



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεραπεία πλασμαφαίρεσης

Σιδηροπούλου Νικολέτα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY OF
MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Plasmapheresis treatment

Sidiropoulou Nicoleta

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η πλασμαφαίρεση είναι μία εξωσωματική τεχνική που διαχωρίζει το πλάσμα από τα αιμοσφαίρια για την αφαίρεση ή εξάλειψη παραγόντων που εμπλέκονται σε παθολογικές διεργασίες. Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης σε ανοσο – μεσολαβούμενες ασθένειες και τοξικές καταστάσεις παρουσιάζει ενδιαφέρον εδώ και δεκαετίες. Το σκεπτικό της πλασμαφαίρεσης βασίζεται στο γεγονός ότι κυκλοφορούσες ουσίες, όπως τοξίνες ή αυτοαντισώματα, συσσωρεύονται στο πλάσμα και καταστρέφουν ή αποκλείουν ορισμένες θέσεις υποδοχέα οδηγώντας, κατά αυτό τον τρόπο, σε πολλές ασθένειες. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εξέτασε την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τις τεχνικές πτυχές, τις κύριες ενδείξεις και αντενδείξεις, τις πιθανές επιπλοκές και την εφαρμογή και βέλτιστη επιλογή της τεχνικής πλασμαφαίρεσης. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στις ακόλουθες έξι πιο κοινές νεφρικές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση που περιλαμβάνουν τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα / το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, την μεταμόσχευση νεφρού, την αγγειίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων, την κρυοσφαιριναιμία, την εστιακή τμηματική σπεραματοσκλήρυνση και το σύνδρομο Goodpasture.

Λέξεις – κλειδιά: αφαίρεση, πλασμαφαίρεση, ανταλλαγή πλάσματος, αλβουμίνη, υγρό υποκατάστασης, ανοσομεσολαβούμενες νόσοι

Abstract

Plasmapheresis is an extracorporeal technique that separates plasma from blood cells to remove or eliminate agents involved in pathological processes. The role of plasmapheresis in immune-mediated diseases and toxic conditions has been of interest for decades. The rationale for plasmapheresis is based on the fact that circulating substances, such as toxins or autoantibodies, accumulate in the plasma and destroy or block certain receptor sites, thereby leading to many diseases. This literature review examined the recent literature on technical aspects, main indications and contraindications, potential complications, and application and optimal choice of plasmapheresis technique. Particular attention was paid to the following six most common renal indications for plasmapheresis which include thrombotic thrombocytopenic purpura / haemolytic uremic syndrome, kidney transplantation, vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, cryoglobulinemia, focal segmental glomerulosclerosis and the syndrome Goodpasture.

Keywords: ablation, plasmapheresis, plasma exchange, albumin, replacement fluid, immune-mediated diseases

Εικόνες

Εικόνα 1: Αλλαγές στον όγκο του αίματος κατά την πλασμαφαίρεση (Daga Ruiz et al., 2017).	24
Εικόνα 2: Οι 6 πιο συχνές νεφρικές ενδείξεις για θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Clark et al., 2016)	30
Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση δυνητικών (διερευνητικών) στόχων για αντικατάσταση και αφαίρεση μέσω πλασμαφαίρεσης (Stahl et al., 2020)	42

Πίνακες

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των υγρών αντικατάστασης (Daga Ruiz et al., 2017).	16
Πίνακας 2: Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης (Daga Ruiz et al., 2017).....	18
Πίνακας 3: Πλασμαφαίρεση για θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια – εξαιρούμενης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Clark et al., 2016).....	27
Πίνακας 4: Κυκλοφορούντες παράγοντες που μπορούν να ρυθμιστούν από τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης (David et al., 2023).....	43

Συντομεύσεις

AAV	ANCAs Associated Vasculitis
Ab	Antibodies
ABOi	ABO – incompatible
ACEi	Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitor
Ag	Antigen
AMR	Antibody – Mediated Rejections
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
apoB	apolipoprotein B
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ASFA	American Society For Apheresis
AT – III	Antithrombin III
BNP	B – type Natriuretic Peptide
CAR	Cytokine Release Syndrome
CI	Confidence Interval
CPP	Cryo – Poor Plasma
CRP	C – Reactive Protein
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
DAH	Diffuse Alveolar Hemorrhage
DAMPs	Damage – Associated Molecular Patterns
DFPP	Double Filtration Plasmapheresis
DIC	Disseminated Intravascular Coagulopathy
DSA	Donor – Specific Antibody
ESRD	End – Stage Renal Disease
FFP	Fresh Frozen Plasma
FH	Family Hypercholesterolemia
FP – 24	Frozen Plasma within 24h
FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
GBS	Guillain – Barré Syndrome

HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HELLP	Hemolysis Liver Enzymes Low Platelet
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
HR	Hazard Ratio
HUS	Hemolytic Uremic Syndrome
Ig	Immunoglobulins
INR	International Normalized Ratio
IVIG	Intravenous Ig
LA	Lipoprotein Apheresis
LDL	Low Density Lipoprotein
MAG	Myelin Associated Glycoprotein
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MAS	Macrophage Activation Syndrome
MS	Multiple Sclerosis
MW	Molecular Weight
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NMDA	N – Methyl – D – Aspartate
NT	N – Terminal
OR	Odds Ratio
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections
PAP	Plasma Adsorption Perfusion
PEXIVAS	Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of Anti – Neutrophil Cytoplasm Antibody – Associated Vasculitis
PT	Prothrombin Time
PV	Plasma Volume

RCT	Randomized Controlled Trial
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
STEC	Shiga Toxin – producing Escherichia Coli
TBV	Total Blood Volume
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
Th	T helper
TMA	Thrombotic Microangiopathy
TP	Therapeutic Plasmapheresis
TPE	Therapeutic Plasma Exchange
TRALI	Transfusion – Related Acute Lung Injury
Treg	T regulatory
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
IA	Immunoadsorption
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	v
Εικόνες	vi
Πίνακες	vii
Συντομεύσεις	viii
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1^ο: Βασικές πτυχές θεραπείας πλασμαφαίρεσης	3
1.1 Ενδείξεις – Αντενδείξεις.....	3
1.1.1 Ενδείξεις	3
1.1.2 Αντενδείξεις	6
1.2 Τεχνικές πτυχές.....	7
1.2.1 Τεχνικές κάθαρσης πλάσματος	7
1.2.2 Μέθοδοι διαχωρισμού.....	13
1.2.3 Αγγειακή πρόσβαση	14
1.2.4 Αντιπηκτική αγωγή	14
1.2.5 Υγρά υποκατάστασης.....	15
1.3 Προετοιμασία ασθενή.....	15
1.4 Διαδικασία	16
1.5 Επιπλοκές	17
1.5.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υποκαταλιμία	18
1.5.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές	19
1.5.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών υποκατάστασης.....	20
1.5.4 Κίνδυνος λοίμωξης.....	21
1.5.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση.....	22
1.5.6 Υπόταση.....	22
1.5.7 Άλλες επιπλοκές.....	23
1.6 Κοινές πτυχές της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης.....	25
Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης	26
2.1 Θρομβωτική / θρομβοκυτταροπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	26
2.1.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	26
2.1.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	28
2.2 Ευαισθητοποιημένη σε HLA μεταμόσχευση, ABO – ασύμβατη μεταμόσχευση και μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη.....	30
2.2.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	30

2.2.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	31
2.3 Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων	33
2.3.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	33
2.3.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	33
2.4 Κρυοσφαιριναιμία.....	34
2.4.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	34
2.4.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	35
2.5 Εστιακή τμηματική σφαιρειοσκλήρυνση	36
2.5.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	36
2.5.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	37
2.6 Σύνδρομο Goodpasture	38
2.6.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση	38
2.6.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία	38
Κεφάλαιο 3^ο: Προτεραιότητες έρευνας για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε βαρέως	
πάσχοντες ασθενείς	41
3.1 Παθοφυσιολογικός ρόλος της αφαίρεσης ή / και της αντικατάστασης κυκλοφορούντων	
παραγόντων κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου.....	41
3.1.1 Τι είναι γνωστό	42
3.1.2 Τι είναι άγνωστο	43
3.2 Βέλτιστος χρόνος πλασμαφαίρεσης.....	46
3.2.1 Τι είναι γνωστό	46
3.2.2 Τι είναι άγνωστο	46
3.3 Βέλτιστη δόση και σχήμα πλασμαφαίρεσης.....	47
3.3.1 Τι είναι γνωστό	47
3.3.2 Τι δεν είναι γνωστό.....	48
3.4 Αναγνώριση βαρέως πασχόντων ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών	48
3.4.1 Τι είναι γνωστό	48
3.4.2 Τι δεν είναι γνωστό.....	49
3.5 Διερευνητικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης για βαρέως πάσχοντες ασθενείς	51
3.5.1 Συστημικές φλεγμονώδεις καταστάσεις.....	51
3.5.2 Τραύμα, θερμική βλάβη, εγκαύματα	52
3.5.3 Διαταραχές πήξης	53
3.5.4 Νευρολογικές καταστάσεις.....	54
3.5.5 Μη – αιματολογικές (αυτό) άνοσες καταστάσεις.....	55
3.5.6 Μεταμόσχευση	57
Επίλογος.....	59

Βιβλιογραφία.....	61
--------------------------	-----------

Εισαγωγή

Ο όρος «Apheresis», από το λατινικό «aphaeresis» και το ελληνικό «αφαίρεσης», χρησιμοποιείται συνήθως στην ιατρική με την έννοια του «διαχωρισμού». Υποδεικνύει μία εξωσωματική θεραπεία που επιτρέπει τόσο την επιλεκτική συλλογή ενός ή περισσότερων συστατικών του αίματος (κυτταραφαίρεση) όσο και την απομάκρυνση – αφαίρεση παθογόνων στοιχείων με υψηλό μοριακό βάρος (Molecular Weight, MW) (> 150 kDa), όπως ανοσοσφαιρίνες, ανοσοσύμπλοκα ή φλεγμονώδεις μεσολαβητές, από το πλάσμα (πλασμαφαίρεση) (Altobelli et al., 2023).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Therapeutic Plasmapheresis, TP) εφαρμόζεται για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων, ορισμένων δηλητηριάσεων, ή / και όλων εκείνων των παθολογικών καταστάσεων, στις οποίες είναι απαραίτητο να αφαιρεθούν ταχέως οι τοξίνες από το πλάσμα. Τα αποτελέσματα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης συνίστανται στην ανοσορύθμιση που προκύπτει από την ενεργοποίηση του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και τη διέγερση των κλώνων των λεμφοκυττάρων μετά από την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων παθογόνων διαλυμένων ουσιών. Την ίδια στιγμή, η αφαίρεση επιτρέπει την αντικατάσταση μεγάλων όγκων πλάσματος, χωρίς να προκαλείται υπερφόρτωση στην κυκλοφορία του αίματος (Busnach and Passalacqua, 2000).

Το πρώτο βήμα για την πραγματοποίηση της πλασμαφαίρεσης είναι ο διαχωρισμός του αιμοσφαιρικού συστατικού του αίματος από το πλάσμα. Αυτό μπορεί να συμβεί με φυγοκέντρηση ή με διήθηση σε ημιπερατές μεμβράνες (Ipe and Marques, 2018). Αφού διαχωριστούν, το πλάσμα μπορεί (α) να αφαιρεθεί πλήρως και να αντικατασταθεί με ίσο όγκο διαλύματος υποκατάστασης, εκτελώντας μια μη – εκλεκτική τεχνική που ονομάζεται θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange) ή (β) να επεξεργαστεί περαιτέρω με την απομάκρυνση παθογόνων με τη χρήση ειδικών συνδετών. Το καθαρισμένο πλάσμα στη συνέχεια επανεγχέεται στον οργανισμό του ασθενή κατά τη διάρκεια επιλεκτικών τεχνικών ή (γ) να επεξεργαστεί περαιτέρω με την αφαίρεση τόσο παθογόνων ουσιών, όσο και μέρος χρήσιμων μορίων μέσω μη – εκλεκτικών τεχνικών. Αυτό επιτρέπεται από φίλτρα κοίλων ινών με μεταβλητό πορώδες. Το επεξεργασμένο πλάσμα στη συνέχεια επανεγχέεται στον οργανισμό του ασθενή (Altobelli et al., 2023).

Κλινικές ενδείξεις για θεραπευτική αφαίρεση περικλείονται στα κριτήρια McLeod (McLeod, 2002), τα οποία ενημερώθηκαν περιοδικά από την Αμερικανική Εταιρεία για την Αφαίρεση (American Society For Apheresis, ASFA) και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το βαθμό των αποδεικτικών στοιχείων (Padmanabhan et al., 2019). Ο Ahmadpoor και οι συνεργάτες του (2021) προσπάθησαν να παράσχουν καθοδήγηση σχετικά με την επιλογή των μεθόδων θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και θεραπευτικών πρωτοκόλλων με βάση την κλινική φυσιολογία, την εκτίμηση του όγκου πλάσματος (Plasma Volume, PV), του ιξώδους του πλάσματος, του μεγέθους, του όγκου κατανομής και του χρόνου ημιζωής των παθογόνων παραγόντων. Με βάση αυτά τα κριτήρια, η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας εγγυάται την πρόληψη και την έγκαιρη διαχείριση πιθανών επιπλοκών (Ahmadpoor et al., 2021).

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εξέτασε την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τις τεχνικές πτυχές, τις κύριες ενδείξεις και αντενδείξεις, τις πιθανές επιπλοκές και την εφαρμογή και βέλτιστη επιλογή της τεχνικής πλασμαφαίρεσης. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στις ακόλουθες έξι πιο κοινές νεφρικές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση που περιλαμβάνουν τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα / το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, την μεταμόσχευση νεφρού, την αγγειίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων, την κρυοσφαιριναιμία, την εστιακή τμηματική σπερματοσκλήρυνση και το σύνδρομο Goodpasture.

Κεφάλαιο 1^ο: Βασικές πτυχές θεραπείας πλασμαφαίρεσης

1.1 Ενδείξεις – Αντενδείξεις

1.1.1 Ενδείξεις

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται για πολλές ασθένειες. Οι συνθήκες περιλαμβάνουν την παρουσία μιας τοξικής ουσίας στο πλάσμα (για παράδειγμα, ανοσοσφαιρίνης), η οποία μπορεί να φιλτραριστεί. Σύμφωνα με την Επιτροπή Εφαρμογών Αφαίρεσης της Αμερικανικής Εταιρείας για την Αφαίρεση (American Society For Apheresis, ASFA), οι διαταραχές στις οποίες μπορεί να εφαρμοστεί θεραπευτική πλασμαφαίρεση ομαδοποιούνται σε τέσσερις κατηγορίες. Η Κατηγορία 1 περιλαμβάνει διαταραχές όπου η πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης – γραμμής, η Κατηγορία 2 περιλαμβάνει διαταραχές όπου η πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί ως θεραπεία δεύτερης – γραμμής πρόσθετα του υπάρχοντος προτύπου περίθαλψης, η Κατηγορία 3 περιλαμβάνει διαταραχές στις οποίες τα στοιχεία του οφέλους της πλασμαφαίρεσης είναι ελάχιστα και απαιτείται εξατομικευμένη θεραπεία και η Κατηγορία 4 περιλαμβάνει διαταραχές στις οποίες τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι είτε αναποτελεσματική είτε επιβλαβής, ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί μετά από έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του ιδρύματος. Ο κατάλογος των διαφόρων ενδείξεων για την πλασμαφαίρεση έχει ως εξής (Schwartz et al., 2016):

Κατηγορία 1

- Οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια / σύνδρομο Guillain – Barre
- Ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA) (εξαρτώμενη από τη θεραπεία κάθαρσης ή σχετιζόμενη με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Αντι – σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης – Σύνδρομο Goodpasture (ανεξάρτητη από τη θεραπεία κάθαρσης ή σχετιζόμενη με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια
- Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (υποτροπιάζουσα σε μεταμοσχευμένο νεφρό)

- Υπεριξώδες σε μονοκλωνικές γαμμαπάθειες
- Μεταμόσχευση ήπατος (απευαισθητοποίηση)
- Βαρεία μυασθένεια
- Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα με αντισώματα έναντι του υποδοχέα D – ασπαρτικού N – μεθυλεστέρα
- Παραπρωτεϊναιμικές απομυελινωτικές νευροπάθειες / χρόνιες επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (με τη μεσολάβηση IgA / IgG / IgM)
- Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τη νатаλιζουμάμπη
- Μεταμόσχευση νεφρού (απευαισθητοποίηση και απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα H και τικλοπιδίνη)
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Νόσος Wilson (κεραυνοβόλος)

Κατηγορία 2

- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
- Μεταμόσχευση καρδιάς (απευαισθητοποίηση)
- Καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Κρυοσφαιριναιμία (συμπτωματική / σοβαρή)
- Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιοπαθής (NYHA 2 – 4)
- Εγκεφαλοπάθεια του Hashimoto (εγκεφαλοπάθεια που ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή και σχετίζεται με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, μη – συμβατή με ABO
- Μυασθενικό σύνδρομο Lambert – Eaton
- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Οπτική νευρομυελίτιδα και διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας
- Υπερδοσολογία και δηλητηρίαση (όπως μανιτάρια)
- Νόσος αποθήκευσης φυτανικού οξέος (νόσος Refsum)
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (σοβαρός)

- Παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS)

Κατηγορία 3

- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με ANCA (ανεξάρτητη από τη θεραπεία κάθαρσης)
- Αντι – σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης, σύνδρομο Goodpasture (εξαρτώμενη από την κάθαρση, χωρίς διάχυτη κυψελιτιδική αιμορραγία [Diffuse Alveolar Hemorrhage, DAH])
- Απλαστική αναιμία, καθαρή ερυθροκυτταρική απλασία
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- Καρδιακός λύκος και καρδιακό block
- Μεταμόσχευση καρδιάς (απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)
- Χρόνια εστιακή εγκεφαλίτιδα (εγκεφαλίτιδα Rasmussen)
- Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (χρόνιο)
- Ερυθροποιητική πορφύρα, ηπατική νόσος
- Σύνδρομο αιμόλυσης, αύξησης ηπατικών ενζύμων, ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (Hemolysis Liver Enzymes Low Platelet, HELLP) (μετά τον τοκετό)
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (απευαισθητοποίηση HLA)
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων
- Πορφύρα Henoch – Schonlein
- Θρομβοπενία και θρόμβωση που προκαλείται από την ηπαρίνη
- Υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα
- Ανοσολογική Θρομβοπενία
- IgA νεφροπάθεια
- Μεταμόσχευση πνεύμονα (απευαισθητοποίηση και απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)

- Παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα
- Πέμφιγα (*Pemphigus Vulgaris*) (σοβαρή)
- Κνησμός λόγω παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων
- Σκληρόδερμα (συστηματική σκλήρυνση)
- Σήψη με πολυοργανική ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Stiff – person
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Θυρεοειδική καταιγίδα
- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ανθεκτική)
- Αγγειίτιδα

Κατηγορία 4

- Αμυλοείδωση (συστηματική)
- Δερματομυοσίτιδα / πολυμυοσίτιδα
- Σύνδρομο HELLP (προ τοκετού)
- Νεφρίτιδα λύκου
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (γεμισταβίνη και κινίνη)

1.1.2 Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση περιλαμβάνουν (Kaplan, 2008):

- Μη – διαθεσιμότητα πρόσβασης σε κεντρική γραμμή ή περιφερικές γραμμές μεγάλης οπής
- Αιμοδυναμική αστάθεια ή σηψαιμία
- Γνωστή αλλεργία σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
- Γνωστή αλλεργία σε ηπαρίνη
- Υπασβεσταιμία (περιορίζει τη χρήση κιτρικού ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της διαδικασίας) (σχετική αντένδειξη)
- Χρήση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitor, ACEi) τις τελευταίες 24 ώρες (σχετική αντένδειξη)

1.2 Τεχνικές πτυχές

1.2.1 Τεχνικές κάθαρσης πλάσματος

1.2.1.1 Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος

Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange, TPE) είναι η αρχαιότερη και η πιο διαδεδομένη τεχνική αφαίρεσης λόγω της απλής εκτέλεσής της. Είναι μια μη – επιλεκτική τεχνική που εξαλείφει όλα τα συστατικά του πλάσματος. Η TPE μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενειών στις οποίες είναι άγνωστο το παθογόνο και η παθογένεση, ή απουσία πιο επιλεκτικής μεθόδου αφαίρεσης (Altobelli et al., 2023).

Τεχνικά, όλο το αίμα αντλείται από την αγγειακή πρόσβαση του ασθενούς εντός ενός διαχωριστή πλάσματος, που ονομάζεται επίσης πρωτεύον ή φίλτρο υψηλής συχνότητας αποκοπής (πόροι μεγέθους από 0,3 έως 0,5 microns). Λόγω των μεγαλύτερων διαστάσεων τους, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια δεν μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη και μετακινούνται κατά μήκος των ινών προς το αντίθετο άκρο του φίλτρου, για να επιστραφούν στον ασθενή αφού αναμιχθούν με το διάλυμα υποκατάστασης. Το υγρό κλάσμα του αίματος και των μορίων στο διάλυμα, όντας μικρότερο από τις οπές της μεμβράνης, διέρχονται διαμέσου των οπών, αντιπροσωπεύοντας τα παραπροϊόντα του πλάσματος. Ταυτόχρονα με την εκχύλιση των παραπροϊόντων του πλάσματος, χορηγείται διάλυμα υποκατάστασης που είναι ισοβολαιμικό, εξασφαλίζοντας αιμοδυναμική σταθερότητα. Η υποκατάσταση πρέπει να πραγματοποιείται με χρήση αποστειρωμένων, μη – πυρετογόνων, ελεύθερων από αλλεργιογόνα, ισοσμωτικών, ισοτονικών διαλυμάτων. Τα διαλύματα υποκατάστασης περιλαμβάνουν τα κρυσταλλοειδή διαλύματα (φυσιολογικά ή ηλεκτρολυτικά διαλύματα) και τα κολλοειδή διαλύματα (δεξτράνη, αλβουμίνη, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα). Συνήθως εγχέεται διάλυμα υποκατάστασης με αλβουμίνη 4% των 2.000 mL, το οποίο αποτελείται από 1.600 mL φυσιολογικό διάλυμα συν 400 mL ανθρώπινης αλβουμίνης 20%. Οι όγκοι ανταλλαγής και ο αριθμός των θεραπειών είναι μεταβλητοί και βασίζονται στην υποκείμενη νόσο και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Όπως συζητήθηκε πρόσφατα από τον Redant και τους συνεργάτες του (2021), οι παράγοντες πήξης συχνά μειώνονται μετά από επαναλαμβανόμενες TPEs με τη χρήση διαλύματος αλβουμίνης ως υγρό υποκατάστασης. Εάν το ινωδογόνο φθάσει σε επίπεδα κάτω από 100 mg / dL, θα πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα έναντι άλλων διαλυμάτων υποκατάστασης.

