



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεραπεία πλασμαφαίρεσης

Κιουτσούκουστα Δέσποινα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Κώτση Παρασκευή (Επιβλέπων), Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγίσεων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίο Θεσσαλίας
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY OF
MEDICINE



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

MASTER THESIS

Plasmapheresis treatment

Kioutsoukousta Despoina

Examination Committee:

- Kotsi Paraskevi, (Supervisor) Associate Professor Transfusion Medicine, University of Thessaly,
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, University of Thessaly

Larissa, January, 2025

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

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

Περίληψη

Η πλασμαφαίρεση είναι μια εξωσωματική μέθοδος που διαχωρίζει το πλάσμα από τα αίμορφα στοιχεία του αίματος, προκειμένου να αφαιρέσει ή να εξαλείψει παράγοντες που συμμετέχουν σε παθολογικές διαδικασίες. Η χρησιμότητα της πλασμαφαίρεσης σε ανοσολογικές ασθένειες και τοξικές καταστάσεις έχει ενδιαφέρον εδώ και αρκετές δεκαετίες. Η αρχή της πλασμαφαίρεσης στηρίζεται στην ιδέα ότι ουσίες που κυκλοφορούν στο πλάσμα, όπως τοξίνες ή αυτοαντισώματα, συγκεντρώνονται στο πλάσμα και προκαλούν βλάβες ή μπλοκάρουν συγκεκριμένες θέσεις υποδοχέα, οδηγώντας σε διάφορες ασθένειες. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εξέτασε τις τελευταίες εξελίξεις σχετικά με τις τεχνικές πτυχές, τις βασικές ενδείξεις και αντενδείξεις, τις πιθανές επιπλοκές, καθώς και την εφαρμογή και την ιδανική επιλογή της τεχνικής της πλασμαφαίρεσης. Ειδική προσοχή δόθηκε στις έξι πιο συχνές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση που εμφανίζουν εκδηλώσεις από τα νεφρά: η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα / το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η μεταμόσχευση νεφρού, η αγγειίτιδα που συνδέεται με αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων, η κρυοσφαιριναιμία, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και το σύνδρομο Goodpasture.

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

Abstract

Plasmapheresis is an extracorporeal method that separates plasma from blood cells in order to remove or eliminate factors involved in pathological processes. The usefulness of plasmapheresis in immunological diseases and toxic conditions has been of interest for several decades. The principle of plasmapheresis is based on the idea that substances circulating in plasma, such as toxins or autoantibodies, accumulate in the plasma and cause damage or block specific receptor sites, leading to various diseases. This literature review examined the latest developments regarding the technical aspects, key indications and contraindications, potential complications, as well as the application and optimal choice of plasmapheresis techniques. Special attention was given to the six most common indications for plasmapheresis related to kidney diseases: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome, kidney transplantation, vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, cryoglobulinemia, focal segmental glomerulosclerosis, and Goodpasture syndrome.

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

Εικόνες

Εικόνα 1: Αλλαγές στον όγκο του αίματος κατά την πλασμαφαίρεση (Daga Ruiz et al., 2017)	24
Εικόνα 2: Οι 6 πιο συχνές νεφρικές ενδείξεις για θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Clark et al., 2016)	31
Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση δυνητικών (διερευνητικών) στόχων για αντικατάσταση και αφαίρεση μέσω πλασμαφαίρεσης (Stahl et al., 2020).....	43

Πίνακες

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των υγρών αντικατάστασης (Daga Ruiz et al., 2017).	16
Πίνακας 2: Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης (Daga Ruiz et al., 2017)	18
Πίνακας 3: Πλασμαφαίρεση για θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια – εξαιρούμενης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Clark et al., 2016)	27
Πίνακας 4: Κυκλοφορούντες παράγοντες που μπορούν να ρυθμιστούν από τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης (David et al., 2023)	44

Συντομεύσεις

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

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

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

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract.....	v
Εικόνες	vi
Πίνακες	vii
Συντομεύσεις	viii
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1^ο: Βασικές πτυχές θεραπείας πλασμαφαίρεσης.....	3
1.1 Ενδείξεις – Αντενδείξεις	3
1.1.1 Ενδείξεις.....	3
1.1.2 Αντενδείξεις	6
1.2 Τεχνικές πτυχές	7
1.2.1 Τεχνικές κάθαρσης πλάσματος	7
1.2.2 Μέθοδοι διαχωρισμού.....	13
1.2.3 Αγγειακή πρόσβαση.....	13
1.2.4 Αντιπηκτική αγωγή	14
1.2.5 Υγρά υποκατάστασης.....	15
1.3 Προετοιμασία ασθενή	15
1.4 Διαδικασία	16
1.5 Επιπλοκές.....	17
1.5.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υπασβεστιαμία	18
1.5.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές	19
1.5.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών υποκατάστασης	20
1.5.4 Κίνδυνος λοίμωξης	21
1.5.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση	21
1.5.6 Υπόταση	22
1.5.7 Άλλες επιπλοκές.....	23
1.6 Κοινές πτυχές της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης.....	25
Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης	26
2.1 Θρομβωτική / θρομβοκυτταροπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	26
2.1.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	26
2.1.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	28
2.2 Ευαισθητοποιημένη σε HLA μεταμόσχευση, ABO – ασύμβατη μεταμόσχευση και μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη	30
2.2.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	30
2.2.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	31

2.3 Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων.....	33
2.3.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	33
2.3.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	33
2.4 Κρυοσφαιριναιμία.....	34
2.4.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	34
2.4.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	35
2.5 Εστιακή τμηματική σφαιριοσκήρυνση	36
2.5.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	36
2.5.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	37
2.6 Σύνδρομο Goodpasture	38
2.6.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση.....	38
2.6.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία.....	38
Κεφάλαιο 3^ο: Προτεραιότητες έρευνας για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε βαρέως	
πάσχοντες ασθενείς	41
3.1 Παθοφυσιολογικός ρόλος της αφαίρεσης ή / και της αντικατάστασης κυκλοφορούντων	
παραγόντων κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου.....	41
3.1.1 Τι είναι γνωστό	42
3.1.2 Τι είναι άγνωστο	43
3.2 Βέλτιστος χρόνος πλασμαφαίρεσης.....	46
3.2.1 Τι είναι γνωστό	46
3.2.2 Τι είναι άγνωστο	48
3.3 Βέλτιστη δόση και σχήμα πλασμαφαίρεσης.....	48
3.3.1 Τι είναι γνωστό	49
3.3.2 Τι είναι άγνωστο	49
3.4 Αναγνώριση βαρέως πασχόντων ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών	50
3.4.1 Τι είναι γνωστό	50
3.4.2 Τι είναι άγνωστο	51
3.5 Διερευνητικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης για βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....	53
3.5.1 Συστημικές φλεγμονώδεις καταστάσεις.....	53
3.5.2 Τραύμα, θερμική βλάβη, εγκαύματα	54
3.5.3 Διαταραχές πήξης.....	55
3.5.4 Νευρολογικές καταστάσεις.....	56
3.5.5 Μη – αιματολογικές (αυτό) άνοσες καταστάσεις	58
3.5.6 Μεταμόσχευση.....	59
Επίλογος.....	61
Βιβλιογραφία	63

Εισαγωγή

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

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

Το πρώτο στάδιο της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης είναι ο διαχωρισμός των κυτταρικών στοιχείων του αίματος από το πλάσμα. Αυτό μπορεί να γίνει είτε μέσω φυγοκέντρησης είτε με τη χρήση ημιπερατών μεμβρανών (Ipe και Marques, 2018). Μετά τον διαχωρισμό, το πλάσμα μπορεί: (α) να αφαιρεθεί πλήρως και να αντικατασταθεί με ίσο όγκο ενός διαλύματος υποκατάστασης, χρησιμοποιώντας μια μη-επιλεκτική μέθοδο που ονομάζεται θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος ή (β) να υποβληθεί σε περαιτέρω επεξεργασία για την απομάκρυνση παθογόνων με τη χρήση ειδικών συνδέσμων. Το καθαρισμένο πλάσμα επανεισάγεται στον οργανισμό του ασθενούς κατά τη διάρκεια επιλεκτικών τεχνικών ή (γ) να επεξεργαστεί περαιτέρω για την απομάκρυνση τόσο των παθογόνων όσο και ορισμένων χρήσιμων μορίων, μέσω μη-επιλεκτικών μεθόδων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω φίλτρων κοίλων ινών με ρυθμιζόμενο πορώδες. Το επεξεργασμένο πλάσμα επανεισάγεται στον οργανισμό του ασθενούς (Altobelli et al., 2023).

Οι κλινικές ενδείξεις για τη θεραπευτική αφαίρεση βασίζονται στα κριτήρια McLeod (McLeod, 2002), τα οποία αναθεωρούνται περιοδικά από την Αμερικανική Εταιρεία για την Αφαίρεση (American Society for Apheresis, ASFA) και ταξινομούνται σύμφωνα με το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων (Padmanabhan et al., 2019). Ο Ahmadpoor και οι συνεργάτες του (2021) επιχείρησαν να προσφέρουν καθοδήγηση για την επιλογή μεθόδων θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και πρωτοκόλλων θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική φυσιολογία, την εκτίμηση του όγκου του πλάσματος (Plasma Volume, PV), το ιξώδες του πλάσματος, το μέγεθος, τον όγκο κατανομής και τον χρόνο ημιζωής των παθογόνων παραγόντων. Βάσει αυτών των παραμέτρων, η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας εξασφαλίζει την πρόληψη και την έγκαιρη αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών (Ahmadpoor et al., 2021).

Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εξέτασε την πρόσφατη έρευνα σχετικά με τις τεχνικές πλευρές, τις βασικές ενδείξεις και αντενδείξεις, τις πιθανές επιπλοκές, καθώς και την εφαρμογή και βέλτιστη επιλογή της τεχνικής πλασμαφαίρεσης. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε έξι από τις πιο κοινές ενδείξεις για πλασμαφαίρεση, οι οποίες περιλαμβάνουν τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα / το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, τη μεταμόσχευση νεφρού, την αγγειίτιδα με νεφρική συμμετοχή, την κρυοσφαιριναιμία, την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και το σύνδρομο Goodpasture.

Κεφάλαιο 1^ο: Βασικές πτυχές θεραπείας πλασμαφαίρεσης

1.1 Ενδείξεις – Αντενδείξεις

1.1.1 Ενδείξεις

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε διάφορες ασθένειες, κυρίως όταν υπάρχει μια τοξική ουσία στο πλάσμα, όπως η ανοσοσφαιρίνη, η οποία μπορεί να απομακρυνθεί μέσω διήθησης. Σύμφωνα με την Επιτροπή Εφαρμογών Αφαίρεσης της Αμερικανικής Εταιρείας για την Αφαίρεση (ASFA), οι παθήσεις που ενδείκνυνται για θεραπευτική πλασμαφαίρεση κατατάσσονται σε τέσσερις κατηγορίες. Στην Κατηγορία 1 περιλαμβάνονται παθήσεις για τις οποίες η πλασμαφαίρεση αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής. Η Κατηγορία 2 αφορά παθήσεις όπου η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, συμπληρώνοντας τις υπάρχουσες θεραπευτικές μεθόδους. Η Κατηγορία 3 περιλαμβάνει παθήσεις όπου τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης είναι περιορισμένα, απαιτώντας εξατομικευμένη προσέγγιση. Τέλος, η Κατηγορία 4 περιλαμβάνει παθήσεις όπου τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι αναποτελεσματική ή επιβλαβής, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί με την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του εκάστοτε ιδρύματος. Ο κατάλογος των ενδείξεων για πλασμαφαίρεση περιλαμβάνει τις ακόλουθες διαταραχές (Schwartz et al., 2016).

Κατηγορία 1

- Αντι – σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης – Σύνδρομο Goodpasture (ανεξάρτητη από τη θεραπεία κάθαρσης ή σχετιζόμενη με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα με αντισώματα έναντι του υποδοχέα D – ασπαρτικού N – μεθυλεστέρα
- Βαρεία μυασθένεια
- Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (υποτροπιάζουσα σε μεταμοσχευμένο νεφρό)
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα H και τικλοπιδίνη)
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Μεταμόσχευση ήπατος (απευαισθητοποίηση)

- Μεταμόσχευση νεφρού (απευαισθητοποίηση και απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)
- Νόσος Wilson (κεραυνοβόλος)
- Οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια / σύνδρομο Guillain – Barre
- Παραπρωτεϊναιμικές απομυελινωτικές νευροπάθειες/χρόνιες επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (με τη μεσολάβηση IgA / IgG / IgM)
- Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τη νатаλιζουμάμπη
- Ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA) (εξαρτώμενη από τη θεραπεία κάθαρσης ή σχετιζόμενη με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- Σύνδρομο Υπεργλοιότητας
- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια

Κατηγορία 2

- Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιοπαθής (NYHA 2 – 4)
- Εγκεφαλοπάθεια του Hashimoto (εγκεφαλοπάθεια που ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή και σχετίζεται με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)
- Καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
- Κρυσφαιριναιμία (συμπτωματική / σοβαρή)
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, μη – συμβατή με ABO
- Μεταμόσχευση καρδιάς (απευαισθητοποίηση)
- Μυασθενικό σύνδρομο Lambert – Eaton
- Νόσος αποθήκευσης φυτανικού οξέος (νόσος Refsum)
- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
- Οπτική νευρομυελίτιδα και διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας
- Παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS)
- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (σοβαρός)
- Υπερδοσολογία και δηλητηρίαση (όπως μανιτάρια)

Κατηγορία 3

- IgA νεφροπάθεια
- Αγγείτιδα
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων
- Ανοσολογική Θρομβοπενία
- Αντι – σπειραματική νόσος της βασικής μεμβράνης, σύνδρομο Goodpasture (εξαρτώμενη από την κάθαρση, χωρίς διάχυτη κυψελιτιδική αιμορραγία [Diffuse Alveolar Hemorrhage, DAH])
- Απλαστική αναιμία, καθαρή ερυθροκυτταρική απλασία
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- Ερυθροποιητική πορφύρα, ηπατική νόσος
- Θρομβοπενία και θρόμβωση που προκαλείται από την ηπαρίνη
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Θυρεοειδική καταιγίδα
- Καρδιακός λύκος και καρδιακό block
- Κνησμός λόγω παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (απευαισθητοποίηση HLA)
- Μεταμόσχευση καρδιάς (απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)
- Μεταμόσχευση πνεύμονα (απευαισθητοποίηση και απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων)
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα
- Πέμφιγα (Pemphigus Vulgaris) (σοβαρή)
- Πορφύρα Henoch – Schonlein
- Σήψη με πολυοργανική ανεπάρκεια
- Σκληρόδερμα (συστηματική σκλήρυνση)
- Σύνδρομο Stiff – person
- Σύνδρομο αιμόλυσης, αύξησης ηπατικών ενζύμων, ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (Hemolysis Liver Enzymes Low Platelet, HELLP) (μετά τον τοκετό)
- Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (χρόνιο)
- Ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με ANCA (ανεξάρτητη από τη θεραπεία κάθαρσης)

- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ανθεκτική)
- Υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα
- Χρόνια εστιακή εγκεφαλίτιδα (εγκεφαλίτιδα Rasmussen)

Κατηγορία 4

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

1.1.2 Αντενδείξεις

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

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

1.2 Τεχνικές πτυχές

1.2.1 Τεχνικές κάθαρσης πλάσματος

1.2.1.1 Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος

Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange, TPE) είναι η παλαιότερη και πιο διαδεδομένη μέθοδος αφαίρεσης λόγω της απλότητας στην εφαρμογή της. Πρόκειται για μια μη-επιλεκτική τεχνική που απομακρύνει όλα τα συστατικά του πλάσματος. Η TPE μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενειών όπου το παθογόνο και η παθογένεση είναι άγνωστα ή δεν υπάρχει πιο επιλεκτική μέθοδος αφαίρεσης (Altobelli et al., 2023).

Τεχνικά, το αίμα αντλείται από την αγγειακή πρόσβαση του ασθενούς και οδηγείται σε έναν διαχωριστή πλάσματος, γνωστό και ως πρωτεύον ή φίλτρο υψηλής συχνότητας αποκοπής (με πόρους μεγέθους 0,3 έως 0,5 μικρόμετρα). Επειδή τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος, δεν μπορούν να περάσουν από τη μεμβράνη και επιστρέφονται στον ασθενή, αναμιγμένα με το διάλυμα υποκατάστασης. Το υγρό κλάσμα του αίματος και τα μικρότερα μόρια περνούν μέσω των πόρων της μεμβράνης, αντιπροσωπεύοντας τα παραπροϊόντα του πλάσματος. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, χορηγείται ένα ισοβολαιμικό διάλυμα υποκατάστασης για να διασφαλιστεί η αιμοδυναμική σταθερότητα. Το διάλυμα πρέπει να είναι αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, απαλλαγμένο από αλλεργιογόνα και ισοσμωτικό. Τα διαλύματα υποκατάστασης περιλαμβάνουν κρυσταλλοειδή (όπως φυσιολογικά ή ηλεκτρολυτικά διαλύματα) και κολλοειδή (όπως δεξτράνη, αλβουμίνη ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα).

Συνήθως, χορηγείται διάλυμα υποκατάστασης αλβουμίνης 4%, αποτελούμενο από 1.600 mL φυσιολογικού διαλύματος και 400 mL αλβουμίνης 20%. Ο όγκος της ανταλλαγής και ο αριθμός των θεραπειών ποικίλλουν ανάλογα με την ασθένεια και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Όπως αναφέρθηκε πρόσφατα από τον Redant και τους συνεργάτες του (2021), οι παράγοντες πήξης μπορεί να μειωθούν μετά από επαναλαμβανόμενες θεραπείες TPE όταν χρησιμοποιείται αλβουμίνη ως διάλυμα υποκατάστασης. Εάν το επίπεδο του ινωδογόνου πέσει κάτω από 100 mg/dL, θα πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αντί για άλλα διαλύματα υποκατάστασης.

Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TPE) μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, όπως ο κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων κατά τη χρήση κολλοειδών διαλυμάτων υποκατάστασης, σε σύγκριση με τις επιλεκτικές και ημι-επιλεκτικές μεθόδους πλασμαφαίρεσης, οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν τη χρήση τέτοιων διαλυμάτων (Reeves and Winters, 2014). Ο Pham και οι συνεργάτες του (2019) παρουσίασαν μια ενδιαφέρουσα και πρακτική ταξινόμηση της TPE, βασισμένη στον βαθμό επείγουσας ανάγκης της διαδικασίας, διαχωρίζοντας τις Κατηγορίες I και II της ASFA σε τρεις ομάδες: «επείγουσα», «επιτακτική» και «ρουτίνας». Αυτές αφορούν αντίστοιχα ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, οξείες ασθένειες και προγραμματισμένες καταστάσεις.

Στην κατηγορία «επείγουσα», η TPE θεωρείται σωτήρια για τη ζωή διαδικασία και πρέπει να ξεκινήσει στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) εντός 4-6 ωρών από το αίτημα. Επείγουσες ενδείξεις είναι το Σύνδρομο Good pasture το καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και η TTP. Οι επιτακτικές νεφρολογικές ενδείξεις αφορούν οξείες καταστάσεις, όπως η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με ANCA, η νόσος της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων και το σύνδρομο HELLP. Οι ενδείξεις «ρουτίνας» αφορούν σταθερούς ασθενείς και περιλαμβάνουν νευρολογικές διαταραχές ή την προετοιμασία πριν από τη χορήγηση του rituximab.

Πιο πρόσφατα, ο Wind και οι συνεργάτες του (2021) ερεύνησαν τον ρόλο της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος (TPE) κατά την εγκυμοσύνη και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια σε έγκυες γυναίκες, εφόσον υπάρχει κατάλληλη προετοιμασία και συνεργασία μιας διεπιστημονικής ομάδας. Οι κύριες ενδείξεις για τη χρήση της TPE κατά την εγκυμοσύνη περιλάμβαναν τις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, τις διαταραχές των λιπιδίων και διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Παρενέργειες της TPE που καταγράφηκαν ήταν η αιμορραγία και η θρόμβωση. Ο Hodulik και οι συνεργάτες του (2019) μελέτησαν τις επιπτώσεις της TPE σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αντιπηκτικά και διαπίστωσαν ότι η διαδικασία αφαιρεί τις πρωτεΐνες πήξης από την κυκλοφορία. Αυτή η επίδραση συνδέθηκε με μείωση της anti-Xa δραστηριότητας, αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) του χρόνου προθρομβίνης και του INR.

Ένας από τους περιορισμούς της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος (TPE) είναι η αδυναμία απομάκρυνσης μεγάλων όγκων πλάσματος λόγω της δυσκολίας εύρεσης κατάλληλων διαλυμάτων υποκατάστασης, ιδίως όταν απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες, καθώς και λόγω της απώλειας πολλών ζωτικών συστατικών που δεν μπορούν να αναπληρωθούν πλήρως μέσω διαλυμάτων υποκατάστασης με αλβουμίνη (Ramunni, 2006). Επιπλέον, η TPE, αφαιρώντας τουλάχιστον το 60% του αρχικού πλάσματος, επηρεάζει τη φαρμακολογική δοσολογία, καθιστώντας απαραίτητες προσαρμογές στις θεραπείες, ειδικά για αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και αντιπηκτικά φάρμακα (Mariano, 2017).

1.2.1.2 Ημι – εκλεκτικές τεχνικές

Η πλασμαφαίρεση διαδοχικής διήθησης ή διπλής διήθησης (Double Filtration Plasmapheresis, DFPP) έχει χαμηλότερη απόδοση σε σύγκριση με την TPE, αλλά το κόστος της είναι σχεδόν ίδιο, συμπεριλαμβανομένου του κόστους των διαλυμάτων υποκατάστασης. Η DFPP είναι μια τεχνική ημι-εκλεκτικής πλασμαφαίρεσης, η οποία χρησιμοποιεί ένα δεύτερο φίλτρο. Το φίλτρο αυτό τοποθετείται μετά τον διαχωριστή πλάσματος και, ανάλογα με το μέγεθος των πόρων του, διαχωρίζει μεγάλα μόρια από το υπόλοιπο πλάσμα. Με αυτόν τον τρόπο, τα μακρομόρια όπως οι ανοσοσφαιρίνες και τα ανοσοσυμπλέγματα παγιδεύονται στους πόρους του φίλτρου, ενώ το καθαρισμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή, συνήθως χωρίς την ανάγκη χρήσης διαλυμάτων υποκατάστασης (Hirano, Namazuda και Hirata, 2021). Η αποφυγή των διαλυμάτων υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων και μολυσματικών επιπλοκών. Ωστόσο, η DFPP μπορεί να προκαλέσει μείωση του όγκου αίματος λόγω της απώλειας αλβουμίνης που παγιδεύεται στο δεύτερο φίλτρο, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε πτώση της ογκωτικής πίεσης και αρτηριακής πίεσης. Για να αποφευχθεί αυτό, μπορεί να γίνει έγχυση διαλυμάτων αλβουμίνης. Ο Mineshima πρότεινε ένα μοντέλο μεταβλητού όγκου αίματος για την έγχυση αλβουμίνης ως συμπλήρωμα κατά τη διάρκεια της DFPP (Mineshima, 2017).

Τα δευτερεύοντα φίλτρα διαθέτουν πόρους μεγέθους που κυμαίνεται από 0,01 έως 0,02 μικρόμετρα, ανάλογα με το μέγεθος, τη μάζα και τον τύπο του παθογόνου. Φίλτρα με μεγαλύτερους πόρους χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση των IgM, των κρυοσφαιρινών ή των λιπιδίων, και είναι κατάλληλα για καταστάσεις όπως η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, η κρυοσφαιριναιμία, η πολυνευροπάθεια με αντισώματα κατά της γλυκοπρωτεΐνης που σχετίζεται

με τη μυελίνη (MAG), η οξώδης πολυαρτηρίτιδα, το νεφρωσικό σύνδρομο, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η απομάκρυνση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) σε μεταμοσχεύσεις ήπατος (Altobelli et al., 2023). Φίλτρα με μικρότερους πόρους είναι αποτελεσματικά για την απομάκρυνση των IgA, IgG και της αλβουμίνης. Ενδιάμεσου μεγέθους πόροι επιτρέπουν την απομάκρυνση των IgG και IgA με μικρότερη απώλεια αλβουμίνης, και ενδείκνυνται για θεραπείες όπως μεταμοσχεύσεις νεφρού με μη συμβατό ABO μόσχευμα, μεταμοσχεύσεις που μεσολαβούνται από αντισώματα κατά του HLA, μνέλωμα IgA/IgG, αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή σπειραματοσκλήρυνση και ανοσολογικές νευρολογικές ασθένειες, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η βαρεία μυασθένεια (Ramunni, 2006).

Η ρεοφόρηση είναι μια από τις ημι-επιλεκτικές μεθόδους αφαίρεσης και διαφέρει από τη DFPP λόγω των χαρακτηριστικών του δευτερεύοντος φίλτρου. Αυτό το φίλτρο μπορεί να απομακρύνει το ινωδογόνο, την ολική και την LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τις λιποπρωτεΐνες, τον παράγοντα von Willebrand, την άλφα-2-μακροσφαιρίνη, την IgM και άλλους παράγοντες που συνδέονται με αγγειακό κίνδυνο (με μοριακό βάρος άνω των 60 kDa). Οι τεχνικές της διαδικασίας είναι παρόμοιες με αυτές της DFPP. Η ρεοφόρηση είναι κατάλληλη για τη θεραπεία προβλημάτων μικροκυκλοφορίας που σχετίζονται με το αυξημένο ιξώδες του αίματος (Altobelli et al., 2023) και έχει τόσο άμεσες όσο και μακροχρόνιες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (Ramunni et al., 2013). Προς το παρόν, χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, της αιφνίδιας κώφωσης, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και του διαβητικού ποδιού (Weiss, 2012; Wild et al., 2009).

1.2.1.3 Εκλεκτικές τεχνικές

Οι επιλεκτικές τεχνικές είναι πιο δαπανηρές από την TPE και περιλαμβάνουν κυρίως τη διάχυση – προσρόφηση πλάσματος (PAP), την ανοσοπροσρόφηση (IA), την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών (LA) και την αφαίρεση ινωδογόνου. Αυτές οι τεχνικές απομακρύνουν επιλεκτικά παθογόνους παράγοντες από το πλάσμα, όπως αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα ή γενικά τοξικά μόρια, αποφεύγοντας την απώλεια σημαντικών συστατικών του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και οι παράγοντες πήξης.

Επιπλέον, επιτρέπουν την επεξεργασία μεγάλων ποσοτήτων πλάσματος και δεν απαιτούν τη χορήγηση φρέσκου πλάσματος ή διαλυμάτων υποκατάστασης, καθώς το καθαρισμένο

πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή μετά την επαφή του με προσροφητικές ουσίες που περιέχονται στις στήλες καθαρισμού του πλάσματος (Mariano, 2017).

Οι στήλες καθαρισμού αποτελούνται από έναν ειδικό συνδέτη που είναι προσκολλημένος σε μια αδιάλυτη μήτρα. Ο συνδέτης λειτουργεί ως δραστική προσροφητική ουσία με υψηλή συγγένεια για την απομάκρυνση συγκεκριμένων μορίων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του συνδέτη και των παθογόνων μπορεί να είναι φυσικοχημική, ανοσολογική ή βιολογική (Mariano, 2017). Οι φυσικοχημικοί συνδέτες περιλαμβάνουν ρητίνες ιοντοανταλλαγής, στυρένιο-διβινυλοβενζόλιο και ενεργό άνθρακα που χρησιμοποιούνται στη PAP για την απορρόφηση χολερυθρίνης (Senf et al., 2004), θειική δεξτράνη, πολυακρυλικά υλικά (Thompson, 2003) και ηπαρίνη σε χαμηλό pH (van Buuren et al., 2012) που χρησιμοποιούνται στη LA για τη δέσμευση λιποπρωτεϊνών, καθώς και πενταπεπτίδια που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση ινωδογόνου (Ramunni et al., 2007).

Οι ανοσολογικοί συνδέτες περιλαμβάνουν ζωικά ή μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν IgG, IgM, IgA, IgE, ανοσοσυμπλέγματα ή ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες στην IA ή δεσμεύουν την απολιποπρωτεΐνη B (apoB) της LDL-χοληστερόλης στη LA (Altobelli et al., 2023).

Οι βιολογικοί συνδέτες, που χρησιμοποιούνται στην IA, περιλαμβάνουν την τρυπτοφάνη, τη φαινυλαλανίνη (Hirata, Kuriyama και Yamawaki, 2003), την πρωτεΐνη A από σταφυλόκοκκο (Brunner et al., 2005), τους παράγοντες πήξης VIII και IX (Goldmann et al., 2015), και την πρωτεΐνη C1q, που δεσμεύει ανοσοσφαιρίνες και ανοσοσυμπλέγματα μέσω υδρόφοβων δεσμών (Nakanishi et al., 2014). Οι ολιγοσακχαρίτες επίσης χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση των αντισωμάτων anti-A/B/AB μέσω αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος (Rostaing et al., 2016).

Η ένδειξη για τη χρήση της διάχυσης – προσρόφησης πλάσματος (PAP) είναι η υπερχολερυθριναιμία και η περίσσεια χολικών οξέων σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (Senf et al., 2004). Η ανοσοπροσρόφηση (IA) χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων, με έμφαση σε νευρολογικές και ρευματολογικές παθήσεις, όπως η βαρεία μυασθένεια, το σύνδρομο Guillain-Barré, η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), το σύνδρομο Fischer, η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, η πέμφιγα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Hirano and Hirata, 2017; Hubner et al., 2019; Oji and Nomura, 2017; Yamaji, 2017).

Ο Fuchs και οι συνεργάτες του (2022) ανέφεραν τα αποτελέσματα από 599 θεραπείες ανοσοπροσρόφησης (ΙΑ) που πραγματοποιήθηκαν σε 81 ασθενείς για διάφορες ενδείξεις, όπως νευρολογικές και καρδιολογικές παθήσεις, πριν και μετά από μεταμοσχεύσεις οργάνων. Η μελέτη τους επιβεβαίωσε ότι η ΙΑ είναι ασφαλής, καλά ανεκτή και αποτελεσματική στην κλινική πράξη, μειώνοντας τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών, ενώ το 70% των ασθενών παρουσίασε κλινική βελτίωση. Το υπόλοιπο 30% κατάφερε να διατηρήσει σταθερή κλινική κατάσταση, χωρίς επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνεπώς, η ΙΑ αποτελεί μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή για ανθεκτικές ανοσολογικές διαταραχές.

Η μέθοδος αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών (LA) στοχεύει κυρίως στην απομάκρυνση της LDL-χοληστερόλης, της οξειδωμένης LDL, της λιποπρωτεΐνης α (Lp(a)) και των τριγλυκεριδίων, με αποτελέσματα που ποικίλουν ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται. Ορισμένες τεχνικές LA εφαρμόζονται επιλεκτικά στο πλάσμα, ενώ άλλες στο ολικό αίμα.

Πολλοί ειδικοί έχουν επιχειρήσει να καθορίσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία LA (Thompson και Parhofer, 2019). Σε γενικές γραμμές, η LA προτείνεται για άτομα με ομόζυγη ή ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH), η οποία δεν ανταποκρίνεται σε συνηθισμένες φαρμακευτικές θεραπείες. Ειδικότερα, συνιστάται σε περιπτώσεις ομόζυγης FH με επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 500 mg/dL, σε ετερόζυγη FH με επίπεδα LDL άνω των 300 mg/dL, ή σε ετερόζυγη FH με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και επίπεδα LDL άνω των 200 mg/dL. Επίσης, συνιστάται σε ασθενείς με ετερόζυγη FH, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και επίπεδα LDL πάνω από 160 mg/dL. Άλλη ένδειξη για τη χρήση της LA είναι η υπερλιποπρωτεϊναιμία (α), όταν τα επίπεδα της Lp (α) υπερβαίνουν τα 60 mg/dL, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με καρδιαγγειακή νόσο που επιδεινώνεται (Feingold και Grunfeld, 2020). Η LA εφαρμόζεται επίσης για παθήσεις που σχετίζονται με μικροκυκλοφοριακές διαταραχές, όπως το διαβητικό πόδι, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η αιφνίδια κώφωση και η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (Bianchin et al., 2010; Poller et al., 2017; Sirangelo et al., 2021). Επιπλέον, αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η θεραπεία LA σε ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και των επιπέδων λιπιδίων, στην πρόληψη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, και μερικές φορές στην ύφεση των συμπτωμάτων (Raina και Krishnappa, 2019).

1.2.2 Μέθοδοι διαχωρισμού

Οι μέθοδοι διαχωρισμού του πλάσματος από το αίμα χωρίζονται σε φυγοκέντρωση και διήθηση. Η φυγοκέντρωση, η παλαιότερη μέθοδος, βασίζεται στη γρήγορη περιστροφή του αίματος, όπου η φυγόκεντρος δύναμη διαχωρίζει τα συστατικά ανάλογα με την πυκνότητα, το μέγεθος και το μοριακό βάρος. Το πλεονέκτημά της είναι ότι δεν υπάρχει όριο στο μοριακό βάρος των ουσιών που μπορούν να διαχωριστούν, επιτρέποντας κυτταραφαίρεση. Ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας και απαιτείται αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό, το οποίο μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία. Χρησιμοποιείται κυρίως σε τράπεζες αίματος, αλλά απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, καθιστώντας τη χρήση της περιορισμένη σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Daga Ruiz et al., 2017).

Η διήθηση διαχωρίζει τα κυτταρικά στοιχεία από το πλάσμα μέσω ενός φίλτρου με μεγάλους πόρους (0,2 – 0,7 μm), που μπορεί να απομακρύνει μόρια με μοριακό βάρος έως 3 εκατομμύρια Da. Ο διαχωρισμός γίνεται με την άσκηση πίεσης για να περάσει το αίμα μέσα από μια συνθετική μεμβράνη. Αυτή η μεμβράνη χρησιμοποιείται σε εξωσωματικά κυκλώματα, παρόμοια με αυτά της συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) ή της εξωσωματικής κάθαρσης αλβουμίνης (MARS®). Χρειάζεται φλεβοκεντρικός καθετήρας και αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Η διήθηση έχει χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοκυτταροπενίας και μπορεί να απομακρύνει μεγαλύτερο όγκο πλάσματος σε λιγότερο χρόνο. Επιπλέον, επιτρέπει τη διπλή ή διαδοχική (καταρράκτη) διήθηση, όπου το πλάσμα περνά από δύο φίλτρα για επιλεκτικό διαχωρισμό μορίων μέσω διήθησης ή προσρόφησης (Daga Ruiz et al., 2017).

1.2.3 Αγγειακή πρόσβαση

Διάφοροι τύποι αγγειακής πρόσβασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτέλεση θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (TP). Η αγγειακή πρόσβαση πρέπει να εξασφαλίζει επαρκή ροή αίματος στη συσκευή πλασμαφαίρεσης· διαφορετικά, η διαδικασία δεν μπορεί να εκτελεστεί σωστά ή θα είναι λιγότερο αποτελεσματική, με αποτέλεσμα μεγαλύτερους χρόνους θεραπείας και μειωμένη απόδοση. Επειδή η πλασμαφαίρεση απαιτεί ροή αίματος 60-120 mL/min, η αγγειακή πρόσβαση πρέπει να αντέχει τόσο υψηλές αρνητικές πιέσεις χωρίς να καταρρέει όσο και υψηλές θετικές πιέσεις χωρίς ρήξη των αγγείων.

