



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: «Θεραπεία Πλασμαφαίρεσης»

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΙΟΥΣΤΙΝΑ ΚΑΖΕΛΙΔΟΥ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ
Καθηγητής Νεφρολογίας - Παθολογίας

Λάρισα, Μάϊος 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**MASTER THESIS
TITLE: «Plasmapheresis Therapy»**

Λάρισα, Μάϊος 2020

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Λάρισα, 2020

Επιτροπή αξιολόγησης

1. Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής, Διευθυντής της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λαρίσης - Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Νεφρολόγος - Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κυριάκου Δέσποινα, Αιματολόγος - Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγίσεων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ο/Η προϊστάμενος/η του τμήματος

Υπογραφή

Δήλωση μη λογοκλοπής

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι η αποκλειστική συγγραφέας της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, η οποία δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για την συγγραφή και ολοκλήρωσή της είναι πλήρως αναγνωρισμένες και αναφέρονται λεπτομερώς στην εργασία αυτή.

Καζελίδου Ιουστίνα

Υπογραφή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που συνέβαλλαν σημαντικά τόσο στην περάτωση της εργασίας αυτής όσο και των σπουδών μου.

Ένα τεράστιο και ειλικρινές ευχαριστώ οφείλω στους επιβλέποντες καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της μεταπτυχιακής μου εργασίας, Δρ. Ιωάννη Στεφανίδη, Δρ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη και Δρ. Δέσποινα Κυριάκου για την καθοδήγηση και την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την κατανόηση, την ηθική, ψυχολογική και οικονομική συμπαράσταση τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Δήλωση Μη Λογοκλοπής.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Περιεχόμενα.....	6
Πίνακας συντμήσεων.....	7
Περίληψη.....	10
Abstract.....	11
Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 1^ο Το αίμα.....	14
1.1 Ερυθρά αιμοσφαίρια.....	14
1.2 Λευκά αιμοσφαίρια.....	15
1.3 Αιμοπετάλια.....	16
1.4 Πλάσμα.....	16
Κεφάλαιο 2^ο Θεραπεία πλασμαφαίρεσης.....	18
2.1 Πλασμαφαίρεση.....	18
2.1.1 Εθελοντική πλασμαφαίρεση.....	18
2.1.2 Θεραπευτική πλασμαφαίρεση.....	19
2.2 Ιστορική αναδρομή.....	21
2.3 Τεχνητή πλασμαφαίρεσης.....	24
2.4 Προϋποθέσεις πλασμαφαίρεσης.....	27
2.4.1 Αγγειακή προσπέλαση.....	27
2.4.2 Αντιπηκτική αγωγή.....	29
2.4.3 Υγρά υποκατάστασης θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης.....	30
2.5 Ενδείξεις θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης.....	32
2.5.1 Κατηγορίες ενδείξεων.....	33
2.5.2 Σύστημα ταξινόμησης συστάσεων ανάλογα με τον βαθμό αποδεικτικής ικανότητας.....	33
2.5.3 Ταξινόμηση νοσημάτων.....	34
2.6 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης.....	47
2.7 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης.....	47
2.8 Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών πλασμαφαίρεσης.....	50
Κεφάλαιο 3^ο Οι ρόλοι του νοσηλευτή στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση.....	52
3.1 Οι ρόλοι του νοσηλευτή.....	52
Κεφάλαιο 4^ο Συμπεράσματα.....	58
Βιβλιογραφία.....	61

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

AABB	American Association of Blood Banks (Αμερικανική ένωση τραπεζών αίματος)
ACD	Acid Citrate Dextrose (Κιτρικό οξύ δεξτρόζη)
ACE	Angiotensin converting enzyme (Αναστολείς της αγγειοτενσίνης)
ACT	Activated clotting time (Ενεργός χρόνος πήξης)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Σύνδρομο επίκτητης ανοσοκαταστολής)
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (Αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα)
APS ή APLS	Antiphospholipid Syndrome (Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων)
ASFA	American Society for Apheresis (Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης)
A-V	Arteriovenous (Αρτηριοφλεβική)
DFPP	Double Filtration Plasmapheresis (Διπλού φίλτρου πλασμαφαίρεση)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ)
FFP	Fresh Frozen Plasma (Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα)
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis (Εστιακή Τμηματική Σπειραματονεφρίτιδα)
GBM	Glomerular Basement Membrane (Σπειραματική βασική μεμβράνη)
Hct	Hematocrit (Αιματοκρίτης)
HD	Hemodialysis (Αιμοκάθαρση)
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet (Αιμόλυση, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια)
HES	Hydroxyethyl starch (Υδροξυαιθυλ άμυλο)

HLA	Human Leukocyte Antigen (Ανθρώπινο αντιγόνο ιστοσυμβατότητας)
IA	Immunoadsorption (Ανοσοπροσρόφηση)
LDH	Lactate dehydrogenase (Γαλακτική αφυδρογονάση)
LDL	Low Density Lipoproteins (Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)
N/S	Normal Saline (Φυσιολογικός ορός)
PA	Plasma Adsorption (Προσρόφηση)
PAF	Pure Autonomic Failure (Αμιγής αυτοάνοση δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος)
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus (Παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις)
PE	Plasma Exchange (Πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος)
RPGN	Rapidly Progressive GlomeruloNephritis (Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα)
SLE	Systemic Lupus Erythematosus (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)
TMP	Transmembrane Pressure (Διαμεμβρανική πίεση)
TPE	Therapeutic Plasma Exchange (Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος)
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα)
WAA	World Apheresis Association (Παγκόσμιος Οργανισμός Αφαίρεσης)
WHO	World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)
AK	Αιμοκάθαρση
Η.Π.Α.	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΘΘΠ	Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα
Κ.Φ.Κ	Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας
ΜΒ	Μοριακό βάρος
ΟΑΣ	Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο
ΟΘΠ	Οξεία Θρομβοπενική Πορφύρα

ΡΑ	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
ΣΒ	Σωματικό βάρος
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλασμαφαίρεση συνίσταται στην αφαίρεση κυρίως του πλάσματος από τα υπόλοιπα παράγωγα του αίματος και ενδείκνυται στην θεραπεία κυρίως ανοσολογικών νόσων νευρολογικού, νεφρολογικού, αιματολογικού ή άλλου χαρακτήρα που χαρακτηρίζονται από την παρουσία στον ορό του αίματος αντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων, δηλαδή ουσιών που επιτίθενται εναντίον συστατικών του ίδιου του οργανισμού. Είναι μία θεραπεία σύγχρονη και σχετικά ασφαλής που μπορεί να σώζει ζωές. Σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα.

Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι η μελέτη της θεραπευτικής θέσης που κατέχει η πλασμαφαίρεση στη ζωή των ασθενών με ποικίλες διαταραχές νευρολογικού, νεφρολογικού, αιματολογικού ή άλλου τύπου. Η επίτευξη του στόχου πραγματοποιείται με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσα από σύγχρονη διεθνή, ελληνική και διαδικτυακή βιβλιογραφία.

Λέξεις κλειδιά: Πλάσμα, Πλασμαφαίρεση, Θεραπευτική πλασμαφαίρεση, Εξωσωματική θεραπεία, Φρέσκο – Κατεψυγμένο Πλάσμα, Ανταλλαγή πλάσματος

ABSTRACT

Plasmapheresis consists in the removal of plasma mainly from other blood products and is indicated in the treatment of mainly immunological diseases of neurological, nephrological, hematological or other nature characterized by the presence in the blood serum of antibodies or immune complexes, ie substances that attack of the organism. It is a modern and relatively safe treatment that can save lives. In many cases it is used as a first-line treatment or in combination with other therapies.

The aim of this work is to study the therapeutic position of plasmapheresis in the lives of patients with various neurological, nephrological, hematological or other disorders. Achieving the goal is accomplished with a bibliographic review through modern international, Greek and online bibliography.

Keywords: Plasma, Plasmapheresis, Therapeutic plasmapheresis, Extracorporeal therapy, Fresh - Frozen Plasma, Plasma exchange

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η «αφαίρεση» αίματος αναφέρεται στην ιατρική από την αρχαιότητα ακόμα, ως μια θεραπευτική πράξη με ικανοποιητικά, σε αρκετές περιπτώσεις, αποτελέσματα. Σήμερα η διαδικασία της αφαίρεσης περιλαμβάνει: πλασμαφαίρεση, αφαίρεση κυττάρων, ερυθραφαίρεση, λευκαφαίρεση, συλλογή προγονικών κυττάρων (stem cell collection), αιμοπεταλιοαφαίρεση, ανοσοπροσρόφηση, κ.α. Ωστόσο, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μια σχετικά πρόσφατη μέθοδο θεραπείας, καθώς εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1960 για την αντιμετώπιση του συνδρόμου υπεργλοιοτότητας, από τους Solomon και Fahey.

Η πλασμαφαίρεση είναι εξωσωματική τεχνική κάθαρσης αίματος σχεδιασμένη για την απομάκρυνση μεγάλου μοριακού βάρους ουσιών. Μεγάλου μοριακού βάρους ουσίες μπορούν να θεωρηθούν τα παθογόνα αντισώματα, τα ανοσοσυμπλέγματα, οι κρυσφαιρίνες, οι ελαφρές μυελωτικές αλυσίδες, οι ενδοτοξίνες και οι λιποπρωτεΐνες, τα οποία μπορεί να κυκλοφορούν στο πλάσμα του αίματος και να προκαλούν νόσο στον οργανισμό. Η αφαίρεση του πλάσματος αποσκοπεί στην απομάκρυνση των ουσιών αυτών, που ενέχονται στην παθογένεια του συγκεκριμένου νοσήματος ή ευθύνονται για την πρόκληση συμπτωμάτων αυτού.

Σήμερα, η πλασμαφαίρεση ως θεραπεία βρίσκει εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα ειδικοτήτων της ιατρικής όπως αιματολογία, παθολογία, ιατρική των μεταγγίσεων, ογκολογία, νευρολογία, νεφρολογία, δερματολογία, ωτορινολαρυγγολογία, κ.α. Με την εισαγωγή της πλασμαφαίρεσης ως όπλο αντιμετώπισης στην θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών, η πορεία πολλών νοσημάτων που χαρακτηρίζονταν από μεγάλη θνησιμότητα όπως αυτή της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας άλλαξε προς το καλύτερο.

Οι βασικές αρχές πάνω στις οποίες στηρίζεται ο διαχωρισμός των στοιχείων του αίματος είναι η φυγοκέντρηση με μηχάνημα συνεχούς ή διαλείπουσας ροής και η διήθηση του αίματος μέσω φίλτρου. Η αντιπηκτική αγωγή που χορηγείται είναι η ηπαρίνη σε περίπτωση πλασμαφαίρεσης με διήθηση του αίματος μέσω μεμβράνης ενώ τα κιτρικά χορηγούνται όταν εφαρμόζεται πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση. Η αντικατάσταση του αφαιρούμενου πλάσματος γίνεται με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα ή με τη χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), αναλόγως

των ενδείξεων, αφενός για τη διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και αφετέρου για τη χορήγηση των παραγόντων αυτών.

Κατά καιρούς έχει τεθεί η ένδειξη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ως μόνης θεραπείας ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς για πολλές νοσολογικές καταστάσεις. Το 1991 και το 2003, η AABB και η ASFA έθεσαν τις ενδείξεις εφαρμογής της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Τα νοσήματα ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες βάσει της αναγκαιότητας και της αποτελεσματικότητας της μεθόδου για την αντιμετώπισή τους. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, πως μέχρι σήμερα υπάρχουν αρκετές αναθεωρήσεις και αναδημοσιεύσεις αυτών με σκοπό την εγκυρότερη ενημέρωση του ιατρικού κόσμου γύρω από αυτές.

Αναγκαία προϋπόθεση για την έναρξη της πλασμαφαίρεσης αποτελεί η σωστή τοποθέτηση αγγειακής προσπέλασης στον ασθενή. Σημαντικές παραμέτρους της μεθόδου αποτελούν ο όγκος του πλάσματος που ανταλλάσσεται ανά συνεδρία, η συχνότητα και ο συνολικός αριθμός των συνεδριών που θα διενεργηθούν, καθώς επίσης ο καθορισμός των παραγόντων που θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε νοσολογική οντότητα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης.

Όπως όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, έτσι και η πλασμαφαίρεση δεν είναι άμοιρη επιπλοκών. Οι επιπλοκές της μεθόδου συνήθως είναι ήπιες και αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μετάδοση λοιμώξεων, οι αλλεργικές αντιδράσεις, η συμπτωματική υπόταση, οι πυρετικές αντιδράσεις, η υπασβεστιαμία, οι αρρυθμίες, η τοξικότητα από τα κιτρικά, κ.α. Ωστόσο, η θνησιμότητα της μεθόδου παρουσιάζεται να είναι εξαιρετικά μικρή υπολογιζόμενη σε ένα θάνατο/1000 συνεδρίες.

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση των επιπτώσεων της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έγκειται στη διενέργεια της από εξειδικευμένο προσωπικό. Απαιτείται οργάνωση, εκπαίδευση και κεντρικές θεσμικές παρεμβάσεις για να προσδιοριστεί με σαφήνεια το εύρος δράσης της. Μόνο τότε η θεραπευτική πλασμαφαίρεση θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική πρακτική για την αντιμετώπιση ποικίλων νοσημάτων και την βελτίωση του βιοτικού επιπέδου των ασθενών και η δυναμική της αξιοποιείται στο μέγιστο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Το αίμα

Αίμα είναι το υγρό που κυκλοφορεί στο αγγειακό σύστημα των ανθρώπων και των ζώων. Το αίμα αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο κυκλοφορούντα ιστό, ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων που συγκρατούνται μέσα σε ένα υγρό μέσο που ονομάζεται πλάσμα (Vander, A., et al., 2011). Το υγρό μέρος του αίματος, πλάσμα, αντιπροσωπεύει το 55% του όγκου του αίματος και τα κύτταρα αντιπροσωπεύουν το 45% του όγκου αίματος (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009). Τα κύτταρα του αίματος απαρτίζονται από τα ερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια), τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια) και τα αιμοπετάλια, τα οποία δεν είναι πλήρη κύτταρα αλλά θραύσματα κυττάρων (Vander, A., et al., 2011). Η αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων προς λευκά αιμοσφαίρια είναι περίπου 500 προς 1. Σε ένα κυβικό χιλιοστό αίματος υγιούς ανθρώπου βρίσκονται 4 με 5 εκατομμύρια ερυθρά αιμοσφαίρια, 4.000 με 11.000 λευκά αιμοσφαίρια και 150 με 300 αιμοπετάλια (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Το αίμα αποτελεί το 7% του βάρους του ανθρώπινου σώματος και, κατά συνέπεια, ένας μέσος ενήλικας έχει συνολικό όγκο αίματος γύρω στα 5 λίτρα, από τα οποία τα 2,7 έως 3 λίτρα είναι πλάσμα και το υπόλοιπο της σύστασής του είναι τα έμμορφα κυτταρικά στοιχεία που αιωρούνται σε αυτό (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009). Το αίμα διασχίζει το ανθρώπινο σώμα με μέση ταχύτητα 2 χιλιόμετρα την ώρα, καλύπτοντας όλο το δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων, των οποίων η επιφάνεια υπολογίζεται σε 8.000 τετραγωνικά μέτρα. Με κάθε παλμό της η καρδιά διοχετεύει περίπου 70 χιλιοστόλιτρα αίματος στις αρτηρίες, που ισοδυναμούν με περίπου 7.000 λίτρα ημερησίως ή περίπου 2,5 εκατομμύρια λίτρα το χρόνο (Vander, A., et al., 2011).

1.1 Ερυθρά αιμοσφαίρια

Περισσότερο από το 99% των κυττάρων του αίματος είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία είναι απύρρηνα κύτταρα που έχουν και στις δύο πλευρές τους κοίλη μορφή που αυξάνει τη συνολική τους επιφάνεια και εξασφαλίζει τη γρήγορη και ομοιόμερη διάχυση του οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα προς και από το εσωκυττάριο περιβάλλον αυτών των κυττάρων (Vander, A., et al., 2011; Mulroney, E.,

S., & Myers, K., A., 2009). Με αυτό τον τρόπο, επιτελούν και την κύρια λειτουργία τους που δεν είναι άλλη από την μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ πνευμόνων και ιστών (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Παράγονται από τον ερυθρό μυελό των οστών διαμέσου μιας πολύπλοκης διαδικασίας που ονομάζεται αιμοποίηση και έχουν διάμετρο 7μm και πάχος 2 μm, ενώ ο μέσος όρος ζωής τους είναι 120 ημέρες. Είναι πολύ ελαστικά κύτταρα και αυτή τους η ιδιότητα τους επιτρέπει να περνούν από τα τριχοειδή αγγεία. Διέρχονται μέσα ακόμα και από τα πολύ στενά τριχοειδή αγγεία, μεταβάλλοντας ελάχιστα το σχήμα τους (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

1.2 Λευκά αιμοσφαίρια

Τα λευκοκύτταρα είναι εμπύρηννα κύτταρα και αποτελούν λιγότερο από 1% του πλήρους αίματος. Συνήθως έχουν διάρκεια ζωής 2-3 ημέρες. Τα λευκοκύτταρα αποτελούν δύο μεγάλες κατηγορίες: τα κοκκώδη και τα άκοκκα. Τα κοκκώδη λευκοκύτταρα διακρίνονται σε ουδετερόφιλα, βασεόφιλα και εωσινόφιλα, ενώ τα άκοκκα διακρίνονται σε λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Σχηματίζονται στους μυελοβλάστες του μυελού των οστών, στο σπλήνα και τους λεμφαδένες (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν τη βάση της άμυνας του οργανισμού. Αυτά βρίσκονται στη πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση των ποικίλων μικροβιακών λοιμώξεων και ξένων σωμάτων που τυχόν εισβάλλουν στον οργανισμό. Παράγουν αντισώματα. Έχουν σχήμα σφαιρικό όταν είναι ακίνητα ενώ μπορούν να κινούνται με αμοιβαδοειδείς κινήσεις (Vander, A., et al., 2011; Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Μία σημαντική τους ικανότητα είναι το ότι μπορούν να διαπερνούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και να φτάνουν στο συνδετικό ιστό και στη λέμφο. Μπορούν λόγω των αμοιβαδοειδών κινήσεων να μετακινούνται προς τα σημεία όπου υπάρχει ανάγκη αντιμετώπισης κάποιου ξένου σώματος. Εκεί με την ικανότητα της φαγοκυττάρωσης που διαθέτουν καταστρέφουν το ξένο σώμα που έχει εισβάλλει στον οργανισμό, εγκλωβίζοντάς το στο εσωτερικό τους όπου πέπτει από ειδικά ένζυμα που βρίσκονται στα κοκκία του κυτταροπλάσματος (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Κατά κανόνα είναι, επίσης, υπεύθυνα για την ιστοσυμβατότητα κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων, καθώς, αν δεν υφίσταται ιστοσυμβατότητα, τα λευκά αιμοσφαίρια «επιτίθενται» στο μόσχευμα, θεωρώντας το «ξένο σώμα» και, σταδιακά, προκαλούν την καταστροφή του (Vander, A., et al., 2011).