Η TPE μπορεί να έχει σημαντικές επιπλοκές (κίνδυνο αλλεργίας και μολυσματικής νόσου για κολλοειδή διαλύματα υποκατάστασης) σε σύγκριση με μεθόδους επιλεκτικής και ημι – εκλεκτικής πλασμαφαίρεσης, που συνήθως δεν απαιτούν διαλύματα υποκατάστασης (Reeves and Winters, 2014). Ο Pham και οι συνεργάτες του (2019) πρότειναν πρόσφατα μία ενδιαφέρουσα και πρακτική ταξινόμηση της TPE βάσει της επείγουσας ανάγκης των διαδικασιών, υποδιαιρώντας την ASFA Κατηγορία I και II σε 3 ομάδες: «επείγουσα», «επιτακτική» και «ρουτίνας» για ενδείξεις για βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οξείες ασθένειες και προγραμματισμένες καταστάσεις, αντίστοιχα. Σύμφωνα με την πρώτη ομάδα, η TPE θεωρείται για απειλητική για τη ζωή διαδικασία που πραγματοποιείται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 4 – 6 ωρών από το αίτημα. Οι επιτακτικές νεφρολογικές ενδείξεις αντιπροσωπεύουν οξείες καταστάσεις, όπως η σχετιζόμενη με ANCA ταχέως αναπτυσσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, η αντι – σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης ή το σύνδρομο HELLP. Τέλος, οι ενδείξεις ρουτίνας εμφανίζονται σε σταθερούς ασθενείς και περιλαμβάνουν νευρολογικές διαταραχές ή παρέμβαση πριν από τη χορήγηση rituximab.

Πιο πρόσφατα, ο Wind και οι συνεργάτες του (2021) ασχολήθηκαν με το ρόλο της TPE κατά τη διάρκεια της κύησης και εκτίμησαν ότι η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια σε εγκύους με κατάλληλη προετοιμασία και εμπειρία μίας διεπιστημονικής ομάδας. Οι κύριες ενδείξεις TPE κατά τη διάρκεια της κύησης περιλαμβάναν τις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, τις λιπιδικές διαταραχές και τα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Τόσο η αιμορραγία όσο και η θρόμβωση αναφέρθηκαν ως παρενέργειες της TPE. Ο Hodulik και οι συνεργάτες του (2019) περιέγραψαν τις επιδράσεις της TPE σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, που έχει αποδειχθεί ότι αφαιρεί τις πρωτεΐνες πήξης από την κυκλοφορία. Η τελευταία επίδραση έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων της μετρούμενης anti – Xa δραστηριότητας και αύξηση του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) και των επιπέδων της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Αναλογίας (International Normalized Ratio, INR).

Ένας από τους περιορισμούς της TPE είναι η αδυναμία εξάλειψης υψηλών όγκων πλάσματος (Plasma Volume, PV), λόγω της δυσκολίας εύρεσης κατάλληλων διαλυμάτων υποκατάστασης, ειδικά για πολλαπλές συνεδρίες, και λόγω της απώλειας πολλών συστατικών που είναι απαραίτητα για τον οργανισμό, τα οποία δεν μπορούν να παρασχεθούν πλήρως από τα

διαλύματα υποκατάστασης με αλβουμίνη (Ramunni, 2006). Επιπλέον, η TPE, αφαιρώντας τουλάχιστον το 60% του αρχικού πλάσματος, τροποποιεί τη φαρμακολογική δομή και απαιτεί κατάλληλες θεραπευτικές προσαρμογές, ειδικά για αντιβιοτικές, ανοσοκατασταλτικές ή αντιπηκτικές θεραπείες (Mariano, 2017).

1.2.1.2 Ημι – εκλεκτικές τεχνικές

Η πλασμαφαίρεση διαδοχικής (καταρράκτη) διήθησης ή διπλής – διήθησης (Double Filtration Plasmapheresis, DFPP) έχει μικρότερη απόδοση από την TPE, αλλά σχεδόν το ίδιο κόστος με την TPE, συμπεριλαμβανομένου του κόστους των διαλυμάτων υποκατάστασης. Η DFPP είναι μια τεχνολογία ημι – εκλεκτικής πλασμαφαίρεσης που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός δευτερεύοντος φίλτρου. Το δευτερεύον φίλτρο είναι τοποθετημένο σε σειρά πίσω από το διαχωριστή πλάσματος και επιτρέπει – σε σχέση με το μέγεθος των πόρων του – τον διαχωρισμό μεγάλων μορίων από το υπόλοιπο πλάσμα. Ως αποτέλεσμα, μόνο παθογόνα μακρομόρια (ανοσοσφαιρίνες, ανοσοσυμπλέγματα και άλλα) παραμένουν παγιδευμένα στους πόρους του φίλτρου, ενώ το καθαρισμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή αποφεύγοντας, στις περισσότερες περιπτώσεις, τη χρήση διαλυμάτων υποκατάστασης (Hirano, Namazuda and Hirata, 2021). Με τη DFPP, η αποφυγή χρήσης διαλυμάτων υποκατάστασης, μειώνει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων και μολυσματικών επιπλοκών. Ωστόσο, ο όγκος του αίματος του ατόμου συχνά μειώνεται λόγω της απώλειας αλβουμίνης που μένει παγιδευμένη στο δευτερεύον φίλτρο. Σε αυτήν την περίπτωση, η DFPP θα μπορούσε να συνοδεύεται από πτώση της ογκωτικής πίεσης, η οποία εκδηλώνεται με πτώση της αρτηριακής πίεσης. Για την αποφυγή αυτής της αρνητικής επίδρασης, μπορεί να εγχυθούν διαλύματα αλβουμίνης. Ο Mineshima εισήγαγε ένα μοντέλο μεταβλητού όγκου αίματος για τη μεταφορά αλβουμίνης ως συμπλήρωμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της DFPP (Mineshima, 2017).

Τα δευτερεύοντα φίλτρα έχουν πόρους με μέγεθος που κυμαίνεται από 0,01 έως 0,02 microns, ανάλογα με τη διάσταση, τη μάζα και τον τύπο του παθογόνου. Τα φίλτρα με μεγαλύτερους πόρους εξαλείφουν τις IgM, τις κρυοσφαιρίνες ή τα λιπίδια και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες καταστάσεις όπως μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, Κρυοσφαιριναιμία, πολυνευροπάθεια με αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης που σχετίζεται με τη μυελίνη (Myelin Associated Glycoprotein, MAG), οξώδη παναρτερίτιδα, νεφρωσικό

σύνδρομο, υπερτριγλυκεριδαμία και αφαίρεση ιού ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) σε μεταμοσχεύσεις ήπατος (Altobelli et al., 2023). Τα φίλτρα με μικρότερους πόρους αφαιρούν αποτελεσματικά τις IgA, τις IgG και την αλβουμίνη. Αντίθετα, τα φίλτρα με πόρους μεσαίου μεγέθους αποτελούν έναν καλό συμβιβασμό μεταξύ της αφαίρεσης IgG / IgA και της χαμηλής περιεκτικότητας σε αλβουμίνη. Το τελευταίο συνιστάται για τη θεραπεία μεταμόσχευσης νεφρού με μη – συμβατή ABO, μεταμόσχευση νεφρού μεσολαβούμενη από αντισώματα έναντι του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (Human Leukocyte Antigen, HLA), μυέλωμα IgA / IgG, αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή σπειραματοσκλήρυνση και νευρολογικές ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες όπως πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple Sclerosis, MS) και βαρεία μυασθένεια (Ramunni, 2006).

Η ρεοφόρηση είναι μια από τις ημι – εκλεκτικές μεθόδους αφαίρεσης και διαφέρει από τη DFPP ως προς τα χαρακτηριστικά του δευτερεύοντος φίλτρου, το οποίο μπορεί να αφαιρέσει το ινωδογόνο, την ολική και τη χαμηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Low Density Lipoprotein, LDL) – χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τις λιποπρωτεΐνες, τον παράγοντα von Willebrand, την άλφα – 2 – μακροσφαιρίνη, την IgM και άλλους παράγοντες αγγειακού κινδύνου (μοριακό βάρος > 60 kDa). Οι τεχνικές πτυχές είναι οι ίδιες με αυτές που περιγράφονται παραπάνω για τη DFPP. Η ρεοφόρηση είναι κατάλληλη για τη θεραπεία παθήσεων της μικροκυκλοφορίας που χαρακτηρίζονται από υπεριξώδες του αίματος (Altobelli et al., 2023). Η ρεοφόρηση έχει οξείες και χρόνιες καρδιαγγειακές επιδράσεις (Ramunni et al., 2013). Μέχρι στιγμής, η ρεοφόρηση χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ηλικιακά σχετιζόμενης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, της ξαφνικής κώφωσης, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και του διαβητικού ποδιού (Weiss, 2012; Wild et al., 2009).

1.2.1.3 Εκλεκτικές τεχνικές

Οι επιλεκτικές τεχνικές είναι πιο ακριβές από την TPE και μπορούν να διακριθούν κυρίως σε διάχυση – προσρόφηση πλάσματος (Plasma Adsorption Perfusion, PAP), ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption, IA), αφαίρεση λιποπρωτεϊνών (Lipoprotein Apheresis, LA), και αφαίρεση ινωδογόνου. Οι τεχνικές επιλεκτικής αφαίρεσης απομακρύνουν ειδικά παθογόνα του πλάσματος (αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα ή τοξικά μόρια γενικά) αποφεύγοντας την απώλεια μεγάλης ποσότητας άλλων συστατικών του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και οι παράγοντες πήξης.

Επίσης επιτρέπουν τη διαχείριση μεγάλης ποσότητας PV και αποφεύγουν την έγχυση φρέσκου πλάσματος ή διαλυμάτων υποκατάστασης, αφού το καθαρισμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή. Αυτό συμβαίνει από την επαφή του πλάσματος με προσροφητικές ουσίες που υπάρχουν στις στήλες κάθαρσης του πλάσματος (Mariano, 2017).

Οι στήλες αποτελούνται από έναν ειδικό συνδέτη προσαρτημένο σε μία αδιάλυτη μήτρα. Πιο αναλυτικά, ο συνδέτης έχει την ιδιότητα δραστικής προσροφητικής ουσίας με υψηλή συγγένεια δέσμευσης με το μόριο που πρόκειται να αφαιρεθεί. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του συνδέτη και των παθογόνων μπορεί να είναι φυσικοχημική, ανοσολογική ή βιολογική (Mariano, 2017). Οι φυσικοχημικοί συνδέτες περιλαμβάνουν τις ρητίνες ιοντοανταλλαγής, το στυρένιο διβινυλοβενζόλιο και τον ενεργό άνθρακα που χρησιμοποιούνται στη PAP για την προσρόφηση της χολερυθρίνης (Senf et al., 2004), τη θεική δεξτράνη, το πολυακρυλικό (Thompson, 2003) και την ηπαρίνη σε χαμηλό pH (van Buuren et al., 2012) που χρησιμοποιούνται στη LA για τη δέσμευση των λιποπρωτεϊνών, και τα πενταπεπτίδια που χρησιμοποιούνται στην αφαίρεση του ινωδογόνου για την σύνδεση του ινωδογόνου (Ramunni et al., 2007). Οι ανοσολογικοί συνδέτες είναι ζωικά ή μονοκλωνικά αντισώματα που προσροφούν IgG, IgM, IgA, IgE, ανοσοσυμπλέγματα ή ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες στην IA ή δεσμεύουν την απολιποπρωτεΐνη B (apolipoprotein B, apoB) της LDL – χοληστερόλης στην LA (Altobelli et al., 2023). Οι βιολογικοί συνδέτες, που χρησιμοποιούνται στην IA, είναι η τρυπτοφάνη, η φαινυλαλανίνη (Hirata, Kuriyama and Yamawaki, 2003), η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A (Brunner et al., 2005), οι παράγοντες πήξης VIII και IX (Goldmann et al., 2015) και η C1q που ενώνει τις ανοσοσφαιρίνες και τα ανοσοσυμπλέγματα με υδρόφοβους δεσμούς (Nakanishi et al., 2014). Στους βιολογικούς συνδέτες περιλαμβάνονται επίσης και οι ολιγοσακχαρίτες, οι οποίοι αφαιρούν τις anti A / B / AB ισοσυγκολλητίνες χάρη σε μια αντίδραση αντιγόνου – αντισώματος (Rostaing et al., 2016).

Ένδειξη για PAP είναι η υπερχολερυθριναιμία και η περίσσεια χολικών οξέων σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Senf et al., 2004). Η IA ενδείκνυται για τη θεραπεία διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, κυρίως νευρολογικών και ρευματολογικών, συμπεριλαμβανομένης της βαρείας μυασθένειας, του συνδρόμου Guillain – Barré, της MS, του συνδρόμου Fischer, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της πέμφιγας, του συστηματικού ερυθματώδη λύκου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Hirano and Hirata, 2017; Hubner et al., 2019; Oji and Nomura, 2017; Yamaji, 2017).

Ο Fuchs και οι συνεργάτες του (2022) ανέφεραν την εμπειρία τους από 599 ΙΑ θεραπείες που πραγματοποιήθηκαν σε 81 ασθενείς για διάφορες ενδείξεις (για παράδειγμα, νευρολογικές και καρδιολογικές παθήσεις πριν και μετά τη μεταμόσχευση οργάνων). Επιβεβαίωσαν ότι στη συνήθη κλινική πρακτική, η ΙΑ είναι ασφαλής, καλώς ανεκτή και αποτελεσματική στη μείωση των ανοσοσφαιρινών με κλινική βελτίωση σχεδόν στο 70% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Το υπόλοιπο 30% πέτυχε κλινική σταθερότητα χωρίς πρόοδο των συμπτωμάτων. Επομένως, η ΙΑ αντιπροσωπεύει μία πρόσθετη θεραπευτική επιλογή για ανθεκτικές διαταραχές του ανοσοποιητικού.

Η LA αφαιρεί κυρίως την LDL – χοληστερόλη, την οξειδωμένη LDL – χοληστερόλη, την Lp(a) και τα τριγλυκερίδια με μεταβλητότητα που εξαρτάται από την επιλεγμένη τεχνική. Ορισμένες μέθοδοι LA εφαρμόζονται επιλεκτικά στο πλάσμα και άλλες στο ολικό αίμα. Παρά τις άλλες τεχνικές LA, το σύστημα H.E.L.P. πέρα από τις χαμηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνες μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ινωδογόνου, της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP) και των προφλεγμονωδών μορίων. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται χάρη στην καθίζηση αυτών των μορίων σε πολύ χαμηλό pH που επιτυγχάνεται με την προσωρινή προσθήκη στο πλάσμα ενός ρυθμιστικού διαλύματος οξικού κορεσμένου με ηπαρίνη. Το τελευταίο τελικά εξαλείφεται μέσω της διόδου σε ένα συγκεκριμένο φίλτρο προσρόφησης ηπαρίνης. Το pH του πλάσματος αποκαθίσταται μέσω κάθαρσης με διττανθρακικό (Bambauer et al., 2012; Feingold and Grunfeld, 2020).

Αρκετοί ειδικοί προσπάθησαν να ορίσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες της LA (Thompson and Parhofer, 2019). Σε γενικές γραμμές, η LA ενδείκνυται για ομόζυγη και ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (Family Hypercholesterolemia, FH) που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικές φαρμακευτικές θεραπείες, ιδιαίτερα σε ομόζυγη FH με επίπεδα LDL χοληστερόλης > 500 mg / dL, ετερόζυγη FH με επίπεδα LDL – χοληστερόλης > 300 mg / dL ή ετερόζυγη FH με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και LDL – χοληστερόλη > 200 mg / dL ή ετερόζυγη FH με καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και LDL – χοληστερόλη > 160 mg / dL. Άλλη ένδειξη για LA είναι η υπερλιποπρωτεϊναιμία (α) με επίπεδα Lp (a) > 60 mg / dL μόνη της ή σε συνδυασμό με προοδευτική καρδιαγγειακή νόσο (Feingold and Grunfeld, 2020). Η LA χρησιμοποιείται επίσης σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας όπως, διαβητικό πόδι, ηλικιακά σχετιζόμενη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, αιφνίδια κώφωση και ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (Bianchin et al., 2010; Poller

et al., 2017; Sirangelo et al., 2021). Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή της θεραπείας LA σε ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση των επιπέδων της πρωτεϊνουρίας και των λιπιδίων, στην πρόληψη της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και, ορισμένες φορές, στην υποχώρηση των συμπτωμάτων (Raina and Krishnappa, 2019).

1.2.2 Μέθοδοι διαχωρισμού

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα μπορούν να διαιρεθούν σε φυγοκέντρηση και διήθηση. Η φυγοκέντρηση είναι η παλαιότερη μέθοδος, που βασίζεται στο διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων από το πλάσμα με ταχεία περιστροφή (spinning), κατά την οποία η φυγόκεντρος δύναμη διαχωρίζει τα διάφορα συστατικά ανάλογα με την πυκνότητα, το μέγεθος και το μοριακό τους βάρος. Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν υπάρχει ανώτατο όριο στο μοριακό βάρος των ουσιών που πρόκειται να διαχωριστούν, καθιστώντας δυνατή τη διεξαγωγή κυτταραφαίρεσης. Το κύριο μειονέκτημα της φυγοκέντρησης είναι ο κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας. Επιπλέον, απαιτεί αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό, επομένως μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία. Η φυγοκέντρηση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται από τις τράπεζες αίματος και απαιτεί εξελιγμένο εξοπλισμό, δύσκολο στη μεταφορά, που περιορίζει τη χρήση της στη θεραπευτική αφαίρεση σε περιβάλλοντα εντατικής θεραπείας (Daga Ruiz et al., 2017).

Κατά τη διήθηση, τα κυτταρικά συστατικά του αίματος διαχωρίζονται από το πλάσμα καθώς το αίμα διέρχεται μέσω ενός φίλτρου με μεγάλου μεγέθους πόρους (0,2 – 0,7 m) που εξάγει μοριακά βάρη έως και 3 εκατομμύρια Da. Ο μηχανισμός διαχωρισμού συνίσταται στην άσκηση πίεσης για τη μεταφορά του αίματος σε μια συνθετική μεμβράνη που είναι εξαιρετικά διαπερατή λόγω του μεγάλου μεγέθους των πόρων της. Αυτή η μεμβράνη είναι το κεντρικό στοιχείο ενός εξωσωματικού κυκλώματος, παρόμοιο με αυτό που χρησιμοποιούνται σε ΜΕΘ για άλλες θεραπείες κάθαρσης, όπως η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) ή η εξωσωματική κάθαρση αλβουμίνης με το σύστημα μοριακής προσροφητικής επανακυκλοφορίας (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS®). Αυτή η προσέγγιση απαιτεί φλεβοκεντρικό καθετήρα και αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Τα πλεονεκτήματα της διήθησης περιλαμβάνουν τον χαμηλό κίνδυνο θρομβοκυτταροπενίας και τη δυνατότητα αποβολής περισσότερου πλάσματος σε λιγότερο χρόνο. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει

επίσης τη διπλή διήθηση ή τη διαδοχική (καταρράκτη) διήθηση στην οποία το πρώτο φίλτρο διαχωρίζει το πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του διέρχεται από ένα δεύτερο φίλτρο που έχει την ικανότητα να διαχωρίζει επιλεκτικά ορισμένα μόρια μέσω διήθησης ή προσρόφησης (Daga Ruiz et al., 2017).

1.2.3 Αγγειακή πρόσβαση

Διαφορετικοί τύποι αγγειακής πρόσβασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτέλεση θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (Therapeutic Plasmapheresis, TP). Η αγγειακή πρόσβαση πρέπει να εγγυάται επαρκή αιματική ροή στην συσκευή πλασμαφαίρεσης· σε διαφορετική περίπτωση, η αφαίρεση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί ή εάν επιτευχθεί θα υπάρχουν πολλά μειονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένων των μεγαλύτερων διαδικαστικών χρόνων και της χαμηλότερης αποτελεσματικότητας. Δεδομένου ότι για αφαιρετικές πρακτικές απαιτούνται μικρές ροές αίματος (60 – 120 mL / min) η αγγειακή πρόσβαση έχει την ικανότητα να αντέχει τόσο υψηλές τιμές αρνητικής πίεσης χωρίς κατάρρευση όσο και υψηλές τιμές θετικής πίεσης χωρίς διάρρηξη των αιμοφόρων αγγείων. Η επιλογή της κατάλληλης αγγειακής πρόσβασης βασίζεται σε τεχνικές (επείγουσα ανάγκη, διάρκεια, αριθμός και συχνότητα διαδικασιών, όγκοι αίματος) και κλινικές (ανατομία αγγειακού συστήματος, υποκείμενο νόσημα, ψυχική κατάσταση, υγιεινή, περιβάλλον ασθενή [νοσηλευόμενος ή εξωτερικός ασθενής ή ασθενής σε κρίσιμη κατάσταση]) απαιτήσεις (Ipre & Marques, 2018). Η κύρια αγγειακή πρόσβαση στην Ευρώπη είναι η περιφερική φλεβοφλεβική πρόσβαση, και στη Βόρεια, Κεντρική και Νότια Αμερική η φλεβοκεντρική πρόσβαση (Mortzell Henriksson et al., 2016).

1.2.4 Αντιπηκτική αγωγή

Η χρήση αντιπηκτικών είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση της πήξης του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα, η οποία δύναται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ως αντιπηκτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν η ηπαρίνη υψηλού ή χαμηλού μοριακού βάρους και το κιτρικό. Προφανώς, η δόση πρέπει να αξιολογηθεί με βάση τις παραμέτρους πήξης και του ιονισμένου ασβεστίου (τουλάχιστον για το κιτρικό), καθώς και το βάρος του ασθενούς και τον τύπο της πλασμαφαίρεσης που εκτελείται (Ramunni, 2006).

