UNIVERSITY of VIRGINIA
SCHOOL OF MEDICINE
DIVISION OF NEPHROLOGY
PRESENTS

Renal Week ISBP 2015

16-19th September 2015

Therapeutic Apheresis Medicine; The Evidence and the Guidelines (ASFA)

Hotel Azimut, St. Petersburg, Russia.

Rasheed Abiodun Balogun, MBBS(Ib) FACP FASN HP(ASCP)
Professor of Medicine
Medical Director, Renal Unit and Extracorporeal Therapies
Division of Nephrology, University of Virginia
Charlottesville, VA

Saturday Sept 19, 2015 12:30-12:55

Disclosure

Relevant Financial Relationships

None

Relevant Non-Financial Relationships

Serving Board Member, American Society for Apheresis

Member, JCA Special Issue Committee

Slides

Many modified from ASFA, Jeff Winters, Robert Weinstein, Yossi Schwartz

Off Label Usage

None

University of Virginia School of Medicine

Therapeutic Apheresis Academy

Outline:
Therapeutic Apheresis Medicine (TAM)

- Historical Evidence base of TAM
- TAM is (neglected) part of clinical nephrology
- Challenges and Barriers to Expanding Knowledge in TAM
- Existing Evidence Base: JCA Special Issue

Apheresis Medicine: Saint Petersburg, Russia

Therapeutic Apheresis and Dialysis 2014; 18(2):117–121
doi: 10.1111/1744-9987.12067

Review Article

Russian Pioneers of Therapeutic Hemapheresis and Extracorporeal Hemocorrection: 100-Year Anniversary of the World's First Successful Plasmapheresis

Alexey A Sokolov[1] and Andrey G Solovyev[2]

[1]*Medical Military Academy, and* [2]*Institute for Experimental Medicine NW RAMS, Saint-Petersburg, Russia*

Apheresis Medicine: Saint Petersburg, Russia

FIG. 1. Group of buildings for the Division of Infectious Diseases, Lebedev Street, Saint-Petersburg. (Bacteriological Laboratory was located in the 3rd building). This complex was demolished in 1985.

Extracorporeal Therapies RPA 2001

- Hemodialysis
- Hemofiltration
- Hemodiafiltration
- Continuous renal replacement therapies
- Hemoperfusion
- Apheresis (TPE)
- Immunoadsorption
- Liver dialysis

Blood Purification; Size Matters

Molecular Weight kD

Immunoglobulin G
160kDa; 2 LC: 23-25 kDa each; 2 HC:~53 kDa each

BUN	Cr	VitB12	B2-mic	K Lig C	L Lig C	Album	IgG
0.06	0.113	1.355	11.8	25	50	66	160

Small Molecules

Middle Molecules

Large Molecules

Hemodialysis:
Diffusion Clearance

Hemofiltration: Convective Clearance

Therapeutic Plasma Exchange

University of Virginia School of Medicine

Williams ME, Balogun RA. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jan; 9(1):181-90.

Apheresis Academy

Apheresis Technology

- Separation of blood components
- Removal of the selected component
- Re-infusion of the remaining components
- It allows for processing large volumes of blood to collect or exchange different types of cells or blood components.

Manual "Plasmapheresis"

PLASMA REMOVAL WITH RETURN OF CORPUSCLES
(PLASMAPHAERESIS)

FIRST PAPER

JOHN J. ABEL, L. G. ROWNTREE AND B. B. TURNER
From the Pharmacological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication, July 16, 1914

I. In connection with our experiments on vividiffusion with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxaemia the idea suggested itself to try the effects of the repeated removal of considerable quantities of blood, replacing the plasma by Locke's solution and reinjecting this together with the sedimented corpuscles.

J. Pharmacol Exp Ther, 5:625, 1914

J Clin Apher. 2010 00;25(5):240-249.
Okafor C, Ward DM …. Balogun RA.

Russkiy Vratch (Russian Physician) Journal Cover Vol. XIII, no. 18, 1914 (page. 637)

Русскій Врачъ.

8509

ЕЖЕНЕДѢЛЬНЫЙ ЖУРНАЛЪ,

посвященный всѣмъ отраслямъ клинической медицины, общественной и частной гигіэнѣ и вопросамъ врачебнаго быта.

Органъ, основанный въ память В. А. МАНАССЕИНА.

Подъ редакціей д-ра С. В. ВЛАДИСЛАВЛЕВА.

ТОМЪ XIII.

(№№ 1—52. стр. 1—1628).

ПЕТРОГРАДЪ.
ИЗДАНІЕ О. А. РИККЕРЪ.
1914 г.

хроматина ядромъ. Содержавшія включенія клѣтки мѣстами располагались цѣлыми группами и находились близко другъ къ другу. Въ тѣхъ участкахъ опухоли, гдѣ омертвѣлыхъ клѣтокъ не находилось, большія клѣтки были, но онѣ не содержали включеній.

Откуда происходятъ большія клѣтки? По мнѣнію, высказанному Ribbert'омъ [1]), онѣ происходятъ изъ эндотелія лимфатическихъ пазухъ. И въ описанной опухоли встрѣчались участки, гдѣ ясно была видна связь такихъ клѣтокъ съ эндотеліемъ лимфатическихъ пазухъ. Что касается включеній въ большихъ клѣткахъ, то это не были ни плазматическія, ни откормленныя клѣтки, ни безцвѣтныя кровяныя тѣльца, ни эозинофилы, либо, какъ это было обнаружено различными окрашиваніями, такихъ клѣтокъ въ опухоли не было вовсе. Такимъ образомъ эти включенія представляли собой отмершія опухолевыя клѣтки и распадъ ихъ, а захватившія ихъ большія эндотеліальныя клѣтки можно считать фагоцитами.