1.3 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι κυτταρικά θραύσματα, μήκους 2-4 μm, τα οποία αποτελούν λιγότερο από το 1% του πλήρους αίματος. Είναι απύρρηνα κύτταρα και η διάρκεια ζωής τους κυμαίνεται από 7 έως 9 ημέρες. Παράγονται από το μυελό των οστών και καταστρέφονται στο σπλήνα, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πήξης του αίματος και την αιμόσταση, δηλαδή στην αναστολή της αιμορραγίας ή της κυκλοφορίας μέσω έκκρισης του ενζύμου της θρομβοκινάσης (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

1.4 Πλάσμα

Το πλάσμα του αίματος είναι ωχροκίτρινη υγρή ουσία. Το χρώμα του οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στο παραπροϊόν αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης που ονομάζεται χολερυθρίνη. Αποτελείται στο μεγαλύτερο ποσοστό του, 90-92%, από νερό, ενώ το υπόλοιπο, 8-10%, περιέχει μεγάλο αριθμό οργανικών και ανόργανων ουσιών. Οι πρωτεΐνες αποτελούν το κύριο συστατικό του πλάσματος (7-9%), τουλάχιστον από άποψης βάρους και μπορούν να ταξινομηθούν, σύμφωνα με ορισμένες χημικές και φυσικές αντιδράσεις τους, σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: α) τις αλβουμίνες (λευκωματίνες), β) τις σφαιρίνες και γ) το ινωδογόνο (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Οι πρωτεΐνες του πλάσματος χρησιμεύουν ως μεταφορείς διαφόρων ουσιών, ευθύνονται για την κολλοειδωσμοτική πίεση του αίματος, ρυθμίζουν το pH του αίματος, συμμετέχουν στον μηχανισμό πήξης του αίματος και έχουν αντιμικροβιακή ικανότητα. Πιο συγκεκριμένα, οι λευκωματίνες και οι σφαιρίνες ενεργούν ως εξουδετερωτές ιόντων υδρογόνου, δεσμεύουν και μεταφέρουν άλλα συστατικά του πλάσματος (λιπίδια, ορμόνες, βιταμίνες, μέταλλα, κ.α.), δρουν ως παράγοντες πήξης, ένζυμα ή πρόδρομοι ενζύμων, ορμόνες και αντισώματα. Το ινωδογόνο εξυπηρετεί στην πήξη του αίματος (Vander, A., et al., 2011).

Εκτός από τις πρωτεΐνες, στο πλάσμα βρίσκονται και μη πρωτεϊνικές αζωτούχες ουσίες όπως αμινοξέα, ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, κρεατίνη, αμμωνιακά άλατα, υδατάνθρακες (γλυκόζη), λίπη, χοληστερίνη, αναπνευστικά αέρια (O₂ και CO₂) και ανόργανες ουσίες όπως νάτριο, χλώριο, ασβέστιο, ψευδάργυρος και ιώδιο σε μικρές ποσότητες (ιχνοστοιχεία), ορμόνες, βιταμίνες, ένζυμα, χρωστικές, κ.α. (Mulroney, E., S., & Myers, K., A., 2009).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με τους Vander, A., et al. (2011), οι πρωτεΐνες του πλάσματος δεν καταναλώνονται από κύτταρα. Τα κύτταρα χρησιμοποιούν αμινοξέα του πλάσματος και όχι τις πρωτεΐνες αυτού, για να σχηματίσουν τις δικές τους πρωτεΐνες. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι πρωτεΐνες πρέπει να θεωρούνται τελείως διαφορετικές από ότι τα περισσότερα άλλα οργανικά συστατικά του πλάσματος, τα οποία χρησιμοποιούν το πλάσμα ως όχημα μεταφοράς προς και από τα κύτταρα. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως διαφαίνεται και ανωτέρω, εκτελούν τις λειτουργίες τους μέσα στο ίδιο το πλάσμα ή στο μεσοκυττάριο υγρό (Vander, A., et al., 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Θεραπεία πλασμαφαίρεσης

2.1 Πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση είναι μια εξωσωματική θεραπεία, δηλαδή είναι μια ιατρική θεραπεία που διενεργείται έξω από το σώμα, και συνίσταται στο διαχωρισμό του πλάσματος από τα έμμορφα συστατικά του αίματος, στην αφαίρεση αυτού από τον ασθενή και στην ταυτόχρονη αντικατάσταση ή όχι αυτού με ίση ποσότητα κολλοειδωσμοτικού διαλύματος (αλβουμίνης με φυσιολογικό ορό ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος) (Μελέτης, Ι., 2002). Υπάρχουν δύο είδη πλασμαφαίρεσης, τα οποία είναι: α) πλασμαφαίρεση σε περίπτωση εθελοντικής προσφοράς πλάσματος από υγιείς δότες και β) θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Μελέτης, Ι., 2002). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι το ζήτημα που εξετάζεται και πραγματεύεται η παρούσα εργασία και περιλαμβάνει την αυτόλογη πλασμαφαίρεση και την πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος.

2.1.1 Εθελοντική πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται στην περίπτωση εθελοντικής προσφοράς πλάσματος από υγιείς δότες για την παρασκευή μονάδων φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma – FFP) ή παραγώγων πλάσματος (αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνες, παράγοντες πήξης) καθώς και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις με την απομάκρυνση του για θεραπευτικούς λόγους. Κατά την πλασμαφαίρεση εθελοντών δοτών επιτρέπεται η συλλογή 600-700 ml πλάσματος σε κάθε συνεδρία. Η ποσότητα αυτή μπορεί να κατεψυχθεί και να χρησιμοποιηθεί ενιαία, μειώνοντας έτσι την έκθεση των ασθενών σε πολλαπλούς δότες, είτε να μοιραστεί σε επιμέρους μονάδες FFP. Με την πλασμαφαίρεση εξασφαλίζονται μεγάλες ποσότητες πλάσματος, που είτε χρησιμοποιείται πολύ και εξαντλείται γρήγορα (ΑΒ πλάσμα), είτε είναι σπάνιο (π.χ. πλάσμα με έλλειψη IgA) (Πάγκαλης, Α., Γ., 2008).

Για την επιλογή των υγιών δοτών πλάσματος ισχύουν οι βασικοί κανόνες-περιορισμοί που εφαρμόζονται στους αιμοδότες, με τροποποιήσεις όσον αφορά την διάρκεια αποκλεισμού μετά από πιθανή έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες οι οποίοι μεταδίδονται με μεταγίσεις. Επιπλέον, για τους συχνούς δότες πλάσματος

(μεσοδιαστήματα <4 εβδομάδων) συνίσταται η τακτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης των ολικών λευκωμάτων του ορού (πρέπει να διατηρείται > 6 g/dl). Οι κίνδυνοι της πλασμαφαίρεσης για τον υγιή δότη περιλαμβάνουν ως εκ τούτου, εκτός από τους συνήθεις κινδύνους της αιμαφαίρεσης, την απώλεια ανοσοσφαιρινών ή παραγόντων πήξης με ρυθμό μεγαλύτερο από το ρυθμό αναπλήρωσης, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωσή τους από το αίμα του δότη (Πάγκαλης, Α., Γ., 2008).

2.1.2 Θεραπευτική πλασμαφαίρεση

Στο φάσμα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ανήκουν η αυτόλογη πλασμαφαίρεση και η πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος (Plasma exchange – PE). Η αυτόλογη πλασμαφαίρεση συνίσταται στην αφαίρεση του πλάσματος του ασθενούς, στην κατάλληλη επεξεργασία του με σκοπό την απομάκρυνση των παραγόντων (π.χ. αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, τοξικοί/λοιμογόνοι παράγοντες, κ.α.) που προκαλούν νόσο στον οργανισμό του ασθενούς και την επιστροφή του ίδιου πλάσματος, απαλλαγμένου πλέον από τους βλαβερούς παράγοντες, πίσω στον οργανισμό του ασθενούς (Kaplan, A., 2008; Gilcher, R., O., 1986).

Από την άλλη πλευρά, η πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος είναι η θεραπευτική αφαίρεση του πλάσματος από το περιφερικό αίμα που συνήθως γίνεται με μηχανήμα διαχωρισμού κυττάρων. Το αφαιρούμενο πλάσμα αντικαθίσταται ισοογκαιμικά συνήθως με συνδυασμούς λευκωματίνης/φυσιολογικού ορού ανάλογα με την ένδειξη, το επίπεδο λευκωματίνης πλάσματος και την συχνότητα αλλαγής. Προϊόντα αίματος μπορεί επίσης να δοθούν σαν μέρος της υποκατάστασης που είναι χρήσιμοι σε ασθενείς με δυσανεξία υγρών π.χ. υπό νεφρική κάθαρση (Kaplan, A., 2008; Madore, F., 2002).

Η εξαίρεση σε αυτό είναι η ΘΘΠ όπου η υποκατάσταση γίνεται πάντοτε με FFP ή κρυοϋπερκείμενο. Αλλάζονται περίπου 1-1,5 όγκοι πλάσματος σε κάθε συνεδρία, δηλαδή 2,5-4 lt για τον μέσο ενήλικα. Η διαδικασία απαιτεί 2-4 ώρες ανάλογα με τον όγκο που αλλάζεται και τους ρυθμούς διόδου από τις γραμμές. Η διαδικασία μπορεί να απαιτείται να επαναλαμβάνεται καθημερινά έως ότου υπάρξει απάντηση, π.χ. ΘΘΠ ή έως ότου επιτευχθεί η αλλαγή που αναμένεται στον ολικό όγκο αίματος π.χ. 10-15 lt σε 2 εβδομάδες για το σύνδρομο Guillain-Barre, ή μηνιαία για τον έλεγχο της υπεργλοιοτότητας π.χ. μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (Patten, E., 1986).

Ο στόχος της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι η απομάκρυνση από το πλάσμα του ασθενούς κάποιας παθολογικής ουσίας. Σπανίως, η θεραπευτική

πλασμαφαίρεση ενδείκνυται για την αναπλήρωση ελλείποντος συστατικού του πλάσματος (π.χ. παράγοντας XI) για το οποίο δεν υπάρχουν συμπυκνωμένα παράγωγα και απλές μεταγγίσεις FFP θα προκαλούσαν υπερφόρτωση της κυκλοφορίας. Η απομάκρυνση του πλάσματος δεν είναι ειδική, καθώς με την πλασμαφαίρεση απομακρύνονται όλες οι ουσίες του πλάσματος. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ανταλλαγή μιας συγκεκριμένης ουσίας ανάμεσα στο πλάσμα και στους ιστούς (κλειστό σύστημα) η τελική συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα (Y) μετά την αντικατάσταση κ όγκων πλάσματος υπολογίζεται από την αρχική συγκέντρωση (Y₀) με τον τύπο: $Y/Y_0=e^{-k}$ (όπου e = η βάση του νεπέρειου λογάριθμου 2,71828) (Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Kaplan, Α., 2008; Gilcher, R., Ο., 1986; Patten, E., 1986).

Βάσει αυτού το όφελος της πλασμαφαίρεσης μειώνεται σημαντικά μετά την ανταλλαγή 1,5-2 όγκων πλάσματος. Με τη λογική αυτή, στις περισσότερες συνεδρίες θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης γίνεται συνήθως αντικατάσταση 1-1,5 όγκων πλάσματος. Αναλόγως με τον βαθμό και την ταχύτητα εξισορρόπησης μιας ουσίας ανάμεσα στον ενδαγγειακό και στον εξωαγγειακό χώρο και με τον βαθμό κατανάλωσή της κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης (π.χ. όπως συμβαίνει στο ινωδογόνο και σε κλάσματα του συμπληρώματος) καθορίζεται η τελική συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα μετά την πλασμαφαίρεση, καθώς και η αφαιρούμενη ποσότητα της ουσίας (Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Kaplan, Α., 2008; Gilcher, R., Ο., 1986; Patten, E., 1986).

Επιπλέον, η διάρκεια του αποτελέσματος της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης εξαρτάται από τον ρυθμό σύνθεσης και έκκρισης της ουσίας και το μέγεθος της εξωαγγειακής της δεξαμενής. Οι περισσότερες φυσιολογικές ουσίες του πλάσματος επανέρχονται στα κανονικά επίπεδα εντός 48-72 ωρών από την πλασμαφαίρεση, εκτός από το ινωδογόνο, το συμπλήρωμα, τις ανοσοσφαιρίνες και την χοληστερόλη που καθυστερούν. Για ορισμένα συστατικά του πλάσματος (ανοσοσφαιρίνες), έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συγκέντρωση λίγες μέρες μετά την πλασμαφαίρεση (φαινόμενο rebound). Αυτό δεν έχει αποδοθεί σε αυξημένη παραγωγή τους, λόγω απομάκρυνσης ανασταλτικών παραγόντων της σύνθεσης ή μείωσης της αρνητικής ανάδρασης των ιδίων των ουσιών στη σύνθεσή τους. Για τον λόγο αυτόν, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε ασθενείς με παραπρωτεϊναιμίες, θα πρέπει να συνδυάζεται με κυτταροτοξική θεραπεία, ώστε με την καταστολή του παθολογικού κλώνου κυττάρων να αποφευχθεί το φαινόμενο rebound (Filipov, J., J., Zlatkov, B., K., & Dimitrov, E., P., 2018).

Το μοντέλο του κλειστού συστήματος ισχύει για την IgM, η οποία βρίσκεται κατά 75% στον ενδαγγειακό χώρο, χωρίς σημαντική εισροή από τον εξωαγγειακό χώρο κατά την πτώση της συγκέντρωσή της με την πλασμαφαίρεση. Αυτό βέβαια δεν ισχύει για την IgA, η οποία κατανέμεται εξίσου στο ενδοαγγειακό και εξωαγγειακό διαμέρισμα και μετακινείται ανάμεσα στα δύο διαμερίσματα. Για την απομάκρυνση της φυσιολογικής IgG φαίνεται ότι ισχύει το εκθετικό μοντέλο, αν και αναφέρεται ικανού βαθμού εξισορρόπηση ανάμεσα στα δύο διαμερίσματα (Filipov, J., J., Zlatkov, B., K., & Dimitrov, E., P., 2018).

2.2 Ιστορική αναδρομή

Το 1913 περιγράφηκε για πρώτη φορά η πλασμαφαίρεση από τους John Abel και Leonard Rowntree του Νοσοκομείου Johns Hopkins. Έπειτα, η πλασμαφαίρεση εμφανίστηκε ξανά στις αρχές της δεκαετίας του 1940 σε πειράματα ζώων. Το αίμα αποσυρόταν από την αριστερή κοιλία των κουνελιών, φυγοκεντρούνταν και το πλάσμα αφαιρούνταν. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια επαναιωρήκαν και επαναχρησιμοποιήθηκαν. Η διαδικασία εφαρμόζονταν σε καθημερινή βάση μέχρι να αφαιρεθούν έως και 200 ml πλάσματος (Winters, J., 2012).

Παράλληλα, το 1940 ο καθηγητής E.J Cohn από την Ιατρική σχολή του Harvard σχεδίασε φυγόκεντρο πλάσματος που βασιζόταν στη φυγόκεντρο γάλακτος του De Laval με σκοπό την κάλυψη αναγκών μεγάλων ποσοτήτων πλάσματος που υπήρχαν κατά το 2ο παγκόσμιο πόλεμο. Το 1944 ο Co Tui και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι η συχνή πλασμαφαίρεση αιμοδοτών μπορεί να καλύψει τις ανάγκες πλάσματος στην περίοδο του πολέμου (Winters, J., 2012).

Ωστόσο, η πλασμαφαίρεση αναπτύχθηκε από τον Δρ. Josep Antoni Grífols Lucas το 1950-1951. Ο Grífols διαπίστωσε ότι η πλασμαφαίρεση επέτρεπε στους δότες αίματος να κάνουν δωρεές αίματος πιο συχνά χωρίς να διακυβεύεται η υγεία τους, και αυτό κατέστησε δυνατή την αποτελεσματικότερη ανταπόκριση στη ζήτηση για πλάσμα. Ο Grífols δοκίμασε την τεχνική στον εαυτό του και, αφού είχε επιβεβαιώσει ότι η τεχνική ήταν ακίνδυνη, την άσκησε σε εθελοντές δότες και σταδιακά την τελειοποίησε. Παρουσίασε τα αποτελέσματα της δουλειάς του το 1951 στο τέταρτο διεθνές συνέδριο μετάγγισης αίματος στη Λισαβόνα, και το 1952 τα δημοσίευσε στο *British Medical Journal* (Winters, J., 2012).

Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά θεραπευτικά το 1952 για τον έλεγχο υπεργλοιοπλάσματος σε ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα. Έτσι, το 1952, η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης περιγράφηκε και εφαρμόστηκε στους ανθρώπους. Η διαδικασία περιελάμβανε την αφαίρεση 500 ml αίματος, το οποίο αφέθηκε να παραμείνει στο ψυγείο για 1 εβδομάδα. Από αυτό ο ορός αφαιρέθηκε και τα ανακτημένα ερυθρά αιμοσφαίρια επανεγχύθηκαν ξανά στον ασθενή. Ήταν μια επέμβαση με μονή βελόνα, με το αίμα να αφαιρείται, ακολουθούμενο από επανέγχυση των ερυθροκυττάρων της προηγούμενης εβδομάδας. Δύο ασθενείς περιγράφηκαν με την εφαρμογή της διαδικασίας, καθένας από τους οποίους είχε υποβληθεί στη διαδικασία για περισσότερο από 1 έτος (Taleghani, M., B., & Buser, A., 2019).

Ο Michael Rubinstein ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε την πλασμαφαίρεση για τη θεραπεία μιας διαταραχής που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό όταν «έσωσε τη ζωή ενός εφήβου αγοριού με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) στο Νοσοκομείο Cedars of Lebanon στο Λος Άντζελες το 1959» (Taleghani, M., B., & Buser, A., 2019). Μέχρι το 1960, η διαδικασία ήταν κάπως απλουστευμένη, με τους Smolens et al. να περιγράφουν τη θεραπεία ενός ασθενούς με Waldenström's μακροσφαιριναιμία. Το αίμα απομακρύνθηκε, αναμίχθηκε με οξύ-κιτρικό-δεξτρόζη, και φυγοκεντρήθηκε, και τα κύτταρα επιστράφηκαν στον ασθενή σε 2,5 ώρες. Ένας ασθενής υποβλήθηκε στη διαδικασία για 51 ημέρες, αφαιρώντας 62 U αίματος και 18 lt πλάσματος, καταδεικνύοντας κάποια κλινική βελτίωση στην εικόνα του ασθενούς (Shumak, K., H., & Rock, G., A., 1984).

