



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ενδείξεις και αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης»

Ασημίνα Πολύζου

Νοσηλεύτρια Τ.Ε. – Μ.Ε.Θ. Γ.Ν.Α. Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ
Δεκέμβριος 2021

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

Υπογραφή:

ΑΣΗΜΙΝΑ ΠΟΛΥΖΟΥ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1 ^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Ιωάννης Στεφανίδης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
--	--

2 ^{ος} Εξεταστής (Σύμβουλος)	Ελευθεριάδης Θεόδωρος Αν. καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
--	--

3 ^{ος} Εξεταστής (Μέλος)	Λιακόπουλος Βασίλειος Αν. καθηγητής Νεφρολογίας ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
--------------------------------------	---

«Ενδείξεις και αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης»

ΑΣΗΜΙΝΑ ΠΟΛΥΖΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)

Ιωάννης Στεφανίδης
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής
(Σύμβουλος)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος
Αν. καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής
(Μέλος)

Λιακόπουλος Βασίλειος
Αν. καθηγητής Νεφρολογίας ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει την εξωσωματική αφαίρεση, επιστροφή ή ανταλλαγή πλάσματος ή συστατικών του αίματος. Ο υποκείμενος μηχανισμός αυτής της διαδικασίας επιτυγχάνεται είτε με φυγοκέντρηση ή με διήθηση χρησιμοποιώντας ημιπερατές μεμβράνες. Η εν λόγω παρέμβαση έχει ως αποτέλεσμα ένα διηθημένο προϊόν πλάσματος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών ασθενειών. Η Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης δημοσιεύει σε τακτική βάση τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές, για να βοηθήσει τους ασθενείς και τους ιατρούς στην αξιολόγηση της θεραπευτικής αφαίρεσης. Δεδομένου ότι η πλασμαφαίρεση είναι μία από τις πιο συνηθισμένες θεραπευτικές διαδικασίες αφαίρεσης, στόχος της παρουσίας εργασίας είναι ο προσδιορισμός των ενδείξεων και των αντενδείξεων της πλασμαφαίρεσης, καθώς και η περιγραφή του εξοπλισμού, των βασικών μεθόδων διαχωρισμού, του προσωπικού, της προετοιμασίας των ασθενών, της τεχνικής και των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή την τεχνική.

Λέξεις – κλειδιά: πλασμαφαίρεση, ανταλλαγή πλάσματος, ενδείξεις, αντενδείξεις, διήθηση, φυγοκέντρηση, νόσοι



UNIVERSITY OF THESSALY



SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE

MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

«**Indications and contraindication of plasmapheresis**»

Asimina Polizou

Three-member examination committee

- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology-Nephrology. University of Thessaly, Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology. University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology. AHEPA University Hospital of Thessaloniki

Larisa, December, 2021

Abstract

Plasmapheresis is a therapeutic intervention that involves the extracorporeal removal, return or exchange of plasma or blood components. The underlying mechanism of this process is achieved by either centrifugation or filtration using semipermeable membranes. This intervention results in a filtered plasma product that can be used to treat many diseases. The American Removal Society regularly publishes documented guidelines, to assist patients and physicians in evaluating therapeutic removal. As plasmapheresis is one of the most common therapeutic removal procedures, the aim of the present thesis is to determine the indications and contraindication of plasmapheresis, as well as to describe the equipment, the basic methods of separation, the personnel, the preparation of the patients, the technique and the complications associated with this technique.

Keywords: plasmapheresis, plasma exchange, indications, contraindications, filtration, centrifugation, diseases

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην νεφρολογική φροντίδα» του Τμήματος Ιατρικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και επιβλέποντα την παρούσα διπλωματική εργασία, κο Ιωάννη Στεφανίδη.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους.

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Μεταβολές στον όγκο του αίματος στην πλασμαφαίρεση με λευκωματίνη ως υγρό αντικατάστασης, χρησιμοποιώντας οθόνη παρακολούθησης του όγκου. Έναρξη πλασμαφαίρεσης σε ασθενή με μυασθενική κρίση και αντικατάσταση με διάλυμα 5% λευκωματίνης. Παρατηρείται απότομη πτώση του όγκου αίματος (περίπου 10%), που πιθανώς μεσολαβείται από τη μεταφορά υγρών από των αγγειακό χώρο στον διάμεσο χώρο λόγω της πτώση της οσμωτικής πίεσης του κολλοειδούς..... 53

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των υγρών αντικατάστασης.....	12
Πίνακας 2: Ενδείξεις ASFA Κατηγορίας I και II για θεραπευτική πλασμαφαίρεση	18
Πίνακας 2: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης.....	47
Πίνακας 3: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης.....	47

Πίνακας συντομογραφιών

AA	Aplastic Anemia
Ab	Antibodies
AbMR	Antibody – Mediated Rejection
ACE	Angiotensin – Converting Enzyme
ADEM	Acute Disseminated Encephalomyelitis
Ag	Antigens
AIHA	AutoImmune Hemolytic Anemia
AKI	Acute Kidney Injury
ALF	Acute Liver Failure
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
ANCA	Anti – Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA
ANO	Acute Neuromyelitis Optica
anti – GBM	anti – Glomerular Basement Membrane
apo – B	apolipoprotein – B
APS	AntiPhospholipid Syndrome
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ASFA	American Society of Apheresis
AT – III	AntiThrombin III
BOS	Bronchiolitis Obliterans Syndrome
CAD	Cold Agglutinin Disease
CAPS	Catastrophic APS
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
DM	Diabetes Mellitus
ECP	ExtraCorporeal Photopheresis
FFP	Fresh Frozen Plasma

FH	Familial Hypercholesterolemia
FSGS	Focal Segmental Glomerular Sclerosis
GBM	Glomerular Basement Membrane
GBS	Guillain – Barre Syndrome
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft Versus Host Disease
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HELP	Heparin Extracorporeal LDL Precipitation
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPC	Hematopoietic Progenitor Cell
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
HSP	Henoch – Schönlein Purpura
HUS	Hemolytic – Uremic Syndrome
IA	ImmunoAdsorbtion
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IDC	Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
Ig	Immunoglobulins
IgAN	IgA – Nephropathy
IVG	Intravenous Immunoglobulin Therapy
KT	Kidney Transplantation
LDL	Low Density Lipoprotein
LEMS	Lambert – Eaton Myasthenic Syndrome
LMWH	Low – Molecular Weight Heparins
LN	Lupus Nephropathy
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MCD	Minimal Change Disease
MN	Membranous Nephropathy

