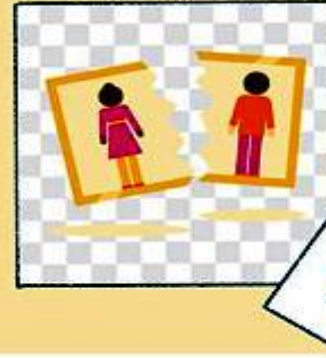




Ινστιτούτο Έρευνας  
& Εφαρμογών  
Ουρολογιγεννητικού  
Συστήματος

**4<sup>η</sup>** Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση  
Νεφρολογικού Τμήματος  
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης  
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)

**Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης**



**14-16**

**Δεκεμβρίου 2018**

Ξενοδοχείο **Electra Palace**  
Θεσσαλονίκη

**Το θεωρητικό υπόβαθρο των κλασικών  
τεχνικών αφαίρεσης και η αντιστοιχία  
τους με τα θεραπευόμενα νοσήματα**

**Η αντιστοιχία (από το νόσημα στην τεχνική)**

**Π.Γιαμαλής  
Νεφρολόγος**

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

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

- ΣΕΛ
- Κρυσφαιριναιμία
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Μυελωματώδης νεφρός
- Σκλήρυνση κατά πλάκας

Schwartz J. J Clin Apher 2016;31:149-62

- Σύνδρομο Guillain-Barre
- Βαριά μυασθένεια
- Χρόνια φλεγμονώδης πολυνευροπάθεια
- Πολυνευροπάθειες από παραπρωτείνες
- NMDA antibody encephalitis
- Ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ (ANCA+)
- Σύνδρομο Goodpasture
- Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση
- Μεταμοσχεύσεις
- Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Δηλητηριάσεις (N.Wilson, μανιτάρια)

# Κύριες παθήσεις που αντιμετωπίζονται με θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος

## ■ Απομάκρυνση

Αυτοαντισώματα

Πιθανά αυτοαντισώματα

Ανοσοσυμπλέγματα

Άλλοαντισώματα

Παραπρωτεΐνες

Non-Ig πρωτεΐνες

Τοξικές ουσίες

TTP, Βαριά μυασθένεια, anti GBM, ANCA+

MS, Guillain-Barre, CIDP

HCV αγγειίτιδα, ΣΕΛ

Μεταμόσχευσεις

Υπεργλοιότητα, Waldenstrom, μυέλωμα

Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση

Μανιτάρια, φάρμακα

## ■ Αναπλήρωση

ADAMTS<sub>13</sub>, Complement factor H

# Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)

- Ένδειξη για θεραπευτική αφαίρεση
- Αγγειακή προσπέλαση
- Συνταγογράφηση

Τεχνική: φίλτρο ή φυγοκέντρηση

Όγκος πλάσματος που θα απομακρυνθεί

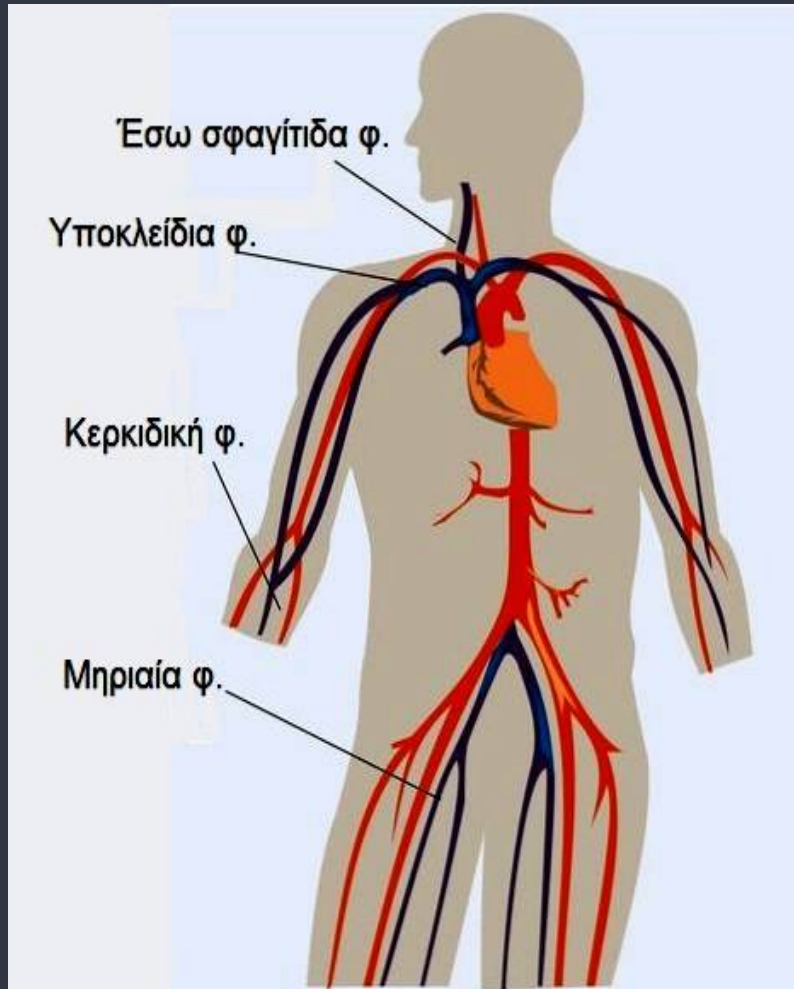
Διάλυμα υποκατάστασης

Αντιπηξία

Συχνότητα



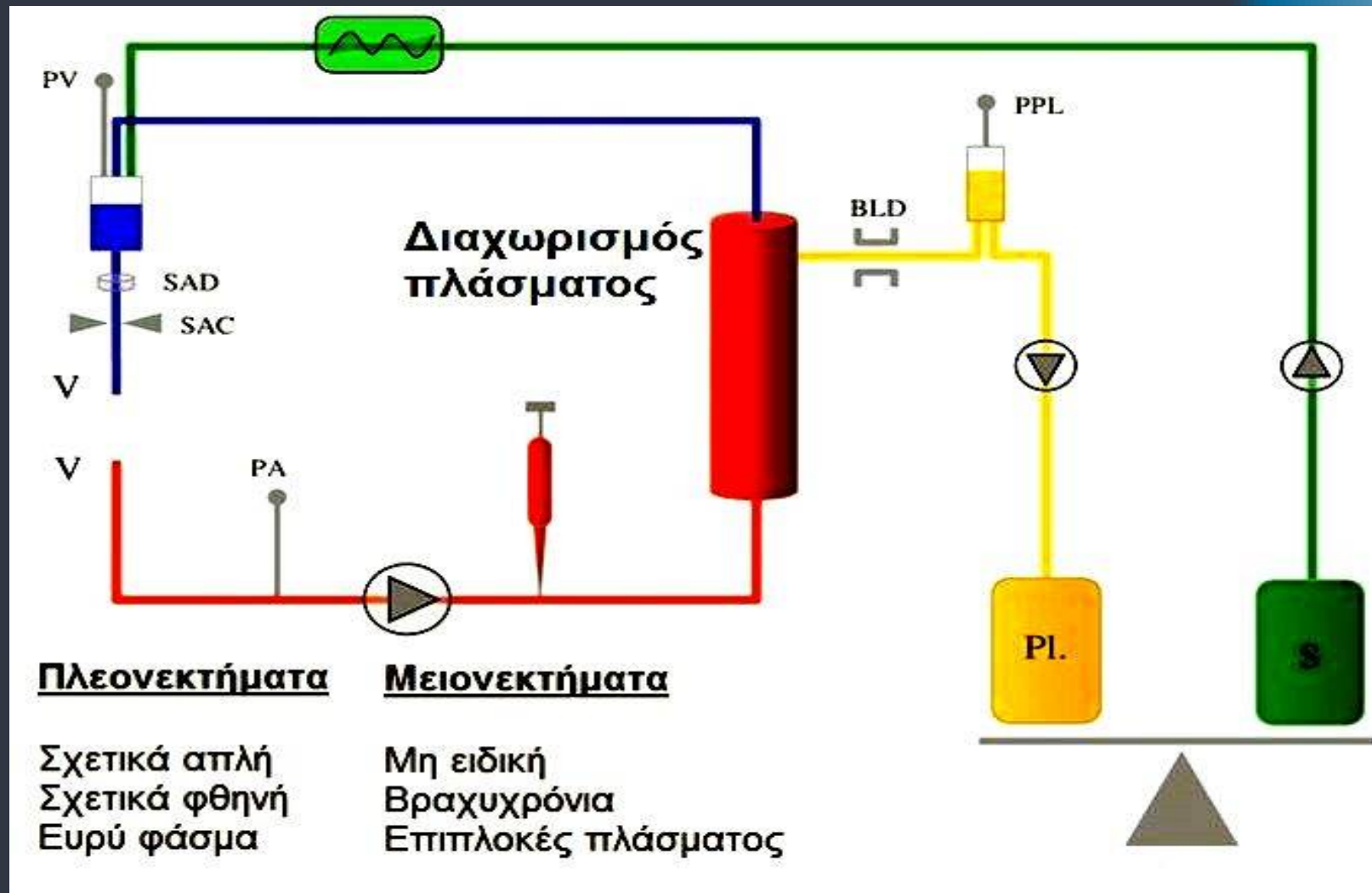
# Αγγειακή προσπέλαση (World apheresis registry 2003-2007 )



