

Le tecniche di aferesi per il trattamento dell'iperbilirubinemia nell'unità di nefrologia

Articoli originali

Emanuela de Pascale¹, Gaia Marinelli¹, Pietro Iulianiello², Rossana Matrisciano², Davide Viggiano², Corrado Pluvio¹

1 AORN dei Colli, "D. Cotugno" Hospital, Department of Dialysis with Hepatic-Infective Complications, via L. Bianchi, 80131, Naples, Italy

2 Department of Translational Medical Sciences, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples



Corrado Pluvio

Corrispondenza a:

Prof. Davide Viggiano

UON Nefrologia e dialisi

Dip. Scienze mediche traslazionali

Università della Campania, Napoli

Email: davide.viggiano@unicampania.it

ABSTRACT

L'aferesi terapeutica è una metodica ematologica e nefrologica importante per le patologie con alterazione della composizione del plasma. Trova, inoltre, indicazione per la rimozione delle molecole legate a proteine, come la bilirubina. Esistono diverse tecniche in grado di rimuovere tali composti, come il sistema di adsorbimento molecolare a circolazione extracorporea (MARS), lo scambio di plasma (PEX) e l'adsorbimento e perfusione di plasma (PAP). In questo lavoro riportiamo la nostra esperienza nel diretto confronto tra MARS, PEX e PAP, dato che le linee guida attuali non specificano quale metodo sia il più appropriato e in quali circostanze debba essere usato.

La scelta della tecnica non può basarsi sulla concentrazione desiderata di bilirubina plasmatica, poiché, secondo la nostra esperienza, queste tre tecniche mostrano risultati simili con un outcome finale simile (exitus). Infatti, PAP, PEX e MARS riducono significativamente i livelli di bilirubina, ma il grado di riduzione non è differente fra le tre. Inoltre, le tre tecniche non differiscono nel tasso di cambiamento della colinesterasi, mentre si è riscontrata una minore riduzione delle transaminasi epatiche mediante PAP. Considerata la presenza di emodialisi durante la MARS, tale tecnica dovrebbe essere preferita nel caso di coinvolgimento renale oltre a quello epatico (sindrome epato-renale con iperbilirubinemia). La PAP ha il vantaggio di essere semplice e dal costo limitato. La PEX rimane una opzione quando non sia disponibile il sistema PAP in emergenza, ma deve essere valutato il rischio derivante dall'uso di emoderivati (plasma e albumina).

PAROLE CHIAVE: sistema di adsorbimento molecolare a circolazione extracorporea, MARS, scambio di plasma, PEX, adsorbimento e perfusione di plasma (PAP), plasma exchange

Introduzione: inquadramento storico

La gialla discolorazione della pelle e occhi, lo yearkon ebraico, è una dei mali che la Bibbia riporta qualora non si ascolti la voce di Dio (Deuteronomio 28, 21). Già nel 500 a.C. se ne riconosce la causa nella ostruzione o costipazione del fegato, come riportato dal medico bizantino Alessandro di Tralles, e, infatti, la bile gialla è uno dei quattro umori identificati da Ippocrate di Cos (morto nel 377 a.C.).

Verso la fine del 1800 lo sviluppo di tecniche biochimiche applicate alla clinica porta alla identificazione della bilirubina (fra gli altri anche Virchow diede importanti contributi).

Nel 1933 Zimmermann e Yannet scoprono che il Kernicterus (una degenerazione dei gangli della base in corso di ittero, descritta da Christian Georg Schmorl nel 1904 e prima da Johannes Orth nel 1875) è causato dalla deposizione di bilirubina a livello cerebrale [1].

La bilirubina è lipofila, può attraversare la barriera emato-cerebrale. Gerard Odell nel 1959 [2] e poi il celebre Gilbert nel 1973 [3] dimostrano allora che l'albumina plasmatica riduce i livelli plasmatici di bilirubina grazie a un potente legame fra i due.

Nonostante la coeva introduzione della emodialisi, queste tecniche non si presentano come utili a rimuovere la bilirubina, proprio a causa del forte legame con la albumina, e solo la dialisi peritoneale presenta di una qualche utilità al proposito nei lontani anni '60 [4].

Nei primi anni '50 un biochimico dell'Università di Harvard (Boston), Edwin Cohn, usando un pool di plasma umano, sviluppò una procedura su larga scala per la purificazione dell'albumina come alternativa al plasma liofilizzato per i soldati feriti. La "centrifuga di Cohn" fu, di fatto, un antenato della plasmaferesi [5].