MPA	Microscopic PolyAngiitis
MPGN	MembranoProliferative GlomeruloNephritis
NMDA	N – methyl – D – aspartate
PAN	PolyArteritis Nodosa
PLTs	Platelets
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
PRCA	Pure Red Cell Aplasia
PSGN	Post – Streptococcal Glomerulonephritis
PT	Prothrombin Time
PV	Pemphigus Vulgaris
RBCs	Red Blood Cells
RCTs	Randomized Controlled Trials
RPGN	Rapidly Progressive Glomerulonephritis
SA	Systemic Amyloidosis
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
TA	Therapeutic Apheresis
TBV	Total Body Volume
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis
TMAAs	Thrombotic MicroAngiopathies
TPE	Therapeutic Plasma Exchange
TRALI	Transfusion – Related Acute Lung Injury
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
VLDL	Very – Low Density Lipoprotein
WBCs	White Blood Cells
WG	Wegener’sGlanulmatosis
MEΘ	Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract.....	vii
Ευχαριστίες.....	viii
Κατάλογος Εικόνων	ix
Κατάλογος Πινάκων	ix
Πίνακας συντομογραφιών	x
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 2: Βασικά στοιχεία της πλασμαφαίρεσης.....	3
2.1 Ιστορική αναδρομή της πλασμαφαίρεσης	3
2.2 Ορισμός της πλασμαφαίρεσης	4
2.3 Μέθοδοι διαχωρισμού στην πλασμαφαίρεση	5
2.3.1 Φυγοκεντρικός διαχωρισμός.....	5
2.3.2 Διαχωρισμός μέσω διήθησης.....	6
2.3.3 Εκλεκτικές τεχνικές διαχωρισμού.....	7
2.4 Αγγειακή πρόσβαση	9
2.5 Αντιπηκτική αγωγή	10
2.6 Υγρά αντικατάστασης	11
2.7 Προσωπικό.....	13
2.8 Προετοιμασία του ασθενή	13
2.9 Τεχνική της πλασμοφαίρεσης.....	13
2.9.1 Όγκος συνεδρίας.....	13
2.9.2 Συχνότητα συνεδριών	14
2.9.3 Μηχανισμός δράσης.....	14
2.9.4 Βήματα τεχνικής	14
2.10 Κλινική σημασία της πλασμαφαίρεσης	15
Κεφάλαιο 3: Ενδείξεις της πλασμαφαίρεσης.....	16
3.1 Ταξινόμηση κλινικών ενδείξεων πλασμαφαίρεσης.....	16
3.2 Κλινικές ενδείξεις: νεφρικές παθήσεις.....	18
3.2.1 Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα.....	18
3.2.2 Σχετιζόμενη με λοίμωξη σπειραματική νόσος.....	20
3.2.3 Μεμβrano – πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα.....	21

3.2.4	Νόσος των ελάχιστων αλλοιώσεων και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.....	22
3.2.5	Μεμβρανώδης νεφροπάθεια.....	23
3.2.6	Νεφροπάθεια που μεσολαβείται από IgA – πορφύρα Henoch – Schonlein	23
3.2.7	Νεφροπάθεια του λύκου	24
3.2.8	Συστημική αμυλοείδωση	24
3.2.9	Μεταμόσχευση νεφρού.....	24
3.3	Κλινικές ενδείξεις: αιματολογικές παθήσεις	26
3.3.1	Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες	26
3.3.2	Πολλαπλό μυέλωμα	28
3.3.3	Μακροσφαιριναιμία Waldenström	28
3.3.4	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.....	28
3.3.5	Απλαστική αναιμία	29
3.3.6	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.....	30
3.4	Κλινικές ενδείξεις: νευρολογικές παθήσεις	31
3.4.1	Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας I.....	31
3.4.2	Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας II	31
3.4.3	Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας III	32
3.4.4	Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας IV	32
3.5	Κλινικές ενδείξεις: ρευματολογικές παθήσεις.....	32
3.5.1	Συστημικός ερυθματώδης λύκος	32
3.5.2	Αντιψωφολιπιδικό σύνδρομο.....	33
3.5.3	Σκληρόδερμα	34
3.5.4	Οζώδης πολυαρτηρίτιδα	34
3.6	Κλινικές ενδείξεις: ενδοκρινολογικές και μεταβολικές παθήσεις.....	35
3.6.1	Θυρεοειδική καταγίδα.....	35
3.6.2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I.....	35
3.6.3	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	35
3.6.4	Νόσος του Wilson.....	36
3.7	Κλινικές ενδείξεις: καρδιολογικές και πνευμονολογικές παθήσεις	37
3.7.1	Απόρριψη πνευμονικού αλλομοσχεύματος.....	37
3.7.2	Μεταμόσχευση καρδιακού αλλομοσχεύματος.....	38
3.7.3	Ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	38
3.8	Κλινικές ενδείξεις: δερματολογικές παθήσεις.....	39

3.8.1 Pemphigus vulgaris	39
3.8.2 Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	39
3.8.3 Psoriasisvulgaris	40
3.9 Κλινικές ενδείξεις: γαστρεντερολογικές παθήσεις.....	40
3.9.1 Οξεία ηπατική ανεπάρκεια.....	40
3.9.2 Μεταμόσχευση ήπατος	41
3.9.3 Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	42
3.10 Κλινικές ενδείξεις: σήψη και δηλητηρίαση.....	42
3.10.1 Σήψη.....	42
3.10.2 Εξωγενείς δηλητηριάσεις.....	42
3.11 Κλινικές ενδείξεις: ογκολογία	43
3.11.1 Αιματολογικές κακοήθειες.....	43
3.11.2 Συμπαγείς όγκοι.....	44
Κεφάλαιο 4: Αντενδείξεις και επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης.....	45
4.1 Αντενδείξεις της πλασμαφαίρεσης	45
4.2 Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης	45
4.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υπασβεστιαμία.....	48
4.2.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές	49
4.2.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών αντικατάστασης	51
4.2.4 Κίνδυνος μόλυνσης.....	51
4.2.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με την μετάγγιση	52
4.2.6 Υπόταση.....	52
4.2.7 Άλλες επιπλοκές.....	54
Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις.....	56

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η αφαίρεση είναι μία διαδικασία που εκτελείται κυρίως από μία αυτοματοποιημένη συσκευή, στην οποία το ολικό αίμα αφαιρείται από έναν ασθενή και διαχωρίζεται στα επιμέρους συστατικά του (ερυθρά αιμοσφαίρια [RedBloodCells, RBCs], λευκά αιμοσφαίρια [WhiteBloodCells, WBCs], αιμοπετάλια [Platelets, PLTs], και πλάσμα) εξωσωματικά, επιτρέποντας στα επιθυμητά συστατικά του αίματος να αφαιρεθούν, ενώ τα υπολειπόμενα να εγχυθούν ξανά στον ασθενή με ή χωρίς τη χρήση υγρού (ων) αντικατάστασης (PhamandSchwartz, 2015; PhamandSchwartz, 2016). Η αφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για τη συλλογή προϊόντος (ων) αίματος, ή για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι θεραπευτικές διαδικασίες περιλαμβάνουν συνήθως την θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TherapeuticPlasmaExchange, TPE) και την ανταλλαγή RBCs με ή χωρίς εξάντληση, επιπρόσθετα σε πιο εξειδικευμένες διαδικασίες, όπως η LDL αφαίρεση και η εξωσωματική φωταφαίρεση (ExtraCorporealPhotopheresis, ECP) (Phametal., 2019).

Η πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει την εξωσωματική αφαίρεση, επιστροφή ή ανταλλαγή πλάσματος ή συστατικών του αίματος (Kaplan, 2008; Schwartzetal., 2016). Ο υποκείμενος μηχανισμός αυτής της διαδικασίας επιτυγχάνεται είτε με φυγοκέντρηση είτε με διήθηση χρησιμοποιώντας ημιπερατές μεμβράνες. Ενώ η φυγοκέντρηση βασίζεται στην αρχή του διαχωρισμού χρησιμοποιώντας διαφορετικά ειδικά μοριακά βάρη των διαφόρων συστατικών του αίματος, ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω μεμβρανών επιτυγχάνεται μέσω διήθησης των συστατικών του αίματος βάσει του μεγέθους των σωματιδίων τους (Gerhardtetal., 1992; SiamiandSiami, 2001).

