

Η εφαρμογή της θεραπευτικής αφαίρεσης στα αιματολογικά νοσήματα

Αναστασία Μπαντή

Αιματολόγος

Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Θεραπευτική αφαίρεση σε αιματολογικά νοσήματα

- ▶ Η θεραπευτική αφαίρεση (ΤΑ) έχει ένδειξη σε μια ποικιλία αιματολογικών νοσημάτων, κακοήθων και μη.
- ▶ Στην πλειονότητά τους έχουν αναγνωριστεί οι παθογενετικοί μηχανισμοί και έχουν καθοριστεί τα κριτήρια χρήσης της μεθόδου.
- ▶ Τυχαιοποιημένες μελέτες είναι δύσκολο ή/και αδύνατο να πραγματοποιηθούν λόγω πολλών παραμέτρων των νοσημάτων (βαρύτητα, βλάβη οργάνων, συννοσηρότητα , σπανιότητα)

Θεραπευτική αφαίρεση σε αιματολογικά νοσήματα

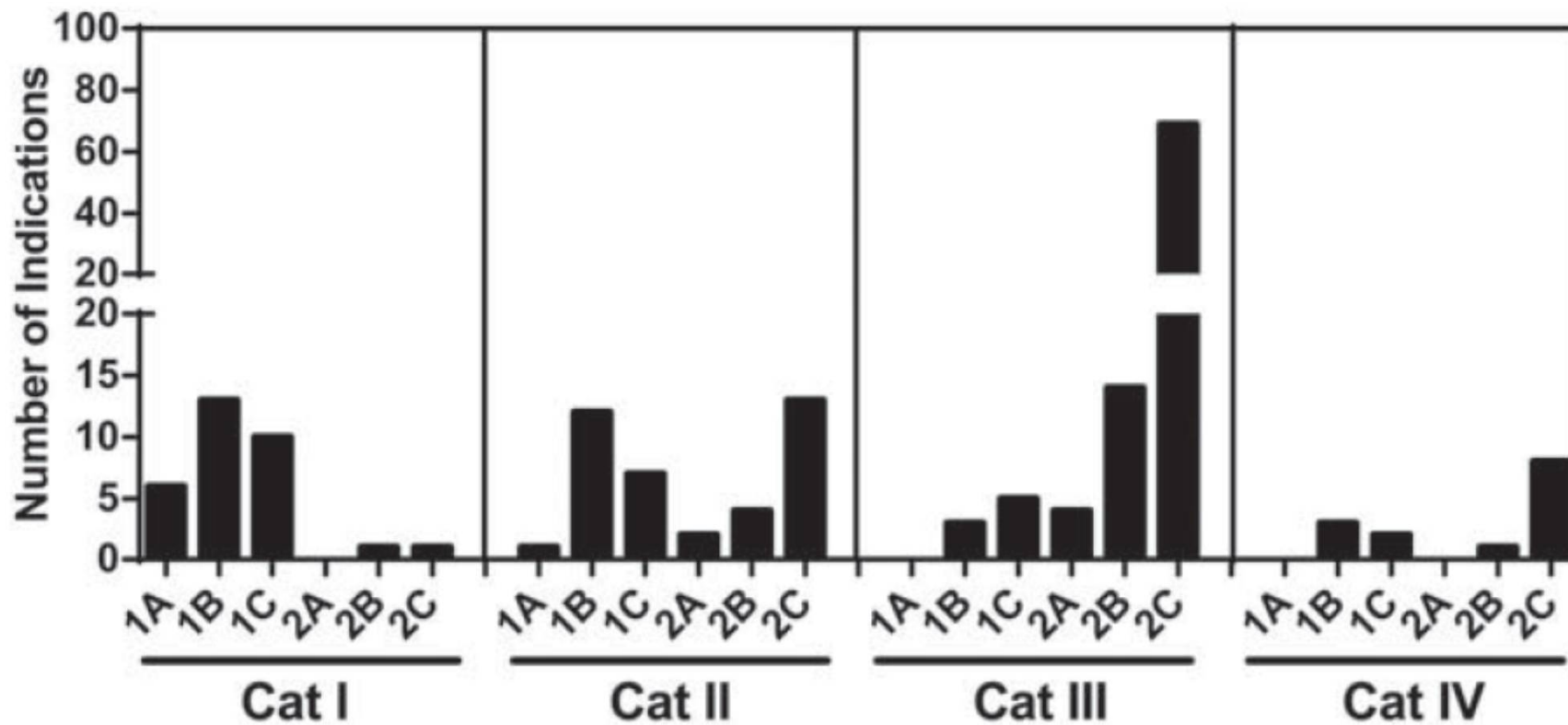
Η μέθοδος της θεραπευτικής αφαίρεσης επιλέγεται με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου, ενώ είναι απαραίτητη και η γνώση του χρόνου ημίσειας ζωής του παράγοντα που πρόκειται να απομακρυνθεί καθώς και η κατανομή του (ενδαγγειακή, εξωαγγειακή).

TABLE II. Category Definitions for Therapeutic Apheresis

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.

TABLE III. Grading Recommendations Adopted from Guyatt et al. [4,9]

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
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



3. The ASFA category indications and the recommendation grade in the JCA Special Issue 2016.

Μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης σε αιματολογικά νοσήματα

Therapeutic plasma exchange (TPE)

Leukocytapheresis (LCP)

Plateletapheresis

RBC exchange

Thrombocytapheresis

Immunoadsorption (IA)

Extracorporeal photopheresis (ECP)

Erythrocytapheresis

TABLE IV. Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Hematopoietic stem cell transplantation, ABO Incompatible	TPE	Major HPC, Marrow	II	1B
	TPE	Major HPC, Apheresis	II	2B
	RBC exchange	Minor HPC, Apheresis	III	2C
Hematopoietic stem cell transplantation, HLA desensitization	TPE		III	2C
Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hemophagocytic syndrome; Macrophage activating syndrome	TPE		III	2C
Heparin induced thrombocytopenia & thrombosis	TPE	Pre-cardiopulmonary bypass	III	2C
	TPE	Thrombosis	III	2C
Hereditary hemochromatosis	Erythrocytapheresis		I	1B
Hyperleukocytosis	Leukocytapheresis	Symptomatic	II	1B
	Leukocytapheresis	Prophylactic or secondary	III	2C
Hyperviscosity in monoclonal gammopathies	TPE	Symptomatic	I	1B
	TPE	Prophylaxis for rituximab	I	1C

TABLE IV. Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Immune thrombocytopenia	TPE	Refractory	III	2C
	IA	Refractory	III	2C
Myeloma cast nephropathy	TPE		II	2B
Paraproteinemic demyelinating neuropathies/chronic acquired demyelinating polyneuropathies	TPE	Anti-MAG neuropathy	III	1C
	TPE	Multifocal Motor Neuropathy	IV	1C
	TPE	IgG/IgA	I	1B
	TPE	IgM	I	1C
	TPE	Multiple myeloma	III	2C
	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C
Polycythemia vera; erythrocytosis	Erythrocytapheresis	Polycythemia vera	I	1B
	Erythrocytapheresis	Secondary erythrocytosis	III	1C
Post transfusion purpura	TPE		III	2C
Prevention of RhD alloimmunization after RBC exposure	RBC exchange	Exposure to RhD(+) RBCs	III	2C

