

Principi di cinetica dei soluti in corso di aferesi terapeutica

Francesco G. Casino

U.O.C. Nefrologia e Dialisi di Matera, Matera

PRINCIPLES OF SOLUTE KINETICS DURING THERAPEUTIC APHERESIS

Abstract. Therapeutic apheresis (TA) is an extracorporeal depuration technique that, by separating plasma from blood cells, can remove pathogenic substances of high molecular weight (MW) such as auto-antibodies, immunocomplexes, light chains, etc.

Solute kinetics in TA are based on the same pharmaco-kinetic principles used in hemodialysis (HD) patients, the main difference being the higher MW of the solutes of interest in AT. Since most high MW solutes have a prevalent intra-vascular distribution and/or are almost exclusively removed from the plasma volume (PV), during TA one can use the single-pool model derived Kt/V for prescribing the "AT dose": the prescription of removing 1.2-1.4 times the patient's PV actually means a Kt/V of 1.2-1.4 for a solute whose V coincides with PV. However, for a more general modeling in TA, particularly between sessions, a multi-compartment model is required. By using a bi-compartmental model, Hanafusa has recently performed a series of computer simulations in order to analyze the impact of the various parameters on the solute kinetics in AT. In short, the main results of the above simulations are the following: the MW of the substance can help select the most suitable TA technique (the plasma exchange allowing the wider MW spectrum); a lower distribution volume allows for a more efficient removal; both the inter-compartment diffusion velocity and the half life (which is inversely related to the production rate) have an impact on the frequency of the treatment. Hanafusa also noted that the disease severity as well as the presence of bleeding or infection can impact not only on the dose but also on the selection of the AT modality and replacement fluids.

Key words: Therapeutic apheresis, Solute kinetics, Distribution volume, Molecular weight, Production rate

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Ricevuto: 28 Maggio 2013; Accettato: 1 Luglio 2013

Introduzione

L'aferesi terapeutica (AT) è una tecnica di depurazione extracorporea che, attraverso la separazione del plasma, è in grado di rimuovere sostanze patogene di elevato peso molecolare (per esempio, autoanticorpi patogeni, immunocomplessi, crioglobuline, catene leggere nel mieloma, endotossine e lipoproteine contenenti colesterolo) (1).

Come evidenziato da Kaplan (1), l'AT è indicata solo se la sostanza da rimuovere ha almeno una delle seguenti caratteristiche:

1. peso molecolare (PM) sufficientemente grande (>15.000 Da) da non poter essere efficacemente rimosso con le più semplici e meno costose tecniche depurative dialitiche (HD, HF, HDF);
2. velocità di produzione sufficientemente bassa da permettere che, dopo la rimozione extracorporea, i livelli sierici della sostanza rimangono bassi per un tempo clinicamente utile;

3. tossicità acuta e resistente al trattamento convenzionale, in modo che la rimozione rapida per via extracorporea sia clinicamente indicata.

Per una rapida panoramica sull'uso clinico dell'AT può essere utile considerare l'elenco delle principali patologie in cui il trattamento con AT è rimborsabile da *Medicare* (1): Miastenia, Macroglobulinemia, Mieloma, Crioglobulinemia, Porpora trombotica trombocitopenica, Vasculite reumatoide, GN rapidamente progressiva da anticorpi antimembrana basale senza o con emorragia polmonare (Sindrome di Goodpasture), Polineuropatia recidivante, Sclerodermia, Polimiosite, Sindrome di Guillain-Barré e LES.

Cenni sulle varie modalità dell'aferesi

Nell'AT, la separazione del plasma può essere effettuata con due modalità: mediante centrifugazione oppure mediante filtrazione attraverso una membrana idonea. Il plasma separa-

to può poi essere trattato in tre diversi modi: a) scambio con plasma fresco congelato (FFP) o soluzione albuminata (PEX, non selettiva); b) doppia filtrazione (DFPP, semiselettiva); c) adsorbimento specifico (PAP, selettiva).

Ognuna delle differenti modalità di AT presenta differenti indicazioni con vantaggi e svantaggi associati (1, 2). Per esempio, proprio perché basata sullo scambio di plasma, la PEX offre la possibilità di rimuovere sostanze nel più ampio spettro di PM possibile, ma il plasma da somministrare espone al rischio di infezioni trasmesse per via ematica.

