

## AFERESI ED EVIDENZE IN LETTERATURA

**Simeone Andrulli<sup>1</sup>, Maria Carla Bigi<sup>1</sup>, Antonio Granata<sup>2</sup>, Maria Cossu<sup>3</sup>, Francesco Logias<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco

<sup>2</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento

<sup>3</sup>Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "SS. Annunziata", Sassari

<sup>4</sup>Ospedale San Camillo, Sorgono (NU)

### Therapeutic plasma exchange: a review of the literature

*Therapeutic plasma exchange is an extracorporeal plasmapheresis method for removing high-molecular-weight pathogens and toxins from the circulation. It can be indicated in many clinical conditions, both kidney-related and non-kidney-related. This review focuses on clinical trials related to Goodpasture syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and acute renal insufficiency due to multiple myeloma. It also discusses the difficulties and opportunities associated with the development of a randomized controlled multicenter study and of a web-based database. Finally, we report a summary of the risks and complications of therapeutic plasma exchange and how we can update the information on their frequency and seriousness by means of a longitudinal prospective multicenter study open to all centers performing the procedure.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of this article.

Experimentation on human subjects: The paper is a critical review of the scientific literature.

### KEY WORDS:

Clinical trial,  
Goodpasture  
syndrome,  
Acute renal insuf-  
ficiency due to  
multiple myeloma,  
Therapeutic pla-  
sma exchange,  
Thrombotic  
thrombocytopenic  
purpura,  
Longitudinal pro-  
spective multicen-  
tre study

### PAROLE CHIAVE:

Clinical trial,  
Glomerulonefrite  
da anticorpi anti-  
membrana basale  
glomerulare,  
Insufficienza renale  
acuta da mieloma  
multiplo,  
Plasmaferesi tera-  
peutica,  
Porpora trombotica  
trombocitopenica,  
Studio longitudi-  
nale prospettico di  
coorte

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Simeone Andrulli  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Alessandro Manzoni  
Via dell'Eremo 9  
23900 Lecco  
e-mail: s.andrulli@ospedale.lecco.it

## INTRODUZIONE

La plasmaferesi terapeutica (PT) è una tecnica di depurazione extracorporea del sangue utile per la rimozione di sostanze tossiche o patogene a elevato peso molecolare. Esempi di queste sostanze sono gli autoanticorpi patogeni, gli immunocomplessi, le crioglobuline, le catene leggere mielomatose, le endotossine e le lipoproteine aterogene.

La concentrazione di una sostanza nel sangue dipenderà dal bilancio nel tempo tra la sua produzione, la sua distribuzione nei vari distretti corporei e la sua eliminazione. La PT, pur interessando patologie spesso extrarenali, è diventata una tecnica ben nota ai nefrologi, per diversi motivi, quali la necessità di un accesso vascolare adeguato, l'anticoagulazione del sangue nel circuito extracorporeo, la clearance dei soluti e la

conoscenza dei volumi corporei e dei disordini idro-elettrolitici associati.

La PT è una tecnica costosa e a rischio potenzialmente elevato, per cui può essere proposta solo se è soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

- la sostanza patogena o tossica da rimuovere deve avere un peso molecolare tale (>15 kD) da sconsigliare altre tecniche depurative meno costose (p. es., l'emofiltrazione o la dialisi *high-flux*);
- la sostanza patogena o tossica da rimuovere deve avere un'emivita tale da determinare la sua persistenza in circolo anche dopo aver bloccato del tutto la sua produzione;
- la sostanza patogena o tossica da rimuovere deve presentare tossicità anche in un breve periodo e resistenza alla terapia convenzionale,

tali da giustificare una procedura anche costosa che consenta una sua rapida rimozione.

Così, per esempio, se abbiamo nel sangue l'accumulo di una IgG tossica con un'emivita di 21 giorni, è giustificato ricorrere alla PT per abbatterne rapidamente la concentrazione ematica, dato che, anche nel caso di un blocco totale della sua produzione, dovremmo attendere 21 giorni per un dimezzamento "naturale" della sua concentrazione. È chiaro, quindi, che la PT non sarà proponibile se l'accumulo riguarda una molecola a rapido turnover e a breve emivita. Nel caso di molecole a elevata clearance renale come le catene leggere delle immunoglobuline, la loro emivita che, di norma, è di 2-3 ore può allungarsi in caso di insufficienza renale anche a 2-3 giorni, per accumulo nei tubuli renali (*mieloma cast nephropathy*).