Η προτιμώμενη μέθοδος πλασμαφαίρεσης στα περισσότερα κέντρα, παγκοσμίως, είναι η αυτοματοποιημένη τεχνολογία φυγοκέντρησης. Ωστόσο, σε ορισμένα νοσοκομεία και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται με διαχωρισμό του πλάσματος μέσω μεμβράνης. Στην πλασμαφαίρεση με τη χρήση φυγοκέντρησης, το διηθημένο πλάσμα απορρίπτεται, και τα ερυθροκύτταρα μαζί με το υγρό αντικατάστασης (πλάσμα δότη ή κολλοειδές διάλυμα) επιστρέφονται στον ασθενή. Ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω της μεμβράνης επιτρέπει την εκλεκτική αφαίρεση ανεπιθύμητων μακρομορίων, ενώ το διηθημένο,

επεξεργασμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή, εξαλείφοντας την ανάγκη χορήγησης υγρών αντικατάστασης (SergentandAshurst, 2021).

Επί του παρόντος, για την υποβοήθηση των ασθενών και των ιατρών στην αξιολόγηση της χρησιμότητας της αφαίρεσης ως τρόπο θεραπείας, η Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης (AmericanSocietyofApheresis, ASFA) δημοσιεύει σε τακτική βάση ενημερωμένες και τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Επί του παρόντος, η πιο πρόσφατη δημοσιευμένη έκδοση εξετάζει στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση της αφαίρεση για τη θεραπεία 87 ασθενειών με / για 179 ενδείξεις (Schwartzetal., 2016). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, οι συγγραφείς των κατευθυντήριων γραμμών συνήθως απευθύνονταν μόνο σε ενδείξεις για τις οποίες υπήρχαν επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να διαψεύδουν τη χρήση της θεραπευτικής αφαίρεσης (TherapeuticApheresis, TA). Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιέχουν όλες τις ασθένειες που έχουν αντιμετωπιστεί ποτέ με θεραπευτική αφαίρεση και έχουν αναφερθεί στην ιατρική βιβλιογραφία, ή όλες τις ασθένειες που μπορεί να αντιμετωπιστούν υποθετικά με θεραπευτική αφαίρεση (Phametal., 2019).

Δεδομένου ότι η πλασμαφαίρεση είναι μία από τις πιο κοινές διαδικασίες της θεραπευτικής αφαίρεσης που εκτελούνται παγκοσμίως, στην παρούσα εργασία, θα συζητηθούν οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις, καθώς και θα περιγραφούν ο εξοπλισμός, οι βασικές μέθοδοι διαχωρισμού, η προετοιμασία των ασθενών, η τεχνική και οι επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης.

Κεφάλαιο 2: Βασικά στοιχεία της πλασμαφαίρεσης

2.1 Ιστορική αναδρομή της πλασμαφαίρεσης

Το 1914 οι Abell, Rowntree και Turner ανέφεραν την πρώτη περιγραφή ενός ζωικού μοντέλου χειροκίνητης αφαίρεσης πλάσματος με επιστροφή αιμοσφαιρίων, την οποία ονόμασαν πλασμαφαίρεση (Abell et al., 1914). Αυτή η τεχνική χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για θεραπευτικούς σκοπούς, με επιτυχία, το 1952 σε ασθενή με σύνδρομο υπεριξώδους που οφειλόταν σε μακροσφαιριναιμία Waldenström (Adam et al., 1952). Η έλευση του πρώτου διαχωριστή κυττάρων συνεχούς ροής ώθησε περισσότερο το ευρύ ενδιαφέρον για την κλινική εφαρμογή του (Friedrich et al., 1965). Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν αυτοματοποιημένοι διαχωριστές κυττάρων για την συλλογή κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων από μεμονωμένους δότες για την υποστήριξη ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με καρκίνο. Ωστόσο, κατά το χρονικό διάστημα 1975 – 1977 πραγματοποιήθηκε η χρήση αυτόματης ανταλλαγής πλάσματος ως θεραπευτική μέθοδος στο σύνδρομο Goodpasture, την μυασθένεια gravis και τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP) (Bukowski et al., 1977; Jones et al., 1976; Lockwood et al., 1975). Σε αυτές τις διαταραχές, η ανταλλαγή πλάσματος θεωρήθηκε ότι αφαιρούσε ένα φερόμενο ως παθογόνο αντίσωμα και, στην περίπτωση της TTP, αντικαθιστούσε μια ουσία που έκλειπε (Bukowski et al., 1977; Furlan et al., 1998; Jones et al., 1976; Lockwood et al., 1975; Tsai and Lian, 1998). Η έννοια της αφαίρεσης μιας παθογόνου ουσίας από έναν άρρωστο ασθενή ξεκίνησε από το στο 1000 χρόνια π.Χ. και την αφαίμαξη (van Telling, 2010). Η πρακτική της αφαίμαξης προήλθε από θρησκευτικές τελετές και τελετές μαγείας, καθώς η ασθένεια θεωρούνταν ότι οφείλεται σε υπερφυσικά αίτια. Μάγισσες, γιατροί και ιερείς κλήθηκαν να ξορκίσουν τα κακά πνεύματα και τους χυμούς του ανθρώπινου σώματος «καθαρίζοντάς» τους με αφαίμαξη για την απομάκρυνση των τοξινών και της περίσσειας υγρών αποκαθιστώντας την ισορροπία των τεσσάρων χυμών του σώματος (Thomas, 2014; van Telling, 2010).

Μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση της αφαίρεσης, το 1993, από τον Robinson υποδεικνύει ότι, μετά τις αρχικές επιτυχημένες ανέκδοτες αναφορές θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος που δοκιμάστηκαν σε πάνω από 90 διαφορετικές ασθένειες, «σχεδόν όλες οι διαταραχές είχαν ένα ανοσολογικό συστατικό» (Robinson, 1993). Επίσης, δείχθηκε ότι, ερευνητικές μελέτες που χρησιμοποιούσαν τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου έχουν πλέον καθορίσει ορισμένες από τις

κατηγορίες ασθενειών. Χωρίς αμφιβολία, έχει σημειωθεί σαφής πρόοδος σε μετρίου – μεγέθους παράλληλες και διασταυρούμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου σε TTP, χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain – Barre, συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, πολλαπλή σκλήρυνση και μυέλωμα με νεφρική προσβολή (ClarkandHuang, 2019). HASFA δημοσίευσε πρόσφατα τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση της θεραπευτικής αφαίρεσης. Κατά τη διάρκεια της διετής προετοιμασίας αυτού του εγγράφου, των 191 σελίδων, επανεξετάστηκαν 87 οντότητες ασθενειών, οι οποίες ταξινομούνται τόσο σε κατηγορίες (I – IV) που περιγράφουν την συναινετική γνώμη των κριτικών όσο και σε βαθμούς συστάσεων (1A, B, C 2A, B, C) για την εκτίμηση των στοιχείων (Schwartzetal., 2016). Έχει επίσης έναν διακριτό πίνακα που συνοψίζει τις 5 ασθένειες, για τις οποίες τα δημοσιευμένα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η αφαίρεση είναι αναποτελεσματική ή επιβλαβής (ClarkandHuang, 2019).

2.2 Ορισμός της πλασμαφαίρεσης

Οι όροι θεραπευτική αφαίρεση, πλασμαφαίρεση και ανταλλαγή πλάσματος χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά, αλλά στην πραγματικότητα αναφέρονται σε διαφορετικές διαδικασίες. Η αφαίρεση είναι μία εξωσωματική ιατρική τεχνολογία κατά την οποία το αίμα του ασθενούς διαπερνά από μία συσκευή, η οποία διαχωρίζει ένα συγκεκριμένο συστατικό του αίματος και επιστρέφει το υπόλοιπο στην κυκλοφορία. Η λευκαφαίρεση περιγράφει επίσης διαδικασίες αφαίρεσης κατά τις οποίες τα λευκά αιμοσφαίρια απομονώνονται και διατηρούνται. Ως άλλο παράδειγμα, η συλλογή περιφερικών βλαστικών κυττάρων, που πραγματοποιείται για την προετοιμασία της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών, περιλαμβάνει μία διαδικασία αφαίρεσης κατά την οποία τα βλαστοκύτταρα απομονώνονται και διατηρούνται. Τέλος, η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται γενικά για την απομάκρυνση και την απόρριψη επιβλαβών ουσιών που έχουν συσσωρευθεί στο πλάσμα (HealthNet, 2019).