Nonostante alcune importanti differenze tra l'aferesi e la dialisi, come, per esempio, il diverso PM delle sostanze rimosse, alle due metodiche possono essere applicati gli stessi principi di farmaco-cinetica. In altre parole, la cinetica dei soluti in corso di aferesi può essere descritta con gli stessi modelli matematici utilizzati in emodialisi (2).

Per semplificare l'approccio alla cinetica dei soluti in corso di AT può essere utile partire dal modello dell'urea (UKM), utilizzato comunemente in emodialisi (3, 4).

Il modello dell'urea

Per i comuni scopi clinici (prescrizione e monitoraggio della dose di dialisi e dell'introduzione proteica), in emodialisi può essere utilizzato un modello matematico relativamente semplice (UKM_{vvsp}), basato su un unico compartimento (*single-pool*, sp), ma che tiene conto delle variazioni di volume (*variable volume*, vv) (3). Tale modello è stato derivato considerando l'urea come un farmaco e applicando i comuni principi di farmacocinetica. In breve, definendo con opportune equazioni l'ingresso e la distribuzione dell'urea nel corpo del paziente e la sua uscita da esso, è stata ricavata l'equazione che descrive l'andamento nel tempo della concentrazione (C) dell'urea nei liquidi corporei. Le assunzioni di base di UKM_{vvsp} sono le seguenti: 1) l'urea ha un unico volume di distribuzione (V), variabile sia durante la dialisi che nell'interdialisi; 2) l'urea entra in V con velocità costante G, che corrisponde alla sua generazione netta (mg/min); 3) la distribuzione dell'urea all'interno di V è immediata e omogenea; 4) l'eliminazione istantanea dell'urea è data dal prodotto della *clearance* totale (dialitica + renale: $K=K_d+K_r$) per la concentrazione (C). Pertanto, la variazione (d) in un tempuscolo (dt) del *pool* dell'urea ($V \times C$) è data dalla differenza tra ingresso e uscita. Ciò può essere descritto con la seguente equazione: $d(V \times C)/dt = G - K \times C$. La soluzione di questa equazione fornisce l'equazione del modello, che mostra che C dipende da 3 parametri tipici del paziente (V, G e K_r) e da 3 parametri del trattamento: K_d e durata della seduta (Td) e dell'interdialisi (Tid).

Ai fini della quantificazione della dose dialitica, si usa comunemente la "*clearance* frazionale" dell'urea (Kt/V), derivata da un modello semplificato, che trascura sia G che la variazione di V (4). La soluzione di questo modello è $C(t) = C(0) \exp(-Kt/V)$, che prevede la C al tempo t, C(t), in funzione della C iniziale, C(0), e di un parametro globale (Kt/V), che include la *clearance* dialitica (K), la durata della seduta (t) e il volume (V) dell'urea del paziente. La stessa equazione può essere risolta anche per stabilire la

relazione tra dose di dialisi e valori iniziali e finali di C: $Kt/V = \ln(C_0/C_t)$.

Per scopi di ricerca, è raccomandato invece un modello dell'urea più sofisticato, che comprenda almeno due compartimenti corporei (V1 e V2) e il coefficiente di *mass transfer* intercompartimentale (K_{12}). Lo stesso modello può essere adattato per altri soluti come la Creatinina e la B2-microglobulina (5).

Modelli cinetici nell'aferesi

Prima di esaminare le peculiarità cinetiche in corso di AT, si può osservare che, secondo la definizione classica, la *clearance* (K) di un soluto (p. es., Urea, Creatinina, ecc.) esprime il volume di plasma completamente depurato di quel soluto nell'unità di tempo. Tale definizione si adatta particolarmente bene alla PEX, in cui si rimuove in blocco un volume di plasma (QF, mL/min) con tutti i soluti dispersi al suo interno. Nella DFPP, i soluti filtrati dal secondo filtro ritornano nel paziente, mentre quelli respinti dal filtro vanno allo scarico. Pertanto $K = QF \times (1 - SC)$, dove SC è il *sieving coefficient* del secondo filtro. Nell'adsorbimento, K si riduce progressivamente fino ad annullarsi al raggiungimento della saturazione della colonna di adsorbimento.