Η επιλογή της κατάλληλης αγγειακής πρόσβασης εξαρτάται από τεχνικούς παράγοντες (επείγουσα ανάγκη, διάρκεια, αριθμός και συχνότητα διαδικασιών, όγκος αίματος) και κλινικούς παράγοντες (αγγειακή ανατομία, υποκείμενο νόσημα, ψυχική κατάσταση, υγιεινή, περιβάλλον ασθενή, δηλαδή νοσηλευόμενος ή εξωτερικός ασθενής, ή σε κρίσιμη κατάσταση) (Ipe & Marques, 2018). Στην Ευρώπη, η κύρια μέθοδος είναι η περιφερική φλεβοφλεβική πρόσβαση, ενώ στη Βόρεια, Κεντρική και Νότια Αμερική προτιμάται η φλεβοκεντρική πρόσβαση (Mortzell Henriksson et al., 2016).

1.2.4 Αντιπηκτική αγωγή

Η χρήση αντιπηκτικών είναι απαραίτητη για τη μείωση της πιθανότητας πήξης του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας. Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την ηπαρίνη (υψηλού ή χαμηλού μοριακού βάρους) και το κιτρικό. Η δοσολογία τους πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις παραμέτρους πήξης, τα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου (ειδικά για το κιτρικό), καθώς και το βάρος του ασθενούς και τον τύπο της πλασμαφαίρεσης που πραγματοποιείται (Ramunni, 2006).

1.2.5 Υγρά υποκατάστασης

Τα χαρακτηριστικά του υγρού υποκατάστασης εξαρτώνται από τον τύπο της υποκείμενης νόσου για την οποία πραγματοποιείται η θεραπεία. Ο όγκος του πλάσματος που αφαιρείται αντικαθίσταται με ένα διάλυμα που έχει κατάλληλη σύνθεση ηλεκτρολυτών και κολλοειδή ωσμωτική δραστηριότητα. Πάντα ο όγκος του υποκατάστατου υγρού πρέπει να είναι ίσος με τον όγκο του effluent (παραπροϊόντων) που απομακρύνεται. Σε ενήλικες, το effluent μπορεί να αντικαθίσταται με κρυσταλλοειδή διαλύματα μόνο όταν ο όγκος που αφαιρείται είναι κάτω από 1000 ml. Εάν αφαιρείται μεγαλύτερος όγκος, είναι απαραίτητη η χρήση κολλοειδών διαλυμάτων που περιέχουν 4-5% ανθρώπινη αλβουμίνη. Για τον σκοπό αυτό, 20% ανθρώπινη αλβουμίνη αραιώνεται με κρυσταλλοειδή ή πολυηλεκτρολυτικά διαλύματα (McLeod, 2012).

Σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, ελλείψεις παραγόντων πήξης ή ανοσολογική ανεπάρκεια, πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφορετικών υγρών υποκατάστασης (Daga Ruiz et al., 2017).

1.3 Προετοιμασία ασθενή

Δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία για τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης. Ωστόσο, κατά την εισαγωγή κεντρικής φλεβικής γραμμής, μπορεί να χρειαστεί τοπικό αναισθητικό, με την τακτική χρήση έγχυσης 2% λιδοκαΐνης για αυτόν τον σκοπό. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, μπορεί να εξεταστεί η χρήση καταστολής με οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες για τον έλεγχο του πόνου και του άγχους. Κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, ο ασθενής τοποθετείται συνήθως σε ύπτια θέση, αν και η θέση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη θέση της κεντρικής φλεβικής πρόσβασης ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής ροή αίματος. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, για να εντοπιστούν πιθανά προβλήματα, όπως μείωση του όγκου, υπασβεστιασμία, και επιπλοκές που σχετίζονται με τη μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Sergent και Ashurst, 2023).

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

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

1.4 Διαδικασία

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

1. Απόρριψη περίπου 3–5 mL αίματος από τον φλεβοκεντρικό καθετήρα για την απομάκρυνση υπολειμμάτων.
2. Λήψη δειγμάτων αίματος για πλήρες αιμοδιάγραμμα και μέτρηση ασβεστίου και ινωδογόνου.
3. Έκπλυση του καθετήρα με 5–10 mL ηπαρινισμένου φυσιολογικού ορού για αποφυγή πήξης.
4. Σύνδεση του καθετήρα στη σωλήνωση του μηχανήματος και έναρξη της διαδικασίας πλήρωσης (priming).

5. Υπολογισμός του συνολικού όγκου αίματος (TBV) και του αποτελεσματικού όγκου πλάσματος ($TBV \times [1 - \text{αιματοκρίτης}]$) με βάση το ύψος και το βάρος του ασθενούς.

6. Εισαγωγή του διαλύματος υποκατάστασης (40–60 mL/kg) στο μηχάνημα, βάσει του οποίου υπολογίζεται η ταχύτητα της φυγοκέντρωσης.

7. Απόρριψη του διαχωρισμένου πλάσματος και επιστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον ασθενή μαζί με το υγρό υποκατάστασης.

8. Σύνδεση των σωληνώσεων με ηπαρινισμένο αλατούχο ορό και έναρξη επανέγχυσης μετά την ολοκλήρωση της πλασμαφαίρεσης.

9. Έκπλυση των αυλών των φλεβοκεντρικών καθετήρων για διατήρηση της διαπερατότητας.

Αυτή η διαδικασία εξασφαλίζει την ασφαλή και αποτελεσματική διεξαγωγή της πλασμαφαίρεσης, με στόχο την απομάκρυνση και αντικατάσταση του πλάσματος του ασθενούς.

1.5 Επιπλοκές

Η πλασμαφαίρεση είναι μια εξωσωματική μέθοδος κάθαρσης που έχει πολλές ενδείξεις, με ποικίλα επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων. Σε γενικές γραμμές, θεωρείται καλά ανεκτή και ασφαλής θεραπεία. Το ποσοστό επιπλοκών κυμαίνεται από 5% έως 12%, όπως αναφέρεται στον Πίνακα 2. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησίες, μυϊκές κράμπες, υπόταση, κνίδωση και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι περισσότερες από αυτές τις επιπλοκές είναι ήπιες, χωρίς να απαιτείται κάποια παρέμβαση, ή μέτριες, οι οποίες απαιτούν παρέμβαση, αλλά η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί κανονικά. Οι σοβαρές επιπλοκές, δηλαδή εκείνες που απαιτούν διακοπή της θεραπείας, αποτελούν μόλις το 0,8% των περιπτώσεων.

Αν και έχουν καταγραφεί 8 θάνατοι σε περισσότερες από 15.000 θεραπείες πλασμαφαίρεσης, αυτοί οι θάνατοι συνέβησαν σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες παθήσεις και δεν οφείλονταν στη διαδικασία αυτή καθαυτή (Mokrzycki and Kaplan, 1994). Στη νεότερη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι που να σχετίζονται άμεσα με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης (Daga Ruiz et al., 2017).

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

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

1.5.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υποσβεστιαμία

Το κιτρικό που χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό κατά την πλασμαφαίρεση δεσμεύει το ασβέστιο, οδηγώντας συχνά σε υποσβεστιαμία. Ομοίως, η χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως υγρό υποκατάστασης μπορεί να προκαλέσει την ίδια επιπλοκή λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε κιτρικό. Επίσης, η χορήγηση αλβουμίνης μπορεί να συμβάλει σε υποσβεστιαμία μέσω της άμεσης δέσμευσης του ασβεστίου.

Τα συμπτώματα της υποσβεστιαμίας περιλαμβάνουν παραισθησίες γύρω από το στόμα και τα άκρα, ζάλη, μυϊκές κράμπες, ναυτία και έμετο. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT, αρρυθμίες, πόνο στο στήθος, επιληπτικές κρίσεις και υπόταση. Για την πρόληψη αυτών των επιπλοκών, μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτικά ενδοφλέβιο ασβέστιο ή να μειωθεί η ποσότητα του χορηγούμενου κιτρικού.

Μία απλή προσέγγιση για την προφυλακτική χορήγηση ασβεστίου είναι η χορήγηση 10 ml γλυκονικού ασβεστίου 10% κάθε ώρα κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης.

1.5.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές

1.5.2.1 Εξάντληση παραγόντων πήξης

Μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης, τα επίπεδα των παραγόντων πήξης στον ορό μειώνονται κατά περίπου 60%. Η ανάκτηση των επιπέδων αυτών πραγματοποιείται σε δύο φάσεις:

1. Ταχεία φάση: Κατά τις πρώτες 4 ώρες, όπου η αύξηση των παραγόντων πήξης είναι αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ισορροπίας μεταξύ των εξωαγγειακών και ενδαγγειακών υγρών.

2. Αργή φάση: Κατά τις επόμενες ημέρες, κατά την οποία η ανάκαμψη εξαρτάται από την επανασύνθεση των παραγόντων πήξης.

Αμέσως μετά τη συνεδρία, ο χρόνος προθρομβίνης (PT) αυξάνεται κατά 30%, ενώ ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) διπλασιάζεται. Ο aPTT επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 4 ώρες, ενώ ο PT αποκαθίσταται εντός 24 ωρών. Όταν πραγματοποιούνται πολλές συνεδρίες την ίδια εβδομάδα, η ανάκτηση των παραγόντων πήξης μπορεί να καθυστερήσει περισσότερο.

Παρά την εξάντληση των παραγόντων πήξης, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός. Ωστόσο, για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, ειδικά σε περιπτώσεις 5 συνεδριών πλασμαφαίρεσης μέσα σε σύντομο διάστημα, συνιστάται η χορήγηση 500-1000 cc φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στο τέλος κάθε συνεδρίας. Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως όσοι έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, βιοψία νεφρού, ή παρουσιάζουν παθήσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως το σύνδρομο Goodpasture ή η κοκκιωμάτωση Wegener.

1.5.2.2 Θρομβοπενία

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

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

1.5.2.3 Αιμόλυση

Η συχνότητα εμφάνισης αιμόλυσης είναι εξαιρετικά χαμηλή, εκτιμάται σε λιγότερο από 0,01% των περιπτώσεων πλασμαφαίρεσης (Malchesky et al., 2007). Κατά τη χρήση φυγοκέντρησης, η αιμόλυση μπορεί να προκύψει εάν το σύστημα γεμίσει με υποτονικό διάλυμα. Στη διήθηση, η αιμόλυση μπορεί να προκληθεί όταν η πίεση κατά μήκος της μεμβράνης είναι αυξημένη. Όταν η πίεση υπερβαίνει τα 50 mmHg, φτάνεται ένα σημείο κορεσμού στη διήθηση του πλάσματος, όπου η περαιτέρω αύξηση της πίεσης δεν βελτιώνει τη μεταφορά μάζας, αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο αιμόλυσης (Malchesky, 2001).

1.5.2.4 Θρόμβωση

Όταν η αλβουμίνη χρησιμοποιείται ως υγρό αντικατάστασης, παρατηρείται μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης III (Antithrombin III, AT – III). Είκοσι τέσσερις ώρες μετά τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, τα επίπεδα της AT – III βρίσκονται στο 85% των αρχικών τιμών και μπορεί να χρειαστούν 48 έως 72 ώρες για πλήρη αποκατάσταση. Παρότι η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων είναι πολύ χαμηλή, έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Kaplan, 2012).

1.5.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών υποκατάστασης

Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως υποκατάστατο υγρό μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως πυρετό, ρίγη, κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο, υπόταση και οίδημα του λάρυγγα (Mokrzycki και Balogun, 2011). Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στην αλβουμίνη είναι πολύ πιο σπάνιες, αλλά μπορούν να προκληθούν από την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της πολυμερισμένης αλβουμίνης ή να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs) (Kaplan, 2012). Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι ήπιες έως μέτριες, με μόνο το 0,1% των περιπτώσεων να ταξινομούνται ως σοβαρές (Basic – Jukic et al., 2005). Λόγω της αυξημένης πιθανότητας αναφυλακτικών αντιδράσεων, ασθενείς που χρειάζονται πλασμαφαίρεση με μαζική χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (όπως σε περιπτώσεις θρομβωτικής

θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας) υποβάλλονται σε προθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg διφαινυδραμίνης (Kaplan, 2008). Σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, όπου απαιτείται η χρήση του, μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή, όπως 50 mg πρεδνιζόνης από το στόμα 13 και 1 ώρα πριν από τη συνεδρία, καθώς και διφαινυδραμίνη και εφεδρίνη πριν από τη διαδικασία. Σε περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων με ανθεκτική υπόταση, σοβαρό βρογχόσπασμο ή λαρυγγικό οίδημα, απαιτείται η συνήθης ιατρική αντιμετώπιση και υποστήριξη στη ΜΕΘ για αναφυλακτικό σοκ. Οι ACEIs θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την πλασμαφαίρεση (Daga Ruiz et al., 2017).

1.5.4 Κίνδυνος λοίμωξης

Όταν η αλβουμίνη χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο υγρό στην πλασμαφαίρεση, ο κίνδυνος μόλυνσης σχετίζεται με τη μείωση των ανοσοσφαιρινών (Ig). Η αντικατάσταση του πλάσματος με αλβουμίνη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων Ig κατά 60%, και πολλαπλές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης σε σύντομο χρονικό διάστημα μπορούν να προκαλέσουν μείωση που μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες (Kaplan, 2008). Δεδομένου ότι η μείωση των Ig μπορεί να μειώσει την ικανότητα του ασθενούς να αντιμετωπίσει λοιμώξεις, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση 400 mg/kg Ig σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις μετά την πλασμαφαίρεση (Kaplan, 2012). Όταν το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται ως υγρό υποκατάστασης, ο κίνδυνος λοίμωξης σχετίζεται με τη μετάδοση ιών. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος είναι 1-2 περιπτώσεις μόλυνσης ανά εκατομμύριο μονάδες για τον HIV και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και 1 περίπτωση ανά 200.000-500.000 μονάδες για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) (Stramer, 2007).

1.5.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση

Η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI) χαρακτηρίζεται από την ξαφνική εμφάνιση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, συνοδευόμενη από μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και συχνά υπόταση, η οποία εμφανίζεται είτε κατά τη διάρκεια της μετάγγισης είτε εντός ωρών από αυτήν. Η TRALI προκαλείται από την παρουσία αντισωμάτων (Ab) στο εγχυόμενο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, τα οποία αντιδρούν με αντιγόνα (Ag) στα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς. Αυτό το σύμπλεγμα αντιγόνων-αντισωμάτων ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, τα οποία απελευθερώνουν κυτοκίνες, αυξάνοντας τη διαπερατότητα του πνευμονικού ενδοθηλίου. Παρότι υπάρχουν μόνο λίγες

αναφορές αυτής της σοβαρής επιπλοκής σε μικρές σειρές περιπτώσεων, η ακριβής συχνότητα και οι παράγοντες κινδύνου για την TRALI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κατά τη διάρκεια πλασμαφαίρεσης παραμένουν αδιευκρίνιστοι και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση μέσω μεγάλων προοπτικών μελετών (Anon et al., 2010).

1.5.6 Υπόταση

Η συχνότητα εμφάνισης υπότασης ποικίλλει (Πίνακας 2). Διάφοροι παράγοντες μπορούν να την προκαλέσουν κατά την πλασμαφαίρεση, όπως ο ανεπαρκής όγκος του υγρού υποκατάστασης (Εικόνα 1), αγγειακά επεισόδια, αναφυλακτικές αντιδράσεις σε διάφορες ουσίες (π.χ. υγρά υποκατάστασης, αντισώματα anti-IgA σε ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, βιοασυμβατότητα με τις μεμβράνες των φίλτρων ή ευαισθησία στο οξείδιο του αιθυλενίου), αρρυθμίες λόγω υπασβεστιαϊμίας ή/και υποκαλσιαιμίας, παραγωγή βραδυκινινών σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ACE (ACEIs), αιμορραγία (που σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο, χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικού ή εξάντληση παραγόντων πήξης), TRALI, πνευμονική εμβολή, καρδιαγγειακή κατάρρευση ή παράγοντες που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, όπως η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain-Barré (Kaplan, 2012).

1.5.7 Άλλες επιπλοκές

1.5.7.1 Υποκαλιαιμία

Τα διαλύματα που περιέχουν 5% αλβουμίνη περιέχουν λιγότερο από 2 mmol/l κάλιο. Μετά από μία συνεδρία πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη ως υποκατάστατο υγρό, τα επίπεδα καλίου στον ορό μειώνονται κατά 25%, γεγονός που μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών ή σε όσους λαμβάνουν διγοξίνη. Για να προληφθεί η υποκαλιαιμία σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η προσθήκη 4 mmol καλίου για κάθε λίτρο διαλύματος 5% αλβουμίνης (Kaplan, 2012).

1.5.7.2 Μεταβολική αλκάλωση

Η εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης είναι μια πολύ σπάνια επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται κιτρικό ως αντιπηκτικό, όταν χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή όταν ο ασθενής πάσχει από νεφρική ανεπάρκεια (Mokrzycki και Balogun, 2011).

1.5.7.3 Μειωμένα επίπεδα χολινεστεράσης στο πλάσμα

Τα επίπεδα της χολινεστεράσης στο πλάσμα μειώνονται κατά 50% μετά από μία μόνο συνεδρία πλασμαφαίρεσης όταν χρησιμοποιείται αλβουμίνη ως υποκατάστατο υγρό, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη άπνοια μετά τη χρήση αναισθητικών παραγόντων που εξαρτώνται από τη χολινεστεράση του ορού για τον μεταβολισμό τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αντικατάσταση της χολινεστεράσης μέσω χορήγησης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος αποτελεί θεραπευτική επιλογή (Kaplan, 2012).