1.2.5 Υγρά υποκατάστασης

Τα χαρακτηριστικά του υγρού υποκατάστασης εξαρτώνται από τον τύπου της υποκείμενης νόσου για την οποία εκτελείται η θεραπεία. Ο όγκος του πλάσματος που εξάγεται αντικαθίσταται με ένα διάλυμα υποκατάστασης με κατάλληλη σύνθεση ηλεκτρολυτών και κολλοειδή ωσμωτική δραστηριότητα. Ο όγκος του υγρού υποκατάστασης πρέπει πάντα να είναι ο ίδιος με το υγρό παραπροϊόντων που λαμβάνεται (effluent). Σε ενήλικες το effluent μπορεί να αντικατασταθεί με κρυσταλλοειδή διαλύματα μόνο εάν ο όγκος που εξάγεται είναι λιγότερος από 1000 ml. Όταν ο όγκος που εξάγεται είναι μεγαλύτερος, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται κολλοειδή διαλύματα που να περιέχουν 4 – 5% ανθρώπινη αλβουμίνη. Για αυτό τον σκοπό, 20% ανθρώπινης αλβουμίνης αραιώνεται με κρυσταλλοειδή ή πολυηλεκτρολυτικά διαλύματα (McLeod, 2012). Σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, ελλείψεις παραγόντων πήξης ή ανοσοποιητική ανεπάρκεια, πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφορετικών υγρών υποκατάστασης (Daga Ruiz et al., 2017).

1.3 Προετοιμασία ασθενή

Δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία του ασθενούς για αυτή τη διαδικασία. Ωστόσο, κατά την εισαγωγή μιας κεντρικής γραμμής, μπορεί να χρειαστεί τοπικό αναισθητικό. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται τακτικά έγχυση λιδοκαΐνης 2%. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η καταστολή με οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες μπορεί να εξεταστεί για τον έλεγχο του πόνου και του άγχους. Ο ασθενής, κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, τοποθετείται σε ύπτια θέση. Ωστόσο, η θέση μπορεί να αλλάξει ανάλογα με τη θέση της κεντρικής φλεβικής πρόσβασης για να διατηρηθεί επαρκής ροή αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών στοιχείων του ασθενούς καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας για την αξιολόγηση της μείωσης του όγκου, της υπασβεστιαϊμίας και των επιπλοκών της μετάγγισης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Sergeant and Ashurst, 2023).

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των υγρών αντικατάστασης (Daga Ruiz et al., 2017).

Replacement fluid	Advantages	Disadvantages
Crystalloid solutions	Inexpensive No side effects No risk of infection	Do not maintain oncotic pressure.
Synthetic expanders	Inexpensive No side effects No risk of infection	Short half-life Depletion of plasma proteins
5% albumin (pasteurized liquid plasma proteins)	Low incidence of side effects No risk of infection It is stable at room temperature and can be given without regard to blood type Iso-oncotic with plasma	Sometimes causes hypotension or nausea Depletion of plasma proteins
Fresh frozen plasma	No depletion of plasma proteins Provides iso-oncotic coagulation factors	Expensive Risk of transmitting infections Allergic reactions/side-effects ABO compatibility

1.4 Διαδικασία

Τα βήματα για την πραγματοποίηση της πλασμαφαίρεσης με χρήση φυγοκεντρικού εξοπλισμού είναι τα εξής (Pham, Staley and Schwartz, 2019):

1. Απόρριψη περίπου 3 – 5 mL αίματος από το φλεβοκεντρικό καθετήρα
2. Λήψη δειγμάτων για πλήρες αιμοδιάγραμμα και μέτρηση ασβεστίου και ινωδογόνου
3. Έκπλυση καθετήρα με 5 – 10 mL ηπαρινισμένο φυσιολογικό ορό
4. Σύνδεση του καθετήρα στη σωλήνωση του μηχανήματος για να ξεκινήσει η διαδικασία πλήρωσης (priming)
5. Υπολογισμός του συνολικού όγκου σώματος (Total Blood Volume, TBV) και του αποτελεσματικού όγκου πλάσματος (που ισούται με $TBV \times [1 - \text{αιματοκρίτης}]$) με βάση το ύψος και το βάρος του ασθενούς

6. Εισαγωγή του διαλύματος υποκατάστασης (40 – 60 mL / kg) στο μηχάνημα (βάσει του οποίου υπολογίζεται η ταχύτητα της φυγοκέντρωσης)
7. Απόρριψη του διαχωρισμένου πλάσματος από το μηχάνημα και επιστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον ασθενή μαζί με το υγρό υποκατάστασης
8. Σύνδεση των σωληνώσεων με ηπαρινισμένο αλατούχο ορό και έναρξη επανέγχυσης (μετά το πέρας της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης)
9. Έκπλυση των αυλών των φλεβοκεντρικών καθετήρων

1.5 Επιπλοκές

Η πλασμαφαίρεση είναι μια τεχνική εξωσωματικής κάθαρσης που έχει πολλές ενδείξεις με διαφορετικούς βαθμούς αποδεικτικών στοιχείων. Σε γενικές γραμμές, είναι καλώς ανεκτή και ασφαλής. Το ποσοστό των επιπλοκών κυμαίνεται από 5% έως 12% (Πίνακας 2). Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν την παραισθησία, τις μυϊκές κράμπες, την υπόταση, την κνίδωση και άλλες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι περισσότερες επιπλοκές είναι ήπιες (δηλαδή δεν απαιτούν παρέμβαση) ή μέτριες (δηλαδή απαιτούν παρέμβαση, αλλά η θεραπεία με πλασμαφαίρεση μπορεί να ολοκληρωθεί). Οι σοβαρές επιπλοκές (δηλαδή, εκείνες που απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας πλασμαφαίρεσης) αντιπροσωπεύουν μόνο το 0,8% των περιπτώσεων (Norda, Stegmayr and Swedish Apheresis Group, 2003). Αν και έχουν αναφερθεί 8 θάνατοι σε περισσότερες από 15.000 θεραπείες πλασμαφαίρεσης, πολλοί από αυτούς συνέβησαν σε ασθενείς με σοβαρή νόσο που υποβάλλονταν σε πλασμαφαίρεση (Mokrzycki and Kaplan, 1994). Οι διαδικασίες δεν αποτελούσαν από μόνες τους την αιτία. Στην πιο πρόσφατη βιβλιογραφία δεν έχουν εντοπιστεί θάνατοι που να σχετίζονται με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης (Daga Ruiz et al., 2017).

Πίνακας 2: Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης (*Daga Ruiz et al., 2017*).

Symptoms	Percentage (%)
<i>Urticaria</i>	0.7–12
<i>Paresthesias</i>	1.5–9
<i>Muscle cramps</i>	0.4–2.5
<i>Nausea</i>	0.1–1
<i>Hypotension</i>	0.4–4.2
<i>Chest pain</i>	0.03–1.3
<i>Arrhythmias</i>	0.1–0.7
<i>Anaphylactoid reactions</i>	0.03–0.7
<i>Bronchospasm</i>	0.1–0.4
<i>Seizures</i>	0.03–0.4
<i>Cerebrovascular ischemia</i>	0.03–0.1
<i>Pulmonary edema/Respiratory failure</i>	0.2–0.3
<i>Myocardial ischemia/Infarct/Shock</i>	0.03–1.5
<i>Pulmonary embolism</i>	0.1
<i>Metabolic alkalosis</i>	0.03
<i>Hepatitis</i>	0.7
<i>Hemorrhage</i>	0.06–0.2
<i>Hemolysis</i>	0.01
<i>Related with vascular access</i>	
Thrombosis/Hemorrhage	0.02–0.7
Infection	0.06–0.3
Pneumothorax	0.04–0.1
Mechanical	0.08–4

1.5.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υποσβεστιαμία

Το κιτρικό που χορηγείται ως αντιπηκτικό για την πλασμαφαίρεση συνδέεται με το ασβέστιο και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα υποσβεστιαμίας. Ομοίως, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει υψηλή αναλογία κιτρικού, επομένως εάν χορηγηθεί ως υγρό υποκατάστασης, μπορεί να προκαλέσει το ίδιο αποτέλεσμα. Η χορήγηση αλβουμίνης ως υγρό υποκατάστασης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποσβεστιαμία λόγω άμεσης δέσμευσης του ασβεστίου (Mokrzycki and Balogun, 2011). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησία γύρω από το στόμα και τα άκρα, ζάλη, μυϊκές κράμπες, ναυτία και έμετο. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT, αρρυθμίες, πόνο στο στήθος, επιληπτικές κρίσεις και υπόταση. Για να μειωθεί η συχνότητα αυτών των επιπλοκών, μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτικά ενδοφλέβιο ασβέστιο ή / και να μειωθεί η ποσότητα του κιτρικού που διαχέεται (Kaplan, 2012). Παρόλο που υπάρχουν πολλές κατευθυντήριες οδηγίες για την ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου (Kankirawatana, Huang and Marques, 2007) μια απλή προσέγγιση είναι η χορήγηση 10 ml bolus γλυκονικού ασβεστίου 10% κάθε ώρα κατά τη διάρκεια των διαδικασιών πλασμαφαίρεσης (Mokrzycki and Balogun, 2011).

1.5.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές

1.5.2.1 Εξάντληση παραγόντων πήξης

Μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης, όταν χρησιμοποιείται η αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης, τα επίπεδα ορού των περισσότερων παραγόντων πήξης μειώνονται κατά περίπου 60%. Αυτά τα επίπεδα ανακτώνται σε δύο φάσεις· (i) Κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών μετά τη συνεδρία της πλασμαφαίρεσης, όπου παρατηρείται μια ταχεία αύξηση που εξαρτάται από την αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ του εξωαγγειακού και του ενδαγγειακού διαμερίσματος και (ii) Τις επόμενες ημέρες, όπου παρατηρείται μια πιο αργή αύξηση που εξαρτάται από την επανασύνθεση των παραγόντων πήξης. Ο χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) αυξάνεται κατά 30% και ο aPTT διπλασιάζεται αμέσως μετά τη θεραπεία. Ο aPTT επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος εντός 4 ωρών μετά τη συνεδρία της πλασμαφαίρεσης και ο PT επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος εντός των επόμενων 24 ωρών (Kaplan, 2012). Η εξάντληση των παραγόντων πήξης είναι πιο έντονη όταν πραγματοποιούνται 3 – 5 συνεδρίες την ίδια εβδομάδα, οπότε η ολική αποκατάσταση μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες. Παρά την εξάντληση των παραγόντων πήξης, η συχνότητα αιμορραγίας είναι χαμηλή. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, όταν γίνονται 5 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης, σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνιστάται η χορήγηση 500 – 1000 cc φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στο τέλος κάθε συνεδρίας. Αυτή η προσέγγιση είναι πιο χρήσιμη σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτοί που μόλις υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή βιοψία νεφρού, σε αυτούς που πρέπει να εμφυτευθεί ή να αντικατασταθεί ο ενδοαγγειακός καθετήρας ή σε εκείνους των οποίων η υποκείμενη νόσος συνεπάγεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως για παράδειγμα, σύνδρομο Goodpasture ή κοκκιωμάτωση Wegener (Basic – Jukic et al., 2005; Kaplan, 2012).

1.5.2.2 Θρομβοπενία

Η Θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες. Είναι πιο συνηθισμένη όταν χρησιμοποιείται φυγοκέντρηση αντί για διήθηση. Μπορεί επίσης να προκληθεί από την άμεση απώλεια αιμοπεταλίων στο εξαγόμενο πλάσμα ή από πήξη του φίλτρου (Kaplan, 2012). Εάν χρησιμοποιείται ηπαρίνη ως αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει

πάντα να εξετάζεται η πιθανότητα της προκαλούμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (Laird, Douglas and Green, 2006).

1.5.2.3 Αιμόλυση

Η συχνότητα της αιμόλυσης είναι πολύ χαμηλή· υπολογίζεται σε $< 0,01\%$ όλων των θεραπειών πλασμαφαίρεσης (Malchesky et al., 2007). Όταν χρησιμοποιείται φυγοκέντρωση μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν το σύστημα γεμίσει με υποτονικό υγρό. Όταν χρησιμοποιείται διήθηση μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν η πίεση κατά μήκος της μεμβράνης είναι υψηλή. Όταν η πίεση ξεπερνά τα 50 mmHg, επιτυγχάνεται ένα κατώφλι (plateau) στη διήθηση του πλάσματος, με την αύξηση της πίεσης σε ολόκληρη τη μεμβράνη να μην συνοδεύεται από αύξηση της μεταφοράς μάζας, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμόλυσης (Malchesky, 2001).

1.5.2.4 Θρόμβωση

Όταν χρησιμοποιείται αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης, τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III (Antithrombin III, AT – III) μειώνονται. Τα επίπεδα AT – III 24 ώρες μετά τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης είναι στο 85% των αρχικών επιπέδων και μπορεί να χρειαστούν 48 – 72 ώρες για πλήρη αποκατάσταση. Η συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων είναι πολύ χαμηλή, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Kaplan, 2012).

1.5.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών υποκατάστασης

Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως υγρό υποκατάστασης μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως πυρετό, δυσκαμψία, κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο, υπόταση και οίδημα του λάρυγγα (Mokrzycki and Balogun, 2011). Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στην αλβουμίνη είναι πολύ πιο σπάνιες, ενώ μπορούν να συσχετιστούν με τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της πολυμερισμένης αλβουμίνης ή μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ACEIs (Kaplan, 2012). Οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι ήπιες έως μέτριες· μόνο το 0,1% των περιπτώσεων

ταξινομούνται ως σοβαρές (Basic – Jukic et al., 2005). Λόγω της σχετικά υψηλής επίπτωσης των αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι ασθενείς που χρειάζονται πλασμαφαίρεση με μαζική υποκατάσταση υγρών με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (για παράδειγμα, αυτοί με θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα) συχνά υποβάλλονται σε προθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg διφαινυδραμίνης (Kaplan, 2008). Επίσης, σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα στους οποίους πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ως υγρό υποκατάστασης (για παράδειγμα, σε αυτούς με θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα), μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή, με από του στόματος χορήγηση 50 mg πρεδνιζόνης 13 ώρες και 1 ώρα πριν από τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, από του στόματος χορήγηση 50 mg διφαινυδραμίνης και 25 mg εφεδρίνης 1 ώρα πριν από τη συνεδρία. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση, με ανθεκτική υπόταση, σοβαρό βρογχόσπασμο ή οίδημα του λάρυγγα πρέπει να χορηγηθεί συνήθης ιατρική θεραπεία και υποστήριξη στη ΜΕΘ για αναφυλακτικό σοκ. Οι ACEIs πρέπει να αναστέλλονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από οποιαδήποτε διαδικασία πλασμαφαίρεσης (Daga Ruiz et al., 2017).

1.5.4 Κίνδυνος λοίμωξης

Όταν η αλβουμίνη είναι το υγρό υποκατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται στην εξάντληση των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulins, Ig). Η αντικατάσταση του πλάσματος με αλβουμίνη έχει ως αποτέλεσμα 60% μείωση των επιπέδων Ig, με πολλαπλές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης σε σύντομες χρονικές περιόδους να οδηγούν σε πτώση των επιπέδων Ig που μπορεί να επιμείνουν για αρκετές εβδομάδες (Kaplan, 2008). Δεδομένου ότι η εξάντληση των Ig μπορεί να επιδεινώσει την ικανότητα του ασθενούς για την καταπολέμηση των λοιμώξεων, συνιστάται η αποκατάσταση των μηδαμινών επιπέδων Ig με ενδοφλέβια έγχυση 400 mg / kg σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις την περίοδο μετά την πλασμαφαίρεση (Kaplan, 2012). Όταν το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι το υγρό υποκατάστασης, ο κίνδυνος λοίμωξης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται σε ιική μετάδοση. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος μετάδοσης είναι 1 – 2 για κάθε εκατομμύριο μονάδες που μεταγγίζονται για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) και για τον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) και 1 για κάθε 200.000 – 500.000 μονάδες που μεταγγίζονται για τον ιό της ηπατίτιδας B (Hepatitis B Virus, HBV) (Stramer, 2007).

1.5.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση

Η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση (Transfusion – Related Acute Lung Injury, TRALI) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας με μη – καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, που συχνά συνοδεύεται από υπόταση που εμφανίζεται απότομα κατά τη μετάγγιση προϊόντων αίματος ή εντός ωρών μετά τη διαδικασία. Προκαλείται από την παρουσία αντισωμάτων (Antibodies, Ab) στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα που έχει εγχυθεί και την αντίδρασή τους με τα αντιγόνα (Antigen, Ag) στα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς. Το σύμπλεγμα Ag – Ab έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση κυτοκινών, οδηγώντας σε αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές για την ανάπτυξη αυτής της σοβαρής επιπλοκής σε μικρές σειρές περιπτώσεων, επομένως, η συχνότητα και οι παράγοντες κινδύνου για την TRALI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, παραμένουν ακόμη να διευκρινιστούν σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (Anon et al., 2010).

1.5.6 Υπόταση

Η συχνότητα της υπότασης ποικίλλει (Πίνακας 2). Διάφοροι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν υπόταση στην πλασμαφαίρεση, συμπεριλαμβανομένου του ανεπαρκούς όγκου του υγρού υποκατάστασης (Εικόνα 1), των αγγειακών επεισοδίων, των αναφυλακτικών αντιδράσεων σε διάφορες ουσίες (υγρά υποκατάστασης, παρουσία αντισωμάτων anti – IgA σε ασθενείς με έλλειμμα IgA, βιοασυμβατότητα μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στο φίλτρο, ευαισθησία στο οξείδιο του αιθυλενίου), των αρρυθμιών που προκαλούνται από υπασβεστιαιμία ή / και υποκαλσιαιμία, της παραγωγής βραδυκινινών σε ασθενείς που λαμβάνουν ACEIs, της αιμορραγίας (σχετική με την υποκείμενη νόσο, με τη χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικό ή με εξάντληση των παραγόντων πήξης), της TRALI, της πνευμονικής εμβολής, της καρδιαγγειακής κατάρρευσης ή των παραγόντων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, όπως δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain – Barre (Kaplan, 2012).

1.5.7 Άλλες επιπλοκές

1.5.7.1 Υποκαλιαιμία

Τα διαλύματα που περιέχουν 5% αλβουμίνη περιέχουν λιγότερο από 2 mmol / l κάλιο. Μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης, τα επίπεδα καλίου στον ορό μειώνονται κατά 25%, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διγοξίνη. Για να αποφευχθεί η υποκαλιαιμία σε αυτούς τους ασθενείς, μπορούν να προστεθούν 4 mmol καλίου για κάθε λίτρο λευκωματίνης 5% (Kaplan, 2012).

1.5.7.2 Μεταβολική αλκάλωση

Η ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης είναι μια πολύ ασυνήθιστη επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση, αν και ο κίνδυνος αυτής της επιπλοκής αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται το κιτρικό ως αντιπηκτικό, όταν χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή / και όταν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια (Mokrzycki and Balogun, 2011).

1.5.7.3 Μειωμένα επίπεδα χολινεστεράσης στο πλάσμα

Τα επίπεδα της χολινεστεράσης στο πλάσμα μειώνονται κατά 50% μετά από μια μεμονωμένη συνεδρία πλασμαφαίρεσης με χρήση αλβουμίνης ως υγρό υποκατάστασης και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη άπνοια μετά τη χρήση ηλεκτρουλοχολίνης ή άλλων αναισθητικών παραγόντων που εξαρτώνται από τη χολινεστεράση ορού για τον μεταβολισμό. Η αντικατάσταση της χολινεστεράσης με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι μια θεραπευτική επιλογή σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις (Kaplan, 2012).

1.5.7.4 Αντιδράσεις που σχετίζονται με τη βιοσυμβατότητα της μεμβράνης και το οξύδιο του αιθυλενίου

Η κακή βιοσυμβατότητα της μεμβράνης που χρησιμοποιείται στο φίλτρο της συσκευής πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκαλέσει υπόταση, δύσπνοια και πόνο στο στήθος. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στο οξύδιο του αιθυλενίου, το οποίο χρησιμοποιείται ως αποστειρωτικός παράγοντας. Με τη χρήση περισσότερο

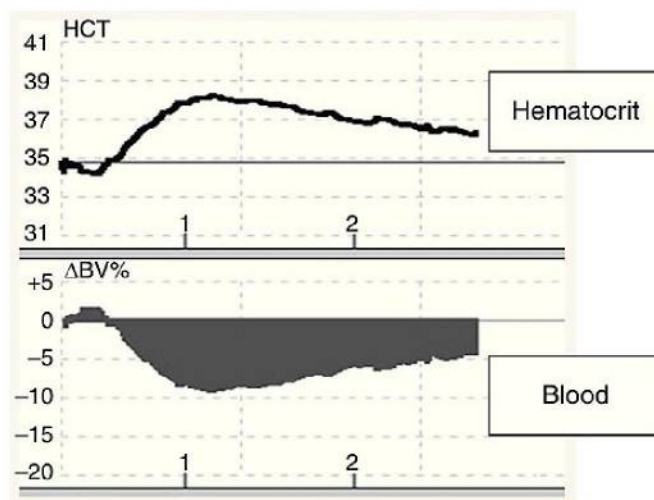
βιοσυμβατών φίλτρων και σωστής εκκίνησης (priming) του φίλτρου, η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών είναι πολύ χαμηλή (Kaplan, 2012).

1.5.7.5 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των επιπλοκών. Αυτές περιλαμβάνουν θρόμβωση, αιμορραγία, λοιμώξεις και πνευμοθώρακα (Daga Ruiz et al., 2017).

1.5.7.6 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αποβολή φαρμάκων

Παράγοντες που ευνοούν την απομάκρυνση των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες ($> 75\%$), τον μικρότερο όγκο κατανομής ($< 0,3 \text{ L / kg}$) και τον μικρότερο χρόνο μεταξύ της χορήγησης της δόσης και της έναρξης της πλασμαφαίρεσης. Όποτε είναι δυνατόν, τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται μετά την πλασμαφαίρεση (Ibrahim and Balogun, 2012).



