNE THERAPIE SURE ET INNOVANTE

**PMX-HP est une thérapie sûre combinant la forte capacité de neutralisation des endotoxines de la Polymyxine B à l'hémodiafiltration<sup>3</sup>**

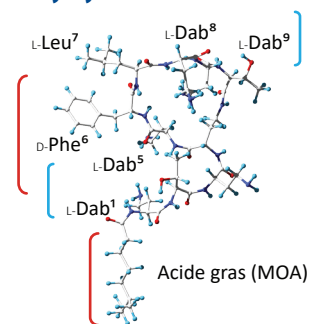
- ▶ La Polymyxine B est liée de manière covalente à des fibres de polystyrène/polypropylène<sup>3</sup>
- ▶ 5 mg de Polymyxine B par gramme de fibres (56 g de fibres/cartouche)<sup>3</sup>
- ▶ Thérapie avec une faible incidence d'événements indésirables<sup>4,5</sup>

**La thérapie PMX-HP restaure le système immunitaire<sup>6</sup> et rétablit la fonction microcirculatoire<sup>7</sup>**

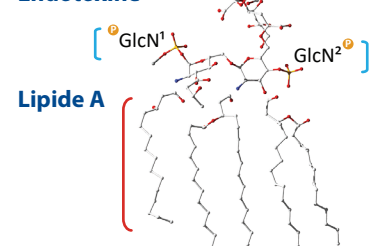
- ▶ Neutralisation et extraction des endotoxines par la Polymyxine B<sup>3</sup>
- ▶ Extraction des monocytes activés, neutrophiles et lymphocytes<sup>6,8</sup>
- ▶ Réduction d'IL-6, HMGB-1, PAI-1 et de nombreux autres médiateurs de la cascade septique<sup>6</sup>
- ▶ Récupération de l'immunoparalysie par la normalisation de l'expression de HLA-DR<sup>9</sup>

**Restoration de la réponse immunitaire innée de l'hôte<sup>6</sup>**

### Polymyxine B



### Endotoxine



Forte capacité de neutralisation des endotoxine par la Polymyxine B grâce aux liaisons hydrophobes [ ] et aux interactions ioniques [ ]

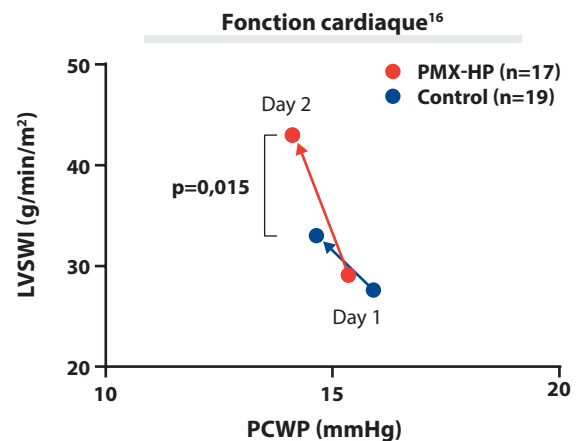
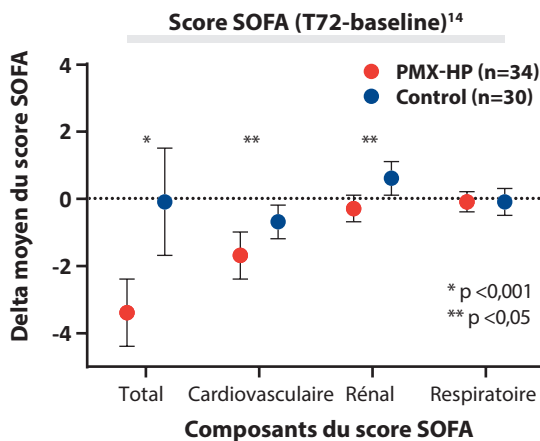
# PREUVES CLINIQUES

**Les preuves s'accumulent en faveur de PMX-HP démontrant que cette thérapie est sûre et efficace chez les patients atteints de choc septique endotoxinique ne répondant pas aux thérapies conventionnelles**

- ▶ Citée dans les guidelines de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016<sup>10</sup>
- ▶ Recommandée par l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2016<sup>11</sup>
- ▶ PMX-HP est une thérapie additionnelle coût-efficace comparée aux thérapies conventionnelles seules<sup>12</sup>
- ▶ Un test diagnostique dédié est disponible, Endotoxin Activity Assay, EAA<sup>TM</sup><sup>13</sup>