Στην πλασμαφαίρεση, το πλάσμα διαχωρίζεται από το ολικό αίμα και υποβάλλεται σε επεξεργασία για την εκλεκτική εξάλειψη μερικών από τα συστατικά του. Μετά την επεξεργασία, το πλάσμα επανεγχέεται στον ασθενή. Η ανταλλαγή πλάσματος ορίζεται ως η διαδικασία κατά την οποία το πλάσμα διαχωρίζεται από το αίμα και αντικαθίσταται από υγρό αντικατάστασης όπως λευκωματίνη ή κατεψυγμένο πλάσμα έπειτα από δωρεά από ένα υγιές άτομο. Στην κλινική

πράξη, οι όροι πλασμαφαίρεση και ανταλλαγή πλάσματος χρησιμοποιούνται συνώνυμα, αν και στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, το πλάσμα διαχωρίζεται από το ολικό αίμα αποβάλλεται και αντικαθίσταται με τον ίδιο όγκο άλλων διαλυμάτων (DagaRuizetal., 2017). Η πλασμαφαίρεση και η ανταλλαγή πλάσματος είναι ουσιαστικά συμπτωματικές θεραπείες, καθώς δεν απομακρύνουν την πηγή των παθογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, η επιτυχίας τους εξαρτάται από την προσβασιμότητα των παθογόνων ουσιών μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και του ρυθμού παραγωγής και μεταφοράς τους στα συστατικά του πλάσματος (HealthNet, 2019).

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η πλασμαφαίρεση ασκεί το θεραπευτικό της αποτέλεσμα δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και φαίνεται πιθανό ότι η πλασμαφαίρεση λειτουργεί με την εξάλειψη των παθολογικών ουσιών από το πλάσμα ή την μείωση της συγκέντρωσή τους. Αυτές οι επιβλαβείς ουσίες μπορεί να περιλαμβάνουν αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, μονοκλωνικές πρωτεΐνες, κρυσφαιρίνες, συστατικά του συμπληρώματος, λιποπρωτεΐνες, τοξίνες που συνδέονται με πρωτεΐνες και άλλες άγνωστες ουσίες (DagaDagaRuizetal., 2017).

2.3 Μέθοδοι διαχωρισμού στην πλασμαφαίρεση

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό του πλάσματος από το ολικό αίμα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μεθόδους φυγοκέντρωσης και μεθόδους διήθησης.

2.3.1 Φυγοκεντρικός διαχωρισμός

Η φυγοκέντρωση είναι η παλαιότερη μέθοδος, που βασίζεται στον διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων του αίματος από το πλάσμα μέσω ταχείας περιστροφής, κατά την οποία η φυγόκεντρος δύναμη διαχωρίζει τα διάφορα συστατικά ανάλογα με την πυκνότητα, το μέγεθος και το μοριακό τους βάρος (DagaDagaRuizetal., 2017). Ειδικότερα, ο διαχωριστής αποτελεί έναν αναλώσιμο περιστρεφόμενο θάλαμο, όπου τοποθετείται το ολικό αίμα και με τη βοήθεια της φυγόκεντρος δύναμης διαχωρίζονται τα κύτταρα του αίματος από το πλάσμα. Έπειτα, τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος αντλούνται πίσω στην κυκλοφορία του ασθενή, ενώ το πλάσμα

διαχωρίζεται και απομονώνεται σε αποστειρωμένους σάκους. Η διαδικασία μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα ή κατά διαστήματα. Συνήθως, η αιματική ροή κυμαίνεται από 90 έως 150 ml / min (Filipovetal., 2018).

Η μέθοδος του φυγοκεντρικού διαχωρισμού έχει το πλεονέκτημα ότι δεν υπάρχει ανώτατο όριο μοριακού βάρους των ουσιών που πρόκειται να διαχωριστούν. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά δυνατή την πραγματοποίηση κυτταραφαίρεσης, στην οποία τα κύτταρα ενδιαφέροντος μπορούν να αφαιρεθούν για θεραπευτικούς σκοπούς ή για μεταγενέστερες δωρεές (DagaDagaRuizetal., 2017). Το κύριο μειονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο είναι η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (η οποία μπορεί να αγγίξει έως και το 50%) και του επακόλουθου κινδύνου θρομβοπενίας (LevyandPusey, 2007; DagaDagaRuizetal., 2017). Επιπλέον, απαιτεί χρήση αντιπηκτικού με κιτρικό άλας, που μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία. Η φυγοκέντρωση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται από τις τράπεζες αίματος, εντούτοις απαιτεί εξελιγμένο – δύσκολο στη μεταφορά – εξοπλισμό που περιορίζει τη χρήση του στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε περιβάλλοντα κρίσιμης περίθαλψης (DagaDagaRuizetal., 2017).

2.3.2 Διαχωρισμός μέσω διήθησης

Κατά τη διήθηση, τα κυτταρικά συστατικά του αίματος διαχωρίζονται από το πλάσμα μέσω διέλευσης του ολικού αίματος από ένα πολύ διαπερατό κοίλο – ινώδες μεμβρανικό φίλτρο με μεγάλους πόρους (διαμέτρου 0.2 – 0.7 μm), το οποίο εκχυλίζει μόρια με μοριακό βάρος έως 3 εκατομμύρια Da. Ο μηχανισμός διαχωρισμού συνίσταται στην άσκηση πίεσης για τη μεταφορά του ολικού αίματος μέσω μίας συνθετικής μεμβράνης που είναι ιδιαίτερα διαπερατή λόγω του μεγάλου μεγέθους των πόρων της, το διαχωρισμό του πλάσματος από τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, και την επιστροφή των τελευταίων στην κυκλοφορία του ασθενούς (Filipovetal., 2018; DagaDagaRuizetal., 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι, όλες οι ανοσοσφαιρίνες καθαρίζονται αποτελεσματικά με αυτή τη μέθοδο. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της είναι φτωχότερη σε ανοσοποιητικά συμπλέγματα και κρυσφαιρίνες (Filipovetal., 2018). Η μεμβράνη διήθησης είναι το κεντρικό στοιχείο ενός εξωσωματικού κυκλώματος, παρόμοιο με αυτά που χρησιμοποιούνται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για άλλες θεραπείες κάθαρσης, όπως η συνεχής θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (ContinuousRenalReplacementTherapy, CRRT) ή

η εξωσωματική διάλυση λευκωματίνης με το μοριακό προσροφητικό σύστημα ανακυκλοφορίας (MolecularAdsorbentRecirculatingSystem, MARS®). Αυτή η προσέγγιση απαιτεί την τοποθέτηση φλεβοκεντρικού καθετήρα και αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (DagaDagaRuizetal., 2017).

