

# Η εφαρμογή θεραπευτικής αφαίρεσης σε δηλητηριάσεις

Όλγα Μπαλάφα

Επιμελήτρια Α΄

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Ιωαννίνων

- Δηλητηρίαση ονομάζουμε την εμφάνιση δόσο-εξαρτώμενων επιβλαβών συνεπειών έπειτα από έκθεση σε κάποιο **φάρμακο, τοξίνη ή χημική ουσία**.
- Οι οξείες δηλητηριάσεις αντιπροσωπεύουν το 10% των επειγόντων ιατρικών περιστατικών παγκοσμίως και το 5% των εισαγωγών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας
- Μισές σχεδόν περιπτώσεις οφείλονται σε υπερδοσολογία φαρμάκων (ατυχηματική ή εσκεμμένη).

# 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report

**Table 17(A).** Substance categories most frequently involved in human exposures (top 25).

Substance (major generic category)	All substances	% <sup>a</sup>	Single substance exposures	% <sup>b</sup>
Antihistamines	108,777	4.19	75,833	3.98
Cardiovascular drugs	107,493	4.14	46,890	2.46
Foreign bodies/toys/miscellaneous	93,911	3.62	90,667	4.76
Pesticides	83,559	3.22	77,573	4.07
Topical preparations	72,134	2.78	70,352	3.69
Alcohols	72,088	2.78	22,289	1.17
Stimulants and street drugs	66,132	2.55	36,486	1.91
Vitamins	63,931	2.46	54,276	2.85
Anticonvulsants	63,488	2.45	25,844	1.36
Hormones and hormone antagonists	57,316	2.21	38,090	2.00
Cold and cough preparations	56,720	2.19	39,435	2.07
Antimicrobials	55,654	2.14	45,180	2.37
Dietary supplements/herbals/homeopathic	51,272	1.98	42,523	2.23
Gastrointestinal preparations	49,443	1.90	36,158	1.90
Bites and envenomations	48,423	1.87	46,989	2.47
Plants	47,793	1.84	45,150	2.37
Chemicals	39,807	1.53	33,910	1.78
Fumes/gases/vapors	34,345	1.32	31,337	1.64
Other/unknown non-drug substances	29,968	1.15	27,350	1.44
Hydrocarbons	29,796	1.15	27,807	1.46

<sup>a</sup>Percentages are based on the total number of substances reported in all exposures ( $N = 2,595,526$ ).

<sup>b</sup>Percentages are based on the total number of single substance exposures ( $N = 1,905,848$ ).

# Κέντρο δηλητηριάσεων (2012-2013)

- 922 περιστατικά/822 σε ενήλικες
- 46,6% επαγγελματική έκθεση
- 37,7% ατύχημα
- 15,6% απόπειρα αυτοκτονίας

## ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΓΕΩΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 2014

Ομάδες γεωργικών φαρμάκων	1. Φύλο			2. Ηλικία
	άρρεν	θήλυ	Σύνολα	
Οργανοφωσφορικά	43	28	71	<b>Σύνολο:</b> Μέση ηλικία 48,7 έτη, Εύρος ηλικίας 1-92 έτη  <b>31 Παιδιά</b> <14 ετών: μέση ηλικία παιδιών = 4 έτη, Εύρος από 1-13 έτη
Καρβαμικά	6	1	7	
Paraquat + Diquat	12	1	13	
Πυρεθρίνες	121	24	145	
Διάφορα φυτοφάρμακα	54	7	61	
Ζιζανιοκτόνα άλλα	62	15	77	
Οργανοχλωριωμένα	0	0	0	
Εντομοκτόνα άλλα	12	1	13	
<b>Σύνολα</b>	<b>310</b>	<b>77</b>	<b>387</b>	

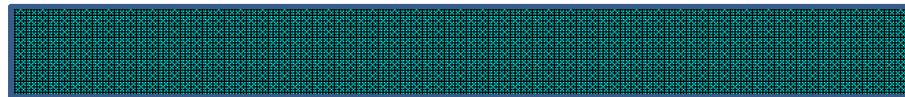
# Αντιμετώπιση δηλητηριάσεων

**A:** Antidote

**B:** Basics (ζωτικά σημεία, αεραγωγοί,, φλεβική γραμμή)

**C:** Charcoal

**D:** Decontamination



1. Ενυδάτωση-διούρηση
2. Εξωσωματικές θεραπείες  
extracorporeal treatments (ECTRs)

# Εξωσωματικές Θεραπείες;

- Μοριακό βάρος
- Όγκος κατανομής ουσίας ( $V_d$ )
- Υδατοδιαλυτή/λιποδιαλυτή
- Σύνδεση με πρωτεΐνες ή ιστούς
- Ενδογενής κάθαρση(ήπαρ και νεφροί)

*ο όγκος πλάσματος στον οποίο θεωρητικά πρέπει να διαλυθεί το φάρμακο έτσι ώστε να έχει παντού την ίδια αρχική συγκέντρωση που είχε στο πλάσμα*

- Όσο πιο χαμηλό MW ουσίας(15-25kDa), πιο πιθανό να απομακρύνεται με αιμοκάθαρση/αιμοδιήθηση
- Σύνδεση με πρωτεΐνες (MW>65kDa), δύσκολη η απομάκρυνση με ECTRs
- Όσο μικρότερος ο όγκος κατανομής, τόσο καλύτερη απομάκρυνση με ECTRs
- Οι υδρόφιλες ουσίες έχουν μικρό όγκο κατανομής
- Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι 600ml/min. Δεν προσφέρουν μεγαλύτερη κάθαρση οι ECTRs (250ml/min)

όχι

• Είναι θανατηφόρο; Προκαλεί σοβαρή παρενέργεια;

ναι

• Αντίδοτο;

ναι

• Ικανοποιητική απομάκρυνση με πλύσεις στομάχου ή ενεργό άνθρακα ;