Spesso e, soprattutto, in passato la PT è stata utilizzata senza una solida base scientifica, per cui, sulla base della letteratura e in accordo con Kaplan AA (1), le indicazioni alla PT sono state suddivise in quattro categorie di indicazione decrescente (*rating*):

1. la PT rappresenta la "Terapia Standard";
2. c'è l'evidenza della sua efficacia ma, considerando i suoi costi, la terapia convenzionale va saggiata prima;
3. in questo caso, la sua efficacia non è stata saggiata in modo adeguato;

4. la PT non si è dimostrata efficace in *trials* controllati.

## INDICAZIONI ALLA PLASMAFERESI TERAPEUTICA PER SPECIALITÀ

La PT ha indicazioni in diverse malattie di varie specialità, sinteticamente riportate nella Tabella I.

Un particolare approfondimento meritano i principali *clinical trials* relativi alla glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare, alla porpora trombotica trombocitopenica e al mieloma multiplo. Per le altre malattie di interesse nefrologico, una sintesi è riportata nella Tabella II.

## GLOMERULONEFRITE DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE

L'evidenza dell'efficacia della PT per questa rara malattia è molto curiosa perché, nonostante sia alquanto scarsa, è considerata, al contrario, generalmente molto elevata. L'unico studio randomizzato con un campione esiguo è quello americano pubblicato da Johnson JP et al. su *Medicine*, nel 1985 (2). In questo studio, 17 pazienti con questa diagnosi erano randomizzati a un'importante terapia immunosoppressiva (9

**TABELLA I** - INDICAZIONI ALLA PLASMAFERESI TERAPEUTICA NELLE VARIE DISCIPLINE E A SECONDA DELL'EVIDENZA DISPONIBILE

Specialità	Malattia	Evidenza
Malattie neurologiche	Sindrome di Guillain-Barré	1
	Miastenia grave	1
	Polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica	1
	Polineuropatia associata a paraproteine	1-3
Malattie ematologiche	Sindrome da iperviscosità	1
	Crioglobulinemia	1
	Porpora Trombotica Trombocitopenica	1
	Sindrome uremica emolitica	3-4
	Malattia materno-fetale da incompatibilità Rh	2
Malattie metaboliche	Ipercolesterolemia familiare	1-2
Malattie reumatiche	Vasculite reumatoide	2
	Vasculiti	3
Malattie renali	Sindrome di Goodpasture	1
	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	3
	Mieloma Multiplo ( <i>cast nephropathy</i> )	3
	Porpora di Schönlein-Henoch/Nefropatia IgA	3
Trapianto renale	Sclerosi focale e segmentaria ricorrente nel post-trapianto	3
	Rigetto acuto di trapianto renale	2-3
	Rimozione di anticorpi citotossici nel candidato al trapianto renale	2-3
Unità intensiva	Endotossinemia	3
	Intossicazione da funghi	2

pazienti) o alla terapia immunosoppressiva + PT (8 pazienti). La terapia immunosoppressiva era a base di prednisone (2 mg/kg/die per una settimana, ridotto a 1 mg/kg/die per le successive 3 settimane e, quindi, scalato a giorni alterni per i successivi 3 mesi) e ciclofosfamide (2 mg/kg/die per 3 mesi e ridotta a 1 mg/kg/die successivamente). La PT era effettuata ogni 3 giorni scambiando 4 L di plasma in parte con plasma fresco (2-2.5 L) e in parte con soluzione salina e albumina, fino alla riduzione del titolo degli anticorpi anti-GBM sotto il 5% o alla necessità di dialisi per oltre un mese. Mediamente, ogni paziente effettuava 9 PT con un range da 4 a 17. I boli di metilprednisolone da 1 g per 1-3 giorni erano somministrati a pazienti con severa emorragia polmonare, a pazienti con un calo sostanziale dell'ematokrito per stravasamento di sangue negli alveoli o a pazienti con insufficienza renale fulminante. Solo un paziente, con IRA, sedimento nefritico e anticorpi circolanti anti-GBM, non veniva sottoposto a biopsia renale. Una biopsia renale risultava priva

di glomeruli con il riscontro di tessuto solo midollare. Erano, quindi, disponibili i dati bioptici di 15 su 17 pazienti. La velocità di scomparsa degli anticorpi anti-GBM dal circolo era più che doppia e statisticamente significativa ( $P < 0.05$ ), mentre il bisogno di dialisi cronica (2 su 8 pazienti rispetto a 6 su 9 pazienti,  $P = 0.151$ ) e la creatinemia alla fine della terapia ( $9.5 \pm 0.7$  mg/dL rispetto a  $4.4 \pm 0.6$  mg/dL,  $P < 0.05$ ) erano minori nei pazienti trattati con PT rispetto al gruppo di controllo. I fattori univariati prognosticamente più importanti risultavano il livello della creatinemia basale ( $\leq$  oppure  $> 3$  mg/dL) e la percentuale di crescents alla biopsia renale ( $<$  oppure  $\geq 50\%$ ). I punti critici dello studio sono diversi, come la mancanza di un chiaro outcome primario e una numerosità campionaria esigua che non ha permesso di ottenere un chiaro ed evidente risultato a favore della PT.