Το κύριο πλεονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με διήθηση έναντι της πλασμαφαίρεσης με την τεχνολογία της φυγοκέντρωσης είναι ότι το επεξεργασμένο πλάσμα που αφαιρείται με υπερδιήθηση μπορεί να επιστραφεί στον ασθενή εξαλείφοντας την ανάγκη για αντικατάσταση υγρών ή κολλοειδών (Kaplan, 2008). Επίσης, μεταξύ των πλεονεκτημάτων της διήθησης συγκαταλέγονται ο χαμηλός κίνδυνος θρομβοπενίας (μικρός κίνδυνος μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων) και η δυνατότητα αποβολής περισσότερου πλάσματος σε λιγότερο χρόνο. Τέλος, αυτή η προσέγγιση επιτρέπει επίσης τη διπλή διήθηση ή έναν καταρράκτη διήθησης κατά τον οποίο το πρώτο φίλτρο διαχωρίζει το πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του περνάει από ένα δεύτερο φίλτρο που έχει την ικανότητα εκλεκτικού διαχωρισμού ορισμένων μορίων μέσω διήθησης ή προσρόφησης (DagaDagaRuizetal., 2017). Εντούτοις, ένα σημαντικό μειονέκτημα της τεχνικής είναι ο κίνδυνος αιμόλυσης, ειδικά εάν χρησιμοποιείται υψηλή αιματική ροή (φυσιολογικές τιμές για τη μέθοδο είναι 90 – 200 ml / min) (Filipovetal., 2018).

2.3.3 Εκλεκτικές τεχνικές διαχωρισμού

Οι προαναφερθείσες τεχνικές διαχωρισμού πλάσματος διαχωρίζουν και απομακρύνουν το πλάσμα από το ολικό αίμα, προκαλώντας απώλεια φυσιολογικών πρωτεϊνών, ιδιαίτερα παραγόντων πήξης και λευκωματίνης. Προκειμένου να μειωθεί η απώλεια πρωτεϊνών, εισήχθησαν εκλεκτικές τεχνικές πλασμαφαίρεσης στην κλινική πράξη (Filipovetal., 2018).

2.3.3.1 Πλασμαφαίρεση καταρράκτη ή διπλής διήθησης

Ο καταρράκτης ή διπλή διήθηση είναι μία ημι – εκλεκτική τεχνική διαχωρισμού, κατά την οποία μετά τον αρχικό διαχωρισμό του πλάσματος από τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, πραγματοποιείται επιπρόσθετη διήθηση του πλάσματος μέσω ινωδών πόρων διαφορετικής διαμέτρου, με στόχο τη διήθηση των κλασμάτων των πρωτεϊνών – στόχου και την άντληση του υπολειπόμενου όγκου πίσω στην κυκλοφορία του ασθενή. Αυτή η τεχνική επιδεικνύει έως και

70% μείωση της απώλειας λευκωματίνης μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας (Bambaueretal., 2013).

2.3.3.2 Κρυοδιήθηση

Η μέθοδος της κρυοδιήθησης χρησιμοποιείται σε διάφορες ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος για την απομάκρυνση των κρυσφαιρινών. Κατά την έναρξη της διαδικασίας, το πλάσμα αρχικά διηθείται και έπειτα ψύχεται στους 4°C. Η ψύξη προκαλεί καθίζηση των κρυσφαιρινών, με αποτέλεσμα την αδυναμία διήθησής τους στη δεύτερη μεμβράνη. Στη συνέχεια, το ψυγμένο πλάσμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία του σώματος και επιστρέφει στον ασθενή (Filipovetal., 2018).

2.3.3.3 Θερμοδιήθηση

Ομοίως με την τεχνική της κρυοδιήθησης, το πλάσμα διαχωρίζεται από το ολικό αίμα και στη συνέχεια, πριν από την εκλεκτική διήθηση, θερμαίνεται στους 40°C, με αποτέλεσμα την συσσωμάτωση των μορίων πολύ – χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Very – LowDensityLipoprotein, VLDL) και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LowDensityLipoprotein, LDL). Στη συνέχεια, πραγματοποιείται δεύτερη διήθηση και το διηθημένο πλάσμα επανεισάγεται στην κυκλοφορία του ασθενούς. Αυτή η μέθοδος δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω των ελλειπών στοιχείων σχετικά με τις αλλαγές που προκαλούνται στα μεγάλου μοριακού – βάρους συστατικά του αίματος αφού εκτεθούν σε υψηλότερες θερμοκρασίες (Bambaueretal., 2013).

2.3.3.4 Μη – εκλεκτική προσρόφηση

Η μη – εκλεκτική προσρόφηση χρησιμοποιεί ξυλάνθρακα ή ρητίνες ανταλλαγής ιόντων για την απομάκρυνση εξωγενών ή ενδογενών τοξινών από το αίμα (αιμοδιήθηση) ή από το διηθημένο πλάσμα (πλασματοδιήθηση). Αυτές οι μέθοδοι ενδείκνυται συχνότερα για δηλητηριάσεις από εξωγενείς αιτίες. Υπάρχουν αναφορές ότι η αιμοδιήθηση είναι πιο αποτελεσματική στη σήψη, το σηπτικό σοκ και τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Terayamaetal., 2017). Επί του παρόντος, η πλασματοδιήθηση κερδίζει έδαφος έναντι της αιμοδιήθησης λόγω

της βελτιωμένης αποτελεσματικότητας και του βελτιωμένου προφίλ ασφάλειας (Bambaueretal., 2013).

2.3.3.5 Εκλεκτική προσρόφηση

Στην εκλεκτική προσρόφηση, το αρχικό διήθημα διέρχεται από προκαθορισμένα ανοσοπροσροφητικά, με αποτέλεσμα την εκλεκτική αφαίρεση των αντισωμάτων – στόχων, και την επιστροφή της λευκωματίνης και των παραγόντων πήξης στην κυκλοφορία του ασθενή. Υπάρχουν δύο τύποι εκλεκτική προσρόφησης – η ανοσοπροσρόφηση (ImmunoAdsorbition, IA) και η εκλεκτική προσρόφηση πλάσματος. Στην IA, το πλάσμα διέρχεται είτε μέσα από στήλες συζευγμένες με αντιγόνα έναντι ορισμένων αντισωμάτων ή με αντισώματα έναντι ορισμένων συστατικών του πλάσματος. Στην εκλεκτική προσρόφηση πλάσματος, τα συστατικά του πλάσματος απομακρύνονται μέσω σύνδεσης σε συνδέτες (ligands) αντί για αντισώματα και αντιγόνα (Filipovetal., 2018).

2.4 Αγγειακή πρόσβαση

Η αγγειακή πρόσβαση και η αιματική ροή μέσω του εξωσωματικού κυκλώματος είναι θεμελιώδη στοιχεία για την επιτυχία της διαδικασίας. Η αγγειακή πρόσβαση μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης, την υποκείμενη κατάσταση, ή/και τη διάρκεια της θεραπείας. Στην πλασμαφαίρεση μέσω διαλείπουσας φυγοκέντρησης και σε βραχυπρόθεσμες διαδικασίες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιφερικές φλεβικές προσβάσεις που παρέχουν αιματική ροή 50 – 90 ml ανά λεπτό, ενώ σε οξείες διαδικασίες, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αγγειακές προσβάσεις αντιπροσωπεύουν προσωρινούς φλεβοκεντρικούς καθετήρες που παρέχουν αιματική ροή 70 ml ανά λεπτό, καθιστώντας δυνατή την ολοκλήρωση της διαδικασίας εντός 3 – 4 ωρών. Τέλος, σε καταστάσεις που απαιτούν χρόνια θεραπεία με πλασμαφαίρεση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνιμη εξωτερική αγγειακή πρόσβαση ή αρτηριοφλεβικά συρίγγια. Για τις διαδικασίες πλασμαφαίρεσης που υποδεικνύονται σε κρίσιμους ασθενείς μέσω διήθησης πλάσματος, όπου η νεφρική δυσλειτουργία και άλλες βλάβες οργάνων πιθανώς να συνυπάρχουν, οι προσωρινοί φλεβοκεντρικοί καθετήρες με διπλό αυλό είναι η πρώτη επιλογή για τη φλεβική πρόσβαση, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης και σε άλλες τεχνικές εξωσωματικής υποστήριξης (DagaDagaRuizetal., 2017).