- Περιφερική φλεβική γραμμή (2 βελόνες 17-19G σε αντίθετα άκρα) (71%)
- Προσωρινός κεντρικός φλεβικός καθετήρας (διπλού αυλού) (21%)
- Αρτηριοφλεβική αναστόμωση (4%)
- Εμφυτευόμενο σύστημα φλεβικής προσπέλασης (port)
- Κεντρικός φλεβικός καθετήρας με υποδόρια σήραγγα (μόνιμος)

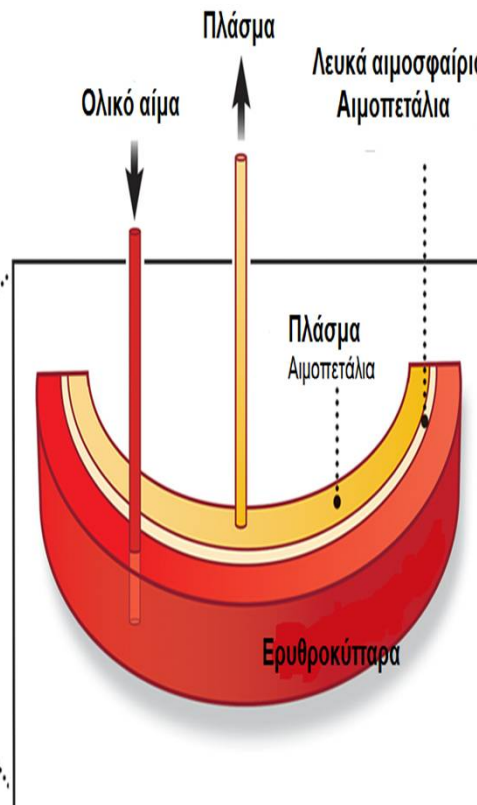


# Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)

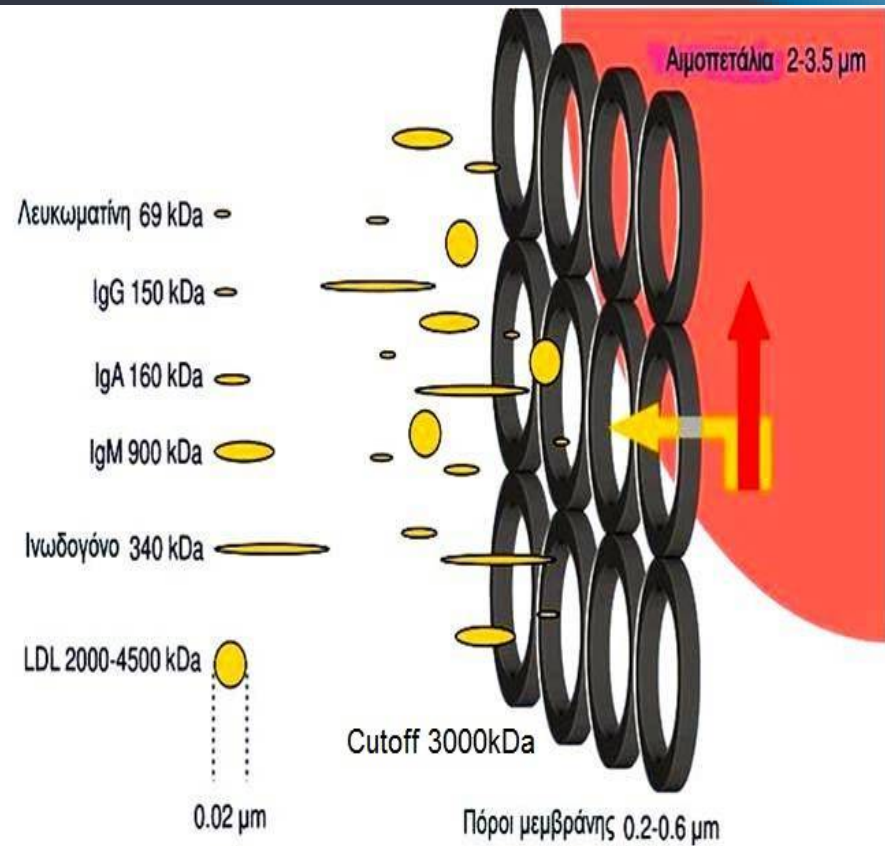


# Τεχνικές διαχωρισμού πλάσματος

## ΦΥΓΟΚΕΝΤΡΗΣΗ



## ΜΕΜΒΡΑΝΗ



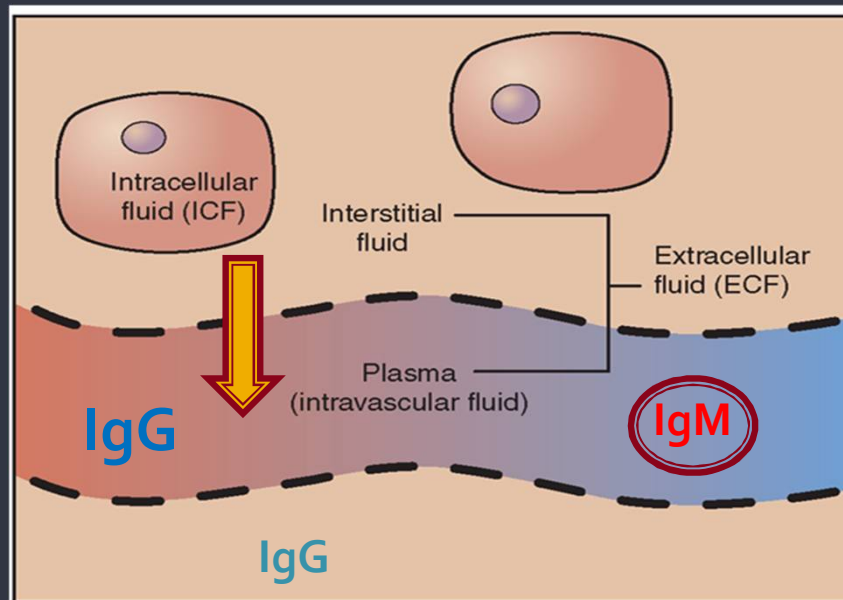
## Σύγκριση τεχνικών διαχωρισμού πλάσματος