Malgrado ciò, il gruppo di Hammersmith di Londra, che ha collezionato la casistica più numerosa di pazienti con glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana

**TABELLA II - MALATTIE RENALI IN CUI LA PLASMAFERESI HA O PUÒ AVERE UN RUOLO**

Malattia	Evidenza a favore della plasmateresi
Sindrome di Goodpasture	C'è evidenza scientifica Inizio precoce Almeno 14 plasmateresi quotidiane (4 L) Immunosoppressori (steroidi, ciclo o aza) per ridurre la sintesi di anticorpi anti-GBM
Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)	C'è evidenza scientifica La terapia standard è la PT con plasma fresco congelato La PT serve per togliere gli Ab anti-metallo-proteasi Il plasma fresco serve per correggere il deficit di metallo-proteasi PT quotidiane con 1-1.5 volumi di plasma fino a normalizzazione della conta piastrinica e controllo dell'emolisi stimata dalla normalizzazione delle LDH
Mieloma con IRA	L'evidenza scientifica è attualmente scarsa Richiede la dimostrazione di catene leggere nel siero 3-4 L per sessione in 5 giorni consecutivi È importante anche la terapia immunosoppressiva concomitante È molto interessante capire il motivo delle differenze riscontrate tra lo studio monocentrico italiano (5) e quello multicentrico canadese (6)
Lupus	Resta importante la terapia immunosoppressiva La PT può avere un ruolo in casi selezionati: - gravidanza - lupus associato a porpora trombotica trombocitopenica - lupus associato alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
Recidiva della glomerulosclerosi focale nel post-trapianto	La PT può essere efficace se iniziata precocemente dopo l'inizio della proteinuria Sembra importante il ruolo di un fattore proteico circolante a basso peso molecolare (30-50 kD), capace di aumentare la permeabilità all'albumina della membrana basale glomerulare Non è una Ig ed è rimossa dall'immunoassorbimento del plasma su Proteina A È evidenziabile anche prima del trapianto

basale glomerulare, è convinto dell'efficacia della PT in questa malattia. Nel 2001, infatti, Levy JB et al., di questo gruppo, pubblicano su *Ann Intern Med* (3) la storia evolutiva a lungo termine di 71 pazienti tutti trattati con immunosoppressori e PT a partire dal 1975. Non c'è gruppo di controllo. A differenza dello studio precedente, la PT è quotidiana per almeno 14 giorni o fino alla scomparsa degli anticorpi anti-GBM, con scambio di 50 ml/kg di plasma (fino a un massimo di 4 L) con soluzione salina + albumina al 5%. Il plasma fresco è usato per pochi giorni e in quantità limitata alla fine della PT (150-300 mL) solo nei pazienti con intervento chirurgico o biopsia o emorragia polmonare recenti. La terapia immunosoppressiva è meno importante o più breve, a base di prednisone (1 mg/kg/die) scalato dopo 6-9 mesi e ciclofosfamide (2-3 mg/kg/die) sospesa dopo 3 mesi. Diciannove pazienti del primo periodo assumevano anche azatioprina (1-2 mg/kg/die) per 8 settimane. Nessun paziente riceveva boli di steroidi. Erano distinti 3 gruppi in base alla creatinemia basale (< oppure  $\geq 5.7$  mg/dL) e al bisogno di dialisi entro le prime 72 ore dalla diagnosi. Dopo un lungo *follow-up* (mediana di 90 mesi), la sopravvivenza renale e dei pazienti nei 3 gruppi a 5 anni era rispettivamente del 94%-94%, 50%-89% e 13%-44%. Solo due pazienti hanno recidivato dopo la normalizzazione degli anticorpi anti-membrana basale glomerulare. 16 pazienti sono stati trapiantati senza presentare una ricorrenza della malattia primitiva nel rene trapiantato. Questo studio curiosamente propone uno schema di PT diverso da quello dell'unico studio randomizzato di Johnson et al. (2), senza averlo saggiato sperimentalmente: usa albumina al posto di plasma fresco; la terapia immunosoppressiva è meno pesante o meno duratura ma usa uno schema più intensivo giornaliero di PT e non dilazionato ogni 3 giorni.

## PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

La distinzione clinica tra la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome uremica emolitica dell'adulto può essere difficile, anche se le manifestazioni neurologiche sono prevalenti nella PTT e anche se l'insufficienza renale è prevalente nella sindrome uremica emolitica. Non è certo, inoltre, se, in queste malattie, sia prevalente l'effetto di un fattore pro-coagulante o l'assenza di un fattore anti-trombotico. Quindi, non è ancora chiaro se il migliore trattamento sia la plasmaferesi o l'infusione di plasma fresco. Rock GA et al. (4), a nome del gruppo canadese di Aferesi, hanno pubblicato un lavoro nel 1991 che ha risposto solo in parte a questo quesito. Di 102 pazienti con diagnosi di porpora trombotica trombocitopenica, 51 pazienti erano assegnati *random* alla PT (7 sedute in 9 giorni

con sostituzione del plasma del paziente con 1.5 volumi di plasma fresco nelle prime 3 sedute e di 1 volume di plasma fresco nelle sedute successive) e 51 pazienti erano assegnati all'infusione di plasma fresco (30 mL/kg il primo giorno e 15 mL/kg/die nei 6 giorni successivi). Entro la fine del primo ciclo, i pazienti assegnati alla PT ricevevano una quantità di plasma pari a 3 volte quella ricevuta dai pazienti assegnati all'infusione di plasma (in media 21.5 e 6.7 L, rispettivamente). Tutti i pazienti ricevevano dipiridamolo e aspirina per os per 2 settimane. Un paziente assegnato all'infusione di plasma fresco, se peggiorava clinicamente, poteva essere crossato alla PT, mentre il contrario non era previsto. Un altro punto debole del lavoro è rappresentato dalla procedura di randomizzazione, che è avvenuta diversamente in tre fasi successive: inizialmente con randomizzazione stratificata entro centro, con assegnazione a caso sbilanciata a sfavore della PT e con malcontento tra i medici partecipanti; successivamente randomizzazione sbilanciata 2 a 1 a favore della PT, fino alla correzione dello sbilanciamento precedente; e, infine, randomizzazione non stratificata. È verosimile, quindi, che i centri partecipanti fossero convinti dell'effetto benefico della PT prima dello studio e della pubblicazione dei risultati. Infatti, 19 pazienti su 51 (37%) assegnati al gruppo di controllo (solo infusione di plasma) crossavano verso la PT, rendendo problematica l'interpretazione dei risultati e diluendo verosimilmente l'effetto benefico della PT. In ogni caso, già alla fine del primo ciclo di sette giorni, la conta piastrinica migliorava in 24 pazienti su 51 (47%) trattati con PT rispetto a 13 su 51 (25%) pazienti trattati solo con infusione di plasma ( $P=0.025$ ) e migliore era la sopravvivenza precoce nel gruppo assegnato alla PT (2 e 8 decessi, 4% e 16% rispettivamente,  $P=0.035$ ). Questo vantaggio di sopravvivenza non aumentava dopo il primo mese, con successivo profilo parallelo delle due curve (vedi Fig. 1 del lavoro originale) (4) (11 e 19 decessi, 22% e 37% rispettivamente, differenza del 15%,  $P=0.036$ ). Questo indica, successivamente al primo mese di *follow-up*, un rischio di morte sovrapponibile nei due gruppi. In conclusione, la malattia mantiene un'elevata mortalità anche quando trattata precocemente con PT con plasma fresco, c'è la possibilità di un effetto più favorevole con una terapia più lunga e resta da chiarire il ruolo giocato dall'infusione di plasma fresco rispetto alla rimozione del plasma del paziente.

## IRA DA MIELOMA MULTIPLO

Relativamente a questa condizione, abbiamo due lavori randomizzati che sono arrivati a conclusioni diverse. Zucchelli et al. (5), nel 1988, pubblicavano i

risultati relativi a 29 pazienti con insufficienza renale acuta da mieloma: 15 pazienti erano randomizzati alla PT associata a terapia immunosoppressiva e a emodialisi da catetere venoso femorale e 14 pazienti erano randomizzati alla terapia immunosoppressiva associata alla dialisi peritoneale intermittente (40 L a giorni alterni per almeno 10 giorni). La PT consisteva in almeno 5 sessioni eseguite in giorni successivi e nello scambio di 3-4 L di plasma con parti uguali di plasma fresco e soluzione salina con albumina. La terapia immunosoppressiva era notevole e a base di 3 boli di metilprednisolone (20 mg/kg/die) in tre giorni successivi, seguiti da una dose orale di prednisone di 20-30 mg/m<sup>2</sup>/die per 7 giorni, insieme a ciclofosfamide 200 mg/m<sup>2</sup>/die ev per 5 giorni. A intervalli di 4-6 settimane per 6-9 mesi, si ripetevano cicli di 4 giorni di terapia per os a base di prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die e ciclofosfamide 100 mg/m<sup>2</sup>/die. La terapia emodialitica era effettuata 3 volte/settimana con sessioni di 4-5 ore, dializzatore *low flux* a piastre e flusso ematico di 250 mL/min. Molti pazienti (24 su 29, 83%) avevano bisogno di dialisi già all'inizio dello studio. La creatininemia media basale era di 11.2 mg/dL nel gruppo assegnato alla PT e di 9.2 mg/dL nel gruppo assegnato al gruppo di controllo. Molti pazienti (22/29, 76%) presentavano la malattia mielomatosa in stadio clinico avanzato (stadio 3). Il 69% dei pazienti (20 su 29) aveva un mieloma a catene leggere (12 K e 8 λ) e 16 pazienti su 17 con biopsia renale (94%) presentavano il quadro di "mieloma cast nephropathy". La sopravvivenza dei pazienti assegnati alla PT era migliore rispetto a quella dei pazienti assegnati al gruppo di controllo (66% vs 28% a un anno di *follow-up*, P<0.01). La differenza di sopravvivenza si sviluppava nei primi 6-9 mesi di *follow-up*, sincrona con la durata della terapia immunosoppressiva. Successivamente, le curve restavano parallele, suggerendo un successivo rischio di morte sovrapponibile nei due gruppi. Purtroppo, i due gruppi non differivano solo per la PT ma anche per il tipo di dialisi, per cui non si può attribuire con sicurezza tutto l'effetto benefico additivo alla PT.

