

Linee Guida per l'afèresi terapeutica in nefrologia

G. Busnach, S. Passalacqua a nome del Gruppo di Studio Afèresi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia

(Membri del Direttivo del Gruppo di Studio: G. Battaglia, L. Moriconi, M. Morosetti, R. Pretagostini, E. Russo)

Sezioni

1. Introduzione e rationale
2. Indicazioni all'afèresi terapeutica in nefrologia

Appendici

1. Tecniche di afèresi terapeutica, frequenza e quantità di procedure
2. Effetti fisiologici e attesa dell'afèresi terapeutica nei confronti di effetti collaterali e avversi

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Introduzione e rationale

1.1 Generalità

L'afèresi è finalizzata a rimuovere sostanze circolanti con peso molecolare superiore a 15000 D, in grado di formare complessi, non depurabili con l'emofiltrazione o la dialisi. Queste sostanze devono avere un'emivita sufficientemente lunga da rendere più conveniente la loro rimozione extracorporea e devono essere intrinsecamente tossiche.

Esistono varie tecniche di afèresi. Si definiscono "semiselettive" le tecniche di rimozione di frazioni plasmatiche basate su peculiari caratteristiche chimico-fisiche, quali dimensioni dei complessi, carica elettrica, crioprecipitazione, termofiltrazione, ecc. Sono invece "selettive" le tecniche di rimozione di frazioni plasmatiche che impiegano la formazione di legami forti e univoci tra fase adsorbente e sostanza adsorbita, quali i legami antigene-anticorpo.

I possibili meccanismi d'azione della tecnica nelle malattie di interesse nefrologico:

- Rimozione di un fattore circolante anomalo, o fisiologico ma in eccesso (anticorpi, immunocomplessi, proteine mielomatose, fattori "tossici");
- Sostituzione o rimpiazzo di un fattore plasmatico carente;
- Altri effetti sul sistema immunitario (rimozione di mediatori immunitari, effetto favorevole sul sistema reticoloendoteliale, regolazione del sistema immunitario).

Sono stati pubblicati pochi trial prospettici controllati di forza statistica adeguata per trarre conclusioni sull'efficacia reale dell'afèresi terapeutica. Tra le cause della scarsità di lavori documentati devono essere considerati svariati fattori, tra i quali la relativa rarità delle patologie trattate, il frequente raggruppamento, a scopo di pubblicazione, di malattie eterogenee, i frequenti studi retrospettivi, nonché l'impiego abituale di controlli storici, con protocolli terapeutici e farmacologici diversi. È d'altra parte riconosciuto che la storia naturale di molte malattie trattate con afèresi è caratterizzata da episodi spontanei di riacutizzazione e di remissione. Le diverse soglie di intervento terapeutico nei diversi centri rendono difficile inoltre confrontare i risultati.

In nefrologia, l'afèresi è sempre un trattamento di supporto alla terapia immunosoppressiva, e ne consegue, nella valutazione della sua efficacia e nella indicazione delle sue possibilità, che è comunque prevedibile *a priori* solo un piccolo beneficio addizionale nei confronti di terapie farmacologiche consolidate, che già garantiscono una buona percentuale di successo. Per potere adeguatamente testare gli effetti dell'afèresi, sarebbero necessari studi di adeguato potere statistico ma

la rarità delle malattie da trattare è un limite reale per la realizzazione di questi studi. D'altra parte la diffusa abitudine a pubblicare con maggiore facilità lavori e osservazioni cliniche che riportano risultati positivi o confortanti per lo sperimentatore, in carenza di studi controllati, tende inevitabilmente a produrre una sovrastima di efficacia dell'afesi terapeutica.

1.2 Il documento sull'afesi terapeutica della SIN

Medici e paramedici dei Centri di Nefrologia e Dialisi hanno acquisito negli anni, per la lunga consuetudine con i problemi dei trattamenti con circuiti extracorporei, la capacità, la competenza e l'esperienza necessari per effettuare procedure di afesi terapeutica, e sono pertanto spesso chiamati nel loro Centro o all'interno dell'Ospedale per prestare la loro opera per il trattamento con plasmafesi di svariate malattie. Capita che il gruppo esperto in tecniche di afesi abbia scarsa competenza con una determinata malattia, e viceversa che chi chiede l'esecuzione dell'afesi abbia poca dimestichezza con i problemi tecnici delle procedure. Questa parcellizzazione delle conoscenze crea la necessità di Linee Guida che possano essere condivise da tutti gli operatori sanitari.