	ΤΡΕ με φυγόκεντρο	ΤΡΕ με φίλτρο
Όγκος αντικατάστασης για αφαίρεση 3 L	3L 5% λευκωματίνη	3L 5% λευκωματίνη
Plasma extraction rate (Pa-Pv/Pa)	~85% (75-85%)	~35%(30-35%)
Ροή πλάσματος	~42ml/min	~100ml/min
Ροή αίματος	~70ml/min	~165ml/min
Αγγειακή προσπέλαση	Περιφερικές φλέβες ή κεντρικός καθετήρας	Κεντρικός καθετήρας
Αντιπηξία	6ml/min κιτρικά	8ml/min κιτρικά/Ηπαρίνη
Δυνατότητες	Λευκαφαίρεση, ερυθροκυτταφαίρεση, αιμοπεταλιοαφαίρεση	-



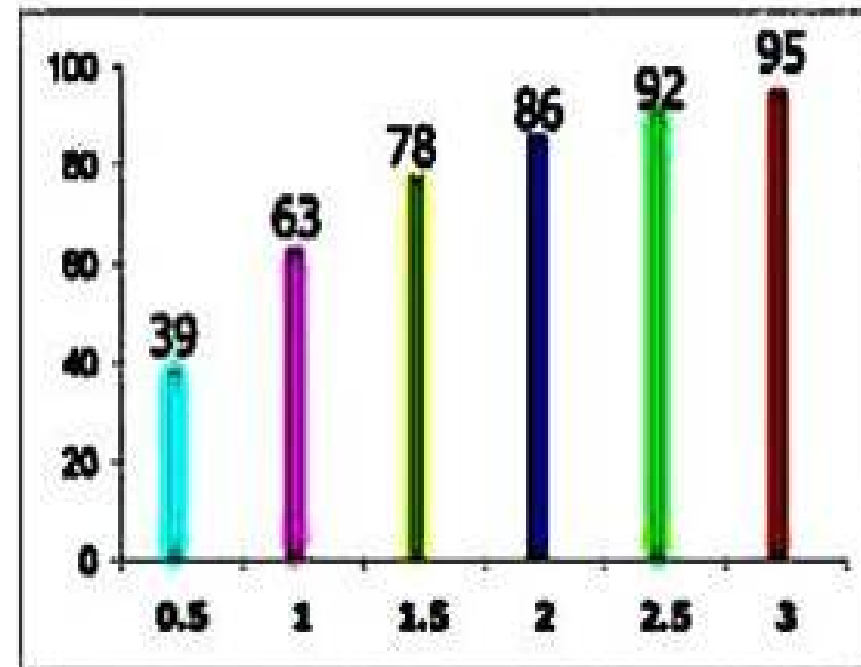
# Όγκος πλάσματος που πρέπει να απομακρυνθεί

Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΘΟΡΙΖΕΙ ΚΑΙ ΤΟΝ ΡΥΘΜΟ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ



- I. Κατανομή του παθογόνου
- II. Ρυθμός μετακίνησης

ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ  
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕ  
ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ  
ΟΓΚΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ



# Υπολογισμός όγκου αίματος (ml/kg) και όγκου πλάσματος

$$\text{Όγκος πλάσματος} = \text{όγκος αίματος} \times (1 - Ht)$$

## NADLER'S FORMULA

- Άνδρες : όγκος αίματος =  $(0.3669 \times H^3) + (0.03219 \times W) + 0.6041$
- Γυναίκες : όγκος αίματος =  $(0.3561 \times H^3) + (0.03308 \times W) + 0.1833$



$$\text{Όγκος πλάσματος} = 0,065B\Sigma \times (1 - Ht/100)$$

Kaplan A. ASAIO Trans 1990;36:597-599

## GILCHER'S RULE OF FIVES

Muscular = 75 mL

Normal = 70 mL

Thin = 65 mL

Obese = 60 mL



Nadler S. Surgery 1962;51:224-232

Gilcher R. Principles of transfusion medicine. 1996

## Όγκος πλάσματος που ανταλλάσσεται (ASFA Guidelines 2016)

- Συνιστώμενος όγκος ανταλλαγής πλάσματος :  
1.0–1.5 φορές ο υπολογιζόμενος όγκος πλάσματος
- Αγγειίτιδα (Οζώδης πολυαρτηρίτιδα, Churg-Strauss, HBV) :  
1 όγκος πλάσματος
- Δηλητηριάσεις :  
1-2 όγκοι πλάσματος

## Μεταβολές σε στοιχεία του πλάσματος μετά από αφαίρεση 1 όγκου

	Ελάττωση	Αποκατάσταση - 48h
Παράγοντες πήξης	25-50%	80-100%
Ινωδογόνο	63%	65%
Ανοσοσφαιρίνες	63%	45%
Παραπρωτεΐνες	20-30%	Ποικίλει
Ηπατικά ένζυμα	55-60%	100%
Χολερυθρίνη	45%	100%
C <sub>3</sub>	63%	60-100%
Αιμοπετάλια	25-30%	75-100%

# Διάλυμα αντικατάστασης

- Fresh frozen plasma

αποκλειστικά FFP σε ΘΘΠ

μερική χορήγηση FFP σε διάχυτη πνευμονική αιμορραγία, επέμβαση, σοβαρή διαταραχή πηκτικού μηχανισμού

πχ. ANCA αγγειίτιδα προς βιοψία νεφρού ή με πνευμονική αιμορραγία

- 5% διάλυμα λεκωματίνης

- Συνδυασμός φυσιολογικού ορού και διαλύματος λεκωματίνης





# Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα υγρών αντικατάστασης

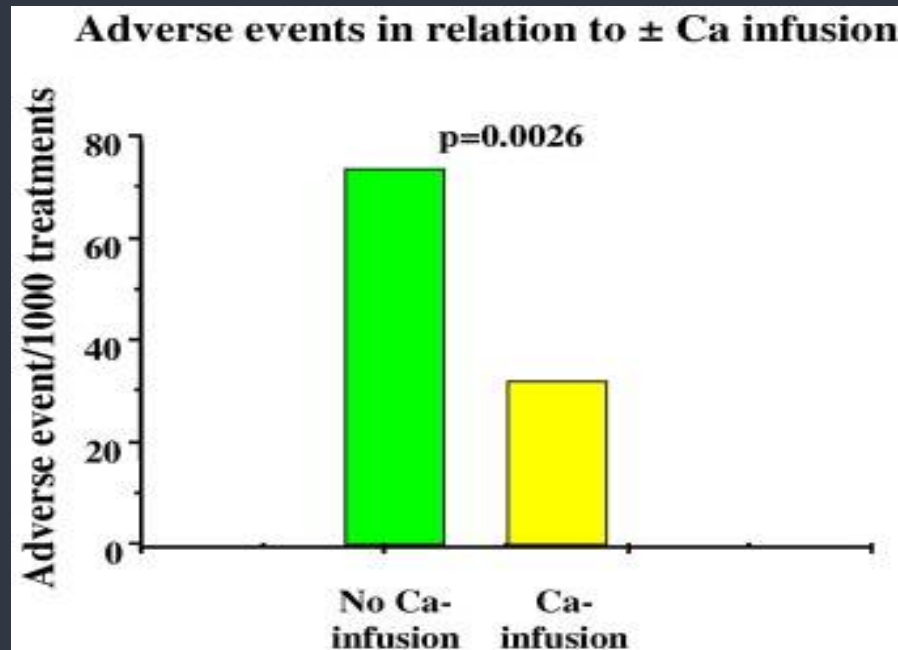
Υγρό αντικατάστασης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<u>Κρυσταλοειδή</u>	Φθηνά Δεν προκαλούν αλλεργία Χωρίς κίνδυνο μετάδοσης ιών	Απαιτούνται 2-3 όγκοι Υποογκοτικά Λείπουν παράγοντες πήξης και ανοσοσφαιρίνες
<u>Λευκωματίνη</u>	Ισοογκοτική Χωρίς κίνδυνο μετάδοσης ιών	Ακριβή Λείπουν παράγοντες πήξης και ανοσοσφαιρίνες
<u>Πλάσμα</u>	Παράγοντες πήξης, συμπλήρωμα και ανοσοσφαιρίνες	Μετάδοση ιών ABO συμβατότητα Φορτίο κιτρικών Αλλεργίες