Рисовальная камера Leitz'a. Об. 7a Ок. II. Увелич. 400. а—Фагоцитъ среди опухолевыхъ клѣтокъ. б—Омертвѣлыя опухолевыя клѣтки.

Какую-же роль играютъ эти фагоциты въ опухоли? Принимая во вниманіе, что въ тѣхъ участкахъ опухоли, гдѣ клѣтки еще сохраняютъ признаки жизненности, фагоцитоза не наблюдается и эндотеліальныя клѣтки, повидимому, питаются доходящими до нихъ питательными соками, а фагоцитозъ виденъ въ тѣхъ мѣстахъ, гдѣ находятся омертвѣлыя клѣтки, при чемъ даже происходитъ размноженіе фагоцитовъ, можно предполагать, что фагоциты обнаруживаютъ альтруистическое отношеніе къ опухолевымъ клѣткамъ, способствуютъ росту опухоли тѣмъ, что уничтожаютъ отмершія клѣтки и ихъ распавшіяся части, давая больше простора для жизни и размноженія опухолевыхъ клѣтокъ.

XCII. Изъ бактеріологической лабораторіи при каѳедрѣ заразныхъ болѣзней въ В. Медицинской Академіи.

Къ вопросу о промываніи крови внѣ организма и о жизненной стойкости красныхъ кровяныхъ шариковъ.

Экспериментальное изслѣдованіе.

Проф. В. А. Юревича и д-ра Н. К. Розенберга.

Цѣль, поставленная нами себѣ, заключалась въ осуществленіи идеи возможно болѣе энергичнаго промыванія организма въ случаяхъ тяжелыхъ отравленій различнаго происхожденія и, слѣд., въ случаяхъ необходимости быстраго освобожденія организма отъ накопившихся въ немъ въ чрезмѣрномъ количествѣ токсическихъ веществъ. Идея промыванія организма въ случаяхъ, напр., заразныхъ заболѣваній широко проводится въ настоящее время, по исключительно въ видѣ обильнаго питья или введенія въ организмъ тѣмъ или другимъ путемъ физіологическаго раствора поваренной соли, въ конечномъ расчетѣ на выведеніе токсическихъ веществъ естественными путями. Однако такое промываніе оказывается или недостаточнымъ, или вовсе недѣйствительнымъ, когда дѣятельность почекъ рѣзко нарушена; типичнымъ примѣромъ могутъ служить случаи почечной кровяной.

Освобожденіе крови отъ части ядовитыхъ веществъ, перегружающихъ организмъ, возможно либо, какъ это дѣлается иной разъ и теперь, простымъ кровепусканіемъ, понижающимъ въ то-же время и кровяное давленіе, либо болѣе сложнымъ образомъ. Первая мысль, которая невольно напрашивается въ разрѣшеніи этого вопроса, заключается въ томъ, чтобы помочь почкамъ въ освобожденіи крови отъ ядовитыхъ веществъ, подвергнувъ кровь діализу. 2-ая возможность быстраго частичнаго освобожденія крови отъ вредныхъ продуктовъ состоитъ въ обильномъ кровепусканіи съ послѣдующимъ или одновременнымъ вливаніемъ физіологическаго раствора, въ отношеніи форменныхъ элементовъ выпущенной крови и въ обратномъ введеніи ихъ въ организмъ; форменные элементы крови могутъ быть при этомъ внѣ организма не только отмыты опредѣленными растворами, но и подвергнуты воздѣйствію тѣхъ или другихъ агентовъ въ случаѣ, если они уже пострадали въ организмѣ (промывка кислородомъ и т. д.).

Наши изслѣдованія были направлены въ сторону промыванія крови внѣ организма и возврата отмытой крови. Первое, что предстояло при этомъ рѣшить, было то, возможно-ли вообще животному безъ особаго для него вреда вернуть въ большомъ количествѣ отмытую кровь, и затѣмъ, если-бы это оказалось возможнымъ, установить, сохраняютъ-ли форменные элементы крови, особенно красные шарики, послѣ грубаго на нихъ воздѣйствія различныхъ агентовъ внѣ организма, способность работать, а, слѣд., можетъ-ли быть полезенъ животному организму, потерпившему большое количество крови, возвратъ отмытыхъ форменныхъ ея элементовъ? Постановка опытовъ была слѣдующая.

У кроликовъ отепаровалась безъ наркоза одна изъ сонныхъ артерій. Чрезъ стеклянную, заранѣе приготовленную и согрѣтую растворомъ лимонно-кислаго натра канюлю, вставленную чрезъ разрѣзъ въ артерію, выпускалась кровь въ значительномъ количествѣ и собиралась въ крупный цилиндрическій пробирки, наполненные растворомъ лимонно-кислаго натра. Кровь затѣмъ центрифугировалась, плазма отсасывалась. Въ пробирки вливался физіологическій растворъ поваренной соли, въ которомъ форменные элементы крови снова взбалтывались. Послѣ 2-го, а иной разъ и 3-го центрифугированія общій объемъ физіологическаго раствора поваренной соли съ форменными элементами крови доводился до нужнаго для даннаго опыта размѣра, и отмытая такимъ образомъ, центрифуга до 38°—40°Ц. кровь чрезъ узкія иглы вводилась обратно въ организмъ кролика. Сальеръ утверждаетъ, что непосредственно послѣ кровепусканія кровяку вводилось въ кровяное русло физіологическій растворъ и, если нужно было, лишняя кислота.