Diversi anni dopo, il gruppo canadese di Aferesi terapeutica (6) pubblicava i risultati di uno studio multicentrico su 104 pazienti con IRA da mieloma assegnati *random* alla PT + chemioterapia + eventuale emodialisi o al gruppo di controllo senza PT. La chemioterapia era a base di melphalan + prednisone per 4 giorni ogni 4 settimane per 12 cicli oppure consisteva nell'infusione ev di VAD (Vincristina, Adriamicina, Desametasone) per 4 giorni ogni 4 settimane per 6 cicli. La randomizzazione era stratificata per VAD e necessità di dialisi con la formazione, quindi, di 4 strati, che spiega perché, a ragione e solo per caso,

i gruppi siano risultati di numerosità molto diversa (61 pazienti assegnati alla PT e 43 al gruppo di controllo). Lo studio era multicentrico, per cui il livello di accuratezza dei dati raccolti era verosimilmente minore rispetto allo studio monocentrico di Zucchelli et al. (5), erano arruolati pazienti meno gravi (solo il 41-44% dei pazienti era in stadio 3), il livello di compromissione della funzionalità renale richiesto per l'arruolamento era minore (bastava una creatininemia >2.3 mg/dL con un aumento minimo di 0.6 mg/dL nelle ultime due settimane dopo la correzione degli eventuali squilibri idro-elettrolitici), il livello di creatininemia basale era inferiore (4.8-5.2 mg/dL) e non era richiesta la biopsia renale per caratterizzare il tipo di danno renale. Un'altra importante differenza con lo studio italiano era che la PT di 50 mL/kg (3-4 L/seduta) era fatta scambiando plasma con albumina al 5% in 5-7 sessioni in 10 giorni, mentre, nello studio italiano precedente, si usavano uguali volumi di plasma fresco e soluzione salina con albumina. L'*outcome* primario composito dello studio era la morte del paziente, la dipendenza dalla dialisi o un GFR stimato inferiore a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e si osservava entro 6 mesi nel 58% dei pazienti assegnati alla PT e nel 69% dei pazienti assegnati al gruppo di controllo. La differenza tra i gruppi era, quindi, dell'11% a favore della PT ma, nonostante il ricorso a un *outcome* composito, non risultava statisticamente significativa (P=0.36) (intervalli di confidenza del 95% -8%/+29%) a causa di un campione non numeroso e a causa di una verosimile eterogeneità di quadri clinici inclusi nello studio. Un terzo dei pazienti moriva entro 6 mesi di *follow-up*, senza differenze tra i due gruppi. È interessante notare che, nella casistica di Zucchelli et al. (5), a 6 mesi di *follow-up*, i pazienti assegnati alla PT avevano una sopravvivenza migliore (vicina al 95%) e i pazienti assegnati al gruppo di controllo avevano una sopravvivenza peggiore (intorno al 50%). È possibile, quindi, che la PT possa essere ancora proposta per trattare selettivamente pazienti con grave IRA da *mieloma cast nephropathy*, scambiando il plasma del paziente almeno in parte con plasma fresco, usando una terapia immunosoppressiva notevole e associando, ove possibile, la terapia emodialitica a quella della PT.

