



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: «Η χρήση της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου. Μελέτη αναδρομική»

Παυλάρα Π. Αθηνά

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

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

Λάρισα, Μάιος 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



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

TITLE: “The use of plasmapheresis in patients with nephrological, neurological and hematological diseases and the response of patients to it, regarding the course and progression of the disease. Retrospective study”

Pavlara P. Athina

Examination committee:

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

Larissa, May 2024



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

(άρθρο 8 Ν.1599/1986)

Η ακρίβεια των στοιχείων που υποβάλλονται με αυτή τη δήλωση μπορεί να ελεγχθεί με βάση το αρχείο άλλων υπηρεσιών (άρθρο 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986)

ΠΡΟΣ ⁽¹⁾ :	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ								
Ο – Η Όνομα:	ΑΘΗΝΑ		Επώνυμο:	ΠΑΥΛΑΡΑ					
Όνομα και Επώνυμο Πατέρα:	ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΑΥΛΑΡΑΣ								
Όνομα και Επώνυμο Μητέρας:	ΕΛΠΙΔΑ ΠΑΥΛΑΡΑ								
Ημερομηνία γέννησης ⁽²⁾ :	[Redacted]								
Τόπος Γέννησης:	[Redacted]		(Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων)						
Αριθμός Δελτίου Ταυτότητας:	[Redacted]		Τηλ:	[Redacted]					
Τόπος Κατοικίας:	[Redacted]		Οδός:	-----		Αριθ:	----	ΤΚ:	[Redacted]
Αρ. Τηλεομοιοτύπου (Fax):	-----		Δ/ση Ηλεκτρ. Ταχυδρομείου (Email):	athinapaulara@gmail.com					

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽³⁾, που προβλέπονται από τις διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στο σύνολο της εργασίας. Επίσης έχω αναφέρει τις πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επιπροσθέτως, βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών με τίτλο «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα», του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. (4)

Ημερομηνία: 10/5/2024

Η Δηλούσα

ΠΑΥΛΑΡΑ ΑΘΗΝΑ

(Υπογραφή)

(1) Αναγράφεται από τον ενδιαφερόμενο πολίτη ή Αρχή ή η Υπηρεσία του δημόσιου τομέα, που απευθύνεται η αίτηση.

(2) Αναγράφεται ολογράφως.

(3) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

(4) Σε περίπτωση αντεπίκλησης χωριστή δήλωση συνεχίζεται στην πίσω όψη της και υπογράφεται από τον δηλούντα ή την δηλούσα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange / TPE) είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που ενδείκνυται κυρίως στη θεραπεία ανοσιακών παθήσεων νεφρολογικών, νευρολογικών και αιματολογικών ασθενών. Χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμής θεραπεία μόνη της ή συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα καθώς και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Σκοπός: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της διαδικασίας TPE σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και το νόσημα.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση των θεραπειών ανταλλαγής πλάσματος (TPE) σε χρονική περίοδο τεσσάρων ετών και τριών μηνών, από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Σεπτέμβριο του 2023 στο Τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, στην Ελλάδα, στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν δεδομένα από 100 ασθενείς.

Αποτελέσματα: Σαράντα ασθενείς είχαν νευρολογικά νοσήματα, από τους οποίους 17 σκλήρυνση κατά πλάκας. Στα αιματολογικά το κύριο νόσημα ήταν η TTP (26 ασθενείς επί συνόλου 29), ενώ 31 ασθενείς είχαν νεφρολογικά νοσήματα, από τους οποίους αγγειίτιδα είχαν 22. Μία υποτροπή εμφάνισαν 9 ασθενείς (14,1%), δεύτερη υποτροπή 2 ασθενείς (3,1%) και 3^η υποτροπή 1 ασθενής (1,6%). Η διάμεση τιμή των πλασμαφαιρέσεων (συνολικά) ήταν 7, με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5-10 και μέγιστο τις 45. Μία ασθενής της ΜΕΘ με TTP υπεβλήθη σε 25 συνεδρίες αιμοκαθάρσεως (με έκβαση θάνατος). Όσον αφορά τα νεφρολογικά περιστατικά, από τους 31 ασθενείς, 18 χρειάστηκαν παράλληλες συνεδρίες με αιμοκάθαρση και από αυτούς 6 ασθενείς εντάχθηκαν σε πρόγραμμα διαλείπουσας αιμοκάθαρσης. Στους νεφρολογικούς ασθενείς σημειώθηκαν 7 θάνατοι σε σύνολο 31 ασθενών (22,5%), έναντι 3/69 ασθενείς στα υπόλοιπα νοσήματα (4,3%), διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,034$). Στις αγγειίτιδες η έκβαση ήταν δυσμενέστερη, αφού σημειώθηκαν 6 θάνατοι επί συνόλου 22 ασθενών (27,2% αθροιστικά), σε αντίθεση με τους 4 θανάτους στους υπόλοιπους ασθενείς (ποσοστό 5,1%), διαφορά σημαντική, $p=0,011$. Στη ΜΕΘ νοσηλεύτηκαν 15 ασθενείς. Στους 7 ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση, στους 4 η κατάστασή τους παρέμεινε αμετάβλητη και σημειώθηκαν και 4 θάνατοι. Η βελτίωση στα νεφρολογικά περιστατικά

έφτασε το 58,1%, στα νευρολογικά το 62,5%, ενώ στα αιματολογικά περιορίστηκε στο 48,3%.

Συμπέρασμα: Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την καθιερωμένη πρακτική της πλασμαφαίρεσης ως αποτελεσματικού μέσου για τη θεραπεία της TTP, καθώς και για την αντιμετώπιση ορισμένων νευρολογικών ασθενειών και επιλεγμένων περιπτώσεων αγγειίτιδας με νεφρική συμμετοχή. Προτείνεται η συστηματική καταγραφή και παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε TPE, ώστε να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: Πλασμαφαίρεση, Ανταλλαγή πλάσματος, Έκβαση, Αποτελεσματικότητα, Ανοσιακές διαταραχές, Αιμοκάθαρση

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is a therapeutic approach that is mainly indicated for the treatment of immune diseases in nephrological, neurological and hematological patients. It is used as a first-line treatment, alone or in combination with other treatment regimens, as well as second line treatment.

Aim: It was to investigate the effectiveness of TPE treatment and its relationship with gender, age and disease.

Methodology: A retrospective analysis of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) was performed over a period of four years and three months, from June 2019 to September 2023 at the Larissa University General Hospital, Greece, Artificial Kidney Unit and Intensive Care Unit. Data from 100 patients were included in the study.

Results: Forty patients had neurological diseases, of which 17 had multiple sclerosis. Among hematological disorders, the main disease was TTP (26 patients out of a total of 29), while 31 patients had nephrological diseases, of which 22 had vasculitis. One relapse occurred in 9 patients (14.1%), a second relapse in 2 patients (3.1 %) and a 3rd one recurrence 1 patient (1.6%). The median value of TPE (total) was 7, with an interquartile range of 5-10 and a maximum of 45. One ICU patient with TTP underwent 25 dialysis sessions (outcome: death). Regarding nephrological patients, of the 31 patients, 18 required simultaneous dialysis sessions and of these 6 patients entered an intermittent dialysis program. In nephrological patients there were 7 deaths in a total of 31 patients (22.5%), against 3/69 patients in the other disease categories (4.3%), a statistically significant difference ($p=0.034$). In vasculitis, the outcome was unfavorable, since there were 6 deaths out of a total of 22 patients (27.2% cumulative), in contrast to the 4 deaths in the remaining patients (5.1% rate), a significant difference, $p=0.011$. Fifteen 15 patients were hospitalized in the ICU. Improvement was noted in 7 patients, in 4 their condition remained unchanged, while 4 deaths also occurred. The improvement in nephrological patients reached 58.1%, in neurological 62.5%, while in hematological patients it was limited to 48.3%.

Conclusion: Despite study limitations, our findings support the established practice of plasma exchange as an effective practice for treating TTP and certain neurological diseases as well as for selective vasculitis cases with renal involvement. Systematic

recording and monitoring of patients undergoing TPE is recommended, for definite conclusions to be drawn.

Key words: Plasmapheresis, Plasma exchange, Outcome, Efficacy, Immune disorders, Dialysis

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, κ. Ελευθεριάδη Θεόδωρο, για τη στήριξη, την ενημέρωση και την καθοδήγησή του στο ερευνητικό πρωτόκολλο, καθώς και τις πολύτιμες διευκρινήσεις που μου πρόσφερε με τις γνώσεις και την εμπειρία του κατά την διάρκεια της συγγραφής και διεκπεραίωσης της παρούσας μελέτης. Η εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου, με τιμά ιδιαιτέρως.

Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή κ. Στεφανίδη Ιωάννη για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το μεταπτυχιακό πρόγραμμα Ειδίκευση στη Νεφρολογική Φροντίδα, καθώς και όλους τους καθηγητές, οι οποίοι με βοήθησαν να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου πάνω στο αντικείμενο της Νεφρολογίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον σύζυγό μου και τους δύο γιους μου, για τη συμπαράσταση, την κατανόηση, αλλά και την ψυχολογική στήριξη που μου παρείχαν, κατά την διάρκεια της φοίτησής μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το επιστημονικό συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για την έγκριση που μου χορήγησε για τη συλλογή δεδομένων προς εκπόνηση της αναδρομικής μελέτης στα πλαίσια της διπλωματικής μου.

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

ABO	Σύστημα ομάδων αίματος
ANCA	Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων
ASFA	Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης
AVF	Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο
AVG	Αρτηριοφλεβικό μόσχευμα
CF	Κρυοδιήθηση
CV	Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα
DFPP	Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης
ESKD	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου
FFP	Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
HUS	Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
aHUS	Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
HSA	Ανθρώπινη λευκωματίνη ορού
IA	Ανοσοπροσρόφηση
MPS	Διαχωρισμός πλάσματος μεμβράνης
PA	Προσρόφηση
PE	Ανταλλαγή πλάσματος
PP	Πλασμαφαίρεση
SePE	Επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος
TA	Θεραπευτική αφαίρεση
TPE	Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος
cTPE	Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος με φυγόκεντρο
mTPE	Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος με μεμβράνη
TTP	Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα
ΚΦΚ	Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
MTN	Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
ΣΚΠ	Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	iv
ABSTRACT	vi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ	3
1. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	3
1.1 Πλασμαφαίρεση	3
1.2 Ενδείξεις πλασμαφαίρεσης.....	13
1.3 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης	18
1.4 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης.....	19
1.4.1 Πρόληψη – Αντιμετώπιση επιπλοκών.....	21
1.4.1.1 Δείκτες προς παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης.....	24
2. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	26
ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ	26
2.1 Εισαγωγή	26
2.2 Μελέτες ανασκόπησης	26
2.3 Ερευνητικό κενό	33
ΕΡΕΥΝΑ ΠΕΔΙΟΥ.....	34
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	34
3.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα	34
3.2 Δείγμα και διαδικασία της έρευνας	34
3.3 Ερευνητικά εργαλεία	35
3.4 Δεοντολογία.....	35
3.5 Στατιστική ανάλυση	35
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	36
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	54
5.1 Περιορισμοί έρευνας	60
5.2 Μελλοντικές ερευνητικές προτάσεις.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	64
<i>Ευρετήριο εικόνων</i>	<i>76</i>

<i>Ευρετήριο διαγραμμάτων</i>	<i>76</i>
<i>Ευρετήριο Γραφημάτων</i>	<i>76</i>
<i>Ευρετήριο πινάκων</i>	<i>77</i>
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange / TPE) είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που διεξάγεται με εξωσωματική διαδικασία κατά την οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω ενός μηχανήματος σε ειδικό φίλτρο διαχωρισμού πλάσματος και αφορά την αφαίρεση πλάσματος και παθολογικών στοιχείων του αίματος, όπως ορισμένα αντισώματα ή ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία επιτίθενται στον ίδιο τον οργανισμό και προκαλούν τα κλινικά συμπτώματα (Bobati & Naik 2017). Στην TPE γίνεται αντικατάσταση του πλάσματος που αφαιρείται, με πλάσμα δότη ή λευκωματίνη και κρυσταλλοειδή υγρά (N/S 0,9%), για τη διατήρηση του ενδοαγγειακού διαμερίσματος. Το 1952 η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά για πρώτη φορά στον έλεγχο υπεργλοιότητας του πλάσματος σε έναν ασθενή που έπασχε από πολλαπλό μυέλωμα. Σήμερα, στην εποχή της τεχνολογίας, υπάρχει αρκετά διαθέσιμος σύγχρονος εξοπλισμός, με πολλά αναβαθμισμένα μηχανήματα αφαίρεσης τα οποία στοχεύουν στη δυνατότερη επιλεκτική αφαίρεση των παθολογικών στοιχείων του αίματος, με αποτέλεσμα η θεραπευτική αφαίρεση να έχει σημειώσει μια πραγματική επανάσταση τα τελευταία χρόνια με τεράστια βελτίωση στους ασθενείς με διάφορα νοσήματα. Ενδείκνυται κυρίως στη θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων νεφρολογικών, νευρολογικών και αιματολογικών ασθενών, όπου επικεντρώνεται και η παρούσα μελέτη και αποτελεί μια σύγχρονη και σχετικά ασφαλή θεραπεία σε έμπειρα χέρια, που μπορεί να σώσει ζωές. Χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμής θεραπεία μόνη της ή συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα καθώς και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Η παρούσα έρευνα απεικονίζει την εμπειρία μας στη χρήση της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος (TPE) και αποτελεί μία αναδρομική ανάλυση δεδομένων των ασθενών με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας που υπεβλήθησαν σε θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, όπου διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Ειδικότερα, μελετήθηκε η σχέση της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης με το φύλο, την ηλικία και το νόσημα.



Εικόνα 1. Πλασμαφαίρεση με ημιδιαπερατή μεμβράνη (Αρχείο MTN, ΠΓΝ Λάρισας)

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1.1 Πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση είναι μία διαδικασία αφαίρεσης, επιστροφής ή ανταλλαγής του πλάσματος του αίματος ή των συστατικών του από και προς την κυκλοφορία του αίματος (Schwartz et al, 2013). Πρόκειται επομένως για μια εξωσωματική θεραπεία, η οποία έχει σχεδιαστεί με τρόπο που αποσκοπεί στην απομάκρυνση ουσιών μεγαλομοριακού βάρους ($>15000D$), όπως ανοσοσυμπλέγματα, παθογόνα αυτοαντισώματα, κρυοσφαιρίνες, ελαφριές αλυσίδες μυελώματος, ενδοτοξίνη και λιποπρωτεΐνες που περιέχουν χοληστερόλη καθώς και στην αντικατάσταση ανεπαρκών συστατικών του πλάσματος, όπως η ADAMTS13 στην TTP (Zheng et al, 2004). Στη θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος [Therapeutic Plasma Exchange (TPE)], το πλάσμα διαχωρίζεται από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος, απορρίπτεται και αντικαθίσταται με κολλοειδές (λευκωματίνη), συνδυασμό κρυσταλλοειδούς και κολλοειδούς, ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε ίσο όγκο με το πλάσμα που αφαιρέθηκε ώστε να αποφευχθεί η αιμοδυναμική αστάθεια. Ο όγκος πλάσματος που αφαιρείται είναι 1-1,5 φορές ο όγκος πλάσματος του ασθενούς, ανάλογα με την κατάσταση και τη σοβαρότητα. Ο εκτιμώμενος όγκος πλάσματος είναι $(L) = 0,07 \text{ (σύνολο)} \times \text{βάρος (kg)} \times (1 - \text{αιματοκρίτης})$. Π.χ., για 70 kg ασθενή με αιματοκρίτη 35% ο υπολογισμός θα ήταν: $0,07 \times 70 \text{ kg} \times (1 - 0,35)$ (Ranganathan & John, 2019). Οι συνεδρίες της πλασμαφαίρεσης πραγματοποιούνται συνήθως καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα. Η διάρκεια της συνεδρίας είναι περίπου 2,5 – 3 ώρες και η συχνότητα και ο αριθμός των συνεδριών TPE εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά της παθολογικής ουσίας και τον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική βελτίωση (Cervantes et al, 2023).

Η αποτελεσματικότητα της TPE εξαρτάται από τον όγκο του πλάσματος (PV) που αφαιρείται σε σχέση με το συνολικό PV του ασθενούς, την κατανομή της παθολογικής ουσίας που πρόκειται να αφαιρεθεί μεταξύ του ενδοαγγειακού και του εξωαγγειακού χώρου και τον ρυθμό σύνθεσης και ισορροπίας αυτής της ουσίας μεταξύ των διαμερισμάτων. Μία ανταλλαγή όγκου ισοδυναμεί με το 65% του αρχικού συστατικού

που αφαιρέθηκε από τον ενδοαγγειακό χώρο, το 1,5 PV περίπου στο 75% και περίπου το 85% επιτυγχάνεται με 2 ανταλλαγές PV (Bobati & Naik, 2017). Η διαδικασία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης χρησιμοποιείται ως πρωτογενής μονοθεραπεία ή δευτερεύουσα θεραπεία συμπληρωματική με τη συμβατή θεραπεία σε διάφορες απειλητικές για τη ζωή ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του ανοσοποιητικού συστήματος (Kaplan, 2008 / Janssens & Wakelin, 2018 / Dogra et al, 2020). Διακρίνονται τρεις γενικοί τύποι πλασμαφαίρεσης: η αυτόλογη, η ανταλλαγή και η δωρεά πλάσματος.

Στην ιστορική αναδρομή της πλασμαφαίρεσης, η λέξη “apheresis” που προέρχεται από την ελληνική λέξη «αφαίρεση», χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Abel, Rowntree and Turner το 1914 οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που προσπάθησαν να αφαιρέσουν πλάσμα σε ουραιμικούς σκύλους και από τότε ο όρος επικράτησε διεθνώς (Hamblin, 1998). Το 1952 η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά για πρώτη φορά για τον έλεγχο υπεργλοιοτίας του πλάσματος σε έναν ασθενή που έπασχε από πολλαπλό μυέλωμα. Ο Michael Rubinstein ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε την πλασμαφαίρεση για τη θεραπεία μιας νόσου του ανοσοποιητικού, όταν έσωσε τη ζωή ενός εφήβου με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) στο Cedars of Lebanon Hospital στο Λος Άντζελες το 1959 (Rubinstein et al, 1959). Μόλις το 1970 άρχισαν να χρησιμοποιούν την πλασμαφαίρεση για θεραπευτικούς σκοπούς. Δέκα χρόνια αργότερα, το 1980 εμφανίσθηκε στην ελληνική ιατρική κοινότητα. Στην Ελλάδα άρχισε να χρησιμοποιείται σποραδικά ήδη από το 1987, αρχικά στις αιμοδοσίες για τη συλλογή παραγώγων αίματος από υγιείς δότες, αλλά και σε αιματολογικά και νεφρολογικά τμήματα, θεραπευτικά, για την αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων. Πλέον, η Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπευτική μέθοδος για αρκετές ομάδες ασθενειών, όπου εμπλέκονται αρκετές ιατρικές ειδικότητες (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, 2005).

Ο διαχωρισμός του πλάσματος από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος μπορεί να επιτευχθεί με δύο διαφορετικές τεχνικές: είτε με **φυγοκέντρηση** (cTPE), είτε με **διαχωρισμό μεμβράνης** (mTPE) που χρησιμοποιείται από το 1978 (Janssens & Wakelin, 2018). Και οι δύο τεχνολογίες είναι συγκρίσιμες σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Η φυγόκεντρη αφαίρεση διαχωρίζει το πλάσμα από τα κυτταρικά

συστατικά με βάση την πυκνότητα, ενώ η αφαίρεση μεμβράνης βασίζεται στο μοριακό μέγεθος (Williams & Balogun, 2014 / Gurland et al, 1984). Η φυγοκέντρωση μπορεί να είναι **συνεχούς ή διαλείπουσας ροής**.

Ο διαχωρισμός του πλάσματος με φυγοκέντρωση πραγματοποιείται συνήθως από παθολόγους, ειδικούς της ιατρικής μετάγγισης και νεφρολόγους. Η έννοια του διαχωρισμού μεμβράνης του πλάσματος με χρήση συσκευής διήθησης είναι πολύ παρόμοια με την αιμοδιήθηση ή την υπερδιήθηση με τη χρήση μηχανήματος αιμοκάθαρσης και ειδικών φίλτρων με μεγάλους πόρους (0,3–0,5 μm). Ως εκ τούτου, εκτελείται κυρίως από νεφρολόγους (Cervantes et al, 2023). Αν και πολύ δημοφιλής στην Ιαπωνία και τη Γερμανία, στις Ηνωμένες Πολιτείες, η τεχνική διαχωρισμού μεμβράνης, αν και κερδίζει δημοτικότητα, χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά σε σύγκριση με τη φυγοκεντρική ανταλλαγή πλάσματος. Οι νεφρολόγοι και οι νοσηλευτές αιμοκάθαρσης είναι φυσικά εξοικειωμένοι με αυτήν την τεχνική επειδή είναι ειδικοί στη χρήση αυτών των μηχανημάτων (Kaplan, 2008). Οι λειτουργικές αντιθέσεις μεταξύ της φυγοκέντρωσης και της διήθησης μεμβράνης, οι δύο κύριες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη TPE, περιγράφονται στον Πίνακα 1.

