



Indicazioni non convenzionali all'Aferesi Terapeutica

LE IPERBILIRUBINEMIE



Journal of Clinical Apheresis 25:83–177 (2010)

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Zbigniew M. Szczepiorkowski,^{1*†} Jeffrey L. Winters,^{2*} Nicholas Bandarenko,^{3*} Haewon C. Kim,^{4*}
Michael L. Linenberger,^{5*} Marisa B. Marques,^{6*} Ravindra Sarode,^{7*} Joseph Schwartz,^{8*}
Robert Weinstein,^{9*} and Beth H. Shaz^{10*}

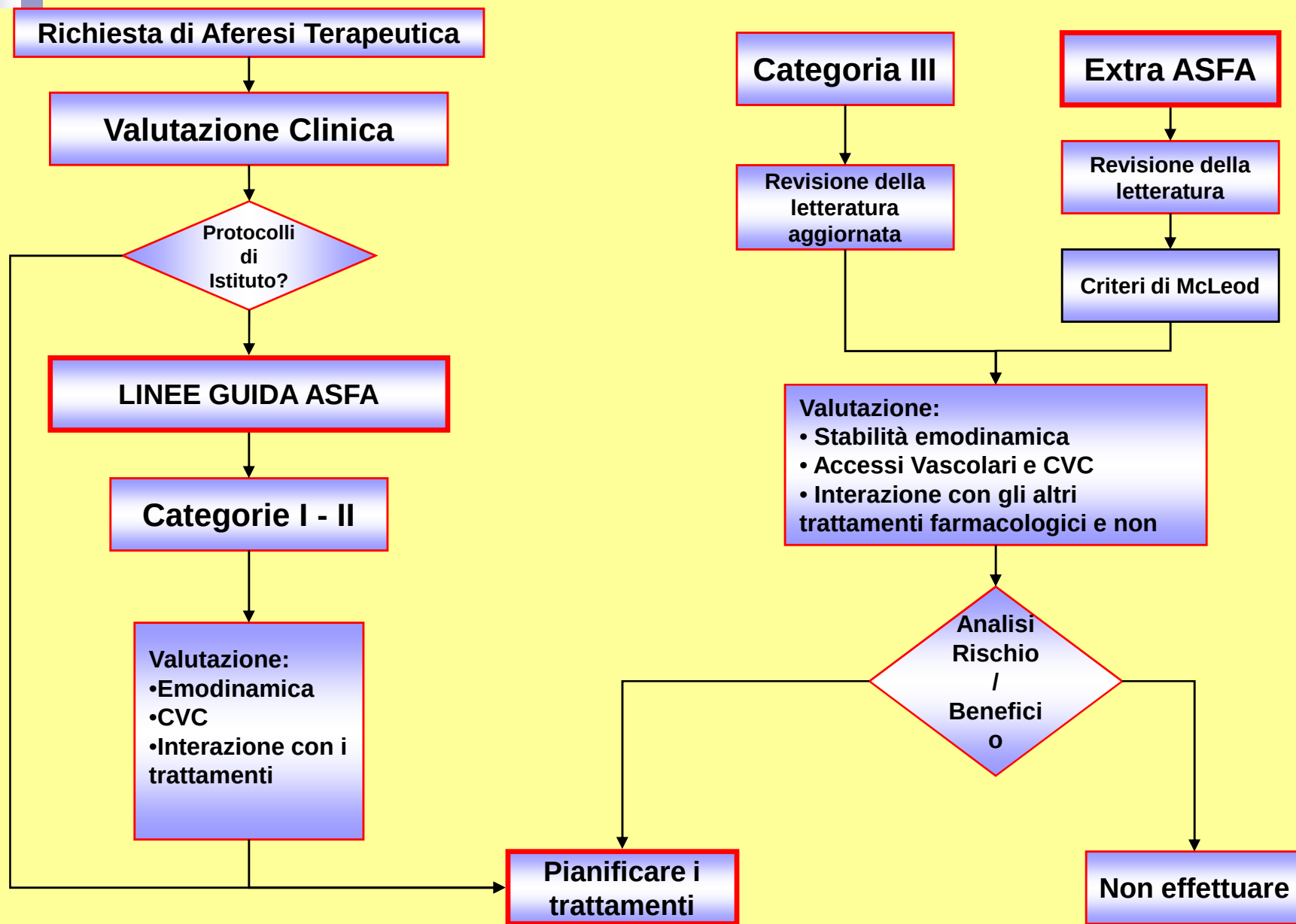
HOW DO I . . . ?

How we approach an apheresis request for a Category III, Category IV, or noncategorized indication

Beth H. Shaz, Jeffrey L. Winters, Nicholas Bandarenko, and Zbigniew M. Szczepiorkowski

TABLE 3. Modified McLeod's criteria for evaluation of efficacy of TA¹⁰

Evidence	Explanation
Mechanism	The current understanding of the disease process supports a clear rationale for the use of TA modality.
Correction	The abnormality, which makes TA plausible, can be meaningfully corrected by its use.
Clinical effect	There is a strong evidence that TA confers benefit that is clinically worthwhile and not just statistically significant.