Εικόνα 1: Αλλαγές στον όγκο του αίματος κατά την πλασμαφαίρεση (Daga Ruiz et al., 2017).

1.6 Κοινές πτυχές της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης

Ο όγκος του πλάσματος που πρέπει να αφαιρεθεί ή / και να υποβληθεί σε θεραπεία ποικίλλει ανάλογα με τον εκτιμώμενο PV του ασθενούς. Ο PV συχνά υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο: $PV = \text{βάρος σώματος (kg)} \times 0,065 \times (1 - \text{αιματοκρίτης})$. Γενικά, σε έναν ασθενή περίπου 70 kg με φυσιολογικό αιματοκρίτη, ο PV είναι περίπου 2,5 – 2,7 L. Φυσιολογικά, οι ενδείξεις αφαίρεσης προβλέπουν την επεξεργασία 1 – 1,5 PV ανά συνεδρία πλασμαφαίρεσης. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος του πλάσματος που αφαιρείται, τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των παθογόνων που αφαιρούνται. Για την εξάλειψη του 75% μιας επιβλαβούς ουσίας, πρέπει να υποκατασταθεί 1,4 PV κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας TP· ως εκ τούτου, για την εξάλειψη σχεδόν του 95% των επικίνδυνων ουσιών, είναι απαραίτητο να ανταλλαχθούν σχεδόν 3 PV. Η κάθαρση των τοξικών ουσιών επηρεάζεται από τις βασικές τιμές, καθώς και από το μέγεθος του σωματιδίου που αφαιρείται, το χρόνο ημιζωής του στο πλάσμα, την ταχύτητα κίνησης από το εξωαγγειακό στο ενδαγγειακό διαμέρισμα και από το ρυθμό σύνθεσής του. Μετά από το πέρας της TP, υπάρχει μια ανάκαμψη στην συγκέντρωση του παθογόνου στο πλάσμα, λόγω επανασύνθεσης ή / και μεταφοράς του από το εξω – στο ενδαγγειακό διαμέρισμα. Για όλα αυτά, η πλασμαφαίρεση θα πρέπει να επαναληφθεί πολλές φορές, συνήθως 4 – 5 TP συνήθως κάθε 24 – 48 h (Altobelli et al., 2023; Mancini and Santoro, 2012).

Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης

2.1 Θρομβωτική / θρομβοκυτταροπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

2.1.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η πρώτη περίπτωση θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP), που περιγράφηκε από τον Moschcowitz το 1925, ήταν μια νεαρή γυναίκα που κατά τη νεκροψία είχε σημαντική νεφρική και συστηματική μικροθρόμβωση (Moschcowitz, 1925). Μέχρι τη δεκαετία του 1960, αυτή η σπάνια και θανατηφόρος διαταραχή διαγιγνώσκονταν από πέντε χαρακτηριστικά (θρομβοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, νευρολογικά σημεία, νεφρική ανεπάρκεια και πυρετός) που συχνά εμφανίζονταν κατά ή κοντά στη στιγμή του θανάτου (Amorosi and Ultman, 1966). Το 1955, ο Gasser και οι συνεργάτες του περιέγραψαν 5 παιδιά με αιμολυτική αναιμία, Θρομβοπενία και νεφρική ανεπάρκεια μετά από διααρροϊκή ασθένεια, που την ονόμασε αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Hemolytic Uremic Syndrome, HUS). Αν και υπήρχε σημαντική επικάλυψη στα χαρακτηριστικά μεταξύ της TTP και του HUS, θεωρήθηκε ότι ήταν κλινικά καλώς διαχωρίσιμες με κυρίαρχη νευρολογική εικόνα στην TTP και διααρροϊκή, νεφρική εικόνα στο HUS. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, αναφέρθηκε ένας αριθμός περιπτώσεων με TTP με προηγούμενη διααρροϊκή νόσο και νεφρική ανεπάρκεια, και πολλές περιπτώσεις HUS με σημαντική νευρολογική δυσλειτουργία (Baron and Baron, 2005; Nathanson et al., 2010). Για να περιπλέξει περαιτέρω την κλινική διάγνωση, υπάρχει μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση ότι υπάρχουν τόσο πρωτογενείς όσο και δευτερογενείς μορφές των TTP και HUS.

Αυτές οι διαγνωστικές δυσκολίες παρέμειναν ακαδημαϊκές μέχρι την έκθεση του Bukowski και των συνεργατών του, το 1977, όπου αναφέρθηκε η επιτυχής θεραπεία ασθενών με TTP με πλασμαφαίρεση. Το 1991, η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (Randomized Controlled Trial, RCT) της Καναδικής Ομάδας Αφαίρεσης κατέδειξε την ανωτερότητα της πλασμαφαίρεσης για τη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζονταν με ανεξήγητη Θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία (Rock et al., 1991). Η εισαγωγή της διαγνωστικής δυάδας (ανεξήγητη θρομβοκυτταροπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία) επέκτεινε την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης για την πρόληψη της πρόωξης θνησιμότητας εντός του φάσματος της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας

(Thrombotic Microangiopathy, TMA) (Farah et al., 2014). Η υπεροχή της πλασμαφαίρεσης έναντι της έγχυσης πλάσματος θεωρήθηκε ότι οφείλονταν στην αφαίρεση μίας μυστηριώδους ουσίας και στην παροχή της απαραίτητης / ελλιπής ουσίας. Το 1998, δύο διαφορετικά εργαστήρια αναγνώρισαν την μυστηριώδη ουσία ως το αντίσωμα έναντι του αναστολέα του ενζύμου ADAMTS13, και την ανεπαρκή ουσία ως το ένζυμο ADAMTS13, το οποίο διασπά τα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand και αποτρέπει την εκτεταμένη μικροθρόμβωση (Furlan et al., 1998; Tsai and Lian, 1998). Ο Furlan και οι συνεργάτες του (1998) κατέδειξαν περαιτέρω ότι οι περισσότεροι ασθενείς με TTP είχαν ανεπάρκεια της πρωτεάσης διάσπασης του παράγοντα von Willebrand, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με HUS είχαν φυσιολογική δραστηριότητα της πρωτεάσης διάσπασης του παράγοντα von Willebrand, υποδεικνύοντας ότι η TTP και το HUS ήταν 2 διακριτές διαταραχές. Η τρέχουσα διαγνωστική ταξινόμηση για το φάσμα των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθητικών συνδρόμων περιγράφονται στον Πίνακα 3 (Clark et al., 2016).

Πίνακας 3: Πλασμαφαίρεση για θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια – εξαιρούμενης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Clark et al., 2016)

TMA classification	Subclassification	Proportion of TMA cases ^a	Pathophysiologic features	Response to plasma exchange ^a
Primary TMA	Acquired TTP	29%–41%	Unexplained microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia (no predisposing condition). Severe ADAMTS13 deficiency <10% (present in 40% to 100% of patients).	80%–90%
	Hereditary/congenital TTP (Upshaw-Shulman)	1%–2%	Severe ADAMTS13 deficiency (<10%). No ADAMTS13 autoantibody inhibitor.	>90%
Secondary TMA	Autoimmune disease ^b	45%–50%	Endothelial injury (mediated by various insults). Variable ADAMTS13 activity.	50%–70%
	Drug-mediated ^c			80%–90% ^d
	Infection ^e			50%–70% ^f
	Pregnancy/postpartum			50%–70%
	Pancreatitis			50%–70%
Shiga toxin-mediated TMA (STEC HUS)	Malignancy	9%–10%	Shiga-toxin-mediated endothelial injury renal failure. Preserved ADAMTS13 activity. Patients have mutations in <i>CFH</i> , <i>CFHR1/3</i> , <i>CFI</i> , <i>C3</i> , <i>MCP</i> [<i>CD46</i>], <i>THBD</i> , or <i>CFB</i> , or carry anti- <i>CFH</i> antibodies. Preserved ADAMTS13 activity.	No response
	Malignant hypertension			No response
	Stem cell transplantation			No response
	STEC HUS			Inconclusive
Complement-mediated TMA (atypical HUS)	Familial Sporadic	<2%		30%–70% ^g

2.1.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

2.1.2.1 Επίκτητη TTP

Η επίκτητη TTP χαρακτηρίζεται από ανεξήγητη Θρομβοπενία και αρνητική στην αντίδραση Coombs μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία με INR για τους PT και aPPT. Η κλινική παρουσίαση των χαρακτηριστικών της επίκτητης TTP είναι ποικίλη: τα συμπτώματα μπορεί (ή όχι) να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, πορφύρα, πυρετό ή εστιακές νευρολογικές ανωμαλίες. Σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS13 ($< 10\%$) υποστηρίζει την κλινική διάγνωση· ωστόσο, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει ομοιόμορφα την σοβαρή ανεπάρκεια ως απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο για την επίκτητη TTP (Sarode et al., 2014). Αν και αυτά τα χαρακτηριστικά συσχετίζονται με επίκτητη TTP, άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες μπορεί να έχουν παρόμοιες εκδηλώσεις, αλλά μια διαφορετική υποκείμενη παθοφυσιολογία και απαιτούν διαφορετικές στρατηγικές θεραπείας (George and Nester, 2014). Ωστόσο, επειδή η διαφορική διάγνωση της TTP είναι συχνά προκλητική και η θνησιμότητα είναι υψηλή σε ασθενείς με TTP που δε λαμβάνουν θεραπεία, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την έναρξη της πλασμαφαίρεσης παρουσία ανεξήγητης θρομβοπενίας και μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσική κατάσταση (Πίνακας 3). Σε τέτοιους ασθενείς, η θεραπεία με πλασμαφαίρεση παρουσίασε μείωση της θνησιμότητας από 90% σε $< 20\%$ (RCT) (Sarode et al., 2014).

Οι συστάσεις θεραπείας αναφέρονται στην έναρξη της πλασμαφαίρεσης εντός 24 ωρών από την παρουσίαση, με καθημερινές ανταλλαγές 1.0 – 1.5 PVs ανά συνεδρία, μέχρι την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, της συγκέντρωσης της γαλακτικής αφυδρογονάσης και των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (George, 2010; Scully et al., 2012). Προφαρμακευτικές αγωγές ή / και συνεπεμβάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τη χορήγηση διφαινυδραμίνης και κορτικοστεροειδών (George, 2010; Scully and Goodship, 2014). Περίπου το 30% έως 40% των ασθενών με επίκτητη TTP είναι ανθεκτικοί στην αρχική θεραπεία (δηλαδή, υποτροπιάζουν εντός 30 ημερών) (Kremer Hovinga et al., 2010). Η ριτουξιμάμπη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε υποτροπιάζοντα / ανθεκτική TTP (Clark et al., 2015; Froissart et al., 2015). Ασθενείς με ανθεκτική TTP και απουσία ADAMTS13 κατά την παρουσίαση μπορεί να ωφεληθούν από την αύξηση των PVs και της συχνότητας της πλασμαφαίρεσης, καθώς επίσης και από τη χορήγηση βορτεζομίμπης ή κυκλοφωσφαμίδης ή / και σπληνεκτομή (Clark et al., 2015).

2.1.2.2 Κληρονομική TTP

Η κληρονομική TTP (Upshaw – Schulman σύνδρομο) είναι εξαιρετικά σπάνια, επηρεάζοντας < 2% των ασθενών με TTP. Η κληρονομική TTP χαρακτηρίζεται από σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS13 (< 10%) και απουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των αναστολέων του ADAMTS13. Η διάγνωση της κληρονομικής TTP απαιτεί γενετική τεκμηρίωση των μεταλλάξεων ADAMTS13 (George and Nester, 2014). Ασθενείς με κληρονομική TTP μπορούν να αντιμετωπιστούν με έγχυση πλάσματος για την πρόληψη περαιτέρω υποτροπών και θεραπεία πλασμαφαίρεσης κατά τη στιγμή της αρχικής τους παρουσίας (George and Nester, 2014; Lotta et al., 2012).

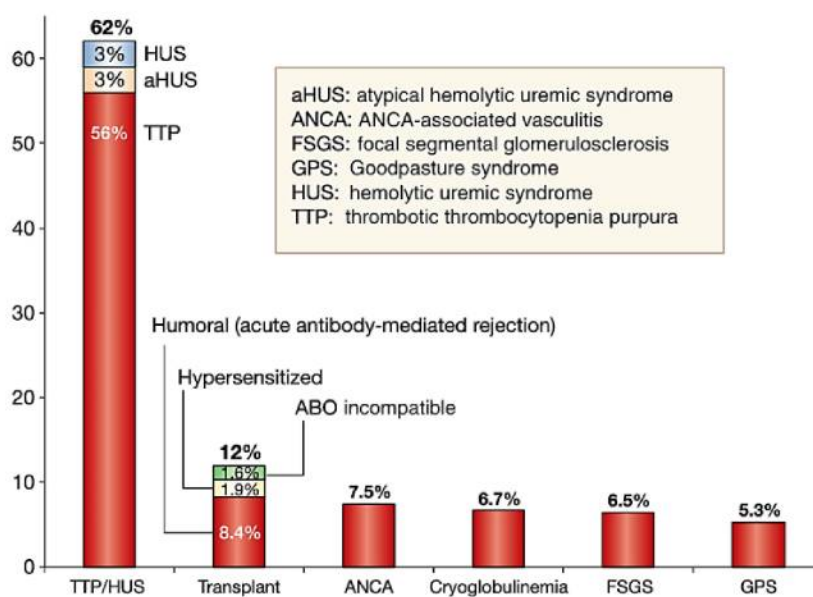
2.1.2.3 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Το HUS χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η πιο κοινή μορφή HUS είναι δευτερογενής σε βακτήρια που παράγουν τοξίνες Shiga, όπως η *Escherichia coli* O157:H7 (Shiga Toxin – producing *Escherichia Coli*, STEC). Μεταξύ των παιδιών, οι περισσότερες περιπτώσεις HUS προκαλούνται από τη STEC. Αν και τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη χρήση της πλασμαφαίρεσης για τη θεραπεία του STEC – HUS (Garg et al., 2003), εξακολουθεί να προσφέρεται ως θεραπεία διάσωσης στην μειοψηφία των ατόμων που αναπτύσσουν σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα. Επίσης, θετικά αποτελέσματα φάνηκαν σε μια πρόσφατη μη – ελεγχόμενη δοκιμή 12 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανοσοπροσρόφιση κατά τη διάρκεια μίας επιδημίας STEC στη Γερμανία (2011) (Greinacher et al., 2011).

2.2 Ευαισθητοποιημένη σε HLA μεταμόσχευση, ABO – ασύμβατη μεταμόσχευση και μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη

2.2.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Περίπου το 35% των ασθενών που είναι σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού έχουν υψηλές τιμές HLA. Ιστορικά, η μεταμόσχευση αντενδείκνυται σε αυτούς τους «ευαισθητοποιημένους στο HLA» ασθενείς· ωστόσο, η χρήση ανοσολογικά ασύμβατων νεφρών αυξάνεται λόγω της προόδου των μεθόδων χαρακτηρισμού των αντισωμάτων anti – HLA και της διαθεσιμότητας αποτελεσματικών σχημάτων για την καταστολή των διαμεσολαβούμενων – από αντισώματα – αποκρίσεων (Marfo et al., 2011). Αυτές οι προόδους, σε συνδυασμό με την έλλειψη μοσχευμάτων νεφρών, έχει ως αποτέλεσμα την αυξανόμενη χρήση της πλασμαφαίρεσης για τη διεύρυνση της πρόσβασης στη μεταμόσχευση σε ασθενείς που έχουν υψηλά αντισώματα anti – HLA ή ασυμβατότητα ομάδας αίματος ABO (Εικόνα 2) (Schwartz et al., 2013).



Εικόνα 2: Οι 6 πιο συχνές νεφρικές ενδείξεις για θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Clark et al., 2016)

2.2.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

2.2.2.1 Ευαισθητοποιημένες στο HLA λήπτες μοσχευμάτων

Σε σύγκριση με μη – ευαισθητοποιημένους ασθενείς, οι ευαισθητοποιημένοι στο HLA ασθενείς συνήθως αναμένουν 3 – 4 φορές περισσότερο για έναν συμβατό δότη νεφρού και εάν υποβληθούν σε μεταμόσχευση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωμη απώλεια του μοσχεύματος (Gloor et al., 2010; Orandi et al., 2014). Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε προ – μεταμοσχευτικά πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης για ασθενείς με ζώντες δότες με ασύμβατη διασταύρωση (crossmatch) λόγω ειδικών έναντι του δότη αντισωμάτων (Donor – Specific Antibody, DSA). Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης συνήθως περιλαμβάνουν πλασμαφαίρεση ή / και ενδοφλέβια χορήγηση Ig (Intravenous Ig, IVIG) (υψηλή δόση: 2 g / kg ή χαμηλή δόση: 100 mg / kg), καθώς και χορήγηση ριτουξιμάμπης για την υπό – ρύθμιση των μεσολαβούμενων από αντισώματα ανοσοαποκρίσεων (Schartz et al., 2013). Πρόσθετα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή, αντισώματα anti – CD20 ή βορτεζομίμη (Schartz et al., 2014). Ο αριθμός της πλασμαφαίρεσης ή / και των θεραπειών IVIG επηρεάζεται από τα επίπεδα αντισωμάτων και το βαθμό της αναντιστοιχίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την πραγματοποίηση πλασμαφαίρεσης καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα μέχρι τη λήψη αρνητικής διασταύρωσης (Montgomery et al., 2011; Schwartz et al., 2013). Επειδή οι τίτλοι των anti – HLA αντισωμάτων ανακάμπτουν εντός ολίγων εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας, συνιστάται μεταμόσχευση εντός 1 εβδομάδας από την τελευταία θεραπεία απευαισθητοποίησης (Montgomery et al., 2011). Επίσης, για τη διατήρηση του μοσχεύματος είναι απαραίτητη η μετά – μεταμοσχευτική παρακολούθηση και η ταχεία θεραπεία της απόρριψης που προκαλείται από αντισώματα (Clark et al., 2016).

Μέχρι πρόσφατα, δεν ήταν ξεκάθαρο εάν μία ασύμβατη – HLA μεταμόσχευση νεφρού, μετά από απευαισθητοποίηση, παρέχει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με αναμονή ενός συμβατού μοσχεύματος (Roberts, Jiang and Chadban, 2012). Ωστόσο, ισχυρές ενδείξεις οφέλους επιβίωσης παρέχονται από 2 πρόσφατες μελέτες – κοόρτης (Montgomery et al., 2011; Orandi et al., 2016). Στην πιο πρόσφατη, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος επιβίωσης σε 1025 ευαισθητοποιημένους στο HLA ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία απευαισθητοποίησης πριν από τη λήψη μοσχεύματος νεφρού από ζωντανό δότη. Παρά τους κινδύνους της θεραπείας απευαισθητοποίησης (η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αναφυλαξίας, υπότασης και

λοίμωξης) (Montgomery et al., 2011; Rostaing and Malvezzi, 2016) αυτές οι μελέτες αποδεικνύουν ότι η μεταμόσχευση από ασύμβατο ζωντανό δότη (μετά από θεραπεία απευαισθητοποίησης) υπερτερεί έναντι της αναμονής για ένα συμβατό μόσχευμα νεφρού.

2.2.2.2 Ασύμβατη με ABO μεταμόσχευση

Το πιθανό όφελος από τη χρήση πλασμαφαίρεσης σε μεταμόσχευση μη – συμβατή με ABO δείχθηκε για πρώτη φορά κατά τις δεκαετίες του 1970 και του 1980 (Bensinger et al., 1982; Bier et al., 1970; Slapak, Naik and Lee, 1981). Η ασύμβατη με ABO μεταμόσχευση επηρεάζεται από τους τίτλους των αλλοαντισωμάτων και το βαθμό αναντιστοιχίας (Zachary et al., 2007). Αρχικά θεωρήθηκε ότι η σπληνεκτομή ήταν απαραίτητο στοιχείο του πρωτοκόλλου απευαισθητοποίησης (Alexander et al., 1984). Ωστόσο, η επιτυχία της ασύμβατης με ABO μεταμόσχευσης νεφρού μπορεί να επιτευχθεί με έναν συνδυασμό πλασμαφαίρεσης και IVIG, χωρίς σπληνεκτομή (Warren et al., 2004). Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των τίτλων των αντισωμάτων σε ένα κατώφλι πριν από την μεταμόσχευση· ωστόσο, αυτός ο τίτλος κατωφλίου ποικίλλει ανάλογα με τις τεχνικές τιτλοδότησης που χρησιμοποιούνται (Schwartz et al., 2013). Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο απόρριψης μπορεί να απαιτούν πρόσθετη διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της σπληνεκτομής και της θεραπείας με anti – CD20 (Tobian et al., 2008).

2.2.2.3 Απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων

Η απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων ορίζεται με βάση την παρουσία DSA, την ιστολογία και την ανοσοχημεία του αλλομοσχεύματος. Η απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων σε αλλομόσχευμα νεφρού εμφανίζεται σε έως και 60% των ληπτών υψηλού – κινδύνου (ευαισθητοποιημένοι σε HLA ή μη – συμβατοί με ABO) αλλά και σε έως και 23% των ληπτών χαμηλού – κινδύνου (Colvin, 2007; Singh, Pirsch and Samaniego, 2009). Οι θεραπευτικές στρατηγικές τυπικά περιλαμβάνουν συνδυασμό πλασμαφαίρεσης (5 ή 6 ημερησίως ή κάθε επόμενη ημέρα χρησιμοποιώντας 5% ανθρώπινη αλβουμίνη ορού), IVIG (2 g / kg ή 100 mg / kg) και αντισώματα anti – CD20 για την κάθαρση των DSAs και την καταστολή της παραγωγής αντισωμάτων (KDIGO, 2009).

2.3 Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων

2.3.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα συνδέεται με κυκλοφορούντα ANCAs και ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα (Lane, Watts and Scott, 2005; Watts et al., 2007). Αν και τα ANCAs παίζουν εξέχοντα ρόλο στη διάγνωση της αγγειίτιδας που σχετίζεται με τα ANCAs (ANCAs Associated Vasculitis, AAV), ο βαθμός στον οποίο τα ANCA είναι παθογόνα είναι υπό συζήτηση. Επειδή τα ANCAs είναι τυπικά αντισώματα IgG, είναι προφανής η πραγματοποίηση πλασμαφαίρεσης για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων μέσω της ταχείας μείωσης των ANCAs. Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς μέσω της αφαίρεσης παραγόντων πήξης και φλεγμονωδών μεσολαβητών (Gou et al., 2013a; Gou et al., 200013b).

