

LA PLASMAFERESI IN TERAPIA INTENSIVA

Elena Mancini, Antonio Santoro

U.O.C. di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Plasmapheresis in intensive care

Blood purification by means of plasmapheresis has been known since the 1950s. Plasmapheresis first separates plasma from the blood's cell component; in the classical plasma exchange modality, the patient's plasma is then replaced with fresh frozen plasma from a donor. This procedure is still current in different fields of medicine, as there are hematological (thrombotic thrombocytopenic purpura, Waldenström's disease), neurological (Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis) and toxicological indications (several forms of mushroom poisoning, tricyclic antidepressants, transfusional reactions), as well as nephrological indications (Goodpasture's syndrome, ANCA-associated vasculitis, myeloma) for its use. Many of these diseases are encountered in the intensive care setting due to the organ dysfunction they may cause.

In recent years, purification procedures have been developed that avoid the replacement of plasma by purifying plasma directly. Once treated, the plasma can be returned to the patient, thereby avoiding the loss of factors like vitamins, coagulation proteins, and antibodies and at the same time reducing the possible risk of infection. The technological prerequisite is the use of cartridges containing absorbent material (resins) on which the plasma obtained from the plasma separation is perfused. The physicochemical characteristics of the resins allow them to trap large-sized or protein-bound solutes. Such procedures have found particular application in two fields typically related to intensive care: liver failure and sepsis. The future of plasmapheresis seems oriented towards increasingly selective treatments capable of removing only those molecules that are the cause or associated cause of the damage.

Conflict of interest: None

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

KEY WORDS:

Intoxications,
Plasmaexchange,
Plasmapheresis,
Liver support
systems

PAROLE CHIAVE:

Intossicazioni,
Plasma
exchange,
Plasmaferesi,
Sistemi di
supporto epatico

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Santoro
U.O.C. Nefrologia, Dialisi,
Ipertensione
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via P. Palagi 9
40138 Bologna
e-mail: antonio.santoro@aosp.bo.it

INTRODUZIONE

La plasmaferesi convenzionale è una procedura nella quale il plasma viene separato dalla componente cellulare del sangue e rimosso (non oltre il 15% del volume plasmatico totale). Il termine plasmaferesi deriva dal greco *plasma* (qualcosa di modellato) e *aphairesis* (prendere via). La procedura è stata impiegata per la prima volta negli anni '50 nel trattamento di una macroglobulinemia di Waldenström (1, 2). Da allora, l'efficacia della plasmaferesi è stata documentata in

numerose malattie del sistema nervoso e dell'apparato respiratorio e in malattie vascolari, dei reni e dell'apparato emopoietico. Quando la procedura viene eseguita accoppiando alla rimozione del plasma la sua sostituzione con un altro fluido (plasma da donatore, albumina o entrambi), si parla di *Plasma Exchange* (PEX) o di *Therapeutic Plasma Exchange* (Figg. 1, 2).

Lo scopo principale della procedura è quello di rimuovere il plasma al fine di rimuovere sostanze a peso molecolare molto elevato, legate a proteine e liposolubili. Nelle diverse applicazioni cliniche, le sostanze

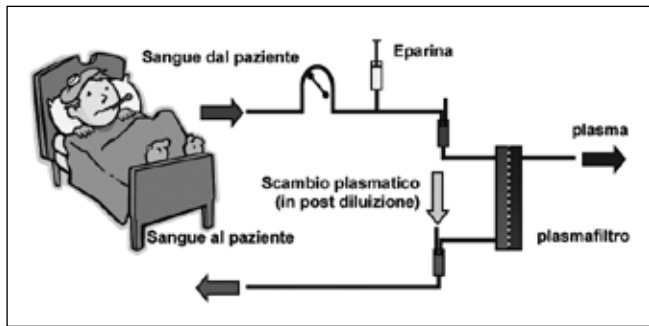


Fig. 1 - Lo schema è rappresentativo del circuito extracorporeo di un trattamento di plasma exchange. Il sangue proveniente dal paziente viene condotto su un plasmafiltra dove avviene la separazione della componente cellulare, che viene direttamente riavviata al paziente, dalla componente plasmatica che viene rimossa. Nella linea sangue di ritorno al paziente viene infuso il fluido di scambio (plasma fresco congelato e/o albumina).

che si intende rimuovere sono responsabili di malattie: autoanticorpi, immunoglobuline, citokine e così via. Allo stesso tempo, però, il PEx fornisce indirettamente, tramite la sostituzione plasmatica, elementi carenti tramite l'infusione di plasma fresco congelato. Si ritiene che la probabilità di beneficio sia presente solo in caso di sostanze da eliminare di peso elevato (>15kDa) o con emivita relativamente lunga (3, 4).

Il volume di plasma da rimuovere dovrebbe essere determinato in base alla stima del volume plasmatico (VP) del paziente. Il metodo più comune per determinare il VP è la formula che considera il peso corporeo (PC) e l'ematocrito (Hmt) (5):

$$VP = PC \text{ (Kg)} \times 0.065 \times (1 - Hmt)$$

In un paziente di circa 70 Kg e con Hmt normale, questo volume è di circa 2.5-2.7 litri.

Le sostanze dannose sono distribuite sia nello spazio intra- che in quello extravascolare e la plasmateresi, come le altre tecniche di depurazione extracorporea, rimuove sostanze solo dal primo. Più alto è il volume di plasma rimosso, maggiore è la massa di sostanza rimossa. Per rimuovere il 75% di una sostanza dannosa, durante una procedura si dovrebbe scambiare 1.4 volte il VP, quindi 2500-3500 mL circa. Questo volume non dovrebbe, quindi, essere inferiore al VP del paziente. Dopo la procedura, a causa della risintesi delle sostanze dannose e/o al loro transfer dall'extra- all'intravascolare e al ritorno con la via linfatica, la loro concentrazione risale. Per questo, la plasmateresi dovrebbe essere ripetuta più volte, solitamente ogni 24-48 ore. Solitamente vengono eseguiti 4-5 trattamenti di exchange, che riducono la concentrazione della sostanza dannosa di circa il 90% rispetto ai valori di base, in funzione della dimensione della particella rimossa, della sua emivita nel plasma e della velocità di sintesi (4).

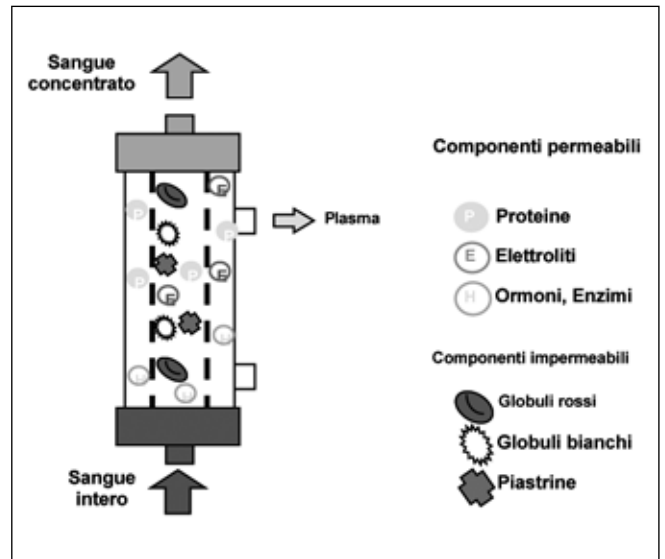


Fig. 2 - Lo schema illustra in dettaglio i flussi a livello del plasmafiltra: gli elementi cellulari non vengono filtrati, mentre vengono filtrati proteine (immunoglobuline, immunocomplessi, catene leggere), elettroliti, vitamine e fattori della coagulazione.