# Αντιπηξία - Κιτρικά

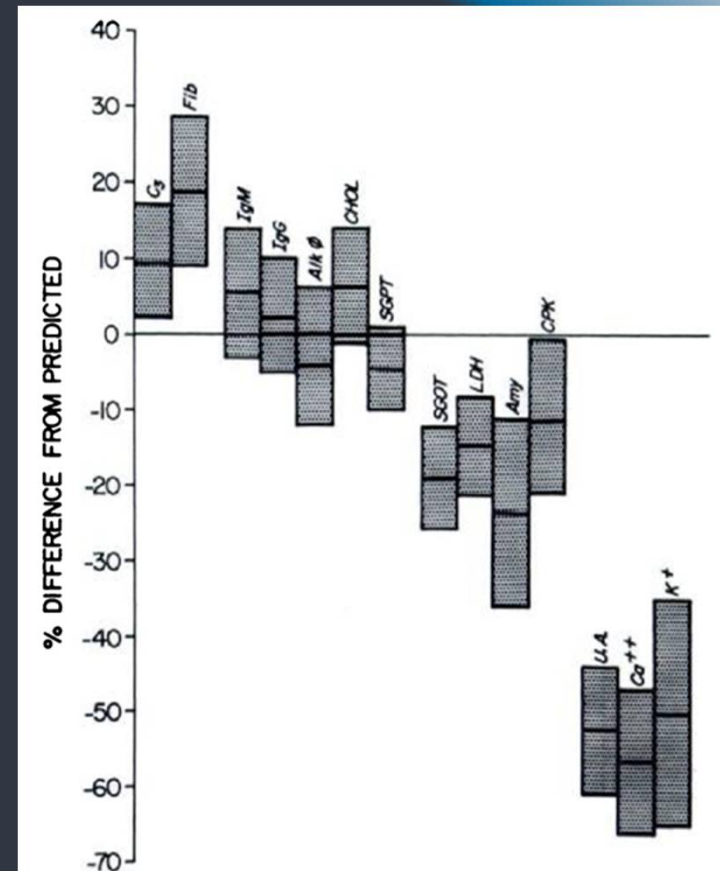
- Acid-Citrate-Dextrose Formula A (ACD-A)  
3% κιτρικά (112 mmol/L)
- ACD-B  
2% κιτρικά (68 mmol/L)
- Κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, γλυκόζη
- Δέσμευση ιονισμένου  $\text{Ca}^{++}$
- Ρυθμός χορήγησης κιτρικών 1.0 έως 1.8 mg/kg/min
- 1 μον.FFP (~250ml) = ~7mmol κιτρικά



# Αντιπηξία – κιτρικά. Πρέπει να χορηγείται $\text{Ca}^{++}$ ;



- 0-30 mL από 10% διάλυμα γλυκονικού ασβεστίου σε 100 mL NS ανάλογα με την αρχική τιμή διορθωμένου Ca



Stegmeyr B. Transfus Apher Sci 2008;39:247-254

Mokrzycki M. Am J Kidney Dis 1994;23:817-827  
Derksen R. J Lab Clin Med 1984;104:3463-54

## Αντιπηξία - Ηπαρίνη

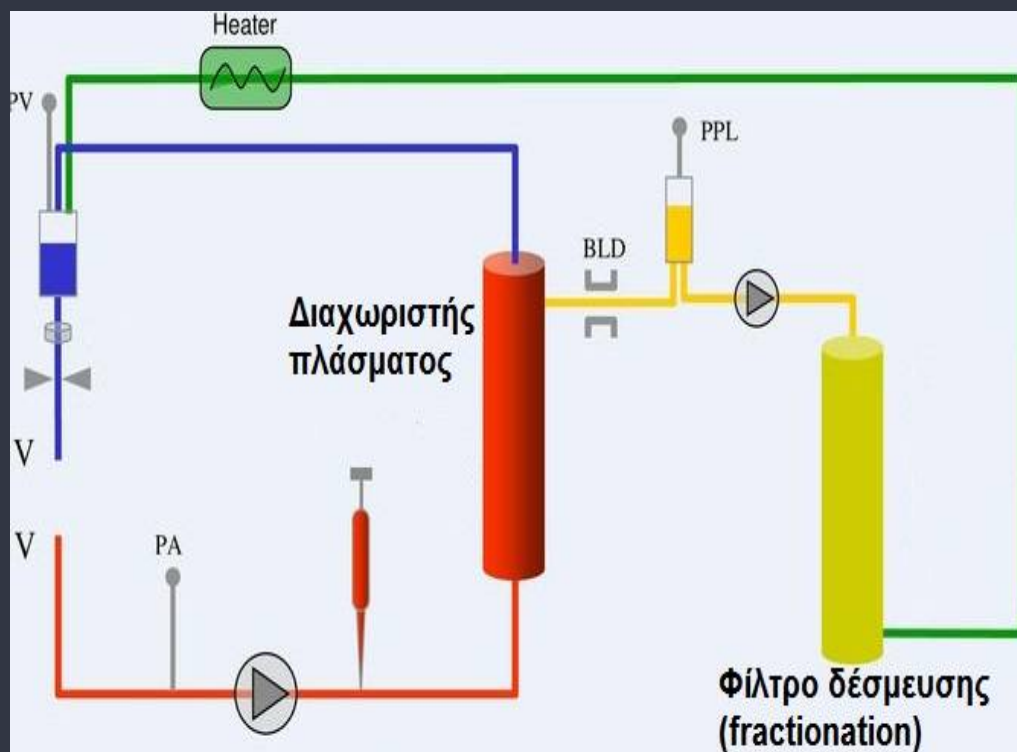
- Αφαίρεση λευκών αιμοσφαιρίων (leukapheresis)
- Χρήση μεμβράνης πλασμαφαίρεσης
- LDL αφαίρεση
- Φωτοαφαίρεση (photopheresis)
- Συνδυασμός με κιτρικά σε παιδιατρικούς ασθενείς
- 40-50IU/kg bolus και μετά 20IU/kg/h ή 1000-2000IU/h

# Εκλεκτικές τεχνικές θεραπευτικής αφαίρεσης

- Πλασμαφαίρεση με διπλή διήθηση (DFPP)
- Ανοσοπροσρόφηση (IA)
- Αντικατάσταση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC exchange)
- Δέσμευση β<sub>2</sub> μικροσφαιρίνης
- LDL αφαίρεση (Οικογενής υπερχοληστερολαιμία I 1A )
- Ρεοαφαίρεση (ξηρά εκφύλιση ωχράς κηλίδας I 1B )
- Εξωσωματική φωτοαφαίρεση (δερματικό T λέμφωμα I 1B  
μεταμόσχευση καρδιάς II 1B, πνεύμονα II 1C, GVHD II 1B)