2.3.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση 9 δοκιμών που συμπεριλάμβαναν 387 ασθενείς πρότειναν μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI]: 1% – 25%) μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Walsh et al., 2011). Αντίθετα, η δοκιμή MEPEX (πλασμαφαίρεση για νεφρική αγγειίτιδα), δεν έδειξε σημαντική μείωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD) ή της θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 0,81, 95%CI: 0,53 – 1,23). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μη – σημαντική αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με λοιμώξεις, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την πιθανότητα μη – προβλεπόμενης βλάβης με τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Walsh et al., 2013). Αυτό θέτει υπό αμφισβήτηση τον ρόλο της IVIG σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση με 5% ανθρώπινη αλβουμίνη ορού, με τους ερευνητές να υποθέτουν ότι αυτός ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με την προσθήκη πλάσματος επεξεργασμένου με απορρυπαντικό διαλύτη στο τέλος κάθε συνεδρίας.

Η ανταλλαγή πλάσματος συνιστάται ιδιαίτερα σε ασθενείς με AAV είτε με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είτε με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Radhakrishnan and Cattran, 2012). Ωστόσο, μια υπομελέτη της δοκιμής MEPEX βρήκε ότι οι ασθενείς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης ήταν εκείνοι που δεν είχαν σοβαρές ουλές στη βιοψία νεφρού (de Lind van Wijngaarden et al., 2007). Αν και αυτό το εύρημα δημιουργεί μόνο υποθέσεις, είναι λογικό να υποτεθεί ότι οι ασθενείς με καθιερωμένη ESRD έχουν ελάχιστα έως καθόλου οφέλη από επικουρικές θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και αντ' αυτού είναι περισσότερο πιθανό να υποστούν σχετικές βλάβες της πλασμαφαίρεσης. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από τη μεγάλη επίδραση της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία (τυχαιοποιημένες δοκιμές) (Walsh et al., 2011).

Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία βασίζεται σε δεδομένα παρατήρησης από σειρές περιπτώσεων. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η σοβαρότητα της κυψελιδικής αιμορραγίας κυμαίνεται από ασυμπτωματική νόσο έως νόσο που εξαρτάται από τον αναπνευστήρα, με την πρόγνωση πιθανότατα να ποικίλλει άμεσα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (Cartin – Ceiba et al., 2016). Επίσης, η μόλυνση είναι η μεγαλύτερη κοινή αιτία θνησιμότητας για AAV σε ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Walsh et al., 2013). Η αφαίρεση των Igs από το πλάσμα με πλασμαφαίρεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Σε γενικές γραμμές συνιστάται η θεώρηση της πλασμαφαίρεσης σε κάθε ασθενή που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικές θεραπείες (για παράδειγμα, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη και κορτικοστεροειδή), καθώς και σε ασθενείς με μη – ελεγχόμενη κυψελιδική αιμορραγία με πνευμονική επιδείνωση (Clark et al., 2016).

2.4 Κρυοσφαιριναιμία

2.4.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Οι κρυοσφαιρίνες είναι μια ομάδα Igs και συστατικών του συμπληρώματος που όταν εκτίθενται σε χαμηλές θερμοκρασίες καθιζάνουν και τυπικά επαναδιαλυτοποιούνται σε θερμοκρασία σώματος (37 °C). Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι κρυοσφαιριναιμίας με βάση την κλωνικότητα της κρυοσφαιρίνης και της δεσμευτικής δραστηριότητας του ρευματοειδή παράγοντα. Η πιο κοινή αιτία κρυοσφαιριναιμίας είναι η μόλυνση από τον HCV· ωστόσο, περιλαμβάνονται πολλές άλλες καταστάσεις, όπως άλλες ιογενείς λοιμώξεις, ασθένειες του

συνδεδετικού ιστού και λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές. Ανάλογα με τη θέση της καθίζησης, οι εκδηλώσεις μπορεί να κυμαίνονται από πορφύρα, αρθραλγίες ή περιφερική νευροπάθεια έως πιο σοβαρή νευρολογική προσβολή ή ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα (Ramos – Casals et al., 2012). Η διαχείριση στοχεύει στη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική και αντικτική θεραπεία για την Κρυοσφαιριναιμία που σχετίζεται με την αγγειίτιδα που προκαλείται από τον HCV (Ferri and Mascia, 2006; Saadoun et al., 2007; Saadoun et al., 2008).

2.4.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Αν και η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται συχνά ως επικουρική θεραπεία για τη θεραπεία της κρυοσφαιριναιμίας, ο ρόλος της δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ελεγχόμενες δοκιμές και η υποστήριξη της πλασμαφαίρεσης βασίζεται κυρίως σε μηχανιστικούς λόγους, δεδομένης της δυνατότητας αφαίρεσης των κυκλοφορούντων κρυοσφαιρινών και τη διακοπή της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα αποτελέσματα των αναφορών περιπτώσεων και σειρών περιπτώσεων υποστηρίζουν ασθενώς τη χρήση της πλασμαφαίρεσης για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ή τα όργανα επιπλοκών (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νευρίτιδας, της ανθεκτικής δερματικής αγγειίτιδας και της ταχέως προοδευτικής σπειραματονεφρίτιδας) ή του συμπτωματικού υπερζώδους (Ramos – Casals et al., 2012; Rockx and Clark, 2010; Schwartz et al., 2013). Ωστόσο, η πλασμαφαίρεση δεν αποτρέπει τον σχηματισμό νέων κρυοσφαιρινών ή / και δε θεραπεύει την υποκείμενη νόσο, με την επανέναρξη της παραγωγής των κρυοσφαιρινών να συμβαίνει μετά τη διακοπή της θεραπείας (Pietrogrande et al., 2011). Περαιτέρω, η συγκέντρωση των κρυοσφαιρινών δεν συσχετίζεται με την κλινική βαρύτητα ούτε με την ανταπόκριση στη θεραπεία· ως εκ τούτου, η απόφαση για έναρξη της πλασμαφαίρεσης θα πρέπει να βασίζεται στην σοβαρότητα των εκδηλώσεων της νόσου (Clark et al., 2016).

Η βέλτιστη συχνότητα, δόση και υγρό αναπλήρωσης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, συνιστάται έναρξη της πλασμαφαίρεσης, όταν υπάρχουν ενδείξεις, με ≥ 1 PV, 3 φορές την εβδομάδα, για 2 έως 3 εβδομάδες, χρησιμοποιώντας ως καθοδήγηση την ανταπόκριση στη θεραπεία (Pietrogrande et al., 2011). Το πλάσμα πρέπει να αντικατασταθεί με 5% αλβουμίνη και ο θάλαμος, οι γραμμές και το υγρό υποκατάστασης θα πρέπει να θερμανθούν για να αποτραπεί η καθίζηση των κυκλοφορούντων κρυοσφαιρινών (Pietrogrande et al., 2011; Ramos – Casals et al.,

2012). Η επιτυχής πλασμαφαίρεση θα πρέπει να οδηγήσει σε ταχεία επίλυση των κλινικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης των δερματικών αλλοιώσεων και της νεφρικής λειτουργίας. Η επίλυση των νευρολογικών εκδηλώσεων μπορεί να καθυστερήσει (Clark et al., 2016).

2.5 Εστιακή τμηματική σφαιριοσκλήρυνση

2.5.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS) δεν είναι μία μόνο νόσος αλλά μάλλον ένα σύνολο κλινικοπαθολογικών ευρημάτων που περιλαμβάνουν πρωτεϊνουρία στο εύρος του νεφρωσικού συνδρόμου, αποδεδειγμένες με βιοψία τμηματικές σκληρωτικές αλλοιώσεις των σπειραμάτων και βλάβη των επιθηλιακών ποδοκυττάρων. Η κύρια αιτία είναι άγνωστη, και κατά προσέγγιση, στο 80% των περιπτώσεων οι διαθέσιμες θεραπείες έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα (D' Agati, Kaskel and Falk, 2011). Ακόμη και με θεραπεία, το 30% έως 60% των ασθενών προοδεύουν σε νεφρική ανεπάρκεια εντός 5 έως 10 ετών. Η θεραπεία με πλασμαφαίρεση κατέστη ένα λογικό βήμα όταν αρκετοί υποτύποι του FSGS βρέθηκαν να υποτροπιάζουν σε μεταμοσχευμένα αλλομοσχεύματα νεφρού, και με την ανακάλυψη δυνητικών παθολογικών κυκλοφορούντων παραγόντων (Ponticelli and Glassock, 2010; Vinai, Waber and Seikaly, 2010). Μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν μόσχευμα νεφρού, η σοβαρή πρωτεϊνουρία υποτροπιάζει στο 30% έως 55% των ασθενών, συχνά εντός ωρών ή ημερών από την μεταμόσχευση (Cravedi, Kopp and Remuzzi, 2013; Trachtman, Sran and Trachtman, 2015). Αυτό οδήγησε σε μια πρόωπη υπόθεση ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες στο πρωτογενές FSGS μεταδίδονται με το πλάσμα και μπορούν εξίσου να βλάψουν ένα υγιές μεταμοσχευμένο νεφρό με βλάβη του φραγμού διήθησης ή / και αύξηση της σπειραματικής διαπερατότητας σε αλβουμίνη (Cravedi, Kopp and Remuzzi, 2013).

2.5.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη χρήση της πλασμαφαίρεσης για υποτροπιάζουσα FSGS μετά από μεταμόσχευση, στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από αναφορές περιπτώσεων, μη – ελεγχόμενες σειρές περιπτώσεων και περιγραφικές ανασκοπήσεις (Clark et al., 2016). Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση, το 71% των ασθενών ($n = 423$) πέτυχε πλήρη ή μερική ύφεση της πρωτεϊνουρίας μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης (95% CI: 66 – 75%). Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πλασμαφαίρεσης εντός σε 2 εβδομάδων από την υποτροπή εμφανίστηκαν να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ύφεσης της πρωτεϊνουρίας (αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] = 2,16, 95%CI: 0,93 – 5,01) (Kashgary et al., 2016).

Απαιτείται προσεκτική παρατήρηση των ληπτών μοσχεύματος με προηγούμενη διάγνωση FSGS και συνιστάται καθημερινή εξέταση της πρωτεϊνουρίας για ≥ 14 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Σε περιπτώσεις ανίχνευσης πρωτεϊνουρίας συνιστάται η άμεση έναρξη θεραπείας πλασμαφαίρεσης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν 3 ημερήσιες ανταλλαγές ακολουθούμενες από ≥ 6 τις επόμενες 2 εβδομάδες, για τουλάχιστον 9 διαδικασίες, παράλληλα με ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Schwartz et al., 2013). Επίσης, μπορεί να απαιτούνται μακροχρόνια σχήματα εβδομαδιαίας έως μηνιαίας πλασμαφαίρεσης, ανάλογα με το βαθμό της πρωτεϊνουρίας, για την επίτευξη ύφεσης (Canaud et al., 2009). Ωστόσο, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εξετάσει και να βελτιώσει τα πρωτόκολλα θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου, της δοσολογίας και της συνταγογράφησης (για παράδειγμα, διάλυμα αλβουμίνης ορού 5% έναντι φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος), της διάρκειας της θεραπείας πλασμαφαίρεσης μετά από ύφεση (Ponticelli and Glasscock, 2010), του ρόλου της IVIG στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 5% ανθρώπινη αλβουμίνη ορού και της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης πριν από τη μεταμόσχευση για την πρόληψη της υποτροπής (Clark et al., 2016).

2.6 Σύνδρομο Goodpasture

2.6.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Το σύνδρομο Goodpasture είναι μια σπάνια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από αντισώματα που δεσμεύονται στην περιοχή NC1 της άλφα – 3 αλυσίδας του κολλαγόνου τύπου – 4 της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων (νόσος anti – GBM). Πρώιμες περιπτώσεις μεταξύ της δεκαετίας του 1920 και του 1960 χαρακτηρίζονταν σχεδόν καθολικά με θανατηφόρα έκβαση, λόγω πνευμονικής αιμορραγίας ή νεφρικής ανεπάρκειας. Με τη βελτίωση της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της νόσου, πραγματοποιήθηκαν πολλές προσπάθειες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αμφοτερόπλευρων νεφρεκτομών διάσωσης, της χορήγησης πρεδνιζόνης, της ανοσοκαταστολής και τελικά της πλασμαφαίρεσης. Η πλασμαφαίρεση αφαιρεί τα κυκλοφορούντα αντισώματα anti – GBM, ενώ οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες καταστέλλουν τον σχηματισμό νέων αντισωμάτων (Clark et al., 2016).

2.6.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Επειδή το σύνδρομο Goodpasture είναι πολύ σπάνιο (0,5 – 1,0 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο στο γενικό πληθυσμό) (Cui and Zhao, 2011), δεν υπάρχουν πολλές ποιοτικές RCTs πάνω στις οποίες να βασιστούν οι συστάσεις θεραπείας. Μόνο 1 RCT έχει μελετήσει τη θεραπευτική επίδραση της πλασμαφαίρεσης. Σε αυτή τη δοκιμή, 17 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που έλαβε ανοσοκαταστολή (από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης και κυκλοφωσφαμίδης για 3 έως 4 μήνες) και σε ομάδα που έλαβε ανοσοκαταστολή και πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιούνταν κάθε 3 ημέρες μέχρι την επίτευξη μη – ανιχνεύσιμων τίτλων. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν νεαροί άνδρες (μέση ηλικία < 25 ετών) με πνευμονική αιμορραγία. Η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης οδήγησε σε ταχεία κάθαρση των τίτλων anti – GBM (εντός 2 μηνών) και στο τέλος της θεραπείας η μέση κρεατινίνη ορού σε αυτούς τους ασθενείς ήταν στο ήμισυ των ασθενών που έλαβαν μόνο ανοσοκαταστολή (Johnson et al., 1985).

Μια μεγάλη αναδρομική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στο Νοσοκομείο Hammersmith έριξε φως στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου και στην ανταπόκριση στη θεραπεία με συνδυασμό ανοσοκαταστολής και πλασμαφαίρεσης. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 48 έτη, με την πλειονότητα των ασθενών να είναι νεαροί άνδρες με πνευμονική αιμορραγία. Σε αυτούς που δεν απαιτούσαν θεραπεία κάθαρσης κατά την παρουσίαση, υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τίτλων anti – GBM και της νεφρικής σοβαρότητας. Σε 108 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες, όλοι οι ασθενείς που εξαρτώνταν από θεραπεία κάθαρσης παρέμειναν σε θεραπεία κάθαρσης, ενώ ένα ποσοστό μη – εξαρτώμενων από θεραπεία κάθαρσης ασθενών διέφυγαν από την ανάγκη για θεραπεία κάθαρσης, ιδιαίτερα όταν παρουσιάστηκαν με κρεατινίνη ορού < 600 mmol / l (< 6,8 mg / dl). Η πνευμονική αιμορραγία ήταν επικρατής (52% των ασθενών) και ανταποκρίνονταν σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 21%, και μόνο το 8% οφείλονταν σε πνευμονική αιμορραγία (Savage et al., 1986).

Μια δεύτερη μελέτη παρακολούθησης εξέτασε τη μακροχρόνια επίδραση της προαναφερθείσας θεραπείας σε 71 ασθενείς και τόνισε μία συσχέτιση μεταξύ της αρχικής νεφρικής σοβαρότητας και της συνολικής επιβίωσης των νεφρών και των ασθενών. Επίσης τόνισε την αδυναμία νεφρικής ανάκαμψης σε ασθενείς που εξαρτώνταν από θεραπεία κάθαρσης και την υψηλή πιθανότητα νεφρικής επιβίωσης σε άτομα με λιγότερο σοβαρή νεφρική προσβολή. Η συνολική θνησιμότητα των ασθενών στο 1 και 5 έτος ήταν 21% και 44%, αντίστοιχα, με την πνευμονική αιμορραγία να αντιπροσωπεύει μια μειοψηφία (13%) θανάτων. Οι παροξύνσεις της νόσου ήταν συχνές όταν ήταν ακόμη παρόντα κυκλοφορούντα αντισώματα και ακολουθούσαν περαιτέρω προσβολές των πνευμονικών τριχοειδών. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων ασθενών με μη – ανιχνεύσιμα αντισώματα anti – GBM κατά τη μεταμόσχευση δεν έδειξε υποτροπή της νόσου (Levy et al., 2001).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία με έναν συνδυασμό πρεδνιζόνης, κυκλοφωσφαμίδης και πλασμαφαίρεσης (Schwartz et al., 2013). Η θεραπεία θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία και σε εκείνους με δυνατότητα νεφρικής ανάκαμψης. Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει από του στόματος χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και πρεδνιζόνης και τουλάχιστον 14 καθημερινές θεραπείες πλασμαφαίρεσης. Οι στόχοι της θεραπείας, η κλινική ανταπόκριση και οι τίτλοι των αντισωμάτων

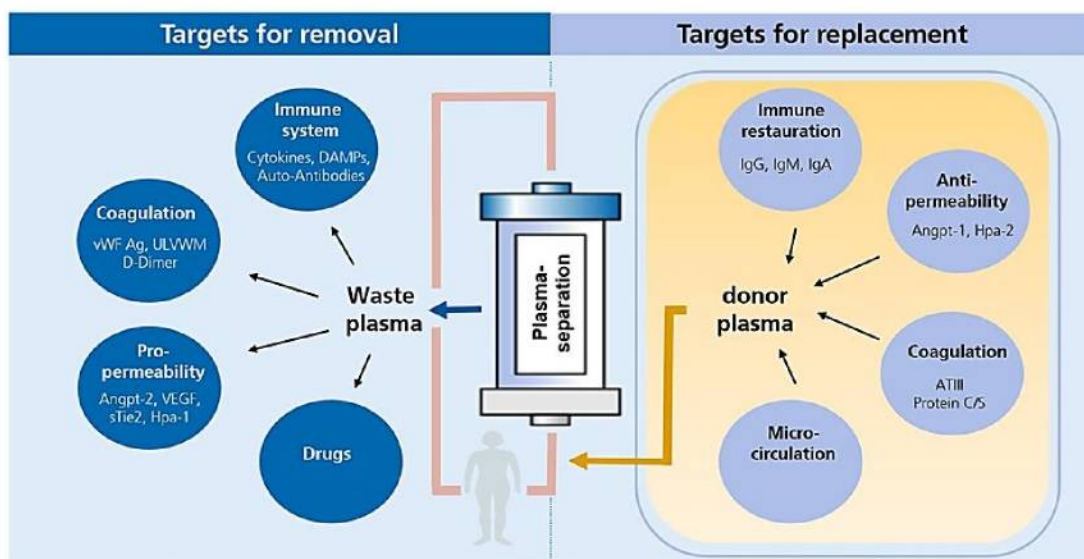
θα πρέπει να καθοδηγούν την περαιτέρω θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των πρόσθετων διαδικασιών πλασμαφαίρεσης ή / και της εντατικής ανοσοκαταστολής. Η υποτροπή της νόσου είναι σπάνια και οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε μεταμόσχευση. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα της αφαίρεσης των αντισωμάτων μέσω πλασμαφαίρεσης περιορίζεται από την συνεχή παραγωγή αντισωμάτων, τονίζεται η σημαντικότητα της ταυτόχρονης ανοσοκαταστολής και της επάρκειας της πλασμαφαίρεσης (Clark et al., 2016).

Κεφάλαιο 3^ο: Προτεραιότητες έρευνας για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Η πλασμαφαίρεση είναι μια μέθοδος ρουτίνας που διαχωρίζει το πλάσμα από τα αιμοσφαίρια για την απομάκρυνση παθολογικών παραγόντων ή για την παροχή ανεπαρκών απαραίτητων παραγόντων. Με συνέπεια, χρησιμοποιείται για πολλές ασθένειες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία κυκλοφορούντων επιβλαβών παραγόντων ή έλλειψη προστατευτικών στοιχείων. Δεδομένου του οφέλους σε πολλά σύνδρομα εντατικής θεραπείας, προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχουν αξιοσημείωτα λίγα στοιχεία σχετικά με τις πιθανές ενδείξεις, τη δοσολογία, το χρονοδιάγραμμα, το σχήμα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Δεδομένης της τεράστιας δυνατότητας πλασμαφαίρεσης, μια πρόσφατη ανασκόπηση έχει συνοψίσει τη χρήση της σε περιβάλλον ΜΕΘ (Bauer et al., 2022).

3.1 Παθοφυσιολογικός ρόλος της αφαίρεσης ή / και της αντικατάστασης κυκλοφορούντων παραγόντων κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου

Τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας ενός μορίου που συνήθως πιστεύεται ότι είναι ζημιογόνο μπορεί να είναι μέρος ενός κρίσιμου αντισταθμιστικού μηχανισμού και η αφαίρεσή του μπορεί να βλάψει ορισμένους ασθενείς. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πλασμαφαίρεση συνδυάζει δύο διαδικασίες σε μία· δηλαδή, την αφαίρεση δυνητικά επιβλαβών συστατικών του πλάσματος και την αντικατάσταση με δυνητικά προστατευτικού παράγοντες δυνητικά προστατευτικών (Εικόνα 3) (David et al., 2023).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση δυνητικών (διερευνητικών) στόχων για αντικατάσταση και αφαίρεση μέσω πλασμαφαίρεσης (Stahl et al., 2026)

3.1.1 Τι είναι γνωστό

Τόσο η αφαίρεση όσο και η αντικατάσταση των παραγόντων εξαρτώνται από το υγρό ανταλλαγής που χρησιμοποιείται (πλάσμα έναντι αλβουμίνης), τον όγκο που αντικαταστάθηκε και την κινητική και την δυναμική του μεμονωμένου παράγοντα – στόχου (όπως δέσμευση πρωτεϊνών, όγκος κατανομής). Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τους επιβλαβείς κυκλοφορούντες παράγοντες που είναι αυξημένοι ή / και προστατευτικούς παράγοντες που εξαντλούνται σε διάφορες συνθήκες. Ένα πρότυπο αυτής της «υποκατάστασης» είναι η πρωτεάση διάσπασης του παράγοντα von Willebrand, ADAMTS13 (Corpo et al., 2010). Η έλλειψη αυτής της πρωτεάσης είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της TTP, για την οποία η πλασμαφαίρεση εξακολουθεί να θεωρείται η βασική τυπική θεραπεία (Azoulay et al., 2019). Προφανώς, σε οποιοδήποτε είδος ασθένειας, ελλιπή συστατικά του πλάσματος μπορούν να συμπληρωθούν μόνο εάν χρησιμοποιείται, ως διάλυμα υποκατάστασης, πλάσμα από υγιείς δότες (David et al., 2023).