INDICAZIONI PER LA PLASMAFERESI

Le indicazioni alla plasmateresi sono state definite e periodicamente ristabilite da due associazioni scientifiche americane: la *American Association of Blood Banks (AABB)* e la *American Society of Apheresis (ASA)*, sulla base delle evidenze disponibili di efficacia del trattamento in specifiche malattie. Le Linee Guida fanno riferimento a 4 categorie di indicazioni:

I – condizioni in cui il PEx è considerato una terapia *standard*, accettato come trattamento di prima linea;

II – condizioni in cui il PEx è generalmente accettato come trattamento integrativo della terapia principale;

III – condizioni in cui non ci sono sufficienti evidenze per sostenere i benefici della plasmateresi e questa dovrebbe, quindi, essere considerata solo quando la terapia tradizionale ha fallito;

IV – condizioni in cui è documentata una mancanza di efficacia del PEx.

Le applicazioni cliniche principali del PEx in base a queste categorie sono elencate nella Tabella I (6).

Vi sono numerose patologie sistemiche che, più di altre, soprattutto nella fase iniziale, all'esordio, compromettono funzionalmente più organi, rendendo, quindi, necessaria la gestione clinica in un ambiente intensivologico (Tab. II).

TABELLA I - INDICAZIONI ALLA PLASMAFERESI SECONDO LE CATEGORIE DELLA AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS E DELLA AMERICAN SOCIETY FOR APHERESIS (LE INDICAZIONI LEGATE AI TRAPIANTI NON SONO QUI CONSIDERATE)

	Categoria I	Categoria II	Categoria III	Categoria IV
Malattie renali	GN da anticorpi anti membrana basale (S di Goodpasture)	GN rapidamente progressiva	S uremico-emolitica	Rigetto di trapianto renale
Malattie metaboliche	Atassia polineuropatica (S di Refsum)	Ipercolesterolemia familiare	Overdose o intossicazioni Insufficienza epatica acuta	
Malattie autoimmuni e dell'apparato locomotore		Crioglobulinemia Porpora trombotica trombocitopenica	Malattia di Raynaud Vasculiti Anemia emolitica autoimmune Sclerosi sistemica Lupus eritematoso sistemico Poli-Dermatomiosite	Artrite reumatoide Amiloidosi sistemica (AL)
Malattie dell'apparato emopoietico	Porpora trombotica trombocitopenica (S di Mosckowitz)	Mieloma multiplo con proteina monoclonale o sindrome da iperviscosità o insufficienza renale acuta	Anemia aplastica Anemia emolitica neonatale Piastrinopenia da alloimmunizzazione	
Disturbi dell'emostasi		Inibitori patologici della coagulazione S da iperviscosità		
Malattie neurologiche	Polineuropatia infiammatoria demielinizante acuta (S di Guillain-Barré) Polineuropatia infiammatoria demielinizante cronica Miastenia Polineuropatia demielinizante IgG/M	S di Lambert-Eaton Malattia infiammatoria demielinizante del Sistema Nervoso Centrale Corea di Sidenham Polineuropatia IgM (con o senza Waldenstrom) Crioglobulinemia con polineuropatia PANDAS	Sclerosi multipla (ricorrente, progressiva) S paraneoplastiche neurologiche Mieloma multiplo con polineuropatie POEMS Encefalopatia di Rasmusen S da rigidità generalizzata	Sclerosi laterale amiotrofica

GN: glomerulonefrite; S: sindrome; PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychological Disorders Associated with Streptococcal infections; POEMS: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin changes syndrome.

INDICAZIONI NEFROLOGICHE

La malattia di Goodpasture, causata da anticorpi anti-membrana basale responsabili di glomerulonefrite acuta e di emorragie polmonari, è responsabile del 15% circa delle glomerulonefriti rapidamente progressive. La malattia progredisce rapidamente e porta a insufficienza renale e respiratoria acute che richiedono dialisi e ventilazione meccanica. Deve essere trattata con una terapia immunosoppressiva a base di steroidi e ciclofosfamide combinati, però, con il PEx, che dovrebbe essere allestito il prima possibile, prima che si renda necessaria la dialisi (7, 8).

La glomerulonefrite rapidamente progressiva in corso di granulomatosi di Wegener, ANCA associata, è un'altra tipica indicazione al PEx.

Nella crioglobulinemia, le manifestazioni cliniche vanno da forme molto modeste a forme con complicanze renali, con neuropatie e vasculiti sistemiche. Può manifestarsi nel corso di infezioni, malattie linfoproliferative e malattie autoimmuni. La patologia è il risultato della precipitazione, nei piccoli vasi, di immunoglobuline o dei loro complessi, che inducono, poi, il processo di attivazione dei componenti del sistema complementare e la migrazione leucocitaria con danno tissutale. Il trattamento dovrebbe essere

TABELLA II - LA PLASMAFERESI IN TERAPIA INTENSIVA

Indicazioni nefrologiche
Malattia di Goodpasture
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
Vasculiti (crioglobulinemia, Lupus sistemico)
Indicazioni ematologiche
Macroglobulinemia di Waldenström
Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
Mieloma multiplo
Emolisi da reazione trasfusionale
Indicazioni neurologiche
Sindrome di Guillain-Barré
Miastenia gravis
- Indicazioni tossicologiche
Farmaci
Tossici esogeni (micotossici, paraquat, ecc.)
Tossici endogeni (bilirubina, sali biliari, mioglobina, ecc.)
Indicazioni gastroenterologiche
Insufficienza epatica
Sindrome interstiziale infiammatoria da autoanticorpi
Indicazioni infettivologiche
Sepsi severa
Virosi ad alta carica viremica

mirato alla malattia sottostante e il PEx, come terapia di supporto, risulta estremamente utile per l'attenuazione dei sintomi (7).

INDICAZIONI EMATOLOGICHE

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è una microangiopatia trombotica con trombocitopenia causata dalla formazione intravascolare di aggregati piastrinici. La presentazione clinica include anemia emolitica, piastrinopenia e danni ischemici a carico di vari organi, incluso il sistema nervoso centrale. Nei casi non trattati, la mortalità è dell'ordine del 90%: con il PEx può ridursi a <10% (9). In questi casi, il PEx dovrebbe essere istituito al più presto possibile ed eseguito ogni giorno fino a quando la conta delle piastrine non si stabilizza ad almeno 15.000/mm³. Anche in questo caso, il PEx dovrebbe, però, accompagnare la terapia immunosoppressiva (9).