Letteratura

Epatologica - Nefrologica

The International Journal of Artificial Organs / Vol. 27 / no. 8, 2004 / pp. 717-722

Liver Assist Devices

Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure

R. SENF¹, R. KLINGE², S. KURZ², S. THILLIS³, I. SAUER³, U. FREI¹, R. SCHINDLER¹

DISFUNZIONE EPATICA E SUPPORTO EXTRACORPOREO NEL TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO

U. Cillo, A. Vitale, G. Zanús, A. Brolese, L. Perazolo*, A. Gemelli*, G. Puma*, A. D'Angelo*, D. D'Amico
Clinica Chirurgica I, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Trapianti d'Organo *Clinica Nefrologica, Dipartimento



Selective Bilirubin Removal by Plasma Treatment With Plasorba BR-350 for Early Cholestatic Graft Dysfunction

G.L. Adani, D. Lorenzin, G. Currò, M. Sainz-Barriga, C. Comuzzi, V. Bresadola, C. Avellini, and U. Baccarani

AMILOIDOSI AL IN PAZIENTE CON GRAVE EPATOPATIA COLESTATICA IN ATTESA DI TRAPIANTO DI FEGATO: TRATTAMENTO CON PAP

A. Gemelli, L. Perazolo, S. Tata, B. Polverino, *F. Adami, **U. Cillo, G. Puma, A. D'Angelo

TRATTAMENTO EXTRACORPOREO DELLA IPERBILIRUBINEMIA GRAVE TRAMITE PLASMAFERESI SELETTIVA A CASCATA (PAP). ESPERIENZA DI 8 ANNI, E RISULTATI NELL'EPATOPATICO PRE E POST TRAPIANTO DI FEGATO

E. Mancini, E. Ferramosca, F. Grammatico, F. Facchini, A. Zucchelli, A. Santoro
U.O. Nefrologia Dialisi Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

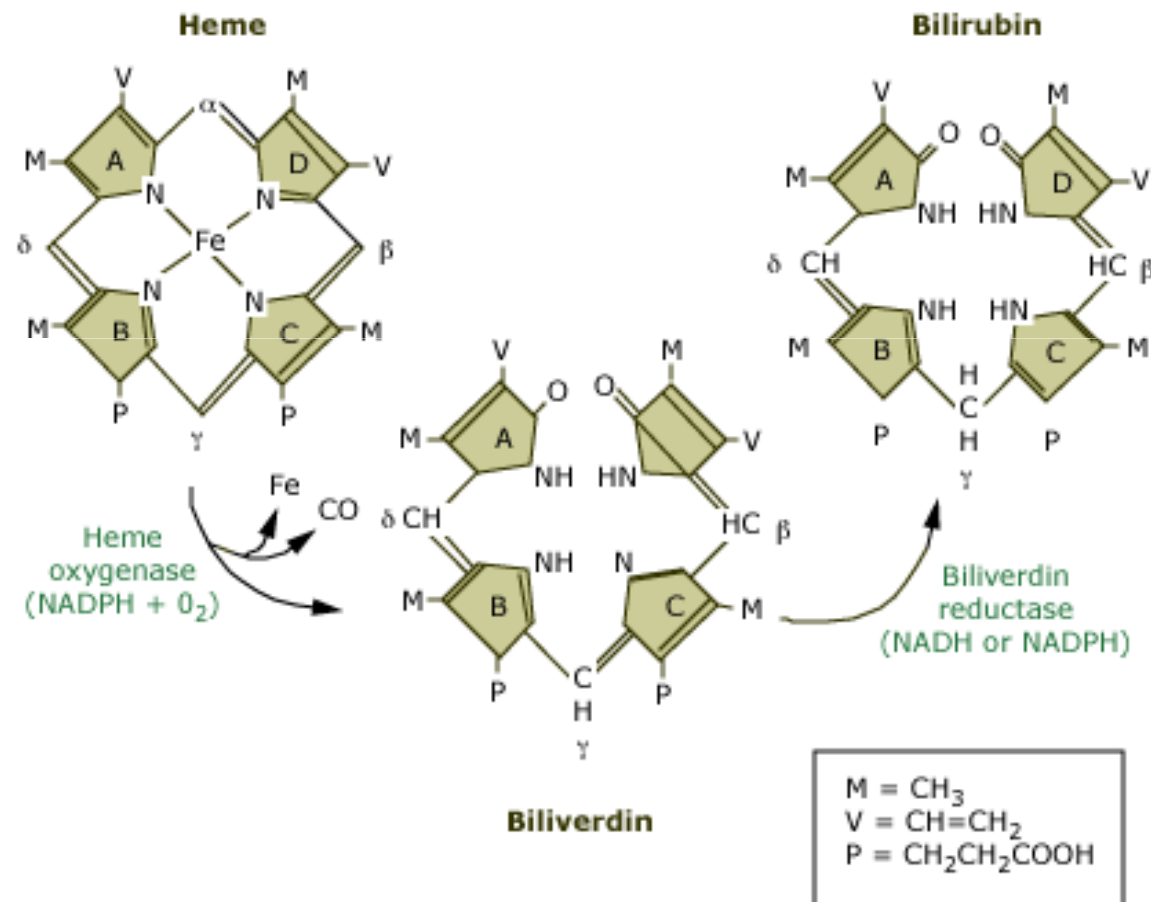
Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 396-404

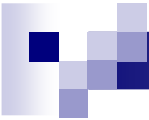
Liver Support Systems

Antonio Santoro^a, Elena Mancini^a, Emiliana Ferramosca^a, Stefano Faenza^b

^aUnità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Nefrologiche ed Invecchiamento, ^bDipartimento di Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Metabolismo della Bilirubina - Sintesi