Δέκα χρόνια αργότερα, το 1962, ο μηχανικός G. Jodson σχεδίασε και κατασκεύασε σε συνεργασία με τον γιατρό E. Freireich φυγόκεντρο διαχωρισμού η οποία βελτιώθηκε αργότερα με την βοήθεια της IBM και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου στο Huston το 1965 (Cobe Spectra) (Shumak, K., H., & Rock, G., A., 1984). Η σύγχρονη διαδικασία πλασμαφαίρεσης προήλθε από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου στις Η.Π.Α. μεταξύ του 1963 και του 1968, όπου οι ερευνητές εφάρμοσαν μια παλιά τεχνολογία διαχωρισμού κρέμας γάλακτος που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1878 και εξευγενίστηκε από τη φυγόκεντρο του Edwin Cohn που κυκλοφόρησε το 1953. Στην αρχή οι διαχωριστές πλάσματος χρησιμοποιήθηκαν για συλλογή αιμοπεταλίων και πολυμορφοπύρηνων κυττάρων αίματος από αιμοδότες. Και μόλις το 1970 η πλασμαφαίρεση άρχισε να χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς (Winters, J., 2012).

Στην δεκαετία του 1970, η ανταλλαγή πλάσματος περιγράφηκε σε μεταμόσχευση αλλομοσχεύματος γουρουνιού σε σκύλο και χρησιμοποιήθηκε για να επεκτείνει τη ζωή του αλλομοσχεύματος από 10 έως 100 λεπτά της ώρας. Το 1975, ο Lockwood ανέφερε τη θεραπεία της νόσου Goodpasture χρησιμοποιώντας συνδυαστικά την ανταλλαγή πλάσματος με την ανοσοκαταστολή, δείχνοντας την ταχεία μείωση των επιπέδων του αντισώματος κατά της βασικής σπειραματικής μεμβράνης (αντι-GBM αντίσωμα), το οποίο ακολούθησε η μείωση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό του αίματος. Ακολούθησε μια σειρά από τέσσερις περιπτώσεις από την Αυστραλία, επίσης με ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας, αν και βραχύβια για ορισμένους ασθενείς (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014).

Το 1977, οι πρώτες αναφορές για τη θεραπεία της ανθρώπινης μεταμόσχευσης με περιπτώσεις απόρριψης του μοσχεύματος έκαναν την εμφάνισή τους, δείχνοντας ότι ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλύτερα με την προσθήκη ανταλλαγής πλάσματος σε σχέση με τις πιο παραδοσιακές μεθόδους που εφαρμόζονταν σε περιπτώσεις απόρριψης του μοσχεύματος. Η θεραπεία δόθηκε για 2-8 ημέρες, ανταλλάσσοντας 3-4 lt σε κάθε θεραπεία με φυσιολογικό ορό ή αλβουμίνη και μια μονάδα φρέσκου-κατεψυγμένου πλάσματος (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014).

Από το 1977 έως το 1984, προέκυψαν πολλές εκθέσεις σχετικά με περαιτέρω εφαρμογές της ανταλλαγής πλάσματος σε άλλες ασθένειες, όπως Pauci immune glomerulonephritis, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (RPGN), Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ/SLE) με νεφρική εμπλοκή, μεσολαβούμενη από ανοσοσύμπλοκο σπειραματονεφρίτιδα, σχετιζόμενη με πενικιλामीνη σπειραματονεφρίτιδα και κρουσφαιριναιμία (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014).

Δέκα χρόνια αργότερα, το 1980, εμφανίσθηκε στην ελληνική ιατρική κοινότητα. Στην Ελλάδα άρχισε να χρησιμοποιείται σποραδικά ήδη από το 1987, αρχικά στις αιμοδοσίες για τη συλλογή παραγώγων αίματος από υγιείς δότες, αλλά και σε αιματολογικά και νεφρολογικά τμήματα για την αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων, όπου η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να κατέχει θεραπευτική θέση. Στην Ελληνική Βιβλιογραφία εμφανίζεται την δεκαετία του 1980-1990 από τους αιματολόγους Δερβενούλας Ι. και Καρτάλη Γ., καθώς και τους νεφρολόγους Παπαδογιαννάκης Ν. Η., Γράψα Ε. και Διγενής Γ. (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, Α., & Μπόλλας, Γ., 2005).

Η δεκαετία του 1990 ήταν σταθμός για την πλασμαφαίρεση στην Ελλάδα μια και πολλά νοσοκομεία άρχισαν να την εφαρμόζουν. Για παράδειγμα στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα της Αθήνας χρησιμοποιώντας ένα δανεικό μηχάνημα από το ογκολογικό άρχισε η εφαρμογή της. Πρώτος ασθενής ένα άτομο 56 ετών από την Πάτρα με οικογενή υπέρχοληστερολαιμία, στεφανιαία νόσο και 3 by pas τα οποία είχαν αποφραχθεί. Σύμφωνα με τους καρδιολόγους η επιβίωση του χαρακτηρίζονταν ως πενιχρή (6μήνες). Άρχισε περιοδική πλασμαφαίρεση με το δανεικό spectra κάθε 15 ημέρες και έζησε 8 χρόνια χωρίς νοσηλείες και άριστη ποιότητα ζωής (Gkogkolou, P., Ehrchen, J., & Goerge, T., 2017).

Έκτοτε, το νοσοκομείο Αλεξάνδρα αντιμετώπισε πληθώρα νοσημάτων κατά την χρονική περίοδο 1995-2010 με τη θεραπεία της πλασμαφαίρεσης. Οι συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο κατά την περίοδο 1995-2010 στο μεγαλύτερο ποσοστό τους 73,6% αφορούσαν νευρολογικά περιστατικά με τα αιματολογικά και νεφρολογικά νοσήματα να ακολουθούν σε ποσοστό 8,1%. Τέλος, σύμφωνα με καταγραφές της εφαρμογής της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην Ελλάδα κατά τα έτη 1998, 2012, 2013 και 2016, ο συνολικός αριθμός των συνεδριών θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης που πραγματοποιήθηκαν κατά τα έτη αυτά είναι 559, 1804, 2041 και 666, αντίστοιχα (Gkogkolou, P., Ehrchen, J., & Goerge, T., 2017).

2.3 Τεχνική πλασμαφαίρεσης

Η τεχνική της πλασμαφαίρεσης κατά κανόνα συνίσταται στην εξαγωγή του αίματος από το σώμα, το οποίο όπως έχει υποθεί και ανωτέρω αποτελείται από το πλάσμα και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος σε φυσιολογικές συνθήκες αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις περιέχονται σε αυτό και παθολογικοί παράγοντες, μέσω της αγγειακής προσπέλασης (Daga Ruiz, D., et al., 2017). Αποτελεί μια εξωσωματική διαδικασία διαχωρισμού του πλάσματος από το ολικό αίμα με σκοπό την απομάκρυνση παθολογικών αυτών παραγόντων από το πλάσμα, η οποία γίνεται διαμέσου διαχωριστή κυττάρων (Daga Ruiz, D., et al., 2017).

Οι μέθοδοι της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση και το διαχωρισμό του πλάσματος από το ολικό αίμα μέσω μεμβράνης. Η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση χρησιμοποιεί δύο ειδών συσκευές: α) ασυνεχούς ή διαλείπουσας ροής και β) συνεχούς ροής. Αντίθετα, η πλασμαφαίρεση με φίλτρο/μεμβράνη γίνεται με μηχανήματα που χρησιμοποιούνται στην HD αλλά

τροποποιημένα και κάνει χρήση φίλτρων τριχοειδικών ιών υψηλής διαπερατότητας. Σε αυτή κατατάσσονται α) η ανταλλαγή πλάσματος (Plasma Exchange/PE), β) η διπλού φίλτρου πλασμαφαίρεση (Double Filtration Plasmapheresis/DFPP), γ) η προσρόφηση (Plasma Adsorption/PA) και δ) η ανοσοπροσρόφηση (Immunoabsorption/IA) (Taleghani, M., B., & Buser, A., 2019; Daga Ruiz, D., et al., 2017; Madore, F., 2002; Shumak, K., H., & Rock, G., A., 1984).

Για τη διεξαγωγή της διαδικασίας φυγοκέντρωσης ή διήθησης μέσω της μεμβράνης απαραίτητη προϋπόθεση είναι η βέλτιστη ροή αίματος μέσα στη συσκευή. Η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρωση απαιτεί ρυθμούς ροής αίματος που κυμαίνονται από 60 έως 120 mL/min. Αντίθετα, ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω μεμβράνης απαιτεί υψηλότερο ρυθμό ροής αίματος, που κυμαίνεται από 150 σε 200 mL/min για να προωθηθεί το αίμα μέσω μιας πορώδους μεμβράνης κοίλων ιών και να αποφευχθεί η πήξη. Η TMP πρέπει να διατηρείται (Gurland, H.J., et. al., 1984).

Ο διαχωρισμός του πλάσματος με φυγοκέντρωση στηρίζεται στο διαφορετικό ειδικό βάρος των συστατικών του αίματος. Το πλάσμα αφαιρείται από την κυκλοφορία του ασθενούς και αντικαθίσταται με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή με υγρό με βάση πρωτεΐνες όπως 5% διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ή κλάσμα πρωτεϊνών πλάσματος. Η φυγοκέντρωση εκμεταλλεύεται τις διαφορετικές ιδιότητες των συστατικών αίματος όπως των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και του πλάσματος. Η απόδοση της σχετίζεται τόσο με βιολογικά (γλοιότητα πλάσματος, όγκος πλάσματος) όσο και με μηχανικά κατασκευαστικά χαρακτηριστικά (ακτίνα, ταχύτητα φυγοκέντρου, χρόνος παραμονής, κ.α.) (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014; Winters, J., 2012).

Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι:

- ❖ **Ασυνεχούς ή διαλείπουσας ροής φυγοκέντρωση:** Σε αυτή τη μέθοδο απαιτείται ένας φλεβικός καθετήρας. Τυπικά, μία ποσότητα 300 ml αίματος αφαιρείται και φυγοκεντρείται, προκειμένου να επιτευχθεί ο διαχωρισμός του πλάσματος από τα κύτταρα. Ονομάζεται και διαλείπουσας ροής, λόγω του ότι η διαδικασία γίνεται με ώσεις για καλύτερη ανεκτικότητα από τον ασθενή εξαιτίας της μεγάλης διάρκειας της (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014; Winters, J., 2012).
- ❖ **Συνεχούς ροής φυγοκέντρωση:** Σε αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιούνται δύο φλεβικές γραμμές. Αυτή η μέθοδος απαιτεί ελαφρώς λιγότερο όγκο αίματος

έξω από το σώμα σε οποιαδήποτε στιγμή, καθώς είναι σε θέση να εξωθεί συνεχώς πλάσμα (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014; Winters, J., 2012).

Από την άλλη πλευρά ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω μεμβράνης βασίζεται στην αρχή της διέλευσης του αίματος μέσα από μια ημιδιαπερατή μεμβράνη (πορώδης μεμβράνη), η οποία επιτρέπει τη διέλευση του πλάσματος μέσω αυτής αλλά κατακρατά τα κυτταρικά στοιχεία. Η διάμετρος των οπών για τον διαχωρισμό του πλάσματος είναι 0,2-0,6 μm. Η χρήση της μεθόδου αυτής συναντάται συχνότερα στις ευρωπαϊκές χώρες και στην Ιαπωνία εν αντιθέσει με την πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση που είναι ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιούμενη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Williams, M.E., & Balogun, R.A., 2014; Winters, J., 2012).

Οι μέθοδοι που αφορούν την πλασμαφαίρεση με τη χρήση της μεμβράνης είναι:

- ❖ **Ανταλλαγή πλάσματος (Plasma Exchange/PE):** Σε αυτή τη μέθοδο το αίμα διαχωρίζεται μέσω της ημιδιαπερατής μεμβράνης σε πλάσμα και κύτταρα. Το διαχωρισμένο πλάσμα με τις λοιμογόνες ουσίες απορρίπτεται και αντικαθίσταται με φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα ή διάλυμα αλβουμίνης (Alamantine, E., & Maillard, N., 2019).
- ❖ **Διπλού φίλτρου πλασμαφαίρεση (Double Filtration Plasmapheresis/DFPP):** Σε αυτή τη μέθοδο το πλάσμα διαχωρίζεται μέσα από την ημιδιαπερατή μεμβράνη και στη συνέχεια σε μία δεύτερη διαφορετικού τύπου ημιδιαπερατή μεμβράνη κλασματώνεται σε συστατικά μεγάλου μοριακού βάρους (συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων ουσιών), τα οποία απορρίπτονται και σε συστατικά μικρού μοριακού βάρους (όπως η αλβουμίνη) τα οποία επιστρέφονται στον ασθενή. Το πλάσμα διαχωρίζεται μέσω μεμβράνης φίλτρου και στη συνέχεια διηθείται μέσω μιας δεύτερης μεμβράνης, η οποία κατακρατά λευκωματίνη και διαχωρίζει μακρομόρια όπως IgE, IgA, IgM, Ανοσοσυμπλέγματα κα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL). Μετά την απομάκρυνση των μακρομορίων το καθαρισμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή. Η αντικατάσταση του πλάσματος, όταν χρειάζεται, γίνεται συνήθως με φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα (FFP) ή διάλυμα λευκωματίνης (Tanabe, K. 2007).
- ❖ **Προσρόφηση (Plasma Adsorption/PA):** Το πλάσμα διαχωρίζεται από την ειδική ημιδιαπερατή μεμβράνη και στη συνέχεια διέρχεται από μία στήλη προσρόφησης πλάσματος στην οποία προσκολλούν ουσίες προς απομάκρυνση.

Στην τεχνική αυτή δεν απαιτείται υγρό υποκατάστασης (La Manna, G., & Donati, G., 2018).

- ❖ **Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption/IA):** Ακολουθεί την ίδια μέθοδο με την PA με την διαφορά ότι στην στήλη προσρόφησης προσκολλούν επιλεκτικά αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα (Κωστελλίδου και συν, 2004). Το ήδη διαχωρισμένο πλάσμα μέσω μεμβράνης διαχωρισμού πλάσματος διέρχεται από προσροφητικές στήλες εμπλουτισμένες με αντιγόνα, όπως τη πρωτεΐνη A1 του σταφυλόκοκκου που δεσμεύει IgG ή με πολυδύναμα αντιγόνα που δεσμεύουν συγκεκριμένα αντισώματα (anti-DNA, αντισώματα) ή με χημικής συγγένειας προσροφητικό υλικό, όπως θειούχο δεξτράνη με αρνητικά φορτία που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση (LDL) (La Manna, G., & Donati, G., 2018).

2.4 Προϋποθέσεις πλασμαφαίρεσης

Για την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης πρέπει να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- MB ουσιών >15000 d
- Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής της προς απομάκρυνση ουσίας
- Ουσία τοξική και ανθεκτική σε θεραπευτική αντιμετώπιση ρουτίνας (Pham, P., H., & Schwartz, J., 2016).

2.4.1 Αγγειακή προσπέλαση

Με τον όρο αγγειακή προσπέλαση εννοείται ο αγωγός μέσω του οποίου διενεργείται η εξαγωγή κι η επανεισαγωγή -μετά την αφαίρεση- του αίματος και των διαλυμάτων αναπλήρωσης στον ασθενή ο οποίος υποβάλλεται στη θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Harada, T., et. al., 1998). Η ιδανική πρόσβαση πρέπει να διατηρεί ένα ρυθμό ροής που να επιτρέπει την πραγματοποίηση μιας πλήρους ανταλλαγής σε 3 – 4 ώρες. Η επιτυχία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αγγειακή προσπέλαση η οποία πρέπει να παρέχει μια καλή και σταθερή ροή αίματος στο μηχάνημα. Μειωμένη Ροή σημαίνει αύξηση του χρόνου της θεραπείας για το επιθυμητό αποτέλεσμα και πιθανή ανάγκη πρόωρης διακοπής της θεραπείας πριν από την επεξεργασία του όγκου στόχου. Σε γενικές γραμμές, οι ευρύτεροι αυλοί παρέχουν καλύτερη ροή, ωστόσο οι πραγματικοί ρυθμοί ροής επηρεάζονται επίσης από

άλλους παράγοντες όπως για παράδειγμα την ανοχή του ασθενούς στις μεταβολές του όγκου, το μέγεθος της φλέβας και την θέση του καθετήρα (Harada, T., et. al., 1998).

Η αγγειακή προσπέλαση περιλαμβάνει κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες διπλού αυλού – μόνιμοι ή προσωρινοί - (υποκλείδιοι, σφαγιτιδικοί, μηριαίοι), μεγάλες περιφερικές φλέβες (πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση), αυτογενή αρτηριοφλεβική επικοινωνία (A-V Fistula) και αρτηριοφλεβικό μη αυτογενές μόσχευμα (A-V Graft) (Harada, T., et. al., 1998). Οι βασικοί καθοριστικοί παράγοντες της επιλογής αγγειακής προσπέλασης για την διενέργεια πλασμαφαίρεσης εξαρτώνται από:

- Τον τύπο της διαδικασίας (μηχάνημα φυγοκέντρησης ή με μεμβράνες διήθησης).
- Εάν πρόκειται για επείγουσα ανάγκη θεραπείας.
- Τον προβλεπόμενο αριθμό και τη συχνότητα των συνεδριών.
- Την ανατομία των αγγείων.
- Την εμπειρία του θεράποντος ιατρού.
- Τη γενική κατάσταση του ασθενούς (προσωπική υγιεινή, ψυχική κατάσταση)

Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τα έτη 2003-2007 σύμφωνα με το World Apheresis Registry, η περιφερική φλεβική γραμμή (2 βελόνες 17-19G σε αντίθετα άκρα) προτιμήθηκε κατά 71% ως αγγειακή προσπέλαση για τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης έναντι του προσωρινού κεντρικού φλεβικού καθετήρα (διπλού αυλού) με 21% και της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης με 4% (Fernández-Zarzoso, M., Gómez-Seguí, I., & Javier de la Rubia, 2019).

Το 2017 δημοσιεύθηκαν δύο μελέτες στο Journal Clinical Apheresis σχετικά με τη χρήση των περιφερικών φλεβών ως αγγειακή προσπέλαση σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση με συγκρίσιμα αποτελέσματα. Η πρώτη ήταν μια κλινική μελέτη από το University College του Λονδίνου η οποία διήρκεσε πάνω από 2 χρόνια. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 3714 συνεδρίες σε 1061 ασθενείς το 74% των οποίων με φλεβοκέντηση περιφερικών φλεβών. Η δεύτερη διενεργήθηκε στο Department of Pathology and Genomic Medicine, Houston σε 213 ασθενείς σε συνολικά 872 συνεδρίες. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση χρησιμοποιώντας περιφερικές φλέβες, όπου αυτό ήταν δυνατό, είχε συγκρίσιμα αποτελέσματα με τις άλλες αγγειακές προσπελάσεις (Κ.Φ.Κ/ AVF/AVG) χωρίς τις κλασσικές επιπλοκές της θρόμβωσης και με σαφώς

μικρότερα ποσοστά λοιμώξεων (Fernández-Zarzoso, M., Gómez-Seguí, I., & Javier de la Rubia, 2019).

