



**XXXI Corso Nazionale ANTE - Dialisi e Tecnologia**  
**“Evoluzione tecnologica nei trattamenti dialitici cronici e acuti:  
dalla teoria alla pratica”**

15-16-17 Aprile 2024 Sala Congressi Hotel CORALLO

# Uptodate sui trattamenti aferetici in Nefrologia e Trapianto Renale

Dr.ssa Erika Naso

S.C Nefrologia e Dialisi ASLCN1

Direttore Dr.ssa Marita Marengo



# Nefrologia ed aferesi

## The nephrologist



- *The ultimate goal of a nephrologist is to maintain renal function and to treat kidney diseases, manage associated metabolic changes and prolong time till dialysis.*
- *Nephrologist perform hemodialysis, PD, and **other extracorporeal depuration techniques (apheresis).***
- *Nephrologists manage Acute Renal Failure and provide lifesaving Continuous and intermittent Renal Replacement Therapy (CRRT) or other extracorporeal therapies.*
- *Nephrologists are specialists in electrolyte, fluid balance, acid/base, anemia associated to renal diseases, metabolic bone disease, hypertension management and renal transplantation.*

. Stewart Cameron, ERA-EDTA Rimini 1998

# Linee guida American Society For Apheresis (ASFA)

Received: 29 November 2022 | Revised: 25 January 2023 | Accepted: 27 January 2023

DOI: 10.1002/jca.22043



## **Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue**

Laura Connelly-Smith<sup>1</sup>  | Caroline R. Alquist<sup>2</sup> | Nicole A. Aqui<sup>3</sup> |  
Jan C. Hofmann<sup>4</sup> | Reinhard Klingel<sup>5,6</sup>  | Oluwatoyosi A. Onwuemene<sup>7</sup>  |  
Christopher J. Patriquin<sup>8</sup> | Huy P. Pham<sup>9</sup>  | Amber P. Sanchez<sup>10</sup> |  
Jennifer Schneiderman<sup>11</sup> | Volker Witt<sup>12</sup> | Nicole D. Zantek<sup>13</sup>  |  
Nancy M. Dunbar<sup>14</sup> 

# Linee guida ASFA: indicazioni

TABLE 1 Category and grade recommendations for therapy

Disease/condition	Indication
Acute disseminated encephalomyelitis	Steroid refractory
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Primary treatment
Acute liver failure	Acute liver failure
	Acute fatty liver of liver
Acute toxins, venoms and poisons	Mushroom poisoning
	Envenomation
	Other <sup>a</sup>
Age related macular degeneration	Dry, high risk
Alzheimer's disease <sup>a</sup>	Mild or moderate
Amyloidosis, systemic, dialysis related	
Anti-glomerular basement membrane disease	Diffuse alveolar hemorrhage
	Dialysis-independent
	Dialysis-dependent alveolar hemorrhage
Atopic dermatitis, recalcitrant	
Autoimmune dysautonomia <sup>a</sup>	
Autoimmune hemolytic anemia, severe	Severe cold agglutinin
	Severe warm autoimmune anemia
Babesiosis	Severe
Burn shock resuscitation	
Cardiac neonatal lupus	
Catastrophic antiphospholipid syndrome	
Chronic acquired demyelinating polyneuropathies	IgG/IgA/IgM related
	Anti-myelin associated
	CANOMAD/CAND
Chronic focal encephalitis	
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	
Coagulation factor deficiency and inhibitors	
Complex regional pain syndrome	Chronic
Cryoglobulinemia	Severe/symptomatic
Cutaneous T-cell lymphoma	Erythrodermic mycosis fungoides
	Sézary syndrome
	Non-erythrodermic fungoides
Dilated cardiomyopathy, idiopathic	NYHA functional class III/IV
Erythrocytosis	Polycythemia vera

TABLE 1 (Continued)

Disease/condition	Indication
	Secondary erythrocytosis
Erythropoietic protoporphyria, liver disease	
Familial hypercholesterolemia	Homozygotes
	Heterozygotes
	All patients
Focal segmental glomerulosclerosis	Recurrent in kidney
	All types
	Steroid resistant
Graft-versus-host disease	Acute
	Chronic
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis	Pre-procedure
	Refractory or worsening
Hereditary hemochromatosis	
Hyperleukocytosis	
Hypertriglyceridemic pancreatitis	Severe
	Prevention of recurrent
Hyperviscosity in hypergammaglobulinemia	Symptomatic
	Prophylaxis for
Idiopathic inflammatory myopathies <sup>a</sup>	Anti-synthetase
	Clinically amyopathic
	dermatomyositis
	Immune-mediated myopathies
IgA nephropathy	Crescentic
	Chronic progressive
Immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events <sup>a</sup>	
Immune thrombocytopenia	Refractory
Inflammatory bowel disease	Ulcerative colitis
	Crohn's disease
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	
Lipoprotein(a) hyperlipoproteinemia	Progressive atherosclerotic cardiovascular disease
Malaria	Severe
Multiple sclerosis	Acute attack/relapse
	Chronic primary or secondary progressive
Myasthenia gravis	Acute, short-term treatment
	Long-term treatment

TABLE 1 (Continued)

Disease/condition	Indication	Procedure	Category	Grade	Page
Myeloma cast nephropathy		TPE			
Nephrogenic systemic fibrosis		ECP/TPE			
Neuromyelitis optical spectrum disorder	Acute attack/relapse	TPE			
	Maintenance	IA			
		TPE			
Transplantation, lung	Chronic lung allograft dysfunction <sup>a</sup>	ECP	II	1C	263
	Bronchiolitis obliterans syndrome	ECP	II	1C	
	Antibody mediated rejection	TPE	III	2C	
	Desensitization	TPE	III	2C	
Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia <sup>a</sup>	Refractory	TPE	III	2C	265
Vasculitis, ANCA associated	Microscopic polyangiitis	TPE	III	1B	267
	Granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	1B	
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	2C	
Vasculitis, IgA	Crescentic rapidly progressive glomerulonephritis	TPE	III	2C	269
	Severe extra-renal manifestations	TPE	III	2C	
Vasculitis, other	Hepatitis B polyarteritis nodosa	TPE	II	2C	271
	Kawasaki disease <sup>a</sup>	TPE	III	2C	
	Multisystem inflammatory syndrome in children <sup>a</sup>	TPE	III	2C	
Voltage-gated potassium channel antibody-related diseases		TPE/IA	II	1B	273
Wilson disease, fulminant		TPE	I	1C	275

<sup>a</sup>NEW fact sheet or indication.  
<sup>b</sup>Correction added on 27 Mar 2023 after first online publication: inserted hyperlinks to sections in Table 1.

TABLE 1 (Continued)

Disease/condition	Indication	Procedure	Category	Grade	Page
Myeloma cast nephropathy		TPE	II	2B	183
Nephrogenic systemic fibrosis		ECP/TPE	III	2C	185
Neuromyelitis optical spectrum disorder	Acute attack/relapse	TPE	II	1B	187
	Maintenance	IA	II	1C	
		TPE	III	2C	
D-aspartate receptor encephalitis		TPE/IA	I	1C	189
Idiopathic autoimmune thyroiditis <sup>a</sup>		TPE	III	2C	191
Idiopathic neurological diseases		TPE/IA	III	2C	193
Idiopathic autoimmune psychiatric disorders	PANDAS/PANS, exacerbation	TPE	II	1B	195
	Sydenham's chorea, severe	TPE	III	2B	
Idiopathic vulvaris	Severe	TPE	III	2B	197
		IA/ECP/DFPP	III	2C	
Idiopathic vascular diseases		LA	II	1B	199
Idiopathic acid storage disease		TPE/LA	II	2C	201
Idiopathic fusion purpura		TPE	III	2C	203
Idiopathic multifocal cephalopathy associated with natalizumab		TPE	III	1C	205
Idiopathic due to hepatobiliary diseases	Treatment resistant	TPE	III	1C	207
	Disseminated pustular	ECP	III	2B	209
		Adsorptive cytapheresis	III	2C	
		TPE	IV	2C	
Idiopathic cell alloimmunization, pregnancy complications	Hemolytic disease of the fetus and newborn	TPE	III	2C	211
	RhD alloimmunization prophylaxis after transfusion	RBC exchange	IV	2C	
Idiopathic multiorgan failure disease, acute		TPE	III	2A	213
	Acute stroke	RBC exchange	I	1C	215
	Acute chest syndrome, severe	RBC exchange	II	1C	
	Other complications <sup>a</sup>	RBC exchange/TPE	III	2C	
Sickle cell disease, non-acute	Stroke prophylaxis	RBC exchange	I	1A	217
	Pregnancy	RBC exchange	II	2B	
	Recurrent vaso-occlusive crises	RBC exchange	II	2B	
	Pre-operative management	RBC exchange	III	2A	
Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis		TPE	II	2C	219
Stiff-person syndrome		TPE	III	2C	221
Sudden sensorineural hearing loss		LA/DFPP/TPE	III	2A	223
Systemic lupus erythematosus	Severe	TPE	II	2C	225
Systemic sclerosis		ECP	III	2A	227

(Continues)

# Linee guida ASFA: gradi di indicazione

## ASFA Category and Grade Recommendations

---

It is important to include the ASFA category and grade recommendation in the documentation for physician billing or insurance purposes. For more information on category and grade recommendations refer to the Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis.<sup>2</sup>