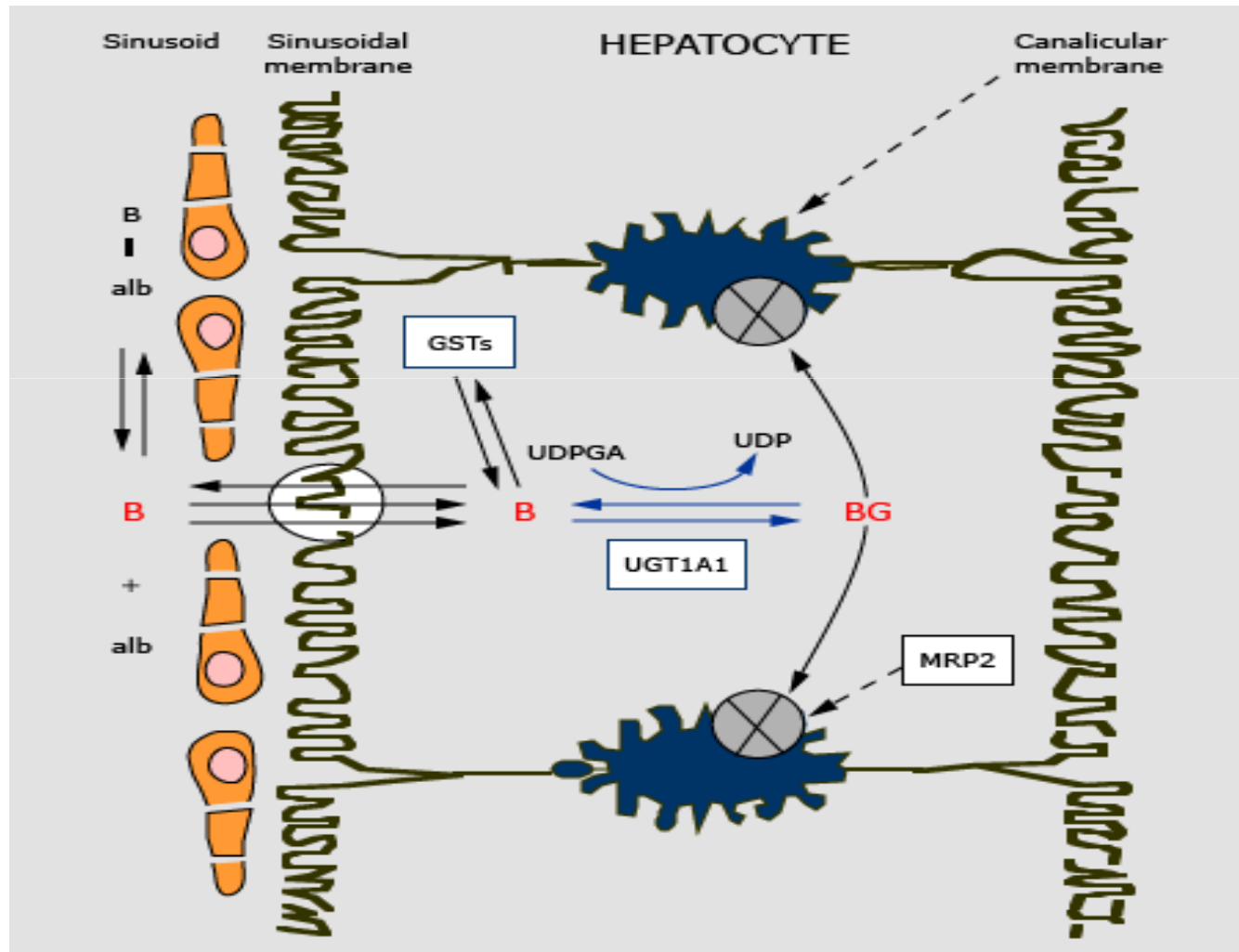


Metabolismo della Bilirubina - Trasporto

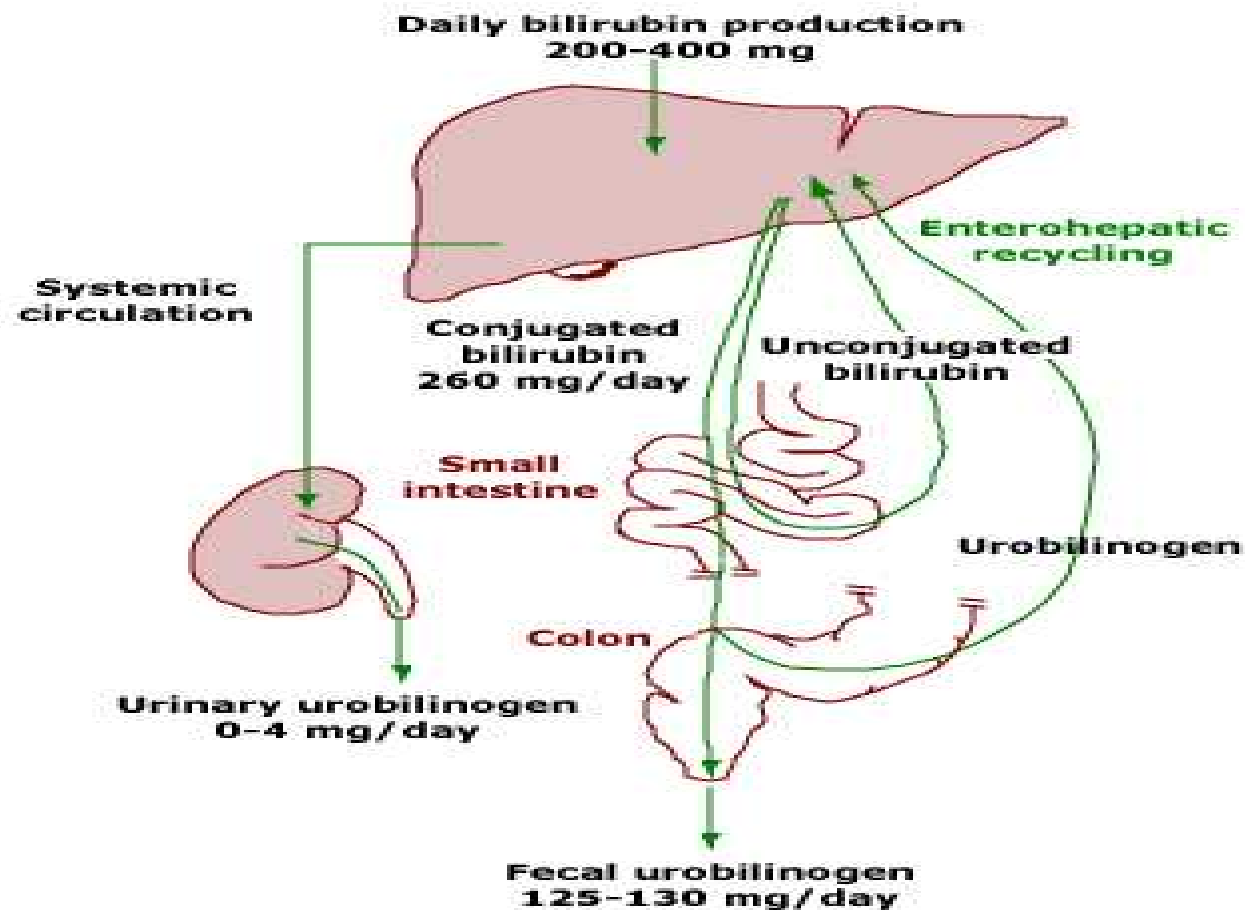
- In circolo con Albumina (e HDL)
 - Previene gli effetti tossici che si verificano quando la concentrazione molare della bilirubina supera quella dell'albumina
 - Può essere spiazzata da alcuni farmaci