La plasmaferesi con scambio di plasma (PEX) fu immediatamente usata come metodica chiave per rimuovere l'eccesso di bilirubina. Tuttavia al giorno d'oggi abbiamo altre due tecniche alternative, che non usano plasma: il sistema di adsorbimento molecolare a circolazione extracorporea (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS), e l'adsorbimento e perfusione di plasma (Plasma Adsorption Perfusion, PAP). Sfortunatamente non esistono linee guida che aiutino il nefrologo o l'ematologo nella scelta fra le tre tecniche in caso di iperbilirubinemia (Figura 1).

La tecnica MARS è un sistema di supporto per il fegato che usa un dialisato ricco in albumina per facilitare la rimozione di tossine legate alla stessa. Pertanto, il sistema presenta un circuito ematico che spinge il sangue su un filtro a membrana (MARS Flux dialiser) con la peculiarità di avere, come dialisato, una soluzione di albumina al 20% che "cattura" la bilirubina. Allo scopo di rigenerare il dialisato, questo viene fatto passare in sequenza su 1) una colonna da dialisi standard 2) una colonna di carbone attivo, 3) una resina a scambio anionico, per poi tornare al filtro MARS. La colonna da dialisi standard ha un suo separato circuito di dialisato standard per eliminare sostanze diffusibili in acqua (Figura 1). Il sistema MARS è più complesso rispetto alla PEX e PAP, perché prevede due sistemi di dialisi a cascata, uno per il filtro MARS, necessario ad allontanare la bilirubina dal sangue verso il dialisato di albumina, ed uno per purificare la stessa soluzione di albumina.

La tecnica PEX è considerevolmente più semplice: il sangue del paziente in circolazione extracorporea viene spinto su un sistema di separazione del plasma (a cartuccia o per centrifugazione), il plasma viene sostituito da plasma o albumina fresca, e riunito alla porzione corpuscolata prima di restituire al paziente (Figura 1).

La tecnica PAP, infine, ha in comune con la PEX il sistema di separazione del plasma. Tuttavia, questo ultimo, invece di essere eliminato viene rigenerato su una speciale colonna adsorbente in grado di preadsorbire la bilirubina. Il plasma depurato viene quindi riunito alla parte corpuscolata e restituito al paziente (Figura 1).

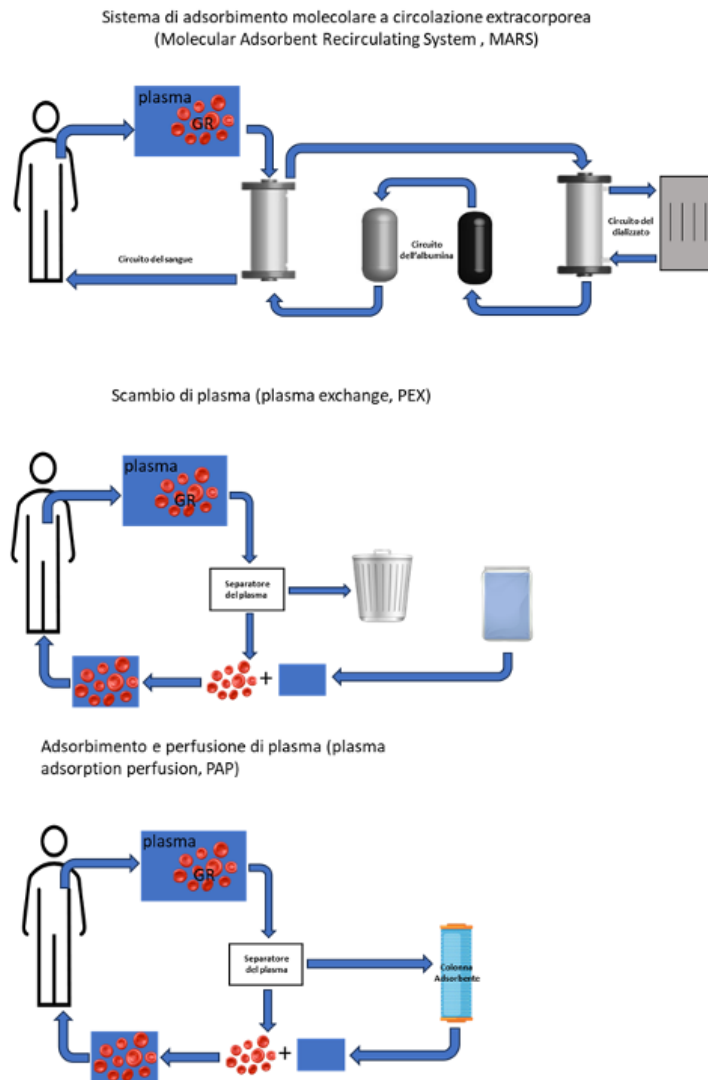


Figura 1. Rappresentazione schematica delle principali tecniche aferetiche usate in caso di iperbilirubinemia.

