

Phlebotomy Treatment for Elimination of Perfluoroalkyl Acids in a Highly Exposed Family: A Retrospective Case-Series

Stephen J. Genuis^{1*}, Yanna Liu², Quentin I. T. Genuis³, Jonathan W. Martin²

1. Faculty of Medicine and Dentistry. University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, 2. Division of Analytical & Environmental Toxicology, Department of Laboratory Medicine & Pathology, University of Alberta Edmonton, Alberta, Canada, 3. MD Program, Faculty of Medicine and Dentistry. University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Methods: Six patients with elevated serum concentrations from a single family were treated by intermittent phlebotomy over a 4–5 year period at intervals similar to, or less frequent than what is done for routine blood donation at Canadian Blood Services. The apparent elimination half-life (HL_{app}) for PFHxS, PFOS, and PFOA in this treated population was calculated in each patient and compared to the intrinsic elimination half-lives (HL_{in}) from a literature reference population of untreated fluorochemical manufacturing plant retirees (n526, age .55 yrs).

Results: For all three PFAAs monitored during phlebotomy, HL_{app} in each of the family members (except the mother, who had a low rate of venesection) was significantly shorter than the geometric mean HL measured in the reference population, and in some cases were even shorter compared to the fastest eliminator in the reference population.

Conclusion: This study suggests significantly accelerated PFAA clearance with regular phlebotomy treatment, but the small sample size and the lack of controls in this clinical intervention precludes drawing firm conclusions. Given the minimal risks of intermittent phlebotomy, this may be an effective and safe clinical intervention to diminish the body burden of PFAAs in highly exposed people.

Linee guida ASFA

Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products

Address for correspondence:

BCSH Secretary
British Society for Haematology
100 White Lion Street
London
N1 9PF
e-mail bcsh@b-s-h.org.uk

Writing group:

Catherine Howell¹, Kenny Douglas², Gavin Cho³, Khaled El-Ghariani⁴, Peter Taylor⁵, Davina Potok⁶, Tuula Rintala⁷, Suzanne Watkins⁸

L'utilizzo della plasmaferesi nella rimozione di sostanze tossiche è previsto dalle Linee guida della Società Americana di Aferesi (ASFA) del 2016

Overdose, envenomation and poisoning	TPE	Mushroom poisoning	II	2C
	TPE	Envenomation	III	2C
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable	

Razionale dell'utilizzo dello scambio plasmatico e della plasmaferesi

- I PFAs sono fisiologicamente assenti nell'organismo
- I PFAs si ritrovano nel plasma legati alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina
- I PFAs sono sostanze a lunga emivita (3-7 anni)

Dati aferesi in Italia e nel Veneto

La procedura di **plasmaferesi** è da anni utilizzata nei donatori con un volume massimo di raccolta di 12 litri/anno (con intervallo minimo tra 2 plasmaferesi di 14 giorni).

In Italia >400.000 procedure/anno (in Veneto 54.000 procedure nel 2016)

In Italia ogni anno vengono effettuate oltre 27.000 **aferesi terapeutiche**, di cui il 15% **Pex** (in Veneto 4.025 aferesi terapeutiche, delle quali 2.212 Pex nel 2016)

Plasmaferesi per soggetti con alte concentrazioni di PFAs: delibera regionale (DGR 851 del 13/06/2017)

 REGIONE DEL VENETO
giunta regionale - 10^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n. 851 del 13/06/2017 pag. 1/3



“TRATTAMENTO DI SOGGETTI CON ALTE CONCENTRAZIONI DI PFAS”

- I soggetti sottoposti allo screening sono stati stratificati considerando unicamente i valori di PFOA (ng/ml)

Soggetti ≥ 18 aa	Soggetti < 18 aa
$\geq 200 \rightarrow$ plasma exchange	$\geq 200 \rightarrow$ plasma exchange
$\geq 150 < 200 \rightarrow$ plasmaferesi	$\geq 150 < 200 \rightarrow$ plasmaferesi
$\geq 100 < 150$	$\geq 100 < 150 \rightarrow$ plasmaferesi
$\geq 50 < 100$	$\geq 50 < 100$
$\geq 8 < 50$	$\geq 8 < 50$
< 8	< 8

Plasmaferesi per soggetti con alte concentrazioni di PFAs: delibera regionale (DGR 851 del 13/06/2017)

 REGIONE DEL VENETO
giunta regionale – 10^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n. 851 del 13/06/2017 pag. 1/3



“TRATTAMENTO DI SOGGETTI CON ALTE CONCENTRAZIONI DI PFAS”

Razionale:

E' dimostrato che le sostanze perfluoroalchiliche circolano legate alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina. L'utilizzo della plasmaferesi nella rimozione di sostanze tossiche è previsto dalle Linee guida della Società Americana di Aferesi (ASFA), confermate nell'ultima edizione del 2016 (Journal of Clinical Apheresis, 2016: 31; 149-162) in Categoria II/III con grado di raccomandazione 2C. Il trattamento con scambio plasmatico è routinariamente utilizzato nei protocolli terapeutici di pazienti con patologie autoimmuni, o comunque immunomediate, ma anche da intossicazioni acute da sostanze tossiche/velenose (Amanita Phalloides) o da farmaci da oltre 30 anni. La plasmaferesi è una procedura utilizzata quotidianamente per le donazioni di plasma: in Veneto nel 2016 sono state effettuate oltre 47000 procedure.

Schema terapeutico previsto

SCAMBIO PLASMATICO:

- 3 Pex (1/settimana)
- rimozione di plasma pari all'80% del volume plasmatico/trattamento
- sostituzione con soluzione fisiologica+albumina al 4%

PLASMAFERESI

- 6 Plasmaferesi (1/15 gg)
- rimozione di plasma pari a 616 ml/trattamento nei soggetti di peso $\geq 50\text{Kg}$ e proporzionalmente inferiore in pesi minori

Dosaggi PFAs in corso di trattamento e follow up

- Soggetti in trattamento con **plasmaferesi**: il dosaggio è eseguito prima di ogni procedura di plasmaferesi
- Soggetti in trattamento con **scambio plasmatico**: il dosaggio è eseguito prima e dopo ogni procedura di scambio plasmatico
- **Follow up** a 30 giorni e a 6 mesi dall'ultimo trattamento

I dosaggi sono eseguiti dai laboratori ARPA Veneto

Valutazione dell'idoneità al trattamento

- Valori di PFOA come da delibera regionale verificati su programma di screening regionale
- Accesso venoso periferico adeguato
- Valutazione clinico-laboratoristica-strumentale (ECG) effettuata dal personale medico del Centro Trasfusionale con eventuali ulteriori valutazioni specialistiche (presa in carico del soggetto)

Decisione da condividere con il soggetto!



- Trattamenti su base volontaria (possibilità di rimuovere i PFAs legati alle proteine plasmatiche: ad oggi unica proposta attuabile in quanto non disponibili filtri selettivi)
- Trattamenti utilizzati quotidianamente da anni nei Centri Trasfusionali (personale infermieristico e medico altamente specializzato nel campo dell'aferesi)
- Prevista una visita di idoneità (in particolare per accessi venosi e valutazione di patologie e trattamenti farmacologici in atto)

Soggetti in trattamento

(aggiornati al 14/12/2017)

Plasmaferesi

- Sono stati valutati (colloquio e visita preliminare) 111 soggetti, 70 hanno intrapreso ad oggi il trattamento per un totale di 330 procedure:
- Età:
 - 28 nati prima del 31/12/1999 (maggiorescenti)
 - 21 nati nell'anno 2000
 - 12 nati nell'anno 2001
 - 9 nati nell'anno 2002
- Sesso: 19 femmine, 51 maschi
- Numero di procedure effettuate/soggetto:
 - 30 soggetti hanno effettuato 6 procedure
 - 17 soggetti hanno effettuato 5 procedure
 - 9 soggetti hanno effettuato 4 procedure
 - 5 soggetti hanno effettuato 3 procedure
 - 5 soggetti hanno effettuato 2 procedure
 - 4 soggetti hanno effettuato 1 procedura

Risultati preliminari Plasmaferesi (1)

		Media	Mediana
	Soggetti	PFOA ng/ml	PFOA ng/ml
pfoa_t0	111	153,3	157,4
pfoa_t1	70	118,4	113,6
pfoa_t2	66	108,8	103,8
pfoa_t3	61	103	100,2
pfoa_t4	56	94,1	92,2
pfoa_t5	47	70,2	67,5

Risultati preliminari Plasmaferesi (2)

	Calo medio PFOA ng/ml	Calo medio PFOA %
t0 → t1	31,7	
t1 → t2	9,6	
t2 → t3	5,8	
t3 → t4	8,9	
t4 → t5	23,9	
t1 → t5	40,1	35,1

Attività c/o DIMT Padova

SOGGETTI SOTTOPOSTI A COLLOQUIO/VISITA PRELIMINARE	49
SOGGETTI TRATTATI	16 [§]
SOGGETTI ATTUALMENTE IN TRATTAMENTO	3
SOGGETTI IN LISTA PER TRATTAMENTO	16*