ναι

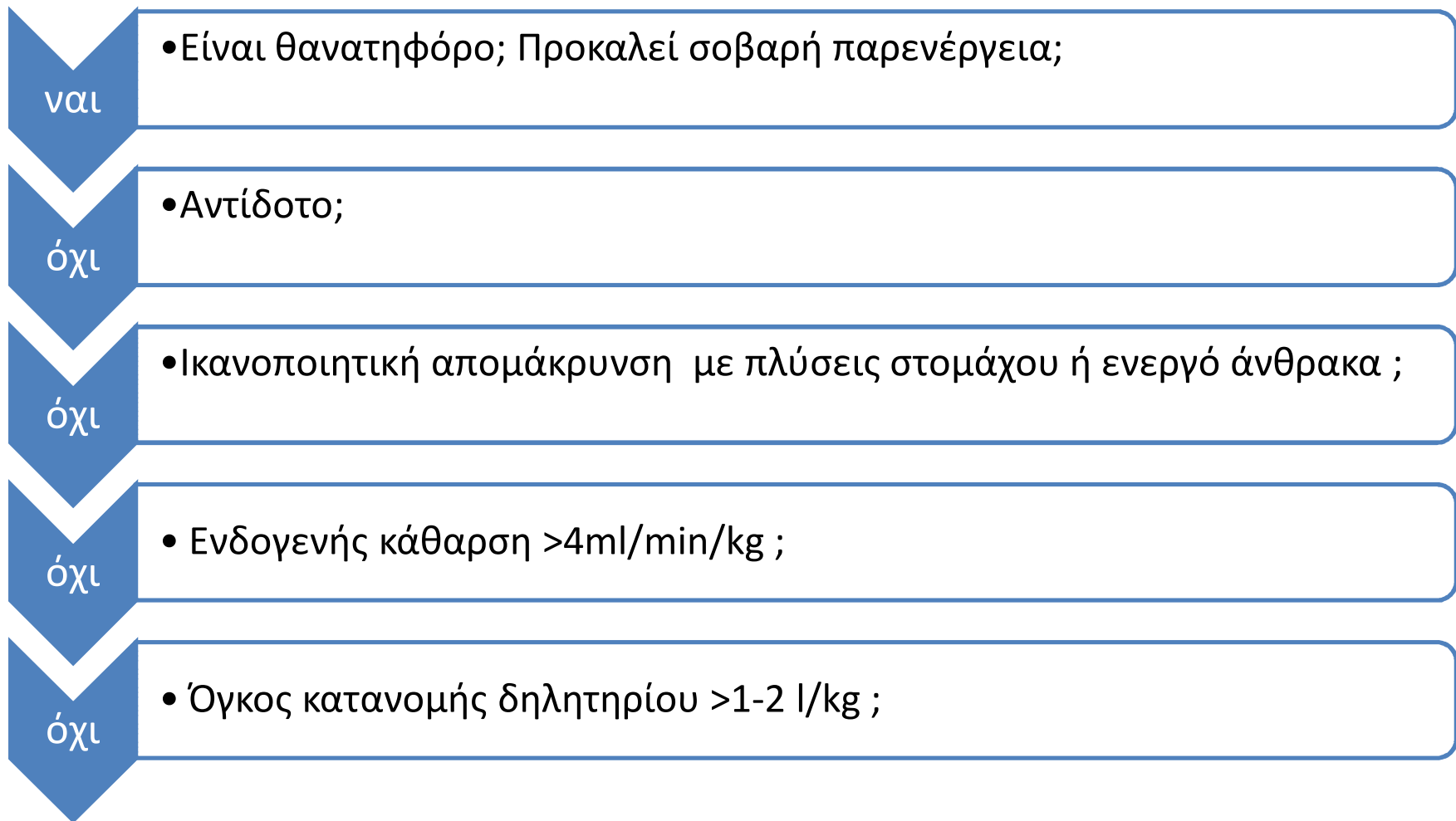
• Ενδογενής κάθαρση  $>4\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$  ;

ναι

• Όγκος κατανομής δηλητηρίου  $>1-2\text{ l}/\text{kg}$  ;

**Καμμία ένδειξη για μέθοδο εξωσωματικής θεραπείας**





**ένδειξη για μέθοδο εξωσωματικής θεραπείας**

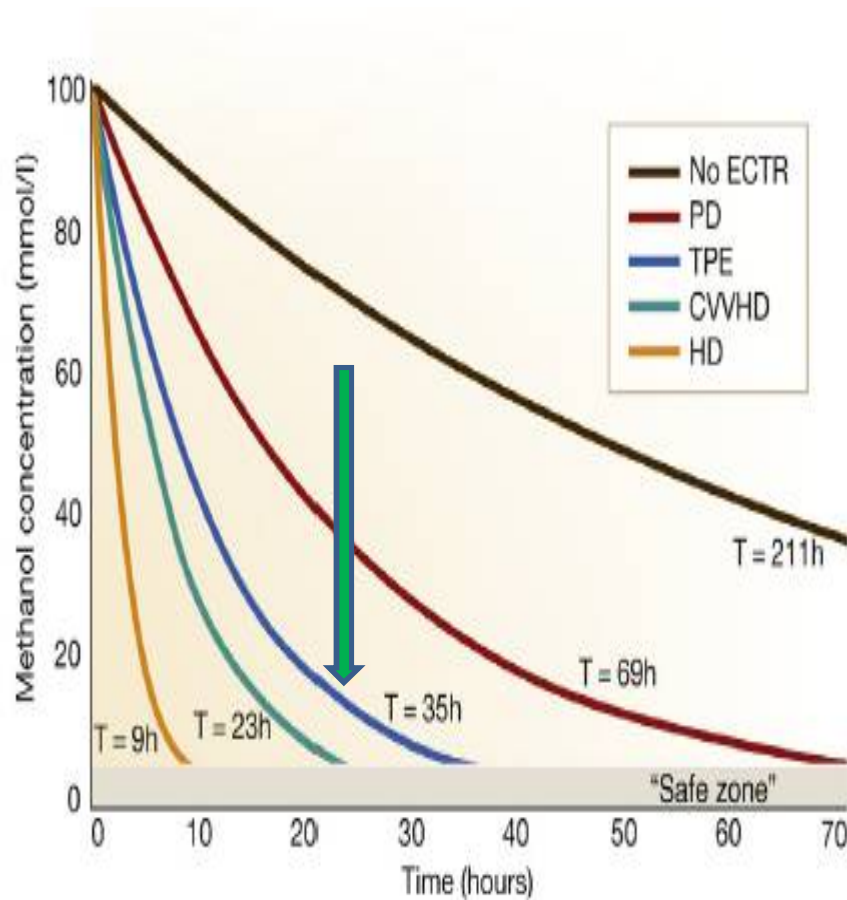
Πόσο ποσοστό του δηλητηρίου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνη;

>95%

<80%

80-95%





$V_d = 0.6 \text{ l/kg}$ , βάρος = 70 kg,

- νεφρική κάθαρση με φομεπιζόλη= 10 ml/min,
- HD κάθαρση μεθανόλης=240 ml/min,
- CVVHD κάθαρση μεθανόλης= 80 ml/min,
- TPE κάθαρση μεθανόλης= 50 ml/min
- PD κάθαρση μεθανόλης=20 ml/min

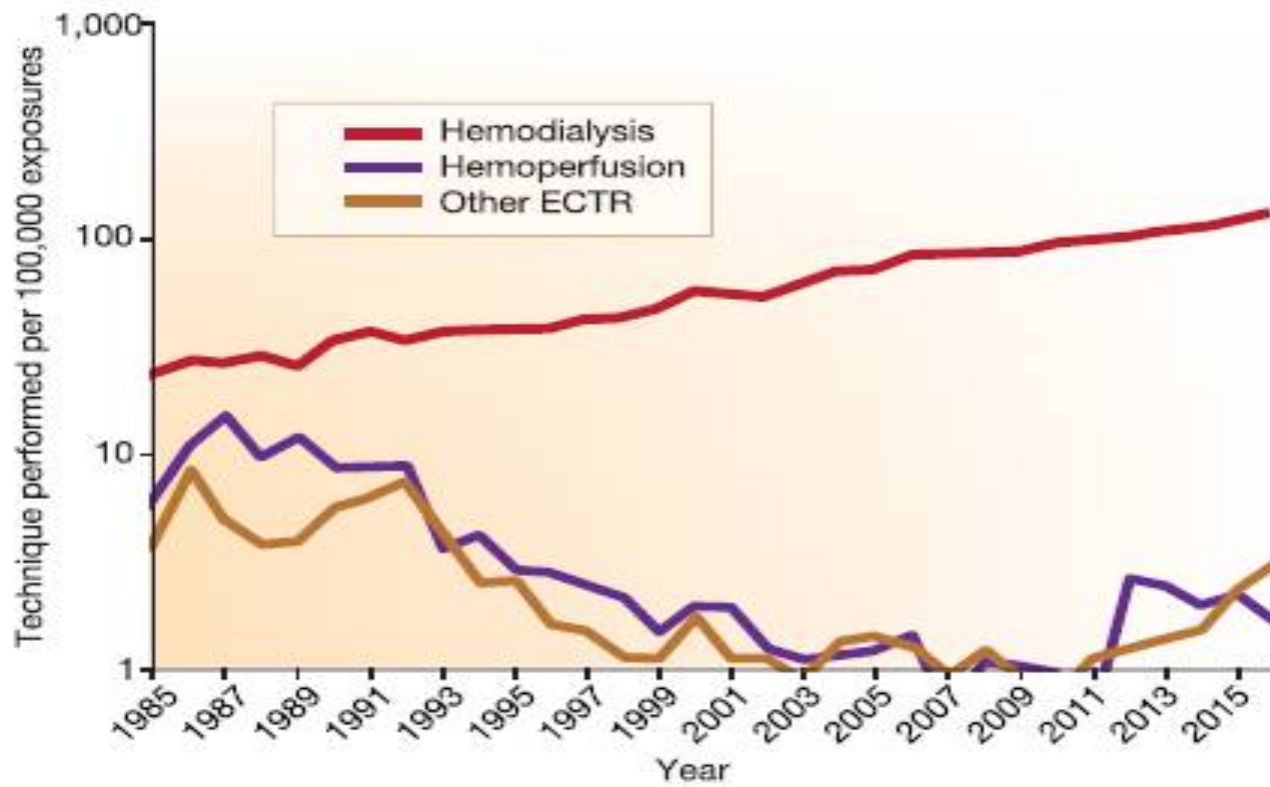
Figure 3 | Simulation of the effect of different extracorporeal treatments for methanol poisoning. Theoretical model of a