Συνεπώς, η πρώτη επιλογή υπό κατάλληλες προϋποθέσεις πρέπει πάντα να είναι η χρήση περιφερικών φλεβών (προτιμητέες οι μεγάλες φλέβες των άνω άκρων/αγκωνιαίος βόθρος) προς αποφυγή επιπλοκών σχετιζόμενες με καθετήρα, (λοιμώξεις, θρομβώσεις, τραυματισμοί, ανευρύσματα κ.α.), καθώς έχουν επιβεβαιωμένη συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τις υπόλοιπες αγγειακές προσπελάσεις όταν η απαιτούμενη ροή αίματος είναι μέχρι 100 -120ml/min.

2.4.2 Αντιπηκτική αγωγή

Η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται κυρίως για την θεραπευτική αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών διαταραχών. Στην περίπτωση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης υπάρχουν δύο μορφές αντιπηκτικής αγωγής που χορηγούνται ανάλογα με το είδος της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης που εφαρμόζεται, δηλαδή αν πραγματοποιείται πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση ή πλασμαφαίρεση μέσω φίλτρου (Rock G., A., et al., 1991).

Στην περίπτωση της πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντρηση χορηγούνται κιτρικά, ενώ στην πλασμαφαίρεση μέσω φίλτρου χορηγείται ηπαρίνη. Η αρχική δόση ηπαρίνης στον ασθενή είναι 50 IU/Kg σωματικού βάρους, εκτός και αν ACT <1,5-2,0 του φυσιολογικού οπότε σε αυτή την περίπτωση δίνονται άλλες 25 IU/Kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, συνήθως χορηγούνται 2000-4000 IU κατά στην έναρξη της θεραπείας και κατόπιν 1000 IU/ώρα. Για τον ηπαρινισμό του φίλτρου χρησιμοποιούνται 2 L N/S 0,9% με ηπαρίνη (5000 IU/L), η αντλία παρέχει ρυθμό έγχυσης 100 ml/min και το τελευταίο L δίνεται σε κλειστό κύκλωμα (Pereira, A., et. al., 1996; Rock G., A., et al., 1991).

Η ηπαρίνη προσδένεται στον ενζυμικό αναστολέα αντιθρομβίνη III, προκαλώντας του μια μεταβολή που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή του εξαιτίας αυξήσεως στην ευελιξία του βρόχου τής δραστικής περιοχής του μορίου της. Με τη σειρά της, η ενεργοποιημένη αντιθρομβίνη αδρανοποιεί τη θρομβίνη, τον παράγοντα Χα και άλλες πρωτεάσες, έτσι αποτρέπεται η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες και ο σχηματισμός θρόμβων (Pereira, A., et. al., 1996; Rock G., A., et al., 1991).

Το κιτρικό (οξύ-άλατα π.χ. νατρίου, δεξτρόζη), που χορηγείται σε περίπτωση θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντρηση, δεσμεύει το Ca που είναι απαραίτητο για την πήξη. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ-βιοδιαθέσιμο για 2-3 ώρες. Παραμένει κυρίως στο πλάσμα και μόνο 15% περίπου επιστρέφει. Παραμένει ενεργό στην εξωσωματική κυκλοφορία. ACD διαλύματα 2% και 3% έχουν συγκεντρώσεις 12.9 και 21.4 mg/ml αντίστοιχα, ενδεικτικές συγκεντρώσεις σε παράγωγα FFP 4.1 mg/ml και RBC (70% Ht) 0.71 mg/ml, αντίστοιχα (Acid-Citrate-Dextrose Formula A (ACD-A) 3% κιτρικά (112 mmol/l) ACD-B 2% κιτρικά (68 mmol/l) Κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, γλυκόζη Ρυθμός χορήγησης κιτρικών 1.0 έως 1.8 mg/kg/min 1 μον. ffp (~250ml) = ~7mmol κιτρικά) (Pereira, A., et al., 1996; Mokrzycki, M., 1994; Rock G., A., et al., 1991; Derksen, R., H., et al., 1988).

2.4.3 Υγρά υποκατάστασης θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης

Τα υγρά υποκατάστασης που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση περιλαμβάνουν διάλυμα 5% αλβουμίνης σε φυσιολογικό ορό (N/S 0,9%), FFP, πλάσμα φτωχό κρυοίζημα, φυσιολογικό ορό και κολλοειδή διαλύματα (HES) (McLeod, B., 2006; Gerhardt, R., E., et al., 1992).

Το διάλυμα 5% αλβουμίνης είναι ασφαλές ως προς τη μη-μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, είναι όμως ακριβό και μπορεί (σπάνια) να προκαλέσει υποτασικές κρίσεις και πυρετογόνες αντιδράσεις ενώ, εξαιτίας της υπερωσμωτικότητάς του μπορεί να προκαλέσει αναιμία εξ' αραιώσεως. Η χρήση 100% αλβουμίνης σαν υγρό αντικατάστασης προκαλεί αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου και για το λόγο αυτό κάποιοι χρησιμοποιούν συνδυασμό με φυσιολογικό ορό σε αναλογία 70/30. Όταν χρησιμοποιείται ο ανωτέρω συνδυασμός η αλβουμίνη χρησιμοποιείται στο τέλος για την αποφυγή υποογκαιμίας (McLeod, B., 2006).

Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) είναι το πλάσμα το οποίο αποχωρίζεται από μια μονάδα ολικού αίματος και μετά καταψύχεται. Το FFP χορηγείται σε καταστάσεις έλλειψης πολλαπλών παραγόντων πήξης (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, βαριά ηπατική ανεπάρκεια και μαζικές μεταγγίσεις) και σε σπάνιες μεμονωμένες ελλείψεις παραγόντων V, VII, X, XI, κ.α. (Garraud, O., 2019; McLeod, B., 2006). Παρέχει τη δυνατότητα αναπλήρωσης παραγόντων του πλάσματος που λείπουν από τον ασθενή (ένζυμα, παράγοντες πήξης και συμπληρώματος), δεν είναι τόσο ακριβό όσο η αλβουμίνη, μπορεί ωστόσο, να μεταδώσει ιούς, να προκαλέσει αλλεργικές και πυρετογόνες αντιδράσεις (Kozek-Langenecker, S., et. al., 2011;

McLeod, B., 2006). Επιπρόσθετα, υπόκειται σε περιορισμό συμβατότητας ABO και προσθέτει κινδύνους στην κυκλοφορία του ασθενούς (επιπλέον του αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται στην πλασμαφαίρεση) με αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαμίας (McLeod, B., 2006).

Οι αιμοληψίες που θα χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή πλάσματος, πρέπει να έχουν γίνει σε τουλάχιστον διπλό ασκό, να τοποθετηθούν άμεσα στο ψυγείο (4°C) και να φυγοκεντρηθούν μέσα σε 6 ώρες το αργότερο. Η φυγοκέντρωση γίνεται σε ψυκτική φυγόκεντρο 5°C, σε στροφές και χρόνο ανάλογα με τα τεχνικά χαρακτηριστικά της φυγόκεντρου. Μετά τη φυγοκέντρωση, το πλάσμα μεταφέρεται στο συνοδό ασκό του κλειστού συστήματος και καταψύχεται αμέσως στους -25°C έως -35°C (McLeod, B., 2006; Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, Α., & Μπόλλας, Γ., 2005).

Αμέσως πριν χρησιμοποιηθεί, το κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να αποψυχθεί σε υδατόλουτρο με ανακίνηση στους 37°C. Πρέπει να χορηγηθεί εντός 1 ώρας από την απόψυξη. Μετά το πέρας της 1 ώρας, οι παράγοντες πήξης καταστρέφονται και το πλάσμα μπορεί να διατηρηθεί στο ψυγείο και να χορηγηθεί ως κοινό εντός 24 ωρών. Το χορηγούμενο πλάσμα πρέπει να προέρχεται από δότη, που ανήκει στην ίδια ομάδα ABO και Rhesus με τον ασθενή ή συμβατή. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην κατάψυξη (-35°C) διατηρούνται οι παράγοντες πήξης για 12 μήνες. Εάν το FFP δεν χρησιμοποιηθεί εντός των 12 μηνών, τότε μπορεί να χορηγηθεί ως κοινό πλάσμα μέχρι 5 έτη. Το κοινό πλάσμα δεν διαθέτει παράγοντες πήξης (McLeod, B., 2006; Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, Α., & Μπόλλας, Γ., 2005).

Το πλάσμα πτωχό σε κρυοϊζημα έχει ίδια πλεονεκτήματα και κινδύνους με το FFP. Περιέχει σε μειωμένη συγκέντρωση ορισμένους παράγοντες πήξης (ινωδογόνο, VIII) και για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα ΟΘΠ, χωρίς όμως σαφές πλεονέκτημα σε σχέση με το FFP (Kozek-Langenecker, S., et. al., 2011).

Ο φυσιολογικός χλωρονατριούχος ορός δεν χρησιμοποιείται μόνος σαν υγρό υποκατάστασης, καθώς διαχέεται εύκολα στον εξωαγγειακό χώρο και μπορεί να προκαλέσει υπόταση και οιδήματα, αλλά συνήθως συνδυάζεται σε αναλογία 30-40% με άλλο μέσο αναπλήρωσης. Τα κολλοειδή μεγάλου μοριακού βάρους (φυτικά αμυλοειδή) μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις, έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα και μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές στον μηχανισμό της πήξης, καθώς και διαταραχές στις συγκεντρώσεις λευκωμάτων και στον αιματοκρίτη. Ωστόσο είναι φθηνά και ασφαλή όσον αφορά τον κίνδυνο λοιμώξεων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν επί αντιδράσεων στο πλάσμα και στην αλβουμίνη, καθώς και όταν

θηρσκευτικές πεποιθήσεις απαγορεύουν τη χρήση προϊόντων αίματος (McLeod, B., 2006).

Επειδή η πλασμαφαίρεση είναι μη ειδική ως προς την απομάκρυνση ουσιών του πλάσματος, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής κάτω από τα θεραπευτικά επίπεδα. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε φάρμακα με υψηλή πρόσδεση σε πρωτεϊνικά και λιπιδικά μόρια του πλάσματος και μικρό όγκο κατανομής (έχει περιγραφεί π.χ. για την φαινυτοΐνη και τα γλυκοσιδικά αντιβιοτικά). Η πλασμαφαίρεση μπορεί να έχει επίσης έμμεση επίδραση στην κινητική των φαρμάκων με απομάκρυνση πρωτεϊνών-φορέων των φαρμάκων και ενζύμων που τα μεταβολίζουν (π.χ. χολινεστεράσες του πλάσματος) (McLeod, B., 2006).

2.5 Ενδείξεις θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης

Οι ενδείξεις της πλασμαφαίρεσης αφορούν αιματολογικά και μη αιματολογικά νοσήματα. Στις αιματολογικές ενδείξεις της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ανήκουν οι παραπρωτεϊναιμίες με σύνδρομο υπεργλοιοτήτας, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ, σύνδρομο Moschowitz), η οξεία νεφρική ανεπάρκεια επί μυελωματικού νεφρού, η μεταμεταγγισιακή πορφύρα, η επίκτητη ανάπτυξη αναστολέων παραγόντων της πήξης, κ.α. (Fernández-Zarzoso, M., Gómez-Seguí, I., & Javier de la Rubia, 2019; Pham, P., H., & Schwartz, J., 2016).

Στις μη αιματολογικές ενδείξεις της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ανήκουν η οξεία φλεγμονώδης απομυελνωτική πολυνευροπάθεια (Σύνδρομο Guillain-Barre), η χρόνια φλεγμονώδης απομυελνωτική πολυνευροπάθεια, η βαρεία μυασθένεια, οξείες απομυελνωτικές νόσοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (Σκλήρυνση κατά πλάκας), η χορεία του Sydenham, οι παιδιατρικές αυτοάνοσες νευρο-ψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (PANDAS). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται επίσης στο σύνδρομο Goodpasture, στην κρυσφαιριναιμία και στη νόσο Resfum (Fernández-Zarzoso, M., Gómez-Seguí, I., & Javier de la Rubia, 2019; Pham, P., H., & Schwartz, J., 2016).

Η ευρεία θεραπευτική εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης σε ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων, στο οποίο συνεχώς χάρης την αλματώδη εξέλιξη της τεχνολογίας και της ιατρικής έρευνας προστίθενται και νέα νοσήματα, τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν με αυτή τη μέθοδο, οδήγησαν στο συντονισμό, την συνεργασία και την ανταλλαγή πληροφοριών όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων σε παγκόσμιο

επίπεδο (Παγκόσμιος Οργανισμός Αφαίρεσης - World Apheresis Association - WAA, Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης - American Society for Apheresis - ASFA) προκειμένου να αναθεωρήσουν και να δημοσιεύσουν ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την αναγκαιότητα διενέργειας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στα ποικίλα νοσήματα, τοποθετώντας τα με αυτόν τον τρόπο σε τέσσερις κατηγορίες (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016).

2.5.1 Κατηγορίες ενδείξεων

- **Κατηγορία I:** Νοσήματα όπου η θεραπεία πλασμαφαίρεσης θεωρείται θεραπεία 1^{ης} γραμμής είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- **Κατηγορία II:** Νοσήματα όπου η θεραπεία πλασμαφαίρεσης θεωρείται θεραπεία 2^{ης} γραμμής είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- **Κατηγορία III:** Νοσήματα όπου ο ρόλος της θεραπεία πλασμαφαίρεσης δεν έχει θεμελιωθεί. Εξατομίκευση θεραπείας.
- **Κατηγορία IV:** Νοσήματα όπου βάσει βιβλιογραφικών αναφορών η θεραπεία πλασμαφαίρεσης έχει δοκιμασθεί και έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική ή/και επιβλαβής. Αποτελεί αντένδειξη. Για να δοθεί απαιτείται ειδική έγκριση από αρμόδιο φορέα. (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Madore, F., 2002)

2.5.2 Σύστημα ταξινόμησης συστάσεων ανάλογα με τον βαθμό αποδεικτικής ικανότητας

- **Grade 1A:** Ισχυρή σύσταση με υψηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα εφαρμογή στην πλειοψηφία χωρίς επιφύλαξη.
- **Grade 1B:** Ισχυρή σύσταση με μέσης ποιότητας αποδεικτική ικανότητα εφαρμογή στην πλειοψηφία χωρίς επιφύλαξη.
- **Grade 1C:** Ισχυρή σύσταση με χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα εφαρμογή αλλά με πιθανότητα αναθεώρησης.
- **Grade 2A:** Αδύναμη σύσταση με υψηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα βέλτιστη επιλογή ανάλογα συγκεκριμένες συνθήκες.

- **Grade 2B:** Αδύναμη σύσταση με μέσης ποιότητας αποδεικτική ικανότητα βέλτιστη επιλογή ανάλογα συγκεκριμένες συνθήκες.
- **Grade 2C:** Αδύναμη σύσταση με χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα άλλες επιλογές πρέπει να εξετασθούν ως πιο κατάλληλες. (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Madore, F., 2002)

2.5.3 Ταξινόμηση νοσημάτων

Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένα από τα νοσήματα τα οποία εμπίπτουν στις παραπάνω αναφερθείσες κατηγορίες τόσο επιγραμματικά όσο και με πιο αναλυτικό τρόπο.

Κατηγορία I

Στην κατηγορία I, ενδεικτικά παρουσιάζονται μερικά από τα νοσήματα όπου η θεραπεία πλασμαφαίρεσης θεωρείται θεραπεία 1^{ης} γραμμής είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι τα παρακάτω:

- i. Οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα (Σύνδρομο Guillian Barre) ως αρχική θεραπεία πριν τη χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (επίπεδο 1A)
- ii. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια (TPE υψηλών όγκων-επίπεδο 1A)
- iii. Σύνδρομο Goodpasture (anti-gbm disease) (επίπεδο 1B όταν δεν απαιτείται ΑΚ και επίπεδο 1C σε διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- iv. Αναστολείς παραγόντων πήξης
- v. Κρυσφαιριναιμία
- vi. Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
- vii. Πορφύρα έπειτα από μετάγγιση
- viii. Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
- ix. Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα (επίπεδο 1B)
- x. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με ANCA αντισώματα (επίπεδο 1A όταν απαιτείται ΑΚ και επίπεδο 1C σε διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία)
- xi. Υποτροπή στο νεφρικό μόσχευμα Εστιακής Τμηματικής Σπειραματονεφρίτιδας (FSGS) (επίπεδο 1B)

- xii. Σύνδρομο υπεργλοιοτήτας σε μονοκλωνικές γαμμαπάθειες όταν υπάρχουν συμπτώματα (επίπεδο 1B) και ως προφυλακτικό μέτρο πριν τη χορήγηση rituximab (επίπεδο 1C)
- xiii. Μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη με ασυμβατότητα ομάδας ABO (επίπεδο 1C)
- xiv. Μυασθένεια Gravis μέσης ή μεγάλης βαρύτητας (επίπεδο 1B) και πριν θυμεκτομή (επίπεδο 1C)
- xv. Εγκεφαλίτιδα προκαλούμενη από αντισώματα έναντι του υποδοχέα της N-methyl D-aspartate (επίπεδο 1C)
- xvi. Παραπρωτεϊναιμικές απομυελινωτικές νευροπάθειες/χρόνιες επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες με κυκλοφορούντα IgA και IgG (επίπεδο 1B) και IgM (επίπεδο 1C)
- xvii. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με χορήγηση natalizumab (επίπεδο 1C)
- xviii. Νεφρική μεταμόσχευση με συμβατότητα ABO (συνδυαστικά με ανοσοπροσρρόφηση) σε οξεία απόρριψη εξαρτώμενη από αντισώματα (επίπεδο 1B) και για απευαισθητοποίηση σε περίπτωση ζώντα δότη (επίπεδο 1B)
- xix. Νεφρική μεταμόσχευση με ασυμβατότητα ABO (συνδυαστικά με ανοσοπροσρρόφηση) για απευαισθητοποίηση σε περίπτωση ζώντα δότη (επίπεδο 1B)
- xx. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια λόγω παρουσίας αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα H του συμπληρώματος (επίπεδο 2C)
- xxi. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια λόγω λήψης τικλοπιδίνης (επίπεδο 2B)
- xxii. Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (επίπεδο 1A)
- xxiii. Κεραυνοβόλος νόσος του Wilson (επίπεδο 1C) (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Madore, F., 2002)

Κρυσφαιριναιμία

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση φαίνεται να αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο για την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων και την αποκατάσταση των βλαβών που αυτά προκαλούν. Συνήθως απαιτείται μια συνεδρία την ημέρα με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος. Το υγρό υποκατάστασης είναι κρυσταλλοειδή και λευκωματίνη σε αναλογία 1:1. Επί διαταραχών της πήξεως χορηγείται και FFP.

Σημαντικό είναι η όλη διαδικασία να διενεργείται στους 37°C (Granfortuna, J., 2019; Παγώνη, Μ., & Γιγάντες Σ., 2006).