<b>Category I</b>	Apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary stand alone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
<b>Category II</b>	Apheresis is accepted as second-line therapy, either as stand alone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
<b>Category III</b>	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making individualized.
<b>Category IV</b>	Published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful.
<b>Grade 1A</b>	Strong recommendation, high quality evidence.
<b>Grade 1B</b>	Strong recommendation, moderate quality evidence.
<b>Grade 1C</b>	Strong recommendation, low quality or very low quality evidence.
<b>Grade 2A</b>	Weak recommendation, high quality evidence.
<b>Grade 2B</b>	Weak recommendation, moderate quality evidence.
<b>Grade 2C</b>	Weak recommendation, low quality or very low quality evidence.
<b>MS:</b>	Category II, Grade 1B
<b>NMO:</b>	<i>Acute:</i> Category II, Grade 1C <i>Maintenance:</i> Category III, Grade 2C
<b>GBS:</b>	Category I, Grade 1A
<b>MG:</b>	Category I, Grade 1B
<b>CIDP:</b>	Category I, Grade 1B



# Indicazioni in Nefrologia e Trapianto renale

Malattia	Categoria ASFA	Grado di raccomandazione
<b>GNRP ANCA associate (poliangiti, granulomatosis di Wegener)</b>		
Dialisi dipendente	I	1A
Emorragia alveolare diffusa	I	1C
Indipendenza dalla dialisi	III	2C
<b>Sindrome di Goodpasture</b>		
Dialisi dipendente	III	2B
Emorragia alveolare diffusa	I	1C
Indipendenza dalla dialisi	I	1B
Sindrome catastrofica da antifosfolipidi	II	2C
Crioglobulinemia severa e sintomatica	II	2A
GNSF che ricorre dopo Tx, di rene	I	2°
<b>Sindrome emolitico-uremica atipica</b>		
Mutazione geni regolatori del complemento	II	2C
Autoanticorpi fattore H	I	2C
<b>Sindrome uremico emolitica associate con infezioni</b>		
associata alla tossina di Shiga	IV	1C
associata allo Streptococcus pneumoniae	III	2C
<b>Porpora di Henoch-Schönlein severa</b>		
GN crescentica	III	2C
Con severe manifestazioni extra-renali	III	2C
<b>Nefropatia IgA</b>		
GN crescentica	III	2B
Con cronica progressione	III	2C
GNRP da immunocomplessi	III	2C
Mieloma con cast nephropathy	II	2B
Fibrosi nefrogenica sistemica	III	2C

Mieloma multiplo	III	2C
<b>Trapianto renale</b>		
Desensibilizzazione dovuta ad anticorpi donatore-specifici verso antigeni HLA , donatore vivente	I	1B
Desensibilizzazione dovuta ad anticorpi donatore-specifici verso antigeni HLA , donatore cadavere	III	2C
Rigetto anticorpo mediato	I	1B
Sepsi con MOD	III	2B
<b>Systemic lupus erythematosus</b>		
GN	IV	1B
Severe manifestazioni extrarenali	II	2C
Porpora trombotica trombocitopenica	I	1A
Amiloidosi sistemica (colonne di beta2-microglobulina)	II	2B
Iperviscosità nelle gammopatie monoclonali	I	1B

# Malattia delle membrane basali

## ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE

**Prevalence:** 10/1,000,000 hospitalized pts (United States)

Indication	Procedure	Category	Grade	
DAH	TPE	I	1C	
Dialysis-independence	TPE	I	1B	
Dialysis-dependence*, no DAH	TPE	III	2B	
<b># reported patients:</b> >300	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
	1 (17)	0	>10 (>200)	NA

DAH = diffuse alveolar hemorrhage; \*at presentation, Cr  $\geq$ 5.7 mg/dl or need for dialysis

**Categoria I:** L'aferesi terapeutica è accettata come prima linea da sola o in associazione ad altre modalità di trattamento

**Grado di raccomandazione 1B:** Forte raccomandazione, moderata evidenza

**Grado di raccomandazione 1C:** Forte raccomandazione, bassa evidenza



# Malattia delle membrane basali

www.kidney-international.org KDIGO executive conclusions

---

**Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases**

  
**OPEN**

Brad H. Rovin<sup>1</sup>, Sharon G. Adler<sup>2</sup>, Jonathan Barratt<sup>3</sup>, Frank Bridoux<sup>4</sup>, Kelly A. Burdge<sup>5</sup>, Tak Mao Chan<sup>6</sup>, H. Terence Cook<sup>7</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>8</sup>, Keisha L. Gibson<sup>9</sup>, Richard J. Glassock<sup>10</sup>, David R.W. Jayne<sup>11</sup>, Vivekanand Jha<sup>12,13,14</sup>, Adrian Liew<sup>15</sup>, Zhi-Hong Liu<sup>16</sup>, Juan M. Mejía-Vilet<sup>17</sup>, Carla M. Nester<sup>18</sup>, Jai Radhakrishnan<sup>19</sup>, Elizabeth M. Rave<sup>20</sup>, Heather N. Reich<sup>21</sup>, Pierre Ronco<sup>22,23</sup>, Jan-Stephan F. Sanders<sup>24</sup>, Sanjeev Sethi<sup>25</sup>, Yusuke Suzuki<sup>26</sup>, Sydney C.W. Tang<sup>6</sup>, Vladimír Tesar<sup>27</sup>, Marina Vivarelli<sup>28</sup>, Jack F.M. Wetzels<sup>29</sup>, Lyubov Lytvyn<sup>30,31</sup>, Jonathan C. Craig<sup>32,33</sup>, David J. Tunnicliffe<sup>33,34</sup>, Martin Howell<sup>33,34</sup>, Marcello A. Tonelli<sup>35</sup>, Michael Cheung<sup>36</sup>, Amy Earley<sup>36</sup> and Jürgen Floege<sup>37</sup>

- La prognosi è migliorata con l'introduzione della TPE e dipende dall'**avvio tempestivo della terapia** (combinazione di TPE, ciclofosfamide e corticosteroidi) per una rapida *clearance* degli anticorpi ed una prevenzione di una successiva produzione
- **In acuto:** 1 trattamento quotidiano (1- 1.5 Volume di plasma) per 2-3 settimane fino a quando non si assiste ad una negativizzazione del titolo anticorpale (anti- GMB)
- Al termine del ciclo, la necessità di ripresa dipende dall'andamento clinico del paziente e dal titolo anticorpale
- In caso di emorragia alveolare diffusa (25-60% dei pazienti), utilizzare il plasma come liquido di sostituzione

# Malattia delle membrane basali: IA e DFPP

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

**Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Immunoadsorption**

**Peter Biesenbach<sup>1\*</sup>, Renate Kain<sup>2</sup>, Kurt Derfler<sup>1</sup>, Thomas Perkmann<sup>3</sup>, Afschin Soleiman<sup>2</sup>, Alexandra Benharkou<sup>2</sup>, Wilfred Druml<sup>1</sup>, Andrew Rees<sup>2</sup>, Marcus D. Säemann<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Internal Medicine III/Clinical Division of Nephrology & Dialysis, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, <sup>2</sup> Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, <sup>3</sup> Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria



- IA e DFPP sono stati utilizzati in alcune *Case series* con evidenza di efficiente rimozione degli anticorpi anti-GMB

# Nefropatia a depositi di IgA

## IgA NEPHROPATHY

**Incidence:** 4/100,000 with 5% to 10% developing RPGN

Indication	Procedure		Category	Grade
Crescentic	TPE		III	2B
Chronic progressive	TPE		III	2C
<b># reported patients:</b> <100	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
	0	2 (24)	7 (64)	9 (11)

RPGN = rapidly progressive glomerulonephritis.

**Categoria III:** il ruolo dell'afèresi terapeutica non è stabilito

**Grado di raccomandazione 2B:** debole raccomandazione, bassa evidenza

**Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, moderata evidenza



# Nefropatia a depositi di IgA

- Il rationale dell'utilizzo della TPE è **rimuovere gli immunocomplessi IgA-IgG ed i prodotti del complemento** (C3a, C5 ed il C5b-9 solubile)
- Dai primi studi in Letteratura è stata descritta un'efficacia della TPE con miglioramento della funzionalità renale soprattutto nelle **forme crescentiche ad andamento progressivo**

> [J Clin Apher.](#) 1990;5(3):128-32. doi: 10.1002/jca.2920050303.

## **Plasma exchange in progressive IgA nephropathy**

[K Nicholls](#) <sup>1</sup>, [G Becker](#), [R Walker](#), [C Wright](#), [P Kincaid-Smith](#)

Affiliations + expand

PMID: 2345159 DOI: [10.1002/jca.2920050303](#)

13 pazienti con nefropatia IgA ad andamento progressivo

# Nefropatia a depositi di IgA: TPE

## **Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Crescentic IgA Nephropathy**

Xinfang Xie Jicheng Lv Sufang Shi Li Zhu Lijun Liu Min Chen Yu Wang  
Zhao Cui Xin Wang Li Liu Xiaojuan Yu Fude Zhou Ming-hui Zhao  
Hong Zhang

12 pazienti severa CreIgAN che hanno ricevuto TPE in aggiunta alla terapia immunodepressiva (glucocorticoidi + ciclofosfamide) confrontati con 12 controlli

- La TPE era associata ad una maggiore sopravvivenza renale, riduzione dei livelli circolanti degli immunocomplessi IgA-IgG e dei fattori complementari plasmatici ed urinari (C3a, C5a and *soluble* C5b-9)

# Nefropatia a depositi di IgA: IA

Pediatric Nephrology (2022) 37:1597–1603  
<https://doi.org/10.1007/s00467-021-05381-5>

ORIGINAL ARTICLE

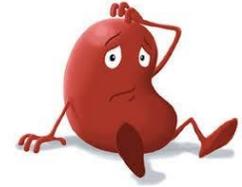


**Specific immune biomarker monitoring in two children with severe IgA nephropathy and successful therapy with immunoabsorption in a rapidly progressive case**