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

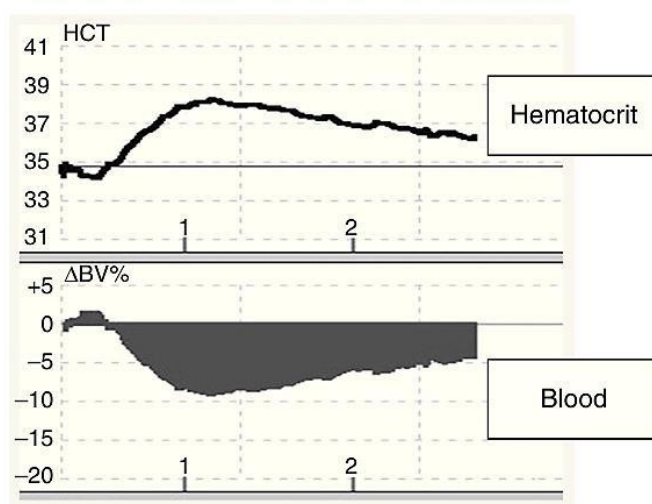
Η κακή βιοσυμβατότητα της μεμβράνης που χρησιμοποιείται στο φίλτρο της συσκευής πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως υπόταση, δύσπνοια και πόνο στο στήθος. Παρόμοια συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν και σε ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στο οξείδιο του αιθυλενίου, το οποίο χρησιμοποιείται ως αποστειρωτικό. Με τη χρήση πιο βιοσυμβατών φίλτρων και την κατάλληλη εκκίνηση (priming) του φίλτρου, η συχνότητα αυτών των επιπλοκών είναι πολύ χαμηλή (Kaplan, 2012).

1.5.7.5 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση

Οι επιπλοκές που αφορούν την αγγειακή πρόσβαση αποτελούν το 1% του συνόλου των επιπλοκών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η θρόμβωση, η αιμορραγία, οι λοιμώξεις και ο πνευμοθώρακας (Daga Ruiz et al., 2017).

1.5.7.6 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αποβολή φαρμάκων

Παράγοντες που διευκολύνουν την απομάκρυνση των φαρμάκων κατά την πλασμαφαίρεση περιλαμβάνουν την αυξημένη σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες ($> 75\%$), τον χαμηλότερο όγκο κατανομής ($< 0,3 \text{ L/kg}$) και τον μικρότερο χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης



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

1.6 Κοινές πτυχές της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης

Ο όγκος του πλάσματος που πρέπει να αφαιρεθεί ή να υποβληθεί σε θεραπεία εξαρτάται από τον υπολογισμένο όγκο πλάσματος (PV) του ασθενούς. Ο PV συνήθως υπολογίζεται με τον τύπο: $PV = \text{βάρος σώματος (kg)} \times 0,065 \times (1 - \text{αιματοκρίτης})$. Για έναν ασθενή με βάρος περίπου 70 kg και φυσιολογικό αιματοκρίτη, ο PV είναι περίπου 2,5 – 2,7 λίτρα. Συνήθως, οι ενδείξεις για αφαίρεση περιλαμβάνουν την επεξεργασία 1 – 1,5 PV ανά συνεδρία πλασμαφαίρεσης. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος πλάσματος που αφαιρείται, τόσο περισσότερα παθογόνα απομακρύνονται. Για να αφαιρεθεί το 75% μιας επιβλαβούς ουσίας, απαιτείται υποκατάσταση 1,4 PV σε μία συνεδρία, ενώ για την εξάλειψη σχεδόν του 95%, απαιτείται η ανταλλαγή περίπου 3 PV. Η απομάκρυνση των τοξικών ουσιών εξαρτάται από τις αρχικές τιμές, το μέγεθος του σωματιδίου, τον χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, την ταχύτητα μετακίνησης από το εξωαγγειακό στο ενδαγγειακό διαμέρισμα και τον ρυθμό σύνθεσης της ουσίας. Μετά το τέλος της πλασμαφαίρεσης, παρατηρείται επανάκαμψη της συγκέντρωσης του παθογόνου στο πλάσμα λόγω επανασύνθεσης ή μεταφοράς από το εξωαγγειακό στο ενδαγγειακό διαμέρισμα. Για αυτόν τον λόγο, η πλασμαφαίρεση επαναλαμβάνεται πολλές φορές, συνήθως 4 – 5 συνεδρίες κάθε 24 – 48 ώρες (Altobelli et al., 2023; Mancini and Santoro, 2012).

Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης

2.1 Θρομβωτική / θρομβοκυτταροπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

2.1.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η πρώτη περιγραφή της θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (TTP) έγινε το 1925 από τον Moschcowitz, ο οποίος ανέφερε μια νεαρή γυναίκα που κατά την νεκροψία είχε σημαντική νεφρική και συστηματική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Moschcowitz, 1925). Μέχρι τη δεκαετία του 1960, αυτή η σπάνια και θανατηφόρα διαταραχή διαγιγνώσκονταν από πέντε βασικά χαρακτηριστικά: θρομβοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, νευρολογικά συμπτώματα, νεφρική ανεπάρκεια και πυρετό, τα οποία συχνά εμφανίζονταν λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του θανάτου (Amorosi και Ultman, 1966). Το 1955, ο Gasser και η ομάδα του περιέγραψαν πέντε παιδιά με αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και νεφρική ανεπάρκεια μετά από διαρροϊκή ασθένεια, ονομάζοντας την κατάσταση αυτή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS). Παρόλο που υπήρχαν κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ TTP και HUS, θεωρήθηκε ότι οι δύο ασθένειες διακρίνονταν κλινικά, με την TTP να κυριαρχεί στα νευρολογικά συμπτώματα και το HUS να σχετίζεται περισσότερο με τη διαρροϊκή νόσο και νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις TTP με προηγούμενη διαρροϊκή νόσο και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και περιπτώσεις HUS με σοβαρή νευρολογική δυσλειτουργία (Baron και Baron, 2005; Nathanson et al., 2010). Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί η ύπαρξη τόσο πρωτογενών όσο και δευτερογενών μορφών TTP και HUS, περιπλέκοντας περαιτέρω τη διάγνωσή τους.

Αυτές οι διαγνωστικές δυσκολίες παρέμεναν κυρίως θεωρητικές μέχρι την αναφορά του Bukowski και των συνεργατών του το 1977, όπου αναφέρθηκε για πρώτη φορά η επιτυχής θεραπεία ασθενών με TTP μέσω πλασμαφαίρεσης. Το 1991, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) από την Καναδική Ομάδα Αφαίρεσης έδειξε ότι η πλασμαφαίρεση ήταν πιο αποτελεσματική από άλλες θεραπείες για ασθενείς με ανεξήγητη θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία (Rock et al., 1991). Η καθιέρωση της διαγνωστικής δυνάδας (ανεξήγητη θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία) επέκτεινε τη χρήση της πλασμαφαίρεσης, συμβάλλοντας στην πρόληψη της πρόωμης θνησιμότητας σε περιπτώσεις θρομβωτικής

μικροαγγειοπάθειας (TMA) (Farah et al., 2014). Η υπεροχή της πλασμαφαίρεσης σε σχέση με την απλή έγχυση πλάσματος αποδόθηκε στην απομάκρυνση μιας άγνωστης παθολογικής ουσίας και στην παροχή της απαραίτητης, ελλείπουσας ουσίας.

Το 1998, δύο ανεξάρτητα εργαστήρια αναγνώρισαν την άγνωστη ουσία ως ένα αντίσωμα κατά του ενζύμου ADAMTS13 και την ελλειμματική ουσία ως το ίδιο το ένζυμο ADAMTS13, το οποίο φυσιολογικά διασπά τα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand, εμποδίζοντας την εκτεταμένη μικροθρόμβωση (Furlan et al., 1998; Tsai και Lian, 1998). Ο Furlan και η ομάδα του έδειξαν επίσης ότι οι περισσότεροι ασθενείς με TTP είχαν ανεπάρκεια της πρωτεάσης ADAMTS13, ενώ οι ασθενείς με HUS παρουσίαζαν φυσιολογικά επίπεδα του ενζύμου, ενισχύοντας την αντίληψη ότι η TTP και το HUS είναι δύο διακριτές διαταραχές. Σήμερα, η ταξινόμηση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθητικών συνδρόμων περιγράφεται με μεγαλύτερη σαφήνεια (Clark et al., 2016).

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

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

2.1.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

2.1.2.1 Επίκτητη TTP

Η επίκτητη TTP χαρακτηρίζεται από ανεξήγητη θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, αρνητική άμεση Coombs , με φυσιολογικά επίπεδα INR και φυσιολογικούς χρόνους PT και aPTT. Η κλινική εικόνα της επίκτητης TTP μπορεί να είναι ποικίλη, με συμπτώματα που μπορεί (ή όχι) να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, πορφύρα, πυρετό ή εστιακές νευρολογικές ανωμαλίες. Η σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου ADAMTS13 ($< 10\%$) είναι απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο για την επίκτητη TTP (Sarode et al., 2014). Παρά το γεγονός ότι αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίζονται με την επίκτητη TTP, άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες μπορεί να παρουσιάσουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, αλλά με διαφορετική παθοφυσιολογία και να απαιτούν διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές (George και Nester, 2014).

Δεδομένου ότι η διαφορική διάγνωση της TTP είναι δύσκολη και η θνησιμότητα στους ασθενείς χωρίς θεραπεία είναι υψηλή, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την άμεση έναρξη πλασμαφαίρεσης σε περιπτώσεις ανεξήγητης θρομβοπενίας και μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας χωρίς προφανείς προδιαθεσικούς παράγοντες (Πίνακας 3). Η θεραπεία αυτή έχει μειώσει τη θνησιμότητα από 90% σε κάτω από 20% (Sarode et al., 2014).

Οι θεραπευτικές συστάσεις για την επίκτητη TTP προτείνουν την έναρξη της πλασμαφαίρεσης εντός 24 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, με καθημερινές συνεδρίες που περιλαμβάνουν την ανταλλαγή 1,0-1,5 όγκων πλάσματος (PVs) ανά συνεδρία, μέχρι την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της αιμοσφαιρίνης (George, 2010; Scully et al., 2012). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να χορηγηθούν προφαρμακευτικές αγωγές όπως διφαινυδραμίνη και κορτικοστεροειδή (George, 2010; Scully and Goodship, 2014). Περίπου 30%-40% των ασθενών με επίκτητη TTP εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην αρχική θεραπεία ή υποτροπιάζουν εντός 30 ημερών (Kremer Hovinga et al., 2010).

Η ριτουξιμάμπη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής TTP (Clark et al., 2015; Froissart et al., 2015). Ασθενείς με ανθεκτική TTP και σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS13 κατά την παρουσίαση μπορούν να ωφεληθούν από την αύξηση

των όγκων πλάσματος και της συχνότητας των συνεδριών πλασμαφαίρεσης, ενώ επιπλέον θεραπείες περιλαμβάνουν τη χορήγηση βορτεξομίμπης, κυκλοφωσφαμίδης ή/και σπληνεκτομή (Clark et al., 2015).

2.1.2.2 Κληρονομική TTP

Η κληρονομική TTP, γνωστή και ως σύνδρομο Upshaw–Schulman, είναι εξαιρετικά σπάνια, επηρεάζοντας λιγότερο από το 2% των ασθενών με TTP. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου ADAMTS13 (< 10%) και την απουσία αυτοαντισωμάτων κατά του ADAMTS13. Η διάγνωση της κληρονομικής TTP απαιτεί γενετική τεκμηρίωση των μεταλλάξεων του γονιδίου ADAMTS13 (George και Nester, 2014).

Οι ασθενείς με κληρονομική TTP μπορούν να αντιμετωπιστούν με τακτικές εγχύσεις πλάσματος για την πρόληψη των υποτροπών. Κατά την αρχική παρουσίαση της νόσου, η πλασμαφαίρεση είναι επίσης μια αποτελεσματική θεραπεία (George και Nester, 2014; Lotta et al., 2012).

2.1.2.3 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

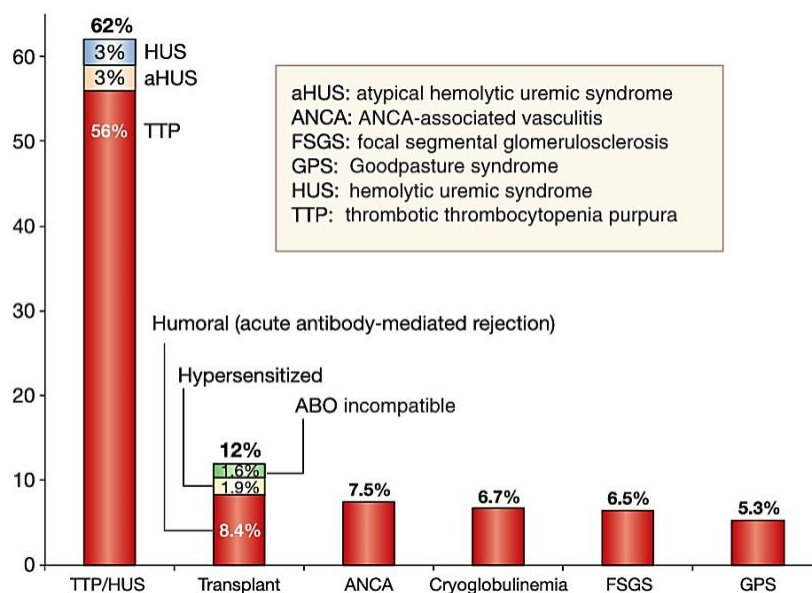
Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η πιο συνηθισμένη μορφή HUS είναι δευτερογενής σε βακτήρια που παράγουν τοξίνες Shiga, όπως η *Escherichia coli* O157:H7 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC). Στα παιδιά, οι περισσότερες περιπτώσεις HUS προκαλούνται από τη STEC.

Αν και τα τρέχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση πλασμαφαίρεσης ως θεραπεία για το STEC-HUS (Garg et al., 2003), παραμένει ως επιλογή θεραπείας διάσωσης σε άτομα με σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μη ελεγχόμενη μελέτη 12 ασθενών κατά τη διάρκεια επιδημίας STEC στη Γερμανία (2011), αναφέρθηκαν θετικά αποτελέσματα από τη θεραπεία με ανοσοπροσρόφηση (Greinacher et al., 2011).

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

2.2.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Περίπου το 35% των ασθενών που περιμένουν για μεταμόσχευση νεφρού εμφανίζουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων έναντι HLA. Παραδοσιακά, η μεταμόσχευση θεωρείται ακατάλληλη για αυτούς τους ασθενείς, που είναι «ευαισθητοποιημένοι στο HLA». Ωστόσο, η χρήση ανοσολογικά ασύμβατων νεφρών έχει αυξηθεί, λόγω των εξελίξεων στην τεχνολογία ανίχνευσης αντισωμάτων anti-HLA και των αποτελεσματικών θεραπειών για την καταστολή των αντιδράσεων που προκαλούνται από τα αντισώματα (Marfo et al., 2011). Αυτές οι εξελίξεις, μαζί με την έλλειψη διαθέσιμων μοσχευμάτων, έχουν οδηγήσει στην αυξανόμενη χρήση της πλασμαφαίρεσης, προκειμένου να διευρυνθεί η δυνατότητα μεταμόσχευσης για ασθενείς με υψηλά επίπεδα αντισωμάτων anti-HLA ή με ασυμβατότητα στην ομάδα αίματος ABO (Εικόνα 2) (Schwartz et al., 2013).



Εικόνα 2: Οι 6 πιο συχνές ενδείξεις που σχετίζονται με την νεφρική λειτουργία για θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Clark et al., 2016)

2.2.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

2.2.2.1 Ευαισθητοποιημένες στο HLA λήπτες μοσχευμάτων

Σε σύγκριση με τους μη ευαισθητοποιημένους ασθενείς, οι ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στο HLA συνήθως περιμένουν 3 έως 4 φορές περισσότερο για να βρουν συμβατό δότη νεφρού και, όταν υποβληθούν σε μεταμόσχευση, αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πρώιμης απόρριψης του μοσχεύματος (Gloor et al., 2010; Orandi et al., 2014). Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε προ-μεταμοσχευτικά πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης για ασθενείς με ζώντες δότες που έχουν ασύμβατη διασταύρωση (crossmatch) λόγω αντισωμάτων ειδικών έναντι του δότη (DSA). Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν συνήθως πλασμαφαίρεση ή/και ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG), είτε σε υψηλή δόση (2 g/kg) είτε σε χαμηλή δόση (100 mg/kg), καθώς και ριτουξιμάμπη για την καταστολή των ανοσοαποκρίσεων που προκαλούνται από αντισώματα (Schwartz et al., 2013). Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν ανοσοκατασταλτικά όπως κορτικοστεροειδή, αντισώματα anti-CD20 ή βορτεζομίμπη (Schwartz et al., 2014). Ο αριθμός των συνεδριών πλασμαφαίρεσης ή/και IVIG εξαρτάται από τα επίπεδα των αντισωμάτων και τον βαθμό της αναντιστοιχίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν καθημερινή ή κάθε δεύτερη μέρα πλασμαφαίρεση μέχρι να επιτευχθεί αρνητικό αποτέλεσμα διασταύρωσης (Montgomery et al., 2011; Schwartz et al., 2013). Δεδομένου ότι τα επίπεδα των αντισωμάτων anti-HLA αυξάνονται ξανά μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, συνιστάται η μεταμόσχευση να πραγματοποιηθεί εντός μίας εβδομάδας από την ολοκλήρωση της απευαισθητοποίησης (Montgomery et al., 2011). Επιπλέον, η παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση και η άμεση αντιμετώπιση της απόρριψης από αντισώματα είναι κρίσιμες για τη διατήρηση του μοσχεύματος (Clark et al., 2016).