TABLE IV. Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Sickle cell disease, acute	RBC Exchange	Acute stroke	I	1C
	RBC Exchange	Acute chest syndrome, severe	II	1C
	RBC Exchange	Priapism	III	2C
	RBC Exchange	Multiorgan failure	III	2C
	RBC Exchange	Splenic/ hepatic sequestration; intrahepatic cholestasis	III	2C
Sickle cell disease, non-acute	RBC exchange	Stroke prophylaxis/iron overload prevention	I	1A
	RBC exchange	Recurrent vaso-occlusive pain crisis	III	2C
	RBC exchange	Pre- operative management	III	2A
	RBC exchange	Pregnancy	III	2C
Thrombocytosis	Thrombocytapheresis	Symptomatic	II	2C
	Thrombocytapheresis	Prophylactic or secondary	III	2C
Red cell alloimmunization in pregnancy	TPE	Prior to IUT availability	III	2C
Aplastic anemia, pure red cell aplasia	TPE	Aplastic anemia	III	2C
	TPE	Pure red cell aplasia	III	2C

TABLE IV. Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Autoimmune hemolytic anemia; WAIHA; cold agglutinin disease	TPE	Severe WAIHA	III	2C
	TPE	Severe cold agglutinin disease	II	2C
Coagulation factor inhibitors	TPE	Alloantibody	IV	2C
	TPE	Autoantibody	III	2C
	IA	Alloantibody	III	2B
	IA	Autoantibody	III	1C
Cryoglobulinemia	TPE	Symptomatic/severe	II	2A
	IA	Symptomatic/severe	II	2B
Cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; Sezary syndrome	ECP	Erythrodermic	I	1B
	ECP	Non-erythrodermic	III	2C
Graft-versus-host disease	ECP	Skin (chronic)	II	1B
	ECP	Non-skin (chronic)	II	1B
	ECP	Skin (acute)	II	1C
	ECP	Non-skin(acute)	II	1C
Thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation associated	TPE		III	2C

Hyperviscosity in
monoclonal gammopathies

TPE
TPE

symptomatic
prophylaxis for rituximab

I 1B
I 1C

Μακροσφαιριναιμία Waldstrom 50%

Πολλαπλό μύελωμα 5%

1^η TPE στο μύελωμα το 1952

- ▶ Φυσιολογική γλοιότητα πλάσματος: 1.4 -1.8. centi-rose (CP)
- ▶ Τιμές 2 - 4 CP : σπάνια συμπτώματα
- ▶ Τιμές 5 - 10 CP : συμπτώματα
- ▶ Μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της παραπρωτεΐνης και της γλοιότητας

Υπεργλοιότητα

Serum		Whole blood	
Monoclonal	Polyclonal	RBC	WBC
WM	High-titer rheumatoid factor	Polycythemia vera	CLL
Rituximab IgM flare	Sjögren syndrome	Cyanotic heart disease	CML
Myeloma	IVIg infusion	HbSS	ANLL
IgA >> IgG	IgG4 disease		
Types I and II cryoglobulinemia	HIV infection		

ANLL, acute nonlymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; HbSS, sickle cell disease; IVIg, IV immunoglobulin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Σύνδρομο υπεργλοιότητας

- ▶ Προκαλείται συνήθως από αύξηση παραπρωτεΐνης στο πλάσμα.
- ▶ Ο όρος κλασικά αναφέρεται στον συνδυασμό συμπτωμάτων, κλινικών ευρημάτων και αυξημένης γλοιότητας του ορού.
- ▶ Η κλινική τριάδα του συνδρόμου περιλαμβάνει αιμορραγία από τους βλεννογόνους, διαταραχές στην όραση και νευρολογικά συμπτώματα.
- ▶ Η υπερογκαιμία συνυπάρχει



Clinical presentation of hyperviscosity syndrome.

System	Sign and symptoms
Constitutional symptoms	fatigue, and anorexia
Central nervous system	headache, lethargy, vertigo, nystagmus, ataxia, deafness, paresthesias, convulsions, somnolence progressing to stupor and coma
Visual	blurred vision, diplopi, papilloedema, fundal hemorrhages, dilation of the retinal vessels, central retinal vein occlusion, retinal detachment
Cardiovascular system	high-output cardiac failure, shortness of breath, hypertension,
Hematological	dilutional anemia, abnormal bleeding (eg, bruising, mucosal bleeds; spontaneous gum bleeding, epistaxis, rectal bleeding, menorrhagia, persistent bleeding after minor procedures, thrombosis, leukocyte dysfunction (sepsis), cross match difficulties
Renal	renal failure, proximal renal tubular acidosis