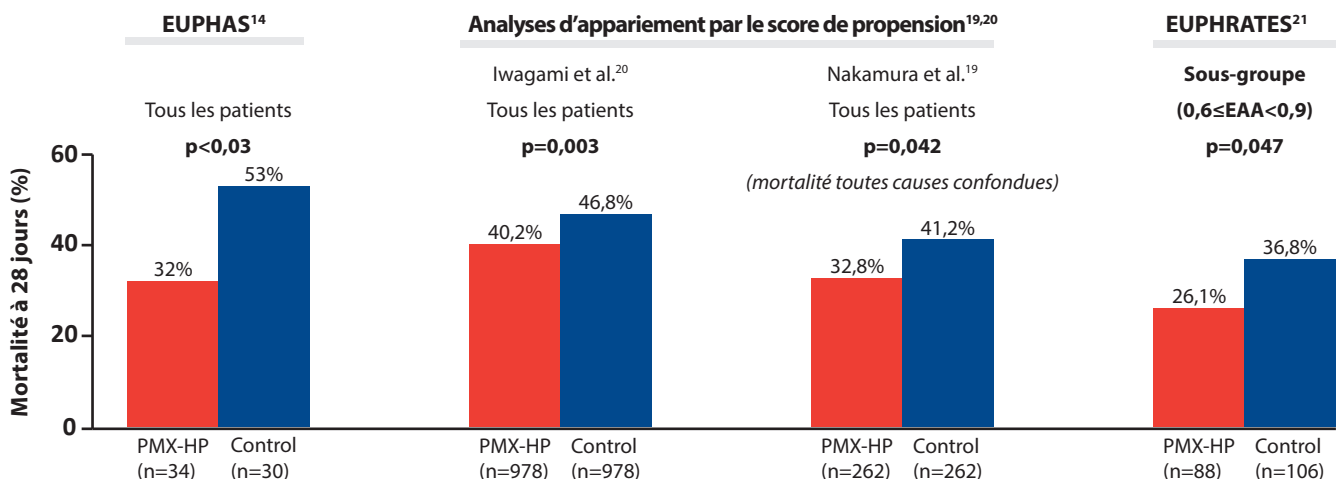
**La thérapie PMX-HP améliore rapidement et significativement l'hémodynamique et la fonction des organes**

- ▶ Augmentation rapide de la PAM et réduction des besoins en catécholamines<sup>14, 15</sup>
- ▶ Amélioration de la fonction cardiaque, respiratoire, rénale et hépatique<sup>5, 14, 16-18</sup>
- ▶ Diminution des taux sériques de lactate<sup>5, 15</sup>



**La thérapie PMX-HP est associée à un meilleur devenir des patients, comme le démontrent les essais cliniques randomisés et les méta-analyses suivants:**

- ▶ EUPHAS: Patients atteints de choc septique après une chirurgie, ne répondant pas aux thérapies conventionnelles<sup>14</sup>
- ▶ Analyses d'appariement par le score de propension: Patients atteints de choc septique<sup>19</sup> (nécessitant une EERC due à une IRA<sup>20</sup>)
- ▶ EUPHRATES: Sous-groupe de patients atteints de choc septique,  $0,6 \leq \text{EAA}^{\text{TM}} < 0,9$  et un MOD score  $> 9$ <sup>21</sup>



# INDICATIONS ET APPLICATIONS CLINIQUES

## Principales applications cliniques décrites dans des publications avec comité de lecture:

### ► CHOC SEPTIQUE APRES UNE CHIRURGIE ABDOMINALE<sup>14</sup>

Patients atteints de choc septique après une chirurgie abdominale, ne répondant pas aux thérapies conventionnelles (e.g. besoins en NEP + EP  $\geq 0,25$   $\mu\text{g/kg/min}$ . malgré un remplissage vasculaire adéquat pour maintenir une PAM  $> 65$  mmHg)

### ► CHOC SEPTIQUE REFRACTAIRE AUX VASOPRESSEURS A HAUTE-DOSE<sup>15</sup>

Patients en choc septique nécessitant de fortes doses de vasopresseurs (e.g. besoins en NEP + EP  $\geq 0,50$   $\mu\text{g/kg/min}$ . pour maintenir une PAM  $> 65$  mmHg),  $\geq 2$  défaillances d'organes (score SOFA  $\geq 3$  pour chaque organe) et un besoin de ventilation mécanique

### ► CHOC SEPTIQUE APRES UNE CHIRURGIE CARDIAQUE<sup>22</sup>

Patients atteints de choc septique suite à une chirurgie cardiaque et un Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU

### ► COMPLICATIONS SEPTIQUES SUITE A UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE<sup>17</sup>

Patients ayant subi une greffe avec suspicion d'infection et un Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU

### ► SDRA INDUIT PAR SEPSIS<sup>18</sup>

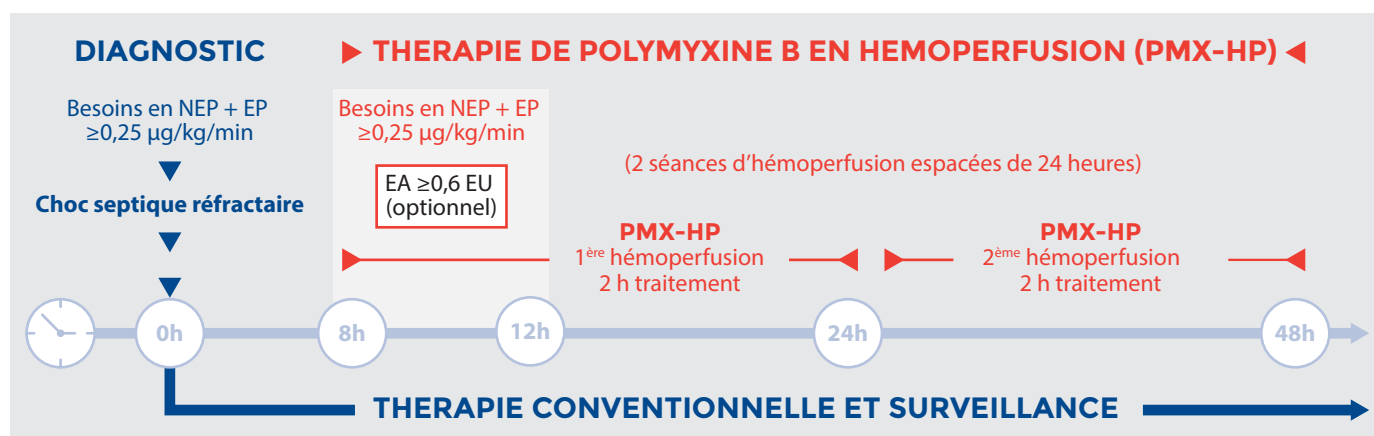
Patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) causé par un sepsis

### ► MALADIE PULMONAIRE DE CHRONIQUE A AIGUE<sup>23</sup>

Patients atteints de pneumonie interstitielle à évolution rapide (pneumonies interstitielles aiguës, exacerbation aiguë de fibroses pulmonaires idiopathiques ou exacerbation aiguë d'autres pneumonies interstitielles)

## ALGORITHME CLINIQUE - CHOC SEPTIQUE

### Notre proposition pour les patients hospitalisés dans un service de réanimation:



## Références

- 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. 180:1584-1589, 1999.
- Marshall JC et al.: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. J Infect Dis. 190:527-534, 2004.
- Tani T et al.: Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. Contrib Nephrol. 167:35-44, 2010.
- Ronco C, Klein DJ: Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. Crit Care. 18:309, 2014a.
- Cutuli SL et al.: Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. Ann Intensive Care. 6:77, 2016.
- Esteban E et al.: Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. Mediators Inflamm. 507539, 2013.
- Iba et al.: Effect of hemoperfusion on using polymyxin-B-immobilized fibers on non-shock rat sepsis model. J Surg Res. 171:755-761, 2011.
- Nishibori Met al.: Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. Acta Med Okayama. 63:65-69, 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. 188:150-156, 2004.
- Rhodes A et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 43:304-377, 2017.
- 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. 42:248-265, 2016.
- 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. 32:331-340, 2011.
- Romaschin AD et al.: A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. J Immunol Methods. 212:169-185, 1998b.
- Cruz DN et al.: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA. 301:2445-2452, 2009.
- Monti G et al.: Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. Minerva Anestesiol. 81:516-525, 2015a.
- 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. 23:400-405, 2005.
- Novelli G et al.: Safety of polymyxin-B-based hemoperfusion in kidney and liver transplant recipients. Transplant Proc. 44:1966-1972, 2012b.
- Kushi H et al.: Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. Crit Care. 9:R653-661, 2005a.
- Nakamura Y et al.: Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. Crit Care. 21:134, 2017.
- 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. 42:9-17, 2016.
- Iba et al.: Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial. J Intensive Care. 5:40, 2017.
- Yarostovsky M et al.: Selective LPS Adsorption Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridges in Sepsis Patients Following Cardiac Surgery. Shock. 2017.
- Ichiyasu H et al.: Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. Ther Adv Resp Dis. 11:261-275, 2017.