Μέχρι πρόσφατα, δεν ήταν σαφές αν μια μεταμόσχευση νεφρού από HLA-ασύμβατο δότη, μετά από απευαισθητοποίηση, προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σύγκριση με την αναμονή για ένα συμβατό μόσχευμα (Roberts, Jiang and Chadban, 2012). Ωστόσο, δύο πρόσφατες μελέτες κοόρτης παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για όφελος στην επιβίωση (Montgomery et al., 2011; Orandi et al., 2016). Στην πιο πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος επιβίωσης σε 1025 ασθενείς ευαισθητοποιημένους στο HLA, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία απευαισθητοποίησης πριν από τη λήψη μοσχεύματος νεφρού από ζωντανό δότη. Παρά τους κινδύνους της απευαισθητοποίησης (όπως αυξημένος κίνδυνος αναφυλαξίας, υπότασης και

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

2.2.2.2 Ασύμβατη με ABO μεταμόσχευση

Το πιθανό όφελος από τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε μεταμοσχεύσεις ασύμβατες με την ομάδα αίματος ABO αναδείχθηκε για πρώτη φορά τις δεκαετίες του 1970 και 1980 (Bensinger et al., 1982; Bier et al., 1970; Slapak, Naik and Lee, 1981). Η επιτυχία μιας τέτοιας μεταμόσχευσης επηρεάζεται από τα επίπεδα των αλλοαντισωμάτων και τον βαθμό αναντιστοιχίας (Zachary et al., 2007). Αρχικά, η σπληνεκτομή θεωρήθηκε αναγκαίο μέρος του πρωτοκόλλου απευαισθητοποίησης (Alexander et al., 1984). Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η μεταμόσχευση νεφρού ασύμβατου με ABO μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό πλασμαφαίρεσης και IVIG, χωρίς την ανάγκη σπληνεκτομής (Warren et al., 2004). Στόχος της θεραπείας είναι να μειωθούν τα επίπεδα των αντισωμάτων πριν από τη μεταμόσχευση, αν και το συγκεκριμένο επίπεδο ποικίλλει ανάλογα με τις τεχνικές μέτρησης (Schwartz et al., 2013). Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο απόρριψης μπορεί να χρειαστούν επιπλέον μέτρα, όπως σπληνεκτομή ή θεραπεία με αντισώματα anti-CD20 (Tobian et al., 2008).

2.2.2.3 Απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων

Η απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων ορίζεται από την παρουσία αντισωμάτων ειδικών έναντι του δότη (DSA), την ιστολογική ανάλυση και την ανοσοχημεία του μοσχεύματος. Σε νεφρικά μοσχεύματα, η απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα εμφανίζεται σε έως και 60% των ασθενών υψηλού κινδύνου (ευαισθητοποιημένοι σε HLA ή με ασυμβατότητα ABO), αλλά και σε έως 23% των ασθενών χαμηλού κινδύνου (Colvin, 2007; Singh, Pirsch and Samaniego, 2009). Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις συνήθως περιλαμβάνουν συνδυασμό πλασμαφαίρεσης (5 ή 6 συνεδρίες, καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα, με τη χρήση 5% ανθρώπινης λευκωματίνης), IVIG (2 g/kg ή 100 mg/kg) και αντισωμάτων anti-CD20 για την εξάλειψη των DSAs και την καταστολή της παραγωγής αντισωμάτων (KDIGO, 2009).

2.3 Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων

2.3.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα συνδέονται με την παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA) και χαρακτηρίζονται από ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα (Lane, Watts και Scott, 2005; Watts et al., 2007). Παρά το γεγονός ότι τα ANCA παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της αγγειίτιδας που σχετίζεται με τα ANCA (AAV), υπάρχει ακόμα συζήτηση για το κατά πόσο αυτά τα αντισώματα είναι παθογόνα. Δεδομένου ότι τα ANCA είναι συνήθως αντισώματα της κατηγορίας IgG, η πλασμαφαίρεση θεωρείται κατάλληλη για τη βελτίωση της κλινικής πορείας μέσω της ταχείας μείωσης των ANCA. Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς αφαιρώντας παράγοντες πήξης και φλεγμονώδεις μεσολαβητές (Gou et al., 2013a; Gou et al., 2013b).

2.3.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση 9 κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν 387 ασθενείς έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20% (διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1% - 25%) μετά από θεραπεία με πλασμαφαίρεση (Walsh et al., 2011). Αντίθετα, η μελέτη MEPEX (πλασμαφαίρεση για νεφρική αγγειίτιδα) δεν έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου για την ανάπτυξη τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (ESRD) ή της θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου [HR] 0,81, 95% CI: 0,53 - 1,23). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μη σημαντική αύξηση της θνησιμότητας από λοιμώξεις, γεγονός που προκαλεί ανησυχία για την πιθανότητα απροσδόκητων βλαβών από τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Walsh et al., 2013). Αυτό θέτει ερωτήματα σχετικά με τον ρόλο της IVIG σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση με 5% ανθρώπινη λευκωματίνη, με τους ερευνητές να υποθέτουν ότι ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με την προσθήκη πλάσματος επεξεργασμένου με διαλύτη-απορρυπαντικό στο τέλος κάθε συνεδρίας.

Η ανταλλαγή πλάσματος συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA (AAV), ιδιαίτερα σε εκείνους με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Radhakrishnan and Cattran, 2012). Ωστόσο, μια υπομελέτη της δοκιμής MEPEX έδειξε ότι οι ασθενείς που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από την πλασμαφαίρεση είναι εκείνοι χωρίς σοβαρές βλάβες στη βιοψία νεφρού (de Lind van Wijngaarden et al., 2007). Παρόλο που αυτό το εύρημα είναι υποθετικό, φαίνεται λογικό να θεωρηθεί ότι οι ασθενείς με καθιερωμένη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) έχουν ελάχιστο ή καθόλου όφελος από θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, ενδέχεται να είναι πιο επιρρεπείς σε βλάβες από την πλασμαφαίρεση. Αυτή η θεωρία ενισχύεται από τα θετικά αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, όπως παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες δοκιμές (Walsh et al., 2011).

Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία στηρίζεται κυρίως σε δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και σειρές περιπτώσεων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σοβαρότητα της κυψελιδικής αιμορραγίας ποικίλλει, από ασυμπτωματικές περιπτώσεις μέχρι νόσο που απαιτεί μηχανικό αερισμό, με την πρόγνωση να εξαρτάται άμεσα από τη βαρύτητα της κατάστασης (Cartin-Ceba et al., 2016). Επιπλέον, η λοίμωξη αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς με AAV και διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (Walsh et al., 2013). Η πλασμαφαίρεση, λόγω της αφαίρεσης των ανοσοσφαιρινών (Igs) από το πλάσμα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Γενικά, η πλασμαφαίρεση συνιστάται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές θεραπείες, όπως κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη και κορτικοστεροειδή, καθώς και σε περιπτώσεις μη ελεγχόμενης κυψελιδικής αιμορραγίας με επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας (Clark et al., 2016).

2.4 Κρυοσφαιριναιμία

2.4.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Οι κρυοσφαιρίνες είναι μια ομάδα ανοσοσφαιρινών (Igs) και συστατικών του συμπληρώματος που καθιζάνουν όταν εκτίθενται σε χαμηλές θερμοκρασίες και επαναδιαλυτοποιούνται σε θερμοκρασία σώματος (37°C). Υπάρχουν τρεις τύποι κρυοσφαιριναιμίας, που ταξινομούνται βάσει της κλωνικότητας της κρυοσφαιρίνης και της

δεσμευτικής δραστηριότητας του ρευματοειδούς παράγοντα. Η πιο συνηθισμένη αιτία κρυοσφαιριναιμίας είναι η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), αλλά μπορεί να προκληθεί και από άλλες ιογενείς λοιμώξεις, ασθένειες του συνδετικού ιστού ή λεμφουπερπλαστικές διαταραχές. Οι εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση της καθίζησης και μπορεί να περιλαμβάνουν πορφύρα, αρθραλγίες, περιφερική νευροπάθεια, σοβαρή νευρολογική προσβολή ή ταχέως προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα (Ramos-Casals et al., 2012). Η διαχείριση της κρυοσφαιριναιμίας επικεντρώνεται στη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική και αντική αγωγή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που σχετίζονται με αγγεΐτιδα από HCV (Ferri and Mascia, 2006; Saadoun et al., 2007; Saadoun et al., 2008).

2.4.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Παρόλο που η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται συχνά ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της κρυοσφαιριναιμίας, ο ρόλος της δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η χρήση της στηρίζεται κυρίως σε μηχανιστικές αρχές, λόγω της ικανότητάς της να αφαιρεί τις κυκλοφορούσες κρυοσφαιρίνες και να σταματά την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα στοιχεία από περιπτώσεις και σειρές περιστατικών παρέχουν μέτρια υποστήριξη στη χρήση της πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπιση επιπλοκών που απειλούν τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων, όπως η σοβαρή νευρίτιδα, η ανθεκτική δερματική αγγεΐτιδα και η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, καθώς και του συμπτωματικού συνδρόμου υπεργλοιοτότητας (Ramos-Casals et al., 2012; Rockx και Clark, 2010; Schwartz et al., 2013). Παρά ταύτα, η πλασμαφαίρεση δεν εμποδίζει το σχηματισμό νέων κρυοσφαιρινών ούτε θεραπεύει την υποκείμενη ασθένεια, καθώς η παραγωγή των κρυοσφαιρινών επανέρχεται μετά τη διακοπή της θεραπείας (Pietrogrande et al., 2011). Επιπλέον, η συγκέντρωση των κρυοσφαιρινών δεν συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα της νόσου ούτε με την ανταπόκριση στη θεραπεία, γι' αυτό και η απόφαση για την έναρξη της πλασμαφαίρεσης πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Clark et al., 2016).

Η ιδανική συχνότητα, δόση και υγρό αναπλήρωσης δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, όταν υπάρχουν ενδείξεις, προτείνεται η έναρξη της πλασμαφαίρεσης με ≥ 1 PV, τρεις φορές την εβδομάδα, για 2 έως 3 εβδομάδες, λαμβάνοντας υπόψη την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία (Pietrogrande et al., 2011). Το πλάσμα πρέπει να αντικαθίσταται με 5%

αλβουμίνη, ενώ ο θάλαμος, οι σωληνώσεις και το υγρό υποκατάστασης πρέπει να θερμαίνονται για την αποφυγή καθίζησης των κυκλοφορούντων κρυσφαιρινών (Pietrogrande et al., 2011; Ramos-Casals et al., 2012). Η επιτυχής πλασμαφαίρεση θα πρέπει να οδηγήσει σε ταχεία επίλυση των κλινικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης των δερματικών αλλοιώσεων και της νεφρικής λειτουργίας. Η επίλυση των νευρολογικών εκδηλώσεων μπορεί να καθυστερήσει (Clark et al., 2016).

2.5 Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

2.5.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) δεν αποτελεί μια μεμονωμένη νόσο, αλλά μια ομάδα κλινικοπαθολογικών ευρημάτων που περιλαμβάνουν πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου, βιοψιακά επιβεβαιωμένες τμηματικές σκληρωτικές αλλοιώσεις των σπειραμάτων και βλάβη στα επιθηλιακά ποδοκύτταρα. Η κύρια αιτία παραμένει άγνωστη, και περίπου στο 80% των περιπτώσεων, οι διαθέσιμες θεραπείες είναι ελάχιστα αποτελεσματικές (D'Agati, Kaskel και Falk, 2011). Ακόμη και με θεραπεία, 30% έως 60% των ασθενών εξελίσσονται σε νεφρική ανεπάρκεια μέσα σε 5 έως 10 χρόνια. Η πλασμαφαίρεση θεωρήθηκε λογική προσέγγιση όταν διαπιστώθηκε ότι ορισμένοι υποτύποι του FSGS υποτροπιάζουν στα μεταμοσχευμένα νεφρά, σε συνδυασμό με την ανακάλυψη πιθανών παθολογικών κυκλοφορούντων παραγόντων (Ponticelli και Glassock, 2010; Vinai, Waber και Seikaly, 2010). Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η σοβαρή πρωτεϊνουρία εμφανίζεται ξανά στο 30% έως 55% των περιπτώσεων, συχνά εντός ωρών ή ημερών από τη μεταμόσχευση (Cravedi, Kopp και Remuzzi, 2013; Trachtman, Sran και Trachtman, 2015). Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες του πρωτοπαθούς FSGS μπορεί να μεταδίδονται μέσω του πλάσματος και να προκαλούν βλάβη στο υγιές μεταμοσχευμένο νεφρό, επηρεάζοντας τον φραγμό διήθησης ή/και αυξάνοντας τη σπειραματική διαπερατότητα σε αλβουμίνη (Cravedi, Kopp και Remuzzi, 2013).

2.5.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Παρότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη χρήση πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας FSGS μετά από μεταμόσχευση, τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της προέρχονται κυρίως από αναφορές περιπτώσεων, μη ελεγχόμενες σειρές περιστατικών και περιγραφικές ανασκοπήσεις (Clark et al., 2016). Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση, το 71% των ασθενών ($n = 423$) πέτυχε πλήρη ή μερική ύφεση της πρωτεϊνουρίας μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης (95% CI: 66 – 75%). Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πλασμαφαίρεσης εντός 2 εβδομάδων από την υποτροπή είχαν υψηλότερη πιθανότητα ύφεσης της πρωτεϊνουρίας (αναλογία πιθανοτήτων [OR] = 2,16, 95% CI: 0,93 – 5,01) (Kashgary et al., 2016).

Είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των ληπτών μοσχεύματος με προηγούμενη διάγνωση FSGS, και συνιστάται καθημερινή μέτρηση της πρωτεϊνουρίας για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Σε περίπτωση ανίχνευσης πρωτεϊνουρίας, η άμεση έναρξη πλασμαφαίρεσης κρίνεται αναγκαία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τρεις ημερήσιες συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, ακολουθούμενες από τουλάχιστον έξι επιπλέον συνεδρίες εντός των επόμενων δύο εβδομάδων, για συνολικά τουλάχιστον εννέα διαδικασίες, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Schwartz et al., 2013). Μπορεί επίσης να απαιτούνται μακροχρόνια πρωτόκολλα, με εβδομαδιαίες ή μηνιαίες συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, ανάλογα με την ένταση της πρωτεϊνουρίας, για την επίτευξη ύφεσης (Canaud et al., 2009). Παρά τις τρέχουσες οδηγίες, πολλά ερωτήματα παραμένουν ανοιχτά. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να βελτιώσει τα θεραπευτικά πρωτόκολλα, εξετάζοντας τη χρονική στιγμή της θεραπείας, τη δοσολογία και την επιλογή διαλύματος (π.χ. 5% διάλυμα αλβουμίνης έναντι φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος), καθώς και τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μετά την επίτευξη ύφεσης (Ponticelli και Glassock, 2010). Επιπλέον, πρέπει να διερευνηθεί ο ρόλος της IVIG στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλβουμίνη 5%, καθώς και η αποτελεσματικότητά της πλασμαφαίρεσης πριν από τη μεταμόσχευση για την πρόληψη της υποτροπής (Clark et al., 2016).

2.6 Σύνδρομο Goodpasture

2.6.1 Υπόβαθρο και σκεπτικό για τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

Το σύνδρομο Goodpasture είναι μια σπάνια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από αντισώματα που στοχεύουν την περιοχή NC1 της άλφα-3 αλυσίδας του κολλαγόνου τύπου IV στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων, γνωστή ως νόσος anti-GBM. Οι πρώτες περιπτώσεις από τη δεκαετία του 1920 έως το 1960 είχαν σχεδόν πάντα θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως λόγω πνευμονικής αιμορραγίας ή νεφρικής ανεπάρκειας. Με την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, αναπτύχθηκαν διάφορες θεραπείες, όπως αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή διάσωσης, χορήγηση πρεδνιζόνης, ανοσοκαταστολή και τελικά πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση αφαιρεί τα κυκλοφορούντα αντισώματα anti-GBM, ενώ οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες περιορίζουν την παραγωγή νέων αντισωμάτων (Clark et al., 2016).

2.6.2 Θεραπεία και εμπειρικά στοιχεία

Λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου Goodpasture (0,5 – 1,0 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού) (Cui και Zhao, 2011), οι θεραπευτικές συστάσεις δεν βασίζονται σε πολλές ποιοτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs). Μόνο μία RCT έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης. Σε αυτή τη μελέτη, 17 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ομάδα που έλαβε ανοσοκαταστολή (χορήγηση πρεδνιζόνης και κυκλοφωσφαμίδης για 3-4 μήνες) είτε σε ομάδα που έλαβε ανοσοκαταστολή και πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση γινόταν κάθε 3 ημέρες μέχρι οι τίτλοι των αντισωμάτων anti-GBM να γίνουν μη ανιχνεύσιμοι. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νεαροί άνδρες (μέση ηλικία < 25 ετών) με πνευμονική αιμορραγία. Η πλασμαφαίρεση επέτρεψε ταχεία κάθαρση των αντισωμάτων anti-GBM (εντός 2 μηνών), και στο τέλος της θεραπείας, η μέση τιμή κρεατινίνης ορού ήταν η μισή σε αυτούς που έλαβαν πλασμαφαίρεση σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο ανοσοκαταστολή (Johnson et al., 1985).

Μια μεγάλη αναδρομική ανασκόπηση που διεξήχθη στο Νοσοκομείο Hammersmith παρείχε σημαντικά στοιχεία σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Goodpasture και την ανταπόκριση στη θεραπεία με συνδυασμό ανοσοκαταστολής και πλασμαφαίρεσης. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 48 έτη, με την πλειονότητα να αποτελείται από νεαρούς άνδρες που παρουσίαζαν πνευμονική αιμορραγία. Σε αυτούς που δεν απαιτούσαν αιμοκάθαρση κατά την αρχική διάγνωση, παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των αντισωμάτων anti-GBM και της σοβαρότητας της νεφρικής βλάβης. Σε σύνολο 108 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 8 εβδομάδες, όλοι οι ασθενείς που χρειάζονταν αιμοκάθαρση κατά την έναρξη της θεραπείας συνέχισαν να τη χρειάζονται, ενώ αρκετοί από αυτούς που δεν ήταν εξαρτημένοι από αιμοκάθαρση κατάφεραν να αποφύγουν τη θεραπεία, ιδιαίτερα αν η κρεατινίνη ορού τους ήταν κάτω από 600 mmol/L (6,8 mg/dL). Η πνευμονική αιμορραγία ήταν παρούσα στο 52% των περιπτώσεων και ανταποκρίθηκε θετικά στη θεραπεία. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 21%, με μόνο το 8% να οφείλεται σε πνευμονική αιμορραγία (Savage et al., 1986).