La macroglobulinemia di Waldenström è una proliferazione neoplastica dei linfociti con produzione di IgM monoclonali, dall'elevatissimo peso molecolare. I sintomi sono simili a quelli del mieloma multiplo, ma

alcuni pazienti sviluppano una vera e propria sindrome da iperviscosità, con complicanze neurologiche, sanguinamento dalle mucose e insufficienza renale. In questi pazienti il PEx migliora l'outcome (7).

Il PEx è impiegato anche nei casi di mieloma multiplo con elevati livelli di catene leggere e con danno renale acuto associato (tipicamente da *cast nephropathy*). Non c'è, tuttavia, uniformità di opinioni sulla sua utilità nel miglioramento della prognosi *quoad vitam* o sul recupero della funzione renale, poiché i diversi studi hanno dato risultati contrastanti. In ogni caso, si tratta comunque di una patologia che viene solitamente affrontata, diagnosticata e trattata all'interno delle unità di Nefrologia e che, quindi, riveste relativamente meno interesse nel campo della terapia intensiva.

INDICAZIONI NEUROLOGICHE

La sindrome di Guillain-Barré, poliradicoloneurite infiammatoria *acuta* demielinizzante, è una patologia acuta dei nervi periferici a eziopatologia non completamente chiarita, più probabilmente di natura autoimmune, che conduce a sintomi neurologici progressivamente ingravescenti e che è spesso precipitata da infezioni respiratorie o gastroentericali. Un quarto dei pazienti sviluppa paresi flaccida degli arti e insufficienza respiratoria. In presenza di necessità di ventilazione meccanica, la mortalità può raggiungere il 20% (10, 11). In questa patologia, il PEx è il trattamento di scelta (categoria ASA I), con associata infusione di immunoglobuline. In genere, si eseguono 4 o 5 trattamenti nelle prime due settimane dall'insorgenza dei sintomi. Con questo approccio si è dimostrato che si riduce il tempo di durata della ventilazione meccanica favorendo il recupero (7).

Nella forma *cronica* della poliradicoloneurite infiammatoria demielinizzante, l'uso del PEx è efficace (categoria II), ma i suoi vantaggi rispetto ai trattamenti meno costosi con steroidi e immunoglobuline non sono stati dimostrati (7, 12).

La miastenia, malattia autoimmune acquisita causata da autoanticorpi contro i recettori dell'acetilcolina alla giunzione neuromuscolare, è caratterizzata da astenia muscolare progressiva, con comparsa di diplopia e, poi, difficoltà alla masticazione e alla deglutizione. Vi sono, nel decorso della malattia, crisi miasteniche e da esaurimento della muscolatura respiratoria e un'insufficienza respiratoria che richiede la ventilazione meccanica. In questi casi, una pronta attivazione del trattamento di PEx, che è il trattamento di scelta, migliora la prognosi (13).

Vi sono, però, altre condizioni, oltre a quelle sopra indicate, che possono trarre beneficio dalla plasmateresi: si tratta di alcuni casi di tossicologia, delle emolisi

da reazione trasfusionale e della preparazione pre-trapianto non compatibile.

LA PLASMAFERESI IN TOSSICOLOGIA

In tossicologia, il PEx ha un suo ruolo in caso di intossicazione da dosi elevate di farmaci non dializzabili a causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche. Con uno scambio di 3-4 litri, la massima quantità di sostanza che si può rimuovere equivale alla concentrazione plasmatica della sostanza stessa moltiplicata per il volume di plasma rimosso. Le limitazioni della tecnica sono legate al volume di plasma che può essere trattato e al volume di distribuzione del tossico da rimuovere. La plasmateresi in tossicologia può risultare, infatti, utile quando il tossico da rimuovere ha, allo stesso tempo, un elevato legame con le proteine plasmatiche (>80%) e un volume di distribuzione basso (<0.2 L/Kg peso corporeo) (14).

In mancanza di studi controllati su ampie casistiche, il razionale del PEx deve essere di volta in volta confermato per il singolo tossico, valutando l'eliminazione del farmaco con dosaggi sulla sua concentrazione pre- e post-trattamento (Tab. III).

L'avvelenamento da antidepressivi triciclici è una delle forme più comuni di avvelenamento da farmaci. L'effetto fatale è il risultato della cardio-vascotossicità dei triciclici, che include ipotensione e aritmie. In particolare, l'intossicazione da amitriptilina può portare a ipotensione, convulsioni, aritmie sopraventricolari e ventricolari, acidosi metabolica e respiratoria, coma e arresto cardiaco. La terapia comprende lavaggio gastrico, carbone attivo, alcalinizzazione con sodio bicarbonato e, se necessario, ventilazione meccanica, antiaritmici e anticonvulsivanti. I triciclici potrebbero essere eliminati bene da una diuresi forzata, ma, data la tossicità cardiaca, in caso di dosi elevate è necessaria un'eliminazione per via extracorporea. Dato l'elevato legame dell'amitriptilina alle proteine plasmatiche, il farmaco non è dializzabile e risulta anche scarsamen-

te rimosso con l'emoperfusione; il PEx risulta, invece, utile per ottenere una rapida eliminazione del farmaco dal circolo, dimostrandosi, in questi casi, una procedura salvavita (15).

Sono segnalati casi in cui, anche nell'overdose da dosi letali di *carbamazepina*, che non rispondeva con un recupero del quadro neurologico dopo la terapia medica, è stato applicato con successo il PEx, con un miglioramento dei sintomi già al termine della procedura (16).

Nell'avvelenamento da Amanita Phalloides, che contiene la tossina più letale di tutti i funghi velenosi, la mortalità oscilla tra il 25 e il 50%. Non esiste un antidoto. Dopo il lavaggio gastrico e la decontaminazione con carbone attivo, il pronto allestimento di una depurazione extracorporea con emoperfusione o plasmateresi è, secondo alcuni, indicato indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente. Il trattamento sembra mantenersi efficace entro 36 ore dall'ingestione, ma molti sostengono, però, che occorrerebbe intervenire entro le 12 ore. La letteratura riporta, con l'impiego del PEx, riduzioni della mortalità pari al 5-19% (17). Il trattamento, inoltre, potrebbe aiutare a lasciare del tempo alla rigenerazione epatica.

Va segnalato anche il caso dell'avvelenamento da Cortinarius, Orellanus e Speciosissimus in particolare, che sono responsabili della maggioranza delle intossicazioni da funghi, responsabili di insufficienza renale acuta. Il danno è diretto da parte della tossina sul tubulo contorto prossimale (inibizione enzimatica non competitiva della gamma-glutamyl-transpeptidasi e della fosfatasi alcalina renale). Il danno renale compare isolatamente, senza compromissione epatica, nel 30-75% dei casi e, nella metà di questi, è irreversibile. La letteratura specialistica riporta il trattamento con dialisi, emoperfusione o plasmateresi in diversi casi, ma spesso senza efficacia. Ciò è verosimilmente la conseguenza del ritardo delle manifestazioni cliniche (2-21 giorni è l'intervallo riportato in letteratura), che conduce a una diagnosi tardiva, quando il danno renale è già instaurato. È stato, invece, descritto un

TABELLA III - TOSSICI (FARMACI E ALTRO) PER I QUALI LA PLASMAFERESI È UTILE IN CASO DI INTOSSICAZIONE

Farmaci	Tossici naturali	Altro
Antidepressivi triciclici (amitriptilina)	Tossina dell' <i>Amanita Phalloide</i>	Metalli pesanti (mercurio, vanadio)
Verapamil		Pesticidi organofosforati
Diltiazem		
Carbamazepina		
Digitale		
Teofillina		

uso favorevole degli antiossidanti: N-acetilcisteina alle dosi usualmente descritte per l'intossicazione da paracetamolo e selenio (18).