Lo stato dell'arte

L'alta mortalità associata all'insufficienza epatica è stata attribuita all'accumulo di numerosi metaboliti tra cui acidi biliari e bilirubina. Queste molecole, normalmente rimosse dal fegato, possono portare alla disfunzione di numerosi organi e apparati come il cervello, portando all'encefalopatia epatica, il rene, con la sindrome epato-renale, e nei casi più gravi alla disfunzione d'organo multipla.

Anche se è improbabile che la rimozione della bilirubina possa influenzare l'insorgenza dell'insufficienza epatica, limitare la iperbilirubinemia può essere utile nel prevenire la disfunzione di altri organi e in generale può essere utilizzata come indice di rimozione di altre tossine legate a proteine, tra cui gli acidi biliari. Infatti, in alcune condizioni la bilirubina può divenire un metabolita tossico e occorre rimuoverlo. I neonati, in particolare, sono a maggior rischio di danno da iperbilirubinemia poiché la barriera emato-encefalica non è ancora formata e la bilirubina può causare una degenerazione dei nuclei della base (kernittero) [6].

Negli adulti, invece, gli effetti sul cervello sono più lievi e sono stati descritti solo alcuni disordini psicotici transitori [7] ma l'iperbilirubinemia può causare comunque un danno renale (calcoli biliari,

necrosi tubulare acuta) [8]. Elevati livelli ematici di bilirubina sono accompagnati da un aumentato rischio di morte [9].

Pertanto, le metodiche per la riduzione della bilirubina possono essere utili sia per diminuire il rischio di danno d'organo e sia come marker indiretto dell'efficienza di eliminazione di altre tossine legate alle proteine [10].

Sfortunatamente però la bilirubina, gli acidi biliari e altri tossici sono legati strettamente all'albumina e quindi non possono essere rimossi con la emodialisi tradizionale o con l'emofiltrazione.

Tuttavia la rimozione della bilirubina può essere aumentata fino a sei volte se si aggiunge albumina al dialisato come binder [11]. Questo principio è dietro a numerosi sistemi di dialisi extracorporea di albumina (ECAD), studiati per ridurre i fattori tossici endogeni legati all'albumina e quindi per agire come terapia "ponte" fino al trapianto di fegato [12].

Le tecniche di aferesi per la iperbilirubinemia

Numerose sono le tecniche di plasmferesi, il confronto tra queste diverse metodiche è di fondamentale importanza per determinare quale approccio sia più appropriato in determinate condizioni cliniche. I criteri di valutazione includono l'efficacia nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici, la velocità di esecuzione, la sicurezza e i costi. Nel presente report, esamineremo criticamente e compareremo le diverse tecniche di plasmferesi, analizzando i vantaggi e gli svantaggi di ciascuna [13].

Il sistema MARS è una tecnica di aferesi terapeutica utilizzata per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica acuta o cronica. Questo sistema si basa sulla rimozione selettiva di sostanze tossiche o metabolicamente indesiderate dal flusso sanguigno attraverso un processo di adsorbimento molecolare. È stato sviluppato nel 1993 e comprende tre compartimenti o circuiti: 1) il circuito del sangue, basato su un accesso veno-venoso (catetere a doppio lume) ad alto flusso, dialisato non albumina permeabile che incontra albumina sierica umana, 2) un sistema formato da due colonne di assorbimento (un filtro al carbone e uno scambiatore di anioni in serie) per rigenerare l'albumina del dialisato dopo che essa ha assorbito le tossine dal sangue del paziente; 3) un circuito simile a quello per l'emodialisi standard per rimuovere le tossine idrosolubili; l'albumina pulita è poi fatta ricircolare verso la membrana semi-permeabile a contatto con il sangue del paziente [14, 15]. Il vantaggio della MARS è l'assenza dell'esposizione a plasma o albumina esogena e quindi un basso rischio di allergie e infezioni. Il sistema MARS offre diversi vantaggi rispetto alle modalità di emodialisi convenzionali. Poiché si concentra specificamente sulla rimozione delle sostanze tossiche legate al metabolismo delle proteine, può essere particolarmente efficace nel migliorare la funzionalità epatica e ridurre i sintomi associati all'insufficienza epatica. Inoltre, il sistema MARS può contribuire a migliorare la clearance della bilirubina, riducendo il rischio di complicazioni legate all'iperbilirubinemia. Tuttavia, è importante notare che il sistema MARS non è una cura definitiva per l'insufficienza epatica, ma è da considerarsi come un'opzione terapeutica complementare che può fornire un supporto temporaneo alla funzionalità epatica compromessa, consentendo al fegato di recuperare o di essere sottoposto a un trapianto [15, 17]. Tale sistema è abbastanza complesso, con tempi di set up lunghi ed è una procedura costosa, con un costo medio di 2000 € per 7 ore di trattamento.