Πίνακας 4: Κυκλοφορούντες παράγοντες που μπορούν να ρυθμιστούν από τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης (David et al., 2023).

Removal			
Potential target	Role	Disease	Available data
Cytokines	Inflammation	Sepsis, SIRS	Experimental
Autoantibodies (e.g. ANCA)	Autoimmune	vasculitis, Goodpasture's syndrome	SOC
Donor-specific antibodies	Rejection	Transplantation	SOC, expert opinion
Immunoglobulins	Hyperviscosity	Hyperviscosity syndrome	SOC
Angiopoietin-2	Permeability	ARDS, sepsis	OBS
vWF antigen	Coagulopathy	Sepsis, DIC	OBS
Heparanase-1	Glycocalyx shedding	Systemic inflammation, Covid-19	OBS
Active viral particles (HSV, EBV)	infectious diseases	Virus-induced acute liver failure	CR
Heparin/PF4 antibody	Coagulation	Heparin-induced thrombocytopenia	CS
Replacement			
Potential target	Role	Disease	Available data
ADAMTS13	vWF cleaving protease	TTP	RCT, SOC
Heparanase-2	Glycocalyx stabilisation	Systemic inflammation, Covid-19	OBS
Immunoglobulins	Ig deficiencies	Infection	OBS
Angiopoietin-1	Anti-permeability	Sepsis, systemic inflammation	OBS
Protein C	Coagulation, microcirculation	Sepsis, purpura fulminans	OBS
Coagulation factors	Coagulopathy/DIC	Investigated in acute liver failure	RCT

3.1.2 Τι είναι άγνωστο

3.1.2.1 Ποια είναι η επίδραση της πλασμαφαίρεσης στην ανοσολογική απόκριση του ξενιστή;

Οι περισσότερες μελέτες που διερευνούν την πλασμαφαίρεση έχουν δείξει μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (Cytokine Release Syndrome, CAR) (Larsen et al., 2016; Sadeghi et al., 2013). Αντίθετα, η αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη IL – 10 αυξάνεται μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια (Yeh et al., 2009).

Ωστόσο, τίθεται ένα θεμελιώδες ερώτημα πίσω από την έννοια της αφαίρεσης. Είναι ωφέλιμο να αφαιρεθούν τα «επιβλαβή συστατικά»; Αυτό το ερώτημα απευθύνετε σε οποιαδήποτε τεχνική κάθαρσης του αίματος και αναφέρεται στο γεγονός ότι ακόμη και μια μαζική αύξηση ενός ζημιογόνου μεσολαβητή μπορεί να αντιπροσωπεύει μια προστατευτική στρατηγική του οργανισμού, πιθανώς ενός εξελικτικά διατηρημένου αντισταθμιστικού μηχανισμού, σε μια δεδομένη κατάσταση νόσου. Σε αυτή την περίπτωση, η καθαρή εξωσωματική αφαίρεση θα μπορούσε να είναι επιβλαβής, όπως πρόσφατα έχει αποδειχθεί για ορισμένες τεχνικές προσρόφησης (Wendel Garcia et al., 2021).

Ένα άλλο γνωστό φαινόμενο είναι η «ανάκαμψη» (rebound) που εμφανίζεται μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών πλασμαφαίρεσης, υποδηλώνοντας μια παροδική επίδραση των κυτοκινών (Shariatmadar, Nassiri and Vincek, 2005) ή μια ανακατανομή από τρίτους χώρους. Η *de novo* παραγωγή κυτοκινών μπορεί επίσης να ποικίλλει σημαντικά (Schirmer et al., 2018) και να επηρεάζει τα επίπεδά τους στο πλάσμα ανάλογα με την υποκείμενη νόσο και το βαθμό της εξωσωματικής αφαίρεσης. Σε αυτές τις γραμμές, παραμένει αβέβαιο πώς η αφαίρεση των αυξημένων συστηματικών κυτοκινών μπορεί να ρυθμίσει τα επίπεδά τους μέσα στα όργανα και τους ιστούς (David et al., 2023).

Πέρα από τη μηχανική αφαίρεση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων, η πλασμαφαίρεση μπορεί επίσης να ρυθμίσει έμμεσα τις ανοσοαποκρίσεις του ξενιστή. Η πλασμαφαίρεση έχει συσχετιστεί με μείωση της ενεργοποίησης των B – κυττάρων και των T – κυττάρων (Sadeghi et al., 2013). Ωστόσο, ο πιθανός αντίκτυπος της στην ισορροπία μεταξύ T – βοηθητικών τύπου 1 και 2 (T helper, Th) είναι αμφιλεγόμενος (Soltesz et al., 2002). Αν και έως σήμερα οι κλινικές συνέπειες παραμένουν αβέβαιες, ο κίνδυνος σχετιζόμενης με τη διαδικασία λοίμωξης φαίνεται να είναι πολύ χαμηλός (Coirier et al., 2022; Lu et al., 2019).

3.1.2.2 Πως προβλέπεται η επίδραση της πλασμαφαίρεσης σε μεμονωμένους παράγοντες πήξης;

Η πλασμαφαίρεση έχει ως αποτέλεσμα μια «παλινδρόμηση» των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών, στις οποίες οι παράγοντες πήξης που εκλείπουν μπορεί να υποκατασταθούν μετά τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης με πλάσμα δότη, ενώ παράγοντες που είναι αυξημένοι μπορεί να αραιωθούν σε ένα «φυσιολογικό» επίπεδο μετά το πέρας της πλασμαφαίρεσης. Καθώς υπάρχει σημαντική ετερογένεια των επιμέρους παραγόντων πήξης μεταξύ των υγιών δοτών, η επίδραση της πλασμαφαίρεσης με πλάσμα δότη είναι δύσκολο να προβλεφθεί (Schirmer et al., 2018). Μελέτες που να συγκρίνουν τις συνεδρίες πλασμαφαίρεσης χρησιμοποιώντας έναν δότη πλάσματος έναντι πολλαπλών δοτών πλάσματος γενικά εκλείπουν (David et al., 2023).

Η αραίωση / εξάντληση των παραγόντων πήξης εμφανίζεται όταν το πλάσμα των ασθενών ανταλλάσσεται με αλβουμίνη ή φυσιολογικό ορό (Bauer et al., 2022; Kohli et al., 2022). Ωστόσο, η πλασμαφαίρεση δεν αφαιρεί μεμονωμένους παράγοντες, αλλά οδηγεί σε μία ισορροπημένη μείωση των προ – και αντιπηκτικών πρωτεϊνών (Soares Ferreira Junior et al., 2022a), η οποία μπορεί να εξηγήσει τον σχετικά χαμηλό επιπολασμό της αιμορραγίας (Soares Ferreira Junior et al., 2022b). Εντούτοις, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα όσον αφορά τόσο την παρακολούθηση της πήξης κατά τη διάρκεια των σχημάτων πλασμαφαίρεσης όσο και του σωρευτικού αποτελέσματος των πολλαπλών συνεδριών πλασμαφαίρεσης (Zrimsek and MarnPernat, 2021).

3.1.2.3 Ποια είναι η επίδραση του τύπου των υγρών υποκατάστασης στις αποκρίσεις του ξενιστή;

Εκτός από την πήξη, οι επιδράσεις των υγρών υποκατάστασης πλάσματος ή μη – πλάσματος στην ανοσολογική σηματοδότηση, την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη φλεγμονή, τη δραστηριότητα του συμπληρώματος, κ.λπ., παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητες. Σε περιπτώσεις που το πλάσμα είναι το επιλεγμένο υγρό υποκατάστασης, αναδύονται πρόσθετα ερωτήματα, όπως «ποιος είναι ο βέλτιστος τύπος πλάσματος;»: υγρό (ποτέ κατεψυγμένο) πλάσμα, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP), πλάσμα που καταψύχεται εντός 24 ωρών (Frozen Plasma within 24h, FP – 24), κρυο – φτωχό πλάσμα (Cryo – Poor Plasma, CPP). Σε ακόμη βαθύτερο επίπεδο, μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η ανοσολογική κατάσταση του δότη ή η πρωτεομική, η μεταβολομική, η μεταγραφομική και η τεχνική επεξεργασίας ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης στον δέκτη πέρα

από την επιδιωκόμενη κύρια επίδραση της αφαίρεσης ή αντικατάστασης του αντισώματος (Dhantole, Dubey and Sonker, 2019).

3.2 Βέλτιστος χρόνος πλασμαφαίρεσης

Το χρονοδιάγραμμα της πλασμαφαίρεσης μπορεί να είναι κρίσιμος όσον αφορά τόσο τις επιθυμητές θεραπευτικές όσο και τις ανεπιθύμητες επιδράσεις, που εμφανίζονται με τις θεραπείες αφαίρεσης που συν – χορηγούνται για την υποκείμενη νόσο, όπως για παράδειγμα, IVIG, ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, καπλασιζουμάμπη και αντιβιοτικά (David et al., 2023).

3.2.1 Τι είναι γνωστό

Η ποσότητα των συστατικών που αφαιρούνται εξαρτάται από τον όγκο κατανομής του φαρμάκου, το χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στην κυκλοφορία και εάν ο παράγοντας χορηγείται αμέσως πριν ή ακόμη και κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης. Γενικά, ενώσεις με μικρό όγκο κατανομής ($< 0,2 \text{ L / Kg}$) ή υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών (80%) αφαιρούνται κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης (Ward, 2011).

3.2.2 Τι είναι άγνωστο

3.2.2.1 Ποιο είναι το χρονοδιάγραμμα χορήγησης ενός φαρμάκου εάν ένας βαρέως πάσχων ασθενής ακολουθεί ένα σχήμα πλασμαφαίρεσης;

Τα τρέχοντα ενημερωτικά φυλλάδια οποιουδήποτε φαρμάκου στερούνται συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση. Είναι λογικό να χορηγούνται φάρμακα μετά από την συνεδρία της πλασμαφαίρεσης για να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη αφαίρεση. Ωστόσο, για μεγάλα φάρμακα με μακρά ενδοαγγειακή ημιζωή, παραμένει ασαφές εάν η αφαίρεση του φαρμάκου εξακολουθεί να υφίσταται κατά την επόμενη συνεδρία πλασμαφαίρεσης έως και 24 ώρες αργότερα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επαναδοσολογία φαρμάκων, όπως για παράδειγμα των αντιβιοτικών. Η παρακολούθηση των

θεραπευτικών φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) πριν και μετά την πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με την μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στο αφαιρούμενο πλάσμα μπορεί να αυξήσει τη γνώση (David et al., 2023).

3.2.2.2 Ποιο είναι το χρονοδιάγραμμα για καθιερωμένες θεραπείες για μία υποκείμενο νόσο εάν ο βαρέως πάσχων ασθενής ακολουθεί ένα σχήμα πλασμαφαίρεσης;

Η σύγκριση με εναλλακτικές στρατηγικές, όπως η IVIG, για την προαγωγή της ύφεσης μίας νόσου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και παραμένει άγνωστο εάν υπάρχουν βασικές θεραπείες που θα πρέπει να χορηγούνται εκ των προτέρων ή μετά το πέρας των συνεδριών πλασμαφαίρεσης, ως προσέγγιση διάσωσης σε ανθεκτικές νόσους (David et al., 2023).

3.3 Βέλτιστη δόση και σχήμα πλασμαφαίρεσης

Τα περισσότερα κέντρα εκτελούν τρεις έως πέντε συνεδρίες καθημερινά ή κάθε επόμενη ημέρα. Ωστόσο, οι δόσεις της πλασμαφαίρεσης (δηλαδή οι PVs) είναι απροσδιόριστες και υπάρχει τεράστια ετερογένεια στην κλινική πράξη. Στην TTP, τα κριτήρια διακοπής καθοδηγούνται βιολογικά και περιλαμβάνουν την αύξηση των αιμοπεταλίων πάνω από ένα ορισμένο όριο. Σε άλλες συνθήκες, τα κριτήρια διακοπής είναι λιγότερο σαφή (David et al., 2023).

3.3.1 Τι είναι γνωστό

Η γνώση σχετικά με τις ικανότητες απομάκρυνσης των πρωτεϊνών του πλάσματος βασίζεται σε μελέτες που έχουν αξιολογήσει τα επίπεδα IgG και IgM κατά τη διάρκεια πολλαπλών τύπων πλασμαφαίρεσης. Μικρά μόρια με μεγάλο όγκο κατανομής (για παράδειγμα, IgG) παρουσιάζουν απομάκρυνση 65 – 70% μετά την πρώτη συνεδρία με σημαντική ανακατανομή (Reverberi and Reverberi, 2007). Η αφαίρεση μεγάλων μορίων με μικρό όγκο κατανομής (για παράδειγμα, IgM) είναι παρόμοια αλλά στερείται την επακόλουθη ανακατανομή. Υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης, 3 – 5 συνεδρίες με ανταλλαγή 1 – 1,5 PVs είναι επαρκείς για την αφαίρεση των περισσότερων μορίων σε επίπεδο κάτω του 90% (Bauer et al., 2022). Ωστόσο, εάν οι ουσίες

είναι κυρίως ενδαγγειακές (για παράδειγμα, IgM), ακόμη και μία συνεδρία με υψηλό όγκο ανταλλαγής μπορεί να είναι ικανοποιητική και μπορεί να αφαιρέσει το 86% έως 92%. Μαθηματικά μοντέλα για την πρόβλεψη της κινητικής της αφαίρεσης έχουν υπολογιστεί (Reverberi and Reverberi, 2007).

3.3.2 Τι δεν είναι γνωστό

Τα γνωστά ποσοστά αφαίρεσης των IgG και IgM έχουν δημιουργηθεί σε σταθερούς ασθενείς και είναι πιθανόν να μην ισχύουν για άτομα με κρίσιμη κατάσταση λόγω αλλαγών στους όγκους κατανομής, στη νεφρική λειτουργία και στη διατροφική κατάσταση. Μελλοντικές φαρμακοκινητικές μελέτες πρέπει να επιχειρήσουν να προσδιορίσουν το ιδανικό σχήμα, από την άποψη του συνολικού αριθμού συνεδριών, της συχνότητας και των PVs και αυτά τα ζητήματα πρέπει να αξιολογηθούν σε διάφορες καταστάσεις ασθένειας. Η παρακολούθηση των απόλυτων κυκλοφορούντων επιπέδων ενός υποτιθέμενου παθοφυσιολογικού παράγοντα για την καθοδήγηση του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος πλασμαφαίρεσης θα μπορούσε να είναι μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση για δοκιμή. Εντούτοις, δεν έχει δοκιμαστεί ποτέ το πραγματικό επίπεδο ενός αυξημένου στόχου (για παράδειγμα, αυτοάνοσου αντισώματος) ως παράγοντας πρόβλεψης της απόκρισης της πλασμαφαίρεσης ή μέρος των κριτηρίων διακοπής (David et al., 2023).

3.4 Αναγνώριση βαρέως πασχόντων ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών

3.4.1 Τι είναι γνωστό

Η πλασμαφαίρεση σχετίζεται με αρκετές επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτός από την αφαίρεση των ωφέλιμων μορίων, οι τεχνικές επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνουν συμβάντα που σχετίζονται με τον καθετήρα και τη διαδικασία. Οι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές είναι σπάνιες. Οι πιο σημαντικές είναι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις που εμφανίζονται σε < 0,1 έως 2% των ασθενών (Lemaire et al., 2017; Lu et al., 2019). Συχνά παρατηρείται υπασβεστιαμία λόγω του συνδυασμού ενός αντιπηκτικού κυκλώματος πλασμαφαίρεσης με κιτρικό και της προσθήκης κιτρικού στο πλάσμα ως αντιπηκτικό. Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανταλλαγή με πλάσμα, η πλασμαφαίρεση μπορεί να επάγει ή να επιδεινώσει την αιμορραγία σε

ευπαθείς ασθενείς (Shunkwiler et al., 2018). Ωστόσο, η επίπτωση παραμένει χαμηλή (από 0,5 έως 5,4%) (Cordoba, Larrarte and Ruiz, 2013) και τα περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα σχετίζονται με επιπλοκές του κεντρικού αγγειακού καθετήρα. Άλλες επιπλοκές σχετίζονται με την παρερμηνεία των συνηθισμένων διαγνωστικών βιοδεικτών, καθώς αυτοί μπορεί επίσης να αφαιρεθούν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης. Μια μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι μία μόνο συνεδρία πλασμαφαίρεσης μείωσε τα επίπεδα N – τελικού (N – Terminal, NT) – προ νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου – B (B – type Natriuretic Peptide, BNP) (NT – proBNP) κατά 23%, CRP κατά 64%, προκαλσιτονίνης κατά 31% και τροπονίνης – T κατά 14% (Tutarel et al., 2012).

3.4.2 Τι δεν είναι γνωστό

3.4.2.1 Ποιοι παράγοντες αφαιρούνται ακούσια;

Μέχρι στιγμής, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της πλασμαφαίρεσης εκτός μορίων – στόχου ως αποτέλεσμα της ακούσιας αφαίρεσης, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρά τροποποιημένους όγκους κατανομής. Σε αυτό το πλαίσιο, τα δεδομένα για την απομάκρυνση φαρμάκων με πλασμαφαίρεση είναι σπάνια και βασίζονται κυρίως σε αναφορές περιπτώσεων ή σειρές περιπτώσεων· ενώ έχουν πραγματοποιηθεί μόνο λίγες φαρμακοκινητικές μελέτες (Goto et al., 2021; Jaruratanasirikul et al., 2022; Li et al., 2022) και για τα περισσότερα φάρμακα, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες. Αν και έχουν αναπτυχθεί κινητικά μοντέλα για την πρόβλεψη της απομάκρυνσης μίας ουσίας, η δοσολογία των φαρμάκων στην πλασμαφαίρεση παραμένει μία πρόκληση και απαιτεί περαιτέρω έρευνα (David et al., 2023).

3.4.2.2 Ποιοι είναι οι τρόποι αποτροπής των αλλεργικών αντιδράσεων και αντιμετώπισης της επανέκθεσης;

Η χρήση προ – φαρμακευτικών σχημάτων μπορεί να μειώσει τις αλλεργικές αντιδράσεις σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (Lee et al., 2020), αλλά παραμένει ασαφές εάν η προ – φαρμακευτική αγωγή (και ποια) θα πρέπει να χορηγείται σε τακτική βάση. Σε διάφορα κέντρα, η τυπική διαδικασία ποικίλλει σημαντικά από μη – προκαταρκτική θεραπεία έως χορήγηση αντισταμινικών μόνα τους ή σε συνδυασμό με στεροειδή. Επιπλέον, τα δεδομένα του χρονοδιαγράμματος και της τυποποιημένης δοσολογίας παραμένουν ελάχιστα. Οι στρατηγικές

αντιμετώπισης της επανέκθεσης σε FFP μετά από αναφυλακτικές αντιδράσεις ποικίλλουν, ενώ παράλληλα, στο πλαίσιο της πλασμαφαίρεσης εκλείπουν τυποποιημένες έρευνες για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου για αλλεργικές αντιδράσεις (David et al., 2023).

3.4.2.3 Ποιοι είναι οι τρόποι μείωσης του κινδύνου αιμορραγίας και ποια είναι η δόση των αντιπηκτικών;

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA συνιστούν την υποκατάσταση των παραγόντων πήξης σε ασθενείς που λαμβάνουν καθημερινά θεραπεία πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη (Padmanabhan et al., 2019). Οι ειδικές θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου δεν είναι επαρκώς καθορισμένες. Επίσης, η ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Σε μια μελέτη 367 συνεδριών πλασμαφαίρεσης φάνηκε ότι η πλασμαφαίρεση χωρίς τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να είναι ασφαλής, αν και αυτή η στρατηγική δεν έχει υιοθετηθεί στην κλινική πρακτική ρουτίνας (Cordoba, Larrarte and Ruiz, 2013).

3.4.2.4 Πως ερμηνεύονται οι βιοδείκτες ρουτίνας κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης;

Η ερμηνεία οποιουδήποτε κυκλοφορούντος βιοδείκτη κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης είναι μία πρόκληση. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με λοίμωξη, η μείωση της CRP συνήθως ερμηνεύεται ως επίλυση της νόσου. Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα ημερήσιο σχήμα πλασμαφαίρεσης, μια τέτοια πτώση της CRP δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην επίλυση της μόλυνσης αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται σε αφαίρεση της ουσίας κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης. Αυτές οι εκτιμήσεις ισχύουν για οποιονδήποτε δείκτη που κυκλοφορεί στο πλάσμα (για παράδειγμα, ηπατικά ένζυμα, νεφρικοί δείκτες, καρδιακοί βιοδείκτες, κ.λπ.) (Tutarel et al., 2012), και ως εκ τούτου, ο βαθμός απομάκρυνσης αυτών των βιολογικών δεικτών κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης είναι άγνωστος. Οι πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για την παρακολούθηση της λειτουργίας των οργάνων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης και η αναγνώριση των επιπλοκών δεν είναι πλήρως κατανοητές (David et al., 2023).

3.5 Διερευνητικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης για βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Θεωρητικά, οποιαδήποτε κατάσταση που προκαλείται από έναν γνωστό ή ύποπτο κυκλοφορούντα παράγοντα μπορεί να ωφεληθεί από την αφαίρεσή του. Ασθένειες και σύνδρομα όπως η σηψαιμία, η παγκρεατίτιδα, το CRS και η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) μοιράζονται κοινά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συστηματικής υπέρ – φλεγμονής με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές πήξης. Η υπερβολική απελευθέρωση βλαβερών κυτοκινών, τα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβη (Damage – Associated Molecular Patterns, DAMPs), κύτταρα ελεύθερα από DNA και εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) μαζί με μείωση των προστατευτικών παραγόντων του πλάσματος εμπλέκονται σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες. Η πλασμαφαίρεση δύναται να βελτιώνει ορισμένα από αυτά τα σύνδρομα (David et al., 2023).