- Nell'iperbilirubinemia protratta il legame con l'albumina diventa irreversibile (Bilirubina Delta)

Metabolismo della Bilirubina

Coniugazione con Acido Glucuronico

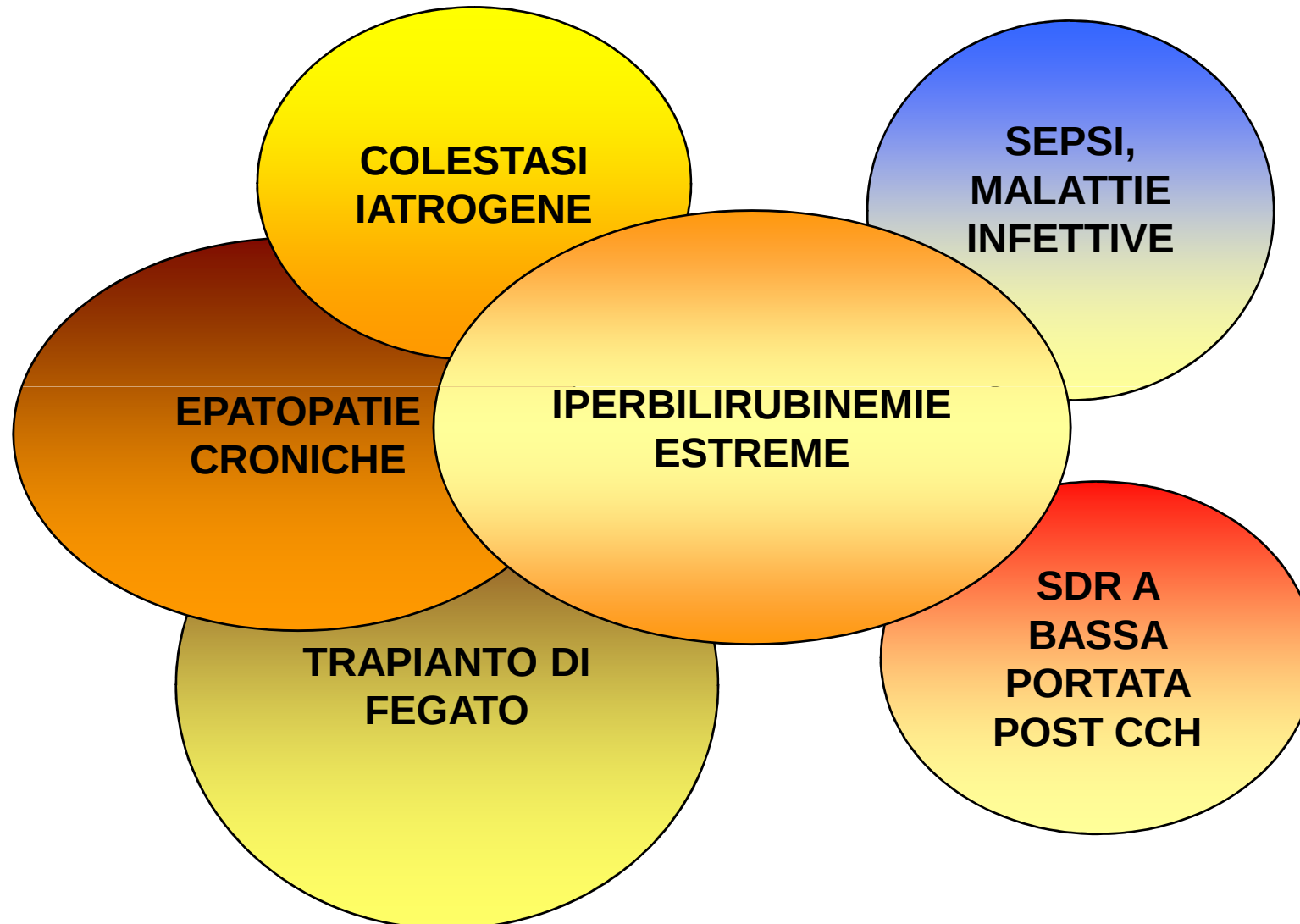


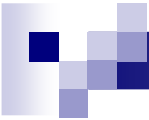
Metabolismo della Bilirubina - Circolazione