§ 1 soggetto sospeso dopo 2 trattamenti

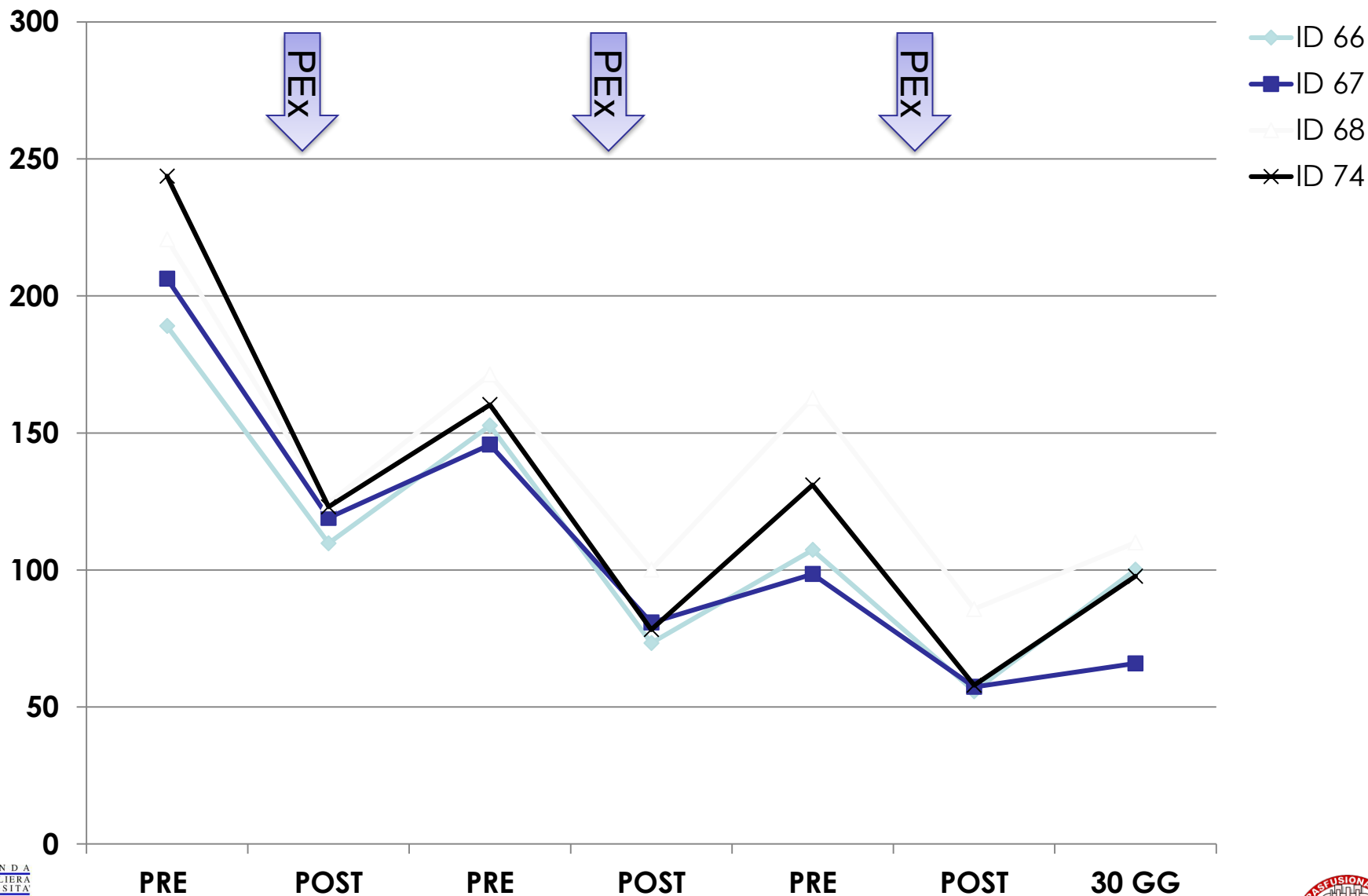
** 8 soggetti in attesa per accertamenti sanitari*