# Blood Purification in Toxicology: Nephrology's Ugly Duckling

Marc Ghannoum, Thomas D. Nolin, Valery Lavergne, and Robert S. Hoffman  
for the EXTRIP workgroup

The screenshot displays the website for the EXTRIP (EXTRACORPOREAL TREATMENTS IN POISONING) workgroup. The page title is "Blood Purification in Toxicology: Reviewing the Evidence and Providing Recommendations". The site is supported by ADQI. The main navigation menu includes HOME, PUBLICATIONS, RECOMMENDATIONS, NEWS & EVENTS, PARTICIPANTS, REPRESENTED SOCIETIES, and CONTACT US. The "RECOMMENDATIONS" section is active, showing a list of substances under the heading "EXECUTIVE SUMMARY". The substances listed are: ACETAMINOPHEN, BARBITURATES, CARBAMAZEPINE, DIGOXIN, LITHIUM, METFORMIN, METHANOL, PHENYTOIN, SALICYLATES, THALLIUM, THEOPHYLLINE, TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS, and VALPROIC ACID. Each substance has a corresponding link in the "SUBSTANCES" column.

EXECUTIVE SUMMARY	RECOMMENDATIONS
<a href="#">Acetaminophen</a>	ACETAMINOPHEN
<a href="#">Barbiturates</a>	BARBITURATES
<a href="#">Carbamazepine</a>	CARBAMAZEPINE
<a href="#">Digoxin</a>	DIGOXIN
<a href="#">Lithium</a>	LITHIUM
<a href="#">Metformin</a>	METFORMIN
<a href="#">Methanol</a>	METHANOL
<a href="#">Phenytoin</a>	PHENYTOIN
<a href="#">Salicylates</a>	SALICYLATES
	THALLIUM
	THEOPHYLLINE
	TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS
	VALPROIC ACID



**Figure 2 | US poison center trends in the use of hemodialysis, hemoperfusion, and other extracorporeal treatments.**

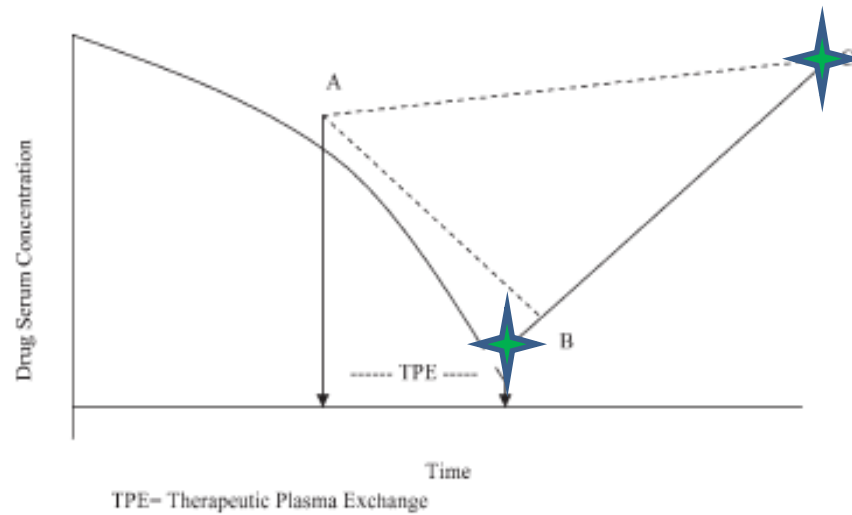
# Ενδείξεις για ΤΡΕ

- Χαμηλός όγκος κατανομής (<0,2L/kg ΣΒ)
- Σύνδεση με πρωτεΐνες υψηλή (>80%)
- Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής -Σύντομος χρόνος από την έκθεση (<24-48 ώρες)
- Αύξηση νεφρικής κάθαρσης ουσίας τουλάχιστον κατά 30%
- Ελαττωματικός ενδογενής μεταβολισμός(ΧΝΝ)

# Φαρμακοκινητική

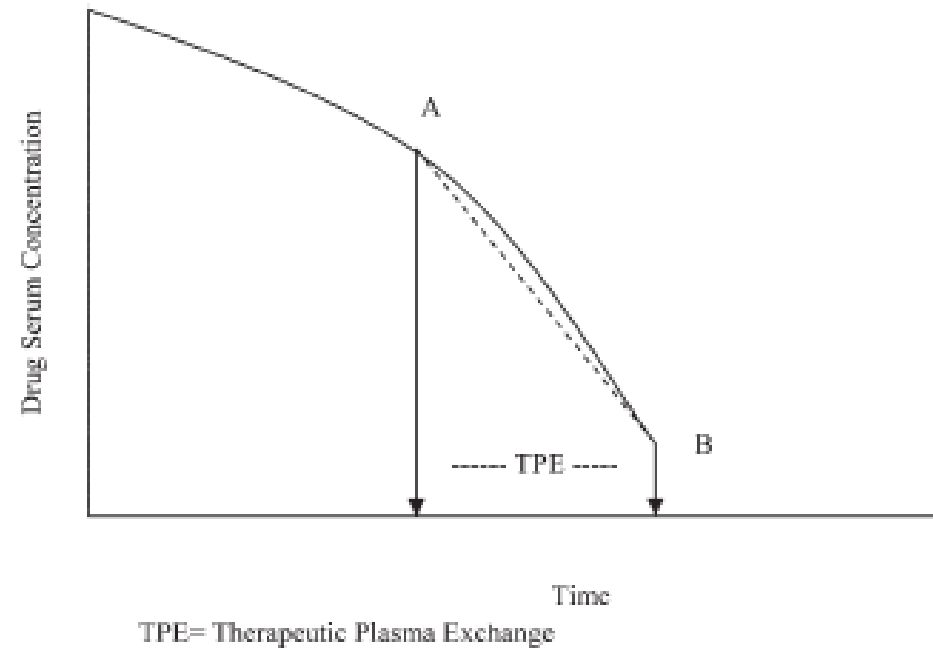
- Κεφτριαξόνη ( $V_d$  0,1-0,2L/kg και σύνδεση με πρωτεΐνες 90%)
- Κακή απομάκρυνση με πλασμαφαίρεση (14%)
- Υπερδοσολογία αλλάζει δεδομένα
- Χρόνος ημίσειας ζωής-χρόνος λήψης ουσίας  
έναρξη πλασμαφαίρεσης