Hyperviscosity in monoclonal gammopathies

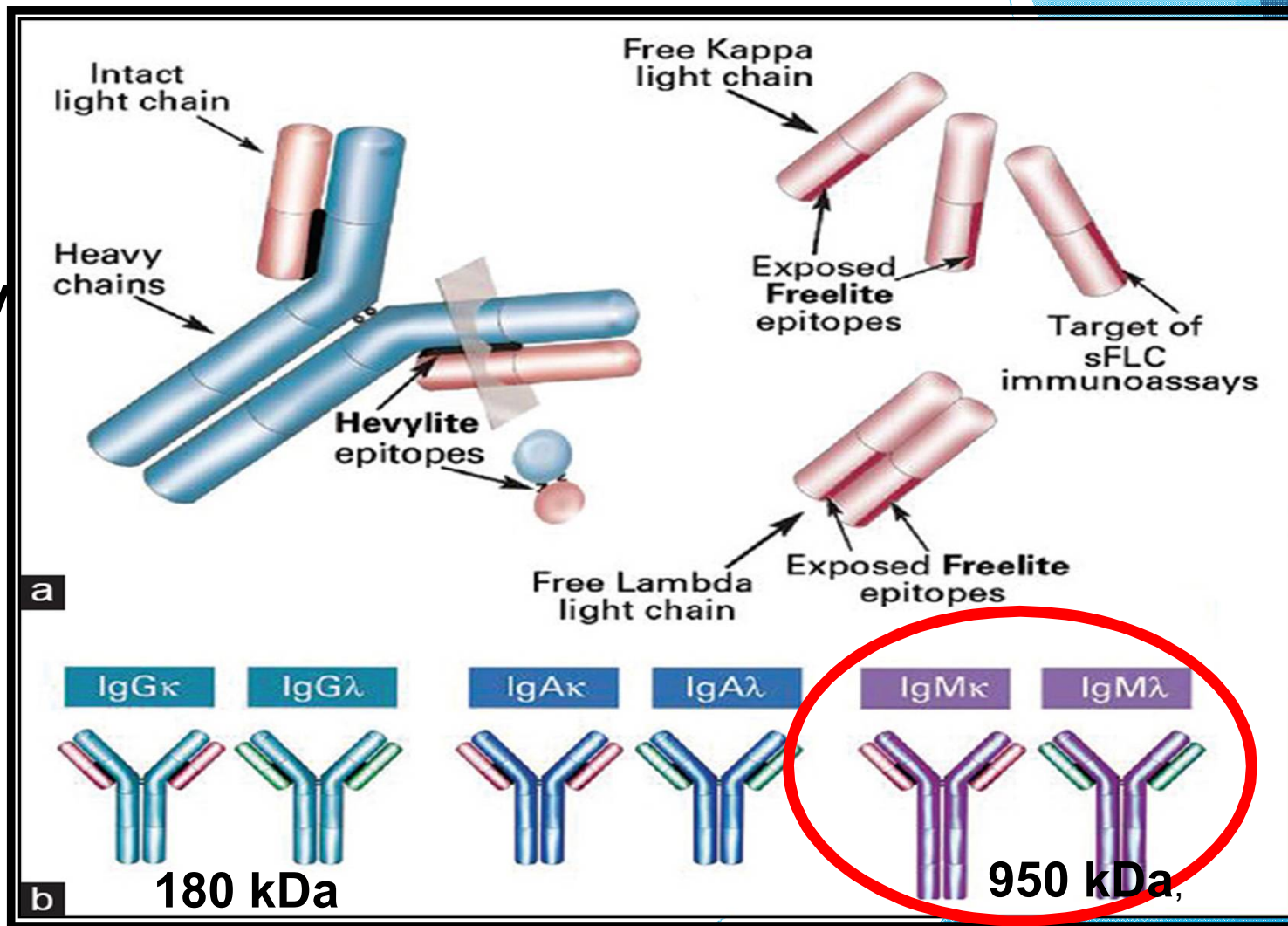
TPE
TPE

symptomatic
prophylaxis for rituximab

I 1B
I 1C

Μόρια
ανοσοσφαιρινών

Μέγεθος
Στεροχημεία
Ιδιότητες



**Hyperviscosity in
monoclonal gammopathies**

**TPE
TPE**

**symptomatic
prophylaxis for rituximab**

**I 1B
I 1C**

Η IgM είναι ενδαγγειακό μόριο στο 75%. Αναπαραγωγή σε 5-6 ημέρες

Η IgG είναι εδαγγειακό μόριο στο 45%. Αναπαραγωγή σε 21 ημέρες.

Ανακατανομή μεταξύ του ενδαγγειακού και εξωαγγειακού διαμερίσματος σε 24 ώρες.

Αποτελεσματικές και οι δύο μέθοδοι TPE (φυγοκέντρηση/ μεμβράνη)

**Hyperviscosity in
monoclonal gammopathies**

**TPE
TPE**

**symptomatic
prophylaxis for rituximab**

**I 1B
I 1C**

TPE: σχεδόν άμεση βελτίωση συμπτωμάτων υπεργλοιότητας.

Δεν υπάρχει τιμή στόχος της παραπρωτεΐνης για διακοπή της διαδικασίας.

Συνήθως αξιολόγηση βελτίωσης των σημείων υπεργλοιότητας.

Για την μείωση της IgM κατά 85%: 3-4 συνεδρίες

Για την μείωση της IgG κατά 85%:> 5 συνεδρίες

Η μείωση της παραπρωτεΐνης μετά από 1 συνεδρία είναι κατά 30%

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται την αύξηση του μονοκλωνικού κλάσματος μετά τη χορήγηση rituximab (προφυλακτικές συνεδρίες).

Cryoglobulinemia	TPE	Symptomatic/severe	II	2A
	IA	Symptomatic/severe	II	2B

Σε συμπτωματική / σημαντική κρυοσφαιριναιμία η χρήση θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της κρυοσφαιρίνης .

Η διαδικασία διενεργείται σε θερμοκρασία δωματίου και η επαναχορήγηση των υγρών (αλβουμίνη) γίνεται μετά από θέρμανση.

Τα κυκλοφορούντα συμπλέγματα μικτών κρυοσφαιρινών και μονοκλωνικών IgM κρυοσφαιρίνων απομακρύνονται ευκολότερα από τις IgG κρυοσφαιρίνες. Η διενέργεια TPE μέρα παρά μέρα έχει ικανοποιητική δράση στη μείωση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων.

Hereditary hemochromatosis : erythrocytapheresis I IB

- ❖ Πρώτη περιγραφή της νόσου το 1865 από τον Trousseau “bronze diabetes”
- ❖ Η ονομασία αιμοχρωμάτωση : 1889 από τον Von Recklinghausen
- ❖ Ο ρόλος του σιδήρου στην παθογένεια : 1953 από τον Sheldon
- ❖ Μεταλλάξεις στο γονίδιο HFE : το 1996 από τον Federer
- ❖ Χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη σιδήρου και υπερφόρτωση στο ήπαρ, στην καρδιά στο πάγκρεας, στην υπόφυση και στις αρθρώσεις με διαταραχή της λειτουργίας τους.
- ❖ Θεραπεία: αφαίμαξη.

Hereditary hemochromatosis : erythrocytapheresis I IB

- ❖ Έναρξη θεραπείας σε επίπεδα φερριτίνης 300-1000μg/ml
- ❖ Στόχος: 50-100μg/ml
- ❖ Θεραπεία: αφαίμαξη
- ❖ Με την ερυθροκυτταφαίρεση δυνατότητα απομάκρυνσης 1000ml RBC σε σύγκριση με την αφαίμαξη (200-250 ml RBC's), λιγότερες αιμοδυναμικές μεταβολές (διαλύματα αντικατάστασης)

How I treat hemochromatosis

Paul C. Adams¹ and James C. Barton²

¹University Hospital, University of Western Ontario, London, ON; and ²Southern Iron Disorders Center, Birmingham, AL and Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham

BLOOD, 22 JULY 2010 • VOLUME 116, NUMBER 3

Hemochromatosis is a common genetic disorder in which iron may progressively accumulate in the liver, heart, and other organs. The primary goal of therapy is iron depletion to normalize body iron

stores and to prevent or decrease organ dysfunction. The primary therapy to normalize iron stores is phlebotomy. In this opinion article, we discuss the indications for and monitoring of phlebotomy

therapy to achieve iron depletion, maintenance therapy, dietary and pharmacologic maneuvers that could reduce iron absorption, and the role of voluntary blood donation. (*Blood*. 2010;116(3):317-325)

Erythrocytapheresis

Venipuncture

Rapid, safe; may be preferred for patients with severe iron overload

Blood as hemoglobin (1 mL of erythrocytes = 1 mg of Fe)

Excellent in selected patients

Limited clinical experience; requires special apparatus and facility, limited availability; expensive

Transient hypovolemia; fatigue; increases iron absorption; citrate reaction; iron deficiency if monitoring inadequate or inappropriate

Pretreatment Hb 12gr/dl

Posttreatment Hct 30% %

Every 2-3 weeks

Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial

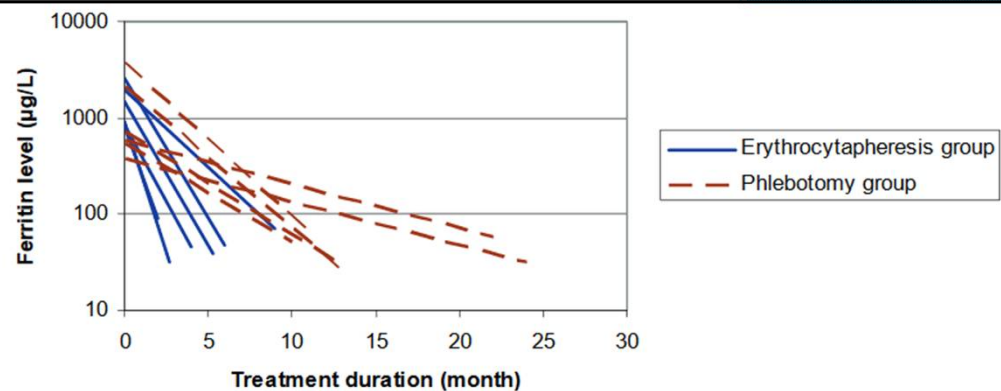


Figure 2.1 Treatment duration and decrease of ferritin level in both groups.