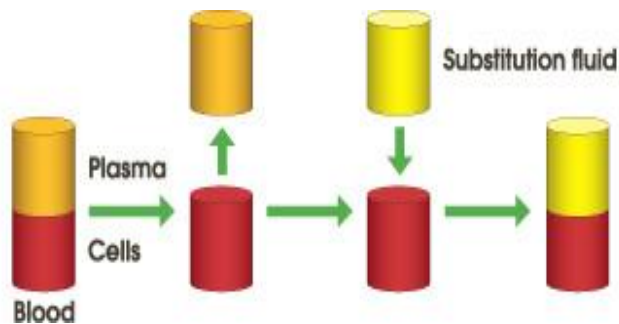
Πίνακας 1. Λειτουργικές αντιθέσεις μεταξύ των διαδικασιών φυγοκέντρωσης και αφαίρεσης μεμβράνης (Williams & Balogun, 2014)

Χαρακτηριστικό γνώρισμα	Φυγοκεντρική Θεραπευτική Ανταλλαγή Πλάσματος	Θεραπευτική ανταλλαγή μεμβράνης πλάσματος
Μηχανισμός	Φυγόκεντρος δύναμη	Φίλτρο τριχοειδούς μεμβράνης
Ροή αίματος (ml/min)	10–150	150
Έγχυση πλάσματος (%)	80	30
Αφαίρεση πλάσματος (ml/min)	Μεταβλητός	30
Αντιπηκτική δράση	Κιτρικό άλας	Ηπαρίνη
Διαχωρισμός	Ειδικό βάρος	Μέγεθος
Όγκος αίματος στο κύκλωμα (ml)	180 περίπου	125
Αποκοπή μοριακού βάρους (D)	N/A	3 εκατομμύρια
Αποστείρωση	γ Ακτινοβόληση ή αιθυλενοξείδιο	Οξείδιο του αιθυλενίου
Αντικατάσταση υγρών	Λευκωματίνη, Κρυσταλλοειδή, Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	Λευκωματίνη, Κρυσταλλοειδή, Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα

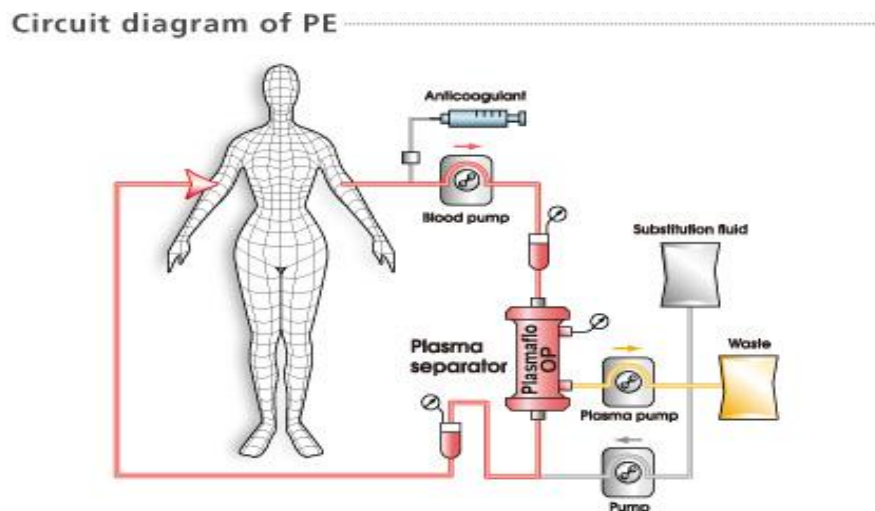
Οι τεχνικές πλασμαφαίρεσης με τη χρήση μεμβράνης είναι οι ακόλουθες:

Ανταλλαγή πλάσματος [Plasma Exchange (PE)], όπου ο διαχωρισμός και η απομάκρυνση του πλάσματος από τον ασθενή γίνεται μέσω μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης (Membrane Plasma Separation / MPS) και ταυτόχρονα διεξάγεται η αντικατάστασή του από ίσο όγκο κατάλληλου υγρού καθαρίζοντας το αίμα, αφαιρώντας τα παθογόνα μόρια που ευθύνονται για ορισμένες ασθένειες, καθότι παράγονται ανώμαλα στο σώμα (Εικόνα 2/Διάγραμμα 1). Λόγω του μεγάλου μεγέθους τους, αυτά τα υψηλού μοριακού βάρους παθογόνα μόρια, όπως Igs, πρωτεΐνες ή ανοσοσυμπλέγματα, δεν μπορούν να αφαιρεθούν από το αίμα με συμβατικές μεθόδους, όπως η αιμοκάθαρση ή η αιμοδιήθηση. Τα μόρια αυτά έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής κι έτσι κρίνεται απαραίτητη η επείγουσα αφαίρεσή τους για την αποφυγή περαιτέρω βλάβης των οργάνων. Οι δε θεραπείες που έχουν ως στόχο την καταστολή της παραγωγής τους είναι αποτελεσματικές μετά από πάροδο εβδομάδων ή και μηνών. Η ταχεία απομάκρυνση αυτών των μεγάλων μορίων με την ανταλλαγή πλάσματος μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (Ahmed & Kaplan, 2020). Ο διαχωρισμός του πλάσματος από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος - όπως φαίνεται και στην εικόνα 3 - μπορεί να επιτευχθεί με διήθηση μέσω μιας εξαιρετικά διαπερατής μεμβράνης, με πόρους που επιτρέπουν στις πρωτεΐνες του πλάσματος να περάσουν αλλά διατηρούν τα μεγαλύτερα κυτταρικά στοιχεία μέσα στο αίμα (Michael R. Clarkson et al, 2011). Στη μέθοδο αυτή, αντί για ένα κανονικό φίλτρο σχεδιασμένο για την αφαίρεση μικρών και «μεσαίων» μορίων, χρησιμοποιείται ένα ειδικό φίλτρο με μεγάλους πόρους (0,3–0,5 μm) . Λόγω των μεγάλων πόρων, το υπερδιήθημα ή το απόβλητο που παράγεται με αυτόν τον τρόπο περιέχει όλα τα μη κυτταρικά συστατικά του πλάσματος του ασθενούς. Η ροή αίματος που απαιτείται είναι 90-200 ml/min. Από τη μεμβράνη διέρχονται μακρομόρια όπως IgE, IgA, IgM, ανοσοσυμπλέγματα και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) (Μαυροματίδης, 2017). Καθώς το πλάσμα φιλτράρεται, αντικαθίσταται ταυτόχρονα με κατάλληλα υγρά, συνήθως αλβουμίνη ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα [Fresh Frozen Plasma (FFP)] σε ίσο όγκο με το πλάσμα που αφαιρέθηκε ώστε να αποφευχθεί η αιμοδυναμική αστάθεια. Η συγκέντρωση των μεγαλύτερων πρωτεϊνών στο αφαιρούμενο πλάσμα (εκροή) είναι ουσιαστικά ίση με αυτή στο κυκλοφορούν πλάσμα του ασθενούς. Όσον αφορά τη συχνότητα και τον αριθμό των συνεδριών TPE, εξαρτώνται από τα

χαρακτηριστικά της παθογόνου ουσίας (συντελεστής μεταφοράς στα διαμερίσματα, χρόνος ημιζωής στο πλάσμα, εξωαγγειακή συγκέντρωση, ρυθμός σύνθεσης) και τον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική βελτίωση (Cervantes et al, 2023). Εφαρμόζεται συνήθως καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα και η διάρκεια της θεραπείας είναι 10-14 συνεδρίες, ωστόσο αυτή τροποποιείται βάσει των κλινικών και εργαστηριακών αποτελεσμάτων (τίτλοι αυτοαντισωμάτων, αριθμός αιμοπεταλίων, κ.λ.π.) (Filipon et al, 2018). Τα κύρια πλεονεκτήματά της σε σχέση με τις παραδοσιακές τεχνικές περιλαμβάνουν την ταχύτητα, την ευκολία απόδοσης και την έτοιμη προσαρμοστικότητα σε κλινικά κέντρα που ήδη εκτελούν εξωσωματική θεραπεία ρουτίνας.

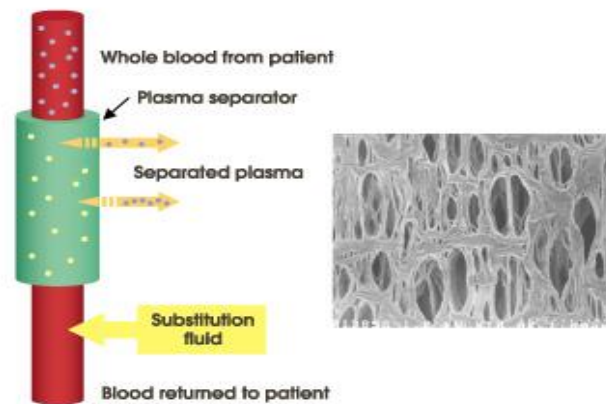


Εικόνα 2. Διαχωρισμός πλάσματος και υποκατάσταση υγρού (Asahi Kasei Medical Co.)



Διάγραμμα 1. Κύκλωμα ανταλλαγής πλάσματος (Asahi Kasei Medical Co.)

Separation Mechanism of PE

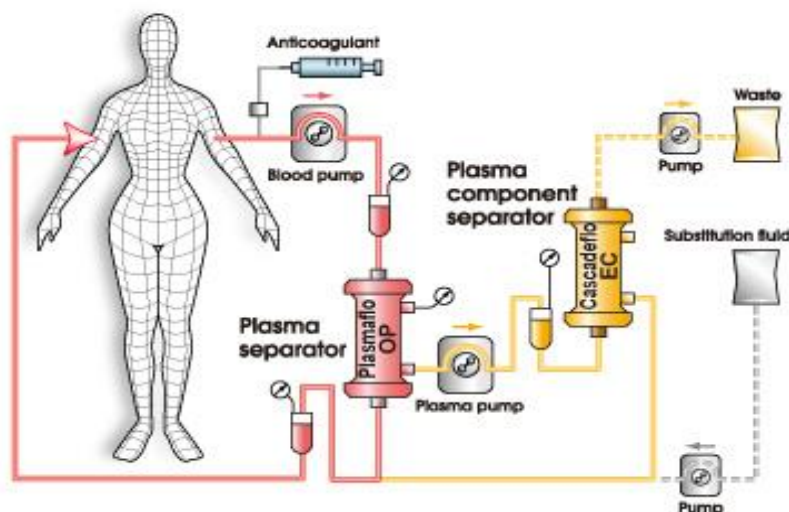


Εικόνα 3. Διαχωρισμός πλάσματος με διήθηση (Asahi Kasei Medical Co.)

Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης [Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)]. Είναι μια άλλη διαδικασία και πραγματοποιείται με τη μέθοδο εκλεκτικού (SePE) καθαρισμού αίματος που προέρχεται από τη μέθοδο ανταλλαγής πλάσματος. Χρησιμοποιήθηκε ιστορικά από τους Agishi et al στην Ιαπωνία (τη δεκαετία του 1980), για απευαισθητοποίηση σε μεταμόσχευση νεφρού με ασύμβατες ομάδες αίματος (Jagdish et al, 2017). Στην επεξεργασία DFPP – όπως διακρίνεται και στο διάγραμμα 2 - χρησιμοποιούνται δύο τύποι φίλτρων με διαφορετικά μεγέθη πόρων: το πρώτο διαχωρίζει το πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του διέρχεται από το δεύτερο φίλτρο που έχει την ικανότητα να διαχωρίζει επιλεκτικά ορισμένα μόρια μέσω διήθησης ή προσρόφησης (Daga Ruiz et al, 2017).

Μελέτες έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα ανταλλαγής πλάσματος του διαχωρισμού μεμβράνης είναι παρόμοια με αυτή της φυγόκεντρης τεχνικής και εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά που έχει το φίλτρο, τους ρυθμούς διήθησης, την απόφραξη της μεμβράνης (πήξη των ινών), τις προσροφητικές ιδιότητες και την εναπόθεση του σχηματισμένου στοιχείου (Ranganathan & John, 2019).

Circuit diagram of DFPP



Διάγραμμα 2. Κύκλωμα διπλής διήθησης (Asahi Kasei Medical Co.)

Κρυοδιήθηση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται όταν κρίνεται απαραίτητη η απομάκρυνση των κρυοσφαιρινών σε διάφορες παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. Αρχικά διηθείται το πλάσμα και εν συνεχεία ψύχεται στους 4°C. Με τη διαδικασία αυτή προκαλείται καθίζηση των κρυοσφαιρινών κι έτσι δεν μπορούν να περάσουν στη δεύτερη μεμβράνη. Κατόπιν, το ψυχθέν πλάσμα ξαναθερμαίνεται στη θερμοκρασία του σώματος και επιστρέφεται στον ασθενή (Filipon et al, 2018).

Θερμοδιήθηση, διαδικασία όπου αρχικά γίνεται ο διαχωρισμός του πλάσματος από το πλήρες αίμα και στη συνέχεια θερμαίνεται το διήθημα στους 40°C πριν την επιλεκτική διήθηση. Με τον τρόπο αυτό προκαλείται συσσωμάτωση των μορίων VLDL και LDL. Ακολουθεί δεύτερη διήθηση, με το διήθημα να εισάγεται πίσω στο αίμα του ασθενή. Δεν γνωρίζουμε όμως αρκετά για τις αλλαγές στα μεγάλα μόρια μετά την έκθεσή τους σε υψηλότερες θερμοκρασίες και για το λόγο αυτό η μέθοδος δεν χρησιμοποιείται ευρέως (Filipon et al, 2018).

Προσρόφηση [Plasma Adsorption (PA)]. Πρόκειται για τεχνική η οποία δεν απαιτεί υγρό αντικατάστασης. Διαχωρίζεται το πλάσμα από την ειδική ημιδιαπερατή μεμβράνη

και κατόπιν διέρχεται από μία στήλη προσρόφησης πλάσματος στην οποία προσκολλούν ουσίες προς απομάκρυνση (La Manna & Donati, 2018).

Η ανοσοπροσρόφηση [Immunoadsorption (IA)], είναι μια εξωσωματική τεχνική η οποία χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση από το αίμα αντισωμάτων και μορίων (Κωστελίδου, 2004). Κατά τη διαδικασία αυτή δεν υπάρχει η ανάγκη αντικατάστασης πλάσματος (Paroder-Belenitsky & Pham, 2019). Στις ενδείξεις περιλαμβάνεται η αφαίρεση αντισωμάτων ABO υψηλού τίτλου πριν από μεταμόσχευση νεφρού όταν υπάρχει ασυμβατότητα ομάδων αίματος (Guidelines for the blood, 2024).

Μία από τις κρίσιμες πτυχές για την επιτυχή εκτέλεση της TPE είναι η κατάλληλη **αγγειακή πρόσβαση** ώστε να επιτευχθεί παροχή υψηλής ροής αίματος για τις φάσεις συλλογής και επιστροφής της διαδικασίας. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είτε προσωρινοί είτε μόνιμοι προτιμώνται από τις περιφερικές φλέβες όταν προγραμματίζονται πολλαπλές θεραπείες και το αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (AVF) ή μόσχευμα (AVG) είναι ιδανικά εάν απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες TPE όπως στην υποτροπή της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Οι περιφερικές φλέβες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για θεραπεία χαμηλής ροής και για μικρή διάρκεια (Ipe & Marques, 2018 / Grishaber & Whitman, 1994).

Ιδιαίτερη κλινική προσέγγιση χρειάζεται στο θέμα διαχείρισης της **αντιπηκτικής αγωγής** που χρησιμοποιείται για την πρόληψη πήξης στο εξωσωματικό κύκλωμα κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος (TPE). Κατά την αφαίρεση του πλάσματος στη διάρκεια της TPE, η ολική ή μερική αντικατάστασή του με υγρά που δεν περιέχουν πλάσμα (π.χ. αλβουμίνη) δύναται να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στην αιμόσταση, οι οποίες ενισχύονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Πρακτικά σε όλες τις TPE απαιτείται αντιπηκτική αγωγή. Στη φυγόκεντρο, συνήθως χρησιμοποιείται κιτρικό αντιπηκτικό, ενώ στη μεμβράνη το αντιπηκτικό εκλογής είναι η ηπαρίνη. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, το κιτρικό έχει πλεονεκτήματα καθώς δεν επηρεάζει τη συστηματική πήξη, ωστόσο σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υποασβεστιαμίας (Filipov et al, 2018). Η ηπαρίνη είναι φθηνή, ο χρόνος ημιζωής είναι σύντομος (23 λεπτά έως 2,48 ώρες) και καθαρίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου κατά τη διάρκεια της TPE. Η συνήθης δοσολογία της είναι 3000-5000 IU bolus κι εν συνεχεία

έγχυση 1000 IU ανά ώρα (Cervantes et al, 2023). Τα αντιπηκτικά χορηγούνται προ-φίλτρου. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) οι οποίες σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα παρενεργειών και πιο επιλεκτική πρόληψη της πήξης (Filipon et al, 2018). Η επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής, η παρακολούθηση και προσαρμογή της πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την TPE, αποτελεί θέμα προς συζήτηση, καθώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί καμία κατευθυντήρια γραμμή, διότι συχνά πολύπλοκες κλινικές καταστάσεις συνοδεύουν τους ασθενείς, οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται στενά και εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη και το προφίλ της φαρμακευτικής αγωγής τους (Shunkwiler et al, 2018 / Córdoba et al, 2013). Πολλά παραμένουν άγνωστα σχετικά με την επίδραση της TPE στον κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης με την ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών. Στη βιβλιογραφία λείπουν δεδομένα σχετικά με την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της TPE (Alshehri et al, 2022).

Αναφορικά με τους *μηχανισμούς δράσης της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος*, οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την απομάκρυνση της ουσίας στόχου στο πλάσμα είναι η σχετική κατανομή της ουσίας στα ενδοαγγειακά και εξωαγγειακά διαμερίσματα, οι ρυθμοί μεταφοράς της ουσίας στα διαμερίσματα, ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα, η αναγέννηση της ουσίας και η αναλογία όγκου πλάσματος που αφαιρέθηκε (Okafor et al, 2010). Πέρα από αυτούς τους πιθανούς μηχανισμούς, άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν πιθανές αλλαγές στον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων που θα μπορούσαν να ευαισθητοποιήσουν αυτά τα κύτταρα σε ανοσοκατασταλτικούς και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στον αριθμό των B και T κυττάρων και ενεργοποίηση, αυξημένη λειτουργία καταστολέα T και αλλοίωση σε αναλογία T-βοηθών κυττάρων τύπου 1/2 (Th1/Th2) (Glassman & Bennett, 1983). Εν τέλει, σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης της TPE, πολλά παραμένουν άγνωστα, καθότι οι ερευνητικές δημοσιεύσεις που μελετούν τους μηχανισμούς δράσης της είναι περιορισμένες υποδεικνύοντας την ανάγκη για επιπλέον έρευνα στη θεραπεία αυτή (Reeves & Winters, 2014).

1.2 Ενδείξεις πλασμαφαίρεσης

Η ανταλλαγή πλάσματος (PE) είναι μια θεραπευτική μέθοδος με αυξανόμενο εύρος ενδείξεων (Lewis Claire, 2020). Γενικά, χρησιμοποιείται όταν μια ουσία στο πλάσμα (π.χ. ανοσοσφαιρίνη) είναι οξεία τοξική και μπορεί να αφαιρεθεί αποτελεσματικά (Cervantes et al, 2023). Πολλά νοσήματα που εμπίπτουν στην κατηγορία αυτή (συμπεριλαμβανομένων νεφρολογικών, νευρολογικών, αιματολογικών, μεταβολικών, δερματολογικών και ρευματολογικών παθήσεων, καθώς και δηλητηριάσεων) μπορούν να αντιμετωπιστούν με την πλασμαφαίρεση. Η ASFA κατηγοριοποιεί και βαθμολογεί 84 ασθένειες και 157 ενδείξεις για θεραπευτική αφαίρεση (Cervantes et al, 2023). Η μέθοδος χρησιμοποιείται συχνά μαζί με άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που βοηθούν στην ενίσχυση των ευεργετικών της επιδράσεων ή στη μεγαλύτερη διάρκεια αυτών. Η Επιτροπή Εφαρμογών Αφαίρεσης της American Society for Apheresis (ASFA) αξιολογεί περιοδικά τις πιθανές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση και τις ταξινομεί από I έως IV σύμφωνα με την πιθανή ευεργετική επίδρασή της, με βάση τη διαθέσιμη ιατρική βιβλιογραφία (Filipon et al, 2018). Ακολουθούν ορισμένες από τις ενδείξεις και η κατηγοριοποίησή τους σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ενδείξεις της **κατηγορίας I** (διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση είναι αποδεκτή ως θεραπεία πρώτης γραμμής, είτε ως πρωτογενής αυτόνομη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους τρόπους θεραπείας) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Μεταμόσχευση νεφρού: Απευαισθητοποίηση σε ασυμβατότητα ABO και απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων
- Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (υποτροπιάζουσα στον μεταμοσχευμένο νεφρό)
- Ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με τα ANCA (εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση ή σχετίζεται με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Αντι-σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης - Σύνδρομο Goodpasture (ανεξάρτητη από αιμοκάθαρση ή σχετίζεται με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Σπειραματική νόσος που σχετίζεται με λοίμωξη (HCV, HBV, HIV, PSGN,

- πρωτόζωα)
- Μεμβρανοπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με HCV
 - Υπεριξώδες σε μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)
 - Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, προκαλούμενη από συμπλήρωμα [αυτοαντίσωμα στον παράγοντα Η / Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (aHUS)]
 - Καταστροφικό Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο
 - Σύνδρομο Guillain-Barre
 - Μυασθένεια Gravis (οξεία βραχυπρόθεσμη θεραπεία)
 - Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
 - Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με την αταλιζουμάμπη
 - Παραπρωτεϊναιμικές απομυελινωτικές νευροπάθειες / χρόνιες επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (με τη μεσολάβηση IgA/IgG/IgM)
 - Εγκεφαλίτιδα αντισωμάτων υποδοχέα D-ασπαρτικού N-μεθυλεστέρα
 - Μεταμόσχευση ήπατος: Απευαισθητοποίηση σε περίπτωση ασυμβατότητας ABO
 - Νόσος Wilson (κεραυνοβόλος)
 - Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

(Sarode, 2024 / Bereanu et al, 2023 / Cervantes et al, 2023 / Sergent & Ashurst, 2023 / Connelly-Smith et al, 2023 / Makino et al, 2019 / Padmanabhan et al, 2019 / Filipov et al, 2018 / Λουκόπουλος, 2014 / Γρέκας, 2012 / Johnson et al, 1978)

Οι ενδείξεις της **κατηγορίας II** (διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση είναι αποδεκτή ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, είτε ως αυτόνομη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton
- Σκλήρυνση κατά πλάκας (οξεία νόσος απομυελίνωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος μη ανταποκρινόμενη στα στεροειδή)

- Θυρεοειδική καταιγίδα
- Δηλητηρίαση από μανιτάρια
- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
- Οξεία οπτική νευρομυελίτιδα
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (σοβαρή νόσος ψυχρής συγκολλητίνης)
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (σοβαρός)
- Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (άτυπο, λόγω μεταλλάξεων παράγοντα συμπληρώματος)
- Μυελωματική νεφροπάθεια
- Μεταμόσχευση καρδιάς: Απεναισθητοποίηση
- Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιοπαθής (NYHA 2-4)
- Κρυσταλλοαρθρίτις συμπτωματική / σοβαρή
- Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto: Εγκεφαλοπάθεια ανταποκρινόμενη στα κορτικοστεροειδή που σχετίζεται με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, μη συμβατή με ABO
- Νόσος αποθήκευσης φυτανικού οξέος (Νόσος Refsum)
- Παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές σχετιζόμενες με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις

(Altobelli et al, 2023 / Cervantes et al, 2023 / Sergent et al, 2023 / Connelly-Smith et al, 2023 / Padmanabhan et al, 2019 / Filipov et al, 2018 / Ευδοκίμης, 2016)

Οι ενδείξεις **κατηγορίας III** (διαταραχές για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί ο βέλτιστος ρόλος της χρήσης πλασμαφαίρεσης και η λήψη αποφάσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Πορφύρα μετά τη μετάγγιση
- Σκληρόδερμα
- Νεφροπάθεια IgA: Πορφύρα Henoch-Schönlein
- Σύνδρομο Goodpasture (σε περιπτώσεις εξαρτώμενες από την αιμοκάθαρση, χωρίς κυψελιδική αιμορραγία)

- Αλλοανοσοποίηση RBC στην εγκυμοσύνη
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (σοβαρή θερμή)
- Ανοσολογική θρομβοπενία
- Υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, προκαλούμενη από συμπλήρωμα (μεταλλάξεις παραγόντων συμπληρώματος)
- Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff Person Syndrome)
- Χρόνια εστιακή εγκεφαλίτιδα
- Χρόνια προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας
- Παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα
- Υπερδοσολογία φαρμάκων / δηλητηρίαση
- Σήψη με πολυοργανική ανεπάρκεια
- Καρδιακός νεογνικός λύκος
- Ηπατικά ένζυμα αιμόλυσης, σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων (HELLP) μετά τον τοκετό
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων
- Θρομβοπενία και θρόμβωση που προκαλείται από την ηπαρίνη
- Αντισώματα διαύλων καλίου με περιορισμένη τάση
- Ερυθροποιητική πορφυρία, ηπατική νόσος
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Πέμφιγα (Pemphigus Vulgaris)

(Kuklin et al, 2024/ Cervantes et al, 2023 / Sergent et al, 2023 / Connelly-Smith et al, 2023 / Madore & Bouchard, 2019 / Padmanabhan et al, 2019 / Filipov et al, 2018 / Hadem et al, 2014 / Schwartz et al, 2013 / Γρέκας, 2012 / Nakagawa et al, 2008)

Οι ενδείξεις **κατηγορίας IV** (διαταραχές στις οποίες δημοσιευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι αναποτελεσματική ή επιβλαβής, ωστόσο μπορεί να εξεταστεί μετά από έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του ινστιτούτου εάν

δύναται να γίνει χρήση της πλασμαφαίρεσης σε αυτές τις περιπτώσεις) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Σύνδρομο HELLP (προ του τοκετού)
- Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου
- Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (συνοδευόμενη τυπική διάρροια)
- Πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια
- Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση
- Ιδιοπαθής οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- Νεφρίτιδα Λύκου
- Αμυλοείδωση συστηματική
- Δερματομυοσίτιδα / Πολυμυοσίτιδα
- Κοινή ψωρίαση
- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (γεμισιταβίνη και κινίνη)
- Ανοσολογική θρομβοπενία

(Cervantes et al, 2023 / Sergent et al, 2023 / Connelly-Smith et al, 2023 / Padmanabhan et al, 2019 / Filipov et al, 2018)

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ασθενείς για την ανακούφιση των συμπτωμάτων από λοιμώξεις που σχετίζονται με την εξαρτώμενη από αντισώματα ενίσχυση (ADE) της βακτηριακής νόσου.

Έχει προταθεί ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία του απειλητικού για τη ζωή Covid-19 αφαιρώντας τις κυτοκίνες και συνεπώς μειώνοντας την απόκρισή τους προσφέροντας πιθανό όφελος επιβίωσης και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών (Ginikopoulou, 2022 / Patidar et al, 2021).