Первые-же неудачные опыты показали, что для того, чтобы вполнѣ и съ увѣренностью избѣжать свертыванія крови, необходимо прибавить значительное количество раствора лимонно-кислаго натра. Такъ какъ въ нашемъ распоряженіи была центрифуга только съ пробирками вмѣстимостью въ 45 к. стм. то обычно онѣ наполнялись 25-ью к. стм. раствора лимонно-кислаго натра, кровью-же набиралось до общаго объема въ 45 к. стм.; при этомъ приходилось пользоваться не 1%-нымъ, а 1,5%-нымъ растворомъ лимонно-кислаго натра. Особо сильнаго разведенія такимъ растворомъ при обильномъ кровепусканіи требуютъ количества порціи выпускаемой крови. Все поле операціи предъ надрѣзомъ сонной артеріи и вставленіемъ въ нее канюли всегда орошалось тѣмъ же растворомъ лимонно-кислаго натра. При такихъ условіяхъ собиравшая кровь не свертывалась за все время ея промыванія и возвращалась организму безъ грубыхъ измѣненій, а, слѣд., и безъ особой опасности вызвать эмболы. Оставался однако открытымъ вопросъ, насколько опасны въ этомъ послѣднемъ отношеніи сбивающіеся въ небольшіе куски при центрифугированіи форменные элементы крови? Рядъ первыхъ опытовъ былъ произведенъ съ центрифугированіемъ крови до полнаго отдѣленія всѣхъ форменныхъ ея элементовъ съ обычнымъ въ такихъ случаяхъ образованіемъ 2-хъ слоевъ—нижняго изъ красныхъ шариковъ и верхняго изъ безцвѣтныхъ тѣлецъ и пластинокъ. Красные шарики при этомъ сбиваются въ кучки мыо, а изъ бѣлокровныхъ тѣлецъ образуется зон

[1]) Geschwulstlehre. Bonn, 1901 г.

Back to the Future:
Dialysis & 'Plasmapheresis' historically linked

- Abel …L.G., Turner B.B. On the re…ible subs… circulating blood by mea… / Trans. Ass. … – 1913. – Vol.28. – P.51.
- Abel …L.G., Turner B.B. On the re…ible subs… circulating blood living a…sis // J. Phar…er. – 1913-1914. – Vol.5 – P…
- Abel …L.G., Turner B.B. Some con…e blood // J. Ph…her. – 1913 – 1914. – Vol.5…
- Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1913 – 1914. – Vol.5 – P.625.
- Yurevich V.A., Rozenberg N.K. A question of cleansing blood outside of an organism and the vital stability of red blood cells// Russian Doctor. – 1914. – Vol.13, №18. – P. 637 – 639.