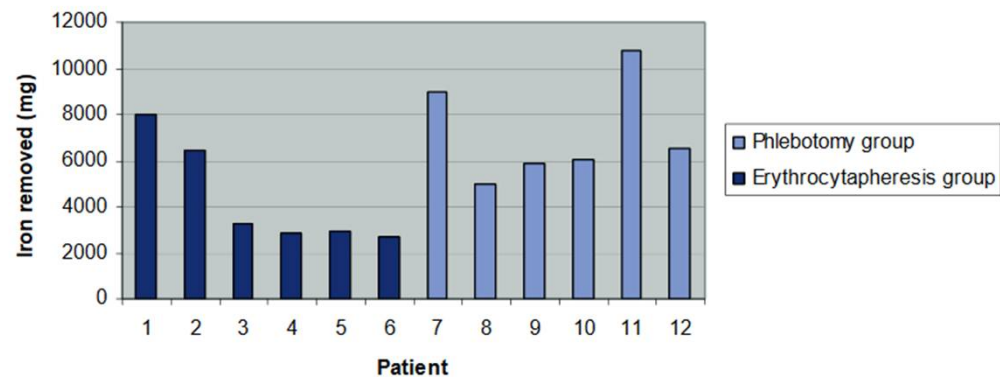


Figure 2.2 Iron removed per patient.

Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis

Tatjana Sundic¹, Tor Hervig^{2,3}, Signe Hannisdal², Jörg Assmus⁴, Rune J. Ulvik^{3,5}, Richard W. Olausen⁶, Sigbjørn Berentsen⁷

In conclusion, treatment of HH with erythrocytapheresis instead of whole blood phlebotomy results in a **more rapid initial decrease in ferritin levels and fewer procedures per patient are required.**

But**equal time to normalisation of ferritin levels in both groups**, no difference in the reduction of transferrin saturation and equally low frequencies of discomfort. Furthermore, according to our findings, **apheresis is more expensive** for the hospital and, probably, more time-consuming for the technicians

Polycythemia vera; erythrocytosis

erythrocytapheresis

polycythemia vera

I IB

erythrocytapheresis

secondary erythrocytosis

III I

Ερυθροκυττάρωση: RBC's > 6,000,000/ μ L, Hct >50%

Polycythemia vera: 4% των περιπτώσεων

Δευτεροπαθής ερυθραιμία : καρδιοπάθειες, πνευμονόπαθειες, κ[απνισμα, υψόμετρο διαβίωσης, κακοήθειες.....

Κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιστική υποξία (υπεργλοιότητα).

Αφαίμαξη

Η ερυθροκυτταφαίρεση πιο αποτελεσματική στη μείωση του Hct σε οξείες καταστάσεις και στην χρόνια αντιμετώπιση (συχνότητα συνεδριών, επιπλοκές)

Polycythemia vera; erythrocytosis

erythrocytapheresis

polycythemia vera

I IB

erythrocytapheresis

secondary erythrocytosis

III I

A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis

Sisto Vecchio, Patrizia Leonardo, Vittoria Musuraca, Anna Rita D'Ettoris,
Walter Geremicca

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Giovanni di Dio, ASL n°5, Crotona, Italy

Αυξημένο κόστος : εξατομίκευση σε ύπαρξη υποδομών

Coagulation factor inhibitors	TPE	Alloantibody	IV	2C
	TPE	Autoantibody	III	2C
	IA	Alloantibody	III	2B
	IA	Autoantibody	III	1C

Αναφέρεται σε νοσήματα που αφορούν μείωση, έλλειψη ή δυσλειτουργία των παραγόντων VIII, IX, XI, XII και prekallikrein.

Η δημιουργία ανασταλτών (αντισωμάτων) πραγματοποιείται κατά τη θεραπεία υποκατάστασης κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη.

Η χρήση θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος και ανοσοπροσρόφησης ενδείκνυται σε σοβαρή αιμορραγική διάθεση και όταν η συγκέντρωση του αναστολέα στο πλάσμα > 10 BM

Coagulation factor inhibitors	TPE	Alloantibody	IV	2C
	TPE	Autoantibody	III	2C
	IA	Alloantibody	III	2B
	IA	Autoantibody	III	1C

Σε απουσία αιμορροφιλίας η παρουσία ανασταλτών αφορά **αυτοαντισώματα** και συσχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα, με την περίοδο μετά από εγκυμοσύνη, σε κακοήθειες, φάρμακα και μεγάλη ηλικία (επίκτητη αιμορροφιλία).

Πιο σοβαρή αιμορραγική διάθεση από την κληρονομική μορφή με αναστολέα

Για τους αναστολείς της πήξης η απομάκρυνση με ανοσοπροσρόφηση είναι πιο αποτελεσματική της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος.

Autoimmune hemolytic anemia; WAIHA; cold agglutinin disease	TPE TPE	Severe WAIHA Severe cold agglutinin disease	III II	2C 2C
--	------------	--	-----------	----------

Οι αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες (AAA) χαρακτηρίζονται από μειωμένη επιβίωση των RBC λόγω ύπαρξης θερμού ή ψυχρού τύπου αντισωμάτων έναντι των αυτόλογων RBC.

- ❖ **Θερμού τύπου αυτοαντισώματα: IgG** μέγιστη δράση σε θερμοκρασία σώματος (37 °C).
- ❖ **Ψυχρού τύπου αυτοαντισώματα: IgM** μέγιστη δράση σε χαμηλές θερμοκρασίες (0–10 °C).
- ❖ **Διφασικά αυτοαντισώματα: IgG** συνδέονται σε χαμηλή θερμοκρασία (0–10 °C) και προκαλούν αιμόλυση σε θερμοκρασία σώματος (37 °C)

Τα αυτοαντισώματα πυροδοτούν είτε ενδοαγγειακή αιμόλυση (συμπλήρωμα) είτε εξωαγγειακή καταστροφή από τα μακροφάγα.

Autoimmune hemolytic anemia; WAIHA; cold agglutinin disease	TPE TPE	Severe WAIHA Severe cold agglutinin disease	III II	2C 2C
--	------------	--	-----------	----------

Αίτια: ιδιοπαθής, λεμφουπερπλαστικά νεοπλάσματα, φάρμακα, HIV, λοιμώξεις.