I Contesti Clinici





Tossicità della Bilirubina

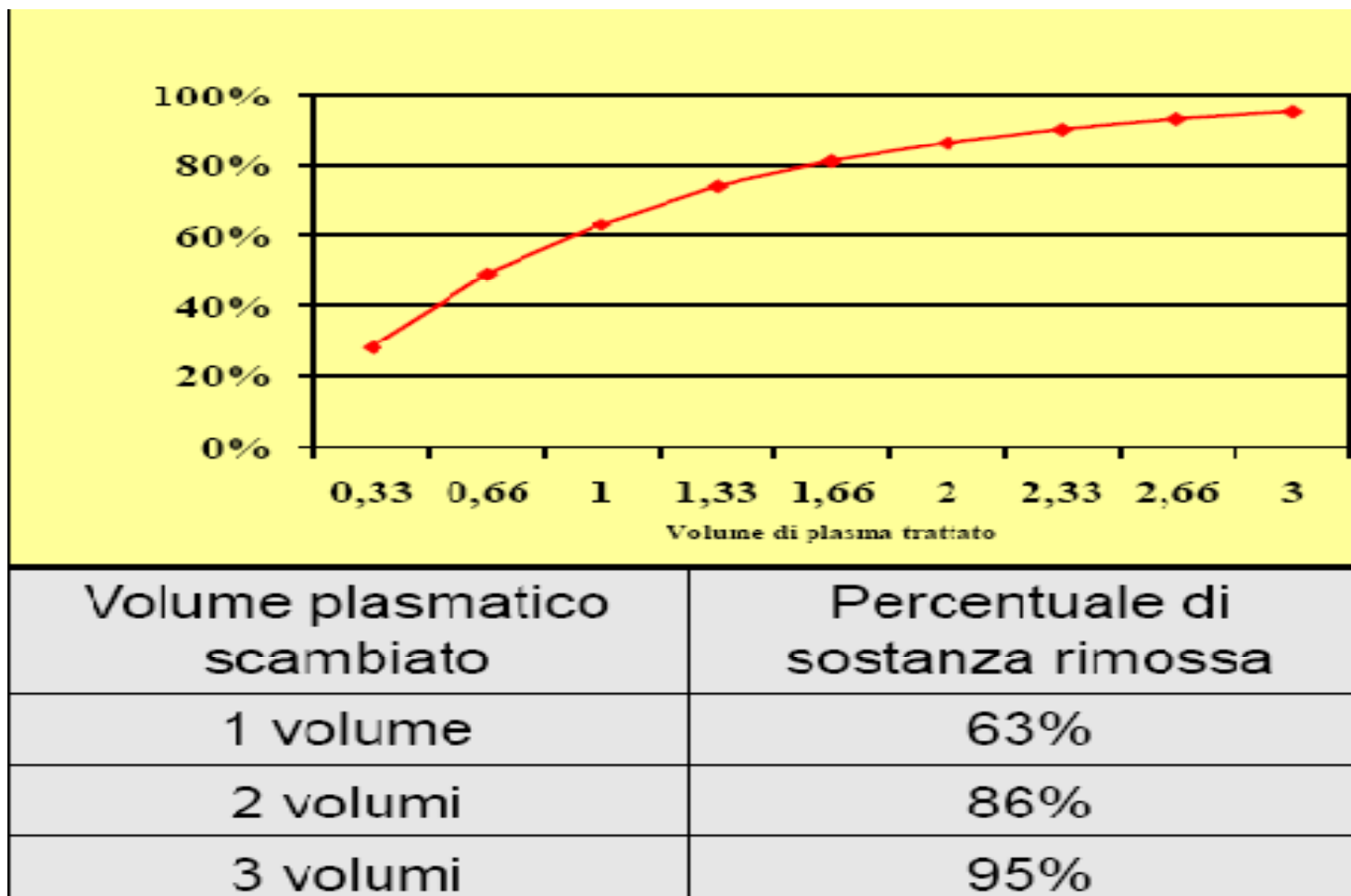
- **Epatica:** diminuisce la rigenerazione delle cellule epatiche e può aumentare l'insufficienza epatica instaurando un circolo vizioso
- **Renale:** danneggia le cellule renali facilitando lo sviluppo di insufficienza renale
- **Neurologica:** agisce come falso neurotrasmettitore e induce o aggrava l'encefalopatia epatica
- **Miocardica:** riduce la funzione miocardica
- **Altri:** (aumentata suscettibilità alle infezioni)
- **Nei pazienti critici questo insieme di effetti tossici favorisce la MOF**



Metodologie di rimozione

- Plasma Exchange
- Plasma Adsorbimento Perfusion
- Liver Support Device
 - MARS
 - Prometheus
- Cell Based Liver Support Device