Questo documento, che non ha mire di completezza, contiene delle Linee Guida preparate da nefrologi, nell'ambito del Gruppo di Studio Afesi Terapeutica, per nefrologi e operatori in Nefrologia, limitatamente alle indicazioni nefrologiche all'afesi.

Il documento riporta le principali indicazioni all'afesi terapeutica nelle malattie renali di soggetti adulti, con cenni sull'impiego in malattie extrarenali dismetaboliche. Si rimanda alle pubblicazioni specializzate, alcune delle quali recenti e ben documentate, per quanto attiene alle tecniche di afesi terapeutica e per quanto riguarda in dettaglio gli effetti collaterali e avversi dell'afesi, la conoscenza dei quali dovrebbe essere di aiuto nella preparazione di consensi informati e documentati. I medici sono, a loro volta, incoraggiati ad ottenere sempre un consenso informato prima di iniziare un ciclo di afesi terapeutica, e di documentare con chiarezza nelle cartelle cliniche la scelta dell'afesi terapeutica e la valutazione di efficacia.

Queste Linee Guida non sono esaustive, e quadri clinici particolari possono ampiamente giustificare delle deviazioni dalle raccomandazioni qui riportate. A titolo di esempio, non tutti i pazienti proponibili, seguendo queste Linee Guida, per l'afesi terapeutica, potrebbero averne realmente beneficio, e allo stesso modo l'uso dell'afesi per indicazioni giudicate qui non opportune può trovare giustificazione in particolari circostanze cliniche.

Fatte queste premesse, è verosimile e probabile che le indicazioni qui di seguito riportate debbano essere modificate col tempo, e che traggano vantaggio da nuove conoscenze. Sarà quindi compito del Gruppo di Studio Afesi rivedere periodicamente e aggiornare quanto qui pubblicato.

Sezione 2. Indicazioni all'afesi terapeutica in nefrologia

A fronte di una mole di pubblicazioni che danno informazioni sulla corretta compilazione, non esistono ancora in letteratura indicazioni recenti e aggiornate al 2000 di Linee Guida sull'afesi terapeutica in nefrologia. Le principali pubblicazioni che sono servite di riferimento per la produzione delle seguenti Linee Guida sono le prime 8 citazioni bibliografiche riportate alla fine del documento (1-8)

Da questa analisi scaturisce l'elenco delle principali malattie nefrologiche o di interesse nefrologico, in cui l'afesi può essere considerata come opzione terapeutica, assieme alla categoria di importanza che il trattamento riveste per quella malattia. Le principali indicazioni terapeutiche sono state riportate da Kaplan nel 1999 (7), a cui si può fare riferimento per una bibliografia selezionata.

2.1 Malattia da anticorpi antimembrana basale (sindrome di Goodpasture)

Uno studio randomizzato, studi controllati e studi caso-controllo hanno documentato l'utilità dell'afesi nell'ottenere una riduzione più rapida dei livelli di anticorpi antimembrana basale (anti-GBM), una creatininemia più bassa alla fine del trattamento e una ridotta incidenza di progressione all'uremia irreversibile, essendo tuttavia l'indicazione all'afesi discutibile, se non inutile, per malattie in fase di insufficienza renale oligoanurica. L'afesi garantisce anche una più rapida riduzione di mediatori infiammatori lesivi e di frazioni complementari. Resta essenziale l'associazione con farmaci immunosoppressori. La dose di scambio proposta è di 4 litri/dì, pari in genere a 1-1.5 volumi plasmatici del paziente, per due settimane, essendo però durata e quantità di scambio strettamente dipendenti dalle riduzioni dei titoli anticorpali. È stata anche descritta l'utilità dell'immunoassorbimento per la sua capacità di trattare volumi elevati di plasma inducendo una rimozione esclusiva di immunoglobuline, con prevalenza assoluta di classe G.

Raccomandazioni (A)

Nella sindrome di Goodpasture è opportuno iniziare precocemente la plasmaferesi o l'immunoassorbimento (se necessario intervallando queste procedure all'emodialisi) con scambi quotidiani di un volume di plasma non inferiore al volume plasmatico.