#### COME STIMARE IL VOLUME PLASMATICO E LA CONCENTRAZIONE DI UNA SOSTANZA DA RIMUOVERE

Il volume plasmatico (VP) viene stimato dal peso e dall'ematokrito del paziente secondo la formula seguente:

$$VP \text{ stimato (L)} = (0.065 \times \text{peso in kg}) \times (1 - HT \text{ in frazione})$$

Quindi, per esempio, con un paziente di 70 kg e con il 40% di ematocrito, il volume plasmatico stimato diventa pari a:

$$VP \text{ stimato (L)} = (0.065 \times 70) \times (1 - 0.4) = 2.7$$

La stima del volume plasmatico è utile per avere una stima della concentrazione del soluto da rimuovere dopo uno scambio di un certo volume plasmatico secondo la seguente formula:

$$C_1 = C_0 * e^{-VP \text{ scambiato} / VP \text{ stimato}}$$

dove  $C_1$  è la concentrazione del soluto nel sangue dopo la PT,  $C_0$  è la sua concentrazione a inizio PT e  $VP \text{ scambiato} / VP \text{ stimato}$  è il rapporto tra il volume scambiato e il volume stimato del paziente in base al peso e all'ematocrito. Questa relazione è familiare ai nefrologi con esperienza di dialisi. Rappresenta, infatti, l'espressione utilizzata per capire come si riduce la concentrazione di un soluto durante la dialisi (p. es., l'urea), mano a mano che aumenta la dose di dialisi erogata. Il  $Kt/V$  va a esponente al posto del rapporto ( $VP \text{ scambiato} / VP \text{ stimato}$ ), il numeratore  $Kt$  corrisponde al "VP scambiato" e il denominatore  $V$  corrisponde al "VP stimato". La concentrazione del soluto da rimuovere decresce esponenzialmente durante la PT e si capisce come, trattandosi di una cinetica di 1° ordine, come in dialisi, l'efficienza dello scambio del plasma decresca con la prosecuzione del trattamento: lo scambio del primo mezzo volume plasmatico abbatta la concentrazione del soluto maggiormente di quanto si ottiene con lo scambio del successivo mezzo volume plasmatico e così negli scambi successivi. Quindi, non è efficiente scambiare più di 1.5 volumi plasmatici per volta.

Dopo la PT c'è il *rebound* di concentrazione del soluto che dipenderà da almeno tre fattori: il riequilibrio del *pool* del soluto tra il compartimento extravascolare e quello intravascolare, la velocità di sintesi *ex-novo* del soluto e la *clearance* renale o extrarenale del soluto (p. es., a opera del sistema reticolo-endoteliale). Il *rebound* sarà tanto maggiore quanto maggiore sarà la distribuzione extravascolare del soluto, maggiore la velocità della sua sintesi *ex-novo* e minore la sua *clearance* renale o extrarenale. L'emivita che ne risulta condiziona la possibilità di successo della PT che sarà maggiore per i soluti a emivita lunga.

## COME, QUANDO E PERCHÉ PIANIFICARE UNO STUDIO RANDOMIZZATO

L'afesi interessa diverse branche specialistiche, è una terapia molto costosa e va, quindi, giustificata e riguarda malattie rare ma a prognosi spesso grave.

Occorre, quindi, andare nella direzione della collaborazione multicentrica e multidisciplinare con l'ausilio di un *web-database* che consenta di avere insieme i dati di centri fisicamente distanti.

Gli studi controllati sono pochi sia per motivazioni oggettive che per una scarsa confidenza delle potenzialità di un *clinical trial* rispetto a uno studio osservazionale. È noto che siamo di fronte a patologie relativamente rare, eterogenee, con frequenti episodi di riacutizzazione e di remissione spontanea, di varia gravità clinica e in cui la PT ha spesso un ruolo solo di supporto.

La *rarietà della patologia* di interesse (vedi, per esempio, la glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare) non permette di fare studi monocentrici con numerosità e potenza adeguate. Sono interessanti, al riguardo, i commenti al lavoro di Johnson (2) fatti prima per esteso. Questo problema può essere risolto, quindi, solo ricorrendo a *trials* clinici multicentrici.

L'*eterogeneità delle malattie* rende difficile il riscontro di un effetto benefico della PT, qualora sia efficace solo in alcune varianti della patologia in causa. Ne è un esempio la disparità di risultati riscontrata in *trials* clinici sull'IRA da mieloma (5, 6), commentati prima per esteso. L'eterogeneità delle malattie non si affronta con studi più numerosi, ma caratterizzando meglio i criteri di eleggibilità e, quindi, i pazienti inclusi nello studio. Anche il variabile effetto della PT nei *trials* clinici di pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva si spiega verosimilmente in questo modo (7, 8).