Alexandra Cambier<sup>1,2,3</sup>  · Claire Dossier<sup>2</sup> · Julien Hogan<sup>2</sup> · Véronique Baudouin<sup>2</sup> · Anne Maisin<sup>2</sup> · Anne Couderc<sup>2</sup> · Theresa Kwon<sup>2</sup> · Patrick J. Gleeson<sup>1</sup> · Renato C. Monteiro<sup>1</sup>

- 2 pazienti con CrelgAN rapidamente progressiva che sono stati trattati con **28 sessioni di IA** in 2-3 mesi utilizzando una colonna adsorbente anti-IgG + glucocorticoidi, eculizumab e ciclofosfamide
- Rapida riduzione della proteinuria e degli immunocomplessi IgG-IgA ed evidenza alla biopsia renale di riduzione delle lesioni proliferative

# Nefropatia a depositi di IgA



- **ACUTO:** 6-9 TPE (1-1.5 volume di plasma) in 21 giorni seguiti da 3-6 sedute nelle 6 settimane successive nelle forme CrelgAN
- **CRONICO:** TPE settimanale nelle forme progressive

# Glomerulosclerosi focale e segmentaria

## FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

**Incidence:** ~7/1,000,000/year

Indication	Procedure	Category	Grade
Recurrent in kidney transplant	TPE/IA	I	1B
All types*	LA	II	2C
Steroid resistant in native kidney	TPE	III	2C

# reported patients: >300	Procedure	RCT	CT	CS	CR
Recurrent in kidney transplant	TPE	0	4 (68)	>10 (>200)	NA
	IA	0	0	11 (70)	6 (6)
All types*	LA	0	1 (23)	11 (145)	NA
Steroid resistant in native kidney	TPE	0	0	5 (54)	4 (4)

\*LA data includes recurrent in kidney transplant and steroid resistant in native kidney.

**Categoria I:** L'afèresi terapeutica è accettata come prima linea da sola o in associazione ad altre modalità di trattamento

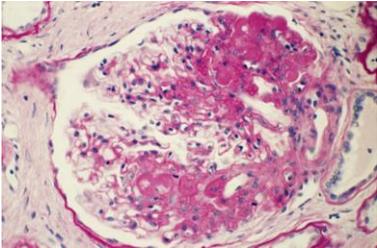
**Grado di raccomandazione 1B:** Forte raccomandazione, moderata evidenza

**Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, bassa evidenza



# Glomerulosclerosi focale e segmentaria

## GSFS primitiva



Patients with primary FSGS developing nephrotic syndrome (proteinuria >3 g/day) are treated with corticosteroids as first-line therapy, followed by calcineurin inhibitors and rituximab.

## GSFS secondaria

For secondary FSGS, the underlying cause should be treated.



**TPE** può essere considerata se le altre terapie hanno fallito



# Glomerulosclerosi focale e segmentaria

➤ **TPE** o **IA** sono utilizzate come I linea terapeutica nella recidiva in corso di trapianto renale (remissione parziale o completa > 50 % dei casi) in associazione a corticosteroidi ad alte dosi, terapia immunodepressiva (rituximab, IVIG e MMF) e ACE-i e/o ARB

Pediatric Nephrology (2022) 37:199–207  
<https://doi.org/10.1007/s00467-021-05248-9>

**ORIGINAL ARTICLE**

**UK experience of ofatumumab in recurrence of focal glomerulosclerosis post-kidney transplant**

Ben C. Reynolds<sup>1</sup> · Angela Lamb<sup>1</sup> · Caroline A. Jones<sup>2</sup> · Pallavi Yadav<sup>3</sup> · Kay S.

Received: 27 March 2019 / Revised: 23 July 2021 / Accepted: 23 July 2021 / Published online: 12 August 2021  
© The Author(s) 2021

> Clin Nephrol. 2020 Sep;94(3):117-126. doi: 10.5414/CN110134.

**Efficacy of abatacept treatment in focal glomerulosclerosis and mixed glomerulonephritis: a systematic review of case reports and observational studies**

Panupong Hansrivijit, Max M Puthenpura, Nasrollah

Multicenter Study > Transplantation. 2019 Jan;103(1):202-209.  
doi: 10.1097/TP.0000000000002320.

**ACTH Gel in Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation**

Tarek Alhamad<sup>1, 2</sup>, John Manllo Dieck<sup>3</sup>, Usman Younus<sup>1</sup>, Dany Matar<sup>4</sup>, Sami Alasfar<sup>4</sup>, Vikas Vujjini<sup>5</sup>, Devin Wall<sup>1</sup>, Bilal Kanawati<sup>1</sup>, Jochen Reiser<sup>6</sup>, Daniel C Brennan<sup>4</sup>, Nada Alachkar<sup>4</sup>



Nelle forme refrattarie: **ofatumumab, abatacept, ACTH**



# Glomerulosclerosi focale e segmentaria



- Il numero di **TPE** necessarie per controllare la proteinuria è variabile
- Il tasso di remissione è del 50-70%

Observational Study > Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Feb 7;15(2):247-256.

doi: 10.2215/CJN.08970719. Epub 2020 Jan 23.

## Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults

Audrey Uffing<sup>1 2</sup>, Maria José Pérez-Sáez<sup>1 3</sup>, Marilda Mazzali<sup>4</sup>, Roberto C Manfro<sup>5</sup>, Andrea Carla Bauer<sup>5</sup>, Frederico de Sottomaior Drumond<sup>5</sup>, Michelle M O'Shaughnessy<sup>6</sup>, Xingxing S Cheng<sup>6</sup>, Kuo-Kai Chin<sup>6</sup>, Carlucci G Ventura<sup>7</sup>, Fabiana Agena<sup>7</sup>, Elias David-Neto<sup>7</sup>, Juliana B Mansur<sup>8</sup>, Gianna Mastroianni Kirsztajn<sup>8</sup>, Helio Tedesco-Silva Jr<sup>8</sup>, Gilberto M V Neto<sup>8</sup>, Carlos Arias-Cabrales<sup>3</sup>, Anna Buxeda<sup>3</sup>, Mathilde Bugnazet<sup>9</sup>, Thomas Jouve<sup>9</sup>, Paolo Malvezzi<sup>9</sup>, Enver Akalin<sup>10</sup>, Omar Alani<sup>10</sup>, Nikhil Agrawal<sup>11</sup>, Gaetano La Manna<sup>12</sup>, Giorgia Comai<sup>12</sup>, Claudia Bini<sup>12</sup>, Saif A Muhsin<sup>13</sup>, Miguel Carlos Riella<sup>14</sup>, Silvia R Hokazono<sup>14</sup>, Samira S Farouk<sup>15</sup>, Meredith Haverly<sup>15</sup>, Suraj Sarvode Mothi<sup>1</sup>, Stefan P Berger<sup>2</sup>, Paolo Cravedi<sup>15</sup>, Leonardo V Riella<sup>1</sup>

- 61 pazienti su 75 con recidiva di GSGS post-trapianto renale sono stati trattati con TPE (con o senza Rituximab) con una remissione completa o parziale in 35 pazienti (57%)

# Glomerulosclerosi focale e segmentaria



Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 954–963  
doi: 10.1093/ndt/gfx214  
Advance Access publication 28 July 2017

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Treatment by immunoadsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort

Lise Allard<sup>1</sup>, Theresa Kwon<sup>2</sup>, Saoussen Krid<sup>3</sup>, Justine Bacchetta<sup>4</sup>, Arnaud Garnier<sup>5</sup>, Robert Novo<sup>6</sup>, Georges Deschenes<sup>2</sup>, Rémi Salomon<sup>3</sup>, Gwenaëlle Roussey<sup>7</sup> and Emma Allain-Launay<sup>7</sup>

➤ 12 pazienti pediatrici **IA con colonne di proteina A dello Stafilococco o anti-IgG**: 10 pazienti *responders* con una riduzione della proteinuria dopo 10 sessioni terapeutiche



A 3 mesi dalla IA, 2 pazienti erano in remissione e 8 sono diventati IA-dipendenti

# Glomerulosclerosi focale e segmentaria



- Il rationale dell'utilizzo della **LA** è basato sull'ipotesi che l'alterato metabolismo nella sindrome nefrosica risulta in un'ipercolesterolemia che crea un ambiente lipotossico che compromette la funzione podocitaria

**Dextran-Sulfate Plasma Adsorption Lipoprotein Apheresis in Drug Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients: Results From a Prospective, Multicenter, Single-Arm Intervention Study**

*Rupesh Raina<sup>1,2\*</sup>, Vinod Krishnappa<sup>2,3†</sup>, Cheryl Sanchez-Kazi<sup>4</sup>, Alejandro Quiroga<sup>5</sup>, Katherine E. Twombly<sup>6</sup>, Robert Mathias<sup>7</sup>, Megan Lo<sup>8</sup>, Ronith Chakraborty<sup>2</sup>, Shefali Mahesh<sup>9</sup>, Julia Steinke<sup>10</sup>, Timothy Bunchman<sup>11</sup> and Joshua Zaritsky<sup>12</sup>*



**LA** utilizzando membrane di cellulosa di dextran-solfato è approvata negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento nella sindrome nefrosica secondaria a GSFS post-trapianto negli adulti e nei bambini quando le terapia standard non sono efficaci o tollerate

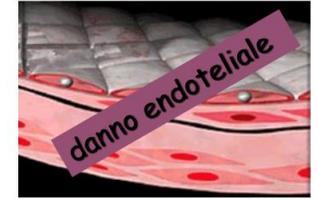
**Raina R, Krishnappa V. et al. Dextran-Sulfate Plasma Adsorption Lipoprotein Apheresis in Drug Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients: Results From a Prospective, Multicenter, Single-Arm Intervention Study. Front Pediatr. 2019 Dec 3;7:454.**

# Glomerulosclerosi focale e segmentaria



- 3 **TPE** o **IA** seguite da almeno 6 nelle seguenti 2-3 settimane (importante il timing precoce tra la diagnosi e l'avvio del trattamento)
- La **PROTEINURIA** è il parametro chiave per monitorare la risposta al trattamento e la riduzione della frequenza o l'interruzione del trattamento è personalizzata a seconda dell'andamento clinico e della proteinuria. Alcuni pazienti richiedono regimi prolungati settimanali o mensili per prevenire la ricomparsa della proteinuria
- **LA:** 2 trattamenti a settimana per 3 settimane seguite da 6 trattamenti/settimana. Nello studio POLARIS, descritto un tasso di risposta del 54% che è stato mantenuto nel 48% dopo 2 anni (Muso, 2015).