ALTRE INDICAZIONI

Reazioni trasfusionali. Sono dovute all'infusione di sangue non compatibile (incompatibilità ABO o altri antigeni) e si manifestano con emolisi. La sintomatologia, spesso sfumata e aspecifica, compare comunque anche dopo l'infusione di piccolissime quantità di sangue incompatibile. La reazione emolitica si manifesta con dolore in sede di infusione, febbre e dolore lombare. Compaiono, poi, danno renale con emoglobinuria e oliguria, coagulazione intravascolare disseminata, sanguinamenti, *shock* e arresto cardiaco. La reazione è solitamente più grave se sangue di Gruppo A viene trasfuso in un paziente di Gruppo O.

Il trattamento *standard* della reazione da trasfusione ABO incompatibile comprende l'idratazione forzata e l'alcalinizzazione per mantenere una diuresi elevata al fine di contrastare la precipitazione intratubulare dei prodotti dell'emolisi. Può essere eseguita una rapida e massiva exanguinotrasfusione, ma viene suggerito un pronto intervento con *plasma exchange*, assieme alle altre terapie di supporto (19).

La plasmateresi nella pancreatite acuta da chilomicroni. La plasmateresi è stata usata per trattare casi di pancreatite associata a elevati valori di trigliceridi (20). Gli alti livelli di trigliceridi causano, infatti, danni alla ghiandola pancreatica, con un meccanismo tossico diretto sulle cellule degli acini e sull'endotelio. L'effetto favorevole della plasmateresi è legato non solo alla riduzione dei livelli dei trigliceridi ma, verosimilmente, anche alla rimozione di fattori infiammatori prodotti dalle stesse cellule pancreatiche infiammate.

Vale la pena segnalare che, nelle forme di *ipercolesterolemia familiare*, il Pex ha una sua indicazione primaria. In questo campo, però, oggi, sono disponibili terapie aferetiche mirate quali la LDL-aferesi.

Va, infine, ricordato l'impiego del PEX terapeutico in *protocolli di desensibilizzazione* per la preparazione dei pazienti candidati a trapianti renali ABO incompatibili, soprattutto da donatore vivente, nella logica di poter offrire un trapianto anche a coloro che altrimenti sarebbero esclusi da tale possibilità. L'obiettivo è quello di arrivare a uno stato di assenza di reazione antigene-anticorpo nonostante la presenza di antigeni sull'endotelio vascolare del trapianto e di anticorpi nel sangue del ricevente. Si parla, in questo caso, di *pre-conditioning*, che viene combinato con immunosoppressivi (21).

CONTROLLO DELLE FUNZIONI VITALI IN CORSO DI TRATTAMENTO CON PLASMAFERESI

In considerazione della severe condizioni cliniche dei pazienti che devono essere trattati e della profonda interferenza indotta dal trattamento sull'omeostasi dei sistemi emopoietico, coagulativo e cardiocircolatorio, uno stretto monitoraggio delle funzioni vitali è necessario durante tutta la procedura e nel periodo successivo.

Il monitoraggio clinico dovrebbe comprendere:

verifica pre-procedura dei parametri emoreologici (emoglobina, ematocrito, conta piastrinica) e coagulativi (INR, aPTT, fibrinogeno), degli elettroliti (sodio, potassio, calcio) e della bilirubina. Andrebbe misurato anche il livello della protidemia e delle immunoglobuline. Se eseguibile, va misurato il livello dei patogeni che si desidera rimuovere;

monitoraggio dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione in ossigeno, pressione venosa centrale, temperatura). La pressione venosa centrale dovrebbe essere mantenuta nel range di 8-12 cmH₂O per garantire la stabilità pressoria. Un'espansione volemica effettuata prima della procedura permette di ridurre il rischio di effetti collaterali come l'ipotensione arteriosa acuta;

controllo seriato dei tempi di coagulazione (*activated clotting time, ACT*) in corso di procedura, per gestire l'infusione continua di eparina necessaria; si dovrebbe mantenere l'ACT in un range pari a 1.5-2 volte il tempo basale (160-200 sec in generale);

osservazione del paziente per rilevare immediatamente eventuali alterazioni della cute (eritema, *rash*) o la comparsa di prurito, quali possibili segni di reazioni allergiche ai fluidi di sostituzione (in genere, plasma fresco congelato).

Accanto al monitoraggio clinico, è importante il controllo dei parametri tecnici relativi alla procedura:

il flusso sangue: dovrebbe stare intorno ai 50-100 mL/min; se troppo elevato, apre al rischio di emolisi;

la pressione transmembrana: dipende dal tipo di membrana e dovrebbe essere tra i 50 e i 100 mmHg; se troppo elevata, porta il rischio di emolisi o di passaggio degli eritrociti attraverso la membrana;

volume di ultrafiltrazione: volumi ideali sono di 800-1000 mL/ora; uno scambio plasmatico troppo veloce può indurre effetti collaterali, quali ipotensione arteriosa;

temperatura del liquido di sostituzione: dovrebbe essere intorno ai 37°C.

COMPLICANZE

In generale, le complicanze non sono frequenti (3.9-4.7%) (22) e, solitamente, sono facilmente reversibili.

li. Complicanze gravi, che pongono a rischio di vita il paziente, quali una bassa portata, sono rarissime, 0.025-2% dei trattamenti (4) e sono, in genere, associate alla gravità delle condizioni cliniche del paziente prima della procedura, piuttosto che alla procedura di per sé.

Le manifestazioni più spesso rilevabili come complicanze sono i crampi, legati alla riduzione dei livelli di calcio, orticaria, nausea, vomito e ipotonia. I crampi sono la conseguenza dell'uso di sodio citrato nella preparazione del plasma fresco congelato; durante la preparazione alla procedura, pertanto, la somministrazione preventiva di gluconato di calcio può prevenire tale complicanza.

Le reazioni anafilattiche sono prevalentemente associate all'uso di plasma fresco congelato e, nella maggioranza dei casi, avvengono in corso di trattamento per TTP. Le manifestazioni comprendono orticaria, prurito, ipertermia e, in casi severi, *shock* anafilattico. L'incidenza delle reazioni anafilattiche è decisamente ridotta quando si usa l'albumina invece del plasma nella sostituzione del plasma (6, 14).

Reazioni anafilattiche meno severe possono comparire in risposta al contatto del sangue con il filtro e il sistema delle linee extracorporee, se sterilizzate con ossido di etilene. Questo fenomeno può essere limitato eseguendo un accurato risciacquo del plasmafiltra con soluzione fisiologica.