3.5.1 Συστημικές φλεγμονώδεις καταστάσεις

3.5.1.1 Τι είναι γνωστό

Στη σήψη, η πλασμαφαίρεση βρέθηκε να βελτιώνει σημεία που σχετίζονται με τη φλεγμονή, την πήξη, την μικροκυκλοφορία και την ενδοθηλιακή λειτουργία (Stahl et al., 2021; Stahl et al., 2022). Μία πρόσφατη πιλοτική RCT σε ανθεκτικό σηπτικό σοκ έδειξε βελτιωμένη αιμοδυναμική εντός 6 ωρών με θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε σύγκριση με την τυπική περίθαλψη, αποκαλύπτοντας παράλληλα ένα πιθανό όφελος επιβίωσης (David et al., 2021). Μηχανιστικά, έχειδειχθεί ότι η αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ της μειωμένης δραστηριότητας ADAMTS13 και του αυξημένου VWF – αντιγόνου προς μια φυσιολογική αναλογία μπορεί να βελτιώσει τη μικροαγγειακή αιμάτωση και ροή. Παρομοίως, η πλασμαφαίρεση μπορεί να αντικαταστήσει τις καταναλωμένες αντιπηκτικές πρωτεΐνες, όπως την πρωτεΐνη – C (Stahl et al., 2022). Δεδομένα πλασμαφαίρεσης για συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, το CRS, η HLH ή το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (Macrophage Activation Syndrome, MAS), μεταξύ άλλων περιορίζονται κυρίως σε σειρές περιπτώσεων (Knaak et al., 2020; Xiao et al., 2019; Weber et al., 2022).

3.5.1.2 Τι δεν είναι γνωστό

- **Συνδέεται η πλασμαφαίρεση με θετική κλινική επίδραση;**

Η αδυναμία παρακολούθησης της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος φέρνει τους κλινικούς ιατρούς αντιμέτωπους με μία κατάσταση όπου ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την αφαίρεση των φλεγμονωδών μεσολαβητών ενώ άλλοι θα μπορούσαν να υποστούν βλάβη από την ίδια παρέμβαση. Εκτός από το θεωρητικό σκεπτικό και ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων σχετικά με τα βιολογικά και ορισμένα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, παραμένει ασαφές εάν βελτιώσεις σε υποκατάστατα, όπως κυκλοφορούντες μεσολαβητές, ουσιαστικά μεταφράζονται σε βελτιωμένες κλινικές συνθήκες (David et al., 2023).

- **Ποιος ασθενής με φλεγμονή θα ωφεληθεί;**

Όσον αφορά την πρόβλεψη της απόκρισης, έχει αναφερθεί ότι τα αρχικά επίπεδα γαλακτικού είναι προβλεπτικά της επίδρασης της πλασμαφαίρεσης στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση κατά τις πρώτες 24 ώρες (Stahl et al., 2022). Δεδομένου του ρόλου του γαλακτικού σε καταστάσεις συμβιβασμού της μικροκυκλοφορίας, μπορεί να υποτεθεί ότι ασθενείς με συστηματική φλεγμονή και διαταραχή μικροαγγειακής πήξης μπορεί να είναι περισσότερο ευπαθείς στη πλασμαφαίρεση (David et al., 2023).

3.5.2 Τραύμα, θερμική βλάβη, εγκαύματα

3.5.2.1 Τι είναι γνωστό

Τα τραύματα και τα εγκαύματα μπορούν να οδηγήσουν σε ισχυρές προφλεγμονώδεις αποκρίσεις στον ξενιστή, οι οποίες προκαλούνται κυρίως από τεράστιες ποσότητες κυκλοφορούντων DAMPs με επακόλουθη ενδοθηλιακή υπερδιαπερατότητα και ανεπάρκεια οργάνων. Παρά την αυξανόμενη αναγνώριση των πλειοτροπικών επιδράσεων του πλάσματος σε ασθενείς με αιμορραγικό τραύμα και το γεγονός ότι η μετάγγιση πλάσματος μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα (Gruen et al., 2020; Straat et al., 2015), δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τραύματα. Παράλληλα, σε έναν

περιορισμένο αριθμό ασθενών με εγκαύματα, η πλασμαφαίρεση ως παρέμβαση διάσωσης συσχετίστηκε με ταχεία επίλυση των παραμέτρων σοκ (Neff, Allman and Holmes, 2010).

3.5.2.2 Τι δεν είναι γνωστό

• Θα μπορούσε η πλασμαφαίρεση να ρυθμίσει την επιβλαβή απόκριση του ξενιστή σε σοβαρό τραύμα;

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι πλειοτροπικές επιδράσεις του πλάσματος έχουν μελετηθεί όλο και περισσότερο αλλά η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, αυτή καθεαυτή, έχει παραμεληθεί. Σε γενικές γραμμές, είναι επίσης αβέβαιο εάν το πλάσμα είναι ωφέλιμο ή απλώς το υγρό υποκατάστασης είναι επιζήμιο. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό αν η βελτίωση της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες είναι ευεργετική ή εάν υπάρχουν ειδικοί παράγοντες επιδιόρθωσης στο πλάσμα. Η ανισορροπία ADAMTS13 / vWF στη σήψη υπάρχει επίσης σε ασθενείς με βλάβες οργάνων που προκαλούνται από τραύματα (Matsumoto et al., 2021). Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι άγνωστο εάν η αφαίρεση ενώσεων, όπως των DAMPs, με πλασμαφαίρεση είναι ανώτερη από τη μετάγγιση πλάσματος (David et al., 2023). Η σοβαρή τριχοειδική διαρροή είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα. Σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, έχει αποδειχθεί ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να είναι σε θέση να τροποποιήσει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Αυτή η παρατήρηση καθιστά την πλασμαφαίρεση ένα επιθυμητό εργαλείο για σοβαρά εγκαύματα (Linden et al., 2014).

3.5.3 Διαταραχές πήξης

3.5.3.1 Τι είναι γνωστό

Η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT) είναι μια προθρομβωτική επιπλοκή της ηπαρίνης, κατά την οποία μετά από έκθεση στην ηπαρίνη αναπτύσσονται αντισώματα που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, οδηγώντας σε θρόμβωση και θρομβοκυτταροπενία (Greinacher, 2015). Η πλασμαφαίρεση έχει περιγραφεί για ανθεκτική HIT για την αφαίρεση τέτοιων ειδικών αντισωμάτων (Moreno – Duarte et al., 2021).

Η πλασμαφαίρεση έχει επίσης αναφερθεί ως θεραπευτική επιλογή σε μεσολαβούμενη από σήψη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulopathy, DIC). Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη βρήκε βελτιωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, λειτουργία πήξης και ακόμη και αυξημένα ποσοστά επιβίωσης μετά από πλασμαφαίρεση (Weng et al., 2021), στοιχεία που είναι σύμφωνα με παρατηρήσεις σε ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνων, DIC, μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία, λοίμωξη από *Capnocytophaga canimorsus* και δαγκώματα σκορπιού (Churchwell et al., 1995; Mostafazadeh et al., 2017; Tani et al., 2019; Weng et al., 2021).

3.5.3.2 Τι δεν είναι γνωστό

• Ποιος είναι ο μοριακός στόχος της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με DIC;

Παρά το σκεπτικό της εξισορρόπησης του διαταραγμένου συστήματος πήξης, στην DIC το ακριβές μόριο – στόχος είναι άγνωστο. Οι πιθανοί υποψήφιοι μπορεί να είναι οι NETs και τα DAMPs (Liaw et al., 2016), η αφαίρεση των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της DIC. Όσον αφορά το βαθμό της υποϊνωδόλυσης, μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την υποκείμενη νόσο (Asakura, 2014; Gando et al., 2013), με ορισμένους υποτύπους της DIC, στους οποίους κυριαρχεί η καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος, να ανταποκρίνονται περισσότερο στη πλασμαφαίρεση. Συνολικά, η πλασμαφαίρεση πιθανότατα αφαιρεί τα D – διμερή και τροποποιεί τα επίπεδα ινωδογόνου, αλλά δεν επηρεάζει άμεσα τη θρομβοπενία (David et al., 2023).

3.5.4 Νευρολογικές καταστάσεις

3.5.4.1 Τι είναι γνωστό

Η βελτιωμένη αναγνώριση των ταχέως προοδευτικών σοβαρών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που προκαλούνται από αντισώματα, έχει οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης για μια ποικιλία νευρολογικών διαταραχών (Bauer et al., 2022). Οι κύριες πιθανές ενδείξεις περιλαμβάνουν διαταραχές του ΚΝΣ που προκαλούνται από αντισώματα, όπως η εγκεφαλίτιδα που προκαλείται από αντισώματα έναντι του υποδοχέα του N – μεθυλ – D – ασπαρτικού (N – Methyl – D – Aspartate, NMDA) (Osman et al., 2020), η βαρεία μυασθένεια και το σύνδρομο Guillain – Barré (Guillain – Barré Syndrome,

GBS) (Chevret, Hughes and Annane, 2017; Osman et al., 2020). Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος της εμπειρίας περιορίζεται σε σειρές περιπτώσεων με σκλήρυνση κατά πλάκας και οπτική νευρομυελίτιδα (Huang et al., 2021).

3.5.4.2 Τι δεν είναι γνωστό

• Υπάρχουν θεραπευτικές επιδράσεις της πλασμαφαίρεσης σε νευροανοσολογικά νοσήματα πέρα από την αφαίρεση των αντισωμάτων;

Στην αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, ο υποκείμενος μηχανισμός του οφέλους της πλασμαφαίρεσης φαίνεται να είναι πιο περίπλοκος από την απλή αφαίρεση των κυκλοφορούντων παθογόνων αντισωμάτων. Η αφαίρεση των ανοσοσυμπλεγμάτων και των κυτοκινών ή η τροποποίηση της λειτουργίας των T – ρυθμιστικών κυττάρων (T regulatory, Treg) και των κυττάρων φυσικών φονέων μπορεί επίσης να είναι ευεργετικές (Azoulay et al., 2019).

• Ποιος είναι ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου;

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό του ρόλου των μακροχρόνιων επιπτώσεων της θεραπείας και των σχημάτων πλασμαφαίρεσης ως στρατηγικές συντήρησης. Συνολικά, τα τρέχοντα σχήματα πλασμαφαίρεσης, όσον αφορά τη διάρκεια, την συχνότητα καθώς και τα κριτήρια διακοπής, είναι σε μεγάλο βαθμό αυθαίρετα και παρατηρείται τεράστια διαφοροποίηση μεταξύ των επιμέρους κέντρων (David et al., 2023).

3.5.5 Μη – αιματολογικές (αυτό) άνοσες καταστάσεις

3.5.5.1 Τι είναι γνωστό

Ενώ η πλασμαφαίρεση έχει ήδη καθιερωμένο ρόλο σε ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες, ο ρόλος της σε μη – αιματολογικές αυτοάνοσες διαταραχές και ρευματικές παθήσεις είναι λιγότερο σαφής (Zanatta et al., 2019). Βάσει μίας RCT σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και νεφρίτιδα, η πλασμαφαίρεση δεν συνιστάται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA (Scwartz et al., 2016). Αντίθετα, σε νεφρική δυσλειτουργία λόγω συστηματικής σκλήρυνσης, μια

μελέτη παρατήρησης ανέφερε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με ACEIs συνδυάστηκε με πλασμαφαίρεση (Cozzi et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, η πλασμαφαίρεση σε σοβαρή αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCAs δεν έδειξε πρόσθετο όφελος έναντι των τυπικών ανοσοκατασταλτικών σχημάτων (Walsh et al., 2020). Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητα σε κρίσιμη κατάσταση και δεν έπασχαν από διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία. Σε ασθενείς με θυρεοειδική καταιγίδα, η πλασμαφαίρεση αποδείχθηκε αποτελεσματική σε μια μικρή σειρά περιπτώσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακή ανταπόκριση στα πρότυπα συμβατικής θεραπείας (Koball et al., 2010; Petry et al., 2004). Προφανώς, ο τρόπος δράσης στη θυρεοτοξίκωσης έγκειται στην ικανότητα αφαίρεσης των θυρεοειδικών ορμονών (Muller et al., 2011).

3.5.5.2 Τι δεν είναι γνωστό

• Ποια είναι η διαφορική απόκριση σε επιμέρους όργανα σε συστηματικά νοσήματα που αφορούν πολλά όργανα;

Εκτός από τη νεφρίτιδα, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στον SLE με σοβαρή προσβολή οργάνων, όπως για παράδειγμα, διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονική τριχοειτίδα (Hoshi et al., 2004), νευροψυχιατρική εμπλοκή (Bartolucci et al., 2007) ή μυοκαρδίτιδα δεν είναι ξεκάθαρος. Στοιχεία που παρέχονται από μικρές σειρές υποθέσεων και αναφορές υποστηρίζουν ένα πιθανό όφελος σε αυτό το πλαίσιο (Bonnar et al., 2018). Όσον αφορά την συστηματική σκλήρυνση, παρά τον προαναφερθέντα πιθανό ρόλο σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης σε άλλες μορφές συστηματικής σκλήρυνσης, όπως η διάχυτη δερματίτιδα είναι ασαφής (Harris et al., 2018). Δεδομένου του σκεπτικού ότι η παθογένεση της σκλήρυνσης του δέρματος σχετίζεται στενά με κυκλοφορούντες παράγοντες, ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε αυτές τις περιπτώσεις (Rossi et al., 2017). Ωστόσο, η βιβλιογραφία δεν είναι ως επί το πλείστο ανανεωμένη και δεν αντικατοπτρίζει τις σύγχρονες τεχνολογίες. Ένας άλλος περιορισμός βασίζεται στην ετερογένεια του σχεδιασμού των μελετών, στις οποίες χορηγήθηκε ένα ευρύ φάσμα επικουρικών στρατηγικών σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση (Cozzi et al., 2001; Szekanecz et al., 2009).

• Πότε πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε (ανθεκτική) θυρεοειδική καταιγίδα;

Παρά τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με θυρεοειδική καταιγίδα, τα ακριβή κριτήρια για την έναρξη, δηλαδή η σοβαρότητα ή οι κλινικές εκδηλώσεις, παραμένουν ασαφή. Συγκεκριμένα, δεν είναι γνωστό εάν η πλασμαφαίρεση πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης – γραμμής για σοβαρές εκδηλώσεις ή να εφαρμοστεί για ανθεκτικές καταστάσεις όταν αποτύχουν οι παραδοσιακές θεραπείες (Muller et al., 2011).

3.5.6 Μεταμόσχευση

3.5.6.1 Τι είναι γνωστό

Η πλασμαφαίρεση έχει καθιερωμένο ρόλο στη μεταμόσχευση, τόσο πριν όσο και μετά. Οι αμυντικοί μηχανισμοί των ληπτών μοσχεύματος μπορούν να ενεργοποιηθούν με πολλούς τρόπους, ορισμένοι από τους οποίους υποστηρίζουν τη χρήση της πλασμαφαίρεσης. Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης για μη – συμβατή με ABO (ABO – incompatible, ABOi) μεταμόσχευση για τη μείωση των τίτλων ισοσυγκολλητίνης. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί για τον μετριασμό της υπεροξείας απόρριψης που μεσολαβεί από αντιγόνα κατηγορίας 1 (Marfo et al., 2011; Zachary and Leffell, 2014) και για την αφαίρεση των DSAs για τη θεραπεία της χυμικής απόρριψης (Loupy and Lefaucheur, 2018; Nakamura and Shirouzu, 2021; Schinstock et al., 2020). Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχετίζεται με την μεταμόσχευση είναι μια επιπλοκή για την οποία η αναστολή του συμπληρώματος έχει αναδειχθεί ως θεραπεία εκλογής, αλλά σε περιπτώσεις όπου αυτή η προσέγγιση είναι αναποτελεσματική, η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επικουρική στρατηγική (Jodele et al., 2013; Young, Pallas and Knovich, 2021). Η πλασμαφαίρεση εκτός από ανοσοκαταστολή έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει επιτυχία στην πρόκληση ύφεσης υποτροπιάζουσας αυτοάνοσης νόσου σε ένα επιτυχώς μεταμοσχευμένο μόσχευμα (Lanaret et al., 2021; Uffing et al., 2020).

3.5.6.2 Τι δεν είναι γνωστό

- **Ποια είναι τα ιδανικά πρωτόκολλα πλασμαφαίρεσης πριν και μετά τη μεταμόσχευση;**

Η πλασμαφαίρεση περιλαμβάνεται ως πρότυπο φροντίδας σε πολλά πρωτόκολλα πριν και μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, η καλύτερη συχνότητα, χρόνος έναρξης, δοσολογία και μέθοδος παραμένουν ασαφείς λόγω έλλειψης τυποποίησης στην κλινική πρακτική και σε ελεγχόμενες δοκιμές (David et al., 2023).

- **Όλες οι απορρίψεις που προκαλούνται από αντισώματα (Antibody – Mediated Rejections, AMR) είναι ίδιες ή υπάρχει ιεραρχία κλινικής σημασίας ορισμένων DSA που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση εξατομικευμένων στρατηγικών πλασμαφαίρεσης;**

Η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ της κυτταρικής (με τη μεσολάβηση των T – κυττάρων) και της χυμικής απόρριψης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο (Nakamura and Shirouzu, 2021). Οι υποκείμενοι λόγοι για την έλλειψη ανθεκτικότητας της πλασμαφαίρεσης δεν είναι σαφείς και μια συστηματική ιστολογική ανάλυση μπορεί να προσφέρει πρόσθετες ενδείξεις για την ομαδοποίηση των ασθενών με AMR βάσει φαινοτύπου ιστού για την αποφυγή της περιττής χρήσης της θεραπείας πλασμαφαίρεσης. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αντισωμάτων και της εμφάνισης ανοσολογικών φαινομένων, όπως η AMR, δεν είναι απλή. Δεν είναι γνωστό εάν ο κίνδυνος είναι γραμμικός ή εάν πρόσθετοι παράγοντες παίζουν σωρευτικό ρόλο. Ως εκ τούτου, ο στόχος της πλασμαφαίρεσης σε αυτό το πλαίσιο παραμένει ανοιχτός προς συζήτηση. Με άλλα λόγια, δεν είναι σαφές εάν οι συγκεντρώσεις των DSAs και οι κατηγορίες HLA (τύπου 1 έναντι τύπου 2) μπορούν να καθορίσουν την ένταση και τη διάρκεια των θεραπειών πλασμαφαίρεσης (David et al., 2023).

Επίλογος

Όπως τονίζεται στην παρούσα εργασία, υπάρχουν πολλοί υποσχόμενοι τομείς με ισχυρές ενδείξεις για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης, αλλά τα περισσότερα από τα στοιχεία που υποδηλώνουν μια πιθανότητα οφέλους στο πλαίσιο των διερευνητικών ενδείξεων προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων, μικρές σειρές περιπτώσεων και αναδρομικά ή μη – ελεγχόμενα προοπτικά δεδομένα. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για δοκιμές που να δικαιολογούν την κλινική εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης σε διάφορα περιβάλλοντα. Ωστόσο, δεδομένης της χαμηλής συχνότητα εμφάνισης ορισμένων από των ασθενειών που συζητήθηκαν στην εργασία, οι μελλοντικές δοκιμές θα καταστούν εφικτές μόνο με ομαδική προσπάθεια και διεθνή συνεργασία. Επίσης, υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις και αβεβαιότητες ως προς τη δοσολογία και το χρονοδιάγραμμα.

Απαιτούνται τόσο μελέτες παρατήρησης όσο και μελέτες παρέμβασης για τον προσδιορισμό διαφόρων παραμέτρων (δηλαδή, απεικόνιση και βιοδείκτες) για τον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν από την πλασμαφαίρεση και ασθενών που μπορεί να τους βλάψει. Παράλληλα, απαιτείται η ανάπτυξη αξιόπιστων κριτηρίων διακοπής της θεραπείας. Η ανάπτυξη ενός μητρώου πλασμαφαίρεσης θα διευκόλυνε την καλύτερη κατανόηση των προκλήσεων σε πιο σπάνιες καταστάσεις, τονίζοντας ενδεχομένως τυχόν διαφορές με βάση τα δημογραφικά στοιχεία.

Η διαχρονική συλλογή βιο – τραπεζικών δεδομένων θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάλυση της επίδρασης της πλασμαφαίρεσης στις ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή. Σχετικά με την ταυτόχρονη αφαίρεση των κυκλοφορούντων βιοδεικτών, απαιτούνται εναλλακτικά εργαλεία για την αξιολόγηση της επίλυσης της μόλυνσης μαζί με αλλαγές που οφείλονται στην πλασμαφαίρεση στις χυμικές φλεγμονώδεις παραμέτρους (όπως CRP ή PCT).

Η παρακολούθηση των θεραπευτικών φαρμάκων παράλληλα με προσδιορισμό των επιπέδων αντιβιοτικών και άλλων απαραίτητων φαρμάκων πριν και μετά τη θεραπεία, θα μπορούσε να προσφέρει νέες φαρμακοκινητικές γνώσεις, ειδικά για φάρμακα που είναι απαραίτητα για τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, όπως για παράδειγμα, ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα και αντιμικροβιακοί παράγοντες. Ως εκ τούτου, ουσιαστικός στόχος

είναι η χρήση αυτών των πληροφοριών για την ανάπτυξη ενός απλού εργαλείου υποστήριξης των κλινικών ιατρών στην πρόβλεψη της επίδρασης της πλασμαφαίρεσης στα επίπεδα φαρμάκων σε μεμονωμένους ασθενείς.

Επίσης, θα πρέπει να ενθαρρυνθεί η πιο συστηματική πολυκεντρική τυποποιημένη συλλογή δεδομένων για την εκτίμηση του κινδύνου για αλλεργικές αντιδράσεις, με στόχο την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, τον ασθενή και την επιλογή του υγρού υποκατάστασης, την αντιπηκτική αγωγή και το εξωσωματικό κύκλωμα, μεταξύ άλλων. Οι συγκρίσεις των διαφόρων τύπων πλάσματος μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες για την κατανόηση της ανοσολογικής βάσης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, απαιτούνται προοπτικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του υγρού υποκατάστασης (αλβουμίνη έναντι πλάσμα) και της χρήσης αντιπηκτικής αγωγής σε αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, με στόχο τον καθορισμό συγκεκριμένων προληπτικών στρατηγικών σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου.