University of Virginia School of Medicine

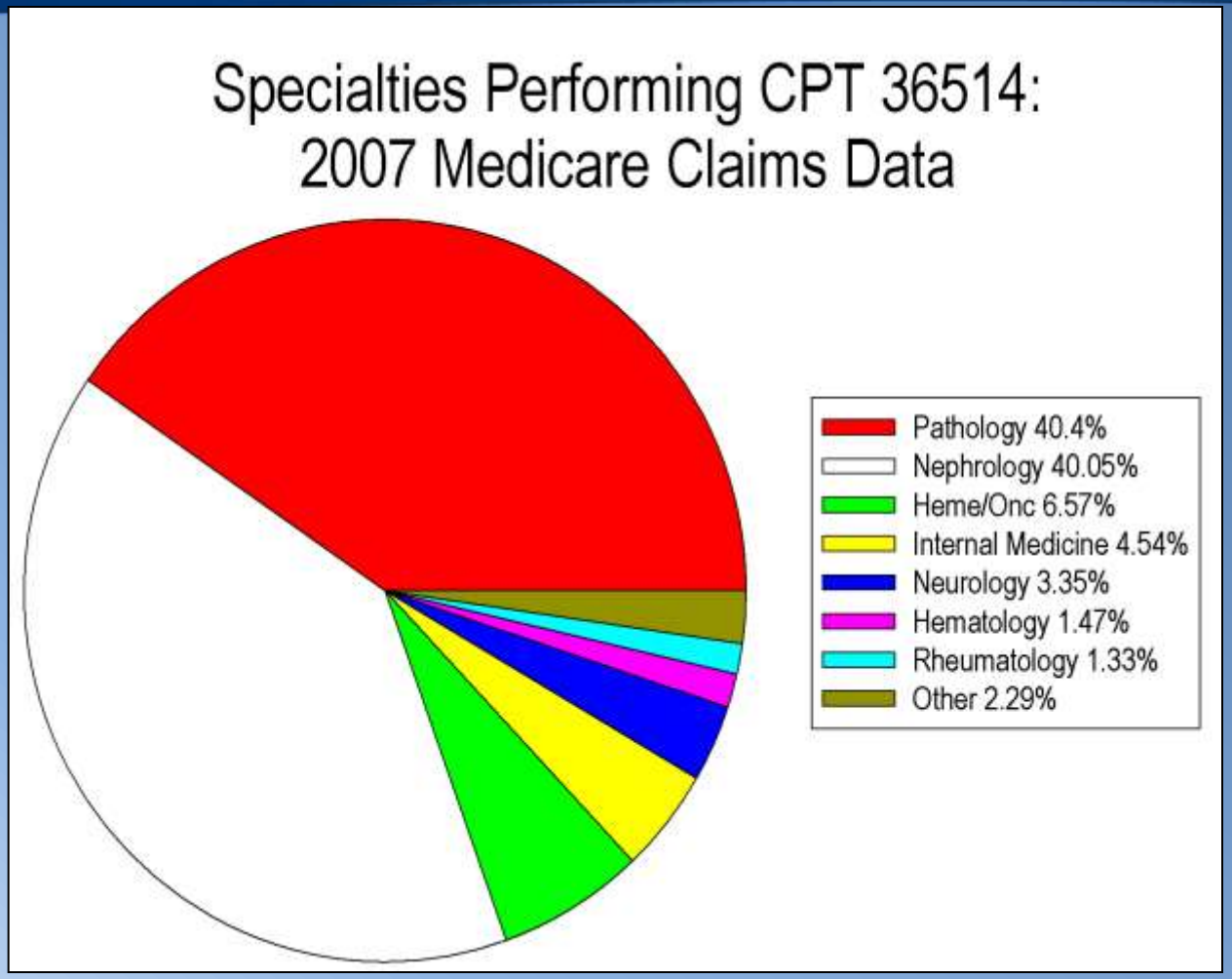
Therapeutic Apheresis Academy

Barriers: Known and Imagined

- Multidisciplinary: child of many parents
- Expensive clinical trials
- “Sham” Procedures: a no no
- End points (and surrogates): not always clear
- Biomarkers: not available for many
- Injudicious, non-evidence based use
- Non-standard/No measure of quality (CAP FACT)
- Physiology/Pathology is not static

Balogun RA. Semin Dial. 2012 Mar-Apr;25(2):113

Therapeutic Apheresis: Why should I care?



Family Practice
Pediatric Medicine
Medical Oncology
Anesthesiology
Nurse Practitioners
Orthopedic Surgery
Emergency Medicine
Infectious Disease
Physicians Assistant
Gastroenterology
Pain Management
General Surgery
Urology
Pulmonary Disease
Cardiology
Diagnostic Radiology
Allergy/Immunology
Critical Care
Multispecialty Group
Endocrinology
General Practice

Contributions American Society for Apheresis

- Publication of standards for:
  - Documenting apheresis procedures
  - Qualifications of allied health staff performing apheresis procedures
  - Qualifications for physicians overseeing apheresis procedures
- Development of apheresis requirements for the CAP Laboratory Accreditation Program
- Advocacy for apheresis patients and practitioners
  - Clarification of CMS coverage guidelines
  - Review of insurance company coverage policies
- Publication of evidence-based guidelines for the use of apheresis in clinical practice - five editions
  - Sixth edition is in preparation

What is the Special Edition of the *Journal of Clinical Apheresis*?

- *Journal of Clinical Apheresis*
  - Presents work in all aspects of basic and clinical research, practical applications, emerging technologies and regulation in apheresis and related fields including hematology, nephrology, neurology, rheumatology, transplantation, cellular therapies, blood banking, transfusion medicine and others.
  - Impact factor of 1.933
- Special edition is published every three to seven years
  - Seeks to provide a comprehensive review of the literature of the use of apheresis to treat disease
  - Seeks to objectively evaluate the science supporting or refuting the use of apheresis to treat disease
  - Seeks to provide practical recommendations

Why was the Special Issue of the *Journal of Clinical Apheresis* created?

- Dearth of randomized controlled trials of the use of apheresis
- Between 1976 and 1999*:
  - 592 published articles on the use of apheresis
  - 85 published randomized controlled trials
- Quality of apheresis literature is limited
  - For some diseases ONLY case studies or small series
- Need for evidence-based guidance

*Shehata N, Kouroukis C, Kelton JG. A review of randomized controlled trials using therapeutic apheresis. *Transfus Med Rev* 2002;16:200-229.

Barriers: Known and Imagined

- Multidisciplinary: child of many parents
- Expensive, clinical trials
- “Sham” Procedures: no no
- Injudicious, non-evidence based use
- Non-standard/ No measure of quality (CAP, FACT….)
- Physiology/Pathology is not static

What is the Special Edition of the *Journal of Clinical Apheresis*?

- *Journal of Clinical Apheresis*
  - Presents work in all aspects of basic and clinical research, practical applications, emerging technologies and regulation in apheresis and related fields including hematology, nephrology, neurology, rheumatology, transplantation, cellular therapies, blood banking, transfusion medicine and others.
  - Impact factor of 1.933