2.5 Αντιπηκτική αγωγή

Πρακτικά, όλες οι διαδικασίες της πλασμαφαίρεσης απαιτούν αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο εξωσωματικό κύκλωμα (DagaDagaRuizetal., 2017). Στη πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση συνήθως χρησιμοποιείται κιτρικό άλας, ενώ στη πλασμαφαίρεση με μεμβράνη – διήθηση, η μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η ιρουδίνη (LevyandPusey, 2007). Η μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη αντιπροσωπεύει την κύρια αντιπηκτική αγωγή εκλογής για την πλασμαφαίρεση μέσω διήθησης σε ασθενείς στη ΜΕΘ (DagaDagaRuizetal., 2017), ενώ το κιτρικό έχει πλεονεκτήματα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς δεν επιδεικνύει καμία επίδραση στην συστημακή πήξη (αλλά σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υποασβεστιαϊας) (Filipovetal., 2018). Η συνήθης αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χορηγείται με αρχική ενδοφλέβια χορήγηση bolus 40 – 60 UI / kg που ακολουθείται από συνεχή έγχυση 20 UI / kg / h για τη διατήρηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activatedPartialThromboplastinTime, aPTT) μεταξύ των 180 και 220 δευτερολέπτων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (Madore, 2002). Αυτές οι δόσεις είναι συνήθως υψηλότερες από αυτές που απαιτούνται για CRRT επειδή ένα σημαντικό μέρος της ηπαρίνης εξάγεται μαζί με το πλάσμα (DagaDagaRuizetal., 2017). Τέλος, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ηπαρίνες χαμηλού – μοριακού βάρους (Low – MolecularWeightHeparins, LMWH). Οι LMWH συνδέονται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών και πιο επιλεκτική πρόληψη της πήξης. Στα περισσότερα περιβάλλοντα χρησιμοποιούνται οι LMWH σε δόσεις, 0,01 ml / kg σωματικού βάρους ή γενικά 0,8 – 1,0 ml LMWH ανά διαδικασία (Filipovetal., 2018).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η απώλεια παραγόντων πήξης που προέρχεται από την αρνητική ισορροπία μεταξύ του διηθημένου πλάσματος και του υγρού υποκατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αντιπηκτική επίδραση από ό, τι θα μπορούσε διαφορετικά να προβλεφθεί. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η δόση των αντιπηκτικών πρέπει να είναι σημαντικά χαμηλότερη. Άλλοι συγγραφείς θεωρούν ότι η χορήγηση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μέσω μεμβρανικής διήθησης είναι περιττή (Cordobaetal., 2013). Ωστόσο, δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες που να εξετάζουν την αναλογία κινδύνου / οφέλους της κοινής πρακτικής του αντιπηκτικού κυκλώματος, επομένως πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω

έρευνα. Τα τελευταία χρόνια, η περιφερική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό άλας έχει προταθεί ως νέα θεραπευτική στρατηγική για τη διατήρηση της διαπερατότητας των εξωσωματικών κυκλωμάτων, αποτρέποντας την πρόιμη πήξη και ελαχιστοποιώντας τις συστημακές επιδράσεις στον ασθενή (LeeandArepally, 2012).

2.6 Υγρά αντικατάστασης

Η πλασμαφαίρεση απαιτεί μεγάλο όγκο υγρών αντικατάστασης, καθώς όπως έχει διαπιστωθεί μία μόνο διαδικασία μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των μακρομορίων του πλάσματος κατά 60% (Derksenetal., 1984). Τα χαρακτηριστικά ενός υγρού αντικατάστασης εξαρτώνται από τον τύπο της υποκείμενης νόσου. Ο όγκος του πλάσματος που εξάγεται αντικαθίσταται με ένα διάλυμα αντικατάστασης με κατάλληλη σύνθεση ηλεκτρολυτών και κολλοειδών και ωσμωτική δραστηριότητα. Ο όγκος του υγρού αντικατάστασης πρέπει να είναι πάντα ο ίδιος με αυτόν του εκκρεόμενου υγρού που λαμβάνεται. Σε ενήλικες, το εκκρεόμενο υγρό μπορεί να αντικατασταθεί με κρυσταλλοειδή διαλύματα μόνο όταν ο όγκος που εξάγεται είναι λιγότερος από 1000 ml. Σε περιπτώσεις όπου εξάγεται μεγαλύτερος όγκος, τότε κρίνεται απαραίτητη η χρήση κολλοειδών διαλυμάτων, με την 4 – 5% ανθρώπινη λευκωματίνη να αποτελεί το συνηθέστερο διάλυμα επιλογής. Για το σκοπό αυτό, 20% ανθρώπινη λευκωματίνη αραιώνεται με κρυσταλλοειδή διαλύματα ή διαλύματα πολυηλεκτρολυτών (DagaRuizetal., 2017), με τον όγκο αντικατάστασης να αγγίζει τα 50 ml / kg ανά συνεδρία (Filipovetal., 2018).

Επί του παρόντος, οι παστεριωμένες υγρές πρωτεΐνες πλάσματος έχουν το πλεονέκτημα να πωλούνται σε φιάλες των 500 ml, οι οποίες είναι περισσότερο οικονομικές και δεν απαιτούν ιδιαίτερο χειρισμό· για αυτούς τους λόγους, έχουν πρακτικά αντικαταστήσει την αραιωμένη αλβουμίνη 20% ως υγρό αντικατάστασης (McLeod, 2012). Το κύριο μειονέκτημα της αντικατάστασης με λευκωματίνη είναι η έλλειψη παραγόντων πήξης (Filipovetal., 2018). Επομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FreshFrozenPlasma, FFP) μετά από μία συνεδρία πλασμαφαίρεσης (DagaRuizetal., 2017; Filipovetal., 2018). Εντούτοις, σε ορισμένες ασθένειες, όπως σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HemolyticUremicSyndrome, HUS), λόγω ανεπαρκειών σε παράγοντες πήξης, ή ανοσοανεπαρκειών, το υγρό αντικατάστασης πρέπει να αποτελείται εξ' ολοκλήρου από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Άλλες ενδείξεις για χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος

είναι η μείωση του επιπέδου ιμπρινογόνου στο πλάσμα κάτω από 1,25 g / l, η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης περισσότερο από 2 δευτερόλεπτα πάνω από τις φυσιολογικές τιμές και σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (πνευμονική αιμορραγία, 48 ώρες μετά από βιοψία / χειρουργική επέμβαση). Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς η εφαρμογή του σχετίζεται με υπόταση, σχετιζόμενη με κιτρικό άλας – παραισθησία, κνίδωση, αναφυλαξία και λοιμώξεις που μεταδίδονται μέσω του αίματος (Filipovetal., 2018). Τέλος, η χορήγηση ενδοφλέβιων συμπληρωμάτων ανοσοσφαιρινών μετά την πλασμαφαίρεση έχει υποστηριχθεί από πολλούς ερευνητές για την αντιμετώπιση της προοδευτικής εξάντλησης των ανοσοσφαιρινών· εντούτοις, αυτή η παρέμβαση παρέχει μόνο παροδικές αυξήσεις των επιπέδων τους και επιδεικνύει αμφισβητήσιμο όφελος. Ο Πίνακας 1 παραθέτει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφορετικών υγρών αντικατάστασης (DagaRuizetal., 2017).