2.2 Glomerulonefrite rapidamente progressiva, con semilune, non associata a anticorpi antimembrana basale

La maggior parte dei pazienti affetti da questa forma ha in associazione degli anticorpi circolanti quali ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody), o una varietà di malattie glomerulari da depositi immuni ben definiti, quali quelli osservati in corso di LES, nefropatia da IgA, crioglobulinemia. Numerosi studi non controllati sembrerebbero indicare un effetto favorevole, tuttavia 4 studi randomizzati e controllati non sono riusciti a documentare un chiaro beneficio dell'afesi associata a terapia immunosoppressiva tradizionale.

Raccomandazioni (A, C)

La Plasmaferesi e l'immunoassorbimento non sono raccomandabili come trattamento di prima scelta della Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva non associata ad anticorpi antimembrana basale (A).

Queste procedure potrebbero essere riservate ai pazienti che già all'esordio richiedono il trattamento dialitico in quanto alcuni studi clinici sembrano indicare che in questi casi la plasmaferesi potrebbe favorire un recupero funzionale sufficiente a interrompere almeno temporaneamente il trattamento dialitico (C).

2.3 Insufficienza renale nel mieloma multiplo

Essendo la "cast nephropathy" il risultato degli effetti tubulotossici delle catene leggere che ostruiscono i lumi tubulari, l'afesi può ridurre il carico al rene delle catene leggere più rapidamente di quanto faccia la chemioterapia da sola. Escluse quindi altre forme di insufficienza renale, in presenza di elevati livelli di catene leggere circolanti, l'afesi associata con una chemioterapia (generalmente steroidi con melfalan o con ciclofosfamide) ha dimostrato in studi non controllati una migliore possibilità di recupero funzionale renale e in generale una migliore sopravvivenza. Al contrario, una insufficienza renale da danno tubulotossico già consolidata può rispondere in maniera meno evidente, anche se una associazione di afesi e chemioterapia è risultata efficace se instaurata prima della oligoanuria.

Raccomandazioni (B, C)

Nell'insufficienza renale acuta da mieloma la correzione dell'iperviscosità si ottiene molto più rapidamente che con la sola chemioterapia (B).

È possibile usare inizialmente come reinfusione delle piccole quantità di cristalloidi per ridurre l'iperviscosità, ma bisogna prestare attenzione alle variazioni eccessive di pressione oncotica (C).

2.4 Nefropatia da IgA e porpora di Schönlein Henoch

In casi singoli e in trial non controllati è stato riportato un miglioramento dopo afesi in entrambe le forme progressive, acute e croniche, di glomerulonefrite rapidamente progressiva con immunocomplessi contenenti IgA (vedi 2.2). In questi studi però l'analisi di sottogruppi di pazienti dimostra l'efficacia dell'afesi per quei pazienti che si presentano con malattia severa o già dipendenti dalla dialisi. Qui valgono le stesse raccomandazioni formulate per le Glomerulonefriti rapidamente progressive pauci-immuni.

2.5 Crioglobulinemia

La malattia renale si associa sia al deposito di crioglobuline nei capillari glomerulari che alla malattia mediata da immunocomplessi, con conseguente attivazione complementare e vasculite. Mancano studi controllati e randomizzati sull'afesi nella crioglobulinemia, ma numerosi casi clinici ben documentati e studi non controllati ma di vaste proporzioni, insieme con l'opinione degli autori con maggiore esperienza portano ad un consenso generale riguardo all'afesi come utile aggiunta nel trattamento di malattia in forma severa e acuta, con insufficienza renale progressiva, porpora o neuropatia grave. Sebbene la terapia con alfa-interferon possa indurre remissione di malattia associata a epatite C, è noto che i sintomi crioglobulinemici possono recidivare alla sospensione della terapia. Se si considera la latenza necessaria all'azione del farmaco dopo la sua riassunzione, l'afesi può essere considerata come una terapia iniziale e immediata di queste riacutizzazioni. Nella crioglobulinemia, per la presenza di macromolecole circolanti e per le loro

proprietà fisiche, è particolarmente efficace il trattamento con aferesi semiselettiva, con filtri secondari di plasmafrazione (aferesi “a cascata”, o “cascade filtration”). Il plasma separato dal sangue intero viene facilmente frazionato e depurato dalle crioglobuline: può quindi essere reinfuso al paziente dopo essere stato miscelato con la fase cellulare.