# Sindrome emolitico-uremica atipica



CONNELLY-SMITH ET AL. Journal of Clinical Apheresis ... ASFA WILEY | 233

### THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, COMPLEMENT MEDIATED

**Incidence:** 0.2 to 1.9 per million (all ages)

Indication	Procedure		Category	Grade
Factor H autoantibody	TPE		I	2C
Complement factor gene mutations	TPE		III	2C
# reported patients: >300	RCT	CT	CS	CR
Factor H autoantibody	0	0	8 (217)†	NA
Complement factor gene mutations*	0	1 (31)	25 (406)†	NA

\*Studies include some patients who were not tested or were tested and found negative for complement factor gene mutations; †one CS (Khandelwal, 2019) contributed Factor H autoantibody ( $N = 74$ ) and other patients included under complement factor gene mutations ( $N = 35$ ).

**Categoria I:** L'afèresi terapeutica è accettata come prima linea da sola o in associazione ad altre modalità di trattamento

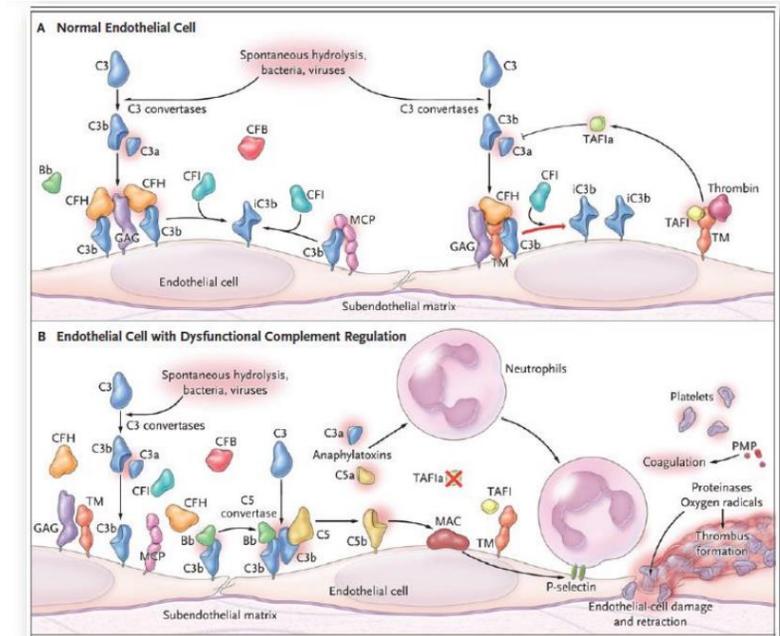
**Categoria III:** il ruolo dell'afèresi terapeutica non è stabilito

**Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, moderata evidenza



# Sindrome emolitico-uremica atipica

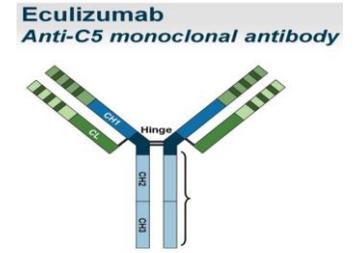
- La SEU atipica è una malattia multifattoriale associata ad un background genetico responsabile di una maggiore attivazione della via alterna del complemento ed a vari triggers ambientali
- Il background genetico condiziona la clinica, l'aggressività della malattia e la probabilità di recidiva post trapianto, rappresentando un importante ausilio nella corretta gestione del paziente soprattutto in fase di follow-up



Gene	Frequency of mutations	Native kidney outcome ESRD	Transplant kidney outcome Risk of recurrence
CFH	24–27%	52–65%	80–90%
MCP	5–9%	6–63%	15–20%
C3	2–8%	43–67%	40–50%
CFI	4–8%	17–83%	70–80%
CFB	<1–4%	70%	▲
THBD	5%	23%	▲
CFHR5	<1–4%	▲	▲
DGKE	<1%	▲	▲
CFHR	3–10%	▲	▲
FH Autoantibody	3–6%	▲	▲

\* Insufficient data, registry data pending.

# Sindrome emolitico-uremica atipica



- **Eculizumab** è raccomandato come prima linea terapeutica nelle CM-TMA
- Il rationale d'impiego della TPE è la sottrazione degli anticorpi anti-CFH e/o la supplementazione di fattori complementari normo-funzionanti
- L'utilizzo di TPE è raccomandato quando sono **in corso le indagini** di discriminare tra TTP ed altre forme di TMA o **se l'eculizumab non è disponibile**

# Sindrome emolitico-uremica atipica: TPE

- La TPE (1- 1.5 Volume di plasma) deve essere iniziata **entro le prime 24 ore** dalla **diagnosi di SEU atipica** e si è dimostrato che la plasmaferesi garantisce un miglior outcome (maggiore remissione e minori recidive) rispetto alla plasma infusione
- La durata del trattamento è basata sulle condizioni del paziente, sulla risposta e sulla disponibilità di eculizumab



Nonostante la debole evidenza, la TPE è raccomandata come prima linea nella CM-TMA con anticorpi anti-CFH identificati

# Vasculiti

Disease/condition	Indication	Procedure	Category	Grade	Page
Vasculitis, ANCA associated	Microscopic polyangiitis	TPE	III	1B	267
	Granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	1B	
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	2C	
Vasculitis, IgA	Crescentic rapidly progressive glomerulonephritis	TPE	III	2C	269
	Severe extra-renal manifestations	TPE	III	2C	
Cryoglobulinemia	Severe/symptomatic	TPE/DFPP	II	2A	135
		IA	II	2B	

Vasculite crioglobulinemica
 

# Vasculiti ANCA-associate

## VASCULITIS, ANCA-ASSOCIATED

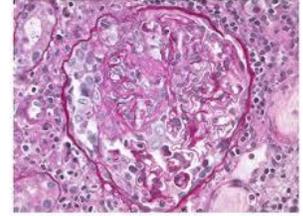
**Incidence:** 1 to 3/100,000/year (geographical, age, and ethnic differences)

Indication	Procedure	Category	Grade	
Microscopic polyangiitis	TPE	III	1B	
Granulomatosis with polyangiitis				
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	2C	
<b># reported patients: &gt;300</b>	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
	10 (1091)	5 (345)	NA	NA

- **Categoria III:** il ruolo dell'aferesi terapeutica non è stabilito
- **Grado di raccomandazione 1B:** Forte raccomandazione, moderata evidenza
- **Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, moderata evidenza



# Vasculiti ANCA-associate



- La terapia di **induzione** è una combinazione di **glucocorticoidi ad alte dosi** con **ciclofosfamide o rituximab** che porta alla remissione circa il 90% dei pazienti
- La TPE, per decenni, è stata inclusa come terapia aggiuntiva durante l'induzione nei pazienti con **coinvolgimento renale significativo e/o DAH**



# Vasculiti ANCA-associate

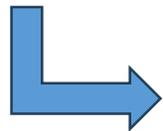
## Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies

CHARLES D. PUSEY, ANDREW J. REES, DAVID J. EVANS, D. KEITH PETERS,  
and C. MARTIN LOCKWOOD

*Departments of Medicine and Histopathology, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, London, England,  
United Kingdom*

RCT di 48 pazienti con RPGN anti-GBM negativi con Crs > 5.7 mg/dl con evidenza di miglioramento della funzionalità renale e indipendenza dalla dialisi

137 pazienti con vasculite ANCA e Crs > 5.8 mg/dl trattati con prednisolone orale + ciclofosfamide e:  
*7 plasma exchanges* versus metilpredisolone ev ad alto dosaggio (3000 mg)



riduzione del rischio di ESRD (dal 43% al 19%) ed eventi avversi severi e miglioramento del *patient survival* ad 1 anno