L'andamento altalenante di alcune malattie con frequenti *episodi di riacutizzazione e di remissione spontanea*, come nel *lupus* (9), pone l'attenzione sulla necessità di fare studi con controlli concorrenti. Un esempio dell'importanza di un gruppo di controllo concorrente si può desumere anche dal lavoro di Clark WF et al. (6): il gruppo con IRA da mieloma trattato con immunosoppressione e PT migliorava il suo GFR stimato da  $14.8 \pm 7.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a  $31.4 \pm 25.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. L'assenza di un gruppo di controllo concorrente avrebbe portato gli Autori a concludere per un effetto benefico della PT. La presenza del gruppo di controllo concorrente in cui il GFR stimato aumentava della stessa entità da  $13.3 \pm 6.2$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a  $30.2 \pm 25.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ha portato gli Autori a concludere correttamente per la non evidenza di differenza tra i due gruppi.

Un'altra fonte di *bias*, ossia di stima distorta dell'effetto di un trattamento, può derivare da studi con *confronti retrospettivi storici*: ossia i pazienti arruolati fanno la PT e sono confrontati con controlli storici precedenti senza PT. La distorsione a favore della PT può derivare, in questo caso, dall'aver arruolato pazienti

con diagnosi più precoce o pazienti di media gravità e sottoposti a una terapia medica generale migliorata rispetto ai decenni precedenti. Ne sono esempi i vari studi che hanno cercato di valutare l'effetto della PT nelle crioglobulinemie (10, 11).

La natura spesso di supporto della PT, ossia con piccolo effetto *addizionale* alla terapia convenzionale, spiega perché non si può pretendere dalla PT un risultato molto rilevante ma solo eventualmente un piccolo risultato benefico addizionale che necessiterà, quindi, di una casistica numericamente adeguata per essere evidenziato (notare, per esempio, la scarsa potenza del lavoro di Johnson et al. (2) sull'effetto addizionale della PT alla terapia immunosoppressiva nei pazienti con anticorpi anti-membrana basale glomerulare).

Uno studio osservazionale longitudinale, ossia uno *studio di coorte*, consentendo di osservare la sequenza temporale dei fenomeni, permette di conoscere la sequenza temporale degli eventi e, quindi, il loro possibile nesso causale. Tuttavia, occorre guardarsi dalla tentazione di voler dimostrare l'efficacia della PT in una certa patologia con uno studio longitudinale di coorte. Per esempio, lo studio di Levy JB et al. (3), che descrive i risultati a lungo termine della casistica più numerosa di pazienti con anticorpi anti-membrana basale glomerulare trattati con immunosoppressori e PT, non può essere utilizzato per dimostrare l'effetto della PT, dato che tutti i pazienti inclusi nello studio l'hanno fatta. Quindi, se bisogna scegliere tra due opzioni terapeutiche entrambe potenzialmente valide, l'unica risposta valida si potrà avere pianificando un esperimento, ossia effettuando un *clinical trial*. Un *clinical trial* ha due caratteristiche fondamentali: l'assegnazione dei trattamenti a confronto avviene *random*, indipendentemente dalla volontà dello sperimentatore, ed è sempre presente un gruppo di controllo valido e concorrente. Questi fattori sono più importanti della numerosità campionaria; ossia, uno studio condotto su molti individui non è sicuramente più valido di uno studio su un campione ridotto. La numerosità campionaria, tuttavia, serve per fare uno studio di adeguata potenza. Per esempio, i piccoli studi randomizzati sull'efficacia della PT nella nefrite lupica (9, 12-14)

avrebbero prodotto risultati verosimilmente più chiari se i loro pazienti fossero stati arruolati tutti in un unico grande studio.

Il lavoro di Clark WF et al., pubblicato su JAMA nel 2003 (15), può servire, infine, per stimare quale effetto possa avere uno studio randomizzato sulla diffusione della PT nella pratica clinica quotidiana, a seconda che lo stesso si concluda positivamente o negativamente. Uno studio multicentrico conclusosi positivamente, come il *trial* canadese sulla porpora trombotica trombocitopenica (4), è determinante per la diffusione della procedura (vedi il *Panel C* della Fig. del lavoro originale) (4), mentre uno studio con una scarsa caratterizzazione dei pazienti, come lo studio canadese sull'effetto della PT nell'IRA da mieloma (6), può essere, nonostante le attese, controproducente per la diffusione della metodica per i motivi descritti nel relativo paragrafo.

## RISCHI E COMPLICANZE DELLA PLASMAFERESI

Nel valutare i rischi della PT, diventa importante la raccolta pianificata e prospettica degli eventi clinici rilevanti di tutti i pazienti sottoposti a questa metodica. Il disegno utile per questo diventa lo studio di coorte longitudinale aperto a tutti i centri che la praticano. La stima accurata dei rischi impone, in questo caso, che la raccolta dei dati sia estesa, in ciascun centro partecipante, a TUTTI i pazienti che la praticano, raccogliendo le informazioni relative ai fattori potenzialmente influenti, sia paziente-dipendenti (sesso, età, comorbidità, malattia di base, terapia concomitante) che metodica-dipendenti, come il tipo di PT, il tipo e la quantità del fluido di sostituzione, la frequenza e l'intensità della PT e il tipo di anticoagulante.