Σύνδρομο υπεργλοιοτότητας

Το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας συμβαίνει συχνά σε περιπτώσεις μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom's και σπανιότερα σε πολλαπλούν μυέλωμα και κρουοσφαιριναιμία. Επί συμπτωματολογίας υπεργλοιοτότητας, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται άμεσα με σκοπό να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα έως ότου δράσει η ειδική θεραπεία. Η γλοιοτότητα υποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα έπειτα από 1-2 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται ανά 2-4 ημέρες, με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία (Gertz, A., M., 2018).

Το πλάσμα αντικαθίσταται με κρυσταλλοειδή ή λευκοματίνη. Το αποτέλεσμα είναι πρόσκαιρο και παροδικό και θα πρέπει πάντοτε συγχρόνως με την έναρξη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης να αρχίζει και η ειδική θεραπεία. Ενδιαφέρον είναι ότι τα ηλικιωμένα άτομα με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom's και προεξάρχοντα συμπτώματα μπορεί να αντιμετωπίζονται μόνο με την θεραπεία πλασμαφαίρεσης και να ακολουθείται θεραπεία συντήρησης με πλασμαφαίρεση 500-700ml πλάσματος ανά εβδομάδα ή μήνα (Gertz, A., M., 2018).

Μεταμεταγγισιακή πορφύρα

Πρόκειται για σπάνια διαταραχή, που οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων και εκδηλώνεται μια περίπου εβδομάδα έπειτα από τη μετάγγιση αίματος με βαριά θρομβοπενία και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Αναγνώριση της διαταραχής και άμεση εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έχει ως αποτέλεσμα την ανταπόκριση του ασθενούς εντός 24-48 ωρών μετά την πρώτη συνεδρία (Παγώνη, Μ., & Γιγάντες Σ., 2006).

Το υγρό υποκατάστασης του πλάσματος είναι η λευκοματίνη με ή χωρίς φυσιολογικό ορό. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται κάθε 24-48 ώρες. Κριτήριο διακοπής της μεθόδου είναι η άνοδος της τιμής των αιμοπεταλίων άνω των 20.000/μl. Συνηθέστερα, δύο συνεδρίες θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι αρκετές για την επίτευξη του ανωτέρου στόχου (Παγώνη, Μ., & Γιγάντες Σ., 2006).

Θρομβωτική Θρομβοπενική πορφύρα

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο είναι διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την πεντάδα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, πυρετό και άλλοτε άλλου βαθμού νευρολογικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια. Η ΘΘΠ είναι ένα κλασσικό αιματολογικό νόσημα, ενώ το ΟΑΣ αποτελεί κλασσικό νεφρολογικό νόσημα. Στη βιβλιογραφία, αναφέρονται συχνά ως κοινή οντότητα «ΘΘΠ/ΟΑΣ», αφού τόσο η διαγνωστική προσέγγιση όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, δεν διαφέρουν για τα ενήλικα άτομα (Furlan, M, et al., 1998).

Σχετικά με την παθογένεια είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με επίκτητη ΘΘΠ έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα μιας πρωτεάσης (δραστικότητα <5%) του συμπληρώματος, της μεταλλοπρωτεάσης του παράγοντα von Willebrand, ADAMTS13, ενώ στο πλάσμα τους ανευρίσκονται τα ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand. Τα επίπεδα της πρωτεάσης επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την ύφεση και τα ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand εξαφανίζονται. Σε ποσοστό 48-80% των ασθενών με επίκτητη ΘΘΠ ανευρίσκονται αυτοαντισώματα IgG κατά της μεταλλοπρωτεάσης (Furlan, M, et al., 1998).

Στην οικογενή ΘΘΠ υπάρχουν αυξημένες ποσότητες των ασυνήθων μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand, ενώ η δραστηριότητα του ADAMTS13 είναι μηδενική ή μόλις ανιχνεύσιμη. Φυσιολογική δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης, έστω και επί παρουσίας στο πλάσμα των ασυνήθων μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand, θέτει τη διάγνωση του ΟΑΣ (Pereira, A., et. al., 1996).

Η θνητότητα του συνδρόμου στη δεκαετία του '60, πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπισή τους, ανήρχετο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Με την έγκαιρη εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτική αγωγής η θνητότητα έχει μειωθεί στο 10-15%. Τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας αποτελεί η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Επί πιθανής διάγνωσης του συνδρόμου, η άμεση έναρξη της πλασμαφαίρεσης είναι εξαιρετικής σημασίας. Σύμφωνα με τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη διάγνωση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και την έναρξη της θεραπείας με θεραπευτική πλασμαφαίρεση απαιτείται η δυάδα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία απουσία άλλης εμφανούς αιτίας (Granfortuna, J., 2019; Pereira, A., et. al., 1996).

Αρχικά πραγματοποιείται μια συνεδρία ανά ημέρα με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία. Για την αντικατάσταση χρησιμοποιείται FFP 40-80ml/Kgr/ημέρα ή κρουοϋπερκείμενο πλάσματος. Αντικατάσταση με διαλύματα λευκωματίνης ή κρυσταλλοειδή δεν υπάρχει ένδειξη. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται τόσο η αφαίρεση των ασυνήθων μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand και των αυτοαντισωμάτων κατά της ADAMTS13 όσο και δεν χορηγείται μεταλλοπρωτεάση (Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., 2008; Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., 1979; Byrnes, J., J., & Khurana, M., 1977).

Τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης είναι συνήθως θεαματικά, κυρίως σε ό,τι αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις και τις παραμέτρους της αιμόλυσης. Η νεφρική λειτουργία αποκαθίσταται πιο αργά και μερικές φορές όχι πλήρως. Οι καλύτεροι και πλέον ευαίσθητοι δείκτες ανταπόκρισης είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα LDH στο αίμα. Η θεραπεία διαρκεί μέχρι να αποκατασταθούν τα παθολογικά ευρήματα, κλινικά και εργαστηριακά. Ο αριθμός των συνεδριών πλασμαφαίρεσης ορίζεται πιθανόν εμπειρικά και δεν φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία για την μακροχρόνια έκβαση του ασθενούς (Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., 2008; Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., 1979; Byrnes, J., J., & Khurana, M., 1977).

Η διακοπή της θεραπείας προτείνεται να γίνεται σταδιακά αν και δεν είναι απολύτως σαφές ότι ο τρόπος αυτός πλεονεκτεί. Η διακοπή των συνεδριών της πλασμαφαίρεσης είναι ο μόνος γνωστός τρόπος για να επιτευχθεί μια σταδιακή σταθερή ύφεση. Επιδείνωση της εικόνας με πτώση των αιμοπεταλίων και αύξηση της LDH μετά τη διακοπή της θεραπείας απαιτεί επανεξέταση των συνεδριών της πλασμαφαίρεσης, διαδικασία που μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές μέχρι την πλήρη ύφεση. Η επιδείνωση θα πρέπει να διαχωρίζεται από την υποτροπή, που ορίζεται ως η επανεμφάνιση του συνδρόμου τουλάχιστον ένα μήνα έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας, και ενώ ο ασθενής ήταν απολύτως καλά (Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., 2008; Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., 1979; Byrnes, J., J., & Khurana, M., 1977).

Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης μη ανταπόκρισης διπλασιάζεται ο όγκος πλάσματος που ανταλλάσσεται σε κάθε συνεδρία ή γίνεται μια συνεδρία πλάσματος ανά 12 ώρες, πρακτική που φαίνεται να υπερέχει, και βέβαια συνδυασμός της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης με άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο το υπερκείμενο κρουοϊζήματος, το οποίο περιέχει

πρωτεάση αλλά είναι πτωχό σε πολυμερή του παράγοντα von Willebrand, πρακτική όχι απολύτως τεκμηριωμένη (Coppo, P., et al., 2003).

Μεταξύ των ασθενών με ΘΘΠ που αντιμετωπίζονται με πλασμαφαίρεση, εκείνοι με σοβαρή ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13 κάτω του 3%, έχουν σημαντικά καλύτερη έκβαση σε σύγκριση με όσους δεν έχουν σοβαρή έλλειψη. Συνεπώς, η πλασμαφαίρεση δεν αποτελεί πιθανά την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με ΘΘΠ, που δεν έχουν μεγάλη ελάττωση της πρωτεάσης. Ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων δεν ανταποκρίνονται στην πλασμαφαίρεση μόνο. Στη θεραπεία τους χρήσιμο είναι να προστεθεί και ανοσοκατασταλτική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και βινκριστίνη ή σπληνεκτομή (Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., 2008; Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., 1979; Byrnes, J., J., & Khurana, M., 1977).

Όπως δείχθηκε από μελέτη της καναδικής ομάδας αφαίρεσης, η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος σαφώς υπερέχει της χορήγησης πλάσματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, το 61% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν αρχικά με μεταγγίσεις πλάσματος χρειάστηκε να υποβληθούν σε θεραπεία πλασμαφαίρεσης λόγω μη ανταπόκρισης. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι ο όγκος πλάσματος στη συνεδρία πλασμαφαίρεσης ήταν τριπλάσιος. Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται στη χορήγηση μεγάλου όγκου πλάσματος καθημερινά. Και αυτή η προσέγγιση όμως δεν φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της θεραπείας πλασμαφαίρεσης, διότι αν και τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι συγκρίσιμα, εντούτοις μετάγγιση μεγάλου όγκου πλάσματος συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, κυρίως λόγω υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας. Έτσι, η απλή έγχυση πλάσματος και μάλιστα μεγάλου όγκου συνίσταται μόνο όταν δεν υπάρχει δυνατότητα διενέργειας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., 2008; Coppo, P., et al., 2003; Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., 1979; Byrnes, J., J., & Khurana, M., 1977).

Κατηγορία II

Στην κατηγορία II, ενδεικτικά παρουσιάζονται μερικά από τα νοσήματα όπου η θεραπεία πλασμαφαίρεσης θεωρείται θεραπεία 2^{ης} γραμμής είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι τα παρακάτω:

- i. Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton
- ii. Σύνδρομο HELLP
- iii. Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα

- iv. Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APS ή APLS)
- v. Πέμφιγα
- vi. Νόσος Ψυχροσυγκολλητινών
- vii. Δηλητηρίαση από φαρμακευτικές ουσίες καιμανιάρια
- viii. Ανοσοπενικές Αγγειίτιδες
- xxiv. Συστηματικός Ερυθριματώδης Λύκος (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Madore, F., 2002)

Ανοσοπενικές Αγγειίτιδες

Ήδη από το 1970, σε περιγραφές περιπτώσεων, σε μελέτες χωρίς μάρτυρες και σε μελέτες με μάρτυρες, υπήρχε συζήτηση και αντιγνωμία για την χρησιμότητα της προσθήκης της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της αγγειίτιδας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η ετερογένεια τόσο στην κλινική έκφραση όσο και στη σοβαρότητα της νόσου, ιδιαίτερα στις μη ελεγχόμενες μελέτες, δεν επέτρεπε οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην νόσο της αγγειίτιδας (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006).

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στις ANCA θετικές αγγειίτιδες (κοκκιωμάτωση Wegener, σύνδρομο Churg Strauss, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και αγγειίτιδα περιορισμένη στους νεφρούς (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006). Το 1992 και το 1995 δημοσιεύθηκαν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα μαρτύρων που έλεγχαν την προσθήκη πλασμαφαίρεσης στα κορτικοστεροειδή ή στο συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με οζώδη πολυαρτηρίτιδα ή σύνδρομο Churg Strauss (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006).

Στην πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 78 ασθενείς. Στη δεύτερη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες και αριθμητικά οι ασθενείς ήταν 62 άτομα. Οι μελέτες αυτές είναι οι μόνες δημοσιευμένες που περιελάμβαναν ασθενείς χωρίς φανερή νεφρική συμμετοχή, προσθήκη της πλασμαφαίρεσης και στις δύο περιπτώσεις δεν βελτίωσε ούτε την κλινική πορεία ούτε την επιβίωση των ασθενών αυτών (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006).

Στις περισσότερες ασθενών με σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με αγγειίτιδα, η προσθήκη πλασμαφαίρεσης δεν φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα της θεραπείας, σε περιπτώσεις όμως βαριάς σπειραματονεφρίτιδας φαίνεται πως μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο. Η συχνότητα νεφρικής ανάνηψης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ήταν 67-100%, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση, υψηλότερη, σε σχέση

με την ομάδα ελέγχου που δεν υποβλήθηκε σε πλασμαφαίρεση όπου η αντίστοιχη συχνότητα ήταν μόνο 33% (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006).

Σε όλες τις μελέτες, η πλασμαφαίρεση προστέθηκε σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (συνήθως ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης ή κυκλοφωσφαμίδης), ακόμη όμως δεν υπάρχει οριστική απάντηση εάν η πλασμαφαίρεση σαν πρόσθετη θεραπεία υπερτερεί της μεθυλπρεδνιζολόνης. Η ανοσοπροσρόφηση σε σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη Α έχει επίσης σε ασθενείς με αγγειίτιδα και νεφρική προσβολή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη. Συμπερασματικά, η πλασμαφαίρεση πιθανόν να βελτιώνει την ANCA θετική αγγειίτιδα με σοβαρή νεφρική προσβολή αν και δεν υπάρχουν μελέτες με ομάδες μαρτύρων που να αποδεικνύουν ξεκάθαρα την αποτελεσματικότητά της (Παγώνη, Μ., & Γιάντες Σ., 2006).

Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος

Το 1976, ο Jones και οι συνεργάτες του πρότειναν την πλασμαφαίρεση ως μια νέα, πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με σοβαρό οξύ λύκο ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες (French Cooperative Group, 1985). Κατά τη διάρκεια 1980-1990, μικρές μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων έδειξαν θετικά αποτελέσματα και η παρακολούθηση είχε μικρή διάρκεια. Το 1992 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης με ομάδα μαρτύρων, η οποία πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης όταν αυτή προστίθεται σε χορήγηση από του στόματος πρεδνιζόνης και κυκλοφωσφαμίδης (. 86 ασθενείς με νεφρίτιδα του ΣΕΛ (τύπος III, IV, V κατά WHO), τυχαιοποιημένα έλαβαν ή την κλασσική θεραπεία (από το στόμα πρεδνιζόνη και κυκλοφωσφαμίδη) ή την κλασσική θεραπεία και πλασμαφαίρεση (Lewis E., J., et al., 1992).

Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζονταν τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 136 εβδομάδες. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση παρουσίασαν ταχεία ελάττωση των επιπέδων των αντι-ds-DNA αντισωμάτων στον ορό, καθώς και των επιπέδων των κρυσφαιρινών και των ανοσοσυμπλεγμάτων, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία βελτίωση στην κλινική έκβαση. Δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επιβίωση, στην νεφρική ανεπάρκεια, στις νεφρικές και εξωνεφρικές εξάρσεις της νόσου ή στο ρυθμό της ελάττωσης της πρωτεϊνουρίας. Τα

αποτελέσματα αυτά δεν τροποποιήθηκαν όταν οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν σε διάστημα 277 εβδομάδων (Lewis E., J., et al., 1992).

Επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών παρατηρήθηκε αμέσως μετά την πλασμαφαίρεση αύξηση των επιπέδων των αντισωμάτων (φαινόμενο rebound) παράλληλα με κλινική έξαρση της νόσου, θεωρήθηκε σκόπιμη η μετά την πλασμαφαίρεση χορήγηση υψηλών δόσεων-ώσεων κυκλοφωσφαμίδης. Το σκεπτικό της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης ήταν να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό ορισμένων κυτταρικών κλώνων, ο οποίος εμφανίζεται αμέσως μετά την ταχεία αφαίρεση των αντισωμάτων με την πλασμαφαίρεση (Lewis E., J., et al., 1992).

Τελευταία, έχουν δημοσιευθεί δύο τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες μαρτύρων, σε ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου. Στην πρώτη μελέτη 18 ασθενείς έλαβαν τυχαιοποιημένα, είτε 6 ώσεις κυκλοφωσφαμίδης σε διάστημα 9 μηνών μαζί με πρεδνιζόνη, είτε τρεις ημερήσιες συνεδρίες πλασμαφαίρεσης πριν από κάθε ώση κυκλοφωσφαμίδης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις δύο ομάδες ασθενών 2 στους 9 ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και 3 στους 9 ασθενείς είχαν ύφεση της νεφρικής προσβολής μέσα στους επόμενους 24 μήνες (Wallace, D.J., 1999; Wallace D., J., et al., 1998).

Η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε 28 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν είτε πλασμαφαίρεση και ακολούθως ώση κυκλοφωσφαμίδης 750mg/m³, μηνιαίως για διάστημα 6 μηνών, είτε μόνο ώσεις κυκλοφωσφαμίδης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν τα 4 έτη. Κατά την αξιολόγηση των ασθενών μετά την εξάμηνη θεραπεία διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα που εφαρμόστηκε πλασμαφαίρεση στατιστικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών παρουσίαζε πλήρη ύφεση. Σε μακροχρόνια όμως παρακολούθηση δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (Wallace, D.J., 1999; Wallace D., J., et al., 1998).

Η πλασμαφαίρεση έχει εφαρμοστεί και σε άλλες απειλητικές για την ζωή, επιπλοκές του ΣΕΛ, αλλά τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από περιγραφές περιπτώσεων και μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στην αντιμετώπιση της κυψελιδικής πνευμονικής αιμορραγίας, αλλά παρά το άμεσο αποτέλεσμα, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν δείχνει να υπάρχει θετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση των ασθενών (Schroeder, J., O., Euler, H., H., Löffler H., 1987).

Η πλασμαφαίρεση έχει ακόμα χρησιμοποιηθεί και σε οξύ καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Έχει σημειωθεί ανάνηψη από το σύνδρομο σε ποσοστό

μεγαλύτερο της τάξεως του 70% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με αντιπηκτικά, κορτικοστεροειδή, πλασμαφαίρεση ή ανοσοσφαιρίνη. Ακόμη έχουν περιγραφεί ευνοϊκά αποτελέσματα από την πλασμαφαίρεση σε ασθενείς με ΣΕΛ και θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, απλαστική αναιμία και νεογνικό λύκο (Barr, W., G, Hubbel, E., A., & Robinson, J., A., 1988; Derksen, R., H., et al., 1988).

Συμπερασματικά, οι μελέτες με ομάδες μαρτύρων δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση με ανοσοκαταστολή έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα στην νεφρίτιδα του ΣΕΛ μόνο για τους πρώτους 6 μήνες της νόσου. Τα αποτελέσματα από μακροχρόνια παρακολούθηση δεν είναι ξεκάθαρα θετικά, ενώ τα δεδομένα για την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης σε άλλες επιπλοκές του ΣΕΛ που είναι απειλητικές για τη ζωή, προέρχονται από περιγραφές περιπτώσεων και μελέτες χωρίς ομάδες μαρτύρων.