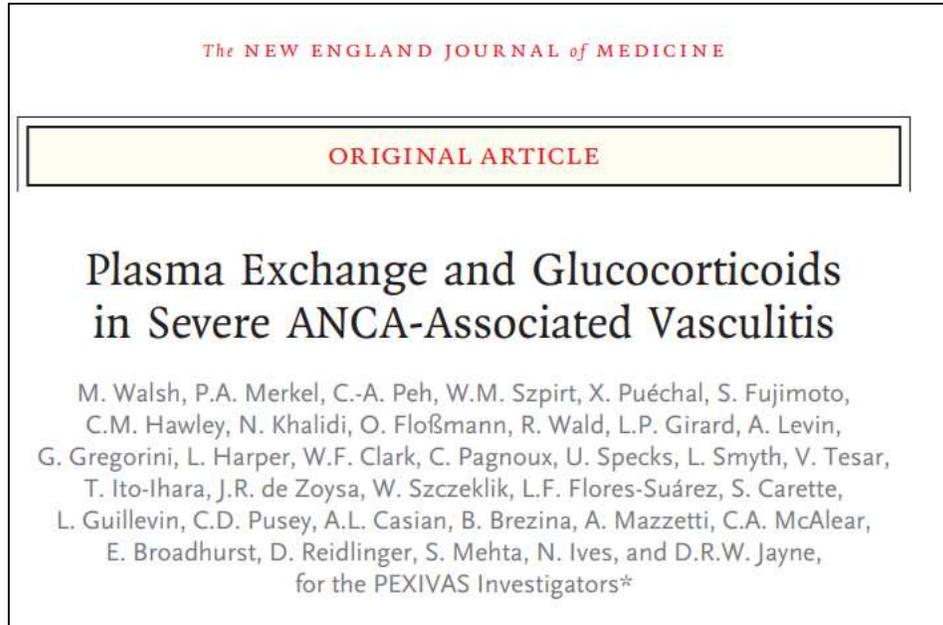
## Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W. Jayne,\* Gill Gaskin,† Niels Rasmussen,‡ Daniel Abramowicz,§ Franco Ferrario,|| Loic Guillevin,<sup>¶</sup> Eduardo Mirapeix,\*\* Caroline O.S. Savage,†† Renato A. Sinico,<sup>‡‡</sup> Coen A. Stegeman,†† Kerstin W. Westman,<sup>§§</sup> Fokko J. van der Woude,<sup>|||</sup> Robert A.F. de Lind van Wijngaarden,<sup>¶¶</sup> and Charles D. Pusey; on behalf of the European Vasculitis Study Group<sup>†</sup>

Pusey CD, Rees AJ et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991 Oct;40(4):757-63

Jayne DR, Gaskin G et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2180-8.

# Vasculiti ANCA-associate



**Follow-up di 2-7 anni**

RCT con arruolamento di 704 pazienti con AVV con eGFR < 50 ml/min e/o DAH

Terapia di induzione: boli steroidei ev e ciclofosfamide (orale o ev) o rituximab



60 mL/kg volume TPE  
+ regime steroideo a ridotto dosaggio

no TPE + regime steroideo a ridotto dosaggio

# Vasculiti ANCA-associate

ORIGINAL ARTICLE

## Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators\*

Among patients with severe ANCA-associated vasculitis, the use of plasma exchange did not reduce the incidence of death or ESKD. A reduced-dose regimen of glucocorticoids was noninferior to a standard-dose regimen with respect to death or ESKD.



Nell'analisi dei sottogruppi, non è emerso un beneficio statisticamente significativo della TPE neppure nei pazienti con DAH e Crs > 5.7 mg/dl anche se delle *reviews* successive hanno suggerito degli *outcomes* più favorevoli in questi pazienti

# Vasculiti ANCA-associate

Multicenter Study > J Am Soc Nephrol. 2022 Mar;33(3):628-637. doi: 10.1681/ASN.2021060771.

Epub 2022 Jan 24.

## **Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges**

Studio retrospettivo su 427 casi di AAV con conferma di severo coinvolgimento renale accertato biopticamente

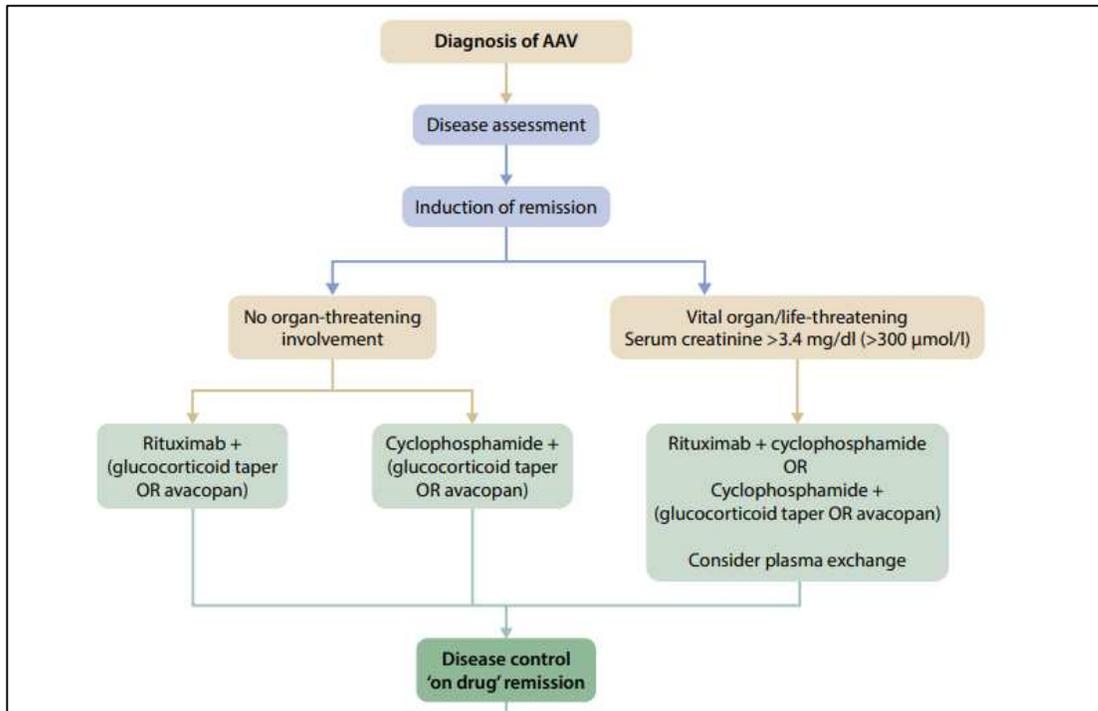
### **MODELLO PREDITTIVO**

TPE indicata nei casi di aumento rapidamente progressivo della creatinina sierica, Brix score elevato e Berden score crescentico sulla biopsia



necessari ulteriori studi affinché diventi un protocollo validato

# Vasculiti ANCA-associate



**Practice Point 9.3.1.9:** Consider plasma exchange for patients with SCr >3.4 mg/dl (>300 μmol/l), patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr, and patients with diffuse alveolar hemorrhage who have hypoxemia.

# Vasculiti ANCA-associate: TPE

- il numero medio di TPE (1- 1.5 Volume di plasma) è di 7 in un periodo di 14 giorni (sono state descritte fino a 12 TPE per ottenere un miglioramento nei pazienti con Crs > 5.7 mg/dl o in dialisi o DAH)
- la **TPE giornaliera** deve essere considerata nei casi di **DAH severa** con tapering dopo miglioramento clinico (in questi casi utilizzare il plasma)



# Vasculite IgA

## VASCULITIS, IgA

**Incidence:** 13 to 22/100,000/year with 1% developing rapidly progressive glomerulonephritis

Indication	Procedure		Category	Grade
Crescentic rapidly progressive glomerulonephritis Severe extra-renal manifestations*	TPE		III	2C
<b># reported patients:</b> <100	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
	0	0	9 (72)	24 (26)

\*Cerebritis or severe gastrointestinal bleeding.

- **Categoria III:** il ruolo dell'afèresi terapeutica non è stabilito
- **Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, moderata evidenza



# Vasculite IgA



- E' caratterizzata da una deposizione di complessi immuni IgA nei vasi (vasculite necrotizzante dei piccoli vasi) e nei tessuti di altri organi (tratto gastroenterico, a livello renale e del sistema nervoso centrale) con conseguente disfunzione
- E' la più comune vasculite sistemica nei bambini e si presenta con artralgie/artrite, dolore addominale, malattia renale, porpora che insorgono dopo un'infezione del tratto respiratorio
- Il coinvolgimento renale è segnalato in un quarto-metà dei casi
- Negli **adulti**, la presentazione clinica è più severa e la presenza di fibrosi interstiziale e glomerulosclerosi alla biopsia renale determina una prognosi peggiore ed una piccola percentuale di pazienti sviluppa disfunzione extra-renale che include manifestazioni cerebrali o sanguinamento intestinale severo

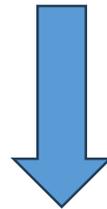
# Vasculite IgA: TPE

- Il trattamento include idratazione, riposo e controllo del dolore
- Nei pazienti con severo interessamento renale (*crescent IgAVN*) con sintomi severi di vasculite la terapia può anche includere **ciclofosfamide**, **azatioprina** o **ciclosporina** e **IVIG**

Il razionale dell'utilizzo della TPE è la rimozione di IgA1 contenenti complessi immuni o gli autoanticorpi IgG



Glomerulonefrite crescentica rapidamente progressiva



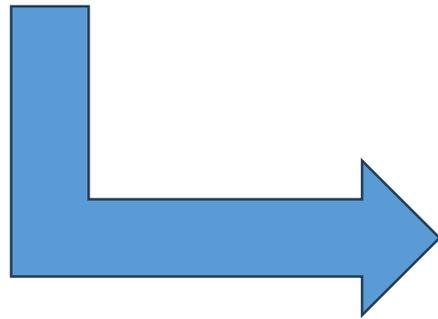
Manifestazioni severe del tratto gastrointestinale o cutaneo



Manifestazioni del sistema nervoso centrale (cerebriti)

# Vasculite IgA: TPE

- Nei casi più severi, sono indicate **TPE quotidiane** (1- 1.5 Volume di plasma) per un tempo variabile (4-11 sedute in 21 giorni) ed interruzione con la risoluzione dei sintomi
- Nella *CrelgAVN*, la durata può essere più lunga con interruzione del trattamento basata sul miglioramento della funzionalità renale



Valutare il **PLASMA** come liquido di sostituzione nei casi di severo sanguinamento

# Crioglobulinemia

## CRYOGLOBULINEMIA

**Incidence:** ~50% of patients with chronic hepatitis C virus

Indication	Procedure	Category	Grade	
Severe/symptomatic	TPE/DFPP	II	2A	
	IA	II	2B	
<b># reported patients:</b> >300	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
TPE	1 (59)	0	>10 (>200)	NA
IA	1 (17)	0	1 (4)	0

**Categoria II:** L'afèresi terapeutica è una terapia di seconda linea da sola o in associazione alla terapia standard (trattamento integrativo alla terapia principale)

**Grado di raccomandazione 2A:** debole raccomandazione, alta qualità di evidenza



# Crioglobulinemia

- La plasmaferesi è indicata principalmente nella crioglobulinemia attiva da moderata a grave con compromissione della funzionalità renale (glomerulonefrite membranoproliferativa), neuropatia periferica, artralgia e/o porpora ulcerosa
- E' da utilizzare nella fasi iniziali della malattia soprattutto nei casi con imminente coinvolgimento renale, per prevenire danni renali irreversibili e dovrebbe essere considerata un trattamento di emergenza

# Crioglobulinemia: TPE e DFPP

Multicenter Study > Transfus Apher Sci. 2018 Oct;57(5):639-645.

doi: 10.1016/j.transci.2018.06.005. Epub 2018 Jun 26.