La metodica PEX consiste nella rimozione dell'albumina satura di bilirubina e sostituzione con albumina fresca, non legata alla bilirubina, attraverso un separatore plasmatico. La procedura può anche favorire la rimozione di fattori infiammatori e contribuire a migliorare la risposta del sistema immunitario. La frequenza e il numero di trattamenti necessari possono variare a seconda della

condizione specifica del paziente e della risposta al trattamento. Nonostante la PEX possa offrire benefici terapeutici, è importante considerare anche i potenziali rischi e complicazioni associati alla procedura. Alcuni effetti collaterali possibili includono ipotensione, disordini elettrolitici, reazioni allergiche e complicanze legate all'accesso vascolare. Il suo vantaggio è la sua semplicità, dato che richiede solo una colonna di separazione del plasma e poi la reinfusione di albumina esogena al posto di quella rimossa dal paziente. Tuttavia la quota di albumina umana richiesta rende la tecnica costosa ed espone il paziente a possibili reazioni da prodotti ematici. Un altro svantaggio è che i fattori della coagulazione sono persi se l'albumina è selezionata come sostituto del plasma estratto dal paziente; inoltre anche i farmaci sono di solito eliminati dal flusso sanguigno dopo il trattamento.

La PAP è una tecnica di aferesi terapeutica che sfrutta una colonna bilirubino-assorbente. La PAP è stata definita, negli ultimi 15 anni, come trattamento per l'iperbilirubinemia in molte condizioni come nel pre-trapianto di fegato o nel post-trapianto, nella insufficienza epatica cronica [18] e nella cirrosi cardiaca. Durante la procedura di PAP, il sangue del paziente viene prelevato attraverso un accesso venoso e viene fatto passare attraverso un dispositivo chiamato adsorber. L'adsorbente è costituito da una serie di membrane o materiali porosi a elevata capacità di adsorbimento, in grado di legare e rimuovere specifiche sostanze tossiche dal flusso sanguigno.

Durante il passaggio del sangue attraverso l'adsorber, le sostanze nocive, come la bilirubina, gli acidi biliari e altre tossine legate alle proteine, vengono adsorbite e rimosse dal sangue. Il sangue purificato viene quindi restituito al paziente attraverso un circuito di ricircolo.

Il vantaggio principale della PAP è la sua semplicità: il plasma è separato su una prima colonna e poi filtrato su una colonna che lega la bilirubina prima della reinfusione nel paziente. Inoltre non richiede plasma esogeno o infusione di albumina pertanto è più conveniente economicamente rispetto al PEX. Inoltre, permette di preservare i fattori della coagulazione e i farmaci. La colonna permette di trattare ampi volumi plasmatici (fino a 7 litri) con un'efficiente rimozione della bilirubina.

C'è comunque scarsità di informazioni su quale sia la tecnica ottimale per la rimozione della bilirubina e non ci sono studi sulla diretta comparazione tra MARS, PEX e PAP.

Analisi degli outcome e dei costi

Secondariamente alla complessità delle funzioni epatiche, la creazione di un sistema di supporto del fegato che possa simulare un fegato artificiale è stata meno di successo rispetto alle terapie sostitutive degli altri organi. Ci sono due principali categorie di malattie in cui questi sistemi di supporto del fegato possono essere utili:

- 1) nel trattamento della malattia epatica reversibile, in cui il sistema può garantire tempo per il recupero e la rigenerazione dell'organo,
- 2) nel management della malattia epatica irreversibile in cui l'aferesi può essere usata come ponte fino al trapianto o per controllare i sintomi come il prurito in pazienti non candidabili a trapianto.