Κατηγορία III

Στην κατηγορία III, ενδεικτικά παρουσιάζονται μερικά από τα νοσήματα όπου ο ρόλος της θεραπείας πλασμαφαίρεσης δεν έχει θεμελιωθεί και κρίνεται απαραίτητη η εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με το νόσημα και την κλινική εικόνα του ασθενούς:

- i. Σύνδρομο Adamantiadis - Behcet
- ii. Σκλήρυνση κατά πλάκας
- iii. Ακραία εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης (thyroidstorm)
- iv. Σκληρόδερμα
- v. Νεφροπάθεια IgA
- vi. Henoch-Schönlein πορφύρα
- vii. Αμυγής απλασία της ερυθράς
- viii. Αιμολυτική νόσος νεογνού
- ix. Εξελισσόμενη συστηματική σκλήρυνση
- x. Αντίσταση σε μεταγγίσεις λόγω αλλοαντισωμάτων (π.χ. HLA)
- xxv. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (θερμού τύπου) (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Madore, F., 2002)

Κατηγορία IV

Στην κατηγορία IV, ενδεικτικά παρουσιάζονται μερικά από τα νοσήματα όπου βάσει βιβλιογραφικών αναφορών η θεραπεία πλασμαφαίρεσης έχει δοκιμασθεί και έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική ή/και επιβλαβής:

- i. Συστηματική αμυλοείδωση (επίπεδο 2C)
- ii. Αναστολείς παραγόντων πήξης με διαμεσολάβηση αλλοαντισωμάτων (επίπεδο 2C)
- iii. Δερματομυοσίτις πολυμυοσίτις (επίπεδο 2B)
- iv. Σύνδρομο HELLP πριν τον τοκετό (επίπεδο 2C)
- v. Παραπρωτεϊναιμικές απομυελινωτικές νευροπάθειες/ χρόνιες επίκτητες απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες σε πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια (επίπεδο 1C)
- vi. Ψωρίαση (επίπεδο 2C)
- vii. Νεφρική μεταμόσχευση με ασυμβατότητα ABO (συνδυαστικά με ανοσοπροσρρόφηση) σε περίπτωση πτωματικού δότη A 2 /A 2 B σε B λήπτη και χαμηλό τίτλο αντι-α (επίπεδο 1B)
- viii. Νεφρίτιδα του ΣΕΛ (επίπεδο 1B)
- ix. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια λόγω λήψης gemcitabine quinine (επίπεδο 2C)
- x. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια επαγόμενη από τη Shiga τοξίνη με απουσία σοβαρών νευρολογικών συμπτωμάτων (επίπεδο 1C)
- xi. Ιδιοπαθής οξώδης πολυαρτηρίτιδα (επίπεδο 1B)
- xii. AIDS
- xiii. Ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου
- xiv. Απλαστική αναιμία
- xv. Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- xxvi. Σύνδρομο Sjogren (Padmanabhan, A., et. al., 2019; Schwartz, J., et.al., 2016; Shaz, H., B., et al., 2007; Madore, F., 2002)

Δερματομυοσίτιδα Πολυμυοσίτιδα

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1980-1990 δημοσιεύτηκαν δύο μεγάλες ανοιχτές μελέτες, ελάχιστες μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων και μια τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα μαρτύρων, που αναφερόταν στη χρήση της πλασμαφαίρεσης στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες. Συνολικά, σε όλες μαζί τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν 192 ασθενείς με πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα ανθεκτική σε άλλες θεραπείες (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006).

Στις ανοιχτές μελέτες, η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε παράλληλα με κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Βελτίωση σημειώθηκε μόνο σε ασθενείς που είχαν διάρκεια νόσο μικρότερη των 6 μηνών. Δεν υπάρχουν

δεδομένα σχετικά με μακρά παρακολούθηση ασθενών ούτε σχετικά με την συχνότητα των υποτροπών μετά τη διακοπή της θεραπείας πλασμαφαίρεσης (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006).

Σε μια μελέτη με ομάδα μαρτύρων, 39 ασθενείς με χρονίζουσα πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα, ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή τυχαίοποιημένα έλαβαν πλασμαφαίρεση, λευκαφαίρεση ή εικονική αφαίρεση, με διπλό τυφλό σύστημα, με 12 θεραπείες που χορηγήθηκαν για χρονικό διάστημα ενός μήνα. Οι ασθενείς δεν έλαβαν συγχρόνως άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή εκτός από κορτικοστεροειδή (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006).

Στις τρεις ομάδες θεραπείας δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη μυϊκή ισχύ ή τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Έτσι, σύμφωνα με τη μελέτη, η πλασμαφαίρεση και η λευκαφαίρεση με ή χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από την εικονική αφαίρεση στην ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006).

Συμπερασματικά, η πλασμαφαίρεση πιθανόν να έχει έναν περιορισμένο ρόλο στην οξεία δερματομυοσίτιδα ή πολυμυοσίτιδα, αλλά τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι ανεπαρκή.

Σύνδρομο Sjogren

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στο σύνδρομο Sjogren, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μελέτες με ομάδα μαρτύρων, παρά μόνο περιγραφές ασθενών. Οι ενδείξεις για πλασμαφαίρεση περιλάμβαναν σύνδρομο υπεργλοιοτήτας, νευροπάθεια, επιλοκές κρυσφαιριναιμίας ή συνοδό αγγειίτιδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις που εφαρμόστηκε θεραπευτικά η μέθοδος της πλασμαφαίρεσης, χρησιμοποιήθηκε συγχρόνως και ανοσοκατασταλτική αγωγή, κατά κύριο λόγο κορτικοστεροειδή, και η βελτίωση που σημειώθηκε ήταν έπειτα από μία ή περισσότερες συνεδρίες (Shaz, H., B., et al., 2007).

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε ασθενή με ΡΑ το 1962, ενώ η επόμενη εφαρμογή της μεθόδου έγινε μετά την παρέλευση 15 ετών. Τα θεραπευτικά, όμως, αποτελέσματα είχαν μικρή διάρκεια και η νόσο υποτροπίαζε μετά

τη διακοπή των θεραπειών. Μετά την δεκαετία του 1980 εφαρμόστηκε μια νέα τεχνική ανοσοπροσρόφησης με στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A. Η λογική της θεραπείας στηρίχθηκε στην υψηλή συγγένεια της σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A για την ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και για τα υψηλού μοριακού βάρους ανοσοσυμπλέγματα, συμπεριλαμβανομένων των ρευματοειδών παραγόντων και των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων (Moscovici, Y., & Furst, D., 2003).

Η απομάκρυνση των παραγόντων αυτών διαπιστώθηκε πως είχε ανοσορυθμιστικό ρόλο για τη θεραπεία κακοήθων και αυτοάνοσων νοσημάτων. Επειδή όμως μόνο πολύ μικρό ποσό όλων των ανοσοσφαιρινών του ορού (1-3%) απομακρύνονται από την κυκλοφορία με ανοσοπροσρόφηση σε στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A, φαίνεται πως και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στην επιτυχία της μεθόδου (Moscovici, Y., & Furst, D., 2003).

Η αποδοχή της μεθόδου για θεραπεία της ΡΑ έχει υιοθετηθεί από το 1999 και περισσότεροι από 2000 ασθενείς με ΡΑ έχουν υποβληθεί σε περισσότερες από 20000 συνεδρίες. Σε δύο ανοιχτές μελέτες, 9 στους 11 και 10 στους 15 ασθενείς, αντίστοιχα, παρουσίασαν βελτίωση της νόσου (Moscovici, Y., & Furst, D., 2003).

Σε διπλή τυφλή μελέτη 99 ασθενών με ΡΑ με μέση διάρκεια νόσου τα 15,5 έτη, στους οποίους είχαν αποτύχει κατά μέσο όρο 4,2 φάρμακα δεύτερης γραμμής, εκτιμήθηκαν 7-8 εβδομάδες μετά από τη συμπλήρωση 12 εβδομάδων συνεδριών με θεραπεία ανοσοπροσρόφησης με σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A. Ποσοστό 41,7% που αντιμετωπίστηκαν με στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A, παρουσίασαν βελτίωση σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας σε αντίθεση με το 15,6% των μαρτύρων (Moscovici, Y., & Furst, D., 2003).

Σε πρόσφατη μελέτη 91 ασθενών με βαριά ΡΑ ανθεκτική στη θεραπεία με τροποποιητικά φάρμακα για τη νόσο, διαπιστώθηκε βελτίωση, ύστερα από 12 εβδομαδιαίες θεραπείες σε ποσοστό 53,8% όπως εκτιμήθηκε από τον δείκτη ACR20. Οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν συγχρόνως τροποποιητικά φάρμακα για τη νόσο ή βιολογικούς παράγοντες (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006).

Η μέθοδος έχει εκτιμηθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική για επιλεγμένους ασθενείς με ΡΑ, καθώς έχει το πλεονέκτημα ότι δεν είναι τοξική και δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή. Αντενδείξεις θεωρούνται το ιστορικό εμβολικής νόσου, υπερπηκτικότητας, αγγειακής ευαισθησίας ή χρήσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., 2006; Moscovici, Y., & Furst, D., 2003). Συμπερασματικά, η πλασμαφαίρεση στη θεραπεία της ΡΑ έχει θέση μόνο σε

περιπτώσεις ενεργού ΡΑ, ανθεκτικής σε φάρμακα βάσεως, ρευματοειδούς αγγειίτιδας, υπεργλοιοτήτας και κρυοσφαιριναϊμίας.

2.6 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αντενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις ή τεκμηριωμένη ευαισθησία στο FFP, σε κάποιο από τα συστατικά του πλάσματος ή στην ηπαρίνη και δεν είναι σε θέση να λάβουν ηπαρίνη ως αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της συνεδρίας πλασμαφαίρεσης. Επιπρόσθετα, οι αντενδείξεις για θεραπευτική πλασμαφαίρεση περιλαμβάνουν περιπτώσεις ασθενών που δεν είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, λαμβάνουν στην φαρμακευτική τους αγωγή αναστολείς της αγγειοτενσίνης/ACE ή πάσχουν από υπασβεστιαϊμία. Στην περίπτωση των αναστολέων της αγγειοτενσίνης, γίνεται σύσταση στους ασθενείς για διακοπή των φαρμάκων αυτών για τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Τέλος, για την περίπτωση της υπασβεστιαϊμίας, η πλασμαφαίρεση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη καθώς το κιτρικό που χορηγείται για την πρόληψη της πήκτικότητας του αίματος, δημιουργεί χαμηλά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα, τα οποία σε συνδυασμό με την κατάσταση της υπασβεστιαϊμίας θα δημιουργούσαν στους ασθενείς πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου, που είναι ασύμβατες με την ζωή (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011).

2.7 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι ασφαλής τόσο για τους υγιείς δότες, όσο και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούν τραυματισμούς κατά την φλεβοκέντηση (τοπικό αιμάτωμα) ή την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής (τρώση αγγείων, νεύρων, πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας, χυλοθώρακας, αιμάτωμα στερνοκλειδομαστοειδούς – ανάλογα με την θέση εισαγωγής του καθετήρα-, βακτηριαϊμία, εμβολή αέρα), σε περίπτωση εισαγωγής ενός μεγάλου ενδοφλέβιου καθετήρα ή στην περίπτωση παραμονής του καθετήρα για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Στους υγιείς δότες, επιπρόσθετες επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή αντίδρασης στα κιτρικά, αντιδράσεων από το παρασυμπαθητικό, συγκοπής, φρίκιων και ρίγους (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Στην θεραπευτική πλασμαφαίρεση συχνότερες είναι οι αντιδράσεις οφειλόμενες στα μεταγγιζόμενα παράγωγα (αλλεργικές και πυρετογόνες αντιδράσεις, αιμολυτικές αντιδράσεις) και ακολουθούν αντιδράσεις στα κιτρικά, υπόταση, ωχρότητα, αφίδρωση, ταχυκαρδία, αναπνευστική δυσχέρεια, τετανία και σπασμοί, φρίκια και ρίγος. Θανατηφόρες επιπλοκές είναι ο αιμοπνευμοθώρακας, η βαρεία αναφυλακτοειδής αντίδραση, η πνευμονική εμβολή και η καρδιοαναπνευστική ανακοπή (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Οι αντιδράσεις στο κιτρικό οφείλονται σε μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα εξαιτίας της χηλικής δράσης του κιτρικού, με αποτέλεσμα ηλεκτρική αστάθεια των μεμβρανών των νευρικών και των μυϊκών κυττάρων. Περιλαμβάνουν παραισθησία πέριξ του στόματος, παραισθησίες των άκρων, ρίγος, ζάλη, ναυτία, μυοκλονίες και τρόμο. Ακραίες αντιδράσεις είναι ο καρποποδικός σπασμός, η τετανία και οι σπασμοί. Έχουν επίσης, περιγραφεί θανατηφόρες αρρυθμίες που προκαλούνται από παράταση του QT διαστήματος και μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος και αιμορραγική διάθεση δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στο κιτρικό, καθώς θα απαιτούσαν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου, που είναι ασύμβατες με την ζωή (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι ο υπεραερισμός, ο τύπος του αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται (το ACD-A προκαλεί περισσότερες αντιδράσεις από το ACD-B), ο ρυθμός έγχυσης και η συνολική ποσότητα του αντιπηκτικού σε σχέση με τη μάζα σώματος του ασθενούς, η αναπλήρωση του όγκου με μετάγγιση πλάσματος που επίσης περιέχει κιτρικό και η διαδικασία πλασμαφαίρεσης διακεκομένης ροής έναντι της διαδικασίας συνεχούς ροής (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί του οργανισμού είναι η ταχεία διάλυση του κιτρικού σε όλο τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου, ο ταχύς μεταβολισμός του κιτρικού από το ήπαρ, τους νεφρούς και τους μυς, η κινητοποίηση ασβεστίου από τον σκελετό και η επαναρρόφηση από τους νεφρούς με τη δράση της παραθορμόνης. Η αντιμετώπιση των αντιδράσεων αυτών στηρίζεται στην έγκαιρη αναγνώριση των πρώτων εκδηλώσεων, στη μείωση της ροής της πλασμαφαίρεσης και στη χορήγηση

από το στόμα ή ενδοφλεβίως ασβεστίου, προφυλακτικά ή θεραπευτικά (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Αλλεργικές, αναφυλακτοειδείς και αναφυλακτικές αντιδράσεις εκδηλώνονται με κνησμό, κνίδωση, ερύθημα, αγγειοίδημα, απόφραξη ανωτέρων και κατωτέρων αεραγωγών, υπόταση, καταπληξία, ναυτία, εμετό και διάρροια και οφείλονται στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών, όπως ισταμίνη, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και PAF, από μαστοκύτταρα και βασεόφιλα υπό την επίδραση IgE και ενεργοποιημένων κλασμάτων του συμπληρώματος (C3α και C5α) (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Υπεύθυνα αλλεργιογόνα είναι το οξείδιο του αιθυλενίου που χρησιμοποιείται στην αποστείρωση των σωληνώσεων και δρα ως απτίνη και συστατικά του πλάσματος στην θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Το HES επίσης μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Οι αντιδράσεις αυτές αντιμετωπίζονται με άμεση διακοπή της πλασμαφαίρεσης, χορήγηση αντιϊσταμινικών και επί βαρειών αντιδράσεων χορήγηση επινεφρίνης υποδορίως ή ενδοφλεβίως, αμινοφυλλίνης και ντοπαμίνης βάσει ενδείξεων (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αναστέλλουν τις κινινάσες I και II, με αποτέλεσμα την επιδείνωση των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, μέσω της δράσης της βραδυκινίνης, η οποία παράγεται μετά από ενεργοποίηση του συστήματος των κινινών από το αρνητικά φορτισμένο πλαστικό του σετ αφαίρεσης ή από στήλες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επιλεκτική αφαίρεση LDL και ανοσοσφαιρινών (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Υποτασική αντίδραση εξαιτίας υπογκαιμίας μπορεί να προκληθεί όταν στο εξωσωματικό κύκλωμα αντληθεί μεγαλύτερος όγκος αίματος από αυτόν που μπορεί να αντιρροπηθεί με την δράση του συμπαθητικού και τις καρδιοκυκλοφορικές εφεδρείες του οργανισμού. Κυρίως παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση και είναι ήδη υπογκαιμικοί ή έχουν νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της υποκείμενης νόσου. Η υπόταση μπορεί να οφείλεται όμως σε παρασυμπαθητικοτονική αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται από βραδυκαρδία (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

Εν κατακλείδι, η εμβολή αέρα εκδηλώνεται με δύσπνοια, ταχύπνοια, κυάνωση, ταχυκαρδία και υπόταση, είναι όμως σπάνια επιπλοκή με τα σύγχρονα μηχανήματα

αφαίρεσης, τα οποία διαθέτουν στο κύκλωμα τους κατάλληλους αισθητήρες και διακόπτουν αυτομάτως τη διαδικασία πλασμαφαίρεσης επί ανιχνεύσεως αέρα (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Πάγκαλης, Α., Γ., 2008; Mokrzycki, M. 1994).

2.8 Πρόληψη και Αντιμετώπιση επιπλοκών πλασμαφαίρεσης

Η πρόληψη και η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έγκειται στην εμπειρία και στην βαθιά γνώση της μεθόδου από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας στην οποία διενεργείται η μέθοδος. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να είναι άρτια καταρτισμένο σχετικά με την μέθοδο και σε πλήρη ετοιμότητα για την αντιμετώπιση συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της συνεδρίας πλασμαφαίρεσης. Τα φάρμακα και ο εξοπλισμός για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης πρέπει να βρίσκονται σε χώρο με άμεση πρόσβαση από το προσωπικό της μονάδας και να είναι άμεσα διαθέσιμα.

Οι μεταβολές που επέρχονται στον οργανισμό του ασθενούς και χρήζουν αντιμετώπισης εξαρτώνται από την μορφή της πλασμαφαίρεσης και από την τεχνολογία που χρησιμοποιείται. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες γενικές αρχές που εφαρμόζονται πάντα για την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπτώσεων της πλασμαφαίρεσης. Έτσι, συνίσταται στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό η διενέργεια άσηπτης τεχνικής και η αποφυγή τραυματισμών κατά τη διάρκεια της φλεβοκέντησης, με σκοπό την μείωση της πιθανότητας μόλυνσης τόσο του σημείου εισόδου του καθετήρα όσο και κατ' επέκταση της αιματικής κυκλοφορίας από λοιμογόνους παράγοντες (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Mokrzycki, M. 1994).

Εντατικοποιημένη παρακολούθηση του ασθενούς και του μηχανήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακριβής υποκατάσταση και χορήγηση προληπτικά ασβεστίου τακτικά και επί συμπτωμάτων είναι μερικοί ακόμα από τους κανόνες που εφαρμόζονται για την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης. Έτσι, σε περίπτωση χαμηλού Ca^{++} γίνεται προφυλακτική έγχυση 10% CaCl κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενώ σε περίπτωση υπότασης, η οποία είναι ογκο-εξαρτώμενη γίνεται προσαρμογή του όγκου του ισοζυγίου (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Mokrzycki, M. 1994).