1.3 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης

Ακολούθως αναφέρονται οι περιπτώσεις ασθενών όπου αντενδείκνυται η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος:

- Ασθενείς με μη διαθεσιμότητα πρόσβασης σε κεντρική γραμμή ή περιφερειακών γραμμών μεγάλης οπής.
- Ασθενείς σε ενεργή σηπτική κατάσταση ή αιμοδυναμικά ασταθείς – Παρά του ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να αφαιρέσει διάφορους μεσολαβητές από το αίμα και έτσι, θεωρητικά, φαίνεται ότι είναι δυνητικά χρήσιμη στη θεραπεία της σήψης, οι ασθενείς αυτοί είναι συχνά πηκτικοί και αιμοδυναμικά ασταθείς, κάτι το οποίο εγκυμονεί σημαντικούς κινδύνους όταν οι καθετήρες εισάγονται και συνδέονται σε μηχανικό κύκλωμα. Ορισμένες εν εξελίξει δοκιμές που υπάρχουν, αξιολογούν την πλασμαφαίρεση στη σήψη, ωστόσο όμως ακόμη δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα τα οποία να υποδεικνύουν ότι από τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σ' αυτό το περιβάλλον τα κλινικά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση της.
- Ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργίες στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) ή τη λευκωματίνη, ανάλογα με το υγρό που χρησιμοποιείται στην ανταλλαγή πλάσματος.
- Σε ασθενείς με αλλεργίες στην ηπαρίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της συνεδρίας TPE.
- Οι ασθενείς με υπασβεστιαμία διατρέχουν κίνδυνο επιδείνωσης της κατάστασής τους, οπότε περιορίζεται η χρήση κιτρικού ως αντιπηκτικού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, καθώς ενισχύει την υπασβεστιαμία (σχετική αντένδειξη).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) συνιστάται για τουλάχιστον 24 ώρες προ της ενάρξεως της TPE να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου (σχετική αντένδειξη). (Filipov et al, 2018 / Kaplan, 2008)

1.4 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Η TPE γενικά είναι μία ασφαλής μέθοδος, ωστόσο είναι πιθανό να συμβούν κάποια ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία, η συχνότητα των οποίων αγγίζει το 40%, τα οποία σπανίως μπορεί να είναι σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή των ασθενών, όπως καρδιαγγειακές και αναπνευστικές επιπλοκές, με τον κίνδυνο να είναι χαμηλό και να κυμαίνεται μεταξύ 0,025 και 4,75% (Cervantes et al, 2023 / Sergent et al, 2023 / Filipov et al, 2018 / Kara et al., 2013 / Winters, 2012).

Οι παρενέργειες ταξινομούνται ως «ήπιες», όταν δεν χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή, ως «μέτριες», όταν απαιτείται φαρμακευτική αγωγή, «σοβαρές» όταν απαιτείται διακοπή της θεραπείας και «θάνατος» (λόγω της αφαίρεσης).

Ειδικά συστήματα βαθμολόγησης χρησιμοποιούνται για διάφορα νοσήματα (Stegmayr et al, 2021 / Mokrzycki & Balogun, 2010).

Οι πιο συχνές επιπλοκές της TPE είναι οι διαταραχές στο pH και τους ηλεκτρολύτες (ιονισμένο ασβέστιο, κάλιο, νάτριο, μαγνήσιο, διττανθρακικά) των ασθενών. Συνήθως, εκδηλώσεις όπως μυϊκές κράμπες, παραισθησίες περιστοματικά ή μυρμήγκιασμα περιφερικών άκρων λόγω της υπασβεστιαϊμίας που προκαλείται από την τοξικότητα των κιτρικών που υπάρχουν στο FFP ή των κιτρικών ως αντιπηκτικό και από την αντικατάσταση με ανθρώπινη λευκωματίνη η οποία δεν έχει ασβέστιο ή μαγνήσιο, είναι παροδικές και δεν χρειάζονται καμία παρέμβαση (Krishnan & Coulthard, 2007 / Nayak et al, 2020). Όσον αφορά την πλασμαφαίρεση σε παιδιατρικούς ασθενείς, στα συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας μπορεί να περιλαμβάνονται κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετος (Nayak et al, 2020 / Kara et al, 2013 / Winters, 2012).

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως εξάνθημα και κνησμό με ή χωρίς υπόταση και ταχυκαρδία, πυρετό, ρίγη, είτε από το πλάσμα είτε από την μεμβράνη (Nayak et al, 2020 / Silberstein et al, 1986).

Επιπροσθέτως, δύναται να υπάρξουν σημαντικές μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, κεφαλαλγία, σύγχυση και κράμπες λόγω των μεταβολών του όγκου (Nayak et al, 2020).

Μια άλλη πιθανή επιπλοκή είναι το ενδεχόμενο μόλυνσης που σχετίζεται με τη χρήση προϊόντων αίματος (αιματογενείς λοιμώξεις) και θα πρέπει να τεθεί ως μέρος της αρχικής συγκατάθεσης των ασθενών (Filipon et al, 2018).

Κατά τη διάρκεια της TPE απαιτείται αντιπηκτική αγωγή για τη διατήρηση της ελεύθερης ροής του αίματος στο κύκλωμα του διαχωριστή κυττάρων. Τα δύο πιο συχνά αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται είναι η ηπαρίνη στην TPE με μεμβράνη και το κιτρικό κυρίως στην TPE με φυγόκεντρο, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Η επιλογή του κιτρικού καθώς δεν επιδρά στη συστηματική πήξη, συστήνεται προς αποφυγή του κινδύνου αιμορραγίας και θρομβοπενίας που προκαλείται από την ηπαρίνη ως συστηματικό αντιπηκτικό (Nayak et al, 2020).

Άλλες επιπλοκές που δύναται να προκύψουν σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση (περιορισμός της ροής μέσω των θυρών εισόδου ή εξόδου, πνευμοθώρακας, αιμάτωμα, τρώση αγγείου, αιμορραγία, θρόμβωση ΚΦΚ, λοίμωξη/σηψαιμία) (Filipon et al, 2018).

Επίσης, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής μεθόδου, μπορεί να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις φαρμάκων και βιταμινών μέσω της άμεσης απομάκρυνσής τους ή μέσω της απομάκρυνσης των μεταβολιζόντων ενζύμων (Cervantes et al, 2023 / Filipon et al, 2018).

Τεκμηριώθηκαν επίσης σε μελέτες επιπλοκές λόγω δυσλειτουργίας του εξοπλισμού όπως διαρροή αίματος από λανθασμένη τοποθέτηση του κυκλώματος, ρήξη της μεμβράνης, πήξη του φίλτρου από δημιουργία θρόμβων, αέρας στο κύκλωμα των γραμμών (Nayak et al, 2020).

Οι πιο σοβαρές επιπλοκές είναι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (θάνατος λόγω αναφυλαξίας).

Μελέτες έχουν δείξει πως ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) και υποβάλλονται σε διαδικασία TPE, ειδικά με υποκατάσταση λευκωματίνης, παρουσιάζουν έξαψη και υπόταση και διατρέχουν

αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων όπως αιφνίδια αιμοδυναμική κατάρρευση. (Cervantes et al, 2023 / Ashok Kumar et al, 2020 / Filipov et al, 2018).

Σπάνιες αναφερόμενες επιπλοκές είναι: ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα, σοκ, αρρυθμία, δύσπνοια, αναπνευστική ανακοπή, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, υπερθερμία ή υποθερμία, θρόμβωση/αιμορραγία, αιμόλυση, ηπατίτιδα, άλλη μόλυνση (Filipov et al, 2018 / Mokrzycki & Balogun, 2010) .

Η συχνότητα θανάτου αναφέρεται σε ποσοστό έως και 0,05%, με πολλούς ωστόσο ασθενείς να έχουν σοβαρές προϋπάρχουσες παθήσεις. Το ποσοστό επιπλοκών ποικίλλει μεταξύ των μητρώων, καθώς η θνησιμότητα ήταν 0% στη σουηδική βάση δεδομένων αφαίρεσης, που καταγράφηκαν περισσότερες από 20.000 θεραπείες, ενώ παρατηρήθηκε το ίδιο ποσοστό στο σύνολο των επιπλοκών που έφτασε το 4,3%, εκ των οποίων μόνο το 0,9% ήταν σοβαρές. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες εντοπίστηκε σε ασταθείς ασθενείς, με υπόταση, ενεργή αιμορραγία, βρογχική απόφραξη και αναιμία. Επιπροσθέτως, οι επιπλοκές ήταν σημαντικά περισσότερες στην TPE με υγρό αντικατάστασης FFP, σε σύγκριση με την ανθρώπινη λευκοματίνη (Filipov et al, 2018).

1.4.1 Πρόληψη – Αντιμετώπιση επιπλοκών

Είναι σημαντικό να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα εξ' αρχής όλος ο εξοπλισμός (τροχήλατο επειγόντων περιστατικών) και τα φάρμακα που απαιτούνται για τη διαδικασία, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές αλλά και να αντιμετωπισθούν επείγουσες καταστάσεις (Zhao et al, 2018).

Η αναγνώριση των σημείων και των συμπτωμάτων της υποασβεστιαμικής τοξικότητας είναι σημαντική (Weinstein, 2001). Η διόρθωση του ιονισμένου ασβεστίου (iCa) πριν τη θεραπεία και η προφυλακτική ενδοφλέβια έγχυση αλάτων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της TPE διατηρεί την ισορροπία του, βοηθά στην αποφυγή έντονων διακυμάνσεων στα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου και αποτρέπει την τετανία κατά την έγχυση FFP (Krishnan & Coulthard, 2007 / Nayak et al, 2020 / Zhao et al, 2018). Παρόλα αυτά, δεν εξαλείφονται οι κίνδυνοι της υπασβεστιαμίας και ως εκ τούτου τα σημεία και τα

συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας (π.χ. μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα των δακτύλων, της μύτης ή της γλώσσας) ελέγχονται σχολαστικά και αξιολογούνται. Οπότε, η καλύτερη στρατηγική για καλύτερα κλινικά αποτελέσματα είναι η επαγρύπνηση και η ετοιμότητα για την αντιμετώπιση των επιπλοκών που σχετίζονται με την υπασβεστιαϊμία. Επίσης μαγνήσιο και χλωριούχο κάλιο μπορούν να εγχυθούν για να αντισταθμίσουν την υπομαγνησισαϊμία και υποκαλσιαιμία που σχετίζεται με την TPE (Nayak et al, 2020).

Για την αντιμετώπιση συμβάντων αναφυλακτικού τύπου αρκετά συχνά χορηγείται προφαρμακευτική αγωγή με διφαινυδραμίνη, ακεταμινοφαίνη και υδροκορτιζόνη όταν πρόκειται ο ασθενής να λάβει οποιοδήποτε προϊόν αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μετάγγισης με συμπυκνωμένα RBC, ιδίως επί ιστορικού προηγούμενης αντίδρασης σε προϊόντα αίματος (Cervantes et al, 2023 / Apter & Kaplan, 1992). Έτσι προλαμβάνεται και η εν δυνάμει αλλεργική αντίδραση σχετιζόμενη με το FFP ή το υποκατάστατο ή τη μεμβράνη του φίλτρου. Εάν εντοπιστεί φαινόμενο αλλεργίας σχετιζόμενο με την τεχνική ή τον εξοπλισμό, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί (π.χ. χρησιμοποιώντας καλύτερες διαδικασίες έκπλυσης για την εξάλειψη του οξειδίου του αιθυλενίου της μεμβράνης και αντικαθιστώντας αυτή με μια πιο βιοσυμβατή μεμβράνη) (Apter & Kaplan, 1992). Σήμερα, τα φίλτρα νέας τεχνολογίας έχουν καλύτερη βιοσυμβατότητα με λιγότερες πιθανότητες αλλεργίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δυνατότητα παροχής οξυγόνου είναι απαραίτητη σε περίπτωση που χρειαστεί οξυγόνωση ο ασθενής.

Λαμβάνονται ζωτικά σημεία κάθε 15 λεπτά, κυρίως για σημεία υποογκαιμίας (π.χ. υπόταση και ταχυκαρδία) ώστε να αντιμετωπισθεί έγκαιρα και αποτελεσματικά κάθε συμβάν που μπορεί να προκύψει.

Όσον αφορά την πιθανή επιπλοκή λοίμωξης σχετιζόμενης με τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, αυτή ελαχιστοποιείται με την εφαρμογή στείρας τεχνικής τόσο κατά την τοποθέτηση όσο και κατά την περιποίηση του ΚΦΚ καθώς και στους χειρισμούς για καλύτερη λειτουργία του καθετήρα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπρόσθετα, προτιμούνται οι έσω σφαγίτιδες από τις μηριαίες φλέβες. Για την πρόληψη θρόμβωσης του καθετήρα, εφόσον ληφθούν αιματολογικές εξετάσεις για ασβέστιο και ινωδογόνο, οι αυλοί του ξεπλένονται με φυσιολογικό ορό και ηπαρινίζονται. Εάν απομονωθεί σε καλλιέργεια μικρόβιο από ΚΦΚ, χορηγούνται αντιβιοτικά, αφαιρείται

ο καθετήρας και τοποθετείται εκ νέου, σε διαφορετικό σημείο. Επίσης ίσως χρειαστεί να γίνει απεικονιστικός έλεγχος μετά την τοποθέτηση του ΚΦΚ προς επιβεβαίωση της σωστής θέσης του. Η χρήση υπερήχου για τον έλεγχο του αγγείου κατά την τοποθέτηση μπορεί να μειώσει ή να εξαλείψει ανεπιθύμητα συμβάντα.

Σχετικά με τις παρενέργειες της αντιπηκτικής αγωγής, δεν εφαρμόζεται συγκεκριμένη κατευθυντήρια οδηγία διότι πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το κλινικό και φαρμακευτικό προφίλ των ασθενών και να υπάρχει στενή παρακολούθηση με εξατομικευμένες πάντα ιατρικές οδηγίες (Shunkwiler et al, 2018 / Córdoba et al, 2013). Μια εφικτή εναλλακτική λύση για αντιπηκτική αγωγή σε TPE με μεμβράνη και υγρό αντικατάστασης FFP, ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας είναι η χρήση ενός καλά ανεκτού τροποποιημένου πρωτοκόλλου για χορήγηση κιτρικού (Betz et al, 2013). Περιπτώσεις με απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες αντιμετωπίζονται χορηγώντας βιταμίνη Κ ή FFP ή και συμπύκνωμα προθρομβίνης (PCC). Η βιταμίνη Κ έχει βραδεία δράση ενώ το FFP αποκαθιστά γρήγορα τον πηκτικό μηχανισμό (Kozek-Langenecker et al, 2011).

Προς αποφυγή ή ελαχιστοποίηση της απώλειας φαρμακευτικών ουσιών κατά τη διεξαγωγή της θεραπείας, όλες οι ημερήσιες δόσεις φαρμάκου θα πρέπει να χορηγούνται μετά τη συνεδρία TPE. Το ποσοστό απομάκρυνσης του φαρμάκου εξαρτάται περισσότερο από το ποσοστό δέσμευσης πρωτεΐνης και τον όγκο κατανομής. Φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες έχουν υψηλό ποσοστό δέσμευσης πρωτεϊνών και σχετικά μέτριο όγκο κατανομής ($<0,3$ L/kg) εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αφαιρεθούν με την TPE. Δεν αφαιρείται σημαντικά η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη, ενώ ελάχιστη αφαίρεση σημειώνουν η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, οι αμινογλυκοσίδες, η τομπραμυκίνη, η διγοξίνη και η βανκομυκίνη. Σε ορισμένα φάρμακα ίσως χρειαστεί πρόσθετη δόση, όπως στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τη φαινοτοΐνη, την προπαινολόλη και τη θυροξίνη (Cervantes et al, 2013 / Kaplan, 2008).

Για την αντιμετώπιση προβλημάτων που αφορούν τον εξοπλισμό, σε περίπτωση ρήξης μεμβράνης ή πήξης του φίλτρου, γίνεται διακοπή της TPE και αντικαθίσταται όλο το εξωσωματικό κύκλωμα και το φίλτρο ώστε ο ασθενής να συνεχίσει τη θεραπεία του.

Αναφορικά με σοβαρές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, διακόπτεται άμεσα η TPE και τηρείται αναλόγως το πρωτόκολλο επείγουσας αντιμετώπισης (χορήγηση φαρμάκων, ΚΑΡΠΑ, διασωλήνωση και μεταφορά ασθενούς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας).

Στην περίπτωση λήψης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης την ημέρα της TPE, ο ασθενής μπορεί να υποστεί αιμοδυναμική κατάρρευση (διότι εμποδίζεται η αποικοδόμηση των βραδυκινινών) και να οδηγηθεί σε διασωλήνωση για αγγειοσυσπαστική υποστήριξη σε ΜΕΘ έως ότου η κατάστασή του βελτιωθεί και μπορέσει να συνεχίσει τις συνεδρίες TPE. Θα πρέπει να γίνει διακοπή των φαρμάκων αυτών τουλάχιστον 24-48 ώρες πριν τη διαδικασία πλασμαφαίρεσης (Cervantes et al, 2023 / Ashok Kumar et al, 2020 / Gkogkolou et al, 2017 / Kaplan, 2008).

Αξίζει να σημειωθεί πως ορισμένοι από τους ασθενείς που χρειάζονται TPE μπορεί ταυτόχρονα να χρειαστούν και θεραπεία υποκατάστασης νεφρού. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση για νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να προκύψει μεταβολική αλκάλωση από τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες ανταλλαγής πλάσματος όταν το FFP είναι το κύριο υγρό αντικατάστασης. Οπότε, εάν την ίδια ημέρα απαιτείται TPE και αιμοκάθαρση, θα πρέπει πρώτα να πραγματοποιηθεί η TPE ώστε η επακόλουθη αιμοκάθαρση να διορθώσει το pH του αίματος ή την πιθανή υπερογκαιμία που προκύπτει από την TPE (Cervantes et al, 2023).

Συνιστάται η λήψη από τους ασθενείς μεγάλων ποσοτήτων υγρών (μη αλκοολούχων, μη ανθρακούχων) καθώς και ενός γεύματος πριν από την προγραμματισμένη διαδικασία. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται κόπωση για το υπόλοιπο της ημέρας, μετά το πέρας της διαδικασίας, οπότε μπορεί να γίνει ενυδάτωση με αρκετά υγρά (Sarode, 2022).

Εν κατακλείδι, παρότι η διαδικασία είναι σχετικά ασφαλής, λόγω του κινδύνου σοβαρών επιπλοκών, θα πρέπει να εκτελείται από έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό.

1.4.1.1 Δείκτες προς παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης

α) Κλινικοί δείκτες

Οι βασικές κλινικές παράμετροι που θα πρέπει να παρακολουθούνται και να καταγράφονται τόσο πριν όσο και μετά τη διαδικασία TPE, είναι η θερμοκρασία σώματος, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός. Σε τακτά χρονικά διαστήματα

πρέπει να διενεργείται κλινική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασταθείς ασθενείς.

β) Εργαστηριακοί δείκτες

Μετά από κάθε διαδικασία (εφόσον αυτή εκτελείται καθημερινά) θα πρέπει να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις προς έλεγχο και αξιολόγηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, του ασβεστίου, του καλίου, των επιπέδων ινωδογόνου, του χρόνου προθρομβίνης και της διατήρησης του επιπέδου του αιματοκρίτη >22%. Επίσης, πριν και μετά την ΤΡΕ μπορούν να πραγματοποιηθούν και άλλες εξετάσεις όπως ο προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων του ασθενούς (Cervantes et al, 2023 / Filipov et al, 2018).

2. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

2.1 Εισαγωγή

Τα νοσήματα στα οποία έχει ένδειξη η πλασμαφαίρεση παρουσιάζουν συχνά πολλές δυσκολίες στη διάγνωσή τους και στην εν γένει παρακολούθηση και θεραπεία τους, ενώ η αντιμετώπισή τους έχει διαφοροποιηθεί σημαντικά στο πέρασμα του χρόνου λόγω της τεχνολογικής και φαρμακευτικής προόδου. Ως εκ τούτου, η αξία και η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο της σύγχρονης φροντίδας και με σύγχρονα μεθοδολογικά εργαλεία. Στο πλαίσιο αυτό έχουν πραγματοποιηθεί κάποιες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, που όμως εμφανίζουν κάποιους περιορισμούς, σύμφωνα με πολλές φορές με τη δύση των νοσημάτων και την σπανιότητά τους. Οι κυριότερες από αυτές παρουσιάζονται στη συνέχεια.

2.2 Μελέτες ανασκόπησης

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) είναι μια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) και η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (πλασμαφαίρεση-TPE) είναι επί του παρόντος η τυπική θεραπεία. Επειδή δε, η διαφορική διάγνωση της TTP είναι συχνά δύσκολη και η θνησιμότητα είναι υψηλή σε ασθενείς με TTP χωρίς θεραπεία, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την έναρξη πλασμαφαίρεσης παρουσία ανεξήγητης θρομβοπενίας και μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες (Sarode et al., 2014). Ωστόσο, η TPE μερικές φορές δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Ο στόχος της μελέτης των Wang et al (2023) ήταν η συστηματική ανασκόπηση ασθενών με ένα πρώτο επεισόδιο TTP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία χωρίς TPE. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Web of Science και Cochrane Library. Εντοπίστηκαν συνολικά 5338 δυνητικά σχετικές μελέτες, από τις οποίες 21 πληρούσαν τις απαιτήσεις επιλεξιμότητας και συμπεριλήφθηκαν. Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν, με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων και δραστηριότητα ADAMTS13 κατά την έξοδο. Στη μετα-ανάλυση των αναδρομικών μελετών, η ομάδα

χωρίς TPE δεν είχε υψηλότερη θνησιμότητα από την ομάδα που έλαβε θεραπεία με TPE. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία χωρίς TPE ενδέχεται να μην αυξάνει τη θνησιμότητα των ασθενών με TTP, γεγονός που παρέχει μια νέα αντίληψη θεραπείας για τους ασθενείς με πρώτες προσβολές TTP. Ωστόσο, τα τρέχοντα στοιχεία της βιβλιογραφίας δεν είναι υψηλής ποιότητας, λόγω της έλλειψης τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, επομένως απαιτούνται πιο καλά σχεδιασμένες προοπτικές κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών σχημάτων χωρίς TPE σε ασθενείς με TTP.

Η θεραπευτική αφαίρεση πλάσματος (TA) χρησιμοποιείται συνήθως για ασθενείς με κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα (CV), αλλά η αποτελεσματικότητά της παραμένει αβέβαιη. Η συστηματική ανασκόπηση των Miao et al. (2024), είχε ως στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα διαφορετικών τρόπων TA, όπως η ανταλλαγή πλάσματος (PE), η πλασμαφαίρεση (PP) και η κρυοδιήθηση (CF), στη θεραπεία ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο με νεφρική προσβολή. Η βιβλιογραφική αναζήτηση των βάσεων δεδομένων MEDLINE, EMBASE και Cochrane πραγματοποιήθηκε έως τον Δεκέμβριο του 2022. Αξιολογήθηκαν μελέτες που ανέφεραν τα αποτελέσματα της TA σε ενήλικες ασθενείς με καρδιαγγειακή νεφρική προσβολή. Η ποιότητα κάθε μελέτης αξιολογήθηκε από τους ερευνητές χρησιμοποιώντας τον επικυρωμένο μεθοδολογικό δείκτη για μη τυχαιοποιημένες μελέτες (ανήλικες) βαθμολογία ποιότητας. Συνολικά, 154 ασθενείς που αντιμετώπισαν 170 επεισόδια σοβαρών συμβάντων που απαιτούσαν TA αξιολογήθηκαν σε 76 μελέτες. Μεταξύ αυτών, το 51% ήταν άνδρες, με μέση ηλικία από 49 έως 58 έτη. Οι τύποι CV περιελάμβαναν 15 τύπου I, 97 τύπου II και 13 τύπου III, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εμφάνισαν μικτούς ($n=17$) ή απροσδιόριστους τύπους CV ($n=12$). Μεταξύ των τρόπων θεραπείας, PE, PP και CF πραγματοποιήθηκαν σε 85 (56%), 52 (34%) και 17 ασθενείς (11%), αντίστοιχα, χωρίς το ίδιο πρωτόκολλο για τη θεραπεία TA. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης για την TA ήταν 78%, με ποσοστά ανταπόκρισης 84%, 77% και 75% που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς τύπου I, II και III αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και θεραπεία με στόχο την υποκείμενη αιτιολογική νόσο. Το συνολικό ποσοστό μακροχρόνιας νεφρικής έκβασης ήταν 77%, με τους ασθενείς τύπου I, II και III να εμφάνισαν ποσοστά ανταπόκρισης 89%, 76% και 90% αντίστοιχα. Τα νεφρικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν PE, PP και CF ήταν

συγκρίσιμα, με ποσοστά 78%, 76% και 81% αντίστοιχα. Αυτή η μελέτη παρουσίασε ισχυρά στοιχεία ότι ο συνδυασμός της ΤΑ με άλλες θεραπείες, ιδιαίτερα την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, είναι μια επιτυχημένη στρατηγική για την αποτελεσματική διαχείριση της σοβαρής νεφρικής προσβολής σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Μεταξύ των τρόπων ΤΑ που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των ΡΕ, ΡΡ και CF, όλες έδειξαν αποτελεσματικότητα, με την ΡΕ να είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη προσέγγιση.