A tal riguardo, la MARS sembra possedere una capacità di detossificazione più ampia rispetto alla PAP e alla PEX. Tuttavia, nello studio RELIEF non è stato riscontrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza, nonostante un miglioramento fisiologico [19]. Le ragioni di ciò sono in parte legate alla nostra incompleta comprensione della fisiopatologia epatica, che si traduce in un'insufficienza multiorgano e, alla fine, nel decesso del paziente. Tuttavia, poiché la bilirubina e i sali biliari sono tossici sotto molti aspetti, la loro rimozione risulta essenziale nei casi di iperbilirubinemia grave e rappresenta un fattore predittivo di mortalità a breve termine in questi pazienti. Pertanto, il nostro obiettivo è stato quello di massimizzare l'eliminazione della bilirubina il più possibile.

Lo studio osservazionale

In uno studio retrospettivo condotto in precedenza, abbiamo comparato l'efficacia nella rimozione della bilirubina e i possibili effetti sulla funzione epatica e renale di tre diverse tecniche: PAP, PEX e MARS. Di seguito riportiamo gli elementi essenziali di tale studio.

Lo studio retrospettivo si è svolto su 95 pazienti ricoverati presso l'Ospedale Cotugno di Napoli con diagnosi di iperbilirubinemia da insufficienza epatica acuta o da insufficienza epatica acuta su cronica, e trattati con MARS (n=14), PAP (n=66) o PEX (n=15). Sono stati esclusi pazienti con patologia in stadio molto avanzato. L'accesso vascolare per i trattamenti è stato ottenuto tramite un catetere per emodialisi a doppio lume. L'anticoagulante utilizzato è stato l'eparina non frazionata. Nel dispositivo MARS, utilizzando una macchina per emodialisi standard Dialog+ (Braun Medical, Germania) sono stati impostati i seguenti parametri:

- flusso sanguigno: 100-150 ml/min
- velocità di flusso dell'albumina (pompa a rulli del monitor MARS) equalizzata alle portate del sangue
- durata 6 ore
- flusso dialitico 2000 ml/h

Nel dispositivo PEX, è stato usato Plasmflo OP-0.5W (Asahi Kasei Medical, Giappone) come filtro al plasma e il sistema Diapact CRRT (B. Braun Medical, Germania) come macchina, impostando i seguenti parametri:

- soluzione di albumina 4%
- flusso sangue 100-150 ml/min
- flusso plasma 25-30 ml/min
- quantità media di plasma trattato 1-1,5 volumi
- durata media del trattamento 2-3 h.

Nel dispositivo PAP, è stato usato Plasmflo OP-0.5W (Asahi Kasei Medical, Giappone) come filtro plasma; Plasorba BR-350 (Asahi Kasei Medical, Giappone) come sistema di assorbimento della bilirubina e Diapact CRRT (B. Braun Medical, Germania) come macchina, fissando i seguenti parametri:

- flusso sangue 100-150 ml/min
- flusso plasma 25-30 ml/min
- quantità media di plasma trattato 6000 ml
- durata media del trattamento 3 h.

A seconda della riduzione dei livelli di bilirubina e delle condizioni cliniche, i pazienti sono stati trattati da una a cinque sessioni di trattamento, di solito a giorni alterni.

Gli effetti delle metodiche aferetiche sono tratti dal nostro precedente lavoro. Tutte le tecniche determinano una riduzione della bilirubina di entità paragonabile l'una all'altra, di circa il 27% rispetto al valore iniziale.

È interessante notare che sia la PAP che la PEX hanno portato a un significativo aumento della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), senza differenze significative tra le tecniche. I test di funzione epatica hanno evidenziato differenze tra le tre tecniche: solo la PAP e la PEX hanno

mostrato un significativo aumento dei livelli di colinesterasi rispetto ai livelli basali, mentre la MARS non ha mostrato variazioni significative, senza differenze significative fra le tre tecniche. I livelli di transaminasi (AST e ALT), invece, non sono influenzati dalla PAP, mentre le AST sono diminuite con la PEX e le ALT con la MARS.

Non sono stati osservati effetti significativi sul tempo di protrombina (PT) o sul tempo di tromboplastina parziale (aPTT). Successivamente, abbiamo considerato se la riduzione della bilirubina dopo la prima seduta di trattamento dipendesse dalla concentrazione iniziale della bilirubina. È emerso che la riduzione della bilirubina era strettamente correlata alla concentrazione iniziale della bilirubina, e tale relazione lineare è stata simile tra le tre metodiche.