Raccomandazione (B)

L'aferesi è il sistema più rapido per ridurre il carico circolante di crioglobuline, e per ridurre i danni della vasculite sistemica e va presa in considerazione nelle forme aggressive di questa malattia.

2.6 Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e sindrome emolitico-uremica (SEU)

Non è definitivamente chiarito se il maggior elemento patogenetico risieda nella presenza di un fattore circolante procoagulante o nell'assenza di un fattore antitrombotico. Ne consegue che non è risolto il dubbio se sia più efficace l'aferesi dell'infusione di plasma nel trattamento della PTT. Il trial del Canadian Apheresis Group (9) ha chiaramente dimostrato che la plasmaferesi riduce la mortalità e la morbilità della PTT. Va tuttavia rilevato che in questo trial il gruppo trattato con plasmaferesi ricevette una infusione di plasma circa 3 volte più alta rispetto al gruppo di controllo (trattato solo con infusione di plasma). Probabilmente il vantaggio della plasmaferesi è che essa permette la somministrazione di elevate quantità di plasma che altrimenti non potrebbero essere somministrate per l'alto rischio cardiovascolare di sovraccarico di volume in pazienti talora in condizioni cardio-respiratorie compromesse. I trattamenti vanno proseguiti fino alla normalizzazione delle piastrine e alla interruzione del processo di emolisi. In pazienti resistenti alla sostituzione con plasma fresco congelato, può essere utile la reinfusione con plasma supernatante di crioprecipitato, che è quasi del tutto privo di fattore di von Willebrand.

SEU e PTT rappresentano con tutta probabilità gli estremi opposti di espressioni variabili della medesima entità nosologica, prevalendo in un caso le manifestazioni neurologiche e nell'altro la patologia d'organo (il rene, nella fattispecie). Una diagnosi di SEU viene posta anche qualora vengano identificati un agente eziologico o una patologia associata, quale la verotossina prodotta da *E. coli* 0157-H7, o farmaci come ciclosporina, cisplatino, chinino, contraccettivi orali, o malattie quali LES, neoplasie, ecc. Considerata la difficoltà a distinguere una PTT da una SEU nell'adulto, viene consigliata come prudente una terapia con aferesi precoce. Nella recidiva di SEU nel trapianto renale, dopo aver escluso come diagnosi differenziale un rigetto acuto, una ipertensione maligna e una nefrotossicità da ciclosporina, tacrolimo o globulina antilinfocitaria, l'aferesi viene ritenuta un trattamento efficace, ma non è precisato se il recupero funzionale renale debba essere ritenuto l'obiettivo per interrompere il trattamento.

La SEU in età pediatrica ha una prognosi nettamente migliore che nell'adulto, almeno nella forma epidemica, secondaria ad una infezione da *E. coli* 0157-H7, ceppo produttore verotossina, e risponde molto meglio che nell'adulto alla terapia di supporto. Non vi sono trial controllati sull'aferesi. L'analisi retrospettiva dei casi trattati con aferesi indica tuttavia una efficacia nel limitare l'incidenza di danno renale nei bambini che non presentano prodromi diarroici, o di età superiore a 5 anni.

Raccomandazioni (A, B)

La plasmaferesi è indicata nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica e della sindrome emolitico-uremica. Il trattamento (scambi quotidiani di plasma non inferiori al volume plasmatico) va prolungato fino ad ottenere un rialzo stabile per almeno 2-3 giorni del conteggio piastrinico (A).

La reinfusione con Plasma Fresco Congelato o con plasma sovranatante da crioprecipitato, va presa in considerazione nelle forme resistenti o recidivanti precocemente (B).

2.7 Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

Trial randomizzati e controllati non hanno documentato l'efficacia dell'aferesi in aggiunta alla terapia immunosoppressiva tradizionale. L'aferesi potrebbe essere utile in situazioni particolari (terapia durante la gravidanza per evitare l'uso di farmaci citotossici) o nell'ambito di un protocollo terapeutico sincronizzato, il cui razionale risiede nella maggiore sensibilità alla immunosoppressione dei linfociti attivati dalla terapia con aferesi. È tuttora in corso di analisi un trial multicentrico di protocollo terapeutico sincronizzato (10).