Δύο πολυκεντρικές δοκιμές σήψης τόσο στην Ευρώπη όσο και στον Καναδά (NCT05093075) θα πραγματοποιηθούν το 2023 διερευνώντας τον ρόλο της πλασμαφαίρεσης σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Από την άλλη πλευρά, σύνδρομα με μικρότερη ετερογένεια από την σήψη, όπως για παράδειγμα το CRS, είναι πιο εύκολο να μελετηθούν. Ιδιαίτερα, στη νευρολογική εντατική φροντίδα όπου έχει επιταχυνθεί η ανακάλυψη νέων χαρακτηριστικών αντισωμάτων, αναμένεται μια προοδευτική αύξηση του αριθμού των κλινικών εφαρμογών της πλασμαφαίρεσης, αλλά θα χρειαστούν περαιτέρω καθοδήγηση από κλινικές δοκιμές. Εκτός από τον γνωστό ρόλο της εφαρμογής του πλάσματος σε ασθενείς με τραύματα, η πλασμαφαίρεση δεν έχει ποτέ αξιολογηθεί στο πλαίσιο ανεπάρκειας οργάνων που σχετίζεται με τραύμα, ανοίγοντας δρόμο σε νέες προσεγγίσεις. Αντίθετα, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στον τομέα της αυτοανοσίας και της μεταμόσχευσης φαίνεται πιο εδραιωμένος, αλλά τα στοιχεία δεν είναι πολύ ισχυρότερα. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να περιλαμβάνουν τις απόψεις των ασθενών για να διασφαλιστούν στρατηγικές με επίκεντρο τον ασθενή και να αξιολογηθούν σχέσεις οφέλους – κινδύνου.

Βιβλιογραφία

- Alexander JW, First MR, Majeski JA, et al. (1984). The late adverse effect of splenectomy on patient survival following cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 37, 467–470
- Altobelli C, Anastasio P, Cerrone A, et al. (2023). Therapeutic Plasmapheresis: a revision of literature. *Kidney Blood Press Res*. 48, 66–78
- Amorosi E and Ultman J (1966). Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 45, 139.
- Anón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, et al. (2010). Transfusion-related acute lung injury. *Med Intensiva*. 34, 139-49
- Asakura H (2014). Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2, 20
- Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, et al. (2019). Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med* 45, 1518–1539
- Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, et al. (2012). LDL-apheresis technical and clinical aspects. *Scientific World Journal*. 2012, 314283
- Baron JM and Baron BW (2005). Thrombotic thrombocytopenic purpura and its look-alikes. *Clin Adv Hematol Oncol*. 3, 868–874.
- Bartolucci P, Brechignac S, Cohen P, et al. (2007). Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 16, 817–822
- Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, et al. (2005). Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial*. 9, 391-5.
- Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. (2022). Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 48, 1382–1396
- Bensinger WI, Buckner CD, Thomas ED, Clift RA (1982). ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation*. 33, 427–429.

Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P (2010). Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss a prospective, randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 120(4), 800–807.

Bier M, Beavers CD, Merriman WG, et al. (1970). Selective plasmapheresis in dogs for delay of heterograft response. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 16, 325–333.

Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. (2018). Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89, 346–351

Brunner J, Kern PM, Gaip US, et al. (2005). The low-throughput protein A adsorber an immune modulatory device Hypothesis for the mechanism of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 15(1), 9–18.

Bukowski RM, King JW and Hewlett JS (1977). Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 50, 413–417.

Busnach G and Passalacqua S (2000). Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida per l'aferesi terapeutica in Nefrologia. *G It Nefrol*. 17(4), 433–9.

Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al. (2009). Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant*. 9, 1081–1086.

Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. (2016). Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: predictors of respiratory failure and clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 68, 1467–1476

Chevret S, Hughes RA and Annane D (2017). Plasma exchange for Guillain–Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD001798

Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al. (1995). Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 10, 171–177

Clark WF, Huang SS, Walsh MW, et al. (2016). Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int*. 90(5), 974–984.

Clark WF, Rock G, Barth D, et al. (2015). A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Br J Haematol.* 170, 208–217.

Coirier V, Lesouhaitier M, Reizine F, et al. (2022). Tolerance and complications of therapeutic plasma exchange by centrifugation: a single center experience. *J Clin Apher* 37, 54–64

Colvin RB (2007). Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 18, 1046–1056.

Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. (2010). Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS ONE* 5, e10208

Cordoba JP, Larrarte C and Ruiz A (2013). Is anticoagulation required in plasmapheresis? A University Hospital Experience in Bogota, Colombia. *Transfus Apher Sci* 48, 301–305

Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, et al. (2012). Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 27, 4398–4403

Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. (2001). Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci* 25, 25–31

Cravedi P, Kopp JB and Remuzzi G (2013). Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant.* 13, 266–274.

Cui Z and Zhao MH (2011). Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol.* 7, 697–705

D’Agati VD, Kaskel FJ and Falk RJ (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 365, 2398–2411.

Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, et al. (2017). Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva.* 41(3), 174-187

David S, Bode C, Putensen C, et al. (2021). Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med* 47, 352–354

David S, Russell L, Castro P, van de Louw A, et al. (2023). Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. *Intensive Care Med Exp.* 8, 11(1):26.

de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. (2007). Chances of renal recovery for dialysis dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 18, 2189–2197

Dhantole L, Dubey A and Sonker A (2019). A study on factors influencing the hemostatic potential of fresh frozen plasma. *Asian J Transfus Sci* 13, 23–29

Farah M, Hildebrand AM, Huang S-H, et al. (2014). Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in 2014: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Oncol Hematol Rev.* 10, 82–89.

Feingold KR and Grunfeld C (2020). Lipoprotein apheresis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* South Dartmouth (Ma) Inc January 18, 2020.

Ferri C and Mascia MT (2006). Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 18, 54–63.

Froissart A, Veyradier A, Hié M, et al. (2015). Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: a success story. *Eur J Intern Med.* 26, 659–665.

Fuchs K, Rummeler S, Ries W, et al. (2022). Performance clinical effectiveness and safety of immunoadsorption in a wide range of indications. *Ther Apher Dial.* 26(1), 229–241

Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. (1998). von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *NEngl JMed.* 339, 1578–1584.

Gando S, Wada H, Thachil J, et al. (2013). Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost* 11, 826–835

Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. (2003). Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 90, 1360–1370

Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. (1955). Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 85, 905–909

George JN and Nester CM (2014). Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 371, 654–666.

George JN (2010). How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 116, 4060–4069.

Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. (2010). Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 10, 582–589.

Goldmann G, Marquardt N, Horneff S, et al. (2015). Treatment of minor severe acquired haemophilia. Is there a rationale for immunoadsorption? *Atheroscler Suppl.* 18, 74–79

Goto Y, Nakajima T, Suzuki T, et al. (2021). Evaluation of tacrolimus and mycophenolic acid removal by simultaneous continuous hemodiafiltration and plasma exchange in a lung transplant patient. *J Clin Pharm Ther* 46, 515–518

Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. (2013a). Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 83, 129–137.

Gou SJ, Yuan J, Wang C, et al. (2013b). Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8, 1884–1891

Greinacher A (2015). Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 373, 252–261

Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al. (2011). Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 378, 1166–1173

Gruen DS, Brown JB, Guyette FX, et al. (2020). Prehospital plasma is associated with distinct biomarker expression following injury. *JCI Insight.* 5(8), e135350

Harris ES, Meiselman HJ, Moriarty PM, et al. (2018). Therapeutic plasma exchange for the treatment of systemic sclerosis: a comprehensive review and analysis. *J Scleroderma Relat Disord* 3, 132–152

Hirano R and Hirata N (2017). Immunoadsorption using immusorba TR and PH. *Transfus Apher Sci.* 56(5), 661–665.

Hirano R, Namazuda K and Hirata N (2021). Double filtration plasmapheresis review of current clinical applications. *Ther Apher Dial.* 25(2), 145–151

Hirata N, Kuriyama T and Yamawaki N (2003). Immusorba TR and PH. *Ther Apher Dial.* 7(1), 85–90

Hodulik KL, Root AG, Ledbetter LS, Onwuemene OA (2019). Effects of therapeutic plasma exchange on anticoagulants in patients receiving therapeutic anticoagulation a systematic review. *Transfusion.* 59(5), 1870–1879

Hoshi K, Matsuda M, Ishikawa M, et al. (2004). Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 23, 252–255

Huang X, Wu J, Xiao Y, Zhang Y (2021). Timing of plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 48, 102709

Hübner F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E (2012). Immunoadsorption in dermatology. *Hautarzt*. 70(1), 51–63.

Ibrahim RB and Balogun RA (2012). Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial*. 25, 176-89

Ipe TS and Marques MB (2018). Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*. 58(Suppl 1), 580–9.

Jaruratanasirikul S, Neamrat P, Jullangkoon M, Samaeng M (2022). Impact of therapeutic plasma exchange on meropenem pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 42, 659–666

Jodele S, Laskin BL, Goebel J, et al. (2013). Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion* 53, 661–667

Johnson JP, Moore J, Austin HA 3rd, et al. (1985). Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)*. 64, 219–227

Kankirawatana S, Huang ST and Marques MB (2007). Continuous infusion of calcium gluconate in 5% albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 22, 265-9

Kaplan A (2012). Complications of apheresis. *Semin Dial*. 25, 152-8.

Kaplan AA (2008). Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 52, 1180-96.

Kashgary A, Sontrop JM, Li L, et al. (2016). The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol*. 29, 17(1), 104.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 9(suppl 3), S1–155.

Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, et al. (2020). Treatment and mortality of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critically ill patients: a systematic review with pooled analysis. *Crit Care Med* 48, e1137–e1146

Koball S, Hickstein H, Gloger M, et al. (2010). Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single pass albumin dialysis: a case report. *Artif Organs* 34, E55-58

Kohli R, Allen E, Platton S, et al. (2022). Effect on haemostasis of different replacement fluids during therapeutic plasma exchange—a comparative multicentre observational study. *J Clin Apher* 37, 534–543

Kremer Hovinga JA, Vesely SK, et al. (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 115, 1500–1511

Laird JH, Douglas K and Green R (2006). Heparin-induced thrombocytopenia type II: a rare but significant complication of plasma exchange. *J Clin Apher*. 21, 129-31.

Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, et al. (2021). Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: results of a nationwide study. *Am J Transplant* 21, 3021–3033

Lane SE, Watts R and Scott DG (2005). Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 7, 270–275.

Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. (2016). High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol* 64, 69–78

Lee T, Yang JJ, Kim S, et al. (2020). Risk management strategy for reducing therapeutic plasma exchange-related allergic reactions. *Allergy* 75, 962–965

Lemaire A, Parquet N, Galicier L, et al. (2017). Plasma exchange in the intensive care unit: technical aspects and complications. *J Clin Apher* 32, 405–412

Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD (2001). Long-term outcome of antglomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 134, 1033–1042.

Li H, Gao C, Lin L, et al. (2022). Pharmacokinetics of cefoperazone/sulbactam in critically ill thrombotic thrombocytopenic purpura patients undergoing therapeutic plasma exchange. *J Clin Pharm Ther* 47, 1232–1239

Liaw PC, Ito T, Iba T, et al. (2016). DAMP and DIC: the role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 30, 257–261

Linden K, Stewart IJ, Kreyer SF, et al. (2014). Extracorporeal blood purification in burns: a review. *Burns* 40, 1071–1078

Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, et al. (2012). Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 120, 440–448

Loupy A and Lefaucheur C (2018). Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med* 379, 1150–1160

Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y (2019). Complications of therapeutic plasma exchange: a retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine (Baltimore)* 98, e18308

Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, et al. (2007). 2005 International Apheresis Registry. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*. 11, 341-62

Malchesky PS (2001). Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Ther Apher*. 5, 270-82.

Mancini E and Santoro A (2012). Plasmapheresis in intensive care. *G Ital Nefrol*. 29(Suppl 54), S91–S102

Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E (2011). Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 922–936

Mariano M (2017). Apheresis techniques. *G Ital Nefrol*. 34(5), 73–88

Matsumoto H, Takeba J, Umakoshi K, et al. (2021). ADAMTS13 activity decreases in the early phase of trauma associated with coagulopathy and systemic inflammation: a prospective observational study. *Thromb J* 19, 17

McLeod BC (2002). An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 17(3), 124–32.

McLeod BC (2012). Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion (Paris)*. 1, 38S-44S.

Mineshima M (2017). Double filtration plasmapheresis determination of the optimal albumin concentration in the supplementation fluid. *Transfus Apher Sci.* 56(5), 654–656

Mokrzycki MH and Balogun RA (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *J Clin Apher.* 26, 243-8.

Mokrzycki MH and Kaplan AA (1994). Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis.* 23, 817-27

Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. (2011). Desensitization in HLA incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 365, 318–326.

Moreno-Duarte I, Cooter M, Onwuemene OA, et al. (2021). Clinical outcomes of cardiac surgery patients undergoing therapeutic plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia. *Vox Sang* 116, 217–224

Mortzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. (2016). Adverse events in apheresis an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 54(1), 2–15

Moschcowitz E (1925). An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med.* 36, 89–93

Mostafazadeh B, Gorbani A, Mogaddaspour M, KhoddamiVishteh HR (2017). The effect of plasmapheresis on treating disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by a *Hemiscorpius lepturus* (Gadim) sting. *Clin Toxicol (Phila)* 55, 902–907

Muller C, Perrin P, Faller B, et al. (2011). Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 15, 522–531

Nakamura T and Shirouzu T (2021). Antibody-mediated rejection and recurrent primary disease: two main obstacles in abdominal kidney, liver, and pancreas transplants. *J Clin Med.* 10(22), 5417

Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, et al. (2014). Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 18(1), 41–49

Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. (2010). Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5, 1218–1228.

Neff LP, Allman JM and Holmes JH (2010). The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in the setting of refractory burn shock. *Burns* 36, 372–378

Norda R, Stegmayr BG, Swedish Apheresis Group (2003). Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci.* 29, 159-66

Oji S and Nomura K (2017). Immunoadsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci.* 56(5), 671–676.

Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. (2014). Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 14, 1573–1580.

Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. (2016). Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med.* 374, 940–950.

Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A (2020). Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol* 20, 92–99

Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. (2019). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 34, 171–354

Petry J, Van Schil PE, Abrams P, Jorens PG (2004). Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 77, 1839–1841

Pham HP, Staley EM and Schwartz J (2019). Therapeutic plasma exchange - A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 58(3), 237-246

Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. (2011). Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus infected patients. *Autoimmun Rev.* 10, 444–454

Poller WC, Berger A, Dreger H, et al. (2017). Lipoprotein apheresis in patients with peripheral artery disease and lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia 2-year follow-up of a prospective single center study. *Atheroscler Suppl.* 30, 174–179

Ponticelli C and Glassock RJ (2010). Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5, 2363–2372.

Radhakrishnan J and Cattran DC (2012). The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int.* 82, 840–856

Raina R and Krishnappa V (2019). An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 34(10), 1655–1669

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. (2012). The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 379, 348–360

Ramunni A, Brescia P, Quaranta D, et al. (2007). Fibrinogen apheresis in the treatment of peripheral arterial disease. *Blood Purif.* 25(5–6), 404–410

Ramunni A, Petrarulo F, Grasso C, et al. (2013). Acute and chronic effects of therapeutic apheresis. *Atheroscler Suppl.* 14(1), 83–87

Ramunni A (2006). Una chiacchierata sull'aferesi terapeutica. *Nuova Bios.* 1–120.

Redant S, De Bels D, Ismaili K, Honoré PM (2021). Membrane-based therapeutic plasma exchange in intensive care. *Blood Purif.* 50(3), 290–297

Reeves HM and Winters JL (2014). The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol.* 164(3), 342–351

Reverberi R and Reverberi L (2007). Removal kinetics of therapeutic apheresis. *Blood Transfus* 5, 164–174

Roberts DM, Jiang SH and Chadban SJ (2012). The treatment of acute antibody mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation.* 94, 775–783.

Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 325, 393–397

Rockx MA and Clark WF (2010). Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 42, 247–251

Rossi D, Zanatta E, Marson P, et al. (2017). How I treat patients with systemic sclerosis in clinical practice. *Autoimmun Rev* 16, 1024–1028

Rostaing L, Allal A, del Bello A, et al. (2016). Treatment of large plasma volumes using specific immunoadsorption to desensitize ABO-incompatible kidney-transplant candidates. *J Nephropathol.* (3), 90–97.

Rostaing LP and Malvezzi P (2016). HLA-incompatible kidney transplantation—worth the risk? *N Engl J Med.* 374, 982–984

Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P (2008). Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 20, 23–28

Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP (2007). Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford).* 46, 1234–1242.

Sadeghi M, Daniel V, Wang H, et al. (2013). Plasmapheresis adjusts inflammatory responses in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 95, 1021–1029

Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. (2014). Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 29, 148–167

Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. (1986). Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–4. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 292, 301–304

Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. (2020). Recommended treatment for antibody mediated rejection after kidney transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 104, 911–922

Schirmer M, Kumar V, Netea MG, Xavier RJ (2018). The causes and consequences of variation in human cytokine production in health. *Curr Opin Immunol* 54, 50–58

Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. (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. *J Clin Apher* 31, 149–162

Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. (2013). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 28, 145–284

Scully M and Goodship T (2014). How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 164, 759–766.

Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 158, 323–335.

Senf R, Klingel R, Kurz S, et al. (2004). Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. *Int J Artif Organs.* (8), 717–722.

Shariatmadar S, Nassiri M and Vincek V (2005). Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 79, 83–88

Shunkwiler SM, Pham HP, Wool G, et al. (2018). The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: a concise review. *J Clin Apher* 33, 371–379

Singh N, Pirsch J and Samaniego M (2009). Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 23, 34–46.

Sirangelo I, Borriello M, Liccardo M, et al. (2021). Hydroxytyrosol selectively affects non – enzymatic glycation in human insulin and protects by AGEs cytotoxicity. *Antioxidants*. 10(7), 1127

Slapak M, Naik RB and Lee HA (1981). Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation*. 31, 4–7

Soares Ferreira Junior A, Boyle SH, Kuchibhatla M, Onwuemene OA (2022b). Bleeding outcomes of inpatients receiving therapeutic plasma exchange: a propensity-matched analysis of the National Inpatient Sample. *Transfusion* 62, 386–395

Soares Ferreira Junior A, Hodulik K, Barton KD, Onwuemene OA (2022a). Hemostatic effects of therapeutic plasma exchange: a concise review. *J Clin Apher* 37, 292–312

Soltesz P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, et al. (2002). Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 35, 51–56

Stahl K, Bikker R, Seeliger B, et al. (2021). Effect of therapeutic plasma exchange on immunoglobulin deficiency in early and severe septic shock. *J Intensive Care Med* 36, 1491–1497

Stahl K, Seeliger B, David S, Schmidt J (2020). What is evidence-based in the treatment of sepsis? *Internist (Berl)* 61, 1238–1248

Stahl K, Wand P, Seeliger B, et al. (2022). Clinical and bio chemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. *Crit Care* 26, 134

Straat M, Muller MC, Meijers JC, et al. (2015). Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care* 19, 163

Stramer SL (2007). Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 131, 702-7.

Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, et al. (2009). Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol* 28, 347–350

Tani N, Nakamura K, Sumida K, et al. (2019). An immunocompetent case of *Capnocytophaga canimorsus* infection complicated by secondary thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *Intern Med* 58, 3479–3482

Thompson G and Parhofer KG (2019). Current role of lipoprotein apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 21(7), 26

Thompson GR (2003). LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 167, 1–13.

Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al. (2008). The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion*. 48, 2453–2460.

Trachtman R, Sran SS and Trachtman H (2015). Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 30, 1793–1802

Tsai HM and Lian EC (1998). Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 339, 1585–1594.

Tutarel O, Golla P, Beutel G, et al. (2012). Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS ONE* 7, e38573

Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, et al. (2020). Recurrence of FSGS after kidney transplantation in adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 15, 247–256

van Buuren F, Kreickmann S, Horstkotte D, et al. (2012). HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease efficacy and adverse events after 8, 500 procedures. *Clin Res Cardiol Suppl*. 7(Suppl 1), 24–30

Vinai M, Waber P and Seikaly MG (2010). Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transpl*. 14, 314–325.

Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. (2013). Long-term follow-up of patients with severe ANCA associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 84, 397–402.

Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. (2011). Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 57, 566–574.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. (2013). Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 14, 73

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. (2020). Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 382, 622–631

Ward DM (2011). Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apher* 26, 230–238

Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, et al. (2004). Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant.* 4, 561–568

Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. (2007). Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 66, 222–227.

Weber AL, Pape T, Zender S, et al. (2022). Therapeutic plasma exchange in patients with acute pancreatitis associated refractory shock and multi-organ failure. *J Crit Care* 72, 154139

Weiss N (2012). A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial.* 25(2), 220–227

Wendel Garcia PD, Hilty MP, Held U, et al. (2021). Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock. *Intensive Care Med* 47, 1334–1336

Weng J, Chen M, Fang D, et al. (2021). Therapeutic plasma exchange protects patients with sepsis associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function. *Clin Appl Thromb Hemost* 27, 10760296211053312

Wild C, Mathis S, Guba B, Gartlehner G (2009). Rheopheresis for age-related macular degeneration. *Ophthalmologie.* 106(2), 127–132

Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, et al. (2021). Therapeutic plasma exchange in pregnancy a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 260, 29–36

Xiao X, He X, Li Q, et al. (2019). Plasma exchange can be an alternative therapeutic modality for severe cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor-T cell infusion: a case report. *Clin Cancer Res* 25, 29–34

Yamaji K (2017). Immunoabsorption for collagen and rheumatic diseases. *Transfus Apher Sci* 56(5), 666–670.

Yeh JH, Wang SH, Chien PJ, et al. (2009). Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 16, 1318–1322

Young JA, Pallas CR, Knovich MA (2021). Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 56, 1805–1817

Zachary AA and Leffell MS (2014). Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev* 258, 183–207

Zachary AA, Montgomery RA, Jordan SC, et al. (2007). 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on understanding antibodies in transplantation. *Tissue Antigens*. 69(suppl 1), 160–173

Zanatta E, Cozzi M, Marson P, Cozzi F (2019). The role of plasma exchange in the management of autoimmune disorders. *Br J Haematol* 186, 207–219

Zrimsek M and MarnPernat A (2021). Hemostasis assessment with standard coagulation tests and rotational thromboelastometry (ROTEM) during therapeutic plasma exchange treatment. *Clin Nephrol* 96, 96–100