Inoltre, non è stata riscontrata un'associazione tra la quantità di bilirubina eliminata e la funzione renale. Allo stesso modo, non sono state osservate correlazioni con modifiche nella colinesterasi o nei livelli di AST. Il tipo di tecnica utilizzata non è stato associato al tipo di insorgenza della malattia, al tipo di epatopatia (tossica, HCV, HAV, HBV, altre condizioni) o al sesso.

Tuttavia, nell'insufficienza epatica l'alta mortalità a breve termine è correlata a livelli elevati di bilirubina. Essendo una sostanza tossica, livelli più bassi potrebbero favorire la rigenerazione degli epatociti, poiché livelli elevati possono indurre apoptosi e necrosi cellulare degli epatociti, ritardando la rigenerazione epatica. L'iperbilirubinemia stessa non causa direttamente l'insufficienza organica, ma può fungere da importante cofattore per altri danni, come infezioni, rigetto o complicanze operative. Inoltre, la bilirubina ha effetti neurotossici ed encefalopatici. Pertanto, la rimozione della bilirubina e degli acidi biliari sembra essere un obiettivo terapeutico plausibile.

Il nostro studio rappresenta una delle più ampie serie di pazienti con insufficienza epatica trattati con tecniche di assorbimento della bilirubina. Come in altre esperienze, l'obiettivo finale dell'assorbimento della bilirubina era la detossificazione del corpo durante l'insufficienza epatica, al fine di consentire al fegato nativo di riprendersi o di rendere disponibile un organo per il trapianto.

Nel confronto delle tre tecniche, osserviamo che l'ammontare assoluto e relativo di bilirubina rimossa non presenta differenze significative fra le tre tecniche, sebbene in media la MARS mostri una capacità di rimozione inferiore (22%) rispetto a PEX e PAP (30%). Sebbene questa differenza non sia risultata significativa nel nostro studio, uno studio precedente ha suggerito che la MARS ha una capacità di rimozione della bilirubina inferiore rispetto alla PEX. La MARS ha ricevuto maggiore attenzione rispetto ad altri sistemi di supporto extracorporeo nella letteratura scientifica ed è già stata confrontata con altri approcci, come Prometheus e PEX.

È stato ipotizzato che la MARS ha capacità limitate di eliminazione di bilirubina a causa del rapporto molare 20 volte superiore tra bilirubina sierica e albumina [20, 21] rispetto ai corrispondenti dializzati e alla perdita di albumina nel tempo legata al filtro [22].

Effettivamente, qualsiasi sistema progettato per rimuovere le tossine legate all'albumina dovrebbe tenere conto dei seguenti fattori limitanti: forza ionica plasmatica, pH [21], la possibile perdita di albumina legata alle colonne assorbenti [22] e il rapporto molare tra bilirubina e albumina [23]. Quest'ultimo è forse il fattore più influente, poiché abbiamo riscontrato che, indipendentemente dalla tecnica utilizzata (MARS, PEX e PAP), la quantità assoluta di bilirubina da assegnare dipende strettamente dalla quantità iniziale di bilirubina, mentre la percentuale di rimozione rimane costante (22-30%). Per spiegare questi dati, è necessario considerare il volume di distribuzione della bilirubina. Essendo principalmente distribuita nei compartimenti extravascolari e intracellulari, si osserva un costante aumento dei livelli di bilirubina durante i trattamenti extracorporei a causa della sua ridistribuzione [18].

Una scelta ponderata

La nostra esperienza suggerisce che le tecniche aferetiche ora disponibili hanno elevata efficienza nell'eliminazione della bilirubina ma la mortalità legata all'insufficienza epatica rimane comunque molto alta. Pertanto è improbabile che un ulteriore miglioramento nella efficacia di rimozione della bilirubina porterà a una ulteriore riduzione della mortalità. Al momento, la scelta della tecnica (PAP, PEX o MARS) non può essere basata sulla quantità di bilirubina da rimuovere.

Come previsto, tutte e tre le tecniche sembrano migliorare la funzionalità renale, ma questo effetto è più pronunciato con la MARS.

Inoltre, sembra che il danno alla funzionalità renale in presenza di iperbilirubinemia non dipenda dalla quantità di bilirubina circolante. Complessivamente, poiché le tre tecniche da confrontare non differiscono nell'efficienza di rimozione della bilirubina, altri criteri dovrebbero essere presi in considerazione nella scelta di una tecnica specifica. La MARS è più costosa del PEX (4185 \$ vs 957 \$) [24] e richiede molto più tempo (6 h vs 1,5 h). Inoltre, secondo i dati pubblicati dall'Istituto per la Salute Care Management dell'Università di Duisburg-Essen, i costi medi per il solo trattamento MARS erano di 14.631 € per pazienti trattati. I pazienti nel gruppo di intervento hanno ricevuto in media 5,4 trattamenti, portando il costo medio per una singola terapia MARS a circa 2900 €. Secondo le informazioni pubblicate, il costo di un trattamento di sette ore con MARS ammonta a 2165 € [25].