Ωστόσο, κάποιοι περιορισμοί πρέπει να ληφθούν υπόψη. Οι μελέτες κάλυπταν ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από το 1982 έως σήμερα, εισάγοντας πιθανώς παραλλαγές στην αποτελεσματικότητα της ΤΑ λόγω των προόδων στη σύγχρονη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης νέων φαρμάκων. Επίσης αυτή η ανασκόπηση βασίστηκε σε μελέτες περιπτώσεων και σειρές περιπτώσεων, όπου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί ορισμοί ή περιγραφές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ΤΑ και των νεφρικών εκβάσεων. Επιπλέον, τα ευρήματα που παρουσιάζονται σε αυτή την ανασκόπηση αφορούν αποκλειστικά την αποτελεσματικότητα της ΤΑ σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο με νεφρική προσβολή. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί ο βαθμός στον οποίο αυτές οι περιπτώσεις αντικατοπτρίζουν τον ευρύτερο πληθυσμό. Τέλος, υπάρχει έλλειψη ελεγχόμενων ή συγκριτικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για αυτό το θέμα, γεγονός που περιορίζει περαιτέρω το εύρος της ανασκόπησης. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να στοχεύουν στη βελτίωση και τη βελτιστοποίηση της χρήσης της ΤΑ στη θεραπεία της καρδιοπάθειας μέσω ελεγχόμενων δοκιμών, τυποποιημένων πρωτοκόλλων και διερεύνησης συνδυαστικών θεραπειών. Αυτές οι προσπάθειες θα ενισχύσουν την κατανόηση του ρόλου της ΤΑ, θα βελτιώσουν τα αποτελέσματα της θεραπείας και θα συμβάλουν στην ανάπτυξη τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση ασθενών με καρδιαγγειακή νεφρική προσβολή.

Στη μελέτη των Rock et al. (1991) 102 ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες προκειμένου να υποβληθούν είτε σε πλασμαφαίρεση, είτε σε έγχυση πλάσματος με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε επτά από τις πρώτες εννέα ημέρες μετά την είσοδο στη μελέτη. Ο συνολικός όγκος του πλάσματος που έλαβαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση ήταν τριπλάσιος από

αυτόν που έλαβαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έγχυση πλάσματος. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης ασπιρίνη και διπυριδαμόλη. Τα αποτελέσματα στις δύο ομάδες συγκρίθηκαν στο τέλος του πρώτου κύκλου θεραπείας (ημέρα 9) και μετά από έξι μήνες. Στο τέλος του πρώτου κύκλου θεραπείας οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση είχαν υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης όπως ορίζεται από την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων (24 από 51 ασθενείς) από εκείνους που έλαβαν έγχυση πλάσματος (13 από 51, $p = 0,025$). Από τους 51 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πλασμαφαίρεση, 2 απεβίωσαν, ενώ απεβίωσαν 8 από τους 51 ασθενείς που έλαβαν έγχυση πλάσματος ($p = 0,035$). Μετά από έξι μήνες, το αποτέλεσμα στην ομάδα πλασμαφαίρεσης ήταν ακόμα ανώτερο, με ανταπόκριση να παρατηρείται σε 40 από 51 ασθενείς, σε σύγκριση με τους 25/51 ασθενείς στην ομάδα με έγχυση πλάσματος ($p = 0,002$). Έντεκα ασθενείς στην ομάδα πλασμαφαίρεσης απεβίωσαν, ενώ απεβίωσαν 19 ασθενείς στην ομάδα της έγχυσης πλάσματος ($p = 0,036$). Η συνολική θνησιμότητα ήταν 29%.

Στη μελέτη των Yamada et al. (2021) συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που συνέκριναν τη θεραπεία με TPE έναντι μη TPE σε ασθενείς με AAV (μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα [MPA], κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα [GPA] ή ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα [EGPA]). Ο λόγος σχετικού κινδύνου (RR) υπολογίστηκε με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Mantel - Haenszel. Η ετερογένεια μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη στατιστική I^2 . Τα πρωτογενή αποτελέσματα ήταν η θνησιμότητα, η κλινική ύφεση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπεριλήφθηκαν τελικά τέσσερις RCT (TPE έναντι μη TPE ($N = 827$) και 1 RCT που συνέκρινε τη θεραπεία με TPE έναντι ώσεων στεροειδών ($N = 137$). Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με MPA ή GPA (χωρίς ασθενείς με EGPA). Η TPE δεν συσχετίστηκε με κύρια πρωτογενή αποτελέσματα σε σύγκριση με καμία PE (θνησιμότητα RR 0,93 [95% διάστημα εμπιστοσύνης {CI} 0,70–1,24], $I^2 = 0\%$, CRRR 1,02 [95% CI 0,91–1,15], $I^2 = 0\%$ και AERR 1,10 [95% CI 0,73–1,68], $I^2 = 37\%$) ή ώσεων στεροειδούς (θνησιμότητα RR 0,99 [95% CI 0,71–1,37]· CR [η βαθμολογία δραστηριότητας αγγειίτιδας του Birmingham] μέση διαφορά [3-95% CI – 1,40–0,34] και AERR 1,05 [95% CI 0,74–1,48]). Εστιάζοντας στις πρώιμες φάσεις θεραπείας, η PE

συσχετίστηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε σύγκριση με αμφότερες τις περιπτώσεις χωρίς TPE (TPE 1/43 έναντι μη TPE 10/41, RR 0,14 [0,03–0,77] στους 3 μήνες) και ώσεων στεροειδούς (TPE 11/70 έναντι ώσης στεροειδούς 23/67, RR 0,46 [0,24–0,86] στους 3 μήνες). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι στους ασθενείς με AAV, η θεραπεία με TPE δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο θνησιμότητας, ύφεσης και ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, δεν υπάρχει RCT που να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της PE για την EGPA.

Οι Walsh et al. (2020) πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή προκειμένου να αξιολογηθεί η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης και δύο σχημάτων από του στόματος γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με σοβαρή αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA (οριζόμενη από έναν εκτιμώμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης <50 ml ανά λεπτό ανά 1,73 m² επιφάνειας σώματος ή διάχυτη πνευμονική αιμορραγία). Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία για να υποβληθούν σε πλασμαφαίρεση (επτά ανταλλαγές πλάσματος εντός 14 ημερών μετά την τυχαιοποίηση) ή μη (ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς ακολούθησαν είτε ένα σχήμα τυπικής δόσης είτε ένα σχήμα μειωμένης δόσης από του στόματος γλυκοκορτικοειδών. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έως και 7 χρόνια με κύρια έκβαση το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESKD). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή ESKD σημειώθηκε σε 100 από τους 352 ασθενείς (28,4%) στην ομάδα πλασμαφαίρεσης και σε 109 από τους 352 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα ελέγχου (αναλογία κινδύνου, 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,65 έως 1,13, p= 0,27). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μεταξύ των ασθενών με σοβαρή αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA, η πλασμαφαίρεση δεν μείωσε τη συχνότητα θανάτου ή ESKD και ότι ένα σχήμα μειωμένης δόσης γλυκοκορτικοειδών δεν ήταν κατώτερο από ένα σχήμα τυπικής δόσης σε σχέση με το θάνατο ή την ESKD. Κατέληξαν δε ότι απαιτούνται πιο αποτελεσματικές και ασφαλέστερες θεραπείες για την αγγειίτιδα που σχετίζεται με το κυτταροπλασματικό αντίσωμα κατά των ουδετερόφιλων (ANCA). Αν και η μελέτη ήταν μεγάλη για μια σπάνια νόσο, ορισμένες εκτιμήσεις είχαν μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι διαφορές στα αποτελέσματα σε σχέση με την πλασμαφαίρεση ή το σχήμα μειωμένης δόσης γλυκοκορτικοειδών παραμένουν πιθανές. Η πιθανότητα ενός μη εντοπισμένου οφέλους πρέπει να σταθμίζεται έναντι των πιθανοτήτων πρόσθετης δαπάνης και

ταλαιπωρίας καθώς και βλαβών (όπως σοβαρές λοιμώξεις) και επιπλοκών (όπως οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση). Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δεν έδειξε ότι η προσθήκη ανταλλαγής πλάσματος στην τυπική θεραπεία προσέφερε οφέλη σε ασθενείς με σοβαρή αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA, αλλά έδειξε ότι ένα σχήμα μειωμένης δόσης με από του στόματος γλυκοκορτικοειδή δεν ήταν κατώτερο από ένα σχήμα τυπικής δόσης.

Στην ανασκόπηση των Chevret et al. (2017) συμπεριλήφθησαν παιδιά και ενήλικες με Guillain Barre Syndrome (GBS) όλων των βαθμών σοβαρότητας. Συμπεριελήφθησαν μελέτες που αξιολογούσαν μόνο την ανταλλαγή πλάσματος, μαζί με την υποστηρικτική φροντίδα. Σύμφωνα με στοιχεία μέτριας ποιότητας, η πλασμαφαίρεση βελτίωσε την πλειονότητα των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με την υποστηρικτική φροντίδα μόνο. Ο χρόνος για την ανάκτηση του περπατήματος με βοήθημα, ο χρόνος για την ανάκτηση του περπατήματος χωρίς βοήθεια και ο χρόνος βελτίωσης κατά έναν ή περισσότερους βαθμούς αναπηρίας μειώθηκαν όλα με την ανταλλαγή πλάσματος. Τα συνδυασμένα δεδομένα από τρεις μελέτες με 349 συμμετέχοντες έδειξαν ότι η πλασμαφαίρεση βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό των ατόμων με GBS που ανέκτησαν την ικανότητα να περπατούν με βοήθεια. Επιπλέον, μετά από τέσσερις εβδομάδες, τα συνδυασμένα δεδομένα από πέντε μελέτες με 623 συμμετέχοντες έδειξαν ότι η πλασμαφαίρεση βελτίωσε σημαντικά την έκβαση.

Η πλασμαφαίρεση μείωσε τον χρόνο στον αναπνευστήρα και το ποσοστό των συμμετεχόντων που εξαρτώνται από τον αναπνευστήρα μειώθηκε σημαντικά. Κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, η πλασμαφαίρεση δεν μετέβαλε τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων ή καρδιαγγειακής αστάθειας, αλλά μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών. Η πλασμαφαίρεση είχε επίσης μακροπρόθεσμα οφέλη. Αύξησε σημαντικά τον αριθμό των συμμετεχόντων που είχαν ανακτήσει πλήρη μυϊκή δύναμη και μείωσε το ποσοστό συμμετεχόντων με σοβαρά κινητικά επακόλουθα μετά από ένα έτος. Ωστόσο, ο σχετικός κίνδυνος της υποτροπής αυξήθηκε ελαφρώς με την ανταλλαγή πλάσματος, εύρημα το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οργάνωση της παρακολούθησης. Η πλασμαφαίρεση έπρεπε να διακοπεί στο 0% έως 14% των συμμετεχόντων στις διάφορες δοκιμές. Προτείνεται ότι ο κατάλληλος αριθμός ανταλλαγών πλάσματος είναι τέσσερις συνεδρίες για άτομα με μέτριο έως σοβαρό GBS

και δύο συνεδρίες για άτομα με ήπιο GBS. Πιθανόν δε η πλασμαφαίρεση να εκτελείται καλύτερα με μηχανήματα συνεχούς ροής παρά με μηχανήματα διαλείπουσας ροής. Επίσης, η λευκωματίνη συν ζελατίνη (ή εναλλακτικά κολλοειδή ή κρυσταλλοειδή) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αντί για φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Πράγματι, παρόμοια αποτελεσματικότητα φάνηκε με κάθε στρατηγική αντικατάστασης υγρών, ενώ ο κίνδυνος μετάδοσης νόσου μπορεί να είναι υψηλότερος με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Οι αναλύσεις κόστους έδειξαν μείωση του συνολικού κόστους σε άτομα με GBS που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πλασμαφαίρεση (Chevret et al., 2017).

Ο σκοπός της ανασκόπησης των Clark et al. (2016) ήταν να εξετάσει τα στοιχεία που υποστηρίζουν την εφαρμογή της ανταλλαγής πλάσματος στη νεφρική νόσο. Η ανασκόπησης τους επικεντρώνεται στις ακόλουθες 6 πιο κοινές νεφρικές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση, με βάση τα δεδομένα του 2014 από την Canadian Apheresis Group: (i) θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. (ii) μεταμόσχευση νεφρού, (iii) αγγειίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα κυτταροπλάσματος κατά των ουδετερόφιλων, (iv) κρυσφαιριναιμία, (v) εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και (vi) σύνδρομο Goodpasture. Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών και η ταχεία, συχνά θανατηφόρα πορεία τους σημαίνει ότι σπάνια διεξάγονται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με την πλασμαφαίρεση. Αν και τα στοιχεία από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με επαρκή ισχύ υποστηρίζουν τη χρήση ανταλλαγής πλάσματος για τη θεραπεία της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, η πλασμαφαίρεση για τη θεραπεία άλλων νεφρικών παθήσεων υποστηρίζεται μόνο από μελέτες παρατήρησης και μηχανιστικές μελέτες. Σημειώνεται ότι στη μελέτη αυτή οι ορισμοί της CR (κλινική ύφεση) και της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας διέφεραν μεταξύ των μελετών, γεγονός που μπορεί να συνεπάγεται μεροληπτικό χειρισμό των σχετικών πληροφοριών. Απαιτούνται μεγαλύτερες καλά σχεδιασμένες δοκιμές για να αποσαφηνιστεί ο πιθανός ρόλος της πλασμαφαίρεσης στη νεφρική νόσο. Η διεθνής διεπιστημονική συνεργασία αναμένεται να βελτιώσει την ποιότητα των μελλοντικών μελετών σε αυτόν τον τομέα.

2.3 Ερευνητικό κενό

Τα νοσήματα που απαιτούν πλασμαφαίρεση είναι γενικά σπάνια και η αντιμετώπισή τους έχει μεταβληθεί σημαντικά στη διαδρομή των ετών, λόγω της προόδου στη σύγχρονη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης νέων φαρμάκων. Επίσης, κυρίως λόγω της σπανιότητας, αλλά και της ετερογένειάς τους δεν υπάρχουν πολλές μελέτες -ειδικά τυχαιοποιημένες- που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης, ενώ η πλασμαφαίρεση για τη θεραπεία των νεφρικών παθήσεων υποστηρίζεται μόνο από μελέτες παρατήρησης και μηχανιστικές μελέτες, που συχνά περιορίζονται σε ειδικές ομάδες ασθενών. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι παγιωμένες αντιλήψεις για τη χρησιμότητα της πλασμαφαίρεσης μπορεί να ανατραπούν στο μέλλον. Οι δε ερευνητές στο σύνολό τους υπογραμμίζουν την ανάγκη για περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες για τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, καθώς τα τρέχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η παρούσα έρευνα, αν και αναδρομική, έρχεται να συμβάλλει στην παροχή πρόσθετων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης, σε ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, με την ελπίδα να αποτελέσει εφαλτήριο για τη συστηματική καταγραφή των θεραπειών πλασμαφαίρεσης και τη δημιουργία σχετικού αρχείου σε εθνικό επίπεδο και σε διασύνδεση με διεθνείς βάσεις δεδομένων.

ΕΡΕΥΝΑ ΠΕΔΙΟΥ

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Για την αξιολόγηση της θεραπευτικής διαδικασίας ανταλλαγής πλάσματος (TPE) είτε ως πρωτογενούς μονοθεραπείας ή συμπληρωματικής με άλλα θεραπευτικά σχήματα είτε ως δεύτερης γραμμής θεραπείας, σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης (ASFA), εκπονήθηκε η παρούσα διπλωματική εργασία, με σκοπό να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η ανταπόκριση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτή, σε σχέση με την έκβαση της νόσου, το νόσημα, την ηλικία και το φύλο. Πρόκειται για μια αναδρομική ανάλυση, παραθέτοντας την εμπειρία μας από τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης τίθενται τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

1. Παρατηρείται συσχέτιση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος και του νοσήματος από το οποίο πάσχουν;
2. Διαπιστώνεται συσχέτιση της αποτελεσματικότητας της TPE με το φύλο και την ηλικία των ασθενών;
3. Πόσο συχνές είναι οι υποτροπές των νοσημάτων;
4. Εμφανίζεται συσχέτιση της αποτελεσματικότητας της TPE και του αριθμού των θεραπειών;

3.2 Δείγμα και διαδικασία της έρευνας

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση δεδομένων της διαδικασίας πλασμαφαιρέσεων που διεξήχθησαν σε χρονική περίοδο τεσσάρων ετών και τριών μηνών, από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Σεπτέμβριο του 2023 στο Τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 806 πλασμαφαιρέσεις (TPE) σε 100 ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 18 και 92 ετών, σε μηχανήματα Fresenius, Aquarius και Prismaflex.

3.3 Ερευνητικά εργαλεία

- I. **Χαρακτηριστικά νοσημάτων:** Στην ενότητα αυτή καταγράφονται οι κατηγορίες των νοσημάτων (Νεφρολογικά, Νευρολογικά και Αιματολογικά) και η εξέλιξη της νόσου.
- II. **Δημογραφικά Χαρακτηριστικά:** Στην ενότητα αυτή καταγράφονται τα στοιχεία των ασθενών στα οποία περιλαμβάνονται το φύλο και η ηλικία.
- III. **Διερεύνηση υποτροπών της νόσου:** Εδώ καταγράφονται οι υποτροπές της νόσου.
- IV. **Χαρακτηριστικά θεραπειάς:** Σ' αυτή την ενότητα καταγράφεται ο αριθμός θεραπειών ανά νόσημα.

3.4 Δεοντολογία

Στην παρούσα αναδρομική ανάλυση τηρήθηκε ο Κώδικας Δεοντολογίας, καθώς διενεργήθηκε κατόπιν εγκρίσεως από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, απ' όπου ελήφθη και το δείγμα. Το ερευνητικό πακέτο δεν επηρέασε την εύρυθμη λειτουργία του νοσοκομείου. Επίσης, τηρήθηκε η ανωνυμία και προστασία προσωπικών δεδομένων των ασθενών και τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

3.5 Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και επαγωγική στατιστική ανάλυση. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση, καθώς και με τεταρτημόρια. Εφαρμόστηκε η παραμετρική δοκιμασία ANOVA (one-way) με post hoc (Bonferroni t-test) ανάλυση για περισσότερα από δύο δείγματα. Η δοκιμασία χ^2 εφαρμόστηκε για την επαγωγική ανάλυση των ποιοτικών μεταβλητών, με τη διόρθωση συνεχείας για τους τετράπτυχους πίνακες. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 23.0. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται αναλυτικά τα νοσήματα των ασθενών της μελέτης. Επρόκειτο για 40 ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα (μεταξύ αυτών 6 με σύνδρομο Guillain Barre, 6 με μυασθένεια Gravis, 17 με ΣΚΠ και 3 με φλεγμονώδη πολυνευροπάθεια). Στα αιματολογικά το κύριο νόσημα ήταν η TTP (26 ασθενείς επί συνόλου 29), ενώ στα νεφρολογικά νοσήματα υπήρχαν 31 ασθενείς (μεταξύ αυτών 7 ασθενείς με σύνδρομο Goodpasture, 8 με αγγειίτιδα Wegener και 12 με p-ANCA αγγειίτιδα).

Πίνακας 2. Συχνότητα των νοσημάτων στο δείγμα της μελέτης

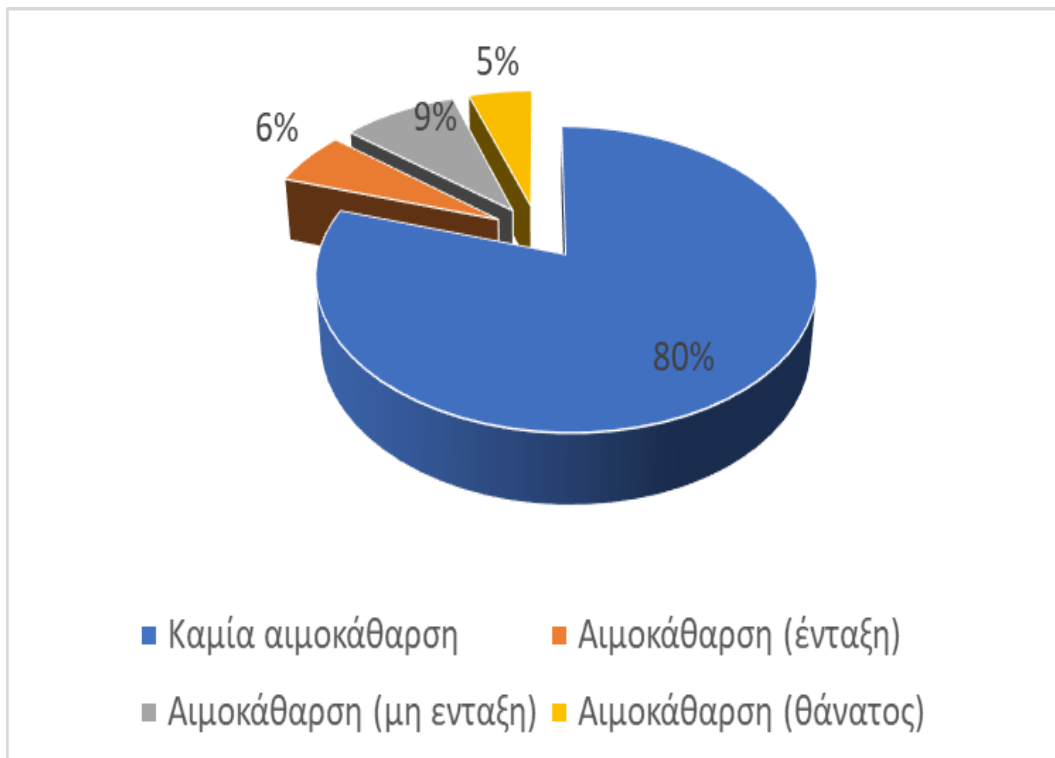
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΝΟΣΗΜΑΤΑ	N	%
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ	Σύνδρομο Guillain Barre	6	15,0
	Φλεγμονώδης πολυνευροπάθεια	3	7,5
	Μυασθένεια Gravis	6	15,0
	Σκλήρυνση κατά πλάκας	17	42,5
	Οπτική νευρομυελίτιδα	6	15,0
	Stiff Person Syndrome	1	2,5
	Βραχιόνια πλεξίτιδα	1	2,5
	Σύνολο	40	100,0
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	1	3,4
	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)	26	89,8
	Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom	1	3,4
	Πολλαπλό μυέλωμα	1	3,4
	Σύνολο	29	100,0

Πίνακας 2. Συχνότητα των νοσημάτων στο δείγμα της μελέτης (συνέχεια)

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΝΟΣΗΜΑΤΑ	N	%
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΑ	c-ANCA κοκκιωματώδης αγγειίτιδα (Wegener)	8	25,8
	p-ANCA Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	12	38,8
	Anti GBM, Νόσος (Σύνδρομο Goodpasture	7	22,6
	Κρυσταλλογονιμική αγγειίτιδα	2	6,4
	Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS)	2	6,4
Σύνολο		31	100,0

Διαλείπουσα αιμοκάθαρση εφαρμόστηκε στο 20% των ασθενών, εκ των οποίων 18 ασθενείς ήταν νεφρολογικοί (1 HUS, 3 Goodpasture και 14 Αγγειίτιδες ANCA) και 1 ασθενής με αιματολογικό νόσημα (TTP) στη ΜΕΘ. Επιπλέον, ένας νεφρολογικός ασθενής ήταν σε συνεχή αιμοκάθαρση στη ΜΕΘ.