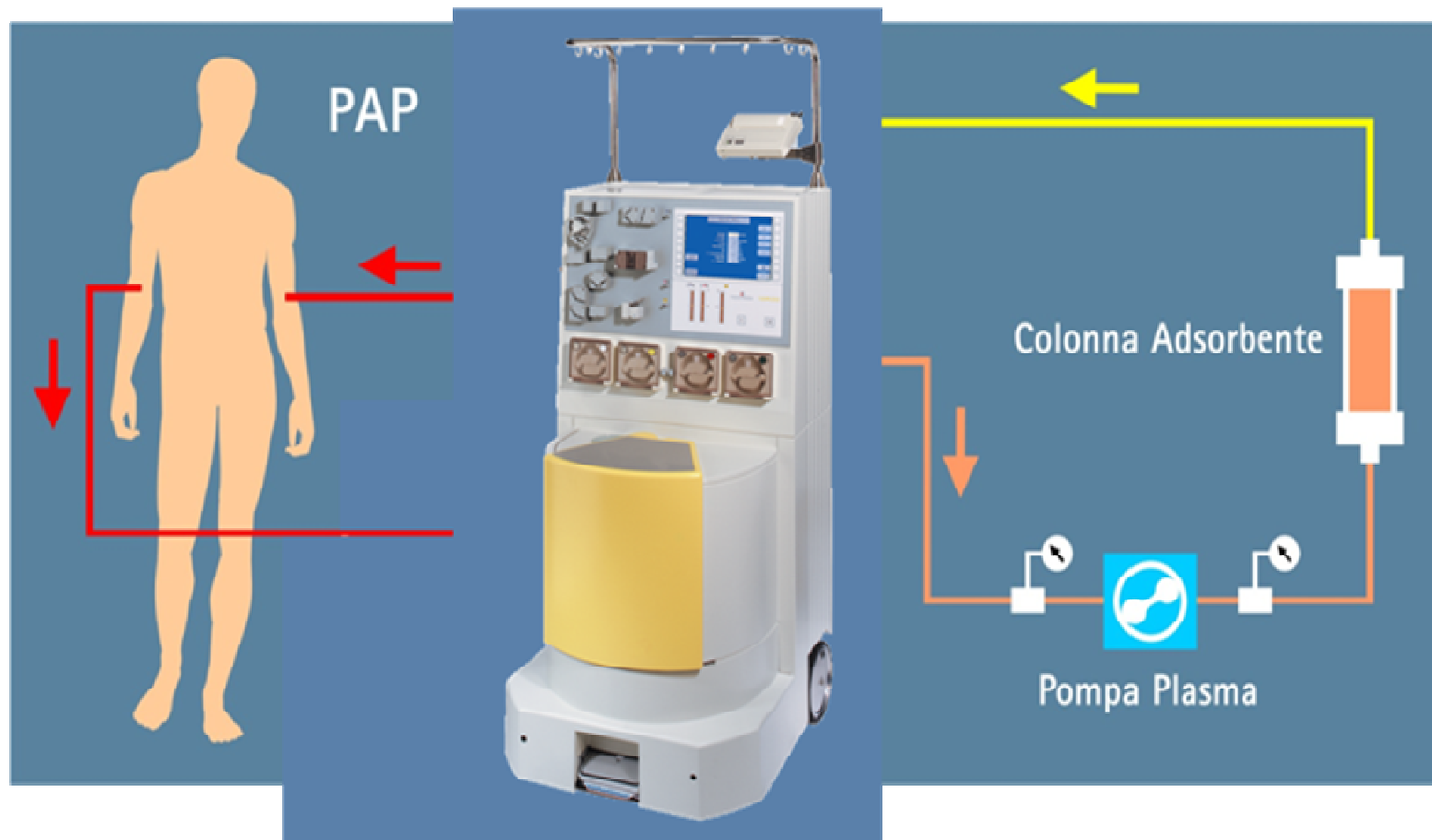
Plasma Exchange



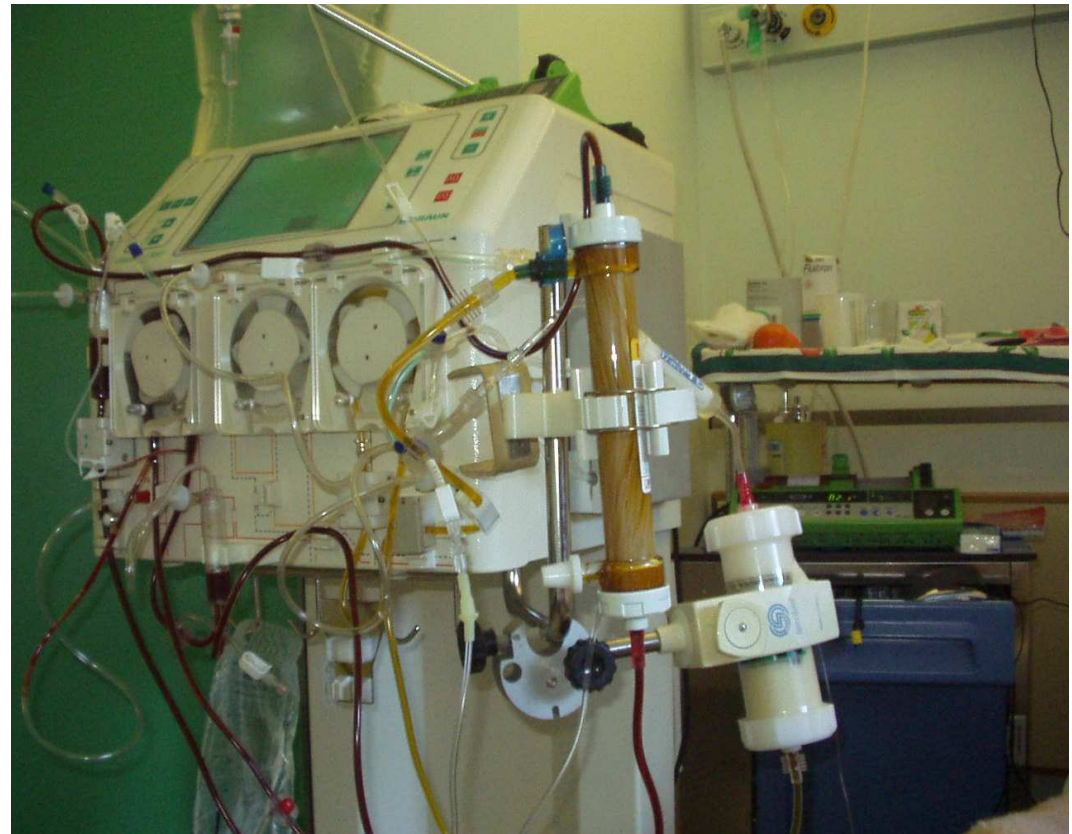