- Πότε μετράται η συγκέντρωση της ουσίας



επανακατανομή

Μικρός χρόνος  
ημίσειας ζωής





- πώς μετράται η συγκέντρωση της ουσίας

TABLE II. The “Vancomycin” Example

Publications type/# of patients	Endpoint	Findings
Case report ( $n = 1$ ) [30]	Reduction in serum concentration	Yes; ~49% reduction
Case report ( $n = 1$ ) [31]	Reduction in serum concentration	Yes
Case report ( $n = 1$ ) [32]	Reduction in serum concentration	Yes; ~27% reduction
Case report ( $n = 1$ ) <sup>a</sup> [33]	Reduction in serum concentration	No
PK trial ( $n = 12$ ) [8]	Percentage decrease of total body stores (derived from amount in waste plasma)	No; 6.3% of total body stores

<sup>a</sup>Vancomycin concentrations measured at least 2 h post-TPE.

# Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική

- η μείωση της συγκέντρωσης μιας ουσίας στο πλάσμα μπορεί να μην αλλάζει την φαρμακοδυναμική της (τον τρόπο δράσης της) πχ βιολογικοί παράγοντες

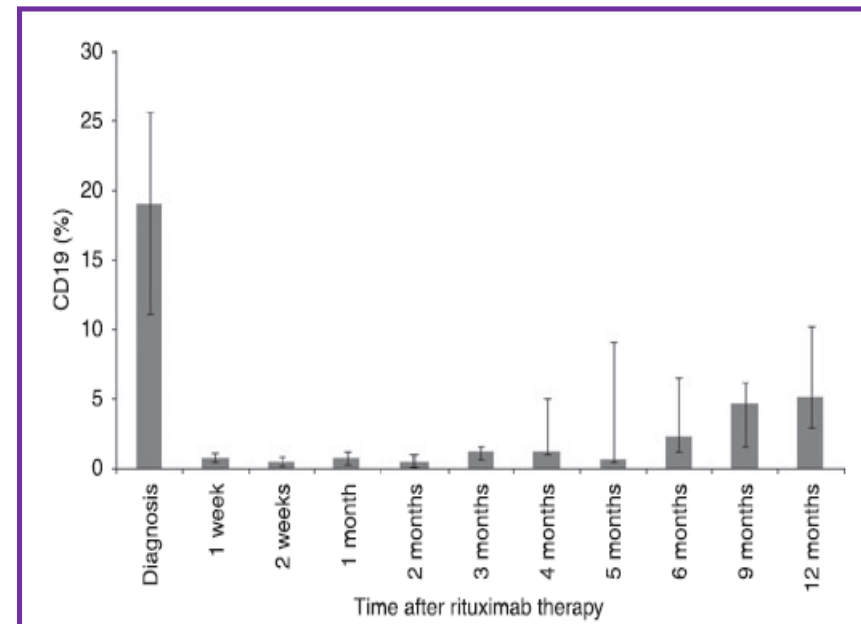
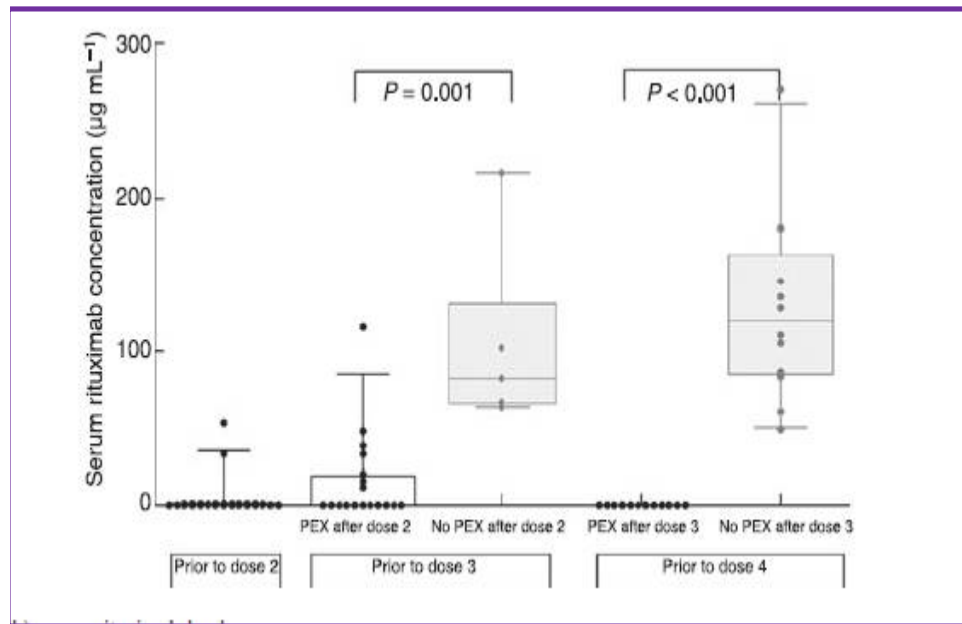
ORIGINAL ARTICLE

# Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

V. MCDONALD,\* K. MANNS,\* I. J. MACKIE,\* S. J. MACHIN\* and M. A. SCULLY†

\*Haemostasis Research Unit, University College London Department of Haematology; and †Department of Haematology, University College London Hospitals, London, UK

To cite this article: McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1201–8.



# Ενδείξεις για ΤΡΕ

- Χαμηλός όγκος κατανομής (<0,2L/kg ΣΒ)
  - Σύνδεση με πρωτεΐνες υψηλή (>80%)
  - Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής -Σύντομος χρόνος από την έκθεση (<24-48 ώρες)
  - Αύξηση νεφρικής κάθαρσης ουσίας τουλάχιστον κατά 30%
  - Ελαττωματικός ενδογενής μεταβολισμός(XNN)
- 
- Ανάγκη ταχείας κάθαρσης της τοξίνης
  - Πολύ υψηλή δοσολογία
  - Αποτυχία συντηρητικής θεραπείας
  - Επιδεινούμενη κλινική κατάσταση
  - Σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα
  - Ερευνητικό πρωτόκολλο

TABLE 2. Selected cases of therapeutic plasma exchange in toxic exposures

Exposure	No. cases	Notes	References
Africanized honeybee	1	> 2000 stings	49
			53,21,50-59
Amitriptyline	4		60-62
Botulism	3		63-65
Carbamazepine	4		66-69
Chloramine	1		70
			89-42
<i>Cortinarius orellanus</i> (mushroom)	1		71
Cresol	1		72
Dichromate	1		73
			74-80
Diltiazem	1		81
Ethylene glycol	1		82
Kava kava	1		83
Lawsone (henna)	1		84
Lead	1		85
Levothyroxine	7		86,87
Methyl chloride	1		70
Paraquat	12		88,89
Pentachlorophenol	1		90
Phenprobamate	1	Hemoperfusion may be superior	91
Phenytoin	2		92,93
Propranolol	1		94
Quinidine	1		95
Quinine	1		96
Rituximab	1	Plasma exchange was used to treat infusion reaction. Monoclonal antibodies have a class III ASEA indication	97
			80-35,98
Sodium chlorate	1		99
Theophylline	2		100,101
Verapamil	4		94,102,103
Vinblastine, vincristine, vinorelbine	2		104-106
Wasp	1	Resultant chronic parkinsonism treated with plasma exchange	107

Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)

**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**

Joseph Schwartz,<sup>1</sup> Anand Padmanabhan,<sup>2</sup> Nicole Aqui,<sup>3</sup> Rasheed A. Balogun,<sup>4</sup>  
Laura Connelly-Smith,<sup>5</sup> Meghan Delaney,<sup>6</sup> Nancy M. Dunbar,<sup>7</sup> Volker Witt,<sup>8</sup>  
Yanyun Wu,<sup>9</sup> and Beth H. Shaz<sup>1,10,11\*</sup>

Disease name	TA Modality	Indication	Category	Grade	Page
--------------	-------------	------------	----------	-------	------

## OVERDOSE, ENVENOMATION, AND POISONING

Incidence: Rare	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Mushroom poisoning	TPE	Grade 2C	II
	Envenomation	TPE	Grade 2C	III
	Drug overdose/poisoning	TPE	Grade 2C	III

No. of reported patients: > 300	RCT	CT	CS	CR
Mushroom poisoning	0	0	11(305)	4(4)
Envenomation	0	0	8(77)	4(4)
Drug overdose/poisoning	0	0	12(215)	5(50)

[Redacted Content]					
Paraneoplastic neurological syndromes	TPE			III	2C 27
	IA			III	2C

Δεύτερης γραμμής θεραπεία  
Ρόλος της μη καθορισμένος-εξατομίκευση

Χαμηλής ποιότητας αποδείξεις-  
μόνο παρατηρήσεις

### Rationale for therapeutic apheresis

[redacted] where TPE has been utilized, in addition to other therapies to remove toxin including activated charcoal and forced diuresis. Large case series showed decreased mortality among patients, mostly children, treated with TPE when compared with historical controls. Very early initiation of the treatment (within the first 24–48 h) is recommended. Other environmental exposures where the use of TPE has been described include castor bean ingestion and pesticide/organophosphate poisoning.

TPE has also been used for toxin removal following [redacted] bites and scorpion or Africanized bee stings. A recently published case series described 37 patients treated with TPE following snake bite when limb swelling did not improve following anti-venom administration and supportive care. All patients survived to discharge with limb preservation (Zengin, 2013).

Reports of the successful use of apheresis in the treatment of [redacted] case reports and series (Schutt, 2012). TPE may be used for the removal of drugs with a low volume of distribution ( $<0.2$  L/kg) and/or high-plasma protein binding ( $>80\%$ ). Other important factors include the time between dose administration and TPE initiation and the relationship between the amount of drug removed and the biologic effect. The effect of TPE on the removal of various drug classes has been described (Ibrahim, 2013).

### Technical notes

- ✓Υγρά αντικατάστασης: αλβουμίνη και πλάσμα (σε διαταραχές πήξης και δηλητηριάσεις με ουσίες που δεν συνδέονται με αλβουμίνη πχ κινιδίνη, προπρανολόνη κα)
- ✓Όγκος ανταλλαγής 1-2PV
- ✓Συχνότητα : καθημερινά
- ✓Διάρκεια : μέχρι κλινική ύφεση

toxin from tissues is no longer problematic.





# αματοξίνες

- Διαταραχές ΓΕΣ
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Οξεία σωληναριακή νέκρωση
- Σπασμοί
- κώμα
- Θνησιμότητα 22,4%

- Γαστρική πλύση (1 ώρα)
- Ενεργός άνθρακας
- Καλή διούρηση
- Αντίδοτα  
(βενζυλπενικιλίνη,  
ακετυλοκυστείνη,  
σιλυμπινίνη)
- Μεταμόσχευση ήπατος

- Αματοξίνες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα
- Δεν έχουν νόημα οι εξωσωματικές κυκλοφορίες
- Πολύ πιο ικανοποιητική η διούρηση(απομακρύνει 20000-350000ng vs 10000 η πλασμαφαίρεση)
- Αλλά πιθανά να απομακρύνονται οι ενδογενείς μεταβολίτες των αματοξινών

# ΤΡΕ και δηλητηρίαση απόμανιτάρια

- 24-48 ώρες
- Συμπληρωματική θεραπεία, ιδίως σε ΟΝΒ ή ΧΝΝ
- Μείωση θνησιμότητας στο 4,8%

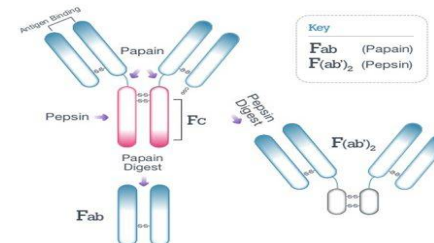
*Jander S et al. Ther Apher, 2000*

# Υπερδοσολογία διγοξίνης

- 50% θνησιμότητα σε μεγάλες δόσεις
- Θεραπεία εκλογής είναι κλάσμα ειδικού αντισώματος για τη διγοξίνη (Νεφρική αποβολή συμπλεγμάτων)
- <5% της διγοξίνης απομακρύνεται με την πλασμαφαίρεση, λόγω αυξημένου όγκου κατανομής (5-8 L/kg)

Antidote

- Digoxin immune fab (ovine)



# Η θέση της ΤΡΕ στη δηλητηρίαση με διγοξίνη

- Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αποδέσμευση των αντισωμάτων-διγοξίνης και δημιουργία φαινομένου rebound
- Πλασμαφαίρεση για απομάκρυνση των συμπλεγμάτων αντισωμάτων-διγοξίνης
- 3 ώρες μετά τη χορήγηση Fab

# Δήγματα φιδιού

- Σοβαρές διαταραχές πήξεως
- Αδυναμία λήψης αντιδότου
- Απομάκρυνση τοξίνης και φλεγμονωδών παραγόντων

*Cobroft RG et al. Pathology, 1997*  
*Ibsister KG et al, Intern Med J, 2007*  
*Keyler DE et al, Toxicol, 2008*

# Δήγματα φιδιού

- 37 περιστατικά (2002-2011)
- διαταραχή χρόνου πήξεως
- Αποφυγή ακρωτηριασμών
- Όλοι επιβίωσαν



# Υπερδοσολογία cisplatin

- Νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, μυελοτοξικότητα και ωτοτοξικότητα
- Ηπατική βλάβη
- Σύνδεση με πρωτεΐνες
- Πλασμαφαίρεση αφαιρεί πλατίνα-πρωτεΐνη

# Βιολογικά φάρμακα

- Μονοκλωνικά αντισώματα
- Χρόνος ημιζωής 10-30 μέρες
- Υπερδοσολογία ή τοξικότητα
- Αλλεργική αντίδραση
- Προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια (PML)

# Προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια

- απομυελινωτική νόσος ΚΝΣ σε ανοσοκατασταλμένους (3:1000)
- Αναζωπύρωση ιού polyoma virus JCV στο ΚΝΣ
- Μη ειδική νευρολογική κλινική εικόνα
- **Natalizumab** στην πολλαπλή σκλήρυνση (αντι-α4 αλυσίδα της ιντεγκρίνης VLA-4/αναστολή μετανάστευσης λεμφοκυττάρων)
- Θνησιμότητα 24%