# Πλασμαφαίρεση με διπλή διήθηση (DFPP)

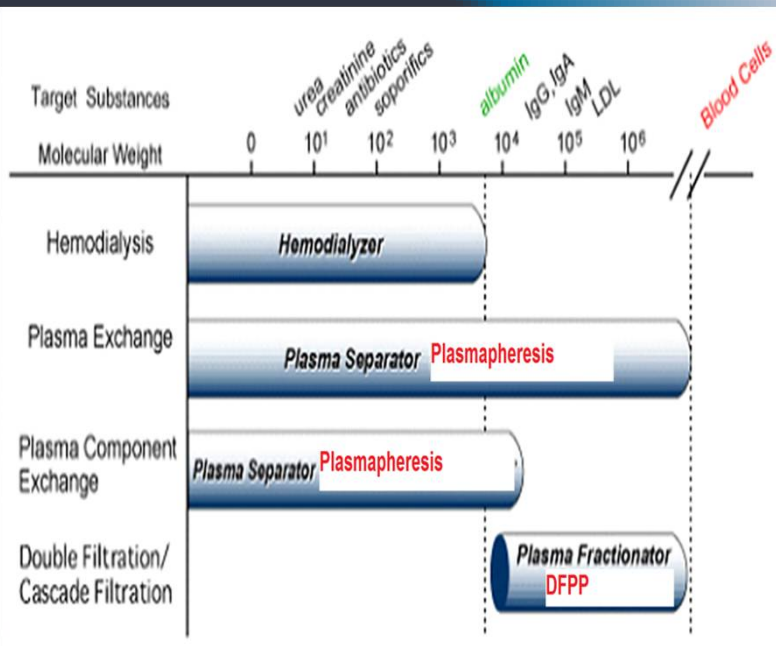


## Πλεονεκτήματα

Σχετικά φθηνή  
Μεγάλο εύρος ενδείξεων

## Μειονεκτήματα

Ημι-εκλεκτική  
Πολύπλοκη



Απευαισθητοποίηση σε  
μεταμόσχευση νεφρού από  
ασύμβατη ομάδα αίματος

Κρυσφαιριναιμία

# Ανοσοπροσρόφηση (ASFA 2016)

## ■ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

Διατατική μυοκαρδιοπάθεια II 1B

## ■ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

ABO συμβατή -απευαισθητοποίηση (DSA) I 1B

- χυμική απόρριψη I 1B

ABO ασύμβατη - απευαισθητοποίηση I 1B

## ■ ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ

II 2B

## ■ ΣΕΛ ?

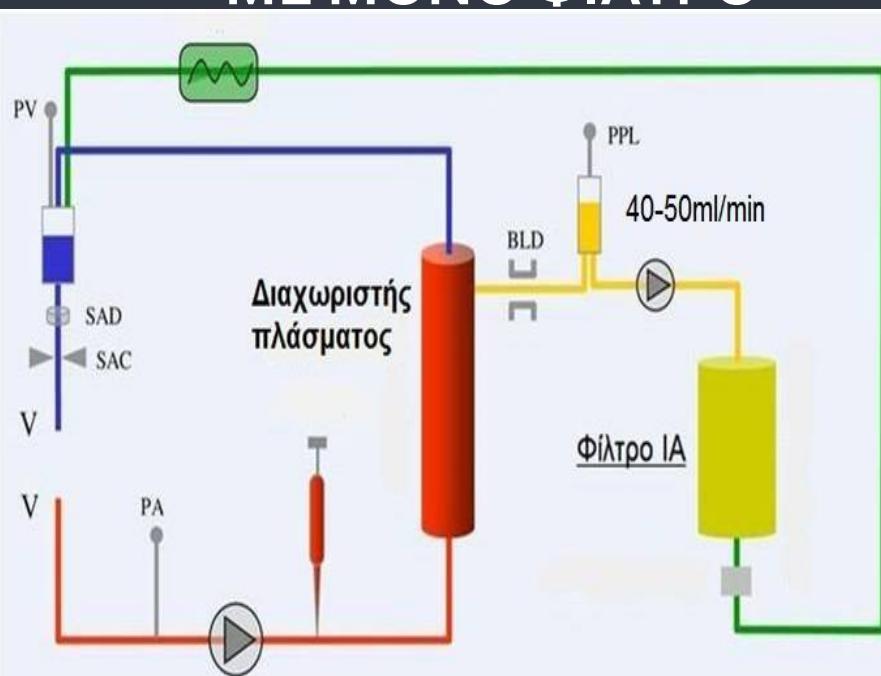
Σοβαρή νεφροπάθεια, ανθεκτική νόσος, κύηση