Παράλληλα, η υποθερμία αποτελεί μια ακόμα επιπλοκή της πλασμαφαίρεσης και στην περίπτωση αυτή η στρατηγική αντιμετώπισή της είναι η χορήγηση θερμού διαλύματος αναπλήρωσης. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις στο

φίλτρο (βιοσυμβατότητα μεμβράνης) κατά την διάρκεια της συνεδρίας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και σε αυτή την περίπτωση το ιατρονοσηλεύτικό προσωπικό καλείται είτε να προχωρήσει σε αλλαγή της μεμβράνης είτε αν οι αλλεργικές αντιδράσεις εμμένουν και μετά την αλλαγή του φίλτρου να παραπέμψουν τον ασθενή σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση με τη μέθοδο της φυγοκέντρησης, έτσι ώστε να σταματήσουν οι αλλεργικές αντιδράσεις (Mokrzycki, M., & Balogun, R., 2011; Mokrzycki, M. 1994).

Εν κατακλείδι, η ακριβής τήρηση των πρωτοκόλλων των θεραπειών σε συνδυασμό με την εντατική παρακολούθηση και αξιολόγηση του ασθενή είναι σημαντική στην πρόληψη των επιπλοκών και στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Οι ρόλοι του νοσηλευτή στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση

Το νοσηλευτικό επάγγελμα είναι επάγγελμα φροντίδας που απαιτεί διανοητική, συναισθηματική και φυσική προσπάθεια και έχει ως στόχο την ικανοποίηση των αναγκών του αρρώστου, την φυσική του φροντίδα και την ψυχολογική του υποστήριξη. Η επιτυχής άσκηση του επαγγέλματος απαιτεί γνωστικές τεχνικές και διαπροσωπικές δεξιότητες, προϋποθέτει την αλληλεπίδραση και την συνεχή επικοινωνία με τον ασθενή με συνέπεια η ποιότητα του νοσηλευτικού έργου να επηρεάζεται καθοριστικά από το επίπεδο στελέχωσης και τις γενικότερες συνθήκες εργασίας του νοσηλευτικού προσωπικού.

Το βασικό κριτήριο που χαρακτηρίζει την ποιότητα του περιβάλλοντος εργασίας σχετίζεται με την ποσοτική και ποιοτική σύνθεση του νοσηλευτικού προσωπικού. Η ποσοτική σύνθεση προσδιορίζεται από τον δείκτη αντιστοιχίας νοσηλευτή/βοηθού νοσηλευτή προς ασθενείς και η ποιοτική από το επίπεδο εκπαίδευσης, αντίστοιχα. Η επαρκής στελέχωση αποτελεί την αναγκαία συνθήκη, προκειμένου το νοσηλευτικό προσωπικό να παρέχει ποιοτική φροντίδα και να αναπτύσσει όλες τις πτυχές του νοσηλευτικού ρόλου. Το επίπεδο εκπαίδευσης συνδέεται με το επίπεδο γνώσεων, το οποίο επηρεάζει την επαγγελματική του κρίση.

Είναι γνωστό ότι το νοσηλευτικό προσωπικό είναι κοντά στον ασθενή όλο το 24ωρο, έχει τη δυνατότητα με την επαρκή γνώση που διαθέτει και τις κατάλληλες νοσηλευτικές παρεμβάσεις να ελαχιστοποιήσει τυχόν αρνητικές συνέπειες για τη ζωή του ασθενούς, παρέχοντας έτσι υψηλό επίπεδο νοσηλευτικής φροντίδας.

3.1 Οι ρόλοι του νοσηλευτή

Ο ρόλος του νοσηλευτή στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι πολυδιάστατος. Ο νοσηλευτής καλείται ταυτόχρονα να παρέχει φροντίδα, να είναι εκπαιδευτής, συνήγορος, μέντορας, συντονιστής, συμπαραστάτης και ερευνητής (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Chapman, 2014; Ran et Hyde, 1999, Gomez, 2011).

Για να παρέχει φροντίδα ο νοσηλευτής οφείλει να είναι σε θέση να εκτιμήσει σωστά την κατάσταση του ασθενούς και να αναγνωρίσει τους στρεσογόνους

παράγοντες που τον περιβάλλουν. Ο νοσηλευτής οφείλει να εφαρμόσει αποτελεσματικές μεθόδους επικοινωνίας με σκοπό τη δημιουργία υποστηρικτικής σχέσης με τον ασθενή, εξατομικεύοντας με αυτόν τον τρόπο την νοσηλευτική φροντίδα που του παρέχει (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Apheresis manual, 2012).

Παράλληλα, ο νοσηλευτής προσπαθεί να διατηρήσει μια ισορροπία ανάμεσα στην τεχνολογία και τη συναισθηματική υποστήριξη ενώ παρακολουθεί και αξιολογεί τον ασθενή και το μηχάνημα ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η ακριβής τήρηση των πρωτοκόλλων της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, καθώς και η πρόληψη λοιμώξεων και η αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτής αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους στην επιτυχία εφαρμογής και αποτελεσματικότητας της μεθόδου (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Apheresis manual, 2012).

Ο ρόλος του νοσηλευτή πριν την έναρξη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης επικεντρώνεται στην προετοιμασία του ασθενούς σε διάφορα στάδια, μερικά από τα οποία περιλαμβάνουν την επιβεβαίωση της ταυτότητας του ασθενούς, την ενημερωμένη συγκατάθεση αυτού για την διενέργεια της πλασμαφαίρεσης, την λήψη δείγματος αίματος για έλεγχο Hct και βιοχημικών δεικτών, τον αιματολογικό έλεγχο για ιογενείς λοιμώξεις και τον έλεγχο αντισωμάτων. Ο νοσηλευτής έπειτα προχωρά σε αξιολόγηση του ασθενούς με την λήψη ζωτικών σημείων και ιατρικού ιστορικού. Ενημερώνει με τρόπο απλό και κατανοητό τον ασθενή για την διαδικασία της θεραπείας πλασμαφαίρεσης και είναι σε θέση να απαντήσει και να επιλύσει οποιασδήποτε απορία του ασθενούς, με σκοπό την δημιουργία ενός άνετου περιβάλλοντος και την αποφυγή στρεσογόνων καταστάσεων (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Nursing care, 2014; Apheresis manual, 2012; Carey and Seale, 2011; Greek Blood Use Manual, 2010; Bielefeldt, 2009).

Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση. Η κεφαλή του κρεβατιού είναι επίπεδη ή ανυψωμένη σε ανάστροφη θέση Trendelenburg. Εάν ο ασθενής είναι συνεργάσιμος μπορεί να τοποθετηθεί και σε ημικαθιστή θέση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιείται η αναλγησία, με σκοπό να διευκολυνθεί η ασφαλής τοποθέτηση της κεντρικής γραμμής εάν ο ασθενής δεν διαθέτει, για την διενέργεια της πλασμαφαίρεσης (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014;

Nursing care, 2014; Apheresis manual, 2012; Carey and Seale, 2011; Greek Blood Use Manual, 2010; Bielefeldt, 2009).

Στη συνέχεια, γίνεται προετοιμασία των υγρών υποκατάστασης. Τα υγρά υποκατάστασης που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική πλασμαφαίρεση περιλαμβάνουν διάλυμα 5% αλβουμίνης σε φυσιολογικό ορό (N/S 0,9%), FFP, πλάσμα φτωχό σε κρυσταλλικά, φυσιολογικό ορό και κολλοειδή διαλύματα (HES). Σε κάθε περίπτωση η επιλογή του υγρού υποκατάστασης είναι διαφορετική καθώς εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενούς, την παθολογία του και την επίτευξη του εκάστοτε θεραπευτικού αποτελέσματος (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Nursing care, 2014; Apheresis manual, 2012; Carey and Seale, 2011; Greek Blood Use Manual, 2010; Bielefeldt, 2009).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο στάδιο προετοιμασίας του ασθενούς από τον νοσηλευτή για την διενέργεια της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνεται και η προετοιμασία του σετ φλεβοκέντησης με την εφαρμογή άσηπτης τεχνικής, η εισαγωγή στο μηχάνημα των παραμέτρων του ασθενούς (φύλο, ύψος, ΣΒ, Hct), η πρόληψη διαταραχών αιμόστασης σε χειρουργικούς ασθενείς και η διενέργεια προληπτικών ενεργειών για αποφυγή των επιπλοκών. Η άσηπτη τεχνική στην διαδικασία της πλασμαφαίρεσης συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη μακροχρόνιας επιπλοκής που δεν είναι άλλη από την μετάδοση λοιμωγόνων παραγόντων στον κεντρικό φλεβικό καθετήρα (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Nursing care, 2014; Apheresis manual, 2012; Carey and Seale, 2011; Greek Blood Use Manual, 2010; Bielefeldt, 2009).

Ο ρόλος του νοσηλευτή κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης επικεντρώνεται στην εξασφάλιση ενός άνετου και ήρεμου περιβάλλοντος για τον ασθενή, τη σύνδεση του ασθενούς στο μηχάνημα πλασμαφαίρεσης, την λήψη των ζωτικών σημείων κάθε μισή ώρα, την παρακολούθηση αυτού για συμπτώματα υπασβεστιαμίας ή υποκαλιαιμίας, καθώς και τον έλεγχο για πιθανή εμφάνιση αλλεργίας στο πλάσμα, τον υποκατάστατο ή την μεμβράνη. Ο νοσηλευτής οφείλει να είναι σε θέση να παρέμβει άμεσα σε περίπτωση πυρετικής αντίδρασης, υποτασικού επεισοδίου, αλλεργικών ή αιμολυτικών αντιδράσεων και να παρακολουθεί για σημάδια λοίμωξης ή μόλυνσης, αιμορραγίας ή αιματώματος στα σημεία της φλεβοκέντησης (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Nursing Care, 2014; Apheresis manual, 2012; Carey and Seale, 2011; Russi and Marson, 2011; Bielefeldt, 2009; Passow et al., 1984).

Η παρακολούθηση του ασθενούς κατά την διάρκεια της συνεδρίας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ολοκληρώνεται με την ενημέρωση του φύλλου νοσηλείας του ασθενούς. Μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας ο νοσηλευτής ασκεί πίεση στα σημεία εισόδου των βελονών, κάνει περιοδικό έλεγχο για τυχόν αιμορραγία και ενημερώνει τον ασθενή για αίσθημα κόπωσης που ενδεχομένως να αντιμετωπίσει, παρέχοντας του συστάσεις για ξεκούραση και αποφυγή συνωστισμού (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Gerogianni and Panagiotou, 2014; Nursing care, 2014; Kritikaki, 2012; Carey and Seale, 2011; Kokkinidi, 2011; Russi and Marson, 2011; Greek Blood Use Manual, 2010; Kostenidou, 2001; Nephrology nurse profile, 2000; Corea et al., 2003; Passow et al., 1984;).

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην εκπαίδευση είναι διπλός, καθώς περιλαμβάνει τόσο αυτόν του μαθητή για τον ίδιο τον νοσηλευτή όσο και αυτόν του διδασκάλου για τους ασθενείς. Η εκπαίδευση του νοσηλευτή, ως εκπαιδευόμενου, συμπεριλαμβάνει εκτός των άλλων την διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, τις βασικές αρχές σχετικά με την θεραπευτικής πλασμαφαίρεση, καθώς και τις επιπλοκές και την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματική εκπαίδευση είναι η διεξαγωγή και επανάληψη εκπαιδευτικών μαθημάτων σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπεία που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στα μέσα του 20^{ου} αιώνα και συνεχώς εξελίσσεται, με σκοπό την θεραπευτική αντιμετώπιση ακόμα μεγαλύτερου φάσματος παθήσεων από το ήδη υπάρχον (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Chapman, 2014; Kritikaki, 2012; Gomez, 2011; Kelly, 2007; Stoner, 2003, Stoner, 2003).

Ως εκπαιδευτής ο νοσηλευτής οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή με όσο πιο σφαιρικό και κατανοητό τρόπο γίνεται για την διαδικασία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και τις αρχές που την διέπουν. Ο νοσηλευτής οφείλει να προετοιμάσει και να πληροφορήσει τον ασθενή σχετικά με τις επιπλοκές που ενδεχομένως να έρθει αντιμέτωπος και την πρόληψη ή αντιμετώπιση αυτών. Σκοπός της εκπαίδευσης τους ασθενούς είναι η μείωση του ψυχολογικού στρες, η ψυχολογική υποστήριξη, η βελτίωση των γνώσεων του ασθενούς σχετικά με τη θεραπεία, η αύξηση τους αισθήματος ευθύνης του ασθενούς και η συμμόρφωση αυτού με τους περιορισμούς της θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο, αντιμετωπίζονται οι αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας και ο ασθενής συμμετέχει ενεργά στο σχεδιασμό της φροντίδας του, με τρόπο ώριμο και υπεύθυνο, επιτυγχάνοντας την επίτευξη του μέγιστου επιπέδου

αποκατάστασης της υγείας του (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Chapman, 2014; Nephrology nurse profile, 2000; Stoner, 2003; Kyrimlidou, 2000).

Προϋποθέσεις για την αποτελεσματική εκπαίδευση του ασθενούς είναι η διεξαγωγή και επανάληψη εκπαιδευτικών μαθημάτων σε τακτά χρονικά διαστήματα, η διανομή ενημερωτικών φυλλαδίων, η εφαρμογή αποτελεσματικών μεθόδων επικοινωνίας και η εξατομικευμένη εκτίμηση και αξιολόγηση του κάθε ασθενή. Προσεκτικό άκουσμα του ασθενούς χωρίς κριτική ή καταδικαστική διάθεση, δημιουργία υποστηρικτικής σχέσης με τον ασθενή, συνεργασία με τα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας, ενημέρωση και υποστήριξη της οικογένειας, καθώς και συνεργασία μεταξύ νοσοκομείου και κοινότητας κρίνονται επίσης απαραίτητα για την επιτυχημένη εκπαίδευση του ασθενούς (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Kritikaki, 2012).

Ως μέντορας, ο νοσηλευτής οφείλει να ενθαρρύνει τον ασθενή για θετική και ρεαλιστική σκέψη, με σκοπό την απόκτηση του ελέγχου της ασθένειας και της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή. Ο νοσηλευτής μπορεί, επιπρόσθετα να συμβάλλει στην δημιουργία υποστηρικτικού δικτύου από φίλους, ομοιοπαθείς ή τοπικές ομάδες της κοινότητας για την ψυχολογική υποστήριξη και ευεξία του ασθενούς. Ο ρόλος του συντονιστή για τον νοσηλευτή περιλαμβάνει την ενθάρρυνση του ασθενούς για συμμετοχή στη δική του φροντίδα και την ανάληψη της ευθύνης των αποφάσεών του, ενώ ως συνήγορος ο νοσηλευτής βοηθά τον ασθενή να προσαρμοστεί στην θεραπεία της πλασμαφαίρεσης και προσαρμόζει αυτή στις δυνατότητες του ασθενούς. Δεν παραλείπει, ωστόσο να ενθαρρύνει τον ασθενή να αποκτήσει κίνητρα και να τον παραπέμπει στα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία (ψυχολόγο, διαιτολόγο, κ.α.) (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Loukoroulou and Antoniadou, 2008; Hersh - Rifkin and Stoner, 2003).

Τέλος, ως ερευνητής ο νοσηλευτής έχει την ευθύνη συντονισμού των ερευνητικών προγραμμάτων και αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ νοσηλευτών και ερευνητών όσον αφορά σε νέα δεδομένα στον τομέα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Ευθύνη του είναι και η διάδοση των ερευνητικών αποτελεσμάτων στους χώρους όπου εργάζονται οι νοσηλευτές με τη διοργάνωση σεμιναρίων/ημερίδων (Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. 2015; Kontouli, 2000).

Συμπερασματικά, η εκπαίδευση των νοσηλευτών, η δημιουργία τμήματος νοσηλευτικής έρευνας, ο εμπλουτισμός των βιβλιοθηκών με επιστημονικά περιοδικά και συγγράμματα και η παροχή κινήτρων προς τους νοσηλευτές μπορεί να

διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην διατήρηση υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας όχι μόνο προς τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση αλλά προς όλους τους ασθενείς ανεξαιρέτως. Ο νοσηλευτής είναι σημαντικός για την εφαρμογή αποτελεσματικών νοσηλευτικών παρεμβάσεων και την επίτευξη των επιθυμητών θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην κλινική πράξη. Ο ρόλος του είναι διευρυμένος και επιφορτισμένος με ευθύνες που αφορούν στις νοσηλευτικές δραστηριότητες και στην παρεχόμενη ποιότητα φροντίδας κατά τη συνεδρία της πλασμαφαίρεσης. Όπως λέχθηκε ανωτέρω, ο νοσηλευτής πλασμαφαίρεσης είναι αυτός που θα παρακολουθήσει την κατάσταση του ασθενούς, θα παρέμβει άμεσα, θα εκπαιδεύσει, θα κατευθύνει, θα συμβουλευτεί, θα συντονίσει, θα προτείνει αλλαγές στη νοσηλευτική φροντίδα αλλά και που θα συμμετέχει στην κλινική έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε, σύμφωνα με την έως τώρα υπάρχουσα ελληνική, ξενόγλωσση και διαδικτυακή βιβλιογραφία, η θεραπευτική αξία της πλασμαφαίρεσης τόσο ως θεραπείας πρώτης γραμμής (μονοθεραπεία σε μονοφασικά νοσήματα) όσο και σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους (π.χ. ανοσοκαταστολή σε χρόνια νοσήματα) και η αποτελεσματικότητα αυτής στην αντιμετώπιση των ποικίλων νοσημάτων, γνωστής ή πιθανής αιτιολογίας.

Η Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση αποτελεί μία θεραπευτική μέθοδος για αρκετές ομάδες νοσημάτων και εμπλέκει αρκετές ιατρικές ειδικότητες. Εφαρμόζεται για την θεραπεία νευρολογικών νοσημάτων όπως το σύνδρομο Guillain-Barre, η μυασθένεια gravis, η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, η πολλαπλή σκλήρυνση, κ.α., αιματολογικών νοσημάτων όπως το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας, η κρυοσφαιριναιμία, η ΘΘΠ/ΟΑΣ, το σύνδρομο HELLP, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, κ.α., δερματολογικών νοσημάτων όπως η πέμφιγα, κ.α., νεφρολογικών νοσημάτων όπως το σύνδρομο Goodpasture, η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, κ.α.