# Rapid Review

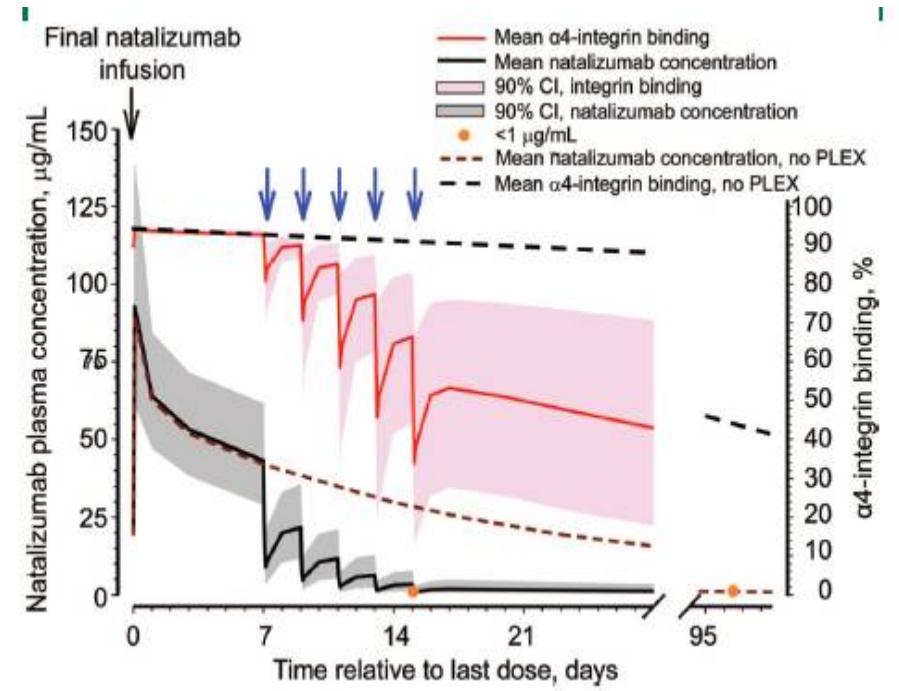
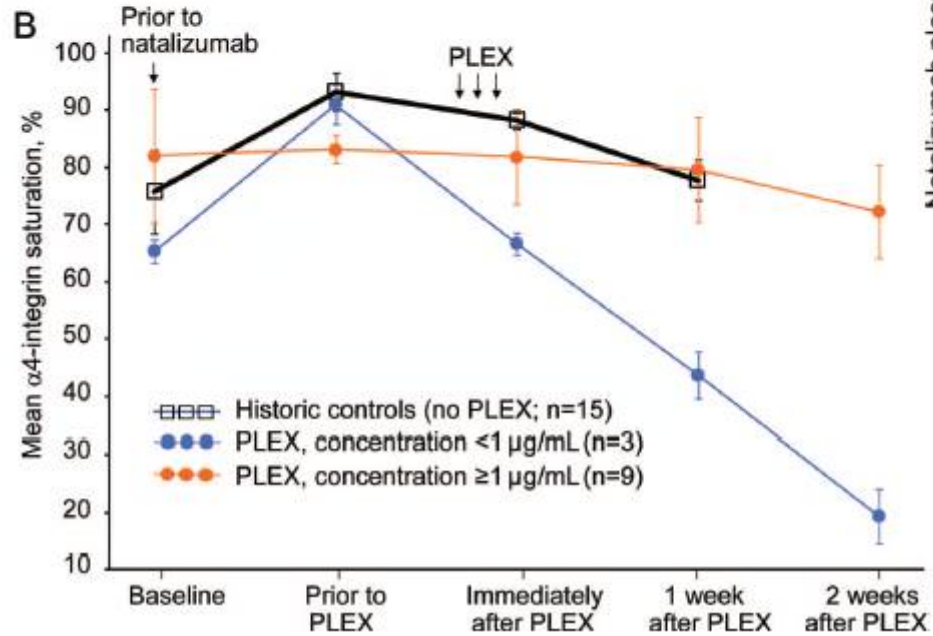
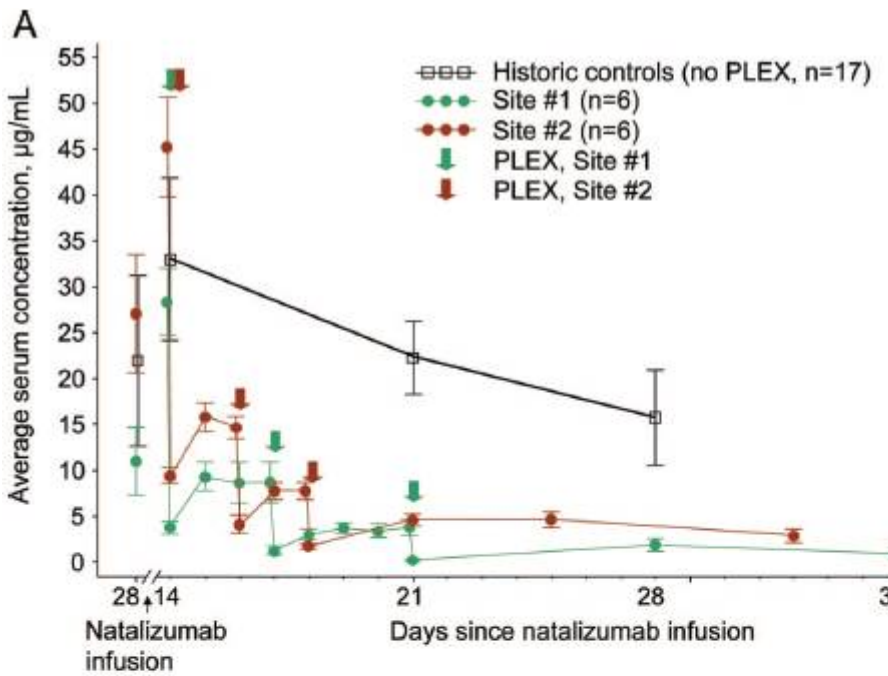
## Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases

	Treatment of PML	Duration from first treatment of PML to first symptom of IRIS	New/worse symptoms during IRIS	MRI during IRIS (new enhancing/worsening)	CSF JC viral load during IRIS (DNA copies/mL)*		Treatment of IRIS	Outcome at last follow-up
					Local laboratory	NIH laboratory		
Patient 1 (Europe)	PLEX, mirtazapine	4 weeks	Fever, headache, nausea, vertigo	++	0	10	IV MP	EDSS 6

Incidence: 3.7/1000	Procedure	Recommendation	Category
	TPE	Grade 1C	I
# of reported patients: <100	RCT	CS	CR
	0	4(49)	14(16)

Patient 7 (USA)	PLEX, mefloquine	3 weeks	Seizures, progressive paresis	++	9937 (6 weeks); undetectable (6 months)	(2 months): 13 825 (3 months): 1114 (5 months)	IV MP plus oral taper for 1 month	EDSS 6
Patient 8 (Europe)	PLEX, cidofovir	7 weeks	Change in cognition	++	410 (4 weeks); undetectable (3 months)	762 at 4 weeks; undetectable (3 months)	IV MP, oral corticosteroid taper	EDSS 4-0
Patient 9 (Europe)	IA, IVIG, mirtazapine	10 weeks	Paresis, worsening of gait and neuropsychological performance	++	3879 (2 months), 82 (5 months)	..	IV MP, IVIG	EDSS 8-5
Patient 10 (Europe)	PLEX, mefloquine, mirtazapine	2 weeks	Bilateral paresis, decreased cognition	++	325, 80, 500, 200, 53 (every 3 weeks)	..	IV MP	Hemiplegia and dysphasia
Patient 11 (USA)	PLEX, mefloquine, levetiracetam	Continuous worsening	Ophthalmoplegia, worsening of hemiparesis	++	..	322 (3 weeks); undetectable (2 months)	IV MP, repeat infusions of steroids	Death ~6 weeks after diagnosis, brainstem necrosis