Loo C. Transfus Apher Sci 2010;43:335-340

Kronbichler A. Autoimmun Rev 2016;15:38-49

# Ανοσοπροσρόφηση

## ΜΕ ΜΟΝΟ ΦΙΛΤΡΟ



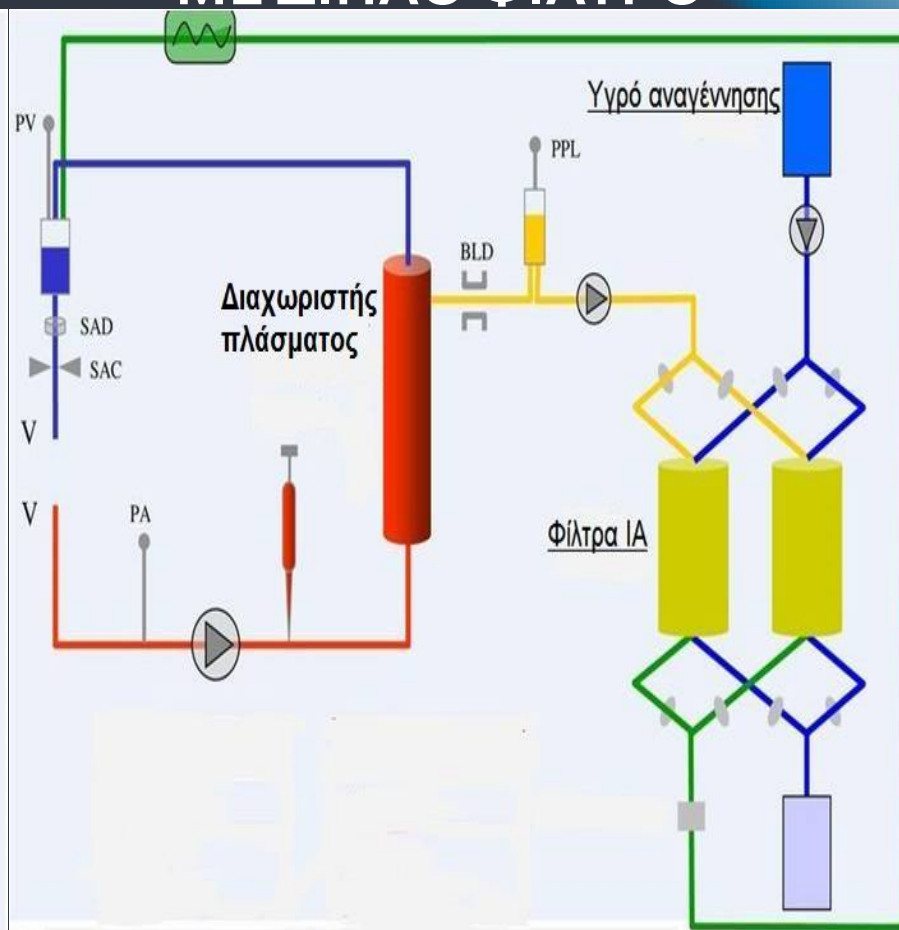
### Πλεονεκτήματα

Εκλεκτική απομάκρυνση ουσιών  
Συνεχής μακροχρόνια εφαρμογή

### Μειονεκτήματα

Ακριβή  
Πολύπλοκη μεθοδολογία

## ΜΕ ΔΙΠΛΟ ΦΙΛΤΡΟ



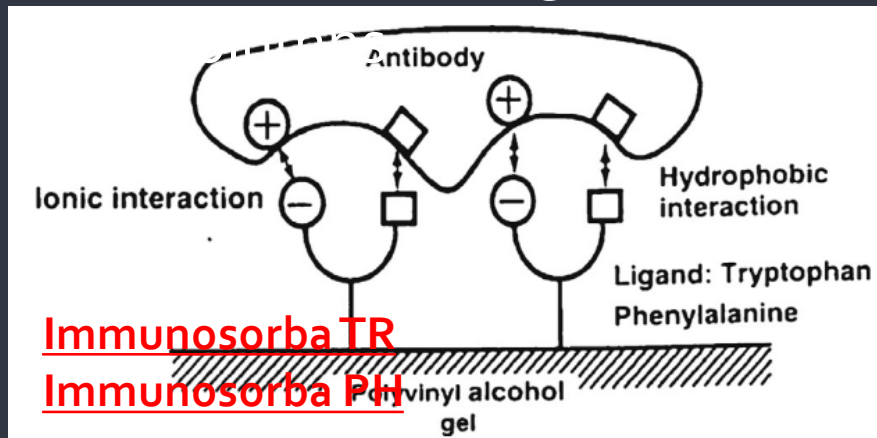
Φίλτρα ΙΑ

## Μεμβράνες ανοσοπροσρόφησης

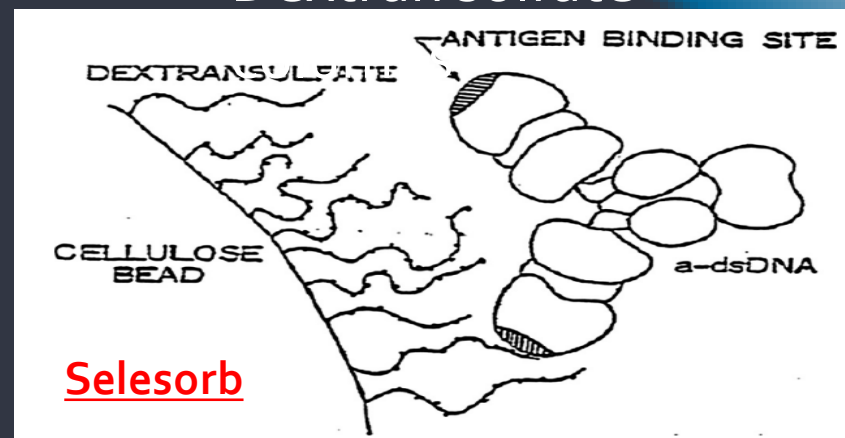
Μεμβράνη	Δράση
Immunosorba TR	anti-AChR αντισώματα
Immunosorba PH	anti-DNA, RF, IgG
Selesorb	anti-DNA, αντι -καρδιολιπινικά, ανοσοσυμπλέγματα, ιντερλευκίνες, TNF- $\alpha$ CRP
Immunosorba/Globaffin	IgG αντισώματα (1, 2, 4)
Therasorb	IgG αντισώματα
Glycosorb	anti-A και anti-B IgM and IgG (ABO)