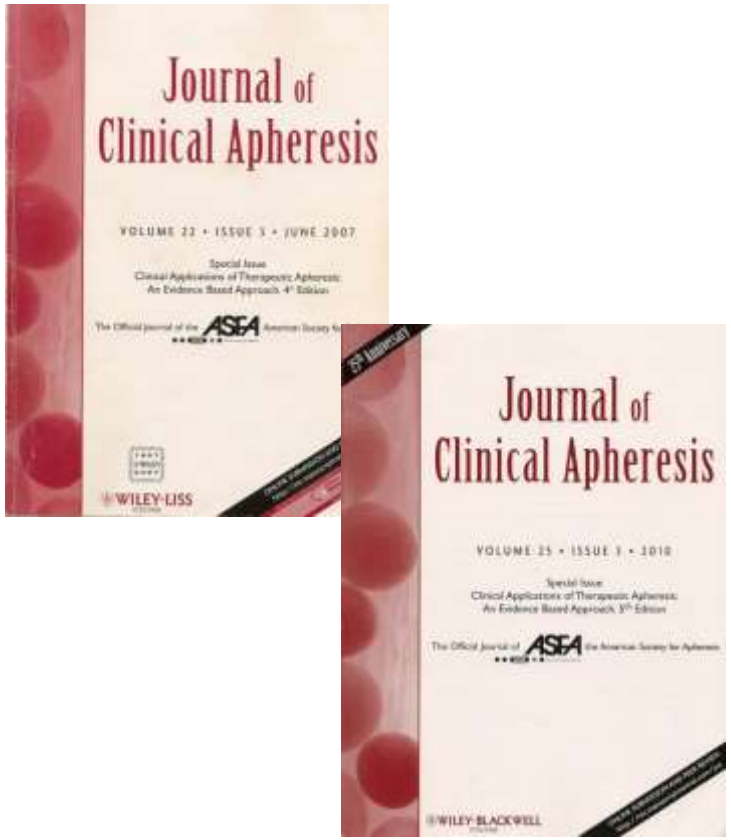
- Special edition is published every three to seven years
  - Seeks to provide a comprehensive review of the literature of the use of apheresis to treat disease
  - Seeks to objectively evaluate the science supporting or refuting the use of apheresis to treat disease
  - Seeks to provide practical recommendations

History of the Special Edition of the *Journal of Clinical Apheresis*

- **1986 - Edited by Dr. Harvey Klein**
- **1993 – Edited by Dr. Ron Strauss**
- **2000 – Edited by Dr. Bruce McLeod**
  - **ASFA Categories first introduced**
  - **53 clinical indications categorized**

Special Edition of the *Journal of Clinical Apheresis*

- **2007 – Edited by Dr. Zbigniew Szczepiorkowski**
  - **Fact sheet format introduced**
  - **Strength of evidence for the use of apheresis provided**
  - **72 clinical indications categorized**
- **2010 – Edited by Drs. Beth Shaz and Zbigniew Szczepiorkowski**
  - **Category III definition revised**
  - **Recommendation grades for the use of apheresis provided**
- **2013 – Edited by Drs. Beth Shaz and Yossi Schwartz**
  - **78 Clinical indications**



Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice- Evidence-Based Approach

J Schwarz, Z Szczepiorkowski, M Delaney, J Winters, M Linenberger, Y Wu, R Balogun, A Padmanabhan, M Williams, BH Shaz

Committee consisted of 10 members from diverse fields (membership determined through

published literature reviewed by primary author, who drafted a 'fact sheet' qualifying the literature

incidence, description, management of disease; rationale, technical notes, volume treated, replacement fluid, treatment frequency and duration for T A & references

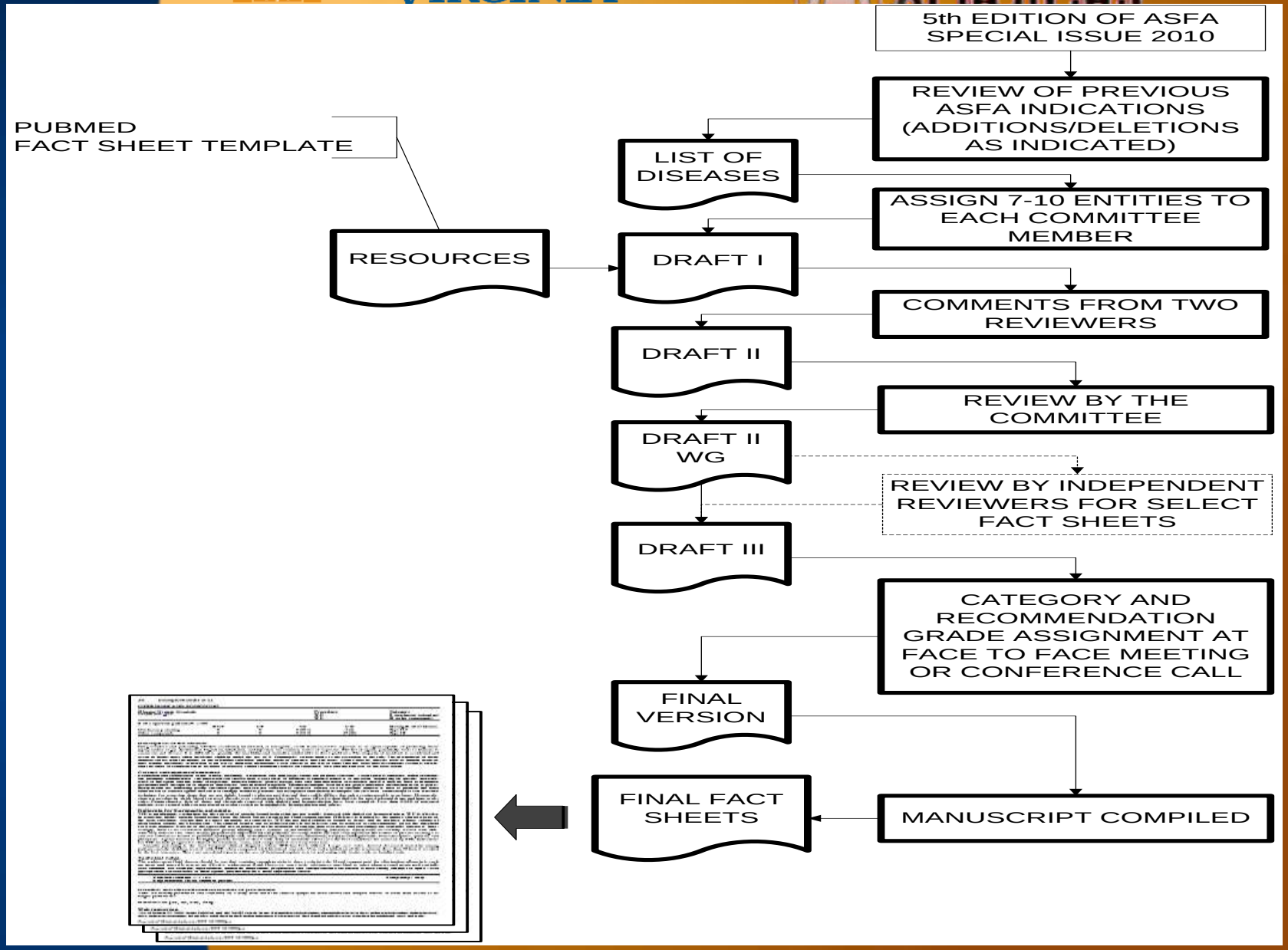
2007 the frequency of
ued refined process of
ecial Issue Writing
dd new fact sheets; revise
searchable database of
bership was determined
ublished
nerating and
s, volume
ences.
the
s 2010, but
ere
L22
tegory for