Raccomandazioni (A, C)

Nel Lupus Eritematoso Sistemico la plasmaferesi non offre vantaggi terapeutici rispetto alla terapia immunodepressiva tradizionale (A).

L'aferesi potrebbe essere considerata nei casi più gravi con manifestazioni vasculitiche aggressive (C).

2.8 Lupus anticoagulante, anticorpi anticardiolipina e sindrome da anticorpi antifosfolipidi

L'aferesi è stata usata nel trattamento della sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi (CAPS), ma l'esperienza è limitata a pochi casi aneddotici. Non vi è una indicazione consolidata al trattamento.

2.9 Glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) recidiva dopo trapianto renale

In alcuni pazienti con FSGS, che recidivano dopo trapianto renale, è stato identificato un fattore proteico circolante permeabilizzante la membrana basale glomerulare all'albumina. Nonostante il basso peso molecolare e la non appartenenza alle immunoglobuline, tale sostanza è rimossa dall'immunoassorbimento del plasma su Proteina A, con successiva riduzione transitoria di proteinuria. Anche l'aferesi tradizionale è in grado di ridurre la proteinuria nell'immediato post-trapianto (11). È stato documentato un prolungamento della sopravvivenza del trapianto sia nell'adulto (12) che nel bambino (13) per interventi precoci al momento della recidiva post-trapianto, e in associazione ad adeguata terapia immunosoppressiva. Vi sono studi che riportano l'efficacia dell'aferesi anche nelle forme di FSGS idiopatica (14, 15).

Raccomandazione (B)

La plasmadaferesi e l'immunoassorbimento riducono la proteinuria e possono indurre una remissione nella recidiva della Glomerulosclerosi focale e segmentaria dopo il trapianto di rene ma il trattamento deve essere proseguito a lungo perché il risultato clinico favorevole sia mantenuto.

2.10 Condizionamento di riceventi di trapianto renale con anticorpi citotossici

Nonostante il rischio elevato di resintesi anticorpale dopo rimozione, l'associazione di aferesi terapeutica e di immunoassorbimento in riceventi iperimmunizzati in preparazione al trapianto ha dato risultati apprezzabili, con funzione del trapianto stabile anche per lunghi periodi (16). L'esperienza è tuttavia limitata a pochi casi, e non vi sono trial controllati.

Raccomandazione (B)

Per effettuare un trapianto di rene in pazienti iper-immuni la plasmadaferesi e l'immunoassorbimento possono essere presi in considerazione assieme a trattamenti farmacologici in una strategia finalizzata a ridurre il carico anticorpale. Questi trattamenti devono precedere di poco il trapianto. La scarsa disponibilità attuale di organi rende problematico l'impiego di questa tecnica per casi con elevata probabilità di insuccesso.

2.11 Rigetto di trapianto renale

In epoca pre-ciclosporina, due trial controllati non sono stati in grado di provare l'efficacia dell'aferesi terapeutica nel trattamento del rigetto di trapianto renale. Manca pertanto tuttora una reale indicazione al suo impiego. Sono attualmente in corso studi sull'utilità di una tecnica di citoaferesi con fotochemioterapia on-line (fotoaferesi), la cui efficacia è stata finora riportata tuttavia in prevalenza nel trattamento del rigetto di trapianto cardiaco.

2.12 Malattie metaboliche

Sono comprese in questo ambito, che non è di stretta pertinenza renale, ma di occasione di trattamento per il nefrologo, sia alcune malattie da errori metabolici, il più importante dei quali per l'aferesi è l'ipercolesterolemia familiare, che il trattamento di intossicazioni esogene con sostanze che l'organismo non è in grado di eliminare attraverso i normali emuntori (17).