Complicanze tipo diatesi emorragica o ipercoagulabilità possono derivare da alterazioni del sistema emostatico per la perdita, durante la plasmaferesi, di fattori della coagulazione. In caso di *plasma exchange* totale, nel corso di una procedura, i livelli dei fattori V, VII, IX, X e del fibrinogeno si riducono di circa il 60% (4). Sia il tempo di protrombina che l'aPTT dovrebbero tornare nella norma entro 24 ore dal trattamento.

Complicanze emorragiche possono comunque derivare anche dall'anticoagulante usato (eparina, citrato) e manifestarsi come sanguinamento dal sito di inserzione del catetere o dalla mucosa nasale, orale o delle prime vie respiratorie.

Una transitoria riduzione del livello dell'antitrombina dopo il trattamento di plasmaferesi, invece, predispone a complicanze tromboemboliche (4).

A parte vanno, ovviamente, considerate le possibili complicanze legate all'introduzione del catetere venoso centrale (ematoma, emorragia, pneumotorace, embolismo, infezione, trombosi venosa).

LE NUOVE APPLICAZIONI DEI SISTEMI AFERETICI

L'utilizzo delle tecniche depurative di tipo plasmaferetico ha subito, negli ultimi anni, una profonda innovazione. L'uso di plasma eterologo, con gli

inevitabili rischi infettivi, e la perdita di sostanze utili quali i fattori della coagulazione e gli anticorpi sono i principali fattori limitante del *plasma exchange*. Nelle più recenti applicazioni della plasmaferesi, se, da un lato, si è mantenuto il concetto di depurazione plasmatica piuttosto che su sangue intero, massimizzando così l'entità della depurazione, dall'altro si è, però, cercato di sviluppare sistemi che evitassero la *sostituzione* del plasma con altro plasma, a favore, invece, di meccanismi in grado di *trattare* il plasma stesso restituendolo poi al paziente purificato ma non sostituito. Vanno in questo senso i sistemi per la depurazione epatica, come la plasmaferesi selettiva per abbattimento della bilirubina o il sistema Prometheus, ma anche i sistemi in grado di abbattere citokine pro-infiammatorie quali la CPFA (*coupled plasma filtration adsorption*).

LA PLASMAFERESI NELL'INSUFFICIENZA EPATICA

L'insufficienza epatica è, in genere, conseguente a una patologia epatica primitiva, ma può anche apparire secondariamente a una condizione extra-epatica quale lo *shock* cardiogeno o la sepsi, con ipoperfusione persistente del distretto splancnico. In entrambi i casi, si accompagna, in genere, ad alterazioni secondarie anche della funzione renale, fino a realizzare vere e proprie condizioni di insufficienza epato-renale.

Nella fase terminale dell'insufficienza epatica (*End Stage Liver Disease, ESLD*), si ha la ritenzione in circolo di un'elevata quantità di sostanze tossiche, normalmente metabolizzate a livello epatico, che si rendono responsabili, unitamente alla mancanza delle funzioni protidosintetiche e gluconeogenetiche, di una complessa sindrome clinica di *deficit* multi-organico, caratterizzata da encefalopatia, coagulopatia, alterazioni immunologiche e depressione cardiovascolare.

L'unica terapia efficace in questa situazione è il trapianto ortotopico di fegato. La scarsità di organi e la gravità della condizione clinica fanno sì che molti pazienti non sopravvivano abbastanza per ricevere un organo. In ognuna di queste condizioni, un sistema di depurazione artificiale in grado di rimuovere i principali soluti tossici dell'insufficienza epatica potrebbe aiutare a superare la fase acuta in attesa della ripresa funzionale dell'organo naturale o in attesa di un trapianto.

Le condizioni in cui trovano indicazione le terapie aferetiche extracorporee sono sostanzialmente riconducibili ai quadri patologici delle riacutizzazioni della malattia su un terreno di cirrosi cronica, della sindrome epato-renale, dell'epatite fulminante virale o tossica, ma anche della *primary nonfunction* dopo OLT (*orthotopic liver transplant*). In corso di insufficienza epatica, un trattamento plasmaferetico è sicuramente indica-

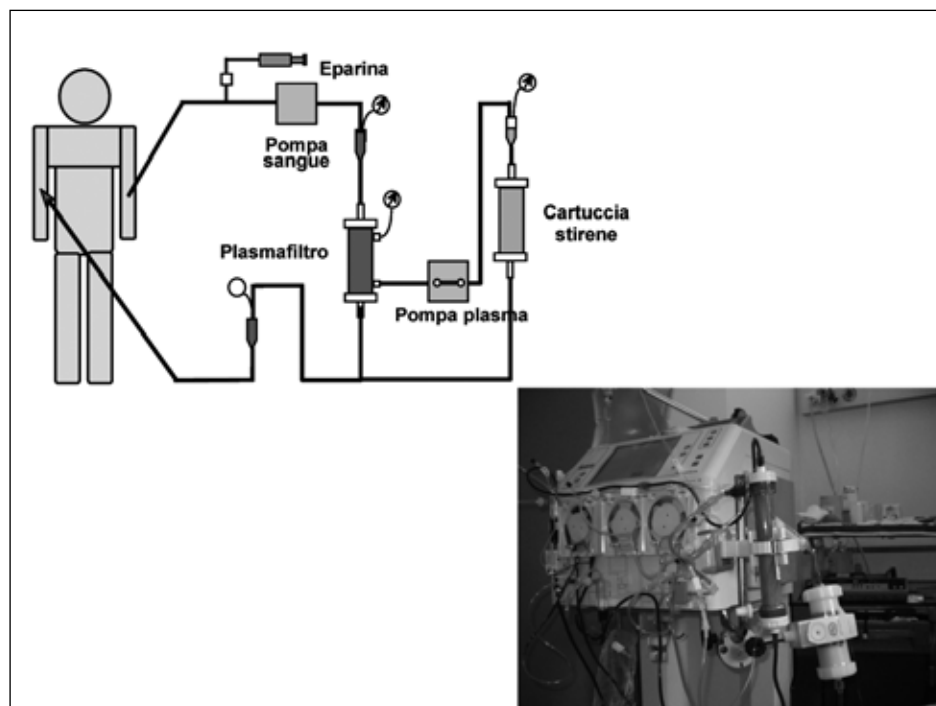


Fig. 3 - Rappresentazione schematica del circuito extracorporeo per il trattamento di plasmateresi per bilirubina: dopo il plasmafiltro, nel circuito plasma è inserita la cartuccia di stirene dove la bilirubina viene trattenuta per distacco dall'albumina che la veicola. In basso, un'immagine della macchina Diapact (B Braun) nel corso di un trattamento.