Μια δεύτερη μελέτη παρακολούθησης σε 71 ασθενείς εξέτασε τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας με ανοσοκαταστολή και πλασμαφαίρεση και έδειξε ότι η αρχική σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης συνδέεται άμεσα με την επιβίωση των νεφρών και των ασθενών. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που εξαρτώνταν από αιμοκάθαρση δεν ανέκαμψαν νεφρικά, ενώ όσοι είχαν ηπιότερη νεφρική προσβολή είχαν καλύτερες πιθανότητες για μακροχρόνια νεφρική επιβίωση. Το ποσοστό θνησιμότητας στους ασθενείς στο 1ο έτος ήταν 21% και αυξήθηκε στο 44% στο 5ο έτος, με την πνευμονική αιμορραγία να ευθύνεται για το 13% των θανάτων. Οι παροξύνσεις της νόσου ήταν συχνές, ιδιαίτερα όταν υπήρχαν ακόμα κυκλοφορούντα αντισώματα, και συνοδεύονταν από νέες επιθέσεις στα πνευμονικά τριχοειδή. Ωστόσο, μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα anti-GBM κατά την επέμβαση δεν έδειξε υποτροπή της νόσου (Levy et al., 2001).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία για το σύνδρομο Goodpasture πρέπει να περιλαμβάνει έναν συνδυασμό πρεδνιζόνης, κυκλοφωσφαμίδης και πλασμαφαίρεσης (Schwartz et al., 2013). Αυτή η θεραπεία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία και σε όσους έχουν πιθανότητα νεφρικής ανάκαμψης. Ειδικότερα, το θεραπευτικό

σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και πρεδνιζόνης από το στόμα και τουλάχιστον 14 καθημερινές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Η ανταπόκριση στη θεραπεία, οι τίτλοι των αντισωμάτων και οι κλινικοί στόχοι θα πρέπει να καθοδηγούν τη συνέχιση της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιπλέον θεραπειών πλασμαφαίρεσης ή εντατικής ανοσοκαταστολής.

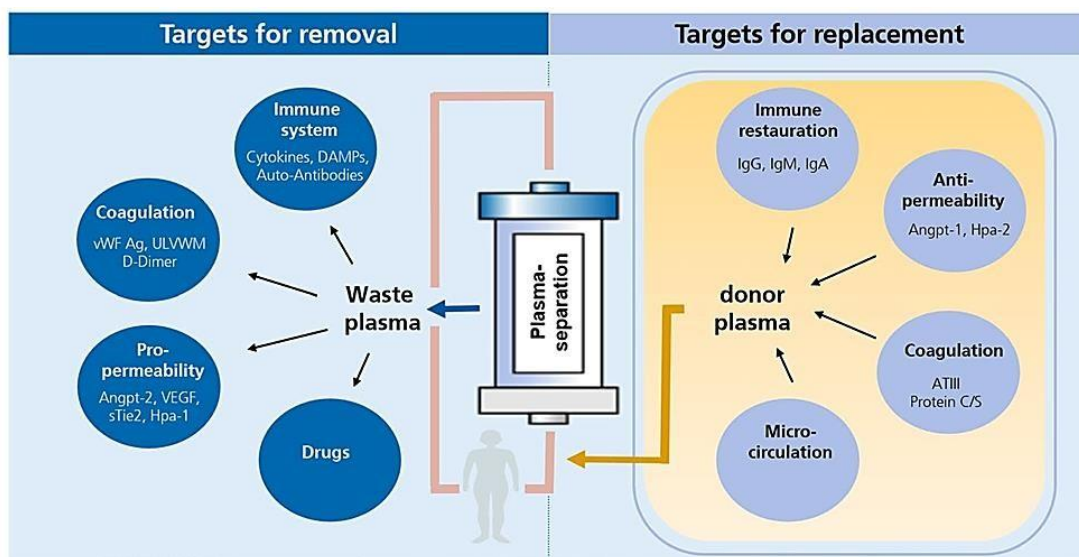
Η υποτροπή της νόσου είναι σπάνια, και οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε μεταμόσχευση. Ωστόσο, επειδή η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης περιορίζεται από τη συνεχή παραγωγή αντισωμάτων, είναι κρίσιμο να συνδυάζεται με επαρκή ανοσοκαταστολή για να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Clark et al., 2016).

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

Η πλασμαφαίρεση είναι μια συνήθης διαδικασία που απομονώνει το πλάσμα από τα αιμοσφαίρια, με σκοπό την αφαίρεση παθολογικών παραγόντων ή την παροχή απαραίτητων στοιχείων που λείπουν. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται σε πολλές παθήσεις που σχετίζονται με την ύπαρξη κυκλοφορούντων επιβλαβών στοιχείων ή έλλειψη προστατευτικών παραγόντων. Παρά το γεγονός ότι προσφέρει σημαντικά οφέλη σε διάφορα σύνδρομα που απαιτούν εντατική θεραπεία, είναι περίεργο ότι υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τη χρονική διάρκεια, το σχήμα εφαρμογής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε σοβαρά ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη δυνατότητα της πλασμαφαίρεσης, μια πρόσφατη ανασκόπηση έχει συνοψίσει τη χρήση της σε περιβάλλον ΜΕΘ (Bauer et al., 2022).

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

Τα αυξημένα επίπεδα ενός μορίου που συχνά θεωρείται επιβλαβές μπορεί να αποτελούν μέρος ενός σημαντικού αντισταθμιστικού μηχανισμού, και η αφαίρεσή του μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες για ορισμένους ασθενείς. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλασμαφαίρεση συνδυάζει δύο διαδικασίες σε μία: την αφαίρεση δυνητικά βλαβερών συστατικών του πλάσματος και την αντικατάστασή τους με πιθανούς προστατευτικούς παράγοντες (Εικόνα 3) (David et al., 2023).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση δυνητικών (διερευνητικών) στόχων για αντικατάσταση και αφαίρεση μέσω πλασμαφαίρεσης (Stahl et al., 2020)

3.1.1 Τι είναι γνωστό

Η αφαίρεση και η αντικατάσταση των παραγόντων εξαρτώνται από το υγρό ανταλλαγής που χρησιμοποιείται (πλάσμα ή αλβουμίνη), τον όγκο που αντικαθίσταται και τη συμπεριφορά του συγκεκριμένου παράγοντα-στόχου (όπως η δέσμευση πρωτεϊνών και ο όγκος κατανομής). Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τους επιβλαβείς κυκλοφορούντες παράγοντες που είναι αυξημένοι ή/και τους προστατευτικούς παράγοντες που είναι μειωμένοι σε διάφορες καταστάσεις. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της «υποκατάστασης» είναι η πρωτεάση ADAMTS13, η οποία διασπά τον παράγοντα von Willebrand. Η έλλειψη αυτής της πρωτεάσης είναι χαρακτηριστική της θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (TTP), για την οποία η πλασμαφαίρεση παραμένει η βασική θεραπεία (Azoulay et al., 2019). Είναι σαφές ότι σε κάθε ασθένεια, οι ελλειπείς παράγοντες του πλάσματος μπορούν να συμπληρωθούν μόνο αν χρησιμοποιείται πλάσμα από υγιείς δότες ως διάλυμα υποκατάστασης (David et al., 2023).

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

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

3.1.2 Τι είναι άγνωστο

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

Οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την πλασμαφαίρεση έχουν δείξει μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών μετά από τη θεραπεία σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE) και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CAR) (Larsen et al., 2016; Sadeghi et al., 2013). Αντιθέτως, η αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-10 παρατηρείται ότι αυξάνεται μετά από θεραπεία πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με βαρεία μυσθένεια (Yeh et al., 2009).

Ωστόσο, προκύπτει ένα θεμελιώδες ερώτημα σχετικά με την αφαίρεση: είναι πραγματικά ωφέλιμο να απομακρυνθούν τα «επιβλαβή συστατικά»; Αυτό το ερώτημα ισχύει για κάθε τεχνική κάθαρσης του αίματος και αναφέρεται στο γεγονός ότι ακόμη και μια μαζική αύξηση ενός επιβλαβούς μεσολαβητή μπορεί να είναι μέρος μιας προστατευτικής στρατηγικής του οργανισμού, πιθανώς ενός εξελικτικά διατηρημένου αντισταθμιστικού μηχανισμού σε συγκεκριμένες καταστάσεις νόσου. Σε αυτή την περίπτωση, η εξωσωματική αφαίρεση θα μπορούσε να είναι επιβλαβής, όπως έχει πρόσφατα αποδειχθεί για ορισμένες τεχνικές προσρόφησης (Wendel Garcia et al., 2021).

Το φαινόμενο της «ανάκαμψης» μετά από πλασμαφαίρεση, όπως αναφέρουν οι Shariatmadar, Nassiri και Vincek (2005), περιγράφει την παροδική αύξηση των επιπέδων κυτοκινών μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμούς όπως η ανακατανομή των κυτοκινών από τρίτους χώρους ή η *de novo* παραγωγή κυτοκινών, η οποία, όπως σημειώνεται από τους Schirmer και συνεργάτες (2018), εξαρτάται από τη φύση της υποκείμενης νόσου και τον βαθμό της εξωσωματικής αφαίρεσης. Το κατά πόσο η απομάκρυνση αυτών των αυξημένων κυτοκινών από το κυκλοφορούν αίμα μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδά τους σε όργανα και ιστούς παραμένει αβέβαιο, όπως αναφέρεται από τους David και συνεργάτες (2023). Οι διάφοροι παράγοντες που εμπλέκονται σε αυτήν τη διαδικασία καθιστούν το θέμα πολύπλοκο και πιθανώς εξαρτώμενο από πολλαπλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένης της ασθένειας και των επιμέρους χαρακτηριστικών του ασθενούς.

Η πλασμαφαίρεση δεν περιορίζεται μόνο στη μηχανική αφαίρεση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων, αλλά μπορεί επίσης να έχει επιδράσεις στην ανοσολογική ρύθμιση του ξενιστή. Έρευνες δείχνουν ότι μπορεί να μειώνει την ενεργοποίηση τόσο των B – κυττάρων όσο και των T – κυττάρων, όπως υποδεικνύουν οι Sadeghi και συνεργάτες (2013). Αυτή η μείωση της κυτταρικής ενεργοποίησης ενδέχεται να επηρεάζει τη συνολική ανοσολογική απάντηση του σώματος. Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στην ισορροπία μεταξύ των T – βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 και 2 (Th1 και Th2) παραμένει αμφιλεγόμενος. Οι Soltesz και συνεργάτες (2002) τονίζουν την αβεβαιότητα σχετικά με το αν η διαδικασία επηρεάζει αυτήν την ισορροπία. Παρότι οι κλινικές συνέπειες παραμένουν αβέβαιες, η πιθανότητα πρόκλησης λοίμωξης ως αποτέλεσμα της διαδικασίας φαίνεται να είναι αρκετά χαμηλή, όπως καταδεικνύεται από τις μελέτες των Coirier και συνεργατών (2022) και Lu και συνεργατών (2019).

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

Η πλασμαφαίρεση μπορεί να προκαλέσει μια «παλινδρόμηση» στα επίπεδα των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τους παράγοντες πήξης. Κατά τη διαδικασία, οι παράγοντες πήξης που ενδέχεται να λείπουν μπορούν να αναπληρωθούν με χορήγηση πλάσματος δότη, ενώ οι αυξημένοι παράγοντες μπορούν να αραιωθούν και να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, λόγω της φυσικής ετερογένειας που υπάρχει στους παράγοντες πήξης ανάμεσα στους υγιείς δότες, η ακριβής επίδραση της πλασμαφαίρεσης στη διαμόρφωση αυτών των παραγόντων είναι δύσκολο να προβλεφθεί, όπως επισημαίνεται από τους Schirmer και συνεργάτες (2018).

Ένα άλλο στοιχείο που περιπλέκει την κατάσταση είναι η έλλειψη συγκριτικών μελετών σχετικά με τη χρήση πλάσματος από έναν δότη έναντι πλάσματος από πολλαπλούς δότες στις συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Οι David και συνεργάτες (2023) τονίζουν ότι τέτοιες μελέτες είναι σπάνιες, και η επίδραση των διαφορετικών δοτών στο κλινικό αποτέλεσμα παραμένει ανεπαρκώς κατανοητή.

Η αραιώση ή εξάντληση των παραγόντων πήξης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται όταν το πλάσμα των ασθενών αντικαθίσταται με αλβουμίνη ή φυσιολογικό ορό κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, όπως αναφέρουν οι Bauer και Kohli και οι συνεργάτες τους (2022). Ωστόσο, η διαδικασία δεν αφαιρεί μόνο μεμονωμένους παράγοντες πήξης, αλλά προκαλεί ισορροπημένη μείωση τόσο των προπηκτικών όσο και των αντιπηκτικών πρωτεϊνών. Αυτός ο ισορροπημένος μηχανισμός αφαίρεσης εξηγεί τον σχετικά χαμηλό επιπολασμό αιμορραγίας, όπως σημειώνουν οι Soares Ferreira Junior και συνεργάτες (2022).

Παρόλα αυτά, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα όσον αφορά την παρακολούθηση της πήξης κατά τη διάρκεια των συνεδριών πλασμαφαίρεσης. Οι Zrimsek και MarnPernat (2021) επισημαίνουν ότι το σωρευτικό αποτέλεσμα πολλαπλών συνεδριών πλασμαφαίρεσης δεν είναι πλήρως κατανοητό, δημιουργώντας προκλήσεις τόσο στην κλινική διαχείριση όσο και στην πρόβλεψη πιθανών επιπλοκών από την επαναλαμβανόμενη αφαίρεση και αντικατάσταση του πλάσματος.

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

Οι επιδράσεις των υγρών υποκατάστασης στην πλασμαφαίρεση, τόσο του πλάσματος όσο και των μη-πλασματικών επιλογών, παραμένουν ανεξερεύνητες σε πολλούς τομείς, όπως η ανοσολογική σηματοδότηση, η ενδοθηλιακή λειτουργία, η φλεγμονή και η δραστηριότητα του συμπληρώματος. Παρότι η αντικατάσταση του πλάσματος με μη-πλασματικά υγρά (όπως αλβουμίνη ή φυσιολογικό ορό) έχει μελετηθεί για ορισμένες παραμέτρους, η συνολική επίδρασή τους σε αυτούς τους τομείς παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη.

Όταν το πλάσμα επιλέγεται ως το υγρό υποκατάστασης, προκύπτουν επιπλέον ερωτήματα σχετικά με τον βέλτιστο τύπο πλάσματος που πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Οι διαφορετικές επιλογές, όπως το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), το πλάσμα που καταψύχεται εντός 24 ωρών (FP-24) και το κρυοπερκεόμενο πλάσμα (CPP), έχουν διαφορετικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τα κλινικά αποτελέσματα.

Πέρα από τις διαφορές στους τύπους πλάσματος, παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η ανοσολογική κατάσταση του δότη μπορεί να παίζουν ρόλο στα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης. Επιπλέον, η ανάλυση των πρωτεϊνικών, μεταβολικών και γενετικών χαρακτηριστικών των δοτών, μέσω τεχνολογιών όπως η πρωτεομική, η μεταβολομική και η μεταγραφομική, μπορεί να επηρεάσει το πώς τα υποκατάστατα πλάσματος επενεργούν στους δέκτες. Ακόμη και η τεχνική επεξεργασίας του πλάσματος μπορεί να έχει σημασία, δημιουργώντας ένα πολυπαραγοντικό πλαίσιο που απαιτεί περισσότερη έρευνα για την πλήρη κατανόησή του από την επιδιωκόμενη κύρια επίδραση της αφαίρεσης ή αντικατάστασης του αντισώματος (Dhantole, Dubey and Sonker, 2019).

3.2 Βέλτιστος χρόνος πλασμαφαίρεσης

Το χρονοδιάγραμμα της πλασμαφαίρεσης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την επίτευξη των επιθυμητών θεραπευτικών αποτελεσμάτων και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπείες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Θεραπείες όπως η IVIG (ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη), η ριτουξιμάμπη,

η κυκλοφωσφαμίδη, η καπλασιζουμάμπη και τα αντιβιοτικά έχουν συνήθως διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και χρονοδιαγράμματα επίδρασης, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα αν συνδυαστούν με πλασμαφαίρεση.

Για παράδειγμα, η πλασμαφαίρεση μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών αν αφαιρέσει τα φάρμακα από την κυκλοφορία προτού αυτά προλάβουν να δράσουν επαρκώς. Ειδικά στην περίπτωση της IVIG, η πλασμαφαίρεση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών που χορηγούνται ως θεραπεία, κάτι που καθιστά κρίσιμη τη χρονική διαχείριση αυτών των θεραπειών. Σύμφωνα με τους David και συνεργάτες (2023), ο σωστός χρονισμός μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.2.1 Τι είναι γνωστό

Η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης όσον αφορά την αφαίρεση φαρμακευτικών ουσιών εξαρτάται από χαρακτηριστικά όπως ο όγκος κατανομής και η δέσμευση του φαρμάκου στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Φάρμακα με μικρό όγκο κατανομής ($< 0,2 \text{ L/Kg}$) ή εκείνα που έχουν υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών (άνω του 80%) είναι πιο πιθανό να αφαιρεθούν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, σύμφωνα με τον Ward (2011). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τέτοιες ενώσεις βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του αίματος και είναι λιγότερο κατανεμημένες σε άλλους ιστούς.

Επιπλέον, ο χρόνος χορήγησης του φαρμάκου σε σχέση με την πλασμαφαίρεση παίζει καθοριστικό ρόλο. Αν το φάρμακο χορηγηθεί αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα απομάκρυνσής του από την κυκλοφορία, περιορίζοντας την αποτελεσματικότητά του. Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων είναι κρίσιμη για την ορθή διαχείριση της θεραπείας, ώστε να αποφεύγεται η απώλεια δραστικών συστατικών που είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

3.2.2 Τι είναι άγνωστο

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

Τα ενημερωτικά φυλλάδια των φαρμάκων συνήθως δεν περιλαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση, γεγονός που δημιουργεί προκλήσεις στη σωστή διαχείριση της θεραπείας. Παρότι είναι λογικό να χορηγούνται τα φάρμακα μετά από τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης για να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη αφαίρεσή τους, για μεγάλα μόρια με μακρά ενδοαγγειακή ημιζωή παραμένει ασαφές εάν η απομάκρυνση του φαρμάκου συνεχίζεται και στις επόμενες συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, ακόμη και 24 ώρες αργότερα.