Raccomandazione (A)

L'afèresi è terapia di scelta per il trattamento a lungo termine delle ipercolesterolemie familiari omozigoti o eterozigoti gravi, o poligeniche; può essere presa in considerazione per la prevenzione secondaria nelle ipercolesterolemie gravi di soggetti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica o a trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. AMA Panel on therapeutic plasmapheresis: current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques - JAMA 1985; 253: 819-25.
2. Klein HG, Balow JE, Dau PC, et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis 1986; 3: 1-92.
3. Leitman SF, Kucera E, McLeod B, et al. Guidelines for therapeutic hemapheresis. Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, 1992.
4. Special Issue: clinical applications of therapeutic hemapheresis. J Clin Apheresis 1993; 8-4.
5. Società Italiana di Nefrologia. Gruppo di Studio per l'Aferesi Terapeutica. Tecniche di aferesi ad uso clinico, Indicazioni all'aferesi terapeutica in Nefrologia. Tariffe ambulatoriali per le metodiche comunemente in uso. Midia Ed, Monza 1998.
6. US preventive services task force: guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 Interventions. Baltimore, Williams & Wilkins 1989.
7. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. Ther Apheresis 1999; 3 (1): 25-30.
8. Marinangeli G, Splendiani G, eds. Plasmaferesi terapeutica. Editoriale BIOS, Cosenza 1998.
9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991; 325: 393-7.
10. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO, Hasford J. The Lupus Plasmapheresis Study Group: rationale and updated interim report. Artif Organs 1996; 20: 356-9.
11. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. Am J Kidney Dis 1994; 23: 574-81.
12. Andresdott MB, Ajubi N, Croockewit S, Assmann KJM, Hilbrands LB, Wetzels JFM. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural course and treatment with plasma exchange. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2650-6.
13. Dall'Amico R, Ghiggeri GM, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent FSGS after renal transplantation in children. Am J Kidney Dis 1999; 34 (6): 1048-55.
14. Brunton C, Varghese Z, Moorhead JF. Lipopheresis in the nephrotic syndrome. Kidney Int 1999; 71 (suppl): S6-9.
15. Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 1999; 71 (suppl): S122-5.
16. Ross CN, Gaskin G, Gregor-Macgregor S, et al. Renal transplantation following immunoadsorption in highly sensitized recipients. Transplantation 1993; 55: 785-9.
17. Busnach G, Colombo V. Indicazioni all'aferesi terapeutica nelle malattie dismetaboliche. In: Marinangeli G, Splendiani G, eds. Plasmaferesi Terapeutica, Editoriale Bios, Cosenza 1998, p. 29-35.
18. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 367-86.
19. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. Am J Kidney Dis 1994; 23: 817-27.

Appendice

1. Tecniche di aferesi terapeutica, frequenza e quantità di procedure

Per quanto riguarda le tecniche di aferesi, si rimanda alle pubblicazioni specializzate, ricordando che le aferesi sono tanto più selettive e specifiche quanto più il plasma viene trattato anziché sostituito. Oltre all'indubbio vantaggio rappresentato dalla reinfusione del plasma stesso, depurato, al paziente, si riducono sensibilmente i rischi di infezione o di allergia legati all'uso di soluzioni proteiche esogene (vedi referenze bibliografiche 5,8 della precedente sezioni del documento).

La gran parte delle aferesi terapeutiche viene eseguita per il trattamento di malattie immunologiche. In questi casi, in base alla compartimentazione delle immunoglobuline e alla loro classe di appartenenza, un ciclo di aferesi consiste in 3-5 procedure con sostituzione di 1-1.5 volumi plasmatici per procedura, con un intervallo di 1-2 giorni tra le procedure. Queste ultime sono generalmente meglio tollerate se eseguite a giorni alterni piuttosto che quotidianamente. In alcuni casi, è necessario proseguire l'aferesi oltre il termine indicato, riducendone la frequenza. Quando vengono eseguite procedure di trattamento plasmatico come l'immunoadsorbimento, è possibile nel corso di una singola procedura, trattare quantità molto più elevate di plasma.

I liquidi di reinfusione consistono generalmente in una miscela di soluzioni colloidi e cristalloidi. Si raccomanda che la reinfusione di colloidi non sia inferiore al 50% della reinfusione globale: la percentuale usata si aggira attorno a 80% per procedura. Il colloide più frequentemente utilizzato come reinfusione è l'albumina, in concentrazione del 4-5% in soluzione fisiologica. Non dovrebbe più essere utilizzata la frazione proteica plasmatica (PPF), che in passato ha dato numerose reazioni allergiche.