TABELLA IV - EFFETTI TOSSICI DELLA BILIRUBINA

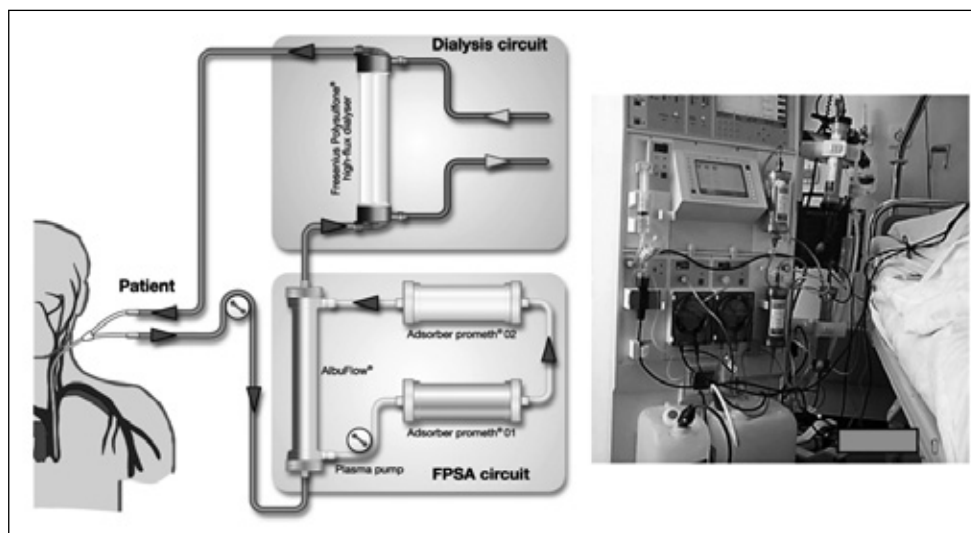
Apparato	Meccanismo di danno	Conseguenza clinica
Sistema immunitario cellulare	Alterazione della capacità di trasformazione monocitico-macrofagica	Aumentata suscettibilità alle infezioni
Sistema nervoso centrale	Attraversamento barriera emato-encefalica	Encefalopatia, coma
Fegato	Effetto tossico diretto sugli epatociti	Ulteriore peggioramento funzionale
Rene	Precipitazione intratubulare e danno tubulare diretto	Danno organico che si aggiunge a quello funzionale
Polmone	Riduzione del surfactante polmonare	Maggiore esposizione alle infezioni e al danno funzionale di membrana

to per la rimozione di soluti più o meno fortemente legati all'albumina, quali la bilirubina e i sali biliari (acido colico e chenodesossicolico) per i quali sono descritti diversi effetti tossici (Tab. IV). La bilirubina è considerata il *marker* più significativo e più semplice da utilizzare per porre indicazione al trattamento. Il trattamento ha una sua indicazione quando i livelli di bilirubina sono molto elevati e, soprattutto, quando si accompagnano a un danno renale iniziale, soprattutto se in presenza di contrazione della diuresi e in caso di manifestazioni neurologiche tipiche (23).

Il nostro gruppo ha descritto per primo l'uso di una tecnica di aferesi "selettiva" per la rimozione della bilirubina, che utilizza una cartuccia di materiale adsorbente (stirene-divinilbenzene con trimetil-benzilammo-

nio, Plasorba, Asahi Medical), sulla quale il plasma, ottenuto per passaggio del sangue in un plasmafiltro, viene perfuso (Fig. 3). Il plasma depurato viene restituito al paziente senza perdita di volume e di altre sostanze al di fuori della bilirubina e dei sali biliari. Non è, quindi, necessario alcun reintegro né di plasma né di albumina. Noi utilizziamo per gestire questo circuito la macchina Diapact (B Braun, Mirandola, Modena) che è in grado di effettuare tutte queste operazioni in automatico con un continuo rilievo dei regimi pressori e dei flussi all'interno del circuito extracorporeo. La rimozione della bilirubina, intesa come *reduction ratio*, nella nostra esperienza, è risultata, nel singolo paziente, del 25% ($25.05 \pm 9.5\%$). Al termine del trattamento vi è una fase di *rebound*, espressione del rilascio della

Fig. 4 - Schema del circuito extracorporeo di un trattamento di Filtrazione-Plasmadsorbimento-Dialisi (Sistema Prometheus). In questo caso, a differenza del modello di plasmateresi illustrato precedentemente, il sangue del paziente entra in un plasmafiltra che ha un cut off di membrana elevatissimo (Albu-Flow), in grado di filtrare l'albumina stessa del paziente, veicolo di tossici epatici, bilirubina e sali biliari innanzitutto. Il plasma, contenente, quindi, l'albumina del paziente, entra, poi, in successione in un circuito dove sono inseriti due adsorbenti, con caratteristiche compositive diverse, in cui avviene la rimozione, in uno, di sostanze come gli acidi biliari, il fenolo e il triptofano e, nell'altro, prevalentemente della bilirubina non coniugata. Così, purificata dai tossici che sono stati trattenuti dalle resine, l'albumina del paziente si riunisce alla componente cellulare in uscita dall'Albu-Flow. Il sangue intero, a questo punto, entra in un circuito da dialisi vero e proprio, dove è inserita una membrana altamente biocompatibile e permeabile.



bilirubina dai *pools* tissutale-interstiziale verso quello vascolare. L'entità del *rebound* può essere molto diversa da paziente a paziente in funzione di vari fattori tra cui la durata del periodo di iperbilirubinemia che condiziona la distribuzione della stessa verso i tessuti. Nella nostra esperienza a 24 ore dal primo trattamento, il *rebound* era dell'ordine del 30%, con un *range* di variabilità estremamente elevato che, in alcuni casi, arrivava anche al 100%. Naturalmente, maggiore è la risalita dei livelli plasmatici a 24 ore dal termine del trattamento, maggiore è la necessità di ripetere a tempi ravvicinati il trattamento. Solo quando si comincia a deprimere anche il *pool* intracellulare, si assiste a una riduzione progressiva dei livelli di bilirubina dopo ogni trattamento (24). Nella nostra esperienza, ormai di molti anni, abbiamo trattato con questa metodica 87 pazienti epatopatici, per un totale di 270 trattamenti; di questi pazienti, 12 ricevevano il trattamento come *bridge* al trapianto di fegato, che è poi effettivamente avvenuto in 11 di loro.

Il sistema Prometheus nell'insufficienza epatica

Un'evoluzione molto sofisticata della metodica precedente è rappresentata dal sistema Prometheus, che applica il principio depurativo della FPSA (*Fractionated Plasma Separation Adsorption*). Il sistema, in pratica, è in grado di accoppiare un processo di plasmafiltrazione/adsorbimento (finalizzato alla rimozione della maggior parte dei prodotti tossici epatici) con la dialisi. Il sistema è, quindi, particolarmente indicato nel caso di insufficienza combinata epato-renale. La rimozione dei prodotti tossici epatici avviene per la maggior

parte per adsorbimento su resine specifiche in grado di trattenere i soluti veicolati dall'albumina, che resta, così, libera e può essere restituita al paziente (Fig. 4). In particolare, nel sistema vi è un plasma-separatore che consente di separare il plasma del paziente dalla componente cellulare; il plasma entra in un circuito, definito secondario per distinguerlo dal circuito ematico principale, in cui si trovano due adsorbenti, dove le tossine legate alle proteine vengono catturate per diretto contatto con i materiali a elevato grado di affinità che costituiscono le resine stesse. L'albumina così purificata rientra, poi, nel circuito ematico principale, dove è inserito anche un filtro ad alti flussi che opera una depurazione dialitica classica in grado di rimuovere anche alcuni soluti epatici idrosolubili quali l'ammonio. Il sistema garantisce, quindi, la preservazione del patrimonio albuminico del paziente stesso e non è necessario utilizzare albumina esogena (24).