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των υγρών αντικατάστασης. Πηγή: Daga Ruiz et al., 2017. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva 2017;41(3):174-187 (pp. 180, table 3)

ΥΓΡΟ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
<i>Κρυσταλλοειδή διαλύματα</i>	Μικρό κόστος Απουσία παρενεργειών Απουσία κινδύνου μόλυνσης	Αδυναμία διατήρησης της ογκοτικής πίεσης
<i>Συνθετικοί διαλύματα</i>	Μικρό κόστος Απουσία παρενεργειών Απουσία κινδύνου μόλυνσης	Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής Εξάντληση πρωτεϊνών πλάσματος
<i>5% λευκοματίνη</i>	Χαμηλή επίπτωση παρενεργειών Απουσία κινδύνου μόλυνσης Σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου Χορήγηση ανεξαρτήτου της ομάδας αίματος Ισο – ογκοτικό με πλάσμα αίματος	Υπόταση ή ναυτία Εξάντληση πρωτεϊνών πλάσματος
<i>Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αίματος</i>	Απουσία εξάντληση πρωτεϊνών πλάσματος Παροχή ισο – ογκοτικών παραγόντων πήξης	Μεγάλο κόστος Κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων Αλλεργικές αντιδράσεις / παρενέργειες ABO συμβατότητα

2.7 Προσωπικό

Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται παραδοσιακά σε τράπεζες αίματος με τεχνικές φυγοκέντρησης. Ωστόσο, οι θεραπευτικές διαδικασίες πλασμαφαίρεσης πραγματοποιούνται τακτικά από ιατρούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας, νεφρολόγους και τεχνικούς διάλυσης μετά από εξειδικευμένη εκπαίδευση (SergentandAshurst, 2021).

2.8 Προετοιμασία του ασθενή

Δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία του ασθενούς για αυτή τη διαδικασία. Ωστόσο, ενώ εισάγετε μια κεντρική γραμμή, μπορεί να χρειαστεί τοπικό αναισθητικό. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται έγχυση λιδοκαΐνης 2%. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η καταστολή με οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες μπορεί να εξεταστεί για τον έλεγχο του πόνου και του άγχους. Κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση. Ωστόσο, η θέση, ειδικά του λαιμού, μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με τη θέση της κεντρικής φλεβικής πρόσβασης για να διατηρηθεί η επαρκής αιματική ροή καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Επίσης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών στοιχείων του ασθενούς καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας για την αξιολόγηση της εξάντλησης του όγκου, της υπασβεστιαϊμίας και των επιπλοκών που σχετίζονται με την μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (SergentandAshurst, 2021).

2.9 Τεχνική της πλασμοσφαίρεσης

2.9.1 Όγκος συνεδρίας

Για τις περισσότερες ενδείξεις, ο στόχος είναι η ανταλλαγή 1 – 1.5 φορές τον όγκο του πλάσματος (DagaRuizetal., 2017). Ένας τύπος για τον προσδιορισμό του απαιτούμενου όγκου κάθε συνεδρίας πλασμαφαίρεσης που προτάθηκε από τον Kaplan είναι ο εξής (Guyattetal., 2008):

- $Εκτιμώμενος\ όγκος\ πλάσματος(L) = 0.065 \times βάρους(kg) \times (1 - Hct)$, όπου $L = λίτρα$, $kg =$ κιλά και $Hct =$ αιματοκρίτης

Ένας ευκολότερος τρόπος εκτίμησης του απαιτούμενου όγκου πλασμαφαίρεσης είναι 30 – 50 ml / kg σωματικού βάρους (Filipovetal., 2018).

2.9.2 Συχνότητα συνεδριών

Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται συνήθως καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10 – 14 συνεδρίες, αλλά μπορεί να καθοδηγείται από κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα (τίτλοι αυτοαντισωμάτων, αριθμός αιμοπεταλίων κλπ) (Filipovetal., 2018).

2.9.3 Μηχανισμός δράσης

Η πλασμαφαίρεση έχει ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορες ασθένειες λόγω των ακόλουθων μηχανισμών (Bambaueretal., 2013):

1. Εξάλειψη παθολογικών συστατικών – αλλοαντισώματα / αυτοαντισώματα, παραπρωτεΐνες, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και τοξίνες, μεταξύ άλλων
2. Υποκατάσταση πρωτεϊνών πλάσματος: παράγοντες πήξης, πρωτεϊνικοί φορείς ορμόνες, ανοσοσφαιρίνες, κ.ά.
3. Τροποποίηση των λειτουργιών των ανοσοκυττάρων: απεμπλοκή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και τροποποίηση της απόκρισης των λεμφοκυττάρων

2.9.4 Βήματα τεχνικής

Τα βήματα κατά την πραγματοποίηση της πλασμαφαίρεσης χρησιμοποιώντας εξοπλισμό φυγοκέντρησης είναι τα εξής (Phametal., 2019):

1. Απόρριψη περίπου 3 – 5 mL αίματος από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα.
2. Έκπλυση του καθετήρα με 5 – 10 ml ηπαρινισμένου αλατούχου διαλύματος
3. Σύνδεση του καθετήρα διπλού αυλού με τη σωλήνωση του μηχανήματος για την έναρξη της διαδικασίας πλήρωσης

4. Υπολογισμός του συνολικού όγκου του σώματος (TotalBodyVolume, TBV) και του εκτιμώμενου όγκου του πλάσματος
5. Επιλογή τύπου και επιθυμητού όγκου υγρού αντικατάστασης (40 – 60 mL/kg) από τον κλινικό ιατρό
6. Εισαγωγή του υγρού αντικατάστασης στο μηχάνημα και υπολογισμός της ταχύτητας της φυγοκέντρωσης
7. Απόρριψη του διηθημένου πλάσματος από το μηχάνημα και επιστροφή των κυτταρικών στοιχείων του αίματος πίσω στην κυκλοφορία του ασθενή μαζί με το υγρό υποκατάστασης
8. Σύνδεση των σωληνώσεων με ηπαρινισμένο αλατούχο διάλυμα και έναρξη της επανέγχυσης
9. Έκπλυση των αυλών των κεντρικών φλεβικών καθετήρων

2.10 Κλινική σημασία της πλασμαφαίρεσης

Η πλασμαφαίρεση προσφέρει μια αποτελεσματική θεραπεία για πολλές οξείες και χρόνιες ασθένειες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα για την προετοιμασία διαφόρων διαδικασιών, χειρουργικών επεμβάσεων, ακόμη και για τη βελτίωση της μετεγχειρητικής ανάρρωσης ή την συντόμευση των περιόδων αερισμού (SergentandAshurst, 2021). Γενικά, οι κίνδυνοι και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, στις πιο συχνές να συγκαταλέγονται η παροδική υπόταση και τα συναφή της συμπτώματα (Nguyenetal., 2012; Szczepiorkowskietal., 2010). Η ASFA έχει πραγματοποιήσει εκτεταμένη έρευνα για την πλασμαφαίρεση ως θεραπευτική στρατηγική και συνεχίζει να ενημερώνει μια ολοκληρωμένη κατευθυντήρια οδηγία αφαίρεσης χρησιμοποιώντας τεκμηριωμένες προσεγγίσεις, με στόχο την υποβοήθηση των ιατρών που φροντίζουν αυτούς τους ασθενείς (Szczepiorkowskietal., 2010). Η χρήση αυτής της τεκμηριωμένης πηγής είναι ο καλύτερος τρόπος για την τυποποίηση της περίθαλψης και την παροχή καινοτόμων προσεγγίσεων (Nguyenetal., 2012; Szczepiorkowskietal., 2010).