Second co
indication
applicatio
categorize
separate g
7, decreas
degenerat
category III to I and gra
(PE) III/2C), heparin ind
IgA nephropathy (PE cr
pheresis II/1B), sudden
epidermal necrolysis (P
Special Edition continu
practitioners about the
states.

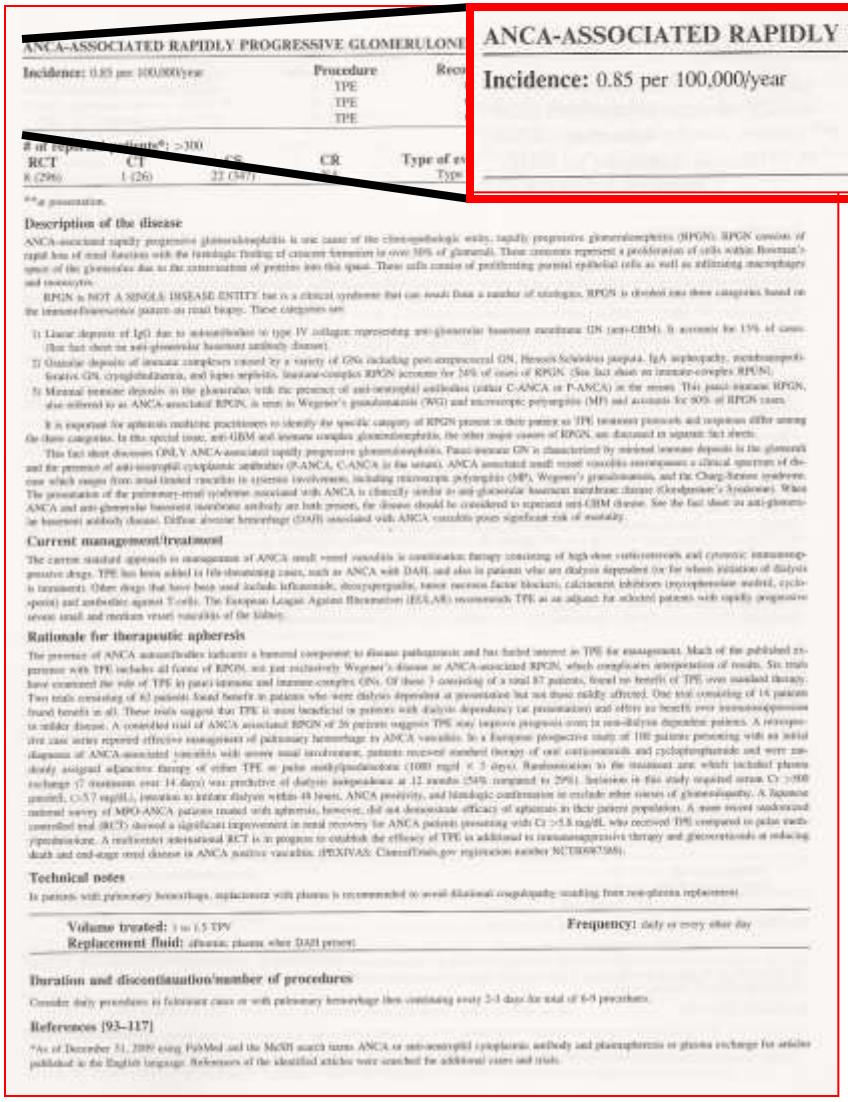
University of Virginia
School of Medicine

Academy

The Production Process



2013 Fact Sheet Structure



ANCA-ASSOCIATED RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONE

Incidence: 0.85 per 100,000/year

Procedure	Rec
TPE	
TPE	
TPE	

RCT	CT	CR	Type of ev
8 (296)	1 (26)	22 (947)	Type

Description of the disease

Current management/treatment

Rationale for therapeutic apheresis

Technical notes

Volume treated: 1 to 1.5 TPV **Frequency:** daily or every other day
Replacement fluid: albumin; plasma when DAH present