# Χαρακτηριστικά μεμβρανών ανοσοπροσρόφησης

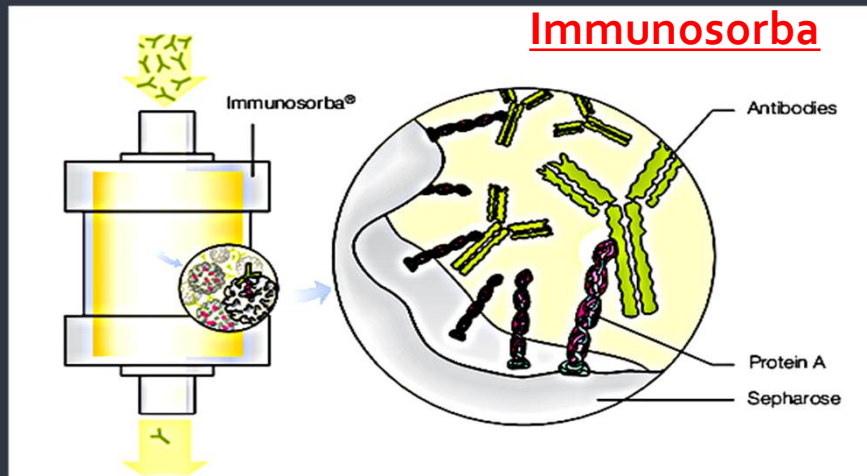
## Immobilized ligand



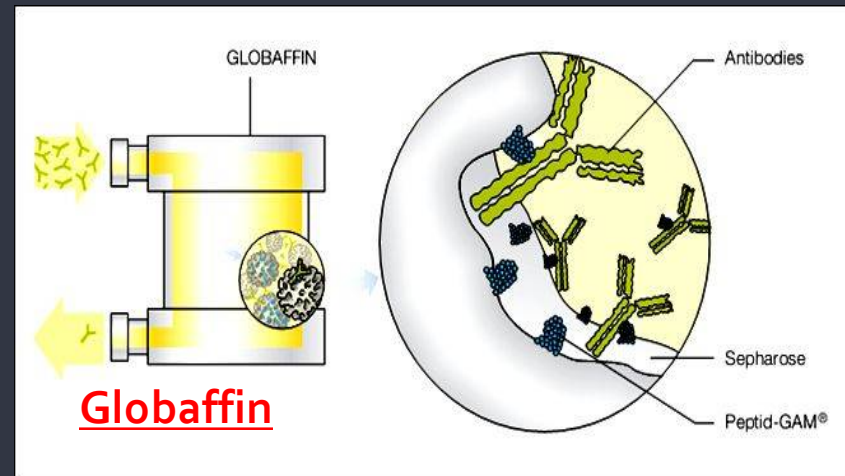
## Dextran sulfate



## Immunosorba

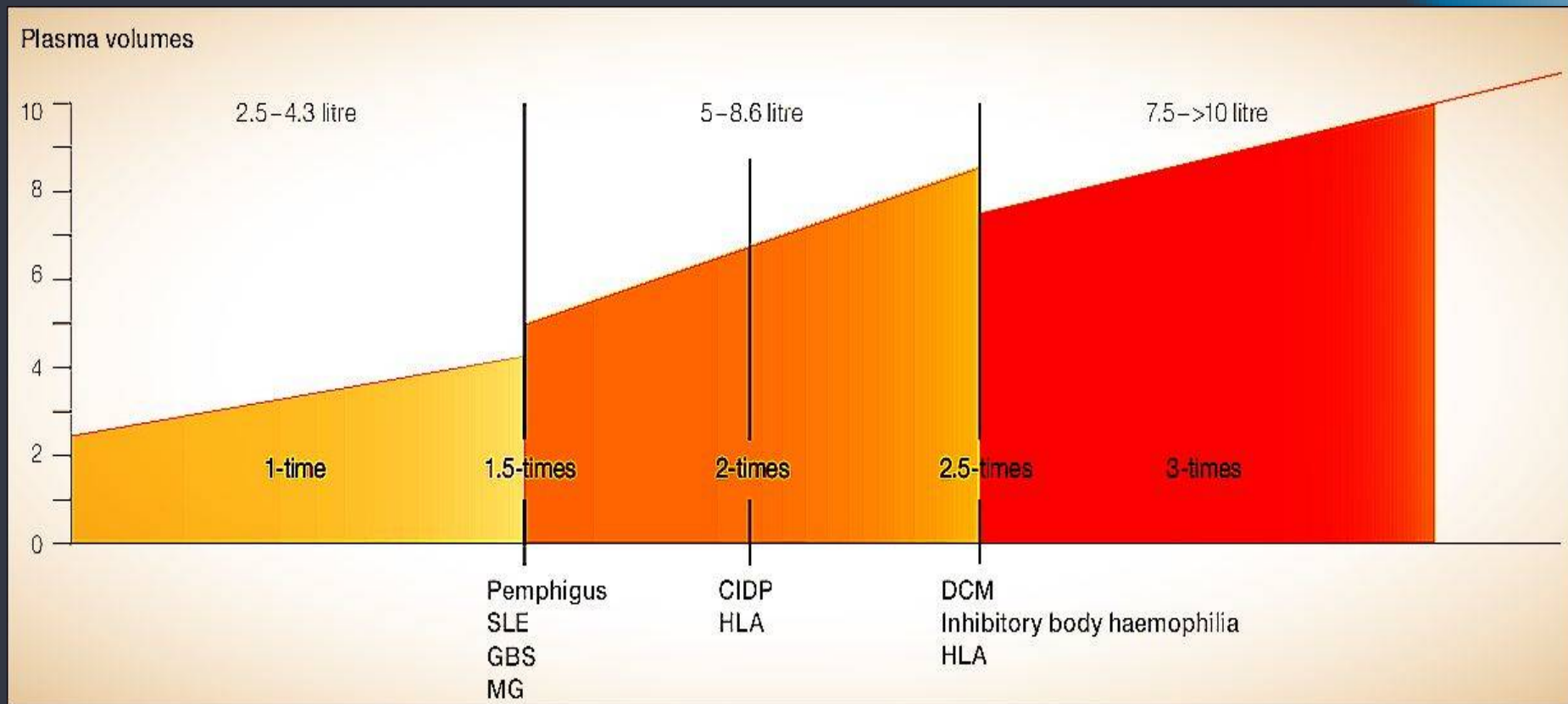


## Globaffin





# Όγκος πλάσματος που καθαίρεται σε μια συνεδρία

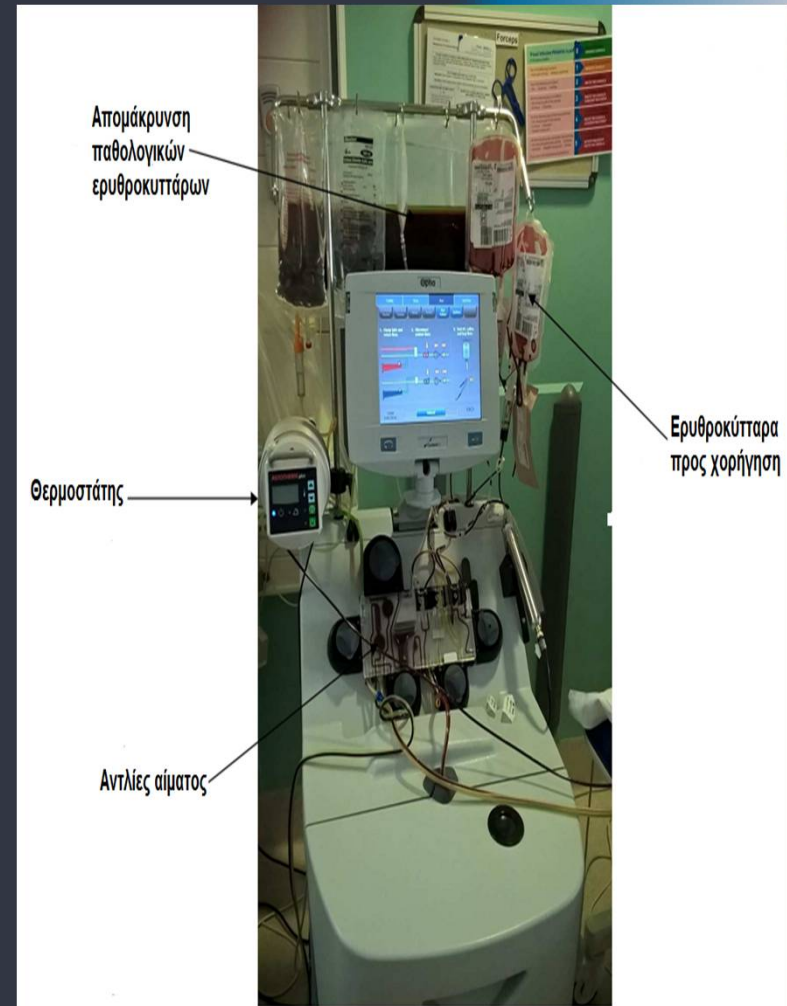


## Στοιχεία για την ανοσοπροσρόφηση

- Ανταλλαγή 2.5 όγκων πλάσματος απομακρύνει 87% των IgG αντισωμάτων
- Μετά από πολλαπλές συνεδρίες >98% των IgG
- Δεν επηρεάζει τα επίπεδα λευκωματίνης και αντιθρομβίνης III
- 6-8 ώρες μετά τη συνεδρία εμφανίζεται "rebound" των αντισωμάτων (από τους ιστούς και το λεμφικό σύστημα)
- Νέα σύνθεση αντισωμάτων επαναφέρει τα επίπεδα τους, 7–14 μέρες μετά τη θεραπεία

# Ανταλλαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC exchange)

- Παθολογικά ερυθροκύτταρα απομακρύνονται και αντικαθίστανται άμεσα με φυσιολογικά
- Ταχεία αποκατάσταση Hct και HbS%
- Αποφεύγεται η υπεργλοιότητα και η υπερφόρτωση με σίδηρο και υγρά
- Δρεπανοκυτταρική κρίση με ΑΕΕ  
ASFA I<sub>1C</sub>
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία  
προφύλαξη ΑΕΕ/Fe  
ASFA I<sub>1A</sub>



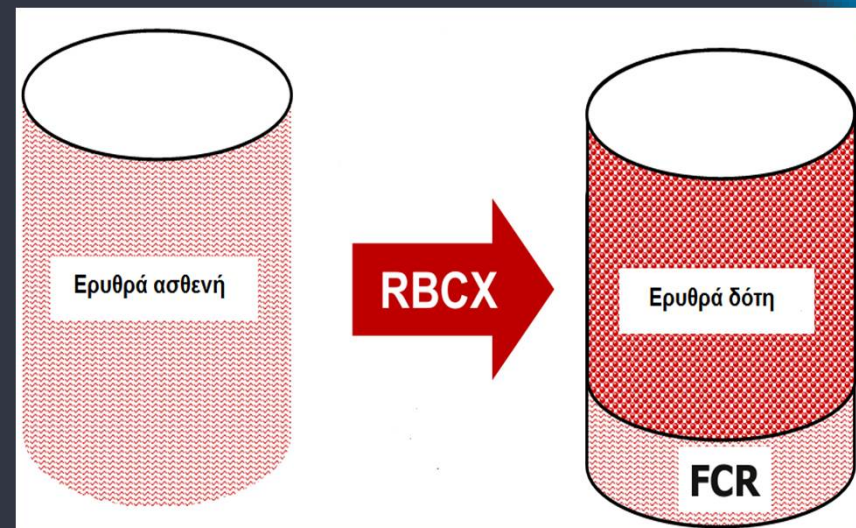
# Ανταλλαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC exchange)