La soluzione cristalloide è comunemente una combinazione di anticoagulante (citrato o eparina diluita) e di soluzione fisiologica. Nel caso di preferenza per l'impiego di soluzioni cristalloidi come reinfusione (per esempio nei casi di sindrome da iperviscosità), è opportuno reinfondere i cristalloidi nella prima parte della procedura, o in alternativa alternare 250 ml di cristalloidi con 250 ml di colloidi, fino a quando tutta la dose di cristalloidi programmata è stata somministrata. Ipotensioni, ipoalbuminemia o edemi possono rendere necessaria la modifica di questo schema.

In pazienti con preesistenti coagulopatie, o con gravi trombocitopenie, oppure in pazienti che devono essere sottoposti a una manovra invasiva, può essere di aiuto la reinfusione con plasma fresco congelato (PFC) verso la fine della procedura. In linea di massima, non vi è indicazione a supplementare la reinfusione con elettroliti quali K^+ o Ca^{+} , o con immunoglobuline per uso endovenoso.

La scelta di reinfusione con componenti plasmatiche e fattori della coagulazione (nel caso specifico di trattamento di coagulopatie o di inibitori della coagulazione) deve tener conto della taglia e delle condizioni del paziente, in modo da garantire un livello di fattori della coagulazione adeguato per una emostasi efficace.

2. Effetti fisiologici e attese dell'afèresi terapeutica nei confronti di effetti collaterali e avversi

Una procedura di afèresi terapeutica comporta un ampio ventaglio di risposte, che possono variare dai modesti e attesi disturbi della procedura stessa, a vere e proprie reazioni gravi e non prevenibili. Alcune di queste risposte sono costituite da uno spettro continuo di sintomi, nel quale ad una estremità trovano posto quelli che vengono in genere considerati *effetti fisiologici attesi*, mentre all'estremità opposta vengono raggruppati gli *effetti collaterali avversi* (19).

Effetti fisiologici attesi

Sono prevedibili nella maggior parte delle procedure, e non ne richiedono l'interruzione; possono essere corretti facilmente o risolversi spontaneamente.

1. Parestesie periorali o agli arti indotte da citrato.
2. Modeste riduzioni dei valori di pressione arteriosa o alterazioni del battito cardiaco. Vengono generalmente riportate quando è in corso la circolazione extracorporea. Possono essere accompagnate a sintomi di ipotensione quali capogiri, stordimento o modeste epigastralgie.
3. Sintomi legati alle punture venosa, specie di vasi periferici e non di vasi sviluppati da fistole arterovenose, con dolore in sede di introduzione degli aghi (in genere di calibro non inferiore a 17G) e/o ecchimosi.
4. Brividi e sensazioni di freddo, facilmente dominati dal riscaldamento del circuito extracorporeo.
5. Alterazioni di parametri di laboratorio, specie dopo afèresi:
 - a. Riduzione per diluizione dell'ematocrito del 5-20%
 - b. Riduzione della conta piastrinica del 20-30%
 - c. Leucocitosi modesta
 - d. Anomalie significative ma transitorie della coagulazione.

Effetti collaterali avversi

Non sono prevedibili né prevenibili, e spesso richiedono l'interruzione anticipata della procedura.

1. Sintomi legati all'anticoagulante citrato:
 - a. Nausea o vomito
 - b. Tetania o convulsioni
 - c. Aritmie cardiache
2. Reazioni ipovolemiche e vasovagali con:
 - a. Pallore o sudorazione
 - b. Nausea o vomito
 - c. Sincope o convulsioni
 - d. Bradicardia (<50 bpm) o tachicardia (>120 bpm)
 - e. Ipotensione grave (PA sistolica <80 mmHg)
3. Complicanze legate all'accesso vascolare:
 - a. Dolore, lesione di un nervo o ematoma palpabile
 - b. Conseguenze di un accesso venoso centrale, quali infezione locale o sistemica, trombosi, pneumo- o emotorace.
4. Brividi intensi.
5. Aritmie cardiache di qualsiasi origine.
6. Complicanze immediate derivanti dall'infusione di plasma, il cui impiego deve essere attualmente riservato solo al trattamento della TTP.
7. Disfunzione delle apparecchiature o errori tecnici che comportino emolisi, embolia gassosa, embolia da coagulo o coagulazione e perdita di sangue nel circuito extracorporeo.
8. Shock anafilattico.
9. Distress respiratorio.
10. Collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco o morte, in qualche modo attribuibili o imputabili alla procedura di afèresi, compresi gli eventi nelle 4 ore successive alla procedura.