Una stima dei costi medi per il trattamento con MARS, PEX e PAP è la seguente: MARS 3330 €, PEX 610 €, PAP 930 €. Nel complesso, il PEX è meno costoso, mentre la MARS supera gli altri con un costo 4-5 volte superiore.

D'altra parte, l'assorbimento della bilirubina è un metodo di trattamento sicuro e facile per un team con esperienza in terapia extracorporea e può essere combinato con sessioni di emodialisi in caso di insufficienza renale concomitante [18].

Inoltre, a differenza del PEX, il PAP non richiede la somministrazione di prodotti del sangue. Queste caratteristiche possono migliorare sia la sicurezza che l'economicità dell'assorbimento della bilirubina [18]. Inoltre, ci sono alcuni effetti negativi associati al PEX, come ipernatriemia, alcalosi metabolica, avvelenamento da citrato e brusche variazioni nella pressione osmotica colloidale [26]. Nel caso di coinvolgimento renale, la MARS è probabilmente la scelta più indicata, a meno che non sia presente una dialisi concomitante durante il trattamento PAP.

Uno dei principali limiti di questo studio è che non possiamo escludere che ciascuna delle tecniche considerate (PAP, PEX e MARS) sia stata utilizzata in condizioni subottimali rispetto alle attuali linee guida, il che potrebbe comportare miglioramenti sostanziali mediante l'utilizzo di diverse condizioni operative. Nel migliore dei casi, le conclusioni del nostro studio si distinguono esclusivamente alle condizioni esattamente descritte nella presente comunicazione. Tuttavia, riteniamo che, data l'importanza della questione, questi dati possano avere una base per un confronto più rigoroso tra le diverse tecniche di rimozione della bilirubina e possano stimolare ulteriori ricerche in questo campo.

Vi sono diversi aspetti che richiedono ulteriori indagini, come ad esempio l'identificazione dei sottoinsiemi di pazienti affetti da insufficienza epatica che potrebbero beneficiare maggiormente da ciascuna delle diverse modalità di supporto epatico, la determinazione del momento ottimale per iniziare tale terapia e la definizione della durata ottimale del trattamento [27]. Sono necessari ulteriori studi per valutare se sia possibile migliorare il supporto agli organi e la sopravvivenza dei pazienti mediante l'adozione di un trattamento più intensivo, dosaggi più elevati e/o programmi diversi, nonché per valutare se una selezione più accurata dei pazienti possa influire sui risultati [28].

Conclusione

In conclusione, riconosciamo che il nostro studio presenta alcuni limiti, ma riteniamo che i dati possano avere una base importante per futuri confronti più approfonditi tra le diverse tecniche di rimozione della bilirubina e per stimolare ulteriori ricerche su questa tematica.

Il presente rapporto riguarda una delle serie di casi più significativi di trattamento dell'insufficienza epatica mediante l'assorbimento della bilirubina con MARS plasma. La scelta della tecnica non può essere basata esclusivamente sulla concentrazione desiderata di bilirubina plasmatica, poiché tutte e tre le tecniche sono simili e portano a un risultato finale simile (exitus). Considerando i costi e la durata del trattamento, suggeriamo che il PAP possa essere considerato come un approccio di prima linea. Nel caso di un coinvolgimento renale, invece, la MARS risulta essere più indicata.