- Φύλο
  - Βάρος
  - Ύψος
  - Ht
- ➔ **Συνολικός όγκος αίματος**

- Προ/στόχος HbS (~30%)

- Στόχος Ht (~30%)

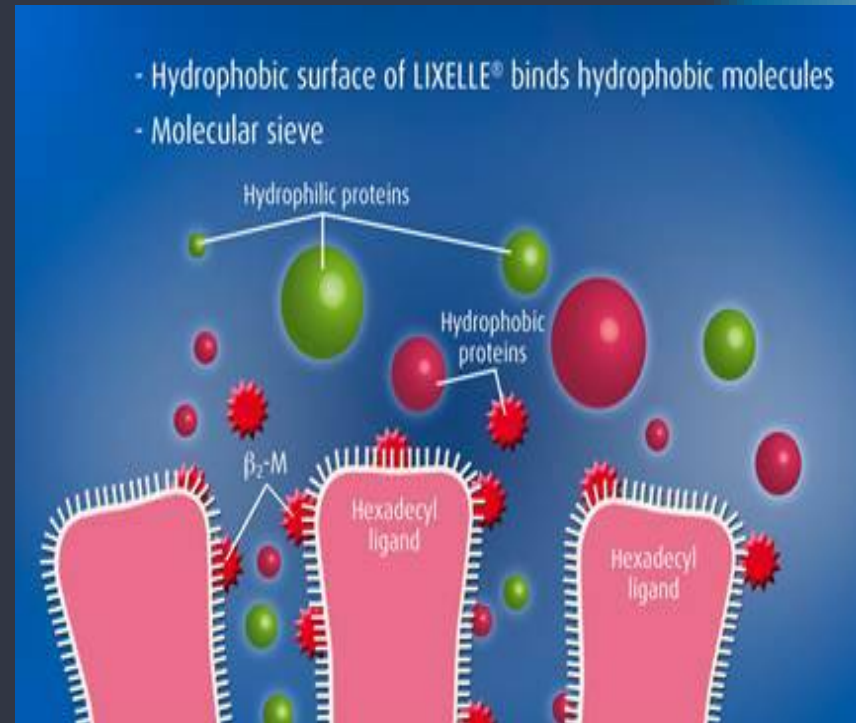
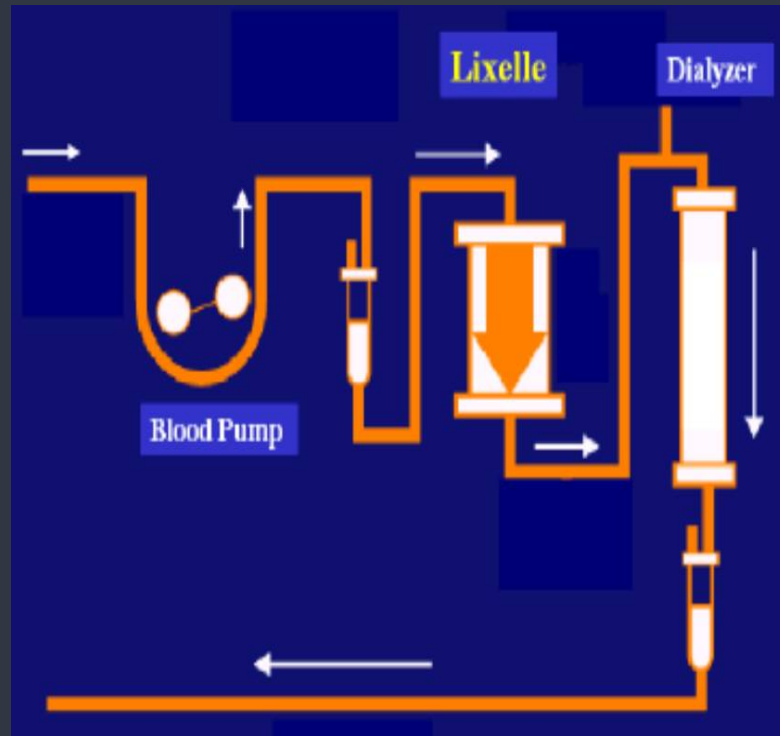
- Ht αίματος υποκατάστασης



FCR-Fraction of cells remaining =  
Hbs% μετά/ HbS% προ

# Απομάκρυνση $\beta_2$ μικροσφαιρίνης (ASFA II 2B)

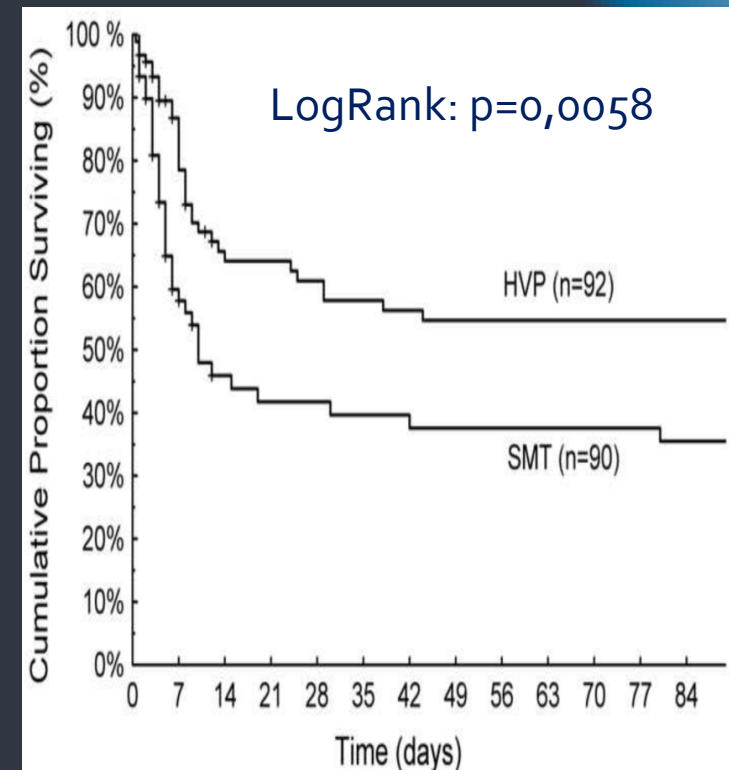
Αμυλοείδωση αιμοκάθαρσης





# Πλασμαφαίρεση υψηλού όγκου

- Ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ASFA I 1A)
- Σε αναμονή για μεταμόσχευση
- Ανταλλαγή όγκου πλάσματος ίσο με 15% του ιδανικού σωματικού βάρους
- (~8-12 L ανά ημέρα και πλασμαφαίρεση)
- Αφαίρεση 1-2 L / ώρα και αντικατάσταση με FFP
- 3 συνεχόμενες μέρες





# Συμπεράσματα

- Η κλασσική θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να απομακρύνει ικανοποιητικά αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, παραπρωτεΐνες και τοξικές ουσίες και να αναπληρώσει συστατικά που λείπουν
- Η πλασμαφαίρεση είναι συχνά μία συμπτωματική θεραπεία
- Δεν είναι όμως εκλεκτική και απομακρύνει ταυτόχρονα λευκωματίνη, παράγοντες πήξης και αιμοπετάλια
- Εκλεκτικές τεχνικές αφαίρεσης χρησιμοποιούν ειδικές μεμβράνες για την απομάκρυνση συγκεκριμένων παθογόνων, είναι όμως πολύπλοκες και ακριβές.





**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**