Nella nostra esperienza, per tutti i soluti gli abbattimenti a fine trattamento sono elevati e altamente significativi e, per quanto concerne l'ammonio, si arriva a una rimozione del 53%.

La rimozione della bilirubina, che è quasi sempre il parametro maggiormente alterato, è risultata del $40 \pm 16\%$. Degli acidi biliari, l'abbattimento del colico è risultato del 45.6% e quello dell'acido chenodesossicolico, che ha un legame all'albumina molto più forte, del 16.7%. Non abbiamo rilevato variazioni significative nel livello delle piastrine tra inizio e fine trattamento ($73.820/\text{mm}^3$ a inizio, $77.350/\text{mm}^3$ a fine) (25).

Abbiamo trattato con questo sistema 23 pazienti, di cui 15 con malattia epatica primitiva, 3 con patologia epatica insorta secondariamente a un'altra patologia

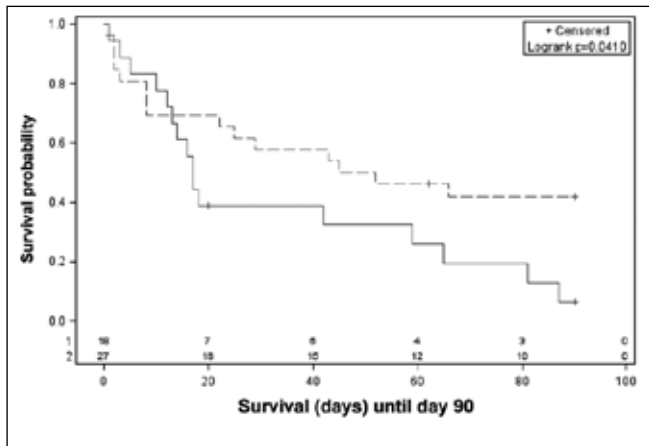


Fig. 5 - Curve di sopravvivenza a confronto fra pazienti con sindrome epatorenale tipo I trattati con terapia medica standard integrata dal sistema Prometheus (curva tratteggiata) e pazienti trattati con la sola terapia medica standard (curva continua). A 90 giorni dall'inizio dell'osservazione, la sopravvivenza dei pazienti del primo gruppo era dell'ordine del 40%, mentre quella dei pazienti del secondo gruppo era intorno al 10% (log rank test $p=0.04$) (25).

(2 casi di shock cardiogeno), 2 con malattie metaboliche e 3 con complicanze post-trapianto di fegato. Dei 10 in lista di attesa trapianto che hanno ricevuto il trattamento *bridge*, 7 sono stati trapiantati.

Il sistema è stato oggetto, negli ultimi anni, di un protocollo internazionale, randomizzato e controllato, di confronto fra terapia medica convenzionale e terapia medica integrata con trattamenti Prometheus in soggetti con *acute on chronic liver disease*, riacutizzazioni di malattia epatica cronica. Il *trial* ha dimostrato che l'utilizzo del sistema Prometheus ha conferito un vantaggio in termini di sopravvivenza ai pazienti con sindrome epatorenale tipo I, rendendo possibile, in questi, il trapianto (Fig. 5) (26).

LA PLASMAFERESI NELLA SEPSI

La CPFA (*Coupled PlasmaFiltration Adsorption*) è una tecnica di depurazione ematica extracorporea già ben conosciuta nell'ambito dei trattamenti depurativi per la sepsi, con o senza insufficienza renale. In questa metodica si associano una plasmaseparazione, un trattamento aferetico di adsorbimento e un processo di emofiltrazione in post-diluizione. Nel circuito si trovano, infatti, in successione, un plasmafiltro (*cut off* di 800 kDa), per separare il plasma dalla componente cellulare del sangue, e una cartuccia contenente una resina idrofobica (stirene divinilbenzene, diametro medio dei singoli grani 75 microns, diametro dei pori 30 nm e area di superficie 700

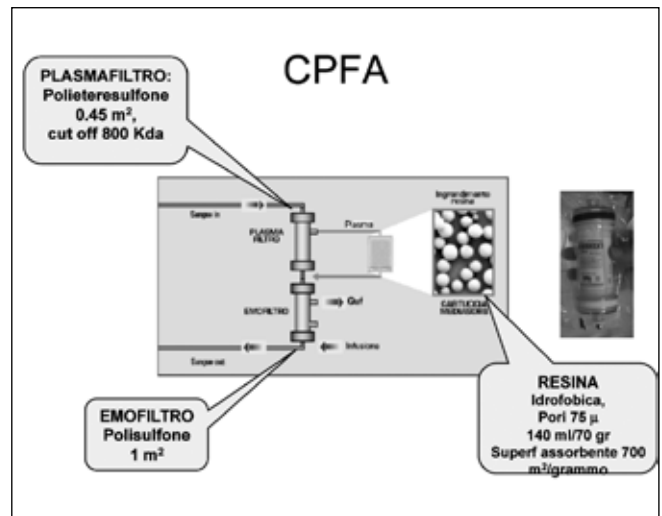


Fig. 6 - Rappresentazione del circuito della CPFA (*Coupled PlasmaFiltration Adsorption*). Il plasma in uscita dal plasmafiltro viene perfuso su una resina idrofobica ad altissima superficie assorbente (circa 700 m²/grammo) dove vengono trattenute le citochine pro-infiammatorie. Il plasma trattato si riunisce, poi, al sangue ed entra in un emofiltro in polisulfone, dove, in post-diluizione, subisce un processo di depurazione convettiva.

gr/m²), sulla quale viene perfuso il plasma uscito dal plasmafiltro (alla velocità di 30-40 mL/min), e, a valle, un emofiltro nel quale rientra il plasma già trattato dalla resina, unitamente alla componente cellulare uscita dal plasmafiltro (Fig. 6).

In CPFA, tecnica normalmente utilizzata come metodica di tipo continuo, il processo di purificazione del sangue nei riguardi dei mediatori della sepsi si basa su un adsorbimento da parte della resina, che è, però, un adsorbimento *non* selettivo. Vengono, infatti, rimossi dalla cartuccia numerose interleukine con diversa attività, sia pro- che anti-infiammatoria (IL1-beta, 6, 8 e TNF hanno attività pro-infiammatoria, IL-1ra e le interleukine 10, 16 e 18 hanno attività anti-infiammatoria, ma sono tutte adsorbite dalla resina). L'obiettivo è, in questo caso, quello di "troncare" i picchi citochinici, sia di tipo pro- che di tipo anti-infiammatorio, portando i livelli nel *range* normale.

La stessa resina in grado di adsorbire le molecole dei mediatori infiammatori è risultata in grado di adsorbire *in vitro* le catene α e β .

La depurazione dei soluti uremici avviene invece prevalentemente a livello dell'emofiltro posto a valle della resina. Dato che il volume di scambio convettivo orario possibile a livello dell'emofiltro è dell'ordine dei 4 litri/ora, si rende necessario, qualora la tecnica sia usata in trattamenti intermittenti di durata relativamente breve (5-6 ore), associare separatamente un trattamento dialitico vero e proprio.