Come già detto sopra, nell'AT si mira a rimuovere specifici soluti di elevato PM. Molti di questi soluti hanno una distribuzione prevalentemente intravascolare e ciò permette di descrivere la loro cinetica durante la seduta aferetica usando un modello monocompartimentale, in cui V è pari al volume plasmatico (VP). In altre parole, il Kt/V può essere applicato anche nell'AT sia per la prescrizione che per la verifica della dose depurativa. Infatti, l'obiettivo della prescrizione può essere espresso in termini di litri di plasma depurati (Kxt), rapportati al volume plasmatico (VP) del paziente, per esempio, 1.2 volte VP. In pratica, per la prescrizione, VP può essere stimato a partire dall'Ematocrito (Ht/100) e dal Volume Ematico (VE), a sua volta considerato pari al 6.5% del peso corporeo (PC): $VP = 0.065 PC (1 - Ht/100)$. D'altra parte, eseguendo il logaritmo naturale del rapporto tra le concentrazioni plasmatiche iniziali e finali (C_0/C_t) del soluto considerato, si può quantificare la dose depurativa effettivamente somministrata. Anche per molti soluti con un volume di distribuzione più ampio di quello plasmatico, la cinetica durante la seduta è, comunque, quasi monocompartimentale. I modelli multi-compartimentali sono, invece, necessari, sia in dialisi (4) che nell'aferesi (2), per descrivere il rapido aumento della concentrazione ematica (*rebound*) dei vari soluti dopo la seduta. Dal momento che, come già detto sopra, l'AT è giustificata solo se, dopo la seduta, la sostanza tossica rimossa rimane a bassi livelli (meno tossici) per un tempo sufficiente, una razionale prescrizione dell'AT deve necessariamente essere basata su modelli cinetici almeno bicompartimentali.

A tal proposito, per descrivere l'impatto dei principali parametri sulla cinetica dei soluti in corso di AT, Hanafusa ha recentemente presentato i risultati di alcune simulazioni eseguite applicando l'integrazione numerica a un modello bicompartimentale. In questo modello ci sono un compartimento plasmatico (VP), in cui viene immesso e da cui viene rimosso il so-

luto considerato, e un compartimento extravascolare, che non coincide con un vero e proprio spazio anatomico, ma che può essere calcolato per differenza tra V totale e VP. Il movimento attraverso la parete vascolare è determinato dalla differenza di concentrazione tra i due compartimenti secondo una relazione di primo ordine. La velocità di produzione è considerata pari alla velocità di degradazione, calcolata dall'emivita.

Utilizzando tale modello, Hanafusa ha suggerito che, per una prescrizione razionale dell'afesi, è necessario considerare 3 aspetti: le caratteristiche delle sostanze patogene da rimuovere, le condizioni operative e le condizioni del paziente. Per quanto riguarda le caratteristiche delle sostanze, il PM condiziona il tipo di afesi da utilizzare, il V influenza l'efficienza della singola seduta (più piccolo è V, maggiore è la frazione rimossa) e la velocità di diffusione e quella di produzione condizionano la frequenza del trattamento. Se la diffusione dallo spazio extravascolare a quello plasmatico è bassa, la C plasmatica si riduce rapidamente, ma, se il V totale è ampio, la quantità totale corporea si riduce relativamente poco, anche dopo diversi cicli. Con l'aumentare della velocità di diffusione dall'1% al 10%/h aumentano sia il *rebound* che la C all'inizio della seduta successiva e la rimozione durante quest'ultima.

Se l'emivita ($T_{1/2}$) di un soluto è relativamente breve, la velocità di produzione è alta (inversamente proporzionale). Per esempio, con $T_{1/2} = 3$ giorni, con cicli ripetuti, la quantità totale si riduce poco.

Passando a un'emivita di 21 giorni, la velocità di produzione si riduce e ciò permette di ridurre la quantità totale eseguendo cicli ripetuti. D'altra parte, il trattamento quotidiano può ridurre rapidamente sia la concentrazione plasmatica che la quantità totale di IgG.

Il trattamento a giorni alterni è meno rapido ma più efficiente di quello quotidiano. In condizioni più severe e minacciose, si può usare il più rapido ritmo quotidiano, mentre, nei pazienti cronici stabili, è meglio il ritmo a giorni alterni.

Due importanti punti sono da considerare in relazione alle condizioni cliniche del paziente:

1. la gravità della malattia, che condiziona la rapidità con cui deve essere effettuata la rimozione (p. es., quotidiana, se la malattia è grave e minacciosa...);
2. la presenza di emorragia o infezione, che possono essere almeno in parte causate dal trattamento (possibili effetti avversi da deplezione...) e che influenzano la prescrizione della frequenza e/o del fluido di sostituzione.