Συμπτώματα/σημεία/εργαστηριακά: κόπωση, ίκτερος, αναιμία, αύξηση LDH, χολερυθρίνης, ΔΕΚ, a. coombs+.

TPE: αποτελεσματική στην απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων, ενεργοποιημένων στοιχείων του συμπληρώματος και των αυτοαντισωμάτων, ιδίως στην αιμόλυση από ψυχρά IgM αυτοαντισώματα όπου τα κορτικοειδή και η σπληνεκτομή δεν είναι αποτελεσματικά.

Διάρκεια θεραπείας: σταθεροποίηση αιμόλυσης, μείωση ανάγκης μεταγγίσεων.

Hematopoietic stem cell transplantation, ABO Incompatible	TPE	Major HPC, Marrow	II	1B
	TPE	Major HPC, Apheresis	II	2B
	RBC exchange	Minor HPC, Apheresis	III	2C

Η παρουσία φυσικών αντισωμάτων στον λήπτη έναντι των ABO αντιγόνων στα RBC του δότη (μείζων HLA ασυμβατότητα) μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση των ερυθρών του μυελικού μοσχεύματος. Σε χρήση μοσχεύματος με αφαίρεση, ο κίνδυνος είναι μικρότερος (λιγότερα RBC's).

Ανάγκη για : μείωση των RBC's του μοσχεύματος

ή μείωση του τίτλου αντισωμάτων του λήπτη (π.χ ιδίως σε λήπτη με ομάδα O και υψηλό τίτλο και δότη με ομάδα A – delayed erythroid engraftment or even pure red cell aplasia)

Hematopoietic stem cell transplantation, ABO Incompatible	TPE	Major HPC, Marrow	II	1B
	TPE	Major HPC, Apheresis	II	2B
	RBC exchange	Minor HPC, Apheresis	III	2C

TPE: πρέπει να προηγείται της έγχυσης του μοσχεύματος με στόχο τη μείωση του τίτλου των αντισωμάτων του λήπτη <1:16

2-4 συνεδρίες επαρκούν.

Υγρά αντικατάστασης: αλβουμίνη και πλάσμα (50:50) συμβατό με δότη και λήπτη.

Σε πολύ υψηλό τίτλο και σε καθυστέρηση στην παραγωγή RBCs ή PRCA, TPE μπορεί να διενεργηθεί και μετά την μεταμόσχευση.

Σε ύπαρξη ελάσσονος HLA ασυμβατότητας, λεμφοκύτταρα του δότη παράγουν αντισώματα μετά 7-12 μέρες προφυλακτική ανταλλαγή ερυθρών με O αρνητικά RBC μπορεί να αντικαταστήσει τα ερυθρά του λήπτη.

Hematopoietic stem cell transplantation,
ABO Incompatible

TPE
TPE
RBC exchange

Major HPC, Marrow
Major HPC, Apheresis
Minor HPC, Apheresis

II 1B
II 2B
III 2C

TABLE 1. Guidelines for the number of TPE/CMVlg treatments based on initial antibody titer

ABO antibody titer*	Number of treatments	
	Before transplant	After transplant
<16	2	2
16	2	2
32	3	3
64	4	3
128	5-6	3
256	7-8	4
512	9-10	4
1024	10-12	4
>1024	>15	5

* Antibody titer at the AHG phase.

Tobian et al.. *Transfusion* 2008;48:2453-2460

Hyperleukocytosis

Leukocytapheresis
Leukocytapheresis

Symptomatic
Prophylactic or secondary

II 1B
III 2C

Υπερλευκοκυττάρωση : > 50,000 - 100,000/mL βλάστες σε οξείες λευχαιμίες

: διαταραχή στη λειτουργία οργανικών συστημάτων (αναπνευστική ανεπάρκεια, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ΟΝΑ)

: μεταβολικές διαταραχές, σύνδρομο λύσης όγκου

Λευκόσταση: πνεύμονες, ΚΝΣ (αυξημένη πρώιμη θνητότητα)

Η λευκαφαίρεση μπορεί να διενεργηθεί σε παρουσία συμπτωμάτων λευκόστασης ή προφυλακτικά σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό λευκών για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης.

Hyperleukocytosis

Leukocytapheresis
Leukocytapheresis

Symptomatic
Prophylactic or secondary

II
III

1B
2C

Σε μια μελέτη με 146 ασθενείς με ΟΜΛ, 71 υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση. Αναφέρεται μείωση της θνητότητας τις 2 πρώτες εβδομάδες και αύξηση του ποσοστού πλήρους ύφεσης της νόσου. Χωρίς βελτίωση της ολικής επιβίωσης/**χειρότερη ολική επιβίωση**

Leuk Lymphoma 2001;42:67–73

Σε μια άλλη μελέτη η χρήση λευκαφαίρεσης έναντι της υδροξουρίας άμεσα μετά τη διάγνωση ΟΜΛ με αυξημένο αριθμό βλαστών δεν έδειξε όφελος επιβίωσης και επιβεβαίωσε την χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό βλαστών.

Blood 2006;108: (abst 2007)

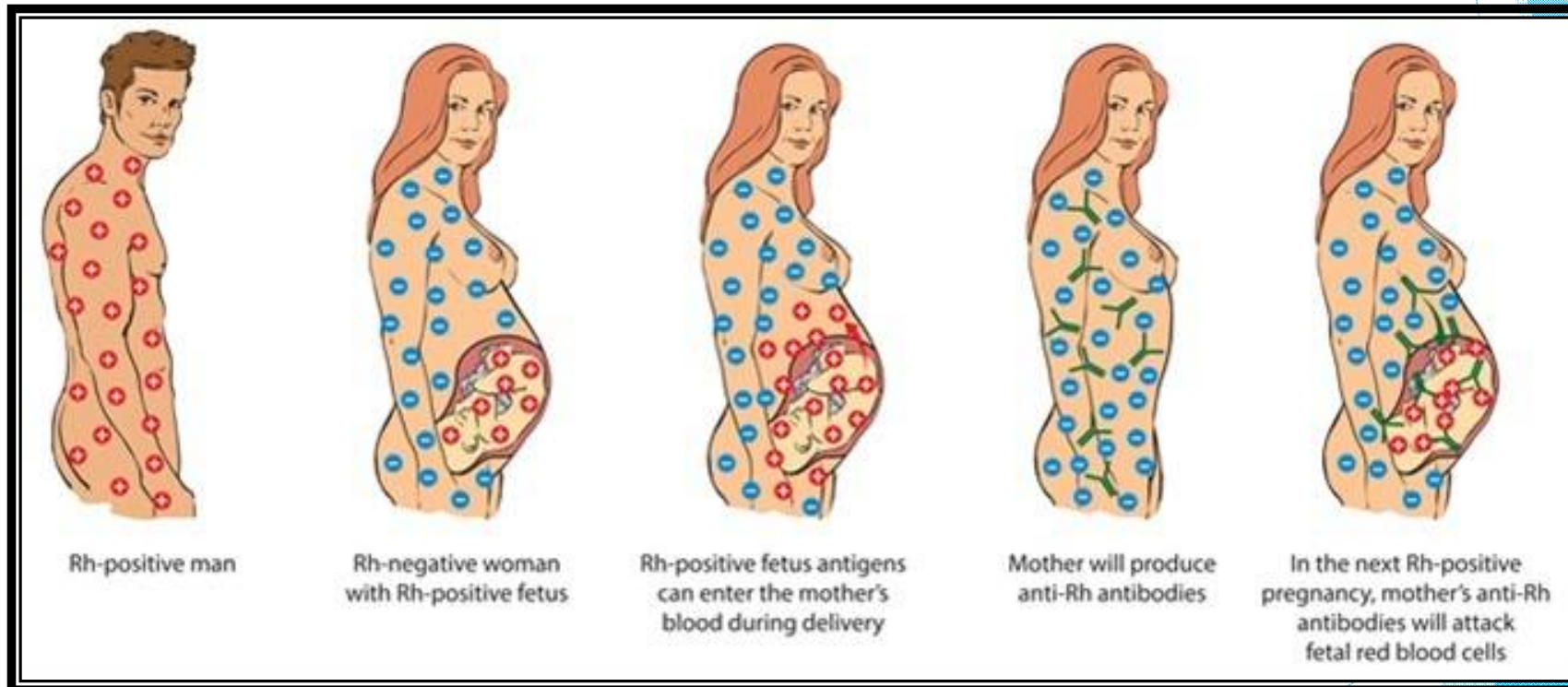
Hyperleukocytosis	Leukocytapheresis	Symptomatic	II	1B
	Leukocytapheresis	Prophylactic or secondary	III	2C