Attività c/o DIMT Padova

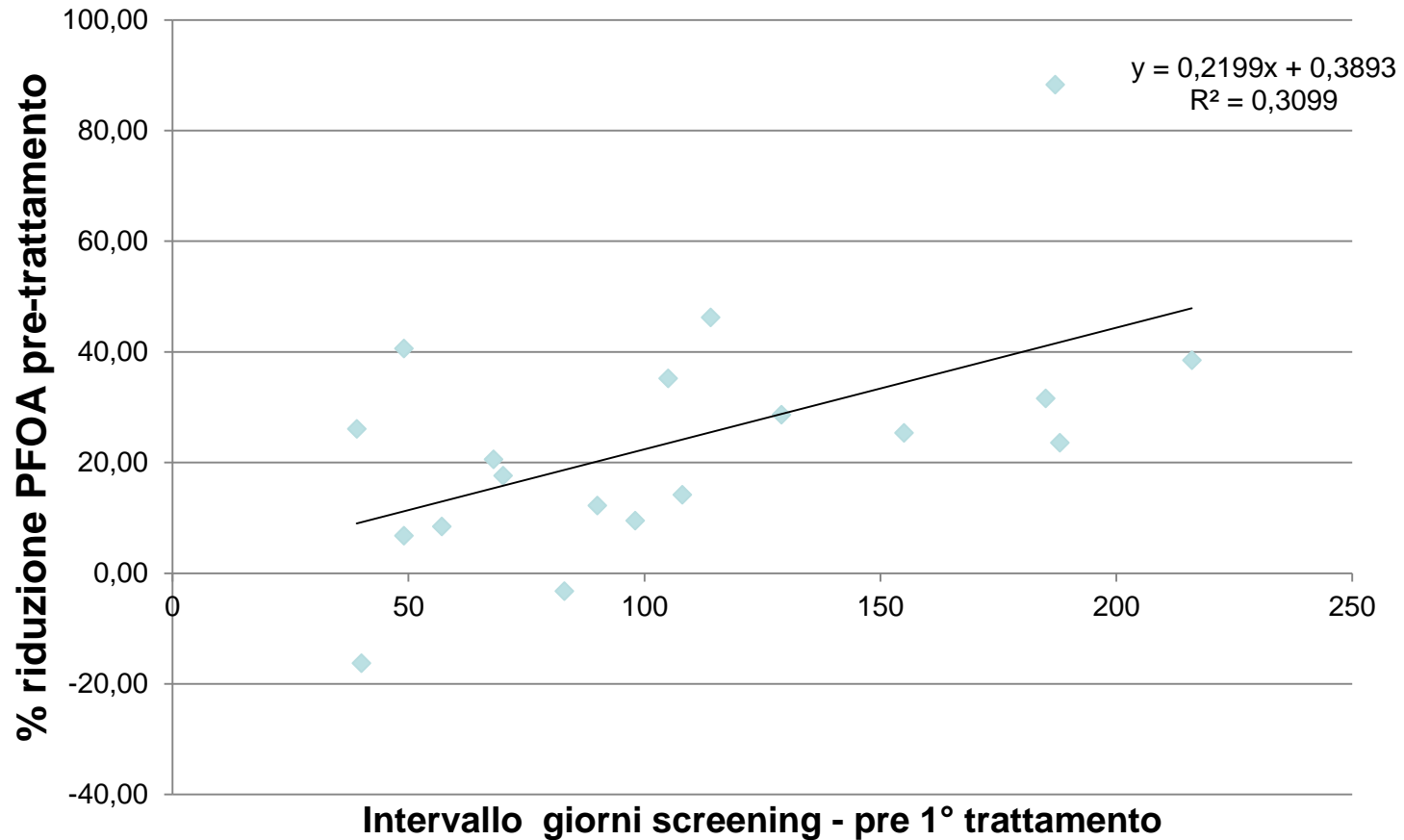
RIDUZIONE MEDIA PFOA /PFOS 1° SCAMBIO PLASMATICO	46,9/42,7
RIDUZIONE MEDIA PFOA /PFOS 2° SCAMBIO PLASMATICO	47,3/43,1
RIDUZIONE MEDIA PFOA/PFOS 3° SCAMBIO PLASMATICO	47,2/42,0
RIDUZIONE MEDIA PFOA/PFOS 1°-3° SCAMBIO PLASMATICO	68,4/61,0
RIDUZIONE MEDIA PFOA /PFOS 1° SCAMBIO PLASMATICO-CONTROLLO 30 gg	56,3/43,7

Andamento PFOA in 4 soggetti trattati con Pex

(PFOA allo screening > 200 ng/mL)



Riduzione PFOA (dallo screening al primo trattamento)



Intervallo medio screening –
pre 1° trattamento:
114 giorni

% riduzione screening –
pre 1° trattamento PFOA
27,7%

% riduzione screening –
pre 1° trattamento PFOS
15%

Prime considerazioni

- naturale calo delle concentrazioni ($t_0 - t_1$) prima dell'intervento sanitario
- diminuzione media del 21,3% dal momento dello screening al momento del dosaggio preliminare alla prima procedura
- dopo 4 procedure di Plasmaferesi vi è un calo medio di 40,1 ng/ml pari al 35,1%
- dopo 3 procedure di Scambio plasmatico vi è un calo medio di circa il 70%
- mobilizzazione tissutale