BIBLIOGRAFIA

1. Monahan DT. Kernicterus: Jaundice of the Nuclear Masses of the Brain. *Yale J Biol Med.* 1933 Jul;5(6):523–9. PMID: 21433580.
2. Odell GB. Studies in kernicterus. I. The protein binding of bilirubin. *J Clin Invest.* 1959 May;38(5):823–33. <https://doi.org/10.1172/JCI103864>.
3. Breaven GH, D'Albis A, Gratzner WB. The interaction of bilirubin with human serum albumin. *Eur J Biochem.* 1973 Mar 15;33(3):500–9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1973.tb02709.x>.
4. Grollman AP, Odell GB. Removal of Bilirubin by Albumin Binding during Intermittent Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 1962 Aug 9;267(6):279–82. <https://doi.org/10.1056/NEJM196208092670603>
5. McLeod BC. Therapeutic apheresis: history, clinical application, and lingering uncertainties. *Transfusion.* 2009 Nov 20;50(7):1413–26. <https://doi.org/doi/10.1111/j.1537-2995.2009.02505.x>.
6. Hansen TW. Bilirubin brain toxicity. *J Perinatol.* 2001 Dec;21 Suppl 1:S48-51; discussion S59-62. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210634>.
7. Vitek L, D. R. Bach et al. Elevated bilirubin in acute and transient psychotic disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 12-16. *Pharmacopsychiatry.* 2010 Nov;43(7):285; author reply 285. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263170>.
8. Rafat C, Burbach M, Brochériou I, Zafrani L, Callard P, Rondeau E, et al. Bilirubin-associated acute tubular necrosis in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis.* 2013 May;61(5):782–5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.046>.
9. Takeda Yasuko, Takeda Yutaka, Tomimoto S, Tani T, Narita H, Kimura G. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2010 Apr 22;10:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-22>.
10. Uslu A, Cayci M, Nart A, Karaca C, Zalluhoglu N, Gürkan A, et al. Renal failure in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(61):52–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782993>.
11. Patzer J. Principles of bound solute dialysis. *Ther Apher Dial.* 2006 Apr;10(2):118–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684212>.
12. Mandal AK, King KE, Humphreys SL, Maley WR, Burdick JF, Klein AS. Plasmapheresis: an effective therapy for primary allograft nonfunction after liver transplantation. *Transplantation.* 2000 Jul 15;70(1):216–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919607>.
13. Viggiano D, de Pascale E, Marinelli G, Pluvio C, Pascale E De, Marinelli G, et al. A comparison among three different apheretic techniques for treatment of hyperbilirubinemia. *J Artif Organs.* 2018;21(1):110–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887736/>.
14. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Feb;12 Suppl 1:S75-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251037>.
15. Davenport A. Extracorporeal support for patients with hepatic failure. *Hemodial Int.* 2003 Jun 1;7(3):256–63. <https://doi.org/10.1046/j.1492-7535.2003.00046.x>.
16. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2004 Sep;10(9):1099–106. <https://doi.org/10.1002/lt.20139>.
17. Novelli G, Rossi M, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Lai Q, et al. Predictive criteria for the outcome of patients with acute liver failure treated with the albumin dialysis molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher Dial.* 2009 Oct;13(5):404–12. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00759.x>.
18. Senf R, Klingel R, Kurz S, Tullius S, Sauer I, Frei U, et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. *Int J Artif Organs.* 2004 Aug;27(8):717–22. <https://doi.org/10.1177/039139880402700810>.
19. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):1153–62. <https://doi.org/10.1002/hep.26185>.
20. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, et al. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. 2011. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr115>.
21. Gong D, Cruz D, Ronco C. Depurative capacity of molecular adsorbent recycling system (MARS): A focus on bilirubin removal. *Int J Artif Organs.* 2008 Oct;31(10):875–81. <https://doi.org/10.1177/039139880803101003>.
22. Gong D, Ji D, Ren B, Tao J, Xu B, Ronco C, et al. Significant decrease in dialysate albumin concentration during molecular adsorbent recirculating system (M.A.R.S.) therapy. *Int J Artif Organs.* 2008 Apr;31(4):333–9. <https://doi.org/10.1177/039139880803100410>.
23. Steiner C, Sen S, Stange J, Williams R, Jalan R. Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: implications for understanding the

- pathophysiology of liver failure and its management. *Liver Transpl* . 2004 Dec;10(12):1531–8.
<https://doi.org/10.1002/lt.20323>.
24. Lee JY, Kim SB, Chang JW, Park S-K, Kwon S-W, Song KW, et al. Comparison of the molecular adsorbent recirculating system and plasmapheresis for patients with graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc* . 2010 Sep;42(7):2625–30.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.04.070>.
 25. Rozga J, Malkowski P. Artificial liver support: quo vadis? *Ann Transplant* . 2010;15(4):92–101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183883>.
 26. Nakae H, Eguchi Y, Saotome T, Yoshioka T, Yoshimura N, Kishi Y, et al. Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* . 2010 Oct;14(5):444–50. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00864.x>.
 27. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care* . 2011 Apr;17(2):195–203.
<https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328344b3aa>.
 28. Rademacher S, Oppert M, Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* . 2011 Oct;5(5):591–9.:
<https://doi.org/10.1586/egh.11.59>.