Αυτό το ζήτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό για φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά, τα οποία μπορεί να απαιτούν επαναδοσολογία για να διασφαλιστεί ότι διατηρούνται αποτελεσματικά επίπεδα στο αίμα. Η παρακολούθηση των φαρμακευτικών επιπέδων μέσω της θεραπευτικής παρακολούθησης φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) πριν και μετά από κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης, σε συνδυασμό με τη μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στο αφαιρούμενο πλάσμα, μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την ακριβέστερη διαχείριση της φαρμακευτικής θεραπείας και την προσαρμογή των δοσολογιών .

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

Η αξιολόγηση της πλασμαφαίρεσης σε σχέση με εναλλακτικές προσεγγίσεις, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG), για την επίτευξη ύφεσης σε ασθένειες δεν έχει διερευνηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό. Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το αν θα πρέπει να χορηγούνται κάποιες θεραπείες πριν ή μετά από τις συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, ως στρατηγική διάσωσης για ασθενείς με ανθεκτικές νόσους (David et al., 2023).

3.3 Βέλτιστη δόση και σχήμα πλασμαφαίρεσης

Τα περισσότερα κέντρα πραγματοποιούν από τρεις έως πέντε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα. Ωστόσο, οι δόσεις της πλασμαφαίρεσης (γνωστές ως PVs) δεν είναι ξεκάθαρες και υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην κλινική πρακτική. Στην περίπτωση της

θρομβοκυτοπενικής πορφύρας (TTP), τα βιολογικά κριτήρια διακοπής περιλαμβάνουν την αύξηση των αιμοπεταλίων πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο. Αντίθετα, σε άλλες καταστάσεις, τα κριτήρια διακοπής είναι λιγότερο σαφή (David et al., 2023).

3.3.1 Τι είναι γνωστό

Η γνώση σχετικά με τις ικανότητες απομάκρυνσης των πρωτεϊνών του πλάσματος έχει προέλθει από μελέτες που έχουν εξετάσει τα επίπεδα των IgG και IgM κατά τη διάρκεια διαφόρων τύπων πλασμαφαίρεσης. Μικρά μόρια με μεγάλο όγκο κατανομής, όπως το IgG, εμφανίζουν απομάκρυνση που κυμαίνεται από 65% έως 70% μετά την πρώτη συνεδρία, συνοδευόμενη από σημαντική ανακατανομή (Reverberi and Reverberi, 2007). Η αφαίρεση μεγάλων μορίων με μικρό όγκο κατανομής, όπως το IgM, είναι παρόμοια, αλλά δεν παρουσιάζει την ίδια επακόλουθη ανακατανομή.

Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, 3 έως 5 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με ανταλλαγή 1 έως 1,5 PVs είναι συνήθως επαρκείς για την αφαίρεση των περισσότερων μορίων σε επίπεδα κάτω του 90% (Bauer et al., 2022). Ωστόσο, εάν οι ουσίες είναι κυρίως ενδαγγειακές, όπως το IgM, μία μόνο συνεδρία με υψηλό όγκο ανταλλαγής μπορεί να είναι ικανοποιητική, επιτυγχάνοντας αφαίρεση από 86% έως 92%. Μαθηματικά μοντέλα έχουν υπολογιστεί για την πρόβλεψη της κινητικής της αφαίρεσης (Reverberi and Reverberi, 2007).

3.3.2 Τι είναι άγνωστο

Τα γνωστά ποσοστά αφαίρεσης των IgG και IgM έχουν προκύψει από μελέτες σε ασθενείς σε σταθερή κατάσταση και ενδέχεται να μην είναι έγκυρα για άτομα με κρίσιμη κατάσταση, εξαιτίας αλλαγών στους όγκους κατανομής, στη νεφρική λειτουργία και στη διατροφική κατάσταση. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο οι μελλοντικές φαρμακοκινητικές μελέτες να αποπειραθούν να προσδιορίσουν το ιδανικό σχήμα θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη τον συνολικό αριθμό συνεδριών, τη συχνότητα και τα PVs, και να αξιολογήσουν αυτά τα ζητήματα σε διάφορες καταστάσεις ασθένειας.

Η παρακολούθηση των απόλυτων κυκλοφορούντων επιπέδων ενός υποτιθέμενου παθοφυσιολογικού παράγοντα μπορεί να προσφέρει ενδιαφέρουσες προσεγγίσεις για τη

βελτιστοποίηση του θεραπευτικού σχήματος πλασμαφαίρεσης. Ωστόσο, δεν έχει εξεταστεί ποτέ το πραγματικό επίπεδο ενός αυξημένου στόχου, όπως ένα αυτοάνοσο αντισώμα, ως παράγοντας πρόβλεψης της απόκρισης στην πλασμαφαίρεση ή ως μέρος των κριτηρίων διακοπής (David et al., 2023).

3.4 Αναγνώριση βαρέως πασχόντων ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών

3.4.1 Τι είναι γνωστό

Η πλασμαφαίρεση συνοδεύεται από αρκετές επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτός από την αφαίρεση ωφέλιμων μορίων, οι τεχνικές επιπλοκές περιλαμβάνουν συμβάντα που σχετίζονται με τον καθετήρα και τη διαδικασία. Οι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές είναι σπάνιες, με τις πιο σημαντικές να περιλαμβάνουν αναφυλακτικές αντιδράσεις που παρατηρούνται σε λιγότερο από 0,1% έως 2% των ασθενών (Lemaire et al., 2017; Lu et al., 2019).

Συχνά παρατηρείται υπασβεστιαμία λόγω της χρήσης αντιπηκτικού κυκλώματος πλασμαφαίρεσης με κιτρικό οξύ, καθώς και της προσθήκης κιτρικού στο πλάσμα ως αντιπηκτικού. Εάν δεν γίνει ανταλλαγή με πλάσμα, η πλασμαφαίρεση μπορεί να επάγει ή να επιδεινώσει την αιμορραγία σε ευπαθείς ασθενείς (Shunkwiler et al., 2018). Παρ' όλα αυτά, η επίπτωση αυτής της επιπλοκής παραμένει χαμηλή, κυμαινόμενη από 0,5% έως 5,4% (Cordoba, Larrarte and Ruiz, 2013), με τα περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα να σχετίζονται με επιπλοκές του κεντρικού αγγειακού καθετήρα.

Επιπλέον, άλλες επιπλοκές σχετίζονται με την παρερμηνεία κοινών διαγνωστικών βιοδεικτών, οι οποίοι μπορεί επίσης να αφαιρεθούν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης. Μια παρατηρητική μελέτη έδειξε ότι μία μόνο συνεδρία πλασμαφαίρεσης μείωσε τα επίπεδα του N-τελικού προνατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (NT-proBNP) κατά 23%, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά 64%, της προκαλσιτονίνης κατά 31% και της τροπονίνης T κατά 14% (Tutarel et al., 2012).

3.4.2 Τι είναι άγνωστο

3.4.2.1 Ποιοι παράγοντες αφαιρούνται ακούσια;

Μέχρι στιγμής, δεν έχει διερευνηθεί εκτενώς η ακούσια αφαίρεση ανεπιθύμητων επιδράσεων της πλασμαφαίρεσης σε μορίων-στόχους, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρές τροποποιήσεις στους όγκους κατανομής. Στο πλαίσιο αυτό, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απομάκρυνση φαρμάκων μέσω πλασμαφαίρεσης είναι περιορισμένα και στηρίζονται κυρίως σε αναφορές περιπτώσεων ή σειρές περιπτώσεων. Έχουν διεξαχθεί μόνο λίγες φαρμακοκινητικές μελέτες (Goto et al., 2021; Jaruratanasirikul et al., 2022; Li et al., 2022), και για τα περισσότερα φάρμακα δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες.

Αν και έχουν αναπτυχθεί κινητικά μοντέλα για την πρόβλεψη της απομάκρυνσης ουσιών, η σωστή δοσολογία των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης παραμένει πρόκληση και απαιτεί περαιτέρω έρευνα (David et al., 2023).

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

Η χρήση προ-φαρμακευτικών σχημάτων μπορεί να μειώσει τις αλλεργικές αντιδράσεις σε ορισμένες ομάδες ασθενών (Lee et al., 2020). Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν και ποια προ-φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε τακτική βάση. Σε διάφορα κέντρα, οι τυπικές διαδικασίες ποικίλλουν σημαντικά από τη μη χορήγηση προκαταρκτικής θεραπείας έως τη χορήγηση αντισταμινικών, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με στεροειδή.

Επιπλέον, οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το χρονοδιάγραμμα και τη τυποποιημένη δοσολογία είναι περιορισμένες. Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση της επανέκθεσης σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) μετά από αναφυλακτικές αντιδράσεις διαφέρουν. Επιπλέον, εντός του πλαισίου της πλασμαφαίρεσης, λείπουν τυποποιημένες μελέτες για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αλλεργικές αντιδράσεις (David et al., 2023).

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

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA προτείνουν την υποκατάσταση των παραγόντων πήξης σε ασθενείς που υποβάλλονται καθημερινά σε θεραπεία πλασμαφαίρεσης με αλβουμίνη

(Padmanabhan et al., 2019). Ωστόσο, οι ειδικές στρατηγικές θεραπείας για την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν είναι επαρκώς καθορισμένες. Επιπλέον, η ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή παραμένει ασαφής. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 367 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, φάνηκε ότι η διαδικασία μπορεί να είναι ασφαλής χωρίς τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, αν και αυτή η στρατηγική δεν έχει υιοθετηθεί ως ρουτίνα στην κλινική πρακτική (Cordoba, Larrarte and Ruiz, 2013).

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

Η ερμηνεία οποιουδήποτε κυκλοφορούντος βιοδείκτη κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης αποτελεί πρόκληση. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με λοίμωξη, η μείωση της CRP συνήθως ερμηνεύεται ως ένδειξη βελτίωσης της κατάστασης. Ωστόσο, εάν ο ασθενής υποβάλλεται ταυτόχρονα σε καθημερινές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, αυτή η πτώση της CRP μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στην επίλυση της μόλυνσης αλλά και στην απομάκρυνση της ουσίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Αυτή η εκτίμηση ισχύει για κάθε δείκτη που κυκλοφορεί στο πλάσμα, όπως τα ηπατικά ένζυμα, οι νεφρικοί δείκτες και οι καρδιακοί βιοδείκτες (Tutarel et al., 2012). Ως εκ τούτου, ο βαθμός απομάκρυνσης αυτών των βιολογικών δεικτών κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης παραμένει άγνωστος. Οι πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για την παρακολούθηση της λειτουργίας των οργάνων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης και η αναγνώριση των επιπλοκών δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί (David et al., 2023).

3.5 Διερευνητικές ενδείξεις πλασμαφαίρεσης για βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Θεωρητικά, οποιαδήποτε κατάσταση που προκαλείται από έναν γνωστό ή ύποπτο κυκλοφορούντα παράγοντα μπορεί να επωφεληθεί από την απομάκρυνσή του. Ασθένειες και σύνδρομα, όπως η σηψαιμία, η παγκρεατίτιδα, το CRS, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (HLH), μοιράζονται κοινά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συστηματικής υπέρ – φλεγμονής, τα οποία περιλαμβάνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές πήξης. Η υπερβολική απελευθέρωση βλαβερών κυτοκινών, οι μοριακοί δείκτες που σχετίζονται με τη βλάβη (DAMPs), τα κύτταρα ελεύθερα από DNA και οι εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs), σε συνδυασμό με τη μείωση των προστατευτικών παραγόντων του πλάσματος, εμπλέκονται σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες. Η πλασμαφαίρεση έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει ορισμένα από αυτά τα σύνδρομα (David et al., 2023).

3.5.1 Συστημικές φλεγμονώδεις καταστάσεις

3.5.1.1 Τι είναι γνωστό

Στη σήψη, η πλασμαφαίρεση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημεία που σχετίζονται με τη φλεγμονή, την πήξη, τη μικροκυκλοφορία και την ενδοθηλιακή λειτουργία (Stahl et al., 2021; Stahl et al., 2022). Μία πρόσφατη πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ανθεκτικό σηπτικό σοκ έδειξε βελτίωση στην αιμοδυναμική κατάσταση εντός 6 ωρών μετά τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση, συγκριτικά με την τυπική περίθαλψη, υποδεικνύοντας παράλληλα ένα πιθανό όφελος για την επιβίωση (David et al., 2021).

Μηχανιστικά, έχει διαπιστωθεί ότι η αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ της μειωμένης δραστηριότητας της ADAMTS13 και του αυξημένου VWF – αντιγόνου προς μια φυσιολογική αναλογία μπορεί να βελτιώσει τη μικροαγγειακή αιμάτωση και ροή. Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση μπορεί να αναπληρώσει τις καταναλωμένες αντιπηκτικές πρωτεΐνες, όπως την πρωτεΐνη C (Stahl et al., 2022). Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την πλασμαφαίρεση σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, το CRS, η HLH ή το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS), παραμένουν κυρίως περιορισμένα σε σειρές περιπτώσεων (Knaak et al., 2020; Xiao et al., 2019; Weber et al., 2022).

3.5.1.2 Τι είναι άγνωστο

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

Η αδυναμία παρακολούθησης της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί προκλήσεις για τους κλινικούς ιατρούς, καθώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από την αφαίρεση των φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενώ άλλοι ενδέχεται να υποστούν βλάβη από την ίδια παρέμβαση. Παρά το θεωρητικό υπόβαθρο και την αυξανόμενη συλλογή στοιχείων σχετικά με τα βιολογικά και ορισμένα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, παραμένει ασαφές εάν οι βελτιώσεις σε υποκατάστατα, όπως οι κυκλοφορούντες μεσολαβητές, μεταφράζονται ουσιαστικά σε βελτιωμένες κλινικές καταστάσεις (David et al., 2023).

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

Σχετικά με την πρόβλεψη της απόκρισης, έχει παρατηρηθεί ότι τα αρχικά επίπεδα γαλακτικού μπορούν να προβλέψουν την επίδραση της πλασμαφαίρεσης στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση κατά τις πρώτες 24 ώρες (Stahl et al., 2022). Δεδομένου του ρόλου του γαλακτικού σε καταστάσεις ανεπάρκειας της μικροκυκλοφορίας, μπορεί να υποτεθεί ότι οι ασθενείς με συστηματική φλεγμονή και διαταραχή της μικροαγγειακής πήξης είναι πιθανόν πιο ευάλωτοι στην πλασμαφαίρεση (David et al., 2023).

3.5.2 Τραύμα, θερμική βλάβη, εγκαύματα

3.5.2.1 Τι είναι γνωστό

Τα τραύματα και τα εγκαύματα προκαλούν ισχυρές προφλεγμονώδεις αποκρίσεις στον ξενιστή, κυρίως λόγω της απελευθέρωσης μεγάλων ποσοτήτων κυκλοφορούντων DAMPs, γεγονός που οδηγεί σε ενδοθηλιακή υπερδιαπερατότητα και ανεπάρκεια οργάνων. Παρά την αυξανόμενη αναγνώριση των πλειοτροπικών επιδράσεων του πλάσματος σε ασθενείς με αιμορραγικά τραύματα και το ότι η μετάγγιση πλάσματος μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα (Gruen et al., 2020; Straat et al., 2015), δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τραύματα. Επιπλέον, σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με εγκαύματα, η πλασμαφαίρεση ως παρέμβαση διάσωσης συσχετίστηκε με ταχεία αποκατάσταση των παραμέτρων σοκ (Neff, Allman and Holmes, 2010).

3.5.2.2 Τι είναι άγνωστο

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

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι πλειοτροπικές επιδράσεις του πλάσματος έχουν μελετηθεί εκτενώς, αλλά η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης παραμένει σχετικά παραμελημένη. Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το αν το πλάσμα είναι ωφέλιμο ή αν τα υγρά υποκατάστασης μπορεί να είναι επιβλαβή. Επιπλέον, δεν είναι σαφές αν η αύξηση της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες προσφέρει οφέλη ή αν υπάρχουν ειδικοί παράγοντες επιδιόρθωσης στο πλάσμα. Η ανισορροπία ADAMTS13 / vWF στη σήψη παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με βλάβες οργάνων από τραύματα (Matsumoto et al., 2021). Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν είναι γνωστό αν η αφαίρεση ενώσεων, όπως οι DAMPs, μέσω πλασμαφαίρεσης είναι ανώτερη από τη μετάγγιση πλάσματος (David et al., 2023).

Η σοβαρή διαφυγή υγρού μέσω των τριχοειδών στον εξωκυττάριο χώρο από τον ενδαγγειακό χώρο είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα. Σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, έχει αποδειχθεί ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να τροποποιήσει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Αυτή η παρατήρηση καθιστά την πλασμαφαίρεση ένα επιθυμητό εργαλείο για την αντιμετώπιση σοβαρών εγκαυμάτων (Linden et al., 2014).

3.5.3 Διαταραχές πήξης

3.5.3.1 Τι είναι γνωστό

Η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) είναι μια σοβαρή επιπλοκή που προκύπτει από την έκθεση στην ηπαρίνη, κατά την οποία αναπτύσσονται αντισώματα που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, οδηγώντας σε θρόμβωση και θρομβοκυτταροπενία (Greinacher, 2015). Σε περιπτώσεις ανθεκτικής HIT, η πλασμαφαίρεση έχει προταθεί ως θεραπευτική παρέμβαση για την αφαίρεση αυτών των ειδικών αντισωμάτων (Moreno-Duarte et al., 2021).

Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση έχει αναφερθεί ως αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) που προκύπτει από σήψη. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε βελτίωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, τη λειτουργία πήξης, καθώς και αυξημένα ποσοστά επιβίωσης μετά από πλασμαφαίρεση (Weng et al., 2021). Αυτά τα ευρήματα

είναι σύμφωνα με παρατηρήσεις σε ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνων, DIC, μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία, λοίμωξη από *Carnocytophaga canimorsus*, και δαγκώματα σκορπιού (Churchwell et al., 1995; Mostafazadeh et al., 2017; Tani et al., 2019; Weng et al., 2021).