## **Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients**

P Marson<sup>1</sup>, G Monti<sup>2</sup>, F Montani<sup>3</sup>, A Riva<sup>4</sup>, M T Mascia<sup>5</sup>, L Castelnovo<sup>2</sup>, D Filippini<sup>6</sup>,  
E Capuzzo<sup>7</sup>, M Moretto<sup>8</sup>, G D'Alessandri<sup>9</sup>, D Marenchino<sup>10</sup>, R Zani<sup>11</sup>, P Fraticelli<sup>12</sup>, C Ferri<sup>5</sup>,  
L Quartuccio<sup>13</sup>, G De Silvestro<sup>1</sup>, L Oreni<sup>4</sup>, P Accorsi<sup>14</sup>, M Galli<sup>15</sup>

- È il più ampio studio di coorte retrospettivo sull'utilizzo dell'afèresi su 159 pazienti con [vasculite crioglobulinemica](#) provenienti da [22 Centri Italiani](#)
- **TPE** e **DFPP** si sono confermate procedure sicure e hanno mostrato una risposta complessiva nel 77% dei pazienti con una buona risposta nel 52%

# Crioglobulinemia: IA



Research Article | [Full Access](#)

**Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia<sup>†</sup>**

Claudia Stefanutti , Antonio Vivencio, Serafina Di Giacomo, Giancarlo Labbadia, Fabio Mazza, Giovanna D'Alessandri, Pietro M. Ferraro, Cesare Masala

IA si è dimostrata efficace nel ridurre le crioglobuline nella **crioglobulinemia correlata al HCV**

# Crioglobulinemia: criofiltrazione

Clinical Trial > ASAIO J. 1995 Jul-Sep;41(3):M315-8. doi: 10.1097/00002480-199507000-00021.

## **Cryofiltration apheresis for treatment of cryoglobulinemia associated with hepatitis C**

G A Siami <sup>1</sup>, F S Siami, P Ferguson, W J Stone, M Zborowski

- Un'altra modalità di aferesi meno frequente utilizzata in questa malattia è la [criofiltrazione](#) che raffredda il plasma in un circuito extracorporeo, in continuo o con una procedura in due fasi per rimuovere le crioglobuline; il plasma rimanente viene riscaldato alla temperatura corporea prima di tornare al paziente
- La criofiltrazione è [meno efficiente](#) nel rimuovere le crioglobuline rispetto alla DFPP (ASFA 2023)

# Crioglobulinemia

- In acuto: 1 trattamento ogni 1-3 giorni (1- 1.5 Volume di plasma) per un totale di 3-8 sedute come terapia bridge prima di iniziare l'immunosoppressione
- In cronico: trattamenti settimanali o mensili nei pazienti che hanno risposto per evitare la ricorrenza di sintomi

Il CRIOCRITO non è un criterio dirimente per valutare la sospensione della plasmaferesi non essendo un marker di attività della malattia



# Lupus eritematoso sistemico

CONNELLY-SMITH ET AL.

Journal of  
Clinical Apheresis ... **ASEA** WILEY | 225

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**Incidence:** 0.3 to 31.5/100,000 person-years

Indication	Procedure		Category	Grade
Severe*	TPE		II	2C
# reported patients: >300	RCT	CT	CS	CR
	1 (20)	2 (108)	>10 (>200)	NA

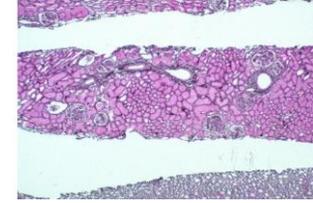
\*Refractory and/or organ failure= diffuse alveolar hemorrhage, thrombotic microangiopathy, hyperviscosity, cryoglobulinemia, cytopenias, severe neuropsychiatric involvement and catastrophic antiphospholipid syndrome.

**Categoria II:** L'afèresi terapeutica è una terapia di seconda linea da sola o in associazione alla terapia standard (trattamento integrativo alla terapia principale)

**Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, bassa evidenza



# Lupus eritematoso sistemico



- Goal della terapia: la sopravvivenza del paziente a lungo termine, la prevenzione del danno d'organo e la minimizzazione della tossicità terapeutica
- La prima linea terapeutica è l'**IDROSSICLOROCHINA** in tutti i pazienti e le terapie addizionali sono glucocorticoidi, methotrexate, azatioprina, ciclosporina e micofenolato mofetile



**Belimumab** e **Rituximab** nelle forma persistentemente attive, nei *flares* di malattia o nelle forme refrattarie alle terapie convenzionali



**Anifrolumab** nelle forme moderate/severe di LES

# Lupus eritematoso sistemico

- Il razionale dell'utilizzo della TPE era la rimozione degli anticorpi patogenetici e dei complessi immuni per il controllo della malattia

Clinical Trial > Lancet. 1983 Jan 1;1(8314-5):17-22. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91561-1.

## Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus

N Wei, J H Klippel, D P Huston, R P Hall, T J Lawley, J E Balow, A D Steinberg, J L Decker

20 pazienti con LES moderato trattati con 6 TPE in 2 settimane

86 pazienti con severa nefrite lupica:  
TPE (3 sedute x 4 settimane) + prednisone e ciclofosfamide  
versus ciclofosfamide e prednisone

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

Volume 326

MAY 21, 1992

Number 21

### A CONTROLLED TRIAL OF PLASMAPHERESIS THERAPY IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS

EDMUND J. LEWIS, M.D., LAWRENCE G. HUNSICKER, M.D., SHU-PING LAN, M.A., M.P.H.,  
RICHARD D. ROHDE, B.S., AND JOHN M. LACHIN, Sc.D., FOR THE LUPUS NEPHRITIS  
COLLABORATIVE STUDY GROUP\*

Wei N, Klippel JH et al. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. Lancet. 1983 Jan 1;1(8314-5):17-22.  
Lewis EJ, Hunsicker LG et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1992 May 21;326(21):1373-9

# Lupus eritematoso sistemico



Review

 Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus

OPEN ACCESS

Antonis Fanouriakis <sup>1</sup>, Nikolaos Tziolos, <sup>2</sup> George Bertias <sup>3,4</sup>,  
Dimitrios T Boumpas <sup>2,5,6,7</sup>

www.kidney-international.org KDIGO executive conclusions

**Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases**

Brad H. Rovin<sup>1</sup>, Sharon G. Adler<sup>2</sup>, Jonathan Barratt<sup>3</sup>, Frank Bridoux<sup>4</sup>, Kelly A. Burdge<sup>5</sup>, Tak Mao Chan<sup>6</sup>, H. Terence Cook<sup>7</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>8</sup>, Keisha L. Gibson<sup>9</sup>, Richard J. Glassock<sup>10</sup>, David R.W. Jayne<sup>11</sup>, Vivekanand Jha<sup>12,13,14</sup>, Adrian Liew<sup>15</sup>, Zhi-Hong Liu<sup>16</sup>, Juan M. Mejia-Vilet<sup>17</sup>, Carla M. Nester<sup>18</sup>, Jai Radhakrishnan<sup>19</sup>, ...

 OPEN

**The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults**

Caroline Gordon<sup>1,2,3</sup>, Maame-Boatemaa Amissah-Arthur<sup>1</sup>, Mary Gayed<sup>1,3</sup>, Sue Brown<sup>4</sup>, Ian N. Bruce<sup>5,6</sup>, David D'Cruz<sup>7</sup>, Benjamin Empson<sup>8</sup>,

- Nelle attuali Linee Guida (EULAR/ERA/EDTA/KDIGO), la TPE non è indicata nelle terapie di induzione o di mantenimento ma è menzionata nella **MALATTIA REFRATTARIA/CONTROINDICAZIONE ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE CONVENZIONALI**. Anche la **GRAVIDANZA** rientra in questo contesto
- La *British Society for Rheumatology* propone l'utilizzo della TPE (3-6 sedute) come terapia nei pazienti con **MALATTIA SEVERA e REFRATTARIA** (DAH, microangiopatia trombotica, iperviscosità, crioglobulinema, APS e severo coinvolgimento neuropsichiatrico)
- Ci sono dati esigui sull'utilizzo di IA e DFFP

Fanouriakis A, Tziolos N et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan 80(1):14-25.  
Rovin BH, Adler SG et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753-779  
Gordon C, Amissah-Arthur MB et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):e1-e45.