Γράφημα 1. Ποσοστά αιμοκάθαρσης στο σύνολο του δείγματος



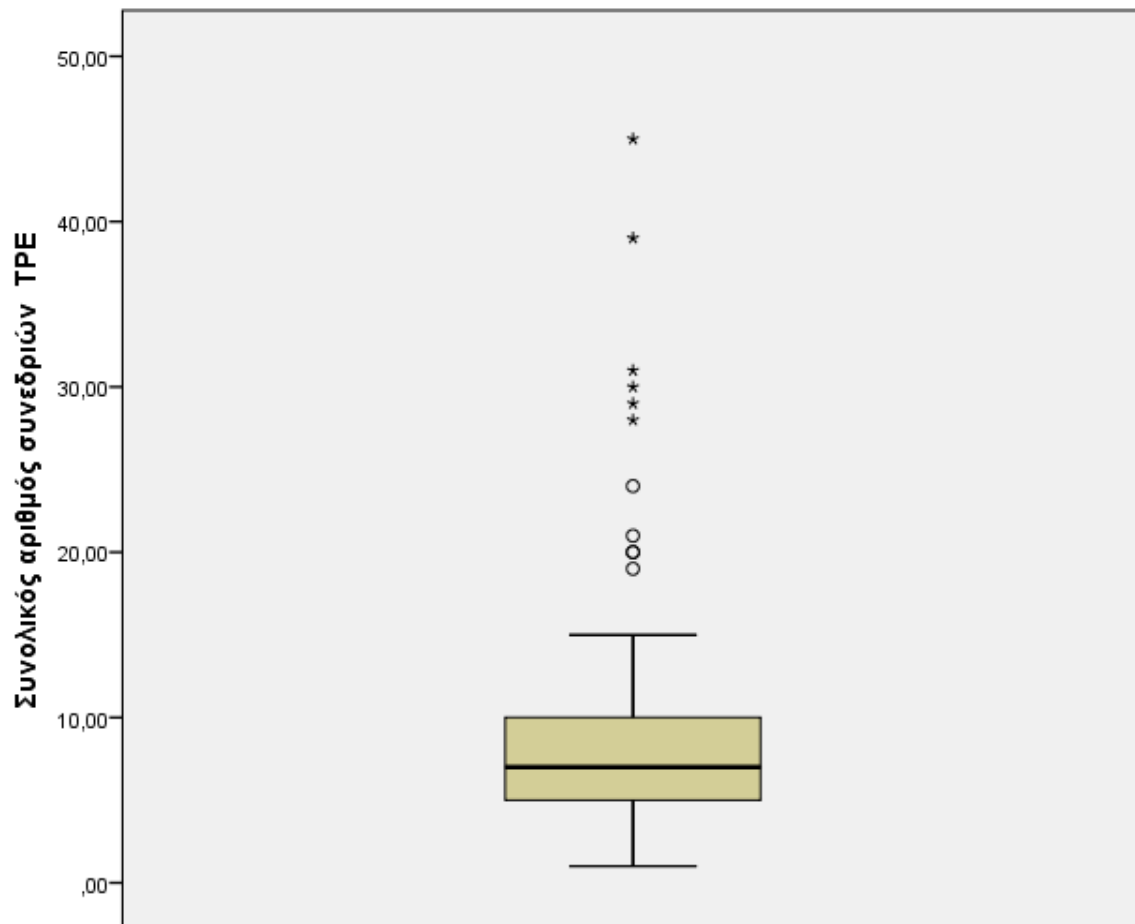
Κανένας ασθενής με νευρολογικό νόσημα δεν χρειάστηκε αιμοκάθαρση, ενώ αυτή πραγματοποιήθηκε σε 1 ασθενή με αιματολογικό νόσημα (TTP, 25 συνολικά συνεδρίες και τελικά κατέληξε). Αντίθετα σε 18/31 (58,1%) ασθενείς με νεφρική προσβολή έγινε αιμοκάθαρση (οι 6 εντάχθηκαν σε πρόγραμμα διαλείπουσας ΑΚ, οι 9 δεν εντάχθηκαν, οι 3 κατέληξαν), ενώ ένας νεφρολογικός ασθενής -δεν περιλαμβάνεται στον πίνακα- ήταν σε συνεχή αιμοκάθαρση στη ΜΕΘ και κατέληξε), διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). (πίνακας 3)

Πίνακας 3. Πραγματοποίηση αιμοκάθαρσης στους ασθενείς του δείγματος

Νόσημα	Αιμοκάθαρση (ΑΚ)				Σύνολο
	Καμία αιμοκάθαρση	Αιμοκάθαρση (ένταξη)	Αιμοκάθαρση (μη ένταξη)	Αιμοκάθαρση (θάνατος)	
Νευρολογικό	40	0	0	0	40
Αιματολογικό	28	0	0	1	29
Νεφρολογικό	12	6	9	3	30
Σύνολο	80	6	9	4	99*
*Δεν περιλαμβάνεται 1 ασθενής σε συνεχή αιμοκάθαρση					

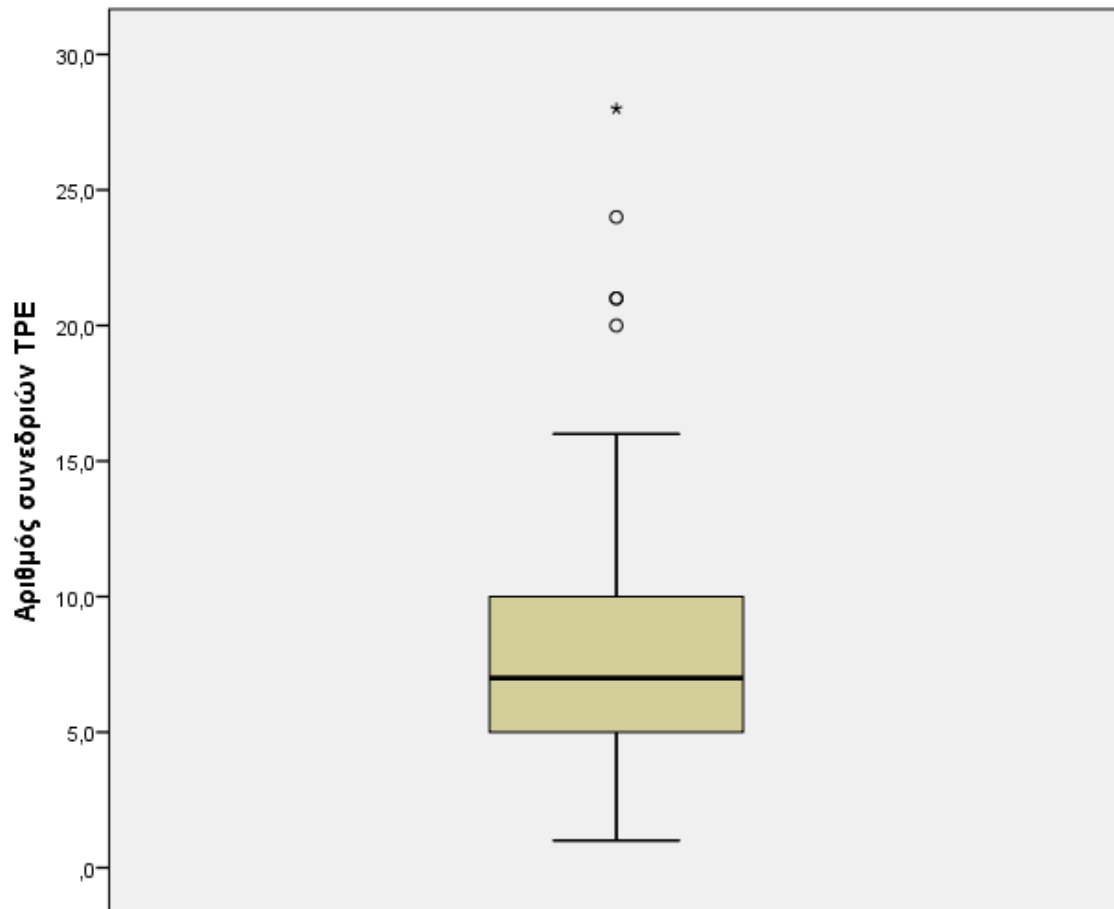
Η διάμεση τιμή των πλασμαφαιρέσεων (συνολικά) ήταν 7, με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5-10 και μέγιστο τις 45. Αναφορικά με το υγρό αντικατάστασης σε 32 περιπτώσεις ήταν Human Albumin + N/S 0,9% και σε 68 ήταν FFP.

Γράφημα 2. Συνολικός αριθμός πλασμαφαιρέσεων



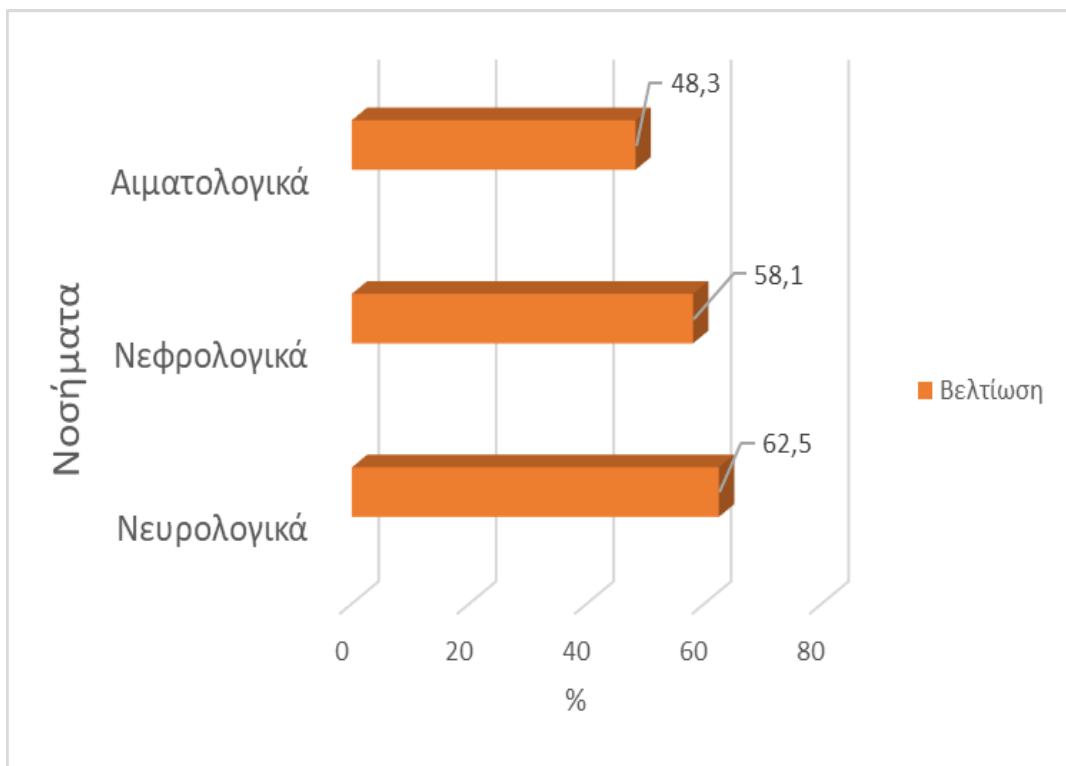
Η διάμεση τιμή του αριθμού των πλασμαφαιρέσεων προ υποτροπών ήταν 7, με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5-10 και μέγιστο τις 28.

Γράφημα 3. Αριθμός πλασμαφαιρέσεων (προ υποτροπών)



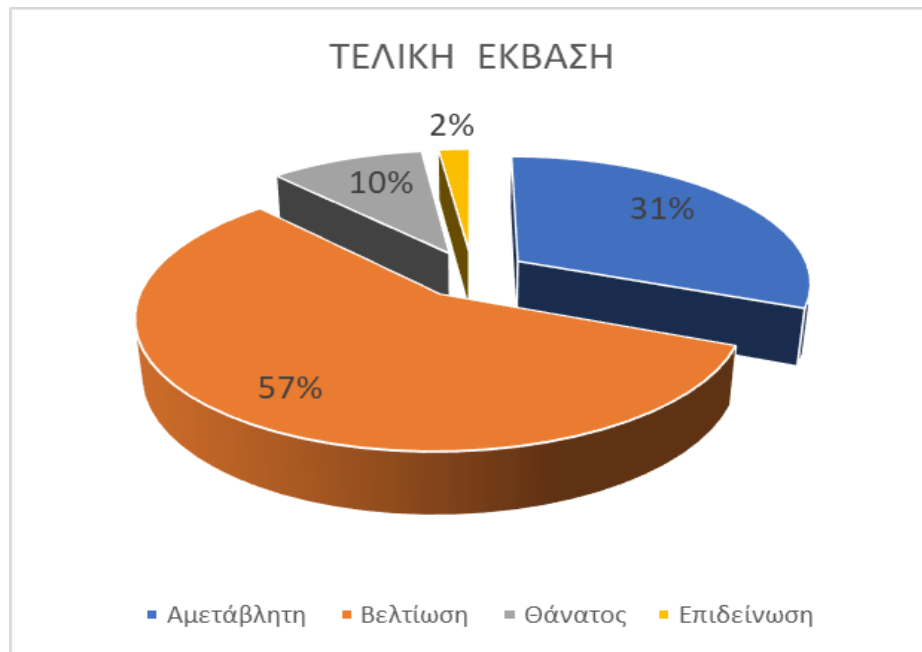
Η βελτίωση στα νευρολογικά περιστατικά έφτασε το 62,5% και στα νεφρολογικά το 58,1% ενώ στα αιματολογικά περιορίστηκε στο 48,3%.

Γράφημα 4. Ποσοστά βελτίωσης ανά κατηγορία νοσήματος

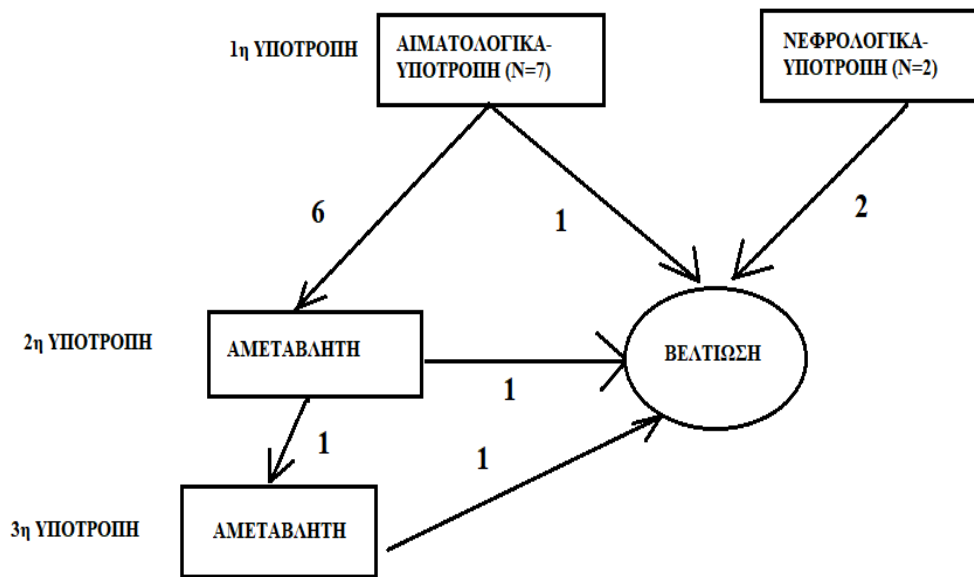


Αναφορικά με την τελική έκβαση μετά και τις υποτροπές, κατά τη νοσηλεία τους, το 57% των ασθενών παρουσίασε βελτίωση, ενώ αμετάβλητη παρέμεινε η κατάσταση στο 31% και επιδείνωση εμφανίστηκε στο 2%. Απεβίωσαν 10 ασθενείς (10%).

Γράφημα 5. Τελική έκβαση (μετά και τις υποτροπές)



Υποτροπή παρουσίασαν συνολικά 9 ασθενείς, 2 με νεφρολογικά προβλήματα και 7 με αιματολογικό νόσημα. Και οι 2 νεφρολογικοί ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση και δεν εμφάνισαν νέα υποτροπή. Από τους 7 αιματολογικούς ασθενείς, ο ένας εμφάνισε βελτίωση, ενώ η κατάσταση στους 6 παρέμεινε αμετάβλητη και εμφάνισαν νέα (2^η) υποτροπή. Στη συνέχεια, ο ένας από αυτούς εμφάνισε βελτίωση και δεν υποτροπίασε ξανά, άλλος ένας ασθενής υποτροπίασε και πάλι (3^η υποτροπή) για να εμφανίσει τελικά βελτίωση, ενώ η κατάσταση στους υπόλοιπους 4 παρέμεινε αμετάβλητη.



Διάγραμμα 3. Η έκβαση των ασθενών μετά τις υποτροπές

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κατηγοριών των νοσημάτων (νεφρολογικά, αιματολογικά και νευρολογικά), όσον αφορά στον αριθμό των υποτροπών: $\chi^2 = 4,782$, $p=0,092$). Η διάμεση τιμή του χρόνου υποτροπής ήταν 547 ημέρες (1,5 έτος), (IQR 22-730), ενώ από τους δύο ασθενείς που υποτροπίασαν για 2^η φορά, η υποτροπή εμφανίστηκε στις 320 ημέρες μετά την πρώτη στον έναν ασθενή και στον άλλον 365 μέρες (1 χρόνο αργότερα). Η (μοναδική) τρίτη υποτροπή συνέβη 465 μέρες μετά τη δεύτερη.

Από το σύνολο των ασθενών με νευρολογικά νοσήματα κατέληξαν 2 (Μυασθένεια Gravis, Σύνδρομο Guillain Barre), από τους ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα κατέληξε 1 (TTP), ενώ από τους νεφρολογικούς ασθενείς, κατέληξαν από κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα 2 ασθενείς, (ο 1 μετά COVID-19), από antiGBM νόσο (Σύνδρομο Goodpasture) 1 ασθενής, από c-ANCA αγγειίτιδα (Wegener) 2 ασθενείς, από p-ANCA (μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα) 2 ασθενείς, σύνολο 10 ασθενείς (10,0% θνησιμότητα).

Πίνακας 4. Θάνατοι ανά κατηγορία νοσήματος

Κατηγορία νοσήματος	Θάνατοι	%
Νευρολογικά	2/40	5,0
Αιματολογικά	1/29	3,4
Νεφρολογικά	7/31	22,5

Στη ΜΕΘ νοσηλεύτηκαν 9 ασθενείς με νευρολογικό νόσημα [6 Άνδρες και 3 Γυναίκες ηλικίας 25 – 75 ετών (4 Σύνδρομο Guillain Barre, 2 Σκλήρυνση κατά πλάκας, 2 Μυασθένεια Gravis, 1 Φλεγμονώδης πολυνευροπάθεια)]. Νοσηλεύτηκαν επίσης 5 ασθενείς με TTP (4 Γυναίκες και 1 Άνδρας ηλικίας 35 – 70 ετών) και 1 άνδρας 59 ετών με AntiGBM νόσο /Σύνδρομο Goodpasture, συνολικά 8 άνδρες και 7 γυναίκες.

Στους 7 ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση, στους 4 η κατάστασή τους παρέμεινε αμετάβλητη και σημειώθηκαν και 4 θάνατοι (2 σε νευρολογικούς ασθενείς, 1 σε ασθενή με αιματολογικό νόσημα TTP και 1 σε νεφρολογικό ασθενή με σύνδρομο Goodpasture).

Πίνακας 5. Περιστατικά Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ)							
N E Y P O Λ O Γ I K A	A/ A	ΝΟΣΗΜΑ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙ ΚΙΑ	ΑΡ. ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΤΡΕ	ΥΓΡΟ ΑΝΤΙΚΑΤΑ ΣΤΑΣΗΣ	ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ
	1	Φλεγμονώδης πολυνευροπά θεια	Άνδρας	25	11	FFP	Βελτίω- ση
	2	Σύνδρομο Guillain Barre	Άνδρας	73	10	FFP	Βελτίω- ση
	3	Σκλήρυνση κατά πλάκας	Άνδρας	54	11	FFP	Αμετάβλ ητη
	4	Σύνδρομο Guillain Barre	Γυναίκα	46	7	FFP	Βελτίω- ση
	5	Μυασθένεια Gravis	Γυναίκα	73	11	Human Albumin + N/S 0,9%	Βελτίω- ση
	6	Σκλήρυνση κατά πλάκας	Γυναίκα	38	7	FFP	Αμετά- βλητη
	7	Σύνδρομο Guillain Barre	Άνδρας	68	7	Human Albumin + N/S 0,9%	Θάνατος
	8	Μυασθένεια Gravis	Άνδρας	75	2	Human Albumin + N/S 0,9%	Θάνατος
	9	Σύνδρομο Guillain Barre	Άνδρας	57	7	Human Albumin + N/S 0,9%	Αμετά- βλητη

Πίνακας 5. Περιστατικά Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (συνέχεια)

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ)							
Α Ι Μ Α Τ Ο Λ Ο Γ Ι Κ Α	1	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)	Άνδρας	54	20	FFP	Βελτίω- ση
	2	TTP	Γυναίκα	70	20	FFP	Αμετά- βλητη
	3	TTP	Γυναίκα	50	7	FFP	Βελτίω- ση
	4	TTP	Γυναίκα	58	24 + 25 Αιμοκαθάρ- σεις (ΑΚ)	FFP	Θάνατος
	5	TTP	Γυναίκα	35	10	FFP	Βελτίω- ση
ΝΕΦΡΟ ΛΟΓΙΚΑ	1	AntiGBM Νόσος (Σύνδρομο Goodpasture)	Άνδρας	59	11	FFP	Θάνατος

Αναφορικά με το περιστατικό COVID-19, επρόκειτο για άνδρα 84 ετών, ο οποίος υπεβλήθη σε 3 συνεδρίες TPE, με FFP και κατέληξε.

Πίνακας 6. Το προφίλ του ασθενούς από την κλινική COVID-19

ΚΛΙΝΙΚΗ COVID-19 // ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ						
A / A	ΝΟΣΗΜΑ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΑΡ. ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ TPE	ΥΓΡΟ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ
1	Κρυοσφαιριναιμική Αγγειίτιδα / Covid-19	Άνδρας	84	3	FFP	Θάνατος

Συνολικά 40 ασθενείς έπασχαν από νευρολογικό νόσημα (20 άνδρες ηλικίας 49,00±19,52 ετών και 20 γυναίκες 53,10±22,18 ετών). Αιματολογικά νοσήματα είχαν 29 ασθενείς (12 άνδρες, ηλικίας 50,00±13,73 ετών και 17 γυναίκες, 53,41±12,93 ετών). Νεφρολογικό νόσημα είχαν 31 ασθενείς, 21 άνδρες ηλικίας 61,95±16,59 ετών και 10 γυναίκες, ηλικίας 66,11±17,46 ετών.

Πίνακας 7. Ηλικιακή κατανομή των ασθενών της μελέτης ανά νόσημα και φύλο

Νόσημα	Φύλο	N	Ηλικία (έτη)			
			Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση
Νευρολογικό	Άνδρες	20	18,0	75,0	49,00	19,52
	Γυναίκες	20	18,0	85,0	53,10	22,18
Αιματολογικό	Άνδρες	12	33,0	79,0	50,00	13,73
	Γυναίκες	17	35,0	79,0	53,41	12,93
Νεφρολογικό	Άνδρες	21	23,0	92,0	61,95	16,59
	Γυναίκες	10	32,0	89,0	66,11	17,46

Αναφορικά με την συσχέτιση της έκβασης με την κατηγορία νοσήματος, στους νεφρολογικούς ασθενείς σημειώθηκαν 7 θάνατοι σε σύνολο 31 ασθενών (22,5%), έναντι 3/69 ασθενείς στα υπόλοιπα νοσήματα (4,3%), διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,034$).