Duration and discontinuation/number of procedures

References [93–117]

ANCA-ASSOCIATED RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS)

Incidence: 0.85 per 100,000/year	Procedure	Recommendation	Category
	TPE	Grade 1A	I (dialysis dependence)**
	TPE	Grade 1C	I [diffuse alveolar hemorrhage (DAH)]
	TPE	Grade 2C	III (dialysis independence)**

Special Issue, Clinical application of Therapeutic Apheresis, 5th edition, Journal of Clinical Apheresis 2010;25:83-177

Revision of ASFA Indication Categories V-VI edition (*with examples*)

Category I Likely Grade 1 (A, B or C)	First-line therapy: primary stand-alone treatment or in conjunction with other modes of treatment. *Acute Guillain-Barré Syndrome; Myasthenia Gravis*
Category II Likely Grade 1 (A, B or C)	Second-line therapy: stand-alone treatment or in conjunction with other modes of treatment. *Acute disseminated encephalomyelitis*
Category III Likely Grade 2 (A, B or C)	Optimum role of apheresis therapy not established. Decision making should be individualized. *TPE for sepsis and multi-organ failure*
Category IV Grade 1 or 2 (A, B or C)	Published evidence indicates apheresis to be ineffective or harmful. Seek IRB approval. *Plasma Exchange for Rheumatoid Arthritis*

adapted from:

Strauss RG et al. J Clin Apher 1993;8:189-94
McLeod BC. J Clin Apher 2000;15:1-5
Szczepiorkowski ZM et al. J Clin Apher 2007;22:96-105

Highlights of the 2013 Special Issue

- Compilation of all fact sheets for disease entities which were assigned ASFA categories I, II, III and IV

- **78** diseases/medical conditions are categorized

- In-depth clinical view

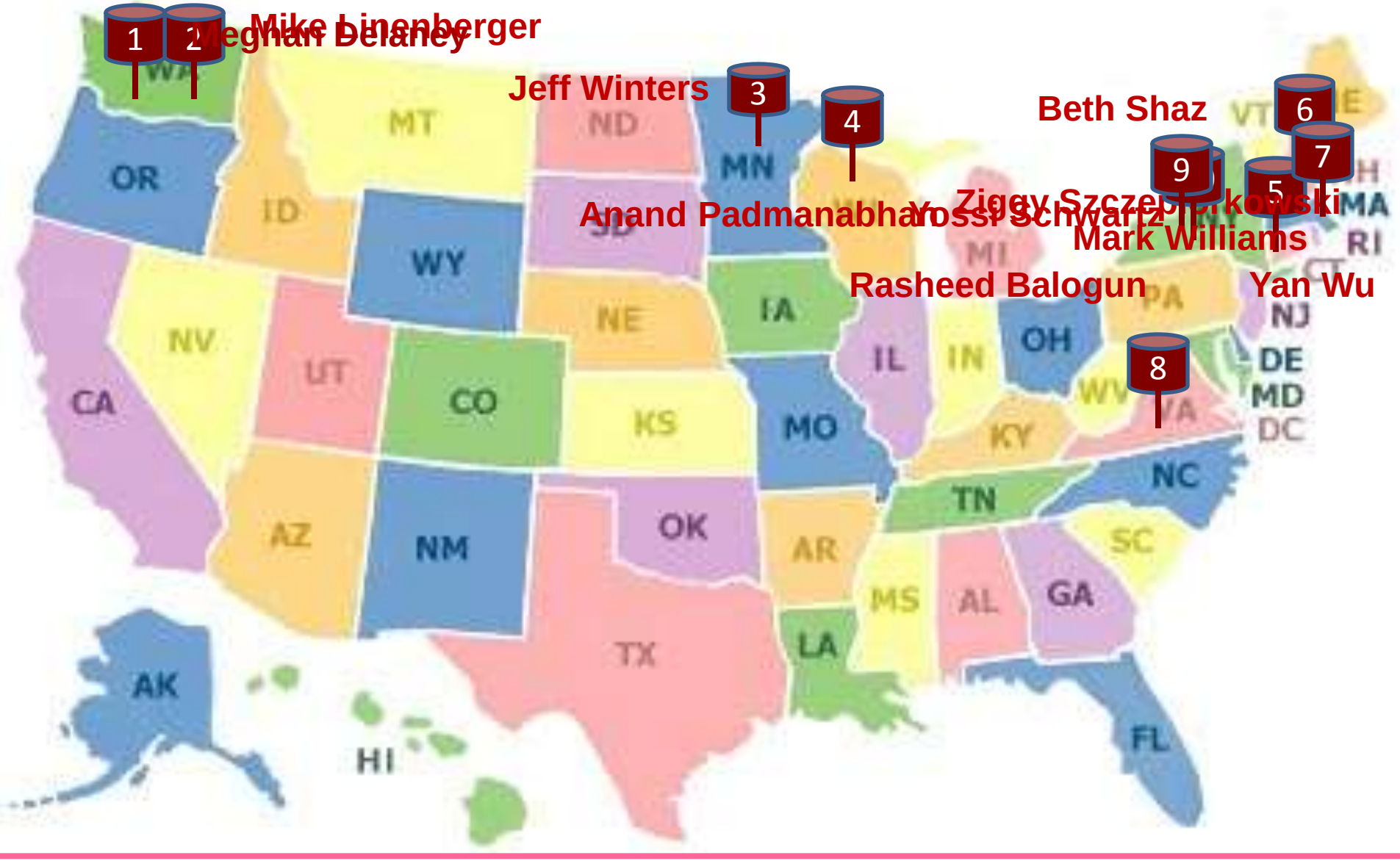
  - If apheresis is used in more than one clinical setting in the same disease state, each is treated as a separate indication and is assigned a recommendation grade and category