# APS CATASTROFICA

## CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

**Incidence:** ~5 cases per 10,000,000 persons per year; 584 patients in registry as of December 2021

Procedure	Category	Grade		
TPE	I	2C		
<b># reported patients:</b> 100 to 300	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
	0	0	8 (254)*	NA

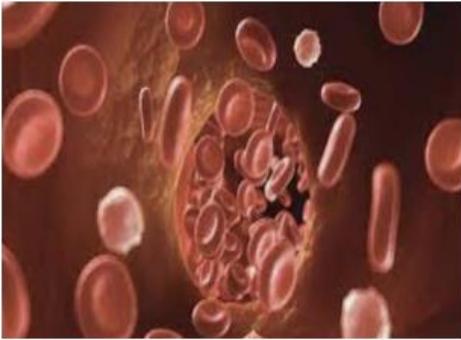
\*Includes registry data, which includes cases reported directly to the registry and/or published CRs and CS through December 2021 (López-Benjume, 2022) and additional subsequent published CS

**Categoria I:** L'aferesi terapeutica è una terapia di prima linea da sola o in associazione alla terapia standard

**Grado di raccomandazione 2C:** Debole raccomandazione, bassa o molto bassa evidenza



# APS CATASTROFICA



Tra gli episodi di CAPS gli anticorpi antifosfolipidi riscontrati sono stati:



LA 83%,  
aCL IgG 81%,  
aCL IgM 49%,  
anti- $\beta$ 2GPI IgG 78%  
anti- $\beta$ 2GPI IgM 40%



Altre caratteristiche di laboratorio: trombocitopenia (67%), schistociti sullo striscio di sangue periferico (22%)

**Razione al trattamento aferetico:** l'esatto meccanismo del beneficio del TPE nelle CAPS non è noto, sebbene la **rimozione degli anticorpi antifosfolipidi, delle citochine, del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  e del complemento svolga probabilmente un ruolo importante**

# APS CATASTROFICA

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16: 1656–1664

DOI: 10.1111/jth.14192

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

### McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome

K. LEGAULT,\* H. SCHUNEMANN,\* C. HILLIS,\* C. YEUNG,\* E. A. AKL,\*\* M. CARRIER,‡  
R. CERVERA,§ M. CROWTHER,\* F. DENTALI,¶ D. ERKAN,\*\* G. ESPINOSA,§ M. KHAMASHTA,††  
J. J. MEERPOHL,‡‡ K. MOFFAT,\*§§ S. O'BRIEN,¶¶ V. PENGO,\*\*\* J. H. RAND,\*\*  
I. RODRIGUEZ PINTO,††† L. THOM‡‡‡ and A. IORIO\* 

\*McMaster University, Hamilton, Canada; †American University of Beirut, Beirut, Lebanon; ‡University of Ottawa, Ottawa, Canada;  
§University of Barcelona, Barcelona, Spain; ¶Insubria University, Insubria, Italy; \*\* Weill Cornell Medicine College, New York, USA;  
††King's College London, London, UK; ‡‡Cochrane Germany, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of  
Freiburg, Freiburg, Germany; §§Hamilton Regional Laboratory Medicine Program, Hamilton, Canada; ¶¶Nationwide Children's Hospital,  
Columbus, USA; \*\*\*University of Padova, Padua, Italy; †††Hospital Clinic, Barcelona, Spain; and ‡‡‡Oxford, UK

- L'approccio terapeutico raccomandato è costituito dall'utilizzo di anticoagulanti, corticosteroidi, TPE e/o IVIG con riduzione della mortalità dal 75 % al 29%
- Altre opzioni terapeutiche sono state proposte nei casi refrattari o recidivanti: **ciclofosfamide**, **rituximab** ed **eculizumab**

Legault K, Schunemann H et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018 Aug;16(8):1656-1664.

# APS CATASTROFICA: TPE

- 1 TPE (giornaliera/a giorni alterni) per 3-5 giorni per 1-3 settimane (1– 1.5 Volume di plasma)
- Plasma: permetterebbe il rimpiazzo degli anticoagulanti naturali l'antitrombina e le proteine C e S
- Albumina: può prevenire l'effetto benefico dell'anticoagulazione con eparina, a meno che i livelli di antitrombina e di anticoagulazione con eparina non siano adeguati per cui è indispensabile il monitoraggio di laboratorio (Marson, 2008)
- Una **COMBINAZIONE di plasma e albumina** può fornire il beneficio necessario della TPE e ridurre al minimo gli effetti collaterali potenzialmente gravi e indesiderati derivanti da un'eccessiva esposizione al plasma

# RIGETTO ANTICORPO-MEDIATO (AMR) e DESENSIBILIZZAZIONE

CONNELLY-SMITH ET AL.

Journal of Clinical Apheresis ... ASEA WILEY | 257

## TRANSPLANTATION, KIDNEY, ABO COMPATIBLE

**Incidence:** AMR ~10%, ~40% with desensitization; HLA sensitization ~30%

Indication	Procedure		Category	Grade
Antibody-mediated rejection	TPE/IA		I	1B
Desensitization/prophylaxis, living donor				
<b># reported patients: &gt;300</b>	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
Antibody-mediated rejection	3 (61)	11 (507)	NA	NA
Desensitization/prophylaxis, living donor	0	6 (583)	NA	NA

AMR = antibody-mediated rejection; HLA = human leukocyte antigen; LD = living donor.

**Categoria I:** L'afèresi terapeutica è accettata come prima linea da sola o in associazione ad altre modalità di trattamento

**Grado di raccomandazione 1B:** Forte raccomandazione, moderata evidenza



# RIGETTO ANTICORPO MEDIATO (AMR)



- Il trattamento più utilizzato nell'AMR è costituito da TPE + IVIG con o senza Rituximab
- I *Clinical trials* hanno dimostrato una migliore sopravvivenza del *graft* nell'AMR trattato con TPE + IVIG o TPE + Rituximab rispetto all'utilizzo della TPE o delle IVIG da sole

American Journal of Transplantation 2009; 9: 1099-1107  
Wiley Periodicals Inc.

© 2009 The Authors  
Journal compilation © 2009 The American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02591.x

**Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/  
Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment  
of Antibody-Mediated Rejection**

C. Lefaucheur<sup>a,\*</sup>, D. Nochy<sup>b</sup>, J. Andrade<sup>a,c</sup>,  
J. Verine<sup>d</sup>, C. Gautreau<sup>c</sup>, D. Charron<sup>c,e</sup>, G. S. Hill<sup>b</sup>,  
D. Glotz<sup>a,e</sup> and C. Suberbielle-Boissel<sup>c</sup>

Received 24 October 2008, revised 27 January 2009 and  
accepted for publication 28 January 2009

12 pazienti trattati con IVIG e 12 trattati con IVIG + Rituximab + TPE:  
miglioramento della sopravvivenza del *graft* (a 36 mesi 92 % versus  
50 %) e ridotti livelli di DSA post-trapianto con IVIG + Rituximab + TPE

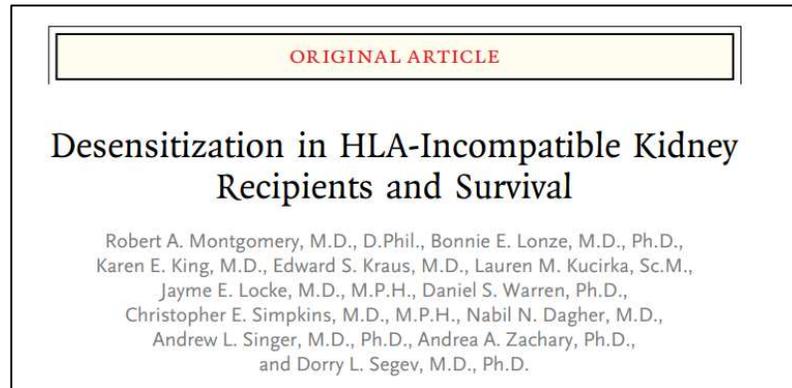
# RIGETTO ANTICORPO MEDIATO (AMR)

- Gli attuali schemi di trattamento che includono TPE determinano un tasso di sopravvivenza del *graft* del 70% to 80% (90% nei *Reports* con TPE, IVIG e Rituximab)
- Nell'AMR, i DSA e gli anticorpi non-HLA possono essere rimossi con TPE, DFPP ed IA
- 5-6 **TPE giornaliera** o **a giorni alterni** (1-1.5 Volume di plasma), con monitoraggio della funzionalità renale, dei DSA e dei livelli di anticorpi non-HLA



# DESENSIBILIZZAZIONE

- I protocolli di desensibilizzazione includono **IVIG, TPE/IA, rituximab ± altri immunodepressori** per ridurre il titolo anticorpale al di sotto di un determinato MFI cut-off o per convertire un *flow crossmatch* positivo prima del trapianto



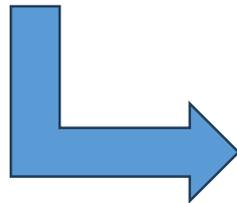
Studio multicentrico sull'utilizzo di TPE + immunoglobuline a basso dosaggio per desensibilizzare 211 pazienti con conseguente deplezione degli anticorpi *donor-specific* anti-HLA



maggior tasso di sopravvivenza a 1, 3, 8 anni post-trapianto in riceventi da donatori incompatibili confrontati con pazienti che non hanno effettuato il trapianto o quelli in lista d'attesa per un trapianto da donatore cadavere

# DESENSIBILIZZAZIONE

- Nei protocolli di desensibilizzazione, è indicata la **TPE perioperatoria quotidiana o a giorni alterni** (1-5 sedute) fino a negativizzazione del *flow crossmatch*
- La TPE deve essere proseguita nel periodo post-operatorio (minimo 3 sedute); i trattamenti successivi devono essere valutati in base al rischio di AMR ed al titolo dei DSA



Valutare il **PLASMA** come liquido di sostituzione nel periodo peri-operatorio

# TRAPIANTO ABO INCOMPATIBILE

CONNELLY-SMITH ET AL.