L'esperienza di applicazione clinica di Ronco è stata uno studio *cross over* che ha confrontato CPFA con

emodiafiltrazione, in pazienti settici con insufficienza renale acuta, valutando, tra l'altro, la risposta emodinamica. Gli Autori hanno descritto un miglioramento significativo dell'emodinamica con l'impiego della CPFA rispetto all'emodiafiltrazione (27).

Un altro studio di applicazione clinica della CPFA è stato condotto da Formica (28). Nello studio si analizzavano le variazioni emodinamiche in risposta al trattamento di CPFA in pazienti con *shock* settico, con e senza insufficienza renale. Tutti i pazienti presentavano elevati valori di score APACHE II (circa 25) e danno funzionale multi organico. Si eseguivano 10 sedute di CPFA consecutive. Gli Autori hanno descritto un miglioramento statisticamente significativo dei principali parametri emodinamici (pressione arteriosa media, indice cardiaco, resistenze periferiche vascolari, rapporto pO_2/FiO_2). Si documentava, inoltre, una riduzione significativa della necessità di amine vasoattive per il supporto del circolo dopo 5 sedute di CPFA. La sopravvivenza dei pazienti trattati con CPFA risultava del 90% a 28 giorni e del 70% a 90 giorni.

CONCLUSIONI

La plasmateresi è efficace in molte patologie, comprese alcune condizioni normalmente trattate in Terapia Intensiva, perché a rischio di vita. In molti casi, la decisione circa il suo avvio può salvare la vita a un paziente. La diagnosi precoce e accurata della patologia di base è, però, un passo fondamentale in presenza di disturbi suggestivi. Nelle patologie nefrologiche, inoltre, l'associazione della plasmateresi alla terapia immunosoppressiva può aumentare la probabilità di recupero funzionale renale e dovrebbe essere considerata come terapia coadiuvante. Gli effetti collaterali seri sono rari se la procedura è eseguita da personale esperto.

RIASSUNTO

Il processo di purificazione ematica tramite plasmateresi è noto fin dagli anni '50. Un trattamento di plasmateresi prevede innanzitutto la separazione del plasma dalla componente corpuscolata del sangue; successivamente,

nella modalità classica di plasma exchange, il plasma del paziente viene sostituito con plasma fresco congelato da donatore. Tale procedura è tuttora utilizzata in diversi campi della medicina, essendovi, infatti, indicazioni ematologiche (porpora trombotica trombocitopenica, macroglobulinemia di Waldenstrom), neurologiche (sindrome di Guillain-Barré, miastenia gravis) e tossicologiche (alcune forme di avvelenamento da funghi e da antidepressivi triciclici, reazioni trasfusionali), oltre che nefrologiche (malattia di Goodpasture, vasculiti ANCA associate, mieloma). Molte di queste patologie possono essere evidenziate in un ambiente intensivologico per i quadri di insufficienza d'organo che ne possono derivare.

Già da diversi anni, però, si sono sviluppate procedure di depurazione che evitano la sostituzione del plasma ed eseguono, invece, la purificazione diretta del plasma, che, una volta trattato, può essere restituito al paziente, evitando la possibile perdita di fattori quali vitamine, proteine della coagulazione e anticorpi e, allo stesso tempo, riducendo il possibile rischio di trasmissione infettiva. Il presupposto tecnologico è l'impiego di cartucce contenente del materiale adsorbente (resine), sul quale viene perfuso il plasma ottenuto dalla plasma-separazione. Le caratteristiche fisico-chimiche delle resine consentono l'intrappolamento di alcuni soluti o di grandi dimensioni o legati a proteine. Tali procedure hanno trovato un'applicazione particolare in due campi di patologia tipicamente intensivologici: l'insufficienza epatica e la sepsi.

Il futuro dei trattamenti plasmateretici sembra oggi orientato verso questi trattamenti sempre più selettivi, in grado, cioè, di rimuovere selettivamente le molecole causa o concausa di danno.

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.

BIBLIOGRAFIA

1. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Ann Intern Med* 1963; 58: 789-800.
2. Adams WS, Bland WH, Bassett SH. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 80: 377-9.
3. McLeod BC. Rationales for therapeutic apheresis. *Hematology* 2005; 10 (Suppl. 1): 203-7.
4. Kaplan AA. A practical guide to therapeutic plasma exchange. Blackwell Science, London 1999.
5. Inkle SR, Brooks L, Krieger H. A study of methods for the prediction of plasma volume. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 841-50.
6. Szczeklik W, Mitka I, Novak I, et al. Plasmapheresis in inten-

- sive care units. *Anaesth Int Ther* 2010; 42 (2): 90-5.
7. Szczepiórkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 106-75.
 8. 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.
 9. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
 10. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
 11. Szczeklik W, Jankowski M, Węgrzyn W, et al. Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barre syndrome and myasthenic crisis treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 239-42.
 12. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1343-56.
 13. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
 14. Samtleben W, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, et al. Therapeutic plasma exchange in the intensive care setting. *Ther Apher* 2001; 5: 351-7.
 15. Bayrakci B, Unal S, Erkokoglu M, Güngör HY, Aksu S. Case reports of therapeutic plasma exchange in severe amitriptyline poisoning. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (6): 452-4.
 16. Duzova A, Baskin E, Usta Y, Ozen S. Carbamazepine poisoning: treatment with plasma exchange. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20 (4): 175-7.
 17. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, et al. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 5): v56-8.
 18. Wornle M, Angstwurm MWA, Sitter T. Treatment of intoxication with *Cortinarius speciosissimus* using an antioxidant therapy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e3-5.
 19. Alic Y, Akpek E, Donmez A. ABO-incompatible blood transfusion and invasive therapeutic approaches during pediatric cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2008; 107 (4): 1185-7.
 20. Coman T, Dalloz MA, Coolen N, et al. Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia. *J Clin Apher* 2003; 18: 129-31.
 21. Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, et al. Therapeutic plasma Exchange for desensitisation prior to transplantation in ABO incompatible renal allografts. *J Clin Apher* 2009; 24: 155-60.
 22. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22: 270-6.
 23. Santoro A, Mancini E. Bilirubina e acidi biliari: tossicità e rimozione. *Atti del IV Congresso Nazionale del Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica*. Pescara, ottobre 2003. In: *Aferesi Terapeutica*. Editoriale Bios Cosenza, 2003; 179-91.
 24. Santoro A, Mancini E, Buttiglieri S, Krause A, Yakubovich M, Tetta C. Extracorporeal support of liver function (II Part). *Int J Artif Organs* 2004; 27 (3): 176-85.
 25. Santoro A, Faenza S, Mancini E, et al. Prometheus system: a technological support in liver failure. *Transplant Proc* 2006; 38 (4): 1078-82.
 26. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effect of fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) in patients with acute on chronic liver failure (HELIOS study) – a prospective randomized controlled multicenter study. *A XLVII ERA-EDTA Congress*, 2011.
 27. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of plasmafiltration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1250-5.
 28. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to couplet plasmafiltration adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 703-8.