Πίνακας 8. Έκβαση ανά κατηγορία νοσήματος

Νόσημα	Έκβαση				Σύνολο
	Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Νευρολογικό	12	25	2	1	40
Αιματολογικό	14	14	1	0	29
Νεφρολογικό	5	18	7	1	31
Σύνολο	31	57	10	2	100
$\chi^2 = 13,066$, $p=0,034$					

Στις ηλικιακές ομάδες κάτω των 56 ετών, και στα δύο φύλα, δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος, ωστόσο δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 9. Έκβαση κατά φύλο και ηλικία (άνδρες)

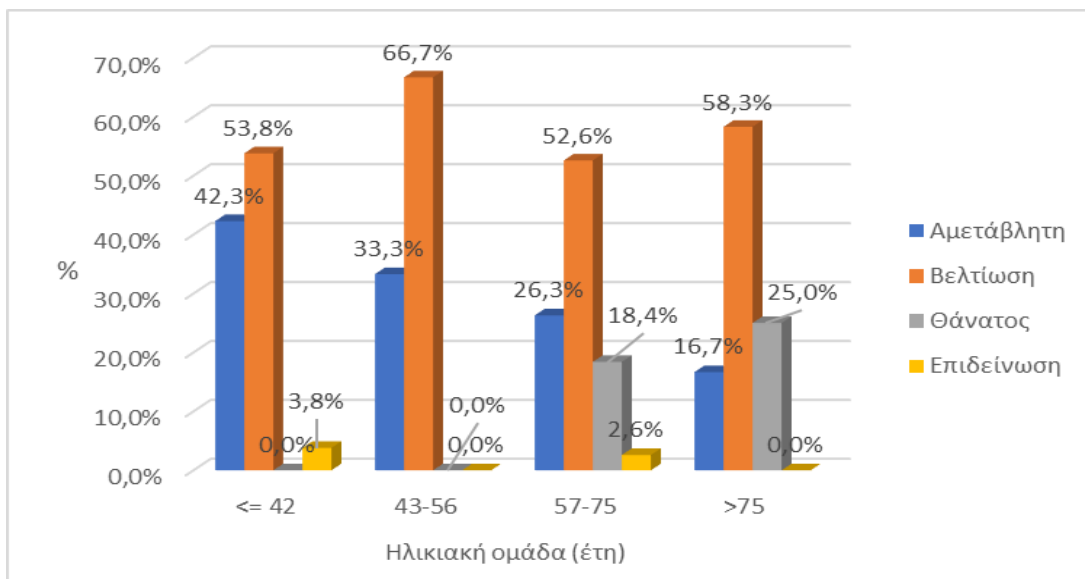
Φύλο	Έκβαση					Σύνολο
	Ηλικία(έτη)	Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Άνδρες	<=42	8	5	0	1	14
	>42-<=56	4	7	0	0	11
	>56-<=75	6	11	4	1	22
	>75	2	3	1	0	6
Σύνολο		20	26	5	2	53
$\chi^2 = 8,635$, $p=0,462$						

Πίνακας 10. Έκβαση κατά φύλο και ηλικία (γυναίκες)

Φύλο	Έκβαση					Σύνολο
	Ηλικία (έτη)	Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Γυναίκες	<=42	3	9	0	0	12
	>42- <=56	4	9	0	0	13
	>56- <=75	4	9	3	0	16
	>75	0	4	2	0	6
	Σύνολο	11	31	5	0	47
$\chi^2=8,689$, $p=0,192$						

Το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 43-56 ετών (66,7%) και το υψηλότερο ποσοστό θανάτων στην ομάδα >75έτη (25%).

Γράφημα 6. Έκβαση ανά ηλικιακή ομάδα



Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό TPE, ανάλογα με την έκβαση :

F (3,96)=1,470, p=0,228

Πίνακας 11. Αριθμός TPE αναλόγως έκβασης

Έκβαση	Αριθμός TPE (προ υποτροπών) (MT±TA)	Ελάχιστο	Μέγιστο
Αμετάβλητη (N=31)	7,40±4,23	3,0	21,0
Βελτίωση (N=57)	8,16±4,74	1,0	28,0
Θάνατος (N=10)	7,60±6,52	2,0	24,0
Επιδείνωση (N=2)	1,00±0,00	1,0	1,0
MT : Μέση τιμή, TA : Τυπική απόκλιση			

Στις αγγειίτιδες η έκβαση ήταν δυσμενέστερη, αφού σημειώθηκαν 6 θάνατοι επί συνόλου 22 ασθενών (27,2% αθροιστικά), σε αντίθεση με τους 4 θανάτους στους υπόλοιπους ασθενείς (ποσοστό 5,1%), διαφορά σημαντική, p=0,011. Μεταξύ των αγγειίτιδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά, με την επισημάνση ωστόσο ότι και οι δύο ασθενείς με κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα κατέληξαν.

Πίνακας 12. Έκβαση σε αγγειίτιδες και μη

		Έκβαση				Σύνολο
		Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Αγγειίτιδα	Όχι	27	46	4	1	78
	Ναι	4	11	6	1	22
Σύνολο		31	57	10	2	100
x ² = 11,066, p=0,011						

Πίνακας 13. Έκβαση ανά είδος αγγειίτιδας

		Έκβαση				Σύνολο
		Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Είδος αγγειίτιδας	c-ANCA	1	5	2	0	8
	p-ANCA	3	6	2	1	12
	Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα	0	0	2	0	2
Σύνολο		4	11	6	1	22
$\chi^2 = 7,285, p=0,295$						

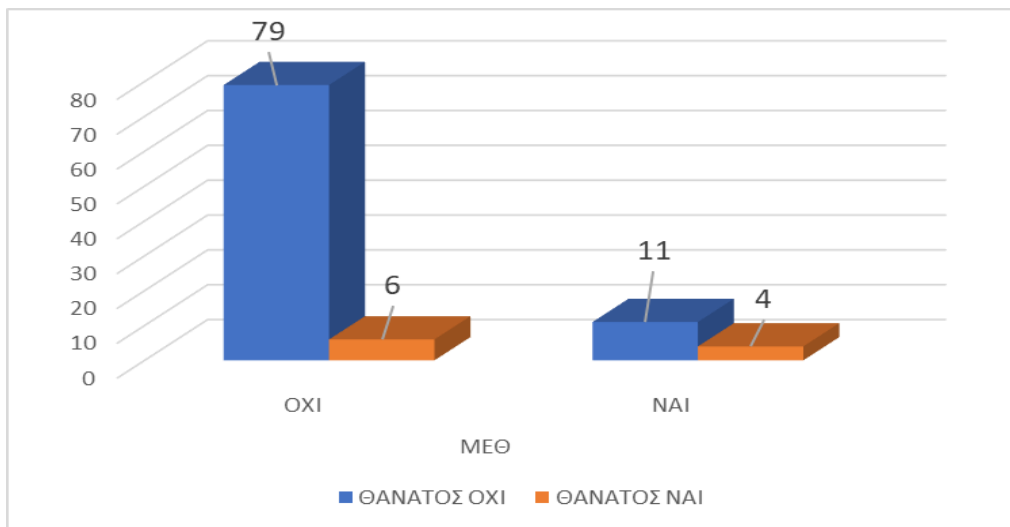
Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση σε σχέση με το φύλο.

Πίνακας 14. Φύλο και έκβαση

Φύλο	Έκβαση				Σύνολο
	Αμετάβλητη	Βελτίωση	Θάνατος	Επιδείνωση	
Άνδρες	20	26	5	2	53
Γυναίκες	11	31	5	0	47
Σύνολο	31	57	10	2	100
$\chi^2 = 4,708, p=0,194$					

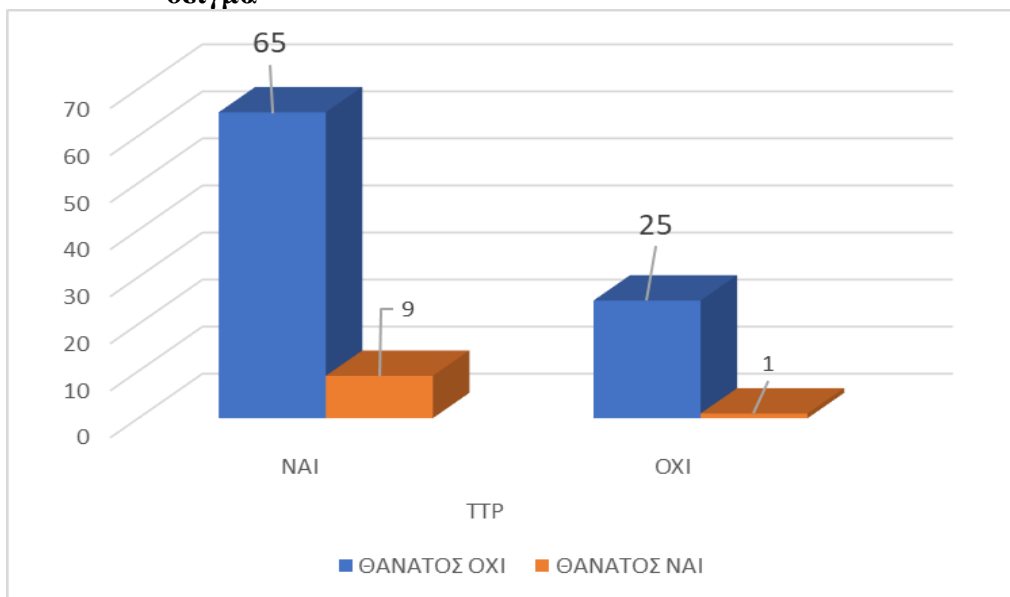
Σημειώθηκε 26,6% (4/15 ασθενείς) ποσοστό θανάτων στη ΜΕΘ έναντι 7,1% (6/85) εκτός ΜΕΘ, διαφορά οριακά στατιστικά σημαντική ($\chi^2=3,486$, $p=0,062$).

Γράφημα 7. Νοσηλεία στη ΜΕΘ και θάνατος



Αν και μόνο ένας θάνατος σημειώθηκε σε ασθενείς με ΤΤΡ, η διαφορά με το υπόλοιπο δείγμα ασθενών δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα ($\chi^2=0,403$, $p=0,447$).

Γράφημα 8. Συχνότητα θανάτου σε ασθενείς με ΤΤΡ συγκριτικά με το υπόλοιπο δείγμα



5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία με τίτλο «Η χρήση της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου, μελέτη αναδρομική», διεκπεραιώθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η παρούσα μελέτη συνιστά μια προσπάθεια καταγραφής των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΤΡΕ και της έκβασής τους αναλόγως της βασικής κατηγορίας που ταξινομείται το νόσημά τους. Πρόκειται για ετερογενή ως προς την παθολογία τους νοσήματα, με κοινό παρονομαστή ωστόσο την ανάγκη απομάκρυνσης και αντικατάστασης βιολογικών μορίων που μεσολαβούν στην παθογένεια της νόσου. Επρόκειτο για 40 ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα (6 με σύνδρομο Guillain Barre), 29 ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, με προεξάρχουσα την ΤΤΡ (26 ασθενείς) και 31 ασθενείς με νεφρική βλάβη, κυρίως λόγω αγγειίτιδας σχετιζόμενης με ANCA. Η πλειονότητα των ασθενών πληρούσε τις ενδείξεις ΤΡΕ κατηγορίας Ι. Στις αγγειίτιδες η έκβαση από την άποψη του θανάτου, ήταν δυσμενέστερη, σε αντίθεση με έναν θάνατο στην ομάδα των αιματολογικών νοσημάτων και δύο στην ομάδα των νευρολογικών. Το υψηλότερο ποσοστό βελτίωσης σημειώθηκε στην ομάδα των νευρολογικών ασθενών (62,5%), έναντι 58,1% των νεφρολογικών και 48,3% των αιματολογικών ασθενών. Τα ευρήματα αυτά, αν και προέρχονται από σχετικά μικρό δείγμα ασθενών, έρχονται να προστεθούν σε αντίστοιχα της βιβλιογραφίας που προσπαθούν να αποσαφηνίσουν το θεραπευτικό όφελος από την εφαρμογή της ΤΡΕ. Το όφελος αυτό δεν είναι εύκολο πολλές φορές να διακριβωθεί και απαιτείται συστηματική αναζήτηση και καταγραφή της πορείας κάθε ασθενή.

Όσον αφορά στους νευρολογικούς ασθενείς, υπάρχουν πράγματι ενδείξεις ότι πλασμαφαίρεση είναι αποτελεσματική σε ευρύ νοσολογικό φάσμα. Στην ανασκόπηση των Chevret et al. (2017), τα ευρήματα - αν και μέτριας ποιότητας σύμφωνα με τους συγγραφείς - δείχνουν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση με την ανταλλαγή πλάσματος παρά μόνο με την υποστηρικτική φροντίδα σε ενήλικες με σύνδρομο Guillain-Barré, χωρίς σημαντική αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, υπήρξε μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο υποτροπής κατά τους πρώτους έξι έως δώδεκα μήνες μετά την έναρξη σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με ανταλλαγή πλάσματος

σε σύγκριση με αυτά που δεν έλαβαν θεραπεία. Παρόλα αυτά, μετά από ένα χρόνο, η πλήρης ανάκτηση της μυϊκής δύναμης ήταν πιο πιθανή και η σοβαρή υπολειπόμενη αδυναμία λιγότερο πιθανή με την ανταλλαγή πλάσματος. Στην παρούσα μελέτη δεν σημειώθηκε καμία υποτροπή σε κανέναν νευρολογικό ασθενή.

Όσο δε αφορά στη μυασθένεια, στη μετα-ανάλυση των Ghimire et al. (2024), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν πλασμαφαίρεση είχαν υψηλότερες πιθανότητες βελτίωσης των συμπτωμάτων της μυασθένειας (MG) σε σύγκριση με την έγχυση IVIG. Ωστόσο, η μεταβολή στη βαθμολογία σοβαρότητας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπειών. Η διάρκεια νοσηλείας ήταν επίσης παρόμοια, αλλά οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IVIG έτειναν να έχουν μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο. Τα ποσοστά επιπλοκών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ δύο ομάδων. Ωστόσο, οι σοβαρές επιπλοκές ήταν πιο συχνές στην πλασμαφαίρεση. Οι ερευνητές τονίζουν ότι η πλασμαφαίρεση υπερτερεί στη βραχυπρόθεσμη βελτίωση των συμπτωμάτων στη MG σε σύγκριση με την IVIG, ενώ η IVIG μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών. Προτείνουν δε ότι η επιλογή μεταξύ αυτών των θεραπειών θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες του ασθενούς και στα χαρακτηριστικά της νόσου.

Η αναδρομική μελέτη των Zhang et al., (2023) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τυπικής θεραπείας ανταλλαγής πλάσματος σε έναν πληθυσμό ηλικιωμένων με NMOSD (Neuromyelitis optica spectrum disorder). Η μέση ηλικία των 26 ηλικιωμένων ασθενών ήταν $67,7 \pm 7,9$ έτη (εύρος 60-87 ετών). Ο πληθυσμός ήταν κυρίως γυναίκες (88,5%). Οι συνεδρίες ήταν γενικά καλά ανεκτές μεταξύ των ηλικιωμένων. Σε σύγκριση με τους νεαρούς ασθενείς, οι ηλικιωμένοι είχαν σημαντικά περισσότερες συννοσηρότητες και ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων. Είκοσι τέσσερις (96,0%) ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν λειτουργική βελτίωση στους 6 μήνες μετά την TPE, εκ των οποίων 15 (60,0%) εμφάνισαν μέτρια έως αξιοσημείωτη βελτίωση. Έξι μήνες μετά την αρχική θεραπεία, οι ασθενείς συνολικά παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η σοβαρή προσβολή οπτικής νευρίτιδας ήταν ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που σχετίζεται με κακή απόκριση στη TPE. Οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά συνολικά ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ποσοστό παροδικής υπότασης ήταν σημαντικά υψηλότερο

στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νέους. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για ηλικιωμένους ασθενείς με NMOSD και θα πρέπει να θεωρείται θεραπευτική επιλογή κατά τη διάρκεια των προσβολών NMOSD, με την επισημάνση ότι στους ηλικιωμένους, συνιστώνται προληπτικά μέτρα κατά της υπότασης πριν από τη θεραπεία.

Παρόλο που η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί από καιρό ως μία από τις θεραπευτικές επιλογές για τις αγγειίτιδες που σχετίζονται με τα ANCA (Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis-AAV), οι δημοσιευμένες πληροφορίες για τη χρήση της TPE στη θεραπεία των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών (thrombotic microangiopathy) είναι μάλλον περιορισμένες και η σύγκριση των δεδομένων δύσκολη. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ποικίλα αίτια. Σε πολλές περιπτώσεις, ο προτεινόμενος παθολογικός μηχανισμός πίσω από αυτές τις διαταραχές δεν φαίνεται να ευνοεί την TPE, καθώς απουσιάζουν παθολογικές ουσίες από το πλάσμα, ενώ συχνά οι κατευθυντήριες οδηγίες διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα, αλλά και μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών και τροποποιούνται συχνά, καθώς εξελίσσονται οι γνώσεις μας πάνω στην παθογένεια και την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας των διαταραχών. Ωστόσο, σε έναν αριθμό διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με το συμπλήρωμα μικροαγγειοπάθειας, της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων με μικροαγγειοπάθεια, της σχετιζόμενης με κακοήθεια μικροαγγειοπάθειας, της πνευμονίας που σχετίζεται με μικροαγγειοπάθεια και του συνδρόμου HELLP, μπορεί να υπάρχουν μεταλλάξεις στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος και στις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του σε σημαντική μερίδα ασθενών. Αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν επομένως να επωφεληθούν από την TPE, χρησιμοποιώντας το πλάσμα ως υγρό αντικατάστασης, κατά τον ίδιο τρόπο που η TPE χρησιμοποιείται για την TTP. Αυτή η προσέγγιση δεν οφείλεται σε στοιχεία που να υποστηρίζουν μια τέτοια μέθοδο, αλλά απλώς στην εφαρμογή μιας αποτελεσματικής θεραπείας της TTP σε άλλες παρόμοιες διαταραχές. Για το λόγο αυτό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, κυρίως με τη μορφή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, για τον ρόλο της TPE σε αυτές τις διαταραχές (Cortese et al., 2011, Yamada et al., 2021).

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) είναι μια απειλητική για τη ζωή θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες. Η έγχυση πλάσματος

χρησιμοποιείται για τη συμπλήρωση της ανεπάρκειας του ADAMTS13 σε ασθενείς με συγγενή TTP. Αντίθετα, η επίκτητη αυτοάνοση TTP αναφέρεται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του ADAMTS13, με ετήσια επίπτωση 3–11 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο άτομα. Αν και η TTP είναι σπάνια και έχει χαμηλή επίπτωση, είναι σοβαρή και έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Εάν δεν εντοπιστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα, το ποσοστό θνησιμότητας της TTP είναι πιθανώς υψηλό έως και 90 %. Μετά την εισαγωγή της TPE, το ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε στο 10-20 %. Επί του παρόντος, η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TPE) με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) είναι η βασική και πιο σημαντική θεραπεία για την TTP. Η TPE πραγματοποιείται αμέσως μετά την υποψία ή την επιβεβαίωση της νόσου, και αντικαθιστά το ultra large vWF, τα αντισώματα ADAMTS13, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και συμπλήρωμα. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε μόνο ένας θάνατος μεταξύ των ασθενών με TTP, σε αντίθεση με 9 θανάτους στις υπόλοιπες παθήσεις. Ωστόσο δεν αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία διεξαγωγής μελετών σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών. Ενδεχομένως ο ποιοτικός χαρακτηρισμός «βελτίωση» να υποκρύπτει και αυτός κίνδυνο μεροληψίας και η έκβαση να χρειάζεται περαιτέρω τεκμηρίωση με χρήση ειδικών κλιμάκων, καθώς μπορεί το τελικό αποτέλεσμα να είναι παραπλανητικό, πολύ περισσότερο όταν δεν είναι εύκολο να διαχωριστεί η συμβολή των άλλων παράλληλων θεραπειών στην έκβαση (Joly et al., 2017).

Ωστόσο, παρά τις όποιες επιφυλάξεις, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τη σύσταση ότι η ανταλλαγή πλάσματος είναι αποτελεσματικό μέσο για τη θεραπεία της TTP. Μόλις διαγνωστεί ή υπάρχει υποψία TTP, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ανταλλαγή πλάσματος το συντομότερο δυνατό, σύμφωνα άλλωστε και με την επικρατούσα τακτική. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και αυτές να αντιμετωπίζονται εγκαίρως, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των ασθενών στην πλασμαφαίρεση.

Στην παρούσα μελέτη υπήρξε βελτίωση στην πλειονότητα των ασθενών με αγγειίτιδα. Ωστόσο, οι δύο ασθενείς με κρουοσφαιριναιμική αγγειίτιδα κατέληξαν (η μία περίπτωση αφορούσε σε COVID-19). Παρά τη δυσμενή έκβαση στην παρούσα μελέτη

των 2 αυτών ασθενών, οι αγγειίτιδες αυτές συχνά απαιτούν την εφαρμογή TPE και η βιβλιογραφία υποστηρίζει την θεραπευτική της αξία. Ειδικότερα, στην ανασκόπηση των Miao et al., (2024) συμπεριελήφθησαν 154 ασθενείς με κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα, που αντιμετώπισαν 170 επεισόδια σοβαρών συμβάντων που απαιτούσαν ανταλλαγή πλάσματος (PE), πλασμαφαίρεση (PP) ή κρυοίζημα (CF) σε 76 μελέτες. Μεταξύ αυτών, το 51% ήταν άνδρες, με μέση ηλικία από 49 έως 58 έτη. Οι τύποι της νόσου περιελάμβαναν 15 τύπου I, 97 τύπου II και 13 τύπου III, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εμφάνισαν μικτούς ή απροσδιόριστους τύπους. Μεταξύ των τρόπων θεραπείας, PE, PP και CF πραγματοποιήθηκαν σε 85 (56%), 52 (34%) και 17 ασθενείς (11%), αντίστοιχα, χωρίς το ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας TA. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης για την θεραπευτική αφαίρεση (TA) ήταν 78%, με ποσοστά ανταπόκρισης 84%, 77% και 75% που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς τύπου I, II και III αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και θεραπεία με στόχο την υποκείμενη αιτιολογική νόσο. Το συνολικό ποσοστό μακροχρόνιας νεφρικής έκβασης ήταν 77%, με τους ασθενείς τύπου I, II και III να εμφανίζουν ποσοστά ανταπόκρισης 89%, 76% και 90% αντίστοιχα. Η νεφρική έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν PE, PP και CF ήταν συγκρίσιμη, με ποσοστά 78%, 76% και 81% αντίστοιχα. Αυτή η μελέτη τεκμηριώνει ότι ο συνδυασμός της TPE με άλλες θεραπείες, ιδιαίτερα ανοσοκατασταλτική θεραπεία, είναι μια επιτυχημένη στρατηγική για την αποτελεσματική διαχείριση της σοβαρής νεφρικής συμμετοχής σε ασθενείς με κρυοσφαιριναιμία.

Οι αγγειίτιδες ειδικά, είναι ομάδα ασθενειών που περιλαμβάνει μια ποικιλία παθολογίας και σε αντίθεση με κοινές ασθένειες, δεν είναι εύκολο να οργανωθεί μια ευρείας κλίμακα μελλοντική κλινική δοκιμή λόγω της σπανιότητάς τους. Επιπρόσθετα, η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται συχνά σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, καθιστώντας δύσκολη την απόκτηση υψηλού επιπέδου τεκμηρίων. Ωστόσο, ακόμα και σε περιπτώσεις διχογνωμίας, η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να προκρίνεται ως θεραπεία σε περιπτώσεις όπου ο στόχος είναι μόρια του ορού που σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου ή όπου οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες είναι δύσκολο να προστεθούν λόγω σοβαρής βλάβης ευγενών οργάνων όπως το ήπαρ ή οι νεφροί.