Journal of  
Clinical Apheresis ... ASEA WILEY | 259

## TRANSPLANTATION, KIDNEY, ABO INCOMPATIBLE

**Incidence:** rare

Indication	Procedure		Category	Grade
Desensitization, living donor	TPE/IA		I	1B
Antibody mediated rejection	TPE/IA		II	1B
# reported patients: >300	RCT	CT	CS	CR
	0	13 (4814)	NA	NA

**Categoria I:** L'afèresi terapeutica è accettata come prima linea da sola o in associazione ad altre modalità di trattamento

**Categoria II:** L'afèresi terapeutica è una terapia di seconda linea da sola o in associazione alla terapia standard (trattamento integrativo alla terapia principale)

**Grado di raccomandazione 1B:** Forte raccomandazione, moderata evidenza



# TRAPIANTO ABO INCOMPATIBILE

- Nel trapianto ABO incompatibile, la presenza di **isoagglutinine** nel sangue del ricevente contro gli antigeni A e/o B del gruppo sanguigno del donatore determinerebbe un **rigetto anticorpo mediato o un rigetto iperacuto** con perdita precoce del *graft*
- Gli attuali schemi di trattamento nel trapianto ABO incompatibile includono farmaci che determinano una deplezione di cellule B (rituximab), IVIG, terapie immunodepressive (tacrolimus, micofenolato mofetile, prednisone, ATG, ciclosporina, basiliximab) e la rimozione delle isoagglutinine (TPE, IA o DFPP)

## John Hopkins group of Robert Montgomery

- ✓ Pre-operatively, anti-A/B ab removed using plasmapheresis, 4-5 sessions aiming for pre-op ABO ab titre of <1:16.
- ✓ After each pre-op session, CMV hyperimmune globulin at 100 mg/kg
- ✓ After achieving a pre-tx A/B-ab titre of <1: 16, 1 or 2 days prior to transplantation, a single dose of rituximab was given at 375 mg/kg
- ✓ Start pre-op tacrolimus, MMF
- ✓ Start post-tx Daclizumab and prednisolone
- ✓ Post-op 3 plasmapheresis/CMVIg sessions on days 1, 3 and 5.

# TRAPIANTO ABO INCOMPATIBILE

- **Aferesi giornaliera** o **a giorni alterni** (1-1.5 Volume di plasma per TPE- 1.5-2.5 Volume di plasma per IA)
- La durata del trattamento è variabile e deve essere proseguita fino a quando il titolo delle isoagglutinine non scende al di sotto di un determinato *cut-off* (tra 1:8 e 1:32)
- Il liquido di sostituzione per la TPE è albumina e/o plasma (compatibile sia con il donatore che con il ricevente) in relazione ai parametri coagulatori ed alle tempistiche dell'intervento chirurgico

# Intossicazioni ed overdose di farmaci



CONNELLY-SMITH ET AL. *Journal of Clinical Apheresis* ... ASE | WILEY | 101

### ACUTE TOXINS, VENOMS AND POISONS

**Incidence:** rare

Indication	Procedure	Category	Grade	
Mushroom poisoning	TPE	II	2C	
Envenomation	TPE	III	2C	
Other*	TPE/RBC exchange	III	2C	
<b># reported patients: &gt;300</b>	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
Mushroom poisoning	0	1 (23)	>10 (>200)	NA
Envenomation	1 (29)	1 (45)	>10 (>200)	NA
Other*	0	0	>10 (>200)	NA

\*Includes drug overdose, poisoning, mechanical hemolysis and methemoglobinemia.

**Categoria II:** L'afèresi terapeutica è una terapia di seconda linea da sola o in associazione alla terapia standard (trattamento integrativo alla terapia principale)

**Categoria III:** il ruolo dell'afèresi terapeutica non è stabilito

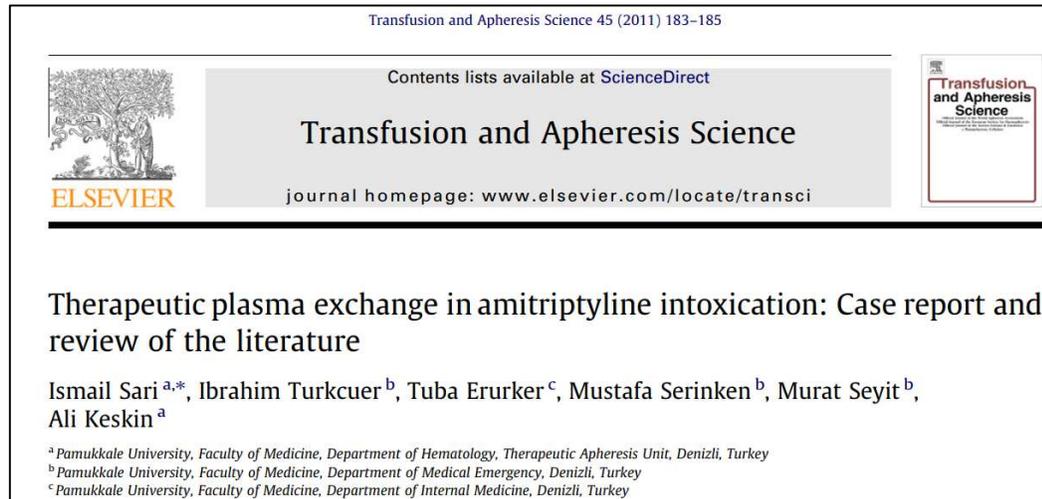
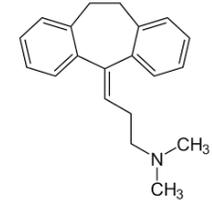
**Grado di raccomandazione 2C:** debole raccomandazione, bassa evidenza

# Intossicazioni ed overdose di farmaci



- L'uso dell'aferesi terapeutica in corso di avvelenamento acuto è giustificato se la tecnica è in grado di rimuovere almeno il 30 % della sostanza tossica
- L'aferesi terapeutica è forse la tecnica più semplice ed è indicata in caso di **intossicazione con farmaci o veleni non rimuovibili con la dialisi** poiché massimamente legati alle proteine plasmatiche (>80%) o caratterizzati da un basso volume di distribuzione (1 L/Kg)

# Overdose di farmaci: amitriptilina



Tricyclic antidepressants are widely used in the treatment of psychiatric disorders and they are known to be more toxic than other antidepressants [5,6]. The rate of antidepressant intoxication is approximately 4% of all drug poisonings. Furthermore, the overall death rate of antidepressant associated poisoning is 0.25% being the fifth most frequently encountered cause of drug poisoning related death [7]. In Turkey, however, the intoxication rate due to antidepressants is between 9.6% and 34% [8–12].

Transfusion and Apheresis Science 45 (2011) 183–185

- L'amitriptilina ha un **elevato legame con le proteine plasmatiche** e la dialisi o l'emoperfusione non sono efficaci per la rimozione di questa molecola
- L'aferesi può essere utilizzata in casi che non rispondono ad altre terapia in quanto in grado di **ridurre le concentrazioni plasmatiche del 63%** e può essere considerato un trattamento salvavita in caso di scarsa risposta alla terapia convenzionale

# Intossicazione da funghi



*Therapeutic Apheresis*  
4(4):308-312, Blackwell Science, Inc.  
© 2000 International Society for Apheresis

## Plasmapheresis in the Treatment of *Amanita Phalloides* Poisoning: II. A Review and Recommendations

\*S. Jander, †J. Bischoff, and ‡B.G. Woodcock

\*Medizinische Klinik, Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam; †Praxis für  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Potsdam; and ‡Institut für Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinik, Frankfurt am Main, Germany

*Amanita phalloides* poisoning is the most common cause of lethal mushroom poisoning (lethality >20% in adults, >50% in children). However, there is no standard treatment strategy and no antidote against the ensuing hepatic failure.

- Un **utilizzo tempestivo** dell'aferesi terapeutica (**12-36 ore dall'ingestione**) è in grado di ridurre la mortalità associata all'avvelenamento da *Amanita Phalloides* o funghi contenenti Amatossina di circa il 19%
- L' Amanitina è anche rimossa con l'emodialisi ma una seduta deve durare almeno 6 ore e l'efficacia della rimozione non è stata uniformemente dimostrata a causa dell'elevato legame della tossina alle proteine plasmatiche
- Il numero di sedute di aferesi terapeutica in caso di avvelenamento da *A. Phalloides* è guidato dall'andamento degli enzimi epatici

# Conclusioni



## Nephrology

- FSGS
- IgA Nephropathy
- Vasculitis

## Hepatology

- Acute on Chronic Liver Failure
- Acute liver failure
- Hyperbilirubinemic states

## Toxicology

- Intoxication
- Poisoning

## The neph

The ultimate goal of a ne

## TRANSPLANTATION

- Ab-mediated reject
- ABO incompatible

## Purification techniques

Nephrologists manage A  
continuous and intermitt  
other extracorporeal ther

- Nephrologists are special

## Neurology

- Myasthenia gravis
- Guillain-Barré Syndrome
- Multiple sclerosis

## Hematology

- Myeloma
- Tumor lysis syndrome

## her extract

and provide lif  
nt Therapy

## INTENSIVE CARE UNIT

- REFRACTORY SEPTIC SHOCK
- VASOPLEGIC SHOCK
- Toxic shock syndrome, etc

## Internal Medicine

- Familial Hypercholesterolemia
- Lp(a) hyperlipoproteinemia
- Cryoglobulinemia
- Peripheral vascular disease
- Hyperviscosity syndrome
- Vasculitis
- SLE