Una sintesi di vantaggi e svantaggi correlati all'uso di albumina o plasma fresco è riportata nella Tabella III. Una sintesi delle possibili complicanze associate alla PT è riportata nella Tabella IV.

**TABELLA III - VANTAGGI E SVANTAGGI RELATIVI ALL'USO DI ALBUMINA O PLASMA FRESCO**

	Vantaggi	Svantaggi
Reinfusione con Albumina	Reazioni allergiche rare Rischio praticamente nullo di infezioni virali	Coagulopatia da deplezione Deplezione di Ig
Reinfusione con Plasma fresco congelato	Assenza di coagulopatia da deplezione Assenza di deplezione di Ig Fondamentale nella PTT	Reazioni allergiche (meglio sospendere ace-inibitori e sartani) Rischio di infezioni virali Tossicità del citrato

**TABELLA IV - COMPLICANZE ATTRIBIBILI ALLA PLASMAFERESI**

Anomalie elettrolitiche	Ipocalcemia indotta dal citrato Alcalosi da citrato IpoK con infusioni di albumina Alluminio con infusioni di albumina
Anomalie della coagulazione	Deplezione Piastrinopenia Trombosi Anemia
Reazioni anafilattiche	Plasma fresco Ace-inibitori
Complicanze dovute al posizionamento dell'accesso vascolare	Infezioni Ematomi, sanguinamenti Punture di arterie
Eventi emodinamici	Ipotensione Aritmie
Altri eventi	Emolisi Apnea Convulsioni Variazioni termiche
Morte (0.05%)	Per causa cardiovascolare, respiratoria o anafilattica

## CONCLUSIONI E SUGGERIMENTI PER IL FUTURO

Per effetto dei nuovi studi che sono via via pubblicati, le evidenze sull'effetto della PT nelle varie malattie renali cambiano nel tempo. Data la rarità delle malattie renali potenzialmente di interesse, è importante la collaborazione multicentrica e multispecialistica. In futuro occorrerà utilizzare sempre di più, quindi, le risorse messe a disposizione sul web. Anche quando, in buona fede, si è entusiasti e sicuri dell'utilità di una terapia, occorre mettersi sempre in discussione e chiedersi se si sta facendo il meglio per i propri pazienti. La risposta ai nostri quesiti andrà cercata sempre in un *clinical trial* disegnato *ad hoc* e di potenza adeguata.

## RIASSUNTO

*La plasmateresi terapeutica è una tecnica di depurazione extracorporea del sangue e ha indicazioni in diverse malattie di varie specialità, anche extrarenologiche. In questo lavoro viene fatto un particolare approfondimento sui metodi e sui risultati dei principali clinical trials relativi alla glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare, alla porpora trombotica trombocitopenica e all'insufficienza renale acuta da mieloma multiplo. Viene sviluppata, poi, una sezione sulle difficoltà attese nella pianificazione di*

*uno studio randomizzato controllato sulla plasmateresi e sulle opportunità che possono scaturire dalla collaborazione multicentrica e dallo sviluppo di un web-database. Viene, infine, riportata una sintesi dei rischi e delle complicanze della plasmateresi terapeutica e della possibilità di un loro aggiornamento on-line con l'adozione di uno studio longitudinale prospettico di coorte aperto a tutti i centri che la fanno.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## STUDIO SPERIMENTALE SU ESSERI UMANI

Il lavoro è una revisione critica della letteratura scientifica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. *AJKD* 2008; 52: 1180-96.
2. Johnson JP, Moore JJ, Austin H III, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 1985; 64: 219-27.
3. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
4. 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.
5. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-89.
6. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-84.
7. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CML. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40: 757-63.
8. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 261-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-9.
10. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986; 43: 246-53.
11. Sinico RA, Fornasieri A, Fiorini G, et al. Plasma exchange in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. Long-term follow up. *Int J Artif Organs* 1985; 8 (Suppl. 2): 15-8.
12. Wei N, Klippel JH, Huston DP, et al. Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1 (8314-5): 17-22.
13. Derksen RH, Hené RJ, Kallenberg CG, Valentijn RM, Kater L. Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Neth J Med* 1988; 33 (3-4): 168-77.
14. Clark WF, Cattran DC, Balfe JW, Williams W, Lindsay RM, Linton AL. Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20: 629-35.
15. Clark WF, Garg AX, Blake PG, Rock GA, Heidenheim AP, Sackett DL. Effect of awareness of a randomized controlled trial on use of experimental therapy. *JAMA* 2003; 290 (10): 1351-5.