Η καθολική εφαρμογή της TPE στους ασθενείς με αγγειίτιδα προβληματίζει, επειδή συχνά η TPE δεν έχει όφελος, ειδικά όταν συνεκτιμώνται και τα μειονεκτήματά

της, συμπεριλαμβανομένου του υψηλού κόστους θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, η TPE μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με αγγειίτιδα με υψηλό κίνδυνο πρόιμης νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς καταστέλλει την εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease-ESRD). Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς (σε ποσοστό που εκτιμάται έως 25%) δεν θα ανταποκριθούν. Θα μπορούσε συνεπώς να μελετηθεί αναδρομικά το αρχικό προφίλ ασθενών που ανέπτυξαν πρόιμη νεφρική ανεπάρκεια και ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ώστε να περιοριστεί η χρήση της TPE σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, επειδή η σημαντική διαφορά της ESRD μεταξύ ασθενών με και χωρίς πλασμαφαίρεση τείνει να εξαλείφεται μακροπρόθεσμα, έχει νόημα να αξιολογηθεί εάν η περιορισμένη σε πρώιμο στάδιο καταστολή της ESRD είναι κλινικά σημαντική από διάφορες απόψεις, όπως η ποιότητα ζωής και το κόστος θεραπείας, αναλόγως της πάθησης (Fukuoka et al., 2022). Για παράδειγμα, δεν υπάρχει RCT που να αξιολόγησε την επίδραση της TPE στην EGPA (Eosinophilic Granulomatosis with PolyAngiitis). Αν και οι Guillevin et al. (2004) πραγματοποίησαν RCTs, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με CSS (Churg-Strauss), μόνο περίπου το 20% των συμμετεχόντων είχαν CSS, ενώ η πλειονότητα των ασθενών είχε οξώδη πολυαρθρίτιδα. Απαιτούνται στο μέλλον RCT σε μεγάλο δείγμα ασθενών με αγγειίτιδες διαφόρων τύπων, από μεγάλα κέντρα αναφοράς που θα συνεργαστούν μεταξύ τους, κατά το πρότυπο της μελέτης PEXIVAS. Παρόλο που η PEXIVAS στόχευε ασθενείς με σοβαρή AAV, μόνο το 14% (99/704) των ασθενών απεβίωσαν και μόνο το 20% (138/704) έφθασαν σε ESRD κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης (Walsh et al., 2020).

Παρά τις ενδείξεις για σημαντικό όφελος της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο σε σχέση με τη μείωση της ανάγκης για αιμοκάθαρση στους 12 μήνες, η μελέτη PEXIVAS δεν έδειξε σημαντικές διαφορές. Διάφοροι παράγοντες μπορεί να συνέβαλαν στη διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών, που ουσιαστικά συνιστούν κατ' αναλογία και περιορισμούς της παρούσας εργασίας. Το μικρό δείγμα ασθενών, η ετερογένεια και συστηματικά σφάλματα μεροληψίας που προκύπτουν από τυχόν ασάφειες στην κατηγοριοποίηση των ασθενών. Επιπλέον, η πρόοδος στη διάγνωση, στην ανοσοκαταστολή και στην υποστηρικτική φροντίδα μπορεί να έχουν μειώσει τα οφέλη της επικουρικής ανταλλαγής πλάσματος.

Οι αποκλίσεις στα ευρήματα μεταξύ των μελετών τονίζουν τη δυνατότητα ύπαρξης τυχαίων ευρημάτων σε μικρής κλίμακας μελέτες και τη σημασία μεγαλύτερων δοκιμών με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, ώστε να υπάρξουν και αντίστοιχης ισχύος διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Για παράδειγμα, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση ανταλλαγής πλάσματος για τη θεραπεία της αγγειίτιδας που σχετίζεται με ANCA με πνευμονική αιμορραγία με βάση μελέτες παρατήρησης που περιελάμβαναν λιγότερους από 70 ασθενείς. Αντίθετα, η μελέτη PEXIVAS στόχευε στη συμπερίληψη ασθενών με πνευμονική αιμορραγία και ενέγραψε 191 τέτοιους ασθενείς, από τους οποίους οι 61 είχαν σοβαρή πνευμονική αιμορραγία και τα αποτελέσματά της δεν υποστηρίζουν ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία που να διαφέρει από αυτό σε ασθενείς χωρίς πνευμονική αιμορραγία (Walsh et al., 2020).

Στο πλαίσιο αυτό, είναι πολύ σημαντικό να υπάρξει συστηματική καταγραφή σε εθνικό και διεθνές επίπεδο των (επαρκώς) τεκμηριωμένων περιπτώσεων αγγειίτιδων και όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση, με παρακολούθηση και ανανέωση σε μακροπρόθεσμη βάση, ώστε να δημιουργηθεί μια μεγάλη βάση δεδομένων που θα επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και την αναπροσαρμογή των οδηγιών, σύμφωνα με τις νεότερες επιστημονικές εξελίξεις.

5.1 Περιορισμοί έρευνας

Η παρούσα έρευνα υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς, όπως άλλωστε συμβαίνει σε όλες τις έρευνες ορισμένου χρόνου. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο να καταγραφούν. Αρχικά, το δείγμα της παρούσας έρευνας απαρτίζεται από 100 ασθενείς, ως εκ τούτου δεν δύναται να θεωρηθεί πλήρως αντιπροσωπευτικό. Περιορίστηκε σε ένα νοσοκομείο κι έτσι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που αφορούν τα δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία της χώρας.

Επιπρόσθετα, είναι δύσκολο να αποδοθεί αιτιακή ερμηνεία σχετικά με τη σύνδεση των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών και την ανταπόκρισή τους στην πλασμαφαίρεση, καθώς χρειάζεται διεξαγωγή διαχρονικής έρευνας και παρακολούθησης των παραμέτρων αυτών. Επίσης, σε σχέση με τα νοσήματα, η πλασμαφαίρεση είναι μια θεραπευτική μέθοδος, η οποία κερδίζει συνεχώς έδαφος σε διάφορες ανοσολογικές

παθήσεις, όπως συμβαίνει τελευταία με την ειδικότητα της Νευρολογίας, με επακόλουθο την προσαρμογή και αναθεώρηση πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων γραμμών κατόπιν εκπόνησης διαφόρων μελετών. Ένας ακόμα περιορισμός είναι η ετερογένεια των παθήσεων και τα συστηματικά σφάλματα μεροληψίας που προκύπτουν από τυχόν ασάφειες στην κατηγοριοποίηση των ασθενών. Επιπλέον, η πρόοδος στη διάγνωση, στην ανοσοκαταστολή και στην υποστηρικτική φροντίδα μπορεί να έχουν μειώσει τα οφέλη της επικουρικής ανταλλαγής πλάσματος, ενώ η αξιολόγηση της έκβασης ήταν ποιοτική, χωρίς να γίνει με χρήση ειδικών ερωτηματολογίων. Τέλος, υπάρχουν όπως είναι προφανές, οι χρονικοί περιορισμοί του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών, στα πλαίσια του οποίου εκπονήθηκε η παρούσα ερευνητική εργασία.

5.2 Μελλοντικές ερευνητικές προτάσεις

Βάσει των ανωτέρω, σκοπίμως πρέπει να γίνει αναφορά σε ορισμένες προτεινόμενες μελλοντικές έρευνες. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, θα μπορούσαν να επηρεαστούν από το χρονικό περιθώριο για τη διεκπεραίωσή της. Προτείνεται λοιπόν μια αντίστοιχη μελέτη ανάλυσης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ώστε να υπάρξει και σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Επίσης πιστεύω πως δύναται να επεκταθεί το δείγμα της μελέτης και σε άλλα δημόσια και ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα της χώρας, κάτι που θα ήταν ιδιαίτερος εφικτό εάν υπήρχε καταγραφή των θεραπειών σε ένα Εθνικό Μητρώο Πλασμαφαίρεσης. Η συλλογή δεδομένων από διαδικασίες TPE σε εθνικό και πολυεθνικό επίπεδο είναι σημαντική καθότι διευκολύνει τη βελτίωση της θεραπείας επιτρέποντας την ανάλυση και την ανατροφοδότηση ενδείξεων, διαδικασιών, επιδράσεων και παρενεργειών. Θεωρώ πως η επίδραση ορισμένων άλλων παραγόντων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί, καθώς και η διερεύνηση με επιπρόσθετα εργαλεία έρευνας όπως η συννοσηρότητα, ο χρόνος νοσηλείας των ασθενών και οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος.

Θα πρέπει επίσης να τονισθεί η αναγκαιότητα για εξειδίκευση και συνεχιζόμενη εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που ασχολείται με την πλασμαφαίρεση, καθώς και η δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων πλασμαφαίρεσης στα νοσηλευτικά

ιδρύματα της χώρας. Αξίζει να αναφερθεί και μια ενδιαφέρουσα προοπτική που είναι η ανάπτυξη πιο επιλεκτικών τεχνικών, καθώς και η χρήση μαγνητικού διαχωρισμού και φιλτραρίσματος κυττάρων. Έτσι, μπορούμε να περιμένουμε ευρύτερη χρήση της αφαίρεσης στην ιατρική πρακτική στο μέλλον (Filipon et al, 2018).

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων στη συγγραφή της παρούσας έρευνας.



Εικόνα 4. Συγγραφή ιατρικής μελέτης (eclass.uoa.gr)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ελληνική Βιβλιογραφία

Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, (2024). Διαθέσιμο στο: <https://ekea.gr>. [Πρόσβαση 27 Νοεμβρίου 2023]

Κυπριακή Δημοκρατία, (2023). Κέντρο Αίματος, *Υπουργείο Υγείας*. Διαθέσιμο στο: <http://www.aimodosia.gov.cy>. [Πρόσβαση 27 Νοεμβρίου 2023]

Μαυροματίδης, Κ. (2017). *Φυσιολογία του νεφρού*, Θεσσαλονίκη. Ροτόντα.

Ευδοκιμίδης, Ι. & Πόταγας, Κ. (Επιμ.) (2016). *Απομυελινωτικές Παθήσεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος*, *Νευρολογία*, Cypros. Broken Hill Publishers LTD, (11):363.

Λουκόπουλος, Δ. & Πολίτη, Μ. (2015). *Μαθήματα Αιματολογίας*, Αθήνα. Κάλλιπος.

Λουκόπουλος, Δ. (Επιμ) (2014). Πολλαπλό μυέλωμα και συναφείς παθήσεις. *Βασική Αιματολογία*, (Εκτη Έκδοση) Αθήνα. Παρισσιανού, (21):274.

Γρέκας, Δ. (Επιμ.) (2012). Σπειραματοπάθειες, *Βασικές γνώσεις σε Νεφρικές Παθήσεις*, (Πέμπτη Έκδοση) Θεσσαλονίκη. Ροτόντα, (3):266.

Γαϊτανάκη, Α. & Μπαξεβάνης, Κ. (Επιμ.) (2007). *Ανοσολογία*, Αθήνα. Πασχαλίδης.

Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, Α. & Μπόλλας, Γ. (2005). *Αιμοδοσία*, Αθήνα, Νέων Τεχνολογιών: 41-43.

Κωστελίδου, Κ., Ψαρίδη-Λιναρδάκη, Λ., Τράκας, Ν., Μαμαλάκη, Α. & Τζάρτο, Σ. (2004). Ανασυνδυασμένα πολυπεπίδια του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης στην ανάπτυξη αντιγονο-ειδικής θεραπείας της βαριάς μυασθένειας με ανοσοπροσρόφηση των αντι-υποδοχέα αντισωμάτων των μυασθενικών ασθενών, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 21(6):546-555.

Καλλινίκου-Μανιάτη, Α. (2001). *Ιατρική των μεταγρίσεων*, Αθήνα. Παρισσιανού.

Ηλιόπουλος, Γ. (1999). *Φυσιολογία και Φυσιοπαθολογία του Αίματος και των Αιμοποιητικών Οργάνων*, Αθήνα. Πασχαλίδης.

Διεθνής Βιβλιογραφία

- Ghimire, A., Kunwar, B., Aryal, B. et al. (2024) Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment: A systematic review and meta-analysis, *J Clin Neurosci.* Mar;121:1-10. doi:10.1016/j.jocn.2024.01.025
- Joint United Kingdom (UK), Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee, (2024) *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK Column immunoadsorption, Transfusion Handbook, 8th Edition*/11.6: Last updated 17/01/2024.
- Kuklin, V., Sovershaev, M., Bjerner, J., Keith, P., Keith Scott, L., Owen, M., Truscott, T., Szpirt, W., Rock G. & Stegmayr, B. (2024) Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis, *Critical Care*, Jan 4; 28(12). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04795-x>
- Miao, J., Krisanapan, P., Tangpanithandee, S., Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W. (2024) Efficacy of Therapeutic Apheresis for Cryoglobulinemic Vasculitis Patients with Renal Involvement: A Systematic Review, *Blood Purif*, 53(1):1-9. doi:10.1159/000534102.
- Sarode, R. (2024) Therapeutic Apheresis. *The University of Texas Southwestern Medical Center* Mar.
- Wikipedia, (2024) Plasmapheresis. Διαθέσιμο στο: <https://en.wikipedia.org/wiki/Plasmapheresis>. [Πρόσβαση 21/01/2024]
- Altobelli, C., Anastasio, P., Cerrone, A., Signoriello, E., Lus, G., Pluvio, C., Perna, AF., Capasso, G., Simeoni, M. & Capolongo, G. (2023) Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature, *Kidney Blood Press Res*, Jan-Dec; 48(1): 66–78. doi: 10.1159/000528556.
- Bereanu, A-S., Pisaltu, T., Bereanu, R., Vintila, B., Codru, I., Chicea, L., Crisan, O., Cainap, C., Cainap, S. & Sava, M. (2023) Therapeutic Plasma Exchange in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): A Rare Case Report and Literature Review, *In Vivo*, Jul-Aug;37(4):1914-1919. doi: 10.21873/invivo.13286.

- Cervantes, E., Bloch, E. & Sperati J. (2023) Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum, *American Journal of Kidney Diseases*, Apr;81(4):475-492. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.017.
- Connelly-Smith, L., Alquist, CR., Aqui, N.A, Hofmann, JC., Klingel, R., Onwuemene, O.A., Patriquin, CJ., Pham, HP., Sanchez, AP., Schneiderman, J., Witt, V., Zantek, ND. & Dunbar, NM. (2023) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue, *Journal of Clinical Apheresis*, Apr 5;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043.
- Joscilin, M., Parvathy, S. & Varacallo M. (2023) Apr 24, Physiology, Blood Plasma, *StatPearls* [Internet] Publishing; 2024 Jan. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>. [Πρόσβαση 27/02/2024]
- Sergent, S. & Ashurst, J. (2023) Plasmapheresis, *StatPearls* [Internet] Publishing; 2024 Jan. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560566/>. [Πρόσβαση 16/02/2024]
- Wang, J., Cheng, F., Niu, Y., Yan, L., Li, J., Tan, B. & Qin, L. (2023) Therapeutic plasma exchange-free treatment for first-episode TTP: A systematic review, *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, Jun;62(3):103661. doi: 10.1016/j.transci.2023.103661.
- Zhang, W., Jiao, Y., Cui, L., Zhang, Y., Jiao, J., Jin, M., Yuan, W., You, Y., Wang, R. & Peng, D. (2023) Therapeutic efficacy and safety of plasmapheresis in elderly patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a single-center observational study, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, Mar 23;16:17562864231162420. doi:10.1177/17562864231162420.
- Alshehri, S., Al Sulaiman, K., Aljuhani, O., Al Harbi, S., Alalawi, M., Alenazi, A., Kensara, R. & Alshaya, O. (2022) Therapeutic Plasma Exchange and Supratherapeutic Levels of Unfractionated Heparin in the Management of Critically Ill Patient with Myasthenia Gravis: A Case Report, *The American Journal of Case Reports*, Nov 29;23:e937617. doi: 10.12659/AJCR.937617.

- Fukuoka, K., Kishimoto, M., Kawakami, T., Komagata, Y. & Kaname S. (2022) Plasmapheresis for systemic vasculitis, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Jun;26(3):493–506. doi:10.1111/1744-9987.13829.
- Ginikopoulou, E. (2022) Plasma exchange and COVID 19, *Transfusion and Apheresis science*, Dec; 61(6):103598. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103598>.
- Sarode, R. (2022) Therapeutic Apheresis. *The University of Texas Southwestern Medical Center*. Feb.
- American Society of Hematology, (2021) Blood Basics. Διαθέσιμο στο: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-basics>. [Πρόσβαση 27/11/2023]
- Hirano, R., Namazuda, K. & Hirata, N. (2021) Double filtration plasmapheresis: Review of current clinical applications, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Apr;25(2):145-151. doi: 10.1111/1744-9987.13548.
- Patidar, G., Land, K., Vrielink, H., Rahimi-Levene, N., Dann, E., Al-Humaidan, H., Spitalnik, S., Dhiman, Y., So - Osman, C. & Hindawi, S. (2021) Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices, *Vox Sanguinis*, Aug;116(7): 798–807. doi: 10.1111/vox.13067.
- Stegmayr, B., Newman E., Witt, V., et al. (2021) Using the World Apheresis Association Registry Helps to Improve the Treatment Quality of Therapeutic Apheresis, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, Aug;48(4):234–239. <https://doi.org/10.1159/000513123>
- Yamada, Y., Harada, M., Hara, Y., Iwabuchi, R., Hashimoto, K., Yamamoto, S. & Kamijo, Y. (2021) Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Research & Therapy*, 23, 28. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02415-z>
- Ahmed, S. & Kaplan, A. (2020) Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Sep 7;15(9):1364–1370. doi: 10.2215/CJN.12501019.
- Ashok Kumar, P., Paulraj, S. & Udekwu, A. (2020) Hemodynamic Collapse Following Therapeutic Plasma Exchange in a Patient Receiving an Angiotensin Receptor Blocker, *Cureus*, Feb 18;12(2):e7028. doi: 10.7759/cureus.7028.

- Dogra, A., Rana, K., Rathod, C. & Prakash, S. (2020) Outcome of therapeutic plasma exchange in Myasthenia gravis patients, *J Family Medicine and Primary Care*, Dec;9(12): 5971–5975. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1026_20.
- Lewis, C. (2020) Plasmapheresis, *WikEM*, Last Edited Oct 29. Διαθέσιμο στο: <https://wikem.org/wiki/Plasmapheresis> [Πρόσβαση 26/2/2024]
- Nayak, S., Bajpai, M., Maiwall, R. & Mohapatra A. (2020) Changes in pH and electrolytes during therapeutic plasma exchange in patients with liver diseases and factors predictive of these changes, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Dec;24(6):725-730. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13475>
- Nickson, C. (2020) Apheresis, Plasmapheresis and Plasma Exchange. *Critical Care Compendium*, Nov 3. Διαθέσιμο στο: <https://litfl.com/apheresis-plasmapheresis-and-plasma-exchange/> [Πρόσβαση 22/2/2024]
- Szczepiorkowski ZM. (2020) Indications for therapeutic apheresis in hematological disorders, *Seminars in Hematology*, April;57(2):57-64. doi:10.1053/j.seminhematol.2020.07.008.
- Walsh, M., Merkel, PA., Peh, CA. et al. PEXIVAS Investigators. (2020) Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med*, Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
- Ronco, C., Bellomo, R., Kellum, JA. & Ricci, Z. (Editors). (2019) *Critical Care Nephrology: (Third Edition)*. 3rd ed. United States: Elsevier. (100):595-600.
- Madore, F. & Bouchard J. (2019) *Plasmapheresis in Acute Intoxication and Poisoning, Critical Care Nephrology: (Third Edition)*. 3d ed. United States: Elsevier. (100):595-600. doi:10.1016/B978-0-323-44942-7.00100-x
- Makino, H., Koezuka, R., Tamanaha, T., Ogura, M., Matsuki, K., Hosoda, K. & Harada-Shiba, M. (2019) Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis, *Journal oftherosclerosis and Thrombosis*, Aug 1; 26(8): 679–687. doi: 10.5551/jat.RV17033.

- Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, RA., Klingel, R., Meyer, E., Pham, H., Schneiderman, J., Witt, V., Wu, Y., Zantek, ND., Dunbar, NM. & Guest Editor Schwartz, J. (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, *Journal of Clinical Apheresis*, Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
- Paroder-Belenitsky, M. & Pham, H. (2019) Immunoabsorption, *Transfusion Medicine and Hemostasis, Third Edition, Clinical and Laboratory Aspects*, Jan;81:497-500. doi:10.1016/B978-0-12-813726-0.00081-7
- Pham, H., Staley, E. & Schwartz, J. (2019) Therapeutic plasma exchange - A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects, *Transfusion and Apheresis Science*, Jun; 58(3):237-246. doi: 10.1016/j.transci.2019.04.006.
- Ranganathan, D. & John, GT. (2019) Therapeutic Plasma Exchange in Renal Disorders, *Indian Journal of Nephrology*, May-Jun;29(3):151-159. doi: 10.4103/ijn.IJN_420_17.
- Filipov, JJ., Borelli, K., Zlatkov, BK. & Dimitrov, EP. (2018) Plasma Exchange in Clinical Practice, *Plasma Medicine – Concepts and Clinical Applications, Open access peer-reviewed chapter*, May 16. doi: 10.5772/intechopen.76094.
- Ipe, TS. & Marques, MB. (2018) Vascular access for therapeutic plasma exchange, *Transfusion*, Feb;58(S1):580-589. doi: 10.1111/trf.14479.
- Janssens, ME. & Wakelin, S. (2018) Centrifugal and Membrane Therapeutic Plasma Exchange – A Mini-review, *European Oncology & Haematology*, Dec;14(2):105-9. doi:https://touchoncology.com/haematology/journal-articles/centrifugal-and-membrane-therapeutic-plasma-exchange-a-mini-review/ [Πρόσβαση 20 Φεβρουαρίου 2024]
- La Manna, G. & Donati, G. (2018) Coupled plasma filtration absorption: a multipurpose extracorporeal detoxification therapy, *Blood Purification*, Jul;46(1):228-238. doi: 10.1159/000490234.

- Shunkwiler, SM., Pham, HP., Wool, G., Ipe, TS., Fang, DC., Biller, E., Trembl, A., Weiss, J. & Baron, BW. (2018) The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A concise review, *Journal of Clinical Apheresis*, Jun; 33(3):371-379. doi: 10.1002/jca.21592.
- Zhao, Y., Linden, J., Welch, L., Pierre, PS., Graves, M., Garrity, D., Ducharme, P., Bailey, JA., Greene, M., Vauthrin, M. & Weinstein, R. (2018) Prophylactic infusion of calcium gluconate to prevent a symptomatic fall in plasma ionized calcium during therapeutic plasma exchange: A comparison of two methods, *Journal of Clinical Apheresis*, Oct;33(5):600-603. doi: 10.1002/jca.21648.
- Bobati, SS. & Naik, KR. (2017) Therapeutic Plasma Exchange - An Emerging Treatment Modality in Patients with Neurologic and Non-Neurologic Diseases, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Aug;11(8): EC35–EC37. doi: 10.7860/JCDR/2017/27073.10480.
- Chevret S., Hughes RA., & Annane, D. (2017) Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Feb 27;2(2):CD001798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001798.pub3>
- Daga Ruiz, D., Fonseca San Miguel, F., Gonzalez de Molina, FJ., Ubeda-Iglesias, A., Navas Perez, A. & Jannone Fores, R. (2017) Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients, *Medicina Intensiva*, Apr;41(3): 174-187. doi: 10.1016/j.medin.2016.10.005.
- Gkogkolou, P., Ehrchen, J. & Goerge, T. (2017) Severe antiphospholipid antibody syndrome - response to plasmapheresis and rituximab, *Journal of Dermatological Treatment*, Sep;28(6):564-566. doi: 10.1080/09546634.2017.1282599.
- Jagdish, K., Jacob, S., Varughese, S., David, V., Mohapatra, A., Valson, K., Tulsidas, T., Veerasami, T. & Alexander, S. (2017) Effect of Double Filtration Plasmapheresis on Various Plasma Components and Patient Safety: A Prospective Observational Cohort Study, *Indian J Nephrology*, Sep-Oct;27(5): 377–383. doi: 10.4103/ijn.IJN_64_17.
- Joly, BS., Coppo, P. & Veyradier A. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura, *Blood*, May 25;129(21):2836–2846. doi:10.1182/blood-2016-10-709857.