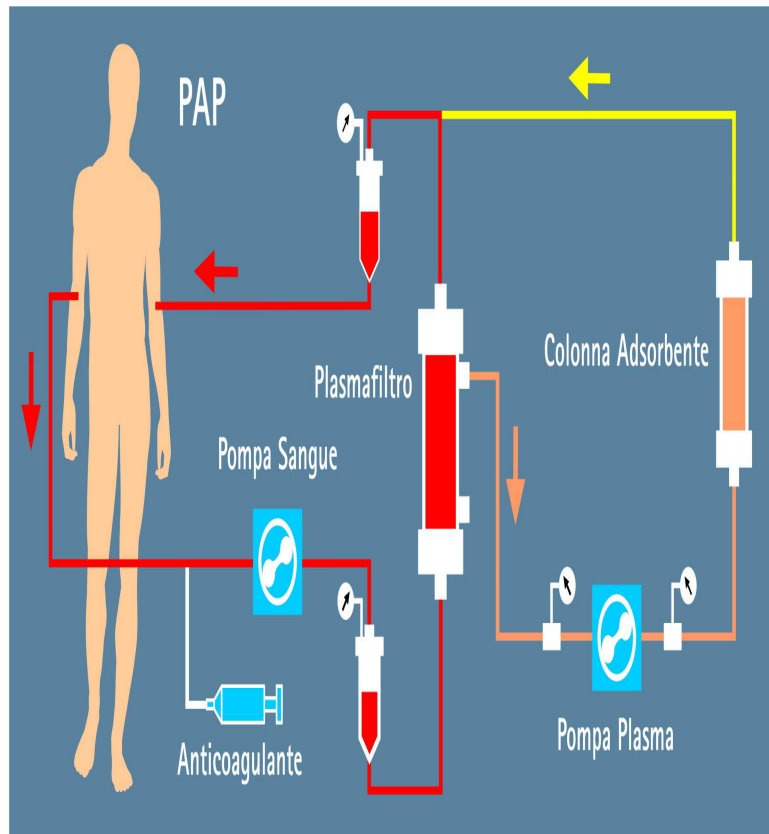
$\ominus$ chloride ion (anion)