Η πλασμαφαίρεση προσφέρει τη δυνατότητα απομάκρυνσης φυσιολογικού παράγοντα του αίματος που κυκλοφορεί σε αυξημένη ποσότητα, προκαλώντας νοσηρή κατάσταση στον ασθενή ή για λόγους συλλογής, καθώς και απομάκρυνση οποιουδήποτε παθολογικού ή τοξικού μορίου που υπάρχει στο αίμα είτε σε κυτταρική μορφή είτε ως πρωτεϊνικό μεγαλομόριο του πλάσματος. Έτσι από τον ιατρικό κόσμο θεωρήθηκε ότι η απομάκρυνση των ουσιών αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό δράσης της. Όμως αυτός ο μηχανισμός δεν εξηγεί το μέγεθος της απάντησης που παρατηρείται σε κάποιες νοσολογικές καταστάσεις.

Έτσι σύμφωνα με κάποιες μελέτες που διενεργήθηκαν για περαιτέρω διερεύνηση αυτού του φαινομένου υποστηρίζεται ότι ίσως υπάρχει ένας επιπλέον μηχανισμός δράσης που να τροποποιεί την ανοσολογική δράση πέρα από την απομάκρυνση των ανοσοσφαιρινών, παρέχοντας καλύτερη θεραπευτική απάντηση με τη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Με βάση αυτό το μηχανισμό εξάγεται το

συμπέρασμα ότι η μέθοδος ενισχύει σε μεγάλο ποσοστό το σύστημα των δικτυερυθροκυττάρων και ενεργοποιεί τους λευμοκυτταρικούς κλώνους ενώ δίνεται η δυνατότητα χορήγησης μεγάλου όγκου πλάσματος, όταν υπάρχει ένδειξη, χωρίς τον κίνδυνο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.

Κατά την απομάκρυνση του πλάσματος, όπως ήδη αναφέρθηκε, απομακρύνονται τοξικές ουσίες και ανοσοσυμπλέγματα, όμως συγχρόνως και χρήσιμα στοιχεία του αίματος ή άλλες χρήσιμες φαρμακευτικές ουσίες. Αυτό το γεγονός προδίδει στην μέθοδο της θεραπείας πλασμαφαίρεσης τον χαρακτηρισμό «μη εκλεκτική» μέθοδος. Έτσι, η ιατρική έρευνα και εφαρμογή οδηγήθηκε στον σχεδιασμό και την υλοποίηση μεθόδων πιο εκλεκτικών και στοχευμένων όσον αφορά την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, όπως είναι η ανοσοπροσρόφηση, η οποία αποακρύνει επιλεκτικά αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα.

Μέχρι σήμερα έχουν σχεδιασθεί διάφορα μηχανήματα με φυγοκέντρωση ή με διαχωρισμό μέσω φίλτρου τα οποία χρησιμοποιούνται στην Αμερική, την Ευρώπη (Ελλάδα, Γερμανία, κ.α.) και την Ιαπωνία, τα οποία έχουν βελτιώσει την διαδικασία αφαίρεσης μειώνοντας τον εξωσωματικό όγκο αίματος (130-350ml), καθώς και τον χρόνο θεραπείας.

Παράλληλα, εξαιτίας των παραπάνω εφίσταται η προσοχή του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που διενεργεί τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης, στη λοιπή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς και στο ισοζύγιο των υγρών που πρέπει να χορηγείται στον εκάστοτε ασθενή, ανάλογα με τις ενδείξεις, όταν υποβάλλεται σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση.

Συνεπώς, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση απαιτεί ένα άρτια εκπαιδευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, το οποίο θα διαθέτει εμπειρία και γνώση της μεθόδου, καθώς και ανάλογα πρωτόκολλα διαδικασιών, τα οποία θα ακολουθεί και θα εφαρμόζει. Για το λόγο αυτό πρωταρχικό μέλημα αποτελεί η κοινή πολιτική στην οργάνωση και την παροχή υπηρεσιών σε εθνικό επίπεδο στο πλαίσιο της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, σύμφωνα πάντα με τις διεθνείς οδηγίες. Ωστόσο, είναι εμφανές ότι οι νέες τεχνικές εκλεκτικής πλασμαφαίρεσης φαίνεται να παρέχουν τη δυνατότητα εξατομικευμένης παρέμβασης ανάλογα με τη φύση του εκάστοτε νοσήματος.

Για το λόγο αυτό, η κλινική σημασία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης χρήζει περαιτέρω μελέτης μέσω της καταγραφής των περιπτώσεων στα εθνικά δίκτυα καταγραφής παγκοσμίως, της διενέργειας αναδρομικών μελετών στο ευρύ φάσμα νοσημάτων, που καλύπτει ή πιθανά μπορεί να αντιμετωπίσει και κλινικών μελετών με

ομάδες μαρτύρων, καθώς και τον συντονισμό, τη συνεργασία και την ανταλλαγή πληροφοριών όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων σε παγκόσμιο επίπεδο όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αφαίρεσης και η Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης.

Με αυτό τον τρόπο, υπάρχει πλήρης σαφήνεια σχετικά με το ρόλο της πλασμαφαίρεσης στα ποικίλα νοσήματα τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται συνεπικουρικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα. Ειδική διερεύνηση και μνεία, μέσω μεγάλων κλινικών μελετών αξίζουν τα νοσήματα στα οποία, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να λειτουργεί υποστηρικτικά και να προσφέρει αρκετά οφέλη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να καθορίζονται κριτήρια σχετικά με την έναρξη και την διάρκεια των συνεδριών της θεραπείας, το είδος της θεραπείας, το συνδυασμό ή όχι με άλλες θεραπευτικές μεθόδους και την επίδραση αυτής στην συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς.

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τα ανωτέρω, η αξιολόγηση ασθενούς/υποψήφιου για θεραπευτική πλασμαφαίρεση οφείλει πάντα να γίνεται βάσει της τεκμηριωμένης ή πιθανής διάγνωσης και της παρούσας νόσου για το αν η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί η καταλληλότερη επιλογή τόσο βάση λογικής όσο και με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Σαφώς, θα πρέπει να συνυπολογίζονται οι κίνδυνοι του συγκεκριμένου ασθενούς από την διαδικασία, η επίδραση στη συννοσηρότητα που μπορεί να παρουσιάζει ο ασθενής και τη λοιπή αγωγή που μπορεί να λαμβάνει.

Εν κατακλείδι, τα τεχνικά θέματα δεν θα πρέπει να αμελούνται στην επιλογή της μεθόδου πλασμαφαίρεσης όπως ο τύπος αντιπηξίας, τα διαλύματα αντικατάστασης, η αγγειακή προσπέλαση, και ο όγκος αντικατάστασης πλάσματος ή το θεραπευτικό σχέδιο όπως ο χρόνος έναρξης της μεθόδου, ο αριθμός και/ή η συχνότητα των συνεδριών, καθώς συμβάλλουν καθοριστικά στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου και στη βελτίωση της έκβασης της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

- i. Alamantine, E., & Maillard, N., (2019). Therapeutic plasma exchange in nephrology, where it applies? *Transfusion and Apheresis Science*. 58(3), p. 262-265.
- ii. American Academy of Neurology – AAN (1996). Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology, 47, p.840-843.
- iii. Apheresis manual: policy and procedure. Therapeutic plasma exchange. (2012). Adult and Pediatric, p. 1-11
- iv. Barr, W., G, Hubbel, E., A., & Robinson, J., A., (1988). Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 108 p.152 – 153.
- v. Bielefeldt, S. (2009). The rules of transfusion: best practices for blood product administration. *American Nurse Today*, 4(2), p. 27-30
- vi. Byrnes, J., J., & Khurana, M., (1977). Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *New England Journal Medicine*, 297, p. 1386 – 1389.
- vii. Carey, B., Seale, A.G. (2011). Guidelines for therapeutic plasma exchange
- viii. Chapman, C. (2014). The role of the specialist nurse.
- ix. Clark, W., F., et.al. (1983). Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. *Proc European Dialysis Transplant Association*, 20, p. 629 – 635.
- x. Coppo, P., et al. (2003). High – dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic – uremic syndrome. *Baltimore Medicine*, 82(1), p.27-38.
- xi. Corea, A.L., Smolka-Hill, S., Christensen, L.S., and Vogel, S.C. (2003). Monitoring and evaluation of the patient and the machine. In: Agraftotis, T.C., Syrgkanis, L.D., Ziropiannis, H.N. *Dialysis in clinical practice. The role of the healthcare team*. 6th edition. Athens, p. 147- 170
- xii. Daga Ruiz, D., et al. (2017). Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Medicina Intensiva*, 41(3), p. 174-187.
- xiii. Derksen, R., H., et al. (1988). Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Netherlands Journal Medicine*, 33, p. 168 – 177.
- xiv. Fernández-Zarzoso, M., Gómez-Seguí, I., & Javier de la Rubia (2019). Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfusion and Apheresis Science* 58, p. 247-253

- xv. Filipov, J., J., Zlatkov, B., K., & Dimitrov, E., P., (2018). Plasma Exchange in Clinical Practice. Plasma Medicine – Concepts and Clinical Applications ebook.
- xvi. Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., (2008). Advantages and limits of ADAMS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Blood Transfusion*, 6(3), p.127-135.
- xvii. French Cooperative Group (1985). A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: methodology and interim analysis. *Plasmapheresis Therapy Transfusion Technology*, 6, p. 535 –539.
- xviii. Furlan, M, et al. (1998). von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal Medicine*, 339, p. 1578 – 1584.
- xix. Garraud, O., (2019) Types of fresh plasma with focus on therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*. 58(3), p. 258-261.
- xx. Gerhardt, R., E., et al. (1992). Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *Journal of American Society of Nephrology*. 2(9), p.1455-1458.
- xxi. Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. (2015). The Role of Nurses in Therapeutic Plasma Exchange Procedure. 8(1), p. 194-200.
- xxii. Gerogianni, S., Panagiotou, M. (2014). The role of health professionals in apheresis. *Plasmapheresis*. Proceeding of 5th congress of the Greek society of haemapheresis
- xxiii. Gerogianni, S., Panagiotou, M., Grapsa, E. (2010). Plasmapheresis: treatment of choice for many diseases. *Proceedings of the 9th Conference for nephrology nurses*, p. 47.
- xxiv. Gertz, A., M., (2018). Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Mayo Clinic*, Rochester, MN, 132(13), p. 1379-1385.
- xxv. Gkogkolou, P., Ehrchen, J., & Goerge, T., (2017). Severe antiphospholipid antibody syndrome - response to plasmapheresis and rituximab *Journal of Dermatological Treatment*.28(6), p.564-566
- xxvi. Gomez, N.J. (2011). Nephrology nursing. Scope of practice. In: *Nephrology Nursing. Scope and standards of practice*. 7th ed, p. 1-13.
- xxvii. Granfortuna, J., (2019), The many faces of thrombotic microangiopathies, *Journal of Blood Disorders and Transfusion*, 10(2), p.422-433.
- xxviii. Greek Blood Use Manual. (2010). Optimal use of blood
- xxix. Guillevin, L, & Bussel, A., (2000). Indications of plasma exchanges in 2000. *Ann Med Interne (Paris)*, 151, p. 123 – 135.
- xxx. Gurland, H.J., et. al. (1984). A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *The International Journal of Artificial Organs*. 7(1), p.35-38.
- xxxi. Gilcher, R., O., (1986). Plasmapheresis Technology. *Sylvan N. Goldman Center, Oklahoma Blood Institute (Plasmapheresis Technology), Oklahoma City, Okla., USA. Vox Sang*. 51:suppl. 1, p. 35-39.
- xxxii. Harada, T., et. al. (1998).Therapeutic apheresis for renal diseases.*Journal of Therapeutic Apheresis*. 2(3), p. 193-198.
- xxxiii. Hersh – Rifkin, M., Stoner, M.H. (2003). The psychosocial implications of dialysis. In: *Agrafiotis, T.C., Syrganis, L.D., Ziogiannis, H.N. Dialysis in*

- clinical practice. The role of the healthcare team. 6th edition. Athens, p. 339-349
- xxxiv. Kaplan, A., (2008) Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum. American Journal of Kidney Diseases, 52(8), p.1180-1196.
- xxxv. Kelton, J., G., Neame, P., B., & Walker, I., (1979). Thrombotic thrombocytopenic purpura: mechanism for effectiveness of plasmapheresis. Clin Res, 27, p. 299A.
- xxxvi. Kokkinidi, E. (2011). The prevention of infection as an indicator of quality in nephrology nursing. Proceedings of the 22nd renal Workshop entitled 'Implementation of quality criteria in nephrology nursing', p. 69-87
- xxxvii. Kontouli, D. (2000). The role of research in the development of nursing practice. Problems and possibilities. Proceedings of the 4th congress for nephrology nurses, p. 150-156
- xxxviii. Kostenidou, M. (2001). Education as the key to the success of peritoneal dialysis. In: Thanou, I., Kostenidou, M. Proceedings of the 11th renal workshop entitled: 'Nursing interventions addressing phasing patient in extracorporeal clearance', p. 101-111
- xxxix. Kozek-Langenecker, S., et. al. (2011). Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate a systematic review. CriticalCareJournal, 15(5), p. R239.
- xl. Kritikaki, S. (2012). The necessity of implementing curriculum specialization renal nursing. Proceedings of the 23rd renal Workshop entitled 'organization and administration of dialysis units', p. 65-92.
- xli. Kyrimlidou, A. (2000). Organization and functioning of artificial kidney unit. Proceedings of 4th congress for nephrology nurses, p. 121-127.
- xlii. La Manna, G., & Donati, G., (2018). Coupled plasma filtration absorption: a multipurpose extracorporeal detoxification therapy. Blood Purification, 46(1), p.228- 238.
- xliii. Lewis E., J., et al. (1992). A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. New England Journal Medicine, 326, p. 1373 – 1379.
- xliv. Loukopoulou, H., Antoniadou, D. (2008). Hemophilia. Fundamentals providing nursing care to patients with haemophilia. Nursing, 47 (2), p. 181-192.
- xlv. Madore, F., (2002). Plasmapheresis: Technical aspects and indications. Critical Care Clinics.18(2), p.375-392.
- xlvi. McLeod, B., (2006). Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange .Best Practice & Research Clinical Haematology, 19(1), p.157-167.
- xlvii. Mokrzycki, M., & Balogun, R., (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. Journal of Clinical Apheresis, 26(5), p.243-248.
- xlviii. Mokrzycki, M. (1994). Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. American Journal of Kidney Diseases. 23(6), p.817-827.

- xlix. Moscovici, Y., & Furst, D., (2003). Plasmapheresis in rheumatic diseases in the 21st century. Take it or leave it?, *Current Opinion in Rheumatology*, 15(3), p.197-204.
 - I. Nephrology Nurse Profile. (2000) EDTNAERCA.
 - li. Nguyen, T., C., et. al. (2012). The role of plasmapheresis in critical illness, *Critical Care Clinician*, 28(3), p.453-468.
 - lii. Padmanabhan, A., 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. *Journal of Clinical Apheresis* 34(3), p.171-354.
 - liii. Passow, J., Pineda, A.A., Burgstaler, E. (1984). Responsibilities of the registered nurse in the apheresis laboratory. *Journal of Clinical Apheresis*, 2 (1), p. 1-6
 - liv. Patten, E. (1986). Therapeutic plasmapheresis and plasma exchange. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 23(2), p. 147-175.
 - lv. Pereira, A., et. al. (1996). Thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology*, 7(6), p.319-323.
 - lvi. Pham, P., H., & Schwartz, J., (2016). New apheresis indications in hematological disorders. *Transfusion medicine and immunohematology*, 23(6), p. 581-587
 - lvii. Ran, K.J., Hyde, C. (1999). Nephrology nursing practice: more than technical expertise. *EDTNA-ERCA J*, 25 (4), p. 4-7
 - lviii. Rock G., A., et al. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group. New England Journal Medicine* 325, p.393 – 397.
 - lix. Russi, G., Marson, P. (2011). Urgent plasma exchange: how, where and when. *Blood Transfus*, 9, p. 356-361
 - lx. Schroeder, J., O., Euler, H., H., Loﬄler H., (1987). Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med*, 107, p.344 –346.
 - lxi. Shaz, H., B., et al. (2007). Category IV Indications for Therapeutic Apheresis—ASFA Fourth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 22, p. 176–180.
 - lxii. Shumak, K., H., & Rock, G., A., (1984). Therapeutic plasma exchange. *New England Journal Medicine* 310, p. 762 – 771.
 - lxiii. Schwartz, J., 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. *Journal of Clinical Apheresis* 34(3), p.149-162.
 - lxiv. Stoner, M.H. (2003). The dialysis group. In: Agrafiotis, T.C., Syrganis, L.D., Ziropiannis, H.N. *Dialysis in clinical practice. The role of the healthcare team.* 6th edition. Athens, p. 15- 25.
 - lxv. Taleghani, M., B., & Buser, A., (2019). Therapeutic Apheresis. *Transfusion Medicine and Hematology*, 46 p. 391–392

- lxvi. Tanabe, K., (2007). Double – Filtration Plasmapheresis. *Journal of Transplantation*. 84(12S), p.S30-S32.
- lxvii. Tiwari, K., A., et al. (2016). Change in Therapeutic Apheresis Practices: Role of Continuing Medical Education (CME). *Journal of Clinical Apheresis* 31, p. 16–21.
- lxviii. Wallace, D.J. (1999). Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus*, 8, (3) p.174–180.
- lxix. Wallace D., J., et al. (1998). Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *Journal of Clinical Apheresis* 13, p. 163 – 166.
- lxx. Williams, M.E., & Balogun, R.A. (2014). Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 9(9), p. 181-190.
- lxxi. Winters, J.. (2012). Plasma exchange, concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*, p. 7-12.
- lxxii. Winters, J., (2011). Apheresis Medicine State of the Art in 2010: American Society for Apheresis Fifth Special Edition of the *Journal of Clinical Apheresis*. *Journal of Clinical Apheresis* 26, p. 239–242.

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

- i. Μελέτης, Ι., (επιμέλεια-μετάφραση) (2002). Oxford Εγχειρίδιο κλινικής αιματολογίας. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 530-532, 538-541, 604-607.
- ii. Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., (2006). Ρευματολογικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση. Νοσοκομειακά Χρονικά. 68(1-4), σελ. 13-17.
- iii. Πάγκαλης, Α., Γ., (2008). Αιματολογία στην κλινική πράξη. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 1086-1096.
- iv. Παγώνη, Μ., & Γιγάντες Σ., (2006). Αιματολογικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση. Νοσοκομειακά Χρονικά. 68(1-4), σελ. 6-12.
- v. Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, Α., & Μπόλλας, Γ., (2005). Αιμοδοσία. Αθήνα: Εκδόσεις Νέων Τεχνολογιών, σελ. 41-43.
- vi. Mulroney, E., S., & Myers, K., A., (επιμέλεια Ανωγειανάκης, Γ., Παπαδημητρίου, Ε., & Χανιώτης, Δ.) (2009). Βασικές αρχές φυσιολογίας του ανθρώπου. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 447-462.
- vii. Vander, A., et al. (επιμέλεια Γελαδάς, Ν., & Τσακόπουλος, Μ.) (2011). Φυσιολογία του ανθρώπου. Μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού (Τόμος β', έκδοση 8^η). Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 512-523.