  Example: Solid organ transplantation

  - When needed, diseases divided into more than one Fact Sheets,

  Example: Sickle Cell Disease acute & non-acute

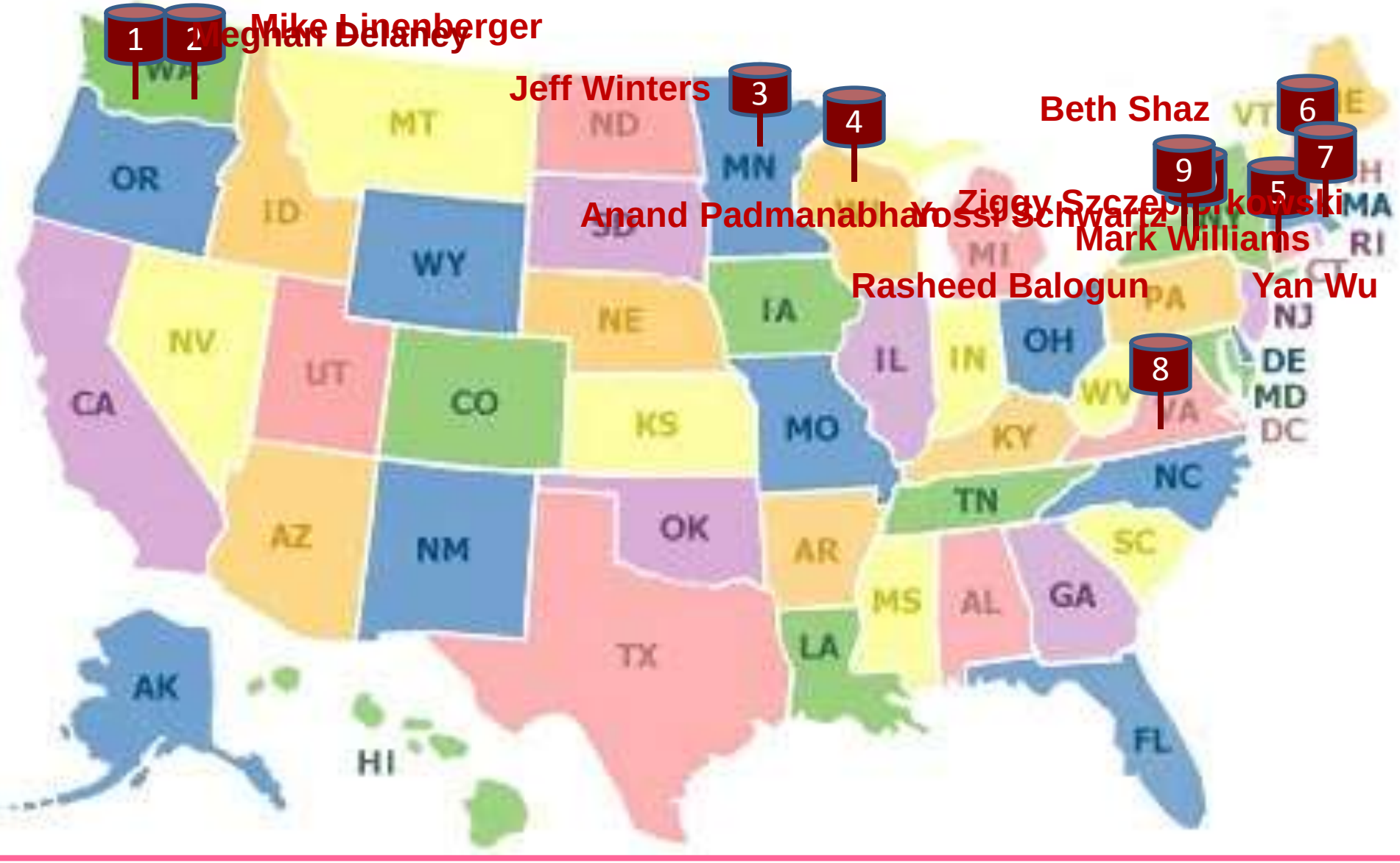
It Takes a Nation…



Additional Facts about the 2013 Guidelines

- Internationally recognized
  - Translated into Spanish and Russian
  - Adopted and endorsed by the Spanish Hematology Society
- Utilized by third party payers for determining coverage of apheresis procedures

It Takes a Nation…



JCA 2013 Committee Denver CO Fall 2012

Future Directions for the Guidelines

- 7th edition of guidelines to be published in June of 2016
- Expansion of references reviewed in creating the fact sheets
- Guidance for the use of apheresis in additional disorders including: 93 conditions being considered. Seattle, next week
  - HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet ct)
  - TMA, complement-mediated TMA, metabolism-mediated TMA, coagulation-mediated TMA
  - Shiga toxin-mediated (ST-HUS)
  - Hemophagocytic lymphohistiocytosis/ hematophaocytosis syndrome

Expansion of translation into other languages (6th Issue)

- Spanish and Russian
- Simplified Chinese

Email address

- rb8mh@virginia.edu

- rabalogun1@yahoo.com