 **bilirubin-ammonium ionic complex**
formed by ion exchange

PAP con Separatore Cellulare

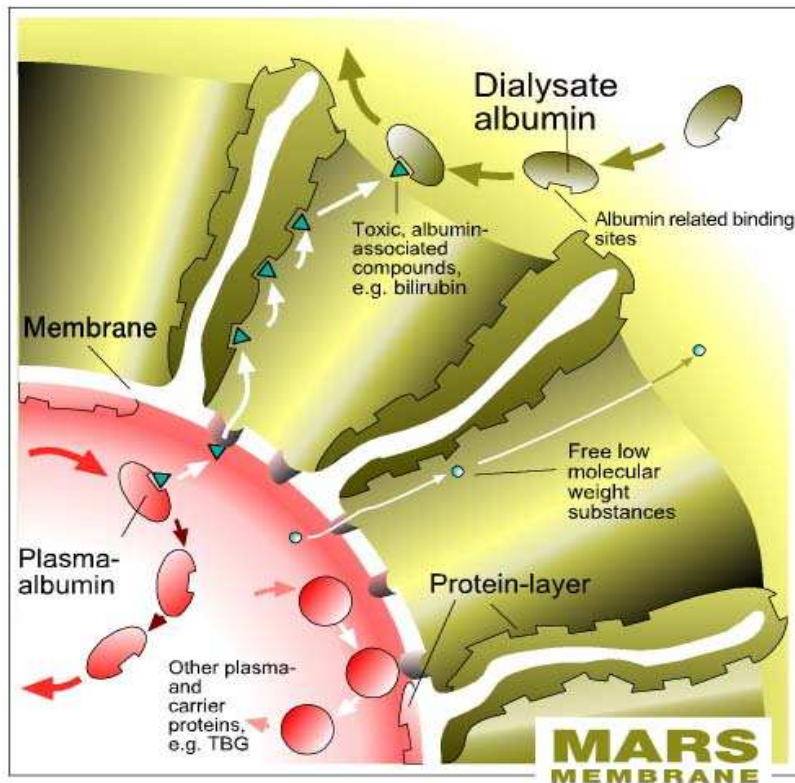


PAP con Plasmafiltro



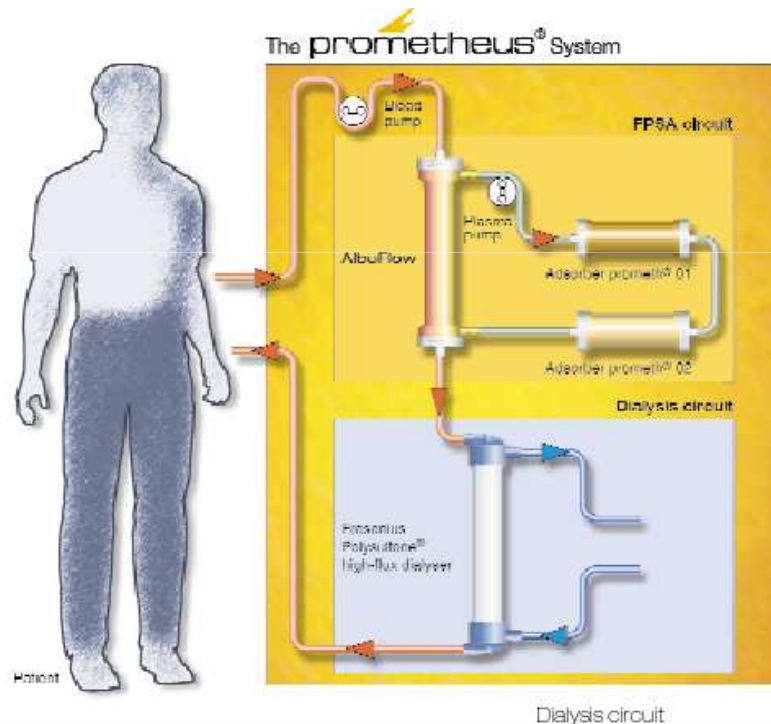
MARS

(Molecular Adsorbent Recycling System)

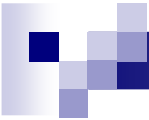


Prometheus

Rimuove i tossici liposolubili legati all'Albumina e contemporaneamente esegue una dialisi per la rimozione dei tossici idrosolubili



- Complesso (4 filtri)
- Priming lungo (>1h)
- Extracorporea elevata (200ml sangue intero, 400ml albumina plasmatica)
- Necessità impianto osmosi inversa
- 6 ore di terapia
- Alto costo



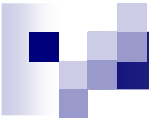
Approccio alla Richiesta Cosa valutare?

- 1 Contesto Clinico
- 2 Entità dell'Iperbilirubinemia
- 3 Metodologie a disposizione
- 4 End Point



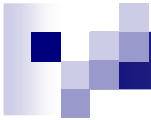
1 Contesto Clinico

- E' in genere grave
- Per intervenire deve esistere una ragionevole possibilità di risoluzione clinica
- Bisogna valutare gli altri parametri dell'insufficienza epatica e degli altri organi



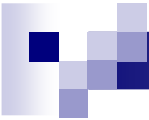
2 Entità della Iperbilirubinemia

- Il valore cui intervenire dipende dal **contesto clinico**
- Nell'ambito del trapianto di fegato
 - si interviene in genere tra i 15 e i 20 mg/dL ed è dimostrata l'efficacia dell'intervento precoce nel post trapianto
- In altri ambiti sono stati suggeriti protocolli che propongono di intervenire
 - > 23 mg/dL
 - > se vi è una salita di 2 mg /die per 4 gg consecutivi
- **L'intervento precoce si associa ad un miglior outcome clinico**



3 Metodi a disposizione

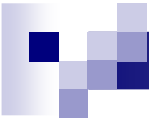
PAP	Efficace e selettivo Non sempre immediatamente disponibile.
PEX	Meno efficace ma - sottrae anche la bilirubina legata irreversibilmente all'albumina (bilirubina delta) - si può usare il PFC se coesiste un quadro di insufficienza epatica grave
Altre	Estremamente specialistiche



4 End Point

- 1 Sopravvivenza
- 2 Riduzione della bilirubina
 - Sedute frequenti e poi a scalare fino a dimostrazione della tendenza spontanea al decremento
 - Decremento atteso 20 -40% tra pre e post
 - I rapidi rebound dovuti al riequilibrio tra i comparti sono normali

Valutare la sospensione della terapia se la bilirubina aumenta nonostante i trattamenti



Trattamenti per Iperbilirubinemia

- Dati del Registro Unico di Aferesi
 - Dal 1994 ad oggi
 - 1523 trattamenti
 - 315 pazienti
 - Nel 2010
 - 120 trattamenti (50 colonne PAP)
 - 22 pazienti
- Dati Multicentrica Centri Trasfusionali
 - Dal 2008 al 2010 usati 80 dispositivi per PAP
- Dati Società Italiana di Nefrologia
 - 2008 2010 70 pazienti e 137 trattamenti con PAP

Esiti Clinici – Registro Unico 2010

	N° Paz	Remiss.	Miglior.	Invar.	Pegg.	Dec.
Cirrosi Biliare Primitiva	1		1			
Cirrosi Alcolica	6		5	1		
Cirrosi HCV / HBV	4		2	1	1	
Colestasi familiare	1	1				
Da farmaci	3	1	2			
Altre	6	1	2	3		1
TOTALE	22	3	12	5	1	1

Practical Considerations for Planning a Therapeutic Apheresis Procedure

Suresh G. Shelat, MD, PhD

Department of Pathology, and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia.

MAINTAINING COMMUNICATION

After discussing the history, physical examination, laboratory, and radiological information, and following the decision to proceed with therapeutic apheresis, close communication must be maintained between the clinical and apheresis teams, in addition to the blood bank, pharmacy, and clinical laboratory.