Μία διαδικασία λευκαφαίρεσης μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών κατά 30%-60% (1.5 to 2 blood volumes and using crystalloid or 5% albumin as the replacement fluid). Η συνύπαρξη βαριάς αναιμίας και λευκόστασης μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς.

the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145-284.

Έχει αποδειχθεί ότι η απόφραξη των μικρών αγγείων δεν αφορά μόνο τον αυξημένο αριθμό λευκών αλλά και μοναδικά χαρακτηριστικά των κακοήθων κυττάρων όπως ενεργοποίηση μορίων επιφανείας που οδηγούν σε προσκόλληση στο ενδοθήλιο καθώς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων. Το γεγονός αυτό εξηγεί το φαινόμενο της λευκόστασης σε αριθμό βλαστών < 50,000-100,000/mL

Semin Thromb Hemost 2007;33:350–354



- ❖ Η ασυμβατότητα Rh κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί ένδειξη TPE ως υποστηρικτική θεραπεία. Παρά τη διαδομένη προφυλακτική χρήση anti -D γ σφαιρίνης σε Rh αρνητικές γυναίκες μετά τον τοκετό ενός Rh θετικού νεογνού, αυξημένος τίτλος anti-D ανευρίσκεται στο 3% των επόμενων κυήσεων.
- ❖ Αντι-D αντισώματα: IgG , μεταφέρονται μέσω του πλακούντα και καταστρέφουν τα ερυθρά του νεογνού με ανεξάρτητο του συμπληρώματος μηχανισμό.

TPE : μπορεί να μειώσει τον τίτλο των αντισωμάτων και να προστατέψει το νεογνό από σοβαρή αιμόλυση. Πρέπει να διενεργείται νωρίς, **μεταξύ 7^{ης} και 2^{ης} εβδομάδας κύησης.** Από την 20^η εβδομάδα είναι δυνατή η μετάγγιση του εμβρύου με Rh αρνητικά ερυθρά, διαδικασία που αποτελεί ένδειξη για σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου

Thrombocytosis	Thrombocytapheresis	Symptomatic	II	2C
	Thrombocytapheresis	Prophylactic or secondary	III	2C

Θρομβοκυττάρωση παρατηρείται σε :

- ❖ σε μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα : ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, ΧΜΛ, αληθής πολυκυτταραιμία
- ❖ αντιδραστική θρομβοκυττάρωση μετά σπληνεκτομή, σε σιδηροπενία, οξεία αιμορραγία, χρόνια φλεγμονή και κακοήθειες.
- ❖ σπάνια κληρονομικά νοσήματα

Συμπτωματική είναι μόνο στα πλαίσια μυελουπερπλαστικού νεοπλάσματος είτε με θρομβωτικά είτε με αιμορραγικά επεισόδια. Συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν με αριθμό αιμοπεταλίων 500,000 έως 5,000.000 / μ L.

Thrombocytosis	Thrombocytapheresis	Symptomatic	II	2C
	Thrombocytapheresis	Prophylactic or secondary	III	2C

Η αιμοπεταλιοαφαίρεση επιτυγχάνει ταχεία μείωση των αιμοπεταλίων και συνήθως χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οξέα αιμορραγικά και θρομβωτικά επεισόδια κι αιμοπετάλια > 1,000,000/ μ L . Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να δράσουν οι φαρμακευτικοί παράγοντες (hydroxyurea, anagrelide) .

Διενεργείται με μηχανισμό φυγοκέντρησης.

Δεν υπάρχει καθορισμένος αριθμός-στόχος αιμοπεταλίων μετά τη διαδικασία.

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Sickle cell disease, acute	RBC Exchange	Acute stroke	I	1C
	RBC Exchange	Acute chest syndrome, severe	II	1C
	RBC Exchange	Priapism	III	2C
	RBC Exchange	Multiorgan failure	III	2C
	RBC Exchange	Splenic/ hepatic sequestration; intrahepatic cholestasis	III	2C
Sickle cell disease, non-acute	RBC exchange	Stroke prophylaxis/iron overload prevention	I	1A
	RBC exchange	Recurrent vaso-occlusive pain crisis	III	2C
	RBC exchange	Pre- operative management	III	2A
	RBC exchange	Pregnancy	III	2C

Δρεπανοκυτταρική νόσος: παθολογική HbS αυξημένη γλοιότητα/ μικροαγγειακές αποφράξεις.

οξύ θωρακικό σύνδρομο, ΑΕΕ, πριαπισμός θρόμβωση αμφιβληστροειδούς, σοβαρή ηπατική νόσος, οστική κρίση, σπληνικός/ηπατικός εγκλωβισμός, πολυοργανική ανεπάρκεια.....



Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Sickle cell disease, acute	RBC Exchange	Acute stroke	I	1C
	RBC Exchange	Acute chest syndrome, severe	II	1C
	RBC Exchange	Priapism	III	2C
	RBC Exchange	Multiorgan failure	III	2C
	RBC Exchange	Splenic/ hepatic sequestration; intrahepatic cholestasis	III	2C
Sickle cell disease, non-acute	RBC exchange	Stroke prophylaxis/iron overload prevention	I	1A
	RBC exchange	Recurrent vaso-occlusive pain crisis	III	2C
	RBC exchange	Pre- operative management	III	2A
	RBC exchange	Pregnancy	III	2C

ΑΕΕ, προφύλαξη για ΑΕΕ, πρόληψη υπερφόρτωσης με σίδηρο : κατηγορία I

**Θεραπευτική ανταλλαγή ερυθρών στη Δρεπανοκυτταρική νόσο
αφαίρεση μιας μονάδας RBC's κι αντικατάσταση
με μια μονάδα λευκαφαιρεμένων RBC's**

Στόχος: Hct 30%. Η ποσότητα των προς ανταλλαγή RBC's υπολογίζεται με βάση τον Hct, την ηλικία και τον ολικό όγκο αίματος

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Sickle cell disease, acute	RBC Exchange	Acute stroke	I	1C
	RBC Exchange	Acute chest syndrome, severe	II	1C
	RBC Exchange	Priapism	III	2C
	RBC Exchange	Multiorgan failure	III	2C
	RBC Exchange	Splenic/ hepatic sequestration; intrahepatic cholestasis	III	2C
Sickle cell disease, non-acute	RBC exchange	Stroke prophylaxis/iron overload prevention	I	1A
		Refractory vaso-occlusive pain crisis	III	2C
		Chronic transfusion management	III	2A
		Transfusion during pregnancy	III	2C

Sickle Cell Anemia

Session Chair: Marilyn J. Telen, MD

Speakers: Paul S. Swerdlow, MD; Orah S. Platt, MD; and George F. Atweh, MD



Red Cell Exchange in Sickle Cell Disease

Paul S. Swerdlow

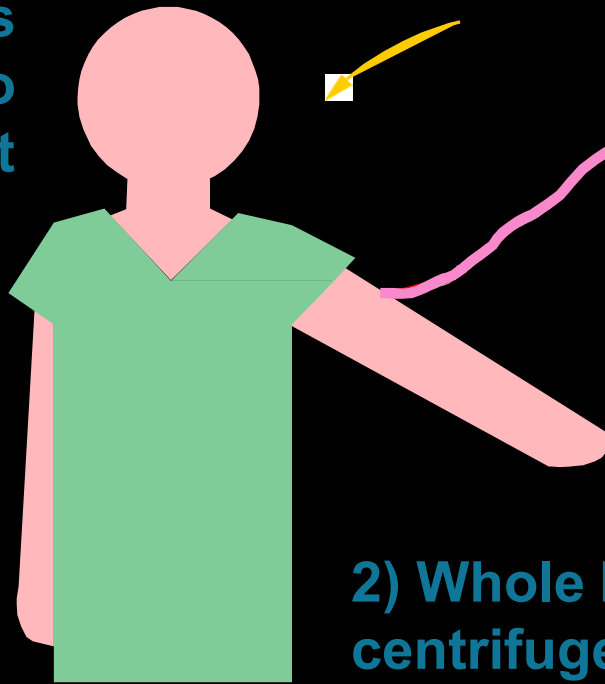
Red cell exchange transfusions remain an effective but possibly underutilized therapy in the acute and chronic treatment of sickle cell disease. In sickle cell disease, increased blood viscosity can cause complications when the hemoglobin exceeds 10 g/dL even if this is due to simple transfusion. Red cell exchange can provide needed oxygen carrying capacity while

reducing the overall viscosity of blood. Acute red cell exchange is useful in acute infarctive stroke, in acute chest and the multi-organ failure syndromes, the right upper quadrant syndrome, and possibly priapism. Neither simple or exchange transfusions are likely to hasten resolution of an acute pain episode.

ECP steps

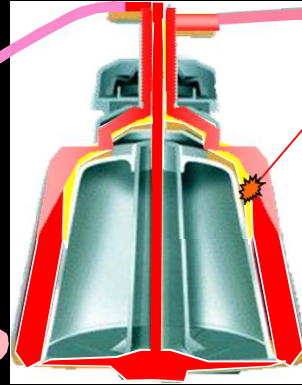
T- mediated diseases:
cutaneous T-cell lymphomas (CTCL)
graft-versus-host disease (GvHD)

1) Blood is drawn into instrument

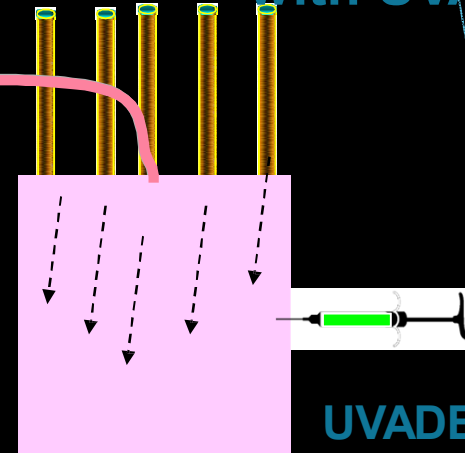


2) Whole blood centrifuged; RBCs and plasma returned to the patient

5) Treated WBCs returned to patient



3) WBCs collected and treated with 8-MOP



4) WBCs photoactivated with UVA light



British Journal of Haematology, 1999, 107, 707–711

Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients

J. BLADON AND P. C. TAYLOR *Department of Haematology, Rotherham General Hospital, South Yorkshire*

Received 16 July 1999; accepted for publication 9 September 1999

The effectiveness of ECP has been explained, in part, by the induction of apoptosis in the treated lymphocytes

Cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; Sezary syndrome	ECP ECP	Erythrodermic Non-erythrodermic	I III	1B 2C
---	------------	------------------------------------	----------	----------

Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy

Richard Edelson, M.D., Carole Berger, Ph.D., Francis Gasparro, Ph.D., Brian Jegasothy, M.D., Peter Heald, M.D., Bruce Wintroub, M.D., Eric Vonderheid, M.D., Robert Knobler, M.D., Klaus Wolff, M.D., Gerhard Plewig, M.D., Glynis McKiernan, R.N., Inger Christiansen, R.N., et al.

February 5, 1987

Hematol Oncol Clin North Am. 1995 Oct;9(5):1117-26.

Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.

Lim HW¹, Edelson RL.

+ Author information

Abstract

Since its introduction in 1987, photopheresis has provided an additional modality in the treatment of patients with CTCL; it should probably be considered as the first line of treatment for patients with the erythrodermic stage disease. It is clear that in the responders, significant improvement in the quality of life can be achieved. The toxicity is minimal. As compared with historical control groups, patients treated with photopheresis have a prolonged survival. Although the precise therapeutic mechanism is yet to be fully elucidated, substantial evidence implicates increased immunogenicity of class I associated peptides specific for the malignant cells. Additional issues to be resolved include the role of adjunctive therapy, cost effectiveness of this treatment modality, and applicability to nonerythrodermic stages of CTCL.

Cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; Sezary syndrome	ECP ECP	Erythrodermic Non-erythrodermic	I III	1B 2C
---	------------	------------------------------------	----------	----------

Ασθενείς με μόνη εκδήλωση την ερυθροδερμία έχουν 60% OS αν λάβουν ECP σε σύγκριση με 30% OS αν λάβουν συμβατική χημειοθεραπεία

Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: hematologic parameters as predictors of response

Alun V. Evans, Blair P. Weis, Philip Watkins, Sean J. Wilton

Data were analyzed from 23 patients with Sézary syndrome (defined as erythroderma, more than 10% circulating mononuclear cells with a clonal T-cell clone) undergoing extracorporeal photopheresis therapy for up to 12 months. Patients who showed a significant reduction in skin score during treatment included 13 of 17 patients (57%) achieving a skin score greater than 2 points below the baseline at 3, 6, 9, or 12 months.