(Continues on next page)



Volume treated: 1-1.5 TPV  
 Replacement fluid: Albumin

Khatri BO et al, Neurology, 2009

## Αλλά...

- Πληθυσμός (Khari et al) με πολλαπλή σκλήρυνση, όχι όμως PML
- Συνδυασμός TPE με υπεράνοσο γ-σφαιρίνη ή αντι- JVC αγωγή
- σύνδρομο IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome (υποξεία επιδείνωση συμπτωμάτων αποσύροντας τον βιολογικό παράγοντα/2-6 εβδομάδες μετά TPE)

# No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML

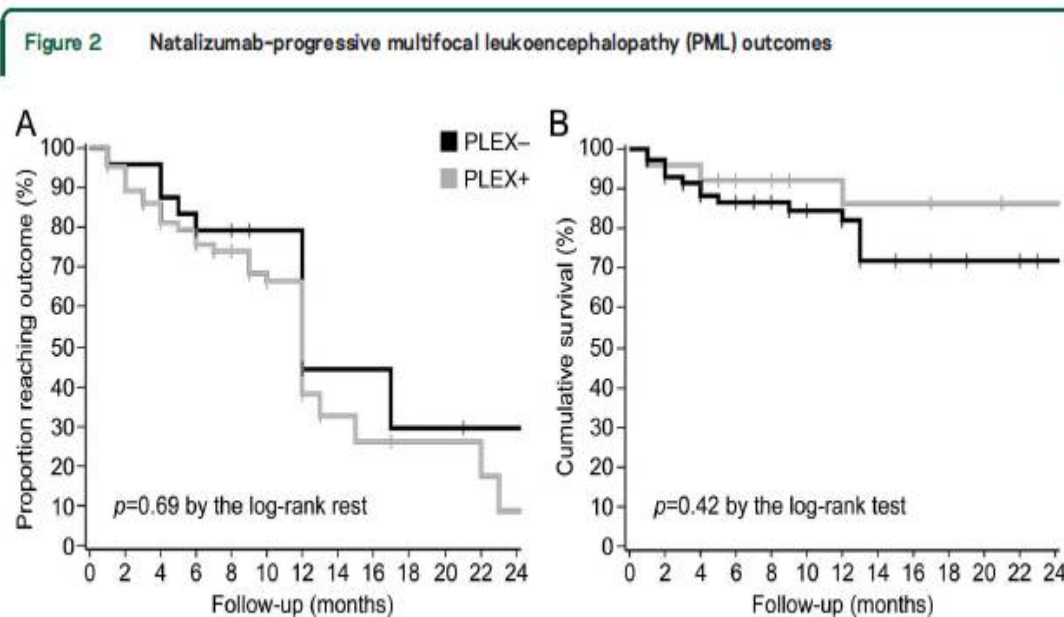
*Doriana Landi, Nicola De Rossi, Sara Zagaglia, Cristina Scarpazza, Luca Prosperini, Maria Albanese, Fabio Buttari, Francesco Mori, Girolama Alessandra Marfia, Maria Pia Sormani, Ruggero Capra, Diego Centonze*

**Table 1** Descriptive characteristics of the population

	PLEX+ (n = 184)	PLEX- (n = 35)	p Value
Sex, n (%)			0.02*
Male	61 (33)	4 (11)	
Female	123 (67)	31 (89)	
Age at PML diagnosis, y, mean ( $\pm$ SD) <sup>b</sup>	43.3 ( $\pm$ 8.9)	40.9 ( $\pm$ 10.7)	0.26
Country, n (%)			0.36
Europe	136 (74)	29 (83)	
US and ROW	48 (26)	6 (17)	
Pre-PML EDSS, median (range) <sup>c</sup>	3.5 (0-7.5)	3.5 (1.0-7.0)	0.64
No. of NTZ infusions, mean ( $\pm$ SD) <sup>d</sup>	31.9 ( $\pm$ 12.7)	35.9 ( $\pm$ 14.8)	0.10
Prior immunosuppressants, n (%)			0.09
Yes	38 (36)	5 (17)	
No	68 (64)	24 (83)	
EDSS at PML diagnosis, median (range) <sup>e</sup>	5.0 (0-9.0)	4.0 (2.0-8.0)	0.62
Symptoms at PML diagnosis, n (%)			0.60
Yes	95 (92)	27 (87)	
No	8 (8)	4 (13)	
PML lesion localization at diagnosis, n (%)			0.04*
Supratentorial	69 (87)	17 (68)	
Infratentorial	6 (7)	2 (8)	
Both	5 (6)	6 (24)	
CSF JCV status at diagnosis, n (%)			0.25
Positive	160 (88)	27 (79)	
Negative	21 (12)	7 (21)	
CSF JCV copies/mL (anytime), median (interval) <sup>f</sup>	340 (0-4,831,575)	57 (0-26,300)	0.001*
Additional treatments, n (%)			0.002*
None	35 (38)	23 (72)	
Mefloquine or mirtazapine	56 (62)	9 (18)	
PML-IRIS development, n (%)			0.99
Yes	92 (81)	24 (83)	
No	21 (19)	5 (17)	
PML diagnosis-IRIS interval, d, median (interval) <sup>g</sup>	27.5 (0-90)	45 (6-120)	0.14
Treatment with steroids, n (%)			0.99
Yes	72 (80)	26 (81)	
No	18 (20)	6 (19)	
EDSS at last available follow-up, median (interval) <sup>h</sup>	7.5 (0-10)	6.0 (1.5-10)	0.16
Final outcome, n (%)			0.48
Improved	19 (21)	7 (28)	
Stable	15 (16)	4 (16)	
Worsened	30 (32)	10 (40)	
Death	29 (31)	4 (16)	

nal and 34 Italian NTZ-  
d  
-EX

Table 1 Continued			
	PLEX+ (n = 184)	PLEX- (n = 35)	p Value
Death, n (%)			0.66
Yes	29 (16)	4 (11)	
No	152 (84)	31 (89)	
Follow-up time, mo, median (interval) <sup>i</sup>	11 (<1-35)	12 (<1-26)	0.20



Kaplan-Meier curves show time to outcome (worsening or death, A) and overall survival (B) after PML diagnosis. PLEX = plasmapheresis.