- Clark, WF., Huang, SS., Walsh, MW., Farah, M., Hildebrand, AM. & Sontrop, JM. (2016) Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases, *Kidney international*, Nov;90(5): 974–984. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.009.
- Ghoshal, K. & Bhattacharyya, M. (2014) Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis, *Scientific World Journal*, Mar3;2014:781857. doi: 10.1155/2014/781857.
- Hadem, J., Hafer, C., Schneider, AS., Wiesner, O., Beutel, G., Fuehner, T., Welte, T., Hoeper, MM. & Kielstein, JT. (2014) Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients, *BMC Anesthesiology*, Apr 7;14, 24. doi: 10.1186/1471-2253-14-24.
- Reeves, HM. & Winters, JL. (2014) The mechanisms of action of plasma exchange, *British Journal of Haematology*, Feb;164(3):342-351. doi: 10.1111/bjh.12629.
- Sarode, R., Bandarenko, N., Brecher, M. E., Kiss, J. E., Marques, M. B., Szczepiorkowski, Z. M., & Winters, J. L. (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *Journal of clinical apheresis*, 29(3), 148–167. doi: 10.1002/jca.21302.
- Williams, ME. & Balogun, RA. (2014) Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Jan 7; 9(1): 181–190. doi: 10.2215/CJN.04680513.
- Betz, C., Buettner, S., Geiger, H. & Jung, O. (2013) Regional citrate anticoagulation in therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma--a modified protocol, *The International Journal of Artificial Organs*, Nov;36(11):803-11. doi: 10.5301/ijao.5000245.
- Córdoba, JP., Larrarte, C. & Ruiz, A. (2013) Is anticoagulation required in plasmapheresis? A University Hospital Experience in Bogota, Colombia, *Transfusion and Apheresis Science*, Jun;48(3):301-305. doi: 10.1016/j.transci.2013.04.003.
- Kara, A., Turgut, S., Cagli, A., Sahin, F., Oran, E. & Tunc, B. (2013) Complications of therapeutic apheresis in children, *Transfusion and Apheresis Science*, Jun;48(3):375-6. doi: 10.1016/j.transci.2013.04.020.

- Kawano, N., Yokota-Ikeda, N., Yoshida, S., et al. (2013) Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011, *Internal Medicine*, 52(17):1883-1891. Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8253> [Πρόσβαση 22 Μαρτίου 2024]
- Schwartz, J., Winters, JL., Padmanabhan, A., Balogun, RA., Delaney, M., Linenberger, ML., Szczepiorkowski, ZM., Williams, ME., Wu, Y. & Shaz, BH. (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, *Journal of Clinical Apheresis*, 6th Edition, Jul;28(3):145-284. doi: 10.1002/jca.21276.
- Nguyen, T., Kiss, J., Goldma, J. & Carcillo, J. (2012) The role of plasmapheresis in critical illness, *Critical Care Clinics*, Jul;28(3):453-68. doi: 10.1016/j.ccc.2012.04.009.
- Winters, JL. (2012) Plasma exchange, concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012; 7-12. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.7.
- Cortese I., Chaudhry V., So YT., Cantor F., Cornblath DR. & Rae-Grant A. (2011) Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, Jan 18;76(3):294–300. doi:10.1212/WNL.0b013e318207b1f6.
- Kozek-Langenecker, S., Sorensen, B., Hess, JR. & Spahn, DR. (2011) Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate a systematic review, *Critical Care*, 15(5): R239. doi: 10.1186/cc10488.
- Michael R. Clarkson, Ciara N. Magee, Barry M. Brenner, (2011) Plasmapheresis, *Pocket Companion to Brenner and Rector's The Kidney (Eighth Edition)*, Chapter 37 - p. 777-788, ISBN 9781416066408. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6640-8.00037-3>
- Clarkson, MR., Brenner, BM. & Magee, C. (2010) Plasmapheresis. *Pocket Companion to Brenner and Rector's The Kidney, (Eighth Edition) Kindle Edition*, Feb 22;37:777-788.
- Mokrzycki, MH. & Balogun, RA. (2010) Therapeutic apheresis: A review of complications and recommendations for Prevention and management, *Journal of Clinical Apheresis*, Sep 23- 25;26(5):243-8. doi: 10.1002/jca.20303.

- Okafor, C., Ward, D., Mokrzycki, M., Weinstein, R., Clark, P. & Balogun, R. (2010) Introduction and overview of therapeutic apheresis, *Journal of Clinical Apheresis*, Aug 30;25(5):240-9. doi: 10.1002/jca.20247.
- Rogers, K. (Edited) (2010) Blood: physiology and circulation, *The Human Body, Britannika Educational Publishing*, Aug1;15(1):17-58.
- Kaplan, AA. (2008) Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008, *American Journal of Kidney Diseases*, Dec;52(6):1180-96. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.02.360.
- Nakagawa, M., Kimura, S., Fujimoto, K., Atumi, H., Imura, J., Chikazawa, Y., Imamura, H., Okuyama, H., Yamaya, H., Fukushima, T., Nakagawa, A., Asaka, M. & Yokoyama, H. (2008) A case report of an adult with severe hyperlipidemia during acute lymphocytic leukemia induction therapy successfully treated with plasmapheresis, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Dec;12:509-13.
- Krishnan, RG. & Coulthard, MG. (2007) Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis, *Pediatric Nephrology*, Oct;22(10):1763-6. doi: 10.1007/s00467-007-0549-4.
- Tanabe, K. (2007) Double – Filtration Plasmapheresis, *Transplantation*, Dec 27;84(12S):S30-S32. doi: 10.1097/01.tp.0000296103.34735.b8.
- Akioka, Y., Hattori, M., Kawaguchi, H. & Ito, K. (2004) A case of chronic relapsing ANCA-associated microscopic polyangiitis successfully treated with plasma exchange, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Jun;8:223-6. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00150.x.
- Guillevin, L., Mahr, A., Cohen, P., Larroche, C., Queyrel, V., Loustaud-Ratti, V. et al. (2004) Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum.*, Jun 13;51(3):482–7. doi:10.1002/art.20401.
- Zheng, XL., Kaufman, RM., Goodnough, LT. & Sadler, JE. (2004) Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura, *Blood*, Jun 1;103 (11):4043–9. doi: 10.1182/blood-2003-11-4035.

- Madore, F. (2002) Plasmapheresis: Technical aspects and indications, *Critical Care Clinics*, April;18(2):375-92. doi: 10.1016/s0749-0704(01)00010-0.
- Siami, GA. & Siami, FS. (2001) Membrane Plasmapheresis in the United States: A Review Over the Last 20 Years, *Therapeutic Apheresis*, Aug;5(4):315-320. doi: 10.1046/j.1526-0968.2001.00316.x.
- Weinstein, R. (2001) Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange, *Journal of Clinical Apheresis*, 16(4):210-1. doi: 10.1002/jca.10000.
- Hamblin T., Plasmapheresis, (1998) *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)*, Elsevier, 1969-1971.
- Kambic, H. & Nosé, Y. (1997) Historical Perspective on Plasmapheresis, *Therapeutic Apheresis*, Feb;1(1):83-108. doi: 10.1111/j.1744-9987.1997.tb00020.x.
- Grishaber, JE. & Whitman, ED. (1994) Vascular Access for Therapeutic Plasma Exchange, *Artificial Organs*, Apr;18(4):305-8. doi: 10.1111/j.1525-1594.1994.tb02201.x
- Apter, AJ. & Kaplan, AA. (1992) An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Jul;90(1):119-24. doi: 10.1016/s0091-6749(06)80018-7.
- Rock, GA., Kenneth H., Noel A., Victor S., Kelton, JK. et al. and the Canadian Apheresis Study Group Author Info & Affiliations, (1991) Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, *New England Journal of Medicine*, Aug8; 325(6):393-397. doi: 10.1056/NEJM199108083250604.
- Silberstein, LE, Naryshkin, S., Haddad, JJ. & Strauss, JF. 3rd. (1986) Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange, *Transfusion*, March-April;26(2):151-155. doi: 10.1046/j.1537-2995.1986.26286152904.x.
- Gurland, HJ., Lysaght, MJ., Samtleben, W. & Schmidt B. (1984) A comparison of Centrifugal and Membrane-based Apheresis Formats, *The International Journal of Artificial Organs*, Jan;7(1):35-38. doi:10.1177/039139888400700106
- Samtleben, W., Randerson, DH., Blumenstein, M., Habersetzer, R., Schmidt, B., Gurland, HJ. (1984) Membrane plasma exchange: principles and application techniques, *Journal of Clinical Apheresis*, 2(2):163-9. doi: 10.1002/jca.2920020204.

- Glassman, AB. & Bennett, CE. (1983) Alterations of lymphocyte responsiveness in Guillain-Barré syndrome, Effects of plasma exchange, *Transfusion*, Sept-Oct;23(5):369-72. doi: 10.1046/j.1537-2995.1983.23584018711.x.
- Johnson, JP., Whitman, W., Briggs, WA. & Wilson, CB. (1978) Plasmapheresis and immunosuppressive agents in antinuclear membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome, *The American Journal of Medicine*, Feb;64(2):354-9. doi: 10.1016/0002-9343(78)90065-7.
- Rubinstein, MA., Kagan, BM., Macgillivray, MH., & Sacks, H. (1959) Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions, *Ann Intern Med*, Dec 1;51(6):1409-19. doi: 10.7326/0003-4819-51-6-1409.
- Abel, JJ., Rowntree, LG. & Turner, BB. (1914) Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) First Paper, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Jul 1;5(6): 625-641. Διαθέσιμο στο: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:73866947> [Πρόσβαση 20 Φεβρουαρίου 2024]

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1. Πλασμαφαίρεση με ημιδιαπερατή μεμβράνη (Αρχείο MTN, ΠΓΝ Λάρισας).....	2
Εικόνα 2. Διαχωρισμός πλάσματος και υποκατάσταση υγρού (Asahi Kasei Medical Co.).....	8
Εικόνα 3. Διαχωρισμός πλάσματος με διήθηση (Asahi Kasei Medical Co.)	9
Εικόνα 4. Συγγραφή ιατρικής μελέτης (eclass.uoa.gr).....	63

Ευρετήριο διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Κύκλωμα ανταλλαγής πλάσματος (Asahi Kasei Medical Co.)	8
Διάγραμμα 2. Κύκλωμα διπλής διήθησης (Asahi Kasei Medical Co.)	10
Διάγραμμα 3. Η έκβαση των ασθενών μετά τις υποτροπές	44

Ευρετήριο Γραφημάτων

Γράφημα 1. Ποσοστά αιμοκάθαρσης στο σύνολο του δείγματος.....	38
Γράφημα 2. Συνολικός αριθμός πλασμαφαιρέσεων.....	40
Γράφημα 3. Αριθμός πλασμαφαιρέσεων (προ υποτροπών)	41
Γράφημα 4. Ποσοστά βελτίωσης ανά κατηγορία νοσήματος	42
Γράφημα 5. Τελική έκβαση (μετά και τις υποτροπές)	43
Γράφημα 6. Έκβαση ανά ηλικιακή ομάδα	50
Γράφημα 7. Νοσηλεία στη ΜΕΘ και θάνατος	53
Γράφημα 8. Συχνότητα θανάτου σε ασθενείς με TTP συγκριτικά με το υπόλοιπο.....	53

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1. Λειτουργικές αντιθέσεις μεταξύ των διαδικασιών φυγοκέντρωσης και αφαίρεσης μεμβράνης (Williams & Balogun, 2014).....	6
Πίνακας 2. Συχνότητα των νοσημάτων στο δείγμα της μελέτης.....	36
Πίνακας 2. Συχνότητα των νοσημάτων στο δείγμα της μελέτης (συνέχεια).....	37
Πίνακας 3. Πραγματοποίηση αιμοκάθαρσης στους ασθενείς του δείγματος.....	39
Πίνακας 4. Θάνατοι ανά κατηγορία νοσήματος.....	45
Πίνακας 5. Περιστατικά Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)	46
Πίνακας 5. Περιστατικά Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (συνέχεια).....	47
Πίνακας 6. Το προφίλ του ασθενούς από την κλινική COVID-19.....	48
Πίνακας 7. Ηλικιακή κατανομή των ασθενών της μελέτης ανά νόσημα και φύλο	48
Πίνακας 8. Έκβαση ανά κατηγορία νοσήματος	49
Πίνακας 9. Έκβαση κατά φύλο και ηλικία (άνδρες)	49
Πίνακας 10. Έκβαση κατά φύλο και ηλικία (γυναίκες)	50
Πίνακας 11. Αριθμός ΤΡΕ αναλόγως έκβασης	51
Πίνακας 12. Έκβαση σε αγγειίτιδες και μη.....	51
Πίνακας 13. Έκβαση ανά είδος αγγειίτιδας	52
Πίνακας 14. Έκβαση ανά φύλο.....	52

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Έγκριση έρευνας / Ερευνητικό πρωτόκολλο

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΟΥ
της 17^{ης} /25-10-2023 Τακτικής Συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου
του ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ

Στη Λάρισα σήμερα **25 Οκτωβρίου 2023**, ημέρα της εβδομάδας **Τετάρτη** και ώρα **13.00 μ.μ.**, στο Γραφείο του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ, μετά την αριθ. πρωτ. 47302/23-10-2023 πρόσκληση του Προέδρου του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ, συνήλθε σε **τακτική συνεδρίαση** το Επιστημονικό Συμβούλιο, το οποίο συγκροτήθηκε βάσει της αριθ. πρωτ. 15471/29-03-2023 απόφασης του Διοικητή του ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ, για να συζητήσει επί θεμάτων της Ημερήσιας Διάταξης.

Παρόντα κατά τη συνεδρίαση είναι τα ακόλουθα μέλη του Επιστημονικού Συμβουλίου:

1.	Βασιλόπουλος Γεώργιος	Καθ. Διευθυντής Παν. Αιματολογικής Κλινικής	Πρόεδρος
2.	Νέπκα Χαρίτινη	Διευθύντρια ΕΣΥ Κυτταρολογίας	Τακτικό μέλος
3.	Λαχανάς Βασίλειος	Διευθυντής ΕΣΥ Ωτορινολαρυγγολογίας	Τακτικό μέλος
4.	Οικονόμου Αθανάσιος	Επιμ. Α' Ουρολογίας	Τακτικό μέλος
5.	Κομιστόπουλος Γεώργιος	ΠΕ Ακτινοφυσικών	Τακτικό μέλος
6.	Σολδάτου Ευγενία	ΤΕ Ιατρικών Εργαστηρίων	Τακτικό μέλος

Οι κ. Α. Κουτάλος, κ. Γ. Περήφανος, κ. Α. Μαλίτα απουσίαζαν λόγω κωλύματος.

Στη συνεδρίαση παρέστη ως Γραμματέας του Συμβουλίου η Αρσενίου Ιωάννα, ΤΕ Βιβλιοθηκονομίας. Αφού διαπιστώθηκε απαρτία ο Πρόεδρος κηρύσσει την έναρξη της συνεδρίασης και θέτει προς συζήτηση τα παρακάτω θέματα της Ημερήσιας Διάταξης:

ΘΕΜΑ 9^ο:

Κατάθεση προς έγκριση του με αριθ. πρωτ. 46228/17-10-23 εγγράφου με θέμα: «Έγκριση έρευνας με τίτλο: 'Η χρήση της Πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά, αιματολογικά και ανοσολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου'» από την κ. Α. Παυλάρα ΤΕ Νοσηλεύτρια του Π.Γ.Ν Λάρισας.

Τίθεται υπόψη του Επιστημονικού Συμβουλίου προς έγκριση το εν λόγω θέμα, με το ακόλουθο περιεχόμενο:

Σας παρακαλώ να μου χορηγήσετε άδεια συλλογής ιατρικών δεδομένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική πλάσμαφαίρεση στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Παν. Γεν. Νος. Λάρισας από τον Ιούνιο 2019 έως και τον Σεπτέμβριο 2023 προκειμένου να διεξαγω έρευνα, στα πλαίσια εκπόνησης διπλωματικής εργασίας του Π.Μ.Σ 'Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα' του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: 'Η χρήση της Πλάσμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά, αιματολογικά και ανοσολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου'.

Τα μέλη του Ε.Σ., λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα:
τα όσα αναφέρονται στο ανωτέρω έγγραφο καθώς και τα συνημμένα σε αυτό κατατεθέντα στοιχεία,
μετά από διαλογική συζήτηση:

Ομόφωνα, γνωμοδοτούν

1. Θετικά για την έγκριση του θέματος: «Έγκριση έρευνας με τίτλο: 'Η χρήση της Πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά, αιματολογικά και ανοσολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου'», όπως κατατέθηκε με το αριθ. πρωτ. 46228/17-10-23 έγγραφο από την κ. Α. Παυλάρα ΤΕ Νοσηλεύτρια του Π.Γ.Ν Λάρισας.
2. Θετικά για την έγκριση όλων των σχετικών με το εν λόγω θέμα κατατεθέντων στοιχείων, ήτοι:
 - ερευνητικό πρωτόκολλο,
 - βεβαίωση σπουδών,
 - υπεύθυνη δήλωση,
 - έγκριση από την Διευθυντή της Νεφρολογικής Κλινικής.

Αυθημερόν επικύρωση της παρούσης.

.....
Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Σ.

Βασιλόπουλος Γεώργιος

ΤΑ ΜΕΛΗ
Νέπκα Χαρίτινη
Λαχανάς Βασίλειος
Οικονόμου Αθανάσιος
Κομισόπουλος Γεώργιος
Σολδάτου Ευγενία

Ακριβές Απόσπασμα Πρακτικού
της 17^{ης} /25-10-2023
Τακτικής Συνεδρίασης Ε.Σ.
Λάρισα, 25-10-2023
Η Γραμματέας του Ε.Σ.
Αρσενίου Ιωάννα



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
5^η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ &
ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΛΑΡΙΣΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ: ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΜΕ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΟ ΕΠΙΔΟΣΗΣ
ΑΔΙΑΒΑΘΜΗΤΟ

Λάρισα,
Αριθμ. πρωτ.:

Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ
ΑΡ. ΠΡΩΤ. : 48758
ΗΜ/ΝΙΑ: 01/11/2023



ΚΟΙΝΟ

ΠΡΟΣ: κ. Α. Παυλάρα ΤΕ Νοσηλεύτρια του
Π.Γ.Ν Λάρισας.

Ταχ. Διεύθυνση : Περιοχή Μεζούρλο, Τ.Θ. 1425
Ταχ. Κώδικας : 41110
Πληροφορίες : Αρσενίου Ιωάννα
Τηλέφωνο : 2413502764
Τηλεμοιτυπία : 2410670248
Ηλ. Διεύθυνση : epistimoniko@gmail.com

ΘΕΜΑ : Διαβίβαση απόφασης του Επιστημονικού Συμβουλίου.
ΣΧΕΤ. : Η από 17-10-23/46228 αίτησή σας.

Σας διαβιβάζουμε την αριθ. 9/17^{ης}/25-10-23 απόφαση του Επιστημονικού Συμβουλίου, με θέμα:
«Έγκριση έρευνας με τίτλο: 'Η χρήση της Πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά,
αιματολογικά και ανοσολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την
πορεία και την εξέλιξη της νόσου'», για τις δικές σας ενέργειες.

Παραμένουμε στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε περαιτέρω διευκρίνιση.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Σ.

Καθηγητής Γ. ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ

Θεωρήθηκε για την ακρίβεια

Ο προϊστάμενος της Γραμματείας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Τίτλος έρευνας

«Η χρήση της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου. Μελέτη αναδρομική».

Εισαγωγή

Η πλασμαφαίρεση είναι μια θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει εξωσωματική αφαίρεση, επιστροφή ή ανταλλαγή πλάσματος αίματος ή συστατικών, με ειδικά μηχανήματα και φίλτρα. Στοχεύει στην απομάκρυνση παθογόνων παραγόντων (χημικά, αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα, αντιγόνα, τοξίνες) από το σώμα ασθενών με παθολογίες που σχετίζονται με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα. Διεξάγεται υπό τη στενή παρακολούθηση εξειδικευμένου ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής είτε μόνη της είτε συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα.

Στην παρούσα έρευνα θα αναλυθεί η εμπειρία μας σχετικά με την έκβαση της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία ασθενών που ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ASFA (American Society for Apheresis), θεωρώντας

την ως τυπική και αποδεκτή, είτε ως πρωτογενή είτε ως συμπληρωματική σε άλλες αρχικές θεραπείες.

Σκοπός

Η παρούσα έρευνα έχει ως στόχο να αξιολογήσει και να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την ανταπόκριση των ασθενών που υποβλήθηκαν στη θεραπευτική διαδικασία της πλασμαφαίρεσης (TPE), όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου, σε σχέση με το νόσημα, την ηλικία, το φύλο και τον αριθμό των συνεδριών.

Θα πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, με συλλογή και επεξεργασία στοιχείων από το αρχείο των ασθενών.

Υλικό / Μέθοδος

Η αναδρομική μελέτη θα γίνει με την ανάλυση δεδομένων των διαδικασιών πλασμαφαίρεσης που διεξήχθησαν σε περίοδο τεσσάρων ετών και τριών μηνών από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Σεπτέμβριο του 2023 στο Τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 806 πλασμαφαιρέσεις σε 100 ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 18 και 92 ετών, σε μηχανήματα Fresenius, Nikkiso (Aquarius) και Prismaflex.

Διαχείριση δεδομένων και στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS-23.0. Ειδικότερα, θα χρησιμοποιηθεί περιγραφική στατιστική η οποία αφορά σε συχνότητες και ποσοστά (frequencies) και επαγωγική στατιστική η οποία αφορά σε ελέγχους που επιτρέπουν τον εντοπισμό συσχετίσεων μεταξύ διαφόρων μεταβλητών (ANOVA).

Προσδοκώμενα αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα που αναμένεται να προκύψουν από τη διεξαγωγή της έρευνας θα καταδείξουν κατά πόσο οι ασθενείς ανταποκρίνονται κλινικά και εργαστηριακά στη

χρήση της πλασμαφαίρεσης, μιας θεραπείας επιλογής η οποία τα τελευταία χρόνια κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος σε διάφορα νοσήματα, μειώνοντας το ποσοστό θνησιμότητας των νοσούντων από αυτά. Τα ευρήματα αναμένεται να υποστηρίξουν τη συνέχιση ή τροποποίηση της θεραπείας (συχνότητα θεραπείας, τύπος υγρού αντικατάστασης, αριθμός θεραπειών), την αναγκαιότητα δημιουργίας μονάδων πλασμαφαίρεσης καθώς και την εκπαίδευση ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στη διαδικασία πλασμαφαίρεσης, για ασφαλή, εξειδικευμένη και εξατομικευμένη φροντίδα, παρακολούθηση και παροχή υπηρεσιών υγείας σ' αυτούς τους ασθενείς.

Θέματα ηθικής & δεοντολογίας

Η έρευνα θα διενεργηθεί κατόπιν εγκρίσεως από την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου. Το ερευνητικό πακέτο δεν θα επηρεάσει καμία διάσταση της λειτουργίας του νοσοκομείου. Υπογραμμίζεται ότι θα τηρηθεί η ανωνυμία και προστασία προσωπικών δεδομένων των ασθενών και τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα χρησιμοποιηθούν μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Προϋπολογισμός

Δεν υπάρχει προϋπολογισμός για το έργο.

Δεν θα υπάρξει καμία οικονομική επιβάρυνση για το Νοσοκομείο.

Διαχείριση έργου / Γενικές πληροφορίες

Τίτλος πρωτοκόλλου:

«Η χρήση της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με νεφρολογικά, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα και η ανταπόκριση των ασθενών σε αυτή, όσον αφορά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου».

Η κύρια ερευνήτρια είναι η κ. Αθηνά Π. Παυλάρα, η οποία θα πραγματοποιήσει τον σχεδιασμό και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την επιστημονική επίβλεψη της έρευνας έχει ο Δρ. Θεόδωρος Ελευθεριάδης.

Ονοματεπώνυμο ερευνήτριας και στοιχεία επικοινωνίας:

Αθηνά Π. Παυλάρα, ΤΕ Ειδική Νοσηλεύτρια Χειρουργικής, της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα» του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. E-mail: athinapaulara@yahoo.com Τηλ: -----

Ονοματεπώνυμο επιβλέποντα καθηγητή και στοιχεία επικοινωνίας:

Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Καθηγητής Νεφρολογίας, της Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Υπεύθυνος της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού. Email: teleftheriadis@yahoo.com Τηλ:

Ακαδημαϊκό Ίδρυμα:

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ΠΜΣ «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα», Πανεπιστημίου 3, Βιόπολις, 41500 Λάρισα.