Reduction in skin score correlated with reduction in the Sézary cell count as a percentage of total white cell count

analyzed data on a cohort of 23 patients with Sézary syndrome, defined by erythroderma with compatible skin histology, more than 10% circulating atypical lymphocytes, and peripheral blood T-cell clone.

months of treatment ($P = .021$). No other parameters predicted responder status. These data show that the modest falls in

cell counts were not significantly different from baseline. Patients who might have responded to therapy but did not respond to therapy might have re-responded. This study suggests that the more favorable response is seen in patients with higher Sézary cell counts in the peripheral blood. However, a minimum response is required for the response. Analysis of the response to photopheresis in Sézary syndrome (J Clin Oncol 1998;16:1298-1301)

Table 1. Change in absolute Sézary cell count and Sézary cell count as a percentage of total white cell count during extracorporeal photopheresis

	Time (months)				
	0	3	6	9	12
Absolute Sézary cell count ($\times 10^9$)					
Responders	7.54	4.94	6.83	4.88	3.33
Nonresponders	5.45	5.56	3.51	3.41	4.17
Sézary cell count as a percentage of total white cell count					
Responders	46.2	38.1	36.1	39.3	27.9
Nonresponders	26.8	26.5	23.0	31.8	35.8

Graft-versus-host disease	ECP	Skin (chronic)	II	IB
	ECP	Non-skin (chronic)	II	IB
	ECP	Skin (acute)	II	1C
	ECP	Non-skin(acute)	II	1C

Η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή GVHD μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μπορεί να είναι οξεία (τους πρώτους 3 μήνες) ή χρόνια.

Οξύ GVHD: ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων του δότη από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του λήπτη και πρόκληση βλαβών ανοσολογικού και τύπου και μέσω κυτταροκινών. Όργανα στόχοι το δέρμα, το ήπαρ και το ΓΕΣ

Χρόνιο GVHD: συνήθως εξέλιξη ενός οξέος. T-λεμφοκύτταρα του δότη - ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών, B-κυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων και καταστροφή κυττάρων. Προοδευτική ίνωση/και ή δυσλειτουργία δέρματος, ματιών στόματος, πνευμόνων, ΓΕΣ, αρθρώσεων, κόλπου.

Graft-versus-host disease	ECP	Skin (chronic)	II	IB
	ECP	Non-skin (chronic)	II	IB
	ECP	Skin (acute)	II	1C
	ECP	Non-skin(acute)	II	1C

Φαρμακευτική αγωγή: κορτιζόνη, αναστολείς καλσινευρίνης, ATG mycophenolate mofetil, rapamycin, thalidomide, hydroxychloroquine, sirolimus, pentostatin, monoclonal antibodies against T cells, B cells or cytokines

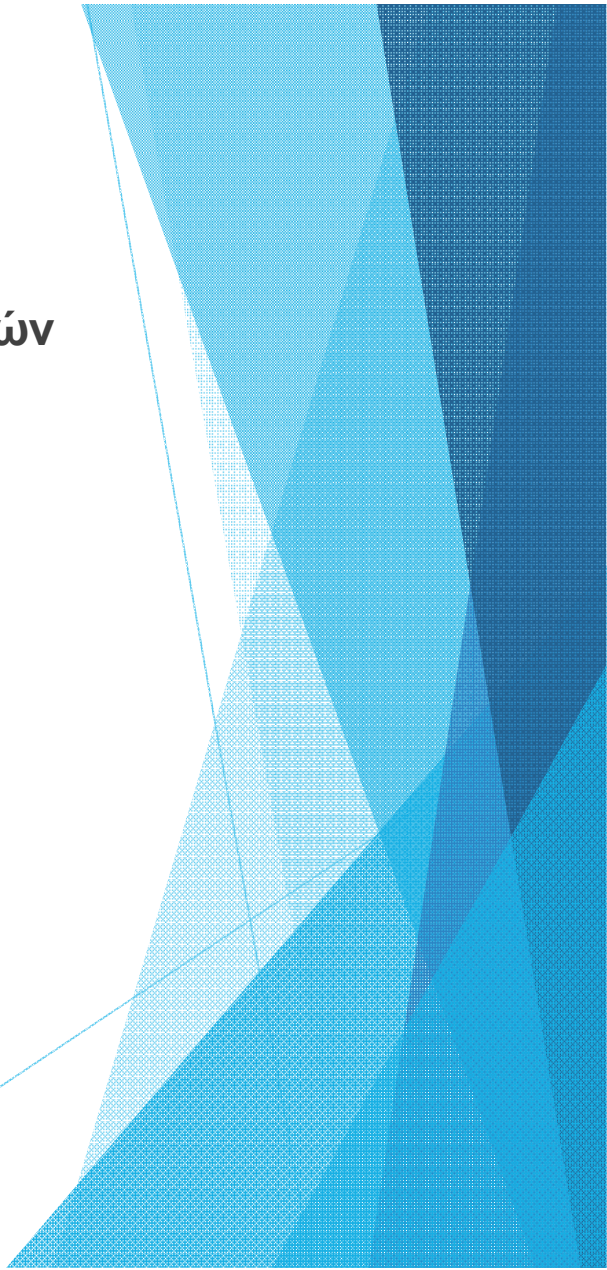
ECP : συλλογή των λευκοκυττάρων, έκθεση σε 8-methoxypsoralen (8-MOP), έκθεση σε UVA και επανέγχυση.

- ❖ επαγωγή απόπτωσης των λεμφοκυττάρων,
- ❖ τροποποίηση της διαφοροποίησης των δενδριτικών
- ❖ παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση
- ❖ αποκατάσταση των T βοηθητικών και δενδριτικών
- ❖ αύξηση των T ρυθμιστικών (**ανοσολογική ανοχή**)

Graft-versus-host disease	ECP	Skin (chronic)	II	IB
	ECP	Non-skin (chronic)	II	IB
	ECP	Skin (acute)	II	1C
	ECP	Non-skin(acute)	II	1C

**ECP : βελτίωση στο 60%-80% για το χρόνιο GVHD αναφορικά με το δέρμα και το στόμα,
35%-75% για το ήπαρ και το ΓΕΣ**

Οι περισσότερες απαντήσεις είναι παροδικές.

- 
- ▶ Η χρήση της θεραπευτικής αφαίρεσης άλλαξε την έκβαση πολλών αιματολογικών παθήσεων, κακοήθων και πλέον αποτελεί σημαντικό κι αναπόσπαστο στοιχείο στην αντιμετώπισή τους.
 - ▶ Η συνεχιζόμενη εκπαίδευση και εξοικείωση του προσωπικού κατάφερε να βελτιώσει σημαντικά την τεχνική και να μειώσει τις επιπλοκές της μεθόδου.
 - ▶ Η δυνατότητα μείωσης του κόστους στο μέλλον μπορεί να εγγυηθεί την ευρύτερη χρήση της.

Σας
ευχαριστώ