

## L'EVOLUZIONE DEI TRATTAMENTI COMBINATI. DALLA MARS ALLA PFAD: IL PLASMA COME MEZZO DI PURIFICAZIONE



### Dr. Federico Nalesso

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Ospedale "San Bortolo"

36100 Vicenza

✉ e-mail: federico\_nalesso@yahoo.com

Grazie all'ingegneria dei materiali e all'introduzione di monitor sempre più sofisticati oggi è possibile combinare più principi fisici e chimici per ottenere una purificazione extracorporea mirata alla rimozione di molecole non eliminabili mediante l'applicazione delle metodiche classiche quali emodialisi, emofiltrazione, emodiafiltrazione e dialisi ad alto flusso. La possibilità di combinare la diffusione o l'emofiltrazione con l'adsorbimento ha aperto il futuro a tecniche sempre più sofisticate ed efficaci nella rimozione di sostanze quali la bilirubina e le citochine implicate in patologie complesse come l'insufficienza epatica acuta/cronica e la sepsi (1).

La realizzazione di dializzatori ad elevata permeabilità idraulica ha permesso l'introduzione routinaria dell'emofiltrazione ad alto volume (HVHF) mentre la progettazione di sorbenti sempre più biocompatibili ha permesso la realizzazione di resine specifiche per la rimozione di molecole non rimuovibili classicamente. La combinazione di questi principi ha reso possibile l'esecuzione di metodiche quali la MARS (*Molecular Adsorbent Recyclng System*), la CPFA (*Coupled Plasma Filtration Adsorption*), il *Prometheus* e la PFAD (*Plasma Filtration Adsorption Dialysis*).

Nella MARS l'albumina del paziente viene depurata dalle tossine epatiche mediante un meccanismo di "cattura e trasporto" generato dall'albumina da donatore ricircolante a livello di un circuito chiuso, ove avviene la purificazione mediante un meccanismo di adsorbimento su duplice cartuccia (carbone e resina a scambio anionico) e emofiltrazione/dialisi. Le molecole idrosolubili vengono rimosse mediante l'applicazione del processo diffusivo o convettivo a livello dell'acqua della soluzione di albumina e devono, quindi, superare due membrane per essere rimosse: la prima tra sangue e soluzione di albumina e la seconda tra albumina e dialisato/ultrafiltrato. Nella CPFA il plasma, ottenuto dal sangue intero, viene sottoposto ad un processo adsorbitivo selettivo per la rimozione delle citochine e poi, una volta reinfuso nella linea sangue viene sottoposto ad una emofiltrazione. Tale meccanismo combinato di depurazione (adsorbimento-emofiltrazione) è stato ulteriormente sviluppato nel *Prometheus* ove un filtro speciale (*Albuflow* con *cut-off* di circa 250kDa) determina la produzione di una soluzione di albuminato che viene adsorbita su due cartucce (una neutra ed una a scambio anionico) e successivamente, dopo essere stata reinfusa nella linea sangue, sottoposta ad una *High Flux Dialysis* per la rimozione delle molecole non eliminabili con l'adsorbimento. La MARS e il *Prometheus* hanno dimostrato un certo ruolo depurativo non solo delle tossine epatiche (rimosse selettivamente dalle cartucce), ma anche delle citochine dimostrando l'efficacia e la selettività dei processi adsorbitivi su un vasto range di sostanze (2).

Tutte queste metodiche presentano, però, delle limitazioni pratiche che ne diminuiscono l'efficacia teorica. La realizzazione di una metodica in grado di raggiungere elevati valori di ultrafiltrazione oraria (> 6L/h), di utilizzare sorbenti specifici e biocompatibili (cartucce selettive per le sole molecole da rimuovere) e di membrane ad altissimo *cut-off* potrebbe risultare nell'introduzione di una nuova generazione di trattamenti combinati che si basano e sfruttano sinergicamente tutti i principi chimici e fisici attualmente disponibili. In tale ottica è stata realizzata la PFAD (3). Con questa tecnica il plasma, ottenuto mediante utilizzo di un plasma separatore a fibre cave ad elevatissimo *cut-off* (> 800kDa), viene direttamente sottoposto ad un processo di emofiltrazione ad alto volume (> 6L/h) su un dializzatore *Super High Flux* e poi sottoposto ad un adsorbimento selettivo su cartuccia specifica per citochine, o bilirubina, o altro a seconda della patologia del paziente. A tal punto il plasma depurato nelle sue due componenti (acqua plasmatica e albumina) segue due vie separate. Attraverso la prima viene reinfuso al paziente a livello della linea venosa. Mediante la seconda viene utilizzato come dialisato per attuare una plasma-dialisi attraverso un dializzatore ad elevatissimo *cut-off*. Tale meccanismo sfrutta la naturale funzione del plasma, e dell'albumina, di legare e trasportare le sostanze. Il plasma del paziente viene, quindi, prima purificato e poi utilizzato come mezzo di purificazione richiamando l'iniziale idea dell'albumina come *carrier* alla base della MARS. In particolare, il plasma rigenerato, essendo sempre reinfuso attraverso la linea venosa, anche se ricircolato per una certa percentuale, non determina la perdita di molecole utili che hanno attraversato la membrana di dialisi; perdita che invece avverrebbe in una classica emodialisi o emofiltrazione impiegando un dializzatore con un *cut-off* superiore al peso molecolare dell'albumina. La possibilità di utilizzare un processo emofiltrativo direttamente a livello del plasma, permette di applicare il processo depurativo direttamente sulla porzione di sangue che lega e trasporta le tossine (plasma) permettendo un maggiore scambio di acqua plasmatica, non essendo presente la problematica dell'emoconcentrazione a livello del dializzatore. La PFAD si configura, quindi, come l'erede di tutte le metodiche precedenti, racchiudendo tutte le loro peculiarità e pregi e superandone tutte le limitazioni tecniche. Infatti, il processo emofiltrativo applicato direttamente sul plasma permette la rimozione di molecole quali la mioglobina ed il suo adsorbimento specifico su cartuccia permette la rimozione di LPS, citochine e bilirubina. Il plasma così depurato diventa poi il miglior dialisato per attuare una diffusione attraverso una membrana ad elevatissimo *cut-off* e mantenere una "driving force" che permette il passaggio di molecole ad elevato peso molecolare attraverso la membrana stessa. La sintesi e la combinazione sinergica di tutti questi principi di purificazione, associata all'utilizzo del plasma del paziente come substrato e mezzo di depurazione, ha aperto la strada all'ideazione e realizzazione di nuove tecniche sempre più specifiche ed efficaci per il trattamento di patologie complesse quali la sepsi, la MOFS e l'insufficienza epatica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Subramanian RM, Kellum JA. Extracorporeal liver support: a continuing challenge. *Crit Care* 2007; 11 (1): 106.
2. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006; 10 (6): R169.
3. Nalesso F. Plasma filtration adsorption dialysis (PFAD): a new technology for blood purification. *Int J Artif Organs* 2005; 28 (7): 731-8.