**PLEX did not improve the survival or clinical outcomes of Italian or international patients with MS and NTZ-PML, suggesting that this treatment should be performed cautiously in the future.**



Case Report

**Progressive multifocal leukoencephalopathy secondary to rituximab-induced immunosuppression and the presence of John Cunningham virus: a case report and literature review**

*Deirdre Kelly MBBCH<sup>a,\*</sup>, Bernadette Monaghan MBBCH<sup>b</sup>, Eileen McMahon MBBCH<sup>a</sup>, Geoffrey Watson MBBCH<sup>a</sup>, Eoin Kavanagh MBBCH<sup>c</sup>, Killian O'Rourke MBBCH<sup>b</sup>, John McCaffrey MBBCH<sup>a</sup>, Desmond Carney MBBCH<sup>a</sup>*

# Rituximab και PML

- 68 περιστατικά
- 11 αντιμετωπίστηκαν με πλασμαφαίρεση (με/χωρίς υπεράνοσο γ-σφαιρίνη)

Case / Author/ Journal	Identification of cases	Case summary	Treatment	Outcome
<p><a href="#">Paolo, I. et al (2014)</a> Progressive multifocal leukoencephalopathy and rituximab: time to better stratify the risk <i>Journal of Neuro Res</i> 2014; 4 (1): 34-35</p>	<p>75 yr old male admitted to the Neurology unit with difficulties in speaking and playing cards in last 4 days. CT showed left hemispheric lesion</p>	<p>B-cell lymphoma stage 3A 6 CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, oncovicin, prednisolone), rituximab; spleen radiotherapy</p>	<p>On day 11 of symptom onset Mirtazapine 30mg OD Mefloquine 250mg QDS for 4 days then 250mg qw Plasma exchange x 5 sessions IVIg 30g OD x 5/7</p> <p>Day 25: Cidofovir (375mg ow) Interleukin-2 (11 UI qd) added</p>	<p>Patient developed aphasia at day 10 Right hemiparesis day 3 weeks Stupor at 1 month Rightward forced deviation at 5 weeks 7 weeks: GCS 5 At 2 months patient died</p>
<p><a href="#">Garrote et al. (2015)</a> Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukaemia, <i>Experimental Haematology &amp; Oncology</i> 2014 4:8</p>	<p>50 yr old Caucasian male presented with visual disturbance and diminished muscular strength in right arm in August 2011. Dx CLL 2007 and rx. Complete remission Dec 2010</p>	<p>50 yr old with CLL visual disturbance treated with fludarabine, cyclophosphamide, rituximab Visual disturbance, diminished muscular strength in right arm and vesicular popular lesions in left ophthalmic branch of V cranial nerve</p>	<p>Mefloquine 250mg/week + dexamethasone 4mg/day for 6 months</p>	<p>A year later complete resolution of MRI lesions and patient achieved stable clinical state with persisting motor impairment and severe epilepsy Alive 38months after dx of PML</p>
<p><a href="#">Burchard, A. et al (2012)</a> Plasma Exchange (PE) Therapy (Rituximab Apheresis) for Rituximab (R) induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in Hematologic Disorders Abstract publication</p>	<p>No information on the case re how patient presented as the case was abstract publication</p>	<p>A 70 y o m with history of low grade lymphoma was admitted with diagnosis of R induced PML. After 6 cycles of R - Bendamustine CTX and 4 cycles of R maintenance therapy a vgPR was demonstrated. Six weeks after the last R administration, pt showed paraparesis of the legs and paresis of the left arm.</p>	<p>Started a therapy with Mefloquine and Mirtazapine, IVIg were substituted</p>	<p>Improvement of neurologic symptoms could be observed within the first two weeks, MRI scans showed improvement of the lesions as well. Lymphopenia disappeared, IgG and CD 4 count increased. JC Virus was not detectable. After 4 weeks of an inpatient rehabilitation program pt was discharged and died unfortunately 2 weeks later due to pneumonia</p>

<p><a href="#">Sikkema, T et al (2013)</a> Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab and CHOP chemotherapy in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma</p>	<p>After 3<sup>rd</sup> cycle of R-CHOP family reported discrete motor weakness and imbalance. After 4 cycles of R-CHOP complete remission. After 5<sup>th</sup> cycle fatigue, weight loss and impaired cognitive function interpreted as toxicity of the CHOP chemotherapy. 2 weeks after last rituximab admitted to neurology department due to rapid decline in cognitive function, weight</p> <p>JC virus DNA detected by PCR in CSF and serum</p>	<p>74 yr old woman with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and CHOP chemotherapy.</p>	<p>Diagnosis of PML made too late – symptoms interpreted as toxicity related to CHOP so rituximab continued so patient did not get any treatment except stop CHOP and prednisolone</p>	<p>Patient died</p>
<p><a href="#">Al-Tawfiq et al (2015)</a> Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with lymphoma treated with rituximab: A case report and literature review <a href="#">J Infect Public Health.</a> 2015 Sep-Oct;8(5):493-7</p>	<p>Patient treated with R-CHOP developed tonic-clonic seizure MRI multiple brain lesions Brain biopsy (? Post-mortem) revealed PML – only have the abstract</p>	<p>52-year-old male with lymphoma who was treated with R-CHOP (R: Rituximab; C: Cyclophosphamide; H: Doxorubicin; O: Vincristine; P: Prednisone). After six cycles of therapy, the patients developed tonic-clonic seizure</p>	<p>Need full article to see what he was treated with as not in abstract</p>	
<p><a href="#">Clifford, D.B et al (2011)</a> Rituxibab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rheumatoid Arthritis <a href="#">Arch Neurol</a> September; 68 (9): 1156-1164</p>	<p>Patient presenting with clinical signs of possible PML that were further worked up at each of the contributing institutions. Each of 4 cases reported to Genetech company that markets rituximab with clinical data obtained from treating physicians All women &gt; 50 years treated for RA for at least 3 years Presented as progressive neurological disorder with dx confirmed by detection of JC virus in CSF or brain biopsy</p>	<p>4 cases developing PML in the setting of rituximab therapy for RA</p>	<p>Case 1: Mefloquine Case 2: Mirtazapine 45mg/; Mefloquine Dec 2008 onwards Case 3: Mirtazapine 30mg/d; mefloquine + prednisolone Jan 2010 Case 4: Mefloquine; mirtazapine; plasma exchange</p>	<p>1: Spasms progression to death 2: Progression; brainstem/cerebellar findings progressive disability to death 11 months from 1<sup>st</sup> symptoms 3: Improved, regained walking improved speech, still cognitively impaired Alive without progression of neurological symptoms</p>
<p><a href="#">Hematol.</a> 2008 Nov;88(4):443-7.</p>	<p>hyperintensity in right cerebellar hemisphere in T2-weighted images PCR: JC virus +ve</p>			
<p><a href="#">Felli, V. et al (2014)</a> Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with rituximab in an HIV-Negative Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. A Case Report and Literature Review</p>	<p>Gradual progressive neurological symptoms (unspecified in abstract) 2 months after stopping rituximab CT and MRI widespread lesions consistent with demyelinating process involving subcortical and deep white matter of cerebral and cerebellar hemispheres</p>	<p>PML in a 54-year-old patient with follicular non-Hodgkin lymphoma who received rituximab plus cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovicin and prednisolone (R-CHOP) therapy</p>	<p>Supportive treatment</p>	<p>Progressive worsening of the clinical and radiological findings</p>

# ΤΡΕ και δηλητηριάσεις

- Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες-μόνο παρατηρήσεις
- Ιδανικά απομακρύνεται η ουσία με μεγάλο ΜΒ, μικρό όγκο κατανομής και σημαντική σύνδεση με πρωτεΐνες
- Απαραίτητη προϋπόθεση η ταχεία έναρξη
- Μόνο αν άλλες τεχνικές εξωσωματικών θεραπειών είναι ακατάλληλες ή μη διαθέσιμες
- Υψηλό κόστος και επιπλοκές

# Medications and Therapeutic Apheresis Procedures: Are We Doing Our Best?

Rami B. Ibrahim,<sup>1,2</sup> and Rasheed Abiodun Balogun<sup>3\*</sup>