Molti fattori della coagulazione hanno un PM maggiore o quasi uguale a quello dell'Albumina e sono rimossi dalla DFPP. Le emivite del Fibrinogeno e del fattore XIII sono relativamente lunghe e questi fattori possono essere molto ridotti dall'afesi ripetuta. Pertanto, in caso di supplementazione di sola Albumina, ad ogni seduta bisogna monitorare almeno Fibrinogeno, PT e PTT e variare opportunamente anche la dose di anticoagulante. In particolare, i livelli di Fibrinogeno non dovrebbero scendere al di sotto di 100 mg/dL.

Quando i fattori della coagulazione sono molto ridotti, si può ridurre la frequenza di trattamento, ritardando la seduta successiva fino al recupero di livelli accettabili dei *test* di coagulazione. Alternativamente, specialmente se le condizioni del paziente sono gravi (per esempio, emorragia alveolare) e

richiedono un trattamento frequente, bisogna ricorrere all'infusione di FFP.

Analogamente, in assenza di sostituzione con FFP o con IVIG, l'afesi ripetuta può determinare una profonda deplezione di IgG. Non c'è alcun consenso sul livello minimo accettabile di Ig, ma il buon senso clinico suggerirebbe di non permettere valori intorno ai 100 mg/dL in presenza di infezioni attive. In tali casi, è appropriata la supplementazione con FFP.

In generale, farmaci con un elevato legame proteico e un modesto volume di distribuzione sono probabilmente rimossi efficientemente dalla PEX.

Conclusioni

Il tipo di sostanze da rimuovere, le caratteristiche del trattamento e le condizioni cliniche del paziente sono tutti fattori che si influenzano reciprocamente e che devono essere considerati al momento della prescrizione dell'AT. Per quanto riguarda le proprietà delle sostanze, mentre il PM e il Vd condizionano l'efficienza della singola seduta, la velocità di diffusione dallo spazio extravascolare a quello intravascolare e l'emivita, ovvero la velocità di produzione, condizionano la frequenza del trattamento. Per quanto riguarda le condizioni dei pazienti, la gravità della malattia e le complicanze di emorragia o infezione possono influenzare non solo la dose e la frequenza ma anche la modalità di trattamento e i liquidi di sostituzione.

Riassunto

L'Aferesi Terapeutica (AT) è una tecnica di depurazione extracorporea che, separando il plasma dalle cellule ematiche, può rimuovere soluti patogeni di elevato peso molecolare (PM), come auto-anticorpi, immunocomplessi, catene leggere e così via. La cinetica dei soluti in corso di AT è basata sugli stessi principi di farmacocinetica utilizzati per i pazienti in emodialisi (HD), ma i soluti coinvolti nell'AT hanno un PM molto più elevato. Dal momento che quasi tutti i soluti a elevato PM hanno una distribuzione essenzialmente intravascolare e/o sono rimossi quasi esclusivamente dal volume plasmatico (VP), per prescrivere la "dose di Afesi" si potrebbe correntemente usare il Kt/V derivato dal modello *single-pool*: la prescrizione di una rimozione di un volume pari a 1.2-1.4 volte il VP del paziente in pratica corrisponde a un Kt/V di 1.2-1.4 per un soluto il cui volume di distribuzione coincide con il VP. Tuttavia, in generale, per descrivere la cinetica dei soluti anche tra le sedute di afesi è necessario un modello multicompartimentale. Recentemente, Hanafusa ha usato un modello bicompartimentale per eseguire una serie di simulazioni, al fine di analizzare l'impatto dei vari parametri sulla cinetica dei soluti nell'AT. In breve, i principali risultati di tali simulazioni sono stati i seguenti: a) il PM del soluto di interesse può aiutare a scegliere la tecnica aferetica più appropriata; b) un volume di distribuzione più piccolo permette una rimozione più efficiente; c) sia la velocità di diffusione intercompartimentale che l'emivita (che è inversamente correlata alla velocità di produzione) impattano sulla frequenza del trattamento; d) sia la severità della malattia

che la presenza di sanguinamento e/o di infezione possono impattare non solo sulla dose, ma anche sulla scelta della modalità di AT e dei fluidi di sostituzione.

Parole chiave: Aferesi terapeutica, Cinetica dei soluti, Volume di distribuzione, Peso molecolare, Velocità di produzione

Dichiarazione di conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici degli autori: L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Francesco G. Casino
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Madonna delle Grazie
Via Cda Ambulante
75100 Matera
asl4.dialisi@rete.basilicata.it

Bibliografia

1. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1180-96.
2. Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (5): 421-30.
3. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int Suppl* 1980; 10: S2-10.
4. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
5. Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, et al. Quantifying the effect of change in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 601-9.