3.5.3.2 Τι είναι άγνωστο

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

Στην περίπτωση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC), αν και υπάρχει λογική για την εξισορρόπηση του διαταραγμένου συστήματος πήξης, το ακριβές μόριο-στόχος παραμένει άγνωστο. Πιθανοί υποψήφιοι περιλαμβάνουν τις εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) και τα μόρια που σχετίζονται με βλάβη (DAMPs), η αφαίρεση των οποίων θα μπορούσε να βελτιώσει την κατάσταση της DIC (Liaw et al., 2016).

Ο βαθμός υποϊνωδόλυσης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την υποκείμενη νόσο. Σε ορισμένους υποτύπους DIC, όπου κυριαρχεί η καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος, έχει παρατηρηθεί ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν καλύτερα στη θεραπεία με πλασμαφαίρεση (Asakura, 2014; Gando et al., 2013). Εν γένει, η πλασμαφαίρεση φαίνεται να αφαιρεί τα D-διμερή και να τροποποιεί τα επίπεδα ινωδογόνου, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη θρομβοπενία (David et al., 2023).

3.5.4 Νευρολογικές καταστάσεις

3.5.4.1 Τι είναι γνωστό

Η αναγνώριση των ταχέως προοδευτικών σοβαρών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που προκαλούνται από αυτοάνοσα αντισώματα έχει ενισχύσει το ενδιαφέρον για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές (Bauer et al., 2022). Κάποιες από τις κύριες ενδείξεις περιλαμβάνουν:

1. Εγκεφαλίτιδα που προκαλείται από αντισώματα: Όπως η εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με τον υποδοχέα NMDA, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ψυχιατρικές και νευρολογικές εκδηλώσεις (Osman et al., 2020).

2. Βαρεία μυασθένεια: Μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή που επηρεάζει τη μετάδοση των νευρικών σημάτων στους μύες (Chevret, Hughes and Annane, 2017; Osman et al., 2020).

3. Σύνδρομο Guillain-Barré (GBS): Μια αυτοάνοση ασθένεια που προσβάλλει το περιφερικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας μυϊκή αδυναμία και, σε σοβαρές περιπτώσεις, παράλυση.

Ωστόσο, η εμπειρία στη χρήση πλασμαφαίρεσης για αυτές τις καταστάσεις είναι κυρίως περιορισμένη σε σειρές περιπτώσεων, ειδικά όσον αφορά τη σκλήρυνση κατά πλάκας και την οπτική νευρομυελίτιδα (Huang et al., 2021). Η ανάγκη για περισσότερες κλινικές μελέτες και δεδομένα παραμένει προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πλασμαφαίρεσης για αυτές τις σοβαρές νευρολογικές διαταραχές.

3.5.4.2 Τι είναι άγνωστο

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

Στην αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, ο μηχανισμός που εξηγεί το θετικό αποτέλεσμα της πλασμαφαίρεσης φαίνεται να είναι πιο σύνθετος από την απλή απομάκρυνση των κυκλοφορούντων παθογόνων αντισωμάτων. Η αφαίρεση ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτοκινών ή η μεταβολή της λειτουργίας των T – ρυθμιστικών κυττάρων (Treg) και των φυσικών φονέων κυττάρων μπορεί επίσης να συμβάλλει ευεργετικά (Azoulay et al., 2019).

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

Απαιτείται επιπλέον έρευνα για να καθοριστεί ο ρόλος των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της θεραπείας και των σχημάτων πλασμαφαίρεσης ως στρατηγικές συντήρησης. Συνολικά, τα τρέχοντα σχήματα πλασμαφαίρεσης, όσον αφορά τη διάρκεια, τη συχνότητα και τα κριτήρια διακοπής, είναι σε μεγάλο βαθμό αυθαίρετα, με σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων κέντρων (David et al., 2023).

3.5.5 Μη – αιματολογικές (αυτό) άνοσες καταστάσεις

3.5.5.1 Τι είναι γνωστό

Παρότι η πλασμαφαίρεση έχει ήδη αναγνωρισμένο ρόλο σε ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες, ο ρόλος της σε μη αιματολογικές αυτοάνοσες διαταραχές και ρευματικές παθήσεις παραμένει λιγότερο ξεκάθαρος (Zanatta et al., 2019). Σύμφωνα με μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και νεφρίτιδα, η πλασμαφαίρεση δεν συνιστάται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA (Scwartz et al., 2016). Αντίθετα, σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω συστηματικής σκλήρυνσης, μια μελέτη παρατήρησης έδειξε καλύτερα αποτελέσματα όταν η θεραπεία με ACEIs συνδυάστηκε με πλασμαφαίρεση (Cozzi et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, στη σοβαρή αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCAs, η πλασμαφαίρεση δεν προσέφερε πρόσθετο όφελος συγκριτικά με τα συνήθη ανοσοκατασταλτικά σχήματα (Walsh et al., 2020). Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν σε κρίσιμη κατάσταση ούτε υπέφεραν από διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία. Στην περίπτωση της θυρεοειδικής καταιγίδας, η πλασμαφαίρεση αποδείχθηκε αποτελεσματική σε μια μικρή σειρά περιπτώσεων, ιδίως σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη συμβατική θεραπεία (Koball et al., 2010; Petry et al., 2004). Ο μηχανισμός δράσης στην περίπτωση της θυρεοτοξίκωσης φαίνεται να βασίζεται στην ικανότητα απομάκρυνσης των θυρεοειδικών ορμονών (Muller et al., 2011).

3.5.5.2 Τι είναι άγνωστο

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

Εκτός από τη νεφρίτιδα, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE) με σοβαρή προσβολή οργάνων, όπως διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονική τριχοειτίδα (Hoshi et al., 2004), νευροψυχιατρική εμπλοκή (Bartolucci et al., 2007) ή μυοκαρδίτιδα, παραμένει ασαφής. Δεδομένα από μικρές σειρές περιπτώσεων και αναφορές υποδηλώνουν ένα πιθανό όφελος σε τέτοιες καταστάσεις (Bonnar et al., 2018). Όσον αφορά τη συστηματική σκλήρυνση, παρά τον πιθανό ρόλο της πλασμαφαίρεσης σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ο ρόλος της σε άλλες μορφές της ασθένειας, όπως η διάχυτη δερματίτιδα, παραμένει αδιευκρίνιστος (Harris et al., 2018). Καθώς η παθογένεση της σκλήρυνσης του δέρματος σχετίζεται στενά με κυκλοφορούντες παράγοντες, κάποιοι ερευνητές προτείνουν τη

χρήση πλασμαφαίρεσης σε αυτές τις περιπτώσεις (Rossi et al., 2017). Ωστόσο, η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ως επί το πλείστον ξεπερασμένη και δεν αντικατοπτρίζει τις σύγχρονες τεχνολογικές εξελίξεις. Επιπλέον, η ετερογένεια στον σχεδιασμό των μελετών, όπου χορηγήθηκαν διάφορες επικουρικές θεραπείες παράλληλα με την πλασμαφαίρεση, αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό (Cozzi et al., 2001; Szekanecz et al., 2009).

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

Αν και υπάρχουν πολλά υποσχόμενα δεδομένα που δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με θυρεοειδική κρίση, τα ακριβή κριτήρια για την έναρξή της, όπως η σοβαρότητα ή οι κλινικές εκδηλώσεις, παραμένουν ασαφή. Συγκεκριμένα, δεν είναι σαφές αν η πλασμαφαίρεση θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για σοβαρές εκδηλώσεις ή αν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ανθεκτικών καταστάσεων, όταν οι παραδοσιακές θεραπείες αποτύχουν (Muller et al., 2011).

3.5.6 Μεταμόσχευση

3.5.6.1 Τι είναι γνωστό

Η πλασμαφαίρεση έχει καθιερωμένο ρόλο στη μεταμόσχευση, τόσο πριν όσο και μετά από αυτήν. Οι αμυντικοί μηχανισμοί των ληπτών μοσχεύματος μπορούν να ενεργοποιηθούν με διάφορους τρόπους, ορισμένοι από τους οποίους υποστηρίζουν τη χρήση της πλασμαφαίρεσης. Συγκεκριμένα, η πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης για μη συμβατές ABO (ABO-incompatible, ABOi) μεταμοσχεύσεις, με στόχο τη μείωση των τίτλων ισοσυγκολλητίνης. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπεροξείας απόρριψης που προκαλείται από αντιγόνα κατηγορίας 1 (Marfo et al., 2011; Zachary and Leffell, 2014) και για την αφαίρεση των DSAs (donor-specific antibodies) στη θεραπεία της χυμικής απόρριψης (Loupy and Lefaucheur, 2018; Nakamura and Shirouzu, 2021; Schinstock et al., 2020).

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση είναι μια επιπλοκή για την οποία η αναστολή του συμπληρώματος έχει αναδειχθεί ως θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου αυτή η προσέγγιση είναι αναποτελεσματική, η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική υποστηρικτική στρατηγική (Jodele et al., 2013; Young, Pallas

and Knovich, 2021). Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση, σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή, έχει αναφερθεί ότι έχει επιτυχία στην πρόκληση ύφεσης υποτροπιάζουσας αυτοάνοσης νόσου σε επιτυχώς μεταμοσχευμένα μοσχεύματα (Lanaret et al., 2021; Uffing et al., 2020).

3.5.6.2 Τι είναι άγνωστο

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

Η πλασμαφαίρεση αποτελεί πρότυπο φροντίδας σε πολλά πρωτόκολλα πριν και μετά τη μεταμόσχευση. Παρ' όλα αυτά, η ιδανική συχνότητα, ο χρόνος έναρξης, η δοσολογία και η μέθοδος παραμένουν ασαφείς, λόγω έλλειψης τυποποίησης στην κλινική πρακτική και στις ελεγχόμενες δοκιμές (David et al., 2023).

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

Η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ της κυτταρικής (με τη μεσολάβηση των T-κυττάρων) και της χυμικής απόρριψης αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο (Nakamura and Shirouzu, 2021). Οι υποκείμενοι λόγοι για την έλλειψη εφαρμογής της πλασμαφαίρεσης δεν είναι ξεκάθαροι, και μια συστηματική ιστολογική ανάλυση θα μπορούσε να προσφέρει πρόσθετες ενδείξεις για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με AMR (antibody-mediated rejection) βάσει του φαινοτύπου ιστού, προκειμένου να αποφευχθεί η περιττή χρήση της θεραπείας πλασμαφαίρεσης. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αντισωμάτων και της εμφάνισης ανοσολογικών φαινομένων, όπως η AMR, είναι περίπλοκη. Δεν είναι σαφές αν ο κίνδυνος είναι γραμμικός ή αν άλλοι παράγοντες συμβάλλουν σωρευτικά. Ως εκ τούτου, ο στόχος της πλασμαφαίρεσης σε αυτό το πλαίσιο παραμένει ανοιχτός σε συζήτηση. Με άλλα λόγια, δεν είναι ξεκάθαρο αν οι συγκεντρώσεις των DSAs (donor-specific antibodies) και οι κατηγορίες HLA (τύπου 1 έναντι τύπου 2) μπορούν να προσδιορίσουν την ένταση και τη διάρκεια των θεραπειών πλασμαφαίρεσης (David et al., 2023).

Επίλογος

Όπως αναφέρεται στην παρούσα εργασία, υπάρχουν πολλοί υποσχόμενοι τομείς με ισχυρές ενδείξεις για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις ενδείξεις που προτείνουν πιθανό όφελος προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων, μικρές σειρές περιπτώσεων και μη ελεγχόμενα ή αναδρομικά δεδομένα. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης σε διάφορα περιβάλλοντα. Δεδομένης της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης ορισμένων από τις ασθένειες που αναφέρονται, οι μελλοντικές δοκιμές θα είναι εφικτές μόνο μέσω ομαδικής προσπάθειας και διεθνούς συνεργασίας. Επίσης, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την αβεβαιότητα ως προς τη δοσολογία και το χρονοδιάγραμμα.

Απαιτούνται τόσο παρατηρητικές όσο και παρεμβατικές μελέτες για τον προσδιορισμό διαφόρων παραμέτρων (όπως απεικόνιση και βιοδείκτες) που θα βοηθήσουν στην αναγνώριση ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν από την πλασμαφαίρεση ή που μπορεί να υποστούν βλάβη. Παράλληλα, είναι αναγκαία η ανάπτυξη αξιόπιστων κριτηρίων για τη διακοπή της θεραπείας. Ένα μητρώο πλασμαφαίρεσης θα μπορούσε να διευκολύνει την καλύτερη κατανόηση των προκλήσεων σε πιο σπάνιες καταστάσεις, τονίζοντας τυχόν διαφορές βάσει δημογραφικών στοιχείων.

Η διαχρονική συλλογή δεδομένων βιοτραπεζών θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάλυση της επίδρασης της πλασμαφαίρεσης στις ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή. Όσον αφορά την ταυτόχρονη αφαίρεση κυκλοφορούντων βιοδεικτών, απαιτούνται εναλλακτικά εργαλεία για την αξιολόγηση της επίλυσης της μόλυνσης, σε συνδυασμό με τις αλλαγές που προκαλούνται από την πλασμαφαίρεση στις χυμικές φλεγμονώδεις παραμέτρους (όπως CRP ή PCT).

Η παρακολούθηση των θεραπευτικών φαρμάκων, μαζί με τον προσδιορισμό των επιπέδων αντιβιοτικών και άλλων απαραίτητων φαρμάκων πριν και μετά τη θεραπεία, θα μπορούσε να προσφέρει νέες φαρμακοκινητικές γνώσεις, ιδίως για φάρμακα που είναι κρίσιμα για τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, όπως τα ανοσοκατασταλτικά, τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι αντιμικροβιακοί παράγοντες. Σημαντικός στόχος είναι η αξιοποίηση αυτών των πληροφοριών για την ανάπτυξη ενός εργαλείου υποστήριξης των κλινικών ιατρών στην πρόβλεψη της επίδρασης της πλασμαφαίρεσης στα επίπεδα φαρμάκων σε ατομικούς ασθενείς.

Επιπλέον, θα πρέπει να ενθαρρυνθεί η συστηματική πολυκεντρική τυποποιημένη συλλογή δεδομένων για την εκτίμηση του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων, με σκοπό την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, τον ασθενή και την επιλογή του υγρού υποκατάστασης, την αντιπηκτική αγωγή και το εξωσωματικό κύκλωμα. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφόρων τύπων πλάσματος μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες για την κατανόηση της ανοσολογικής βάσης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του υγρού υποκατάστασης (αλβουμίνη έναντι πλάσματος) και της χρήσης αντιπηκτικής αγωγής σε αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, με στόχο τον καθορισμό συγκεκριμένων προληπτικών στρατηγικών για ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Δύο πολυκεντρικές δοκιμές σήψης, τόσο στην Ευρώπη όσο και στον Καναδά (NCT05093075), θα διεξαχθούν το 2023, ερευνώντας τον ρόλο της πλασμαφαίρεσης σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Από την άλλη πλευρά, σύνδρομα με μικρότερη ετερογένεια από τη σήψη, όπως το CRS, είναι πιο εύκολο να μελετηθούν. Στη νευρολογική εντατική φροντίδα, όπου έχουν επιταχυνθεί οι ανακαλύψεις νέων χαρακτηριστικών αντισωμάτων, αναμένεται αύξηση των κλινικών εφαρμογών της πλασμαφαίρεσης, αλλά θα απαιτηθούν περαιτέρω κατευθυντήριες γραμμές από κλινικές δοκιμές.

Εκτός από τη γνωστή χρήση του πλάσματος σε ασθενείς με τραύματα, η πλασμαφαίρεση δεν έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο ανεπάρκειας οργάνων που σχετίζεται με τραύμα, ανοίγοντας δρόμο για νέες προσεγγίσεις. Αντίθετα, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στον τομέα της αυτοανοσίας και της μεταμόσχευσης φαίνεται πιο εδραιωμένος, αν και τα στοιχεία δεν είναι πολύ πιο ισχυρά. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις απόψεις των ασθενών, προκειμένου να διασφαλιστούν στρατηγικές που επικεντρώνονται στον ασθενή και να αξιολογηθούν οι σχέσεις οφέλους-κινδύνου.

Βιβλιογραφία

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Mineshima M (2017). Double filtration plasmapheresis determination of the optimal albumin concentration in the supplementation fluid. *Transfus Apher Sci.* 56(5), 654–656
- Mokrzycki MH and Balogun RA (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *J Clin Apher.* 26, 243-8.
- Mokrzycki MH and Kaplan AA (1994). Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis.* 23, 817-27
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. (2011). Desensitization in HLA incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 365, 318–326.
- Moreno-Duarte I, Cooter M, Onwuemene OA, et al. (2021). Clinical outcomes of cardiac surgery patients undergoing therapeutic plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia. *Vox Sang* 116, 217–224
- Mortzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. (2016). Adverse events in apheresis an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 54(1), 2–15
- Moschcowitz E (1925). An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med.* 36, 89–93
- Mostafazadeh B, Gorbani A, Mogaddaspour M, KhoddamiVishteh HR (2017). The effect of plasmapheresis on treating disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by a *Hemiscorpius lepturus* (Gadim) sting. *Clin Toxicol (Phila)* 55, 902–907
- Muller C, Perrin P, Faller B, et al. (2011). Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 15, 522–531
- Nakamura T and Shirouzu T (2021). Antibody-mediated rejection and recurrent primary disease: two main obstacles in abdominal kidney, liver, and pancreas transplants. *J Clin Med.* 10(22), 5417
- Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, et al. (2014). Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 18(1), 41–49
- Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. (2010). Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5, 1218–1228.
- Neff LP, Allman JM and Holmes JH (2010). The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in the setting of refractory burn shock. *Burns* 36, 372–378

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. (2016). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 31, 149–162

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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