Κεφάλαιο 3: Ενδείξεις της πλασμαφαίρεσης

3.1 Ταξινόμηση κλινικών ενδείξεων πλασμαφαίρεσης

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών, και λόγω αυτού συνταγογραφούνται διαφορετικά σχήματα όγκου υποκατάστασης, διάρκειας και συχνότητας της θεραπείας, και αριθμού εκτελούμενων συνεδριών. Ως εκ τούτου, παρατηρείται ένας σχετικά μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials, RCTs) που αφορούν την πλασμαφαίρεση. Προκειμένου να αξιολογηθούν τα δεδομένα που αφορούν το εύρος χρήσης και την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία διαφορετικών ασθενειών, η Επιτροπή Εφαρμογών Αφαίρεσης της Αμερικανικής Εταιρείας Αφαίρεσης (American Society For Apheresis, ASFA) αναθεωρεί και αναδημοσιεύει κατευθυντήριες οδηγίες ανά τρία έτη. Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της ASFA, οι ενδείξεις της πλασμαφαίρεσης ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες, σύμφωνα με την αναγκαιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ευεργετική επίδρασή της (Schwarzetal., 2013; Schwarzetal., 2016):

1. **Κατηγορία I:** περιλαμβάνει διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση είναι αποδεκτή – βάσει ισχυρών ερευνητικών στοιχείων – ως θεραπεία πρώτης – γραμμής, είτε ως πρωτογενή μεμονωμένη θεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους
2. **Κατηγορία II:** περιλαμβάνει διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση είναι αποδεκτή ως θεραπεία δεύτερης – γραμμής, είτε ως μεμονωμένη θεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπου σε αυτή την περίπτωση αποτελεί συμπληρωματική ή υποστηρικτική θεραπεία που ενσωματώνεται στο υπάρχον πρότυπο περίθαλψης
3. **Κατηγορία III:** περιλαμβάνει διαταραχές για τις οποίες τα στοιχεία όσον αφορά το όφελος της πλασμαφαίρεσης είναι ελάχιστα, με αποτέλεσμα να μην έχει τεκμηριωθεί ο βέλτιστος ρόλος της θεραπείας της πλασμαφαίρεσης και ως εκ τούτου η θεραπεία θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη σε περιπτώσεις που άλλες αποδεκτές θεραπείες αποτύχουν να αποφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα
4. **Κατηγορία IV:** περιλαμβάνει διαταραχές για τις οποίες τα δημοσιευμένα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ή υποδηλώνουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι είτε

αναποτελεσματική είτε επιβλαβής. Ωστόσο, μπορούν να εξεταστούν μετά από έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του εκάστοτε ιδρύματος

Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων παθολογιών, ιδιαίτερα στους τομείς της νευρολογίας, της αιματολογίας και της ρευματολογίας, αν και ο βαθμός αποδεικτικών στοιχείων για αυτές τις θεραπείες ποικίλλουν. Η ASFA αναθεωρεί περιοδικά τις ενδείξεις για πλασμαφαίρεση (Schwarzetal., 2016) και τις ταξινομεί σύμφωνα με τα κριτήρια της Βαθμολόγησης για την Εκτίμηση, Ανάπτυξη και Αξιολόγηση των Συστάσεων (GradingofRecommendationsAssessment, DevelopmentandEvaluation, GRADE) (Guyattetal., 2008). Ο Πίνακας 2 δείχνει τις ενδείξεις Κατηγορίας I (θεραπεία πρώτης – γραμμής) και τις ενδείξεις Κατηγορίας II (καθιερωμένες θεραπείες δεύτερης – γραμμής) της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (DagaRuizetal., 2017).

Πίνακας 2: Ενδείξεις ASFA Κατηγορίας I και II για θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Πηγή: Daga Ruiz et al., 2017. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva 2017;41(3):174-187 (pp. 176, table 1)

<p><i>Category I ASFA: Indications for therapeutic plasma exchange (first-line therapy)</i></p> <p>Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy/Guillain-Barre syndrome ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Granulomatosis with polyangiitis; and microscopic polyangiitis) Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy Focal segmental glomerulosclerosis (Recurrent in transplanted kidney) Hyperviscosity in monoclonal gammopathies (Symptomatic/Prophylaxis for rituximab) Liver transplantation (Desensitization, ABOi LD) Myasthenia gravis (Moderate-severe/Pre-thymectomy) N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab Renal transplantation, ABO compatible (Antibody-mediated rejection/Desensitization, LD) Renal transplantation, ABO incompatible (Desensitization, LD) Thrombotic microangiopathy, complement mediated (Factor H autoantibodies) Thrombotic microangiopathy (ticlopidine drug associated) Thrombotic thrombocytopenic purpura Wilson's disease (Fulminant)</p> <p><i>Category II ASFA: indications for therapeutic plasma exchange (established second-line therapy)</i></p> <p>Acute disseminated encephalomyelitis Autoimmune hemolytic anemia (severe cold agglutinin disease) Cardiac transplantation (desensitization) Catastrophic antiphospholipid syndrome Cryoglobulinemia (symptomatic/severe) Familial hypercholesterolemia (homozygotes with small blood volume) Hashimoto's encephalopathy: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis Hematopoietic stem cell transplantation, ABO Incompatible (Major HPC, Marrow/Major HPC, Apheresis) Lambert-Eaton myasthenic syndrome Multiple sclerosis (acute CNS inflammatory demyelinating) Myeloma cast nephropathy Neuromyelitis optica spectrum disorders (Acute) Mushroom poisoning Paraproteinemic demyelinating neuropathies/chronic acquired demyelinating polyneuropathies (IgG/IgA; IgM) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (exacerbation) Renal transplantation, ABO incompatible (antibody mediated rejection) Systemic lupus erythematosus (severe) Vasculitis (HBV-PAN) Voltage-gated potassium channel antibodies</p>
--

3.2 Κλινικές ενδείξεις: νεφρικές παθήσεις

3.2.1 Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (Rapidly Progressive Glomerulonephritis, RPGN) είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία (κατά > 50%) μηνοειδών σχηματισμών, νεκρωτικών αλλαγών και ταχείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, η οποία με έγκαιρη παρέμβαση είναι δυναμικά αναστρέψιμη. Οι ενδείξεις των νεφρικών παθήσεων μπορούν να συνδυαστούν με πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, και κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων, με πιο χαρακτηριστικό το σύνδρομο Goodpasture. Η RPGN μπορεί να ανιχνευθεί και στον συστηματικό

ερυθηματώδη λύκο (SystemicLupusErythematosus, SLE), στην IgA νεφροπάθεια, στην μετά – λοιμώδη σπειραματική νόσο και στην συστηματική αγγειίτιδα (αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα που σχετίζονται με RPGN, [Anti – NeutrophilCytoplasmicAntibodies, ANCA]) (Filipovetal., 2018). Η θεραπεία της RPGN περιλαμβάνει την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, ενώ σε – απειλητικές για τη ζωή – καταστάσεις ακολουθείται συνδυαστική θεραπεία πλασμαφαίρεσης με κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη (Σακκάς και Κατσιάρη, 2010).

3.2.1.1 Νόσος κατά της σπειραματικής βασικής μεμβράνης

Η νόσος με αντισώματα κατά της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (anti – GlomerularBasementMembrane, anti – GBM) ή σύνδρομο Goodpasture περιλαμβάνει ασθένειες που χαρακτηρίζονται από αντισώματα κατά της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Ένα στοιχείο σε αυτόν τον ορισμό της νόσου του Goodpasture, υποδηλώνει ασθένεια που σχετίζεται με αντισώματα έναντι της περιοχής NC1 της αλυσίδας α3 του κολλαγόνου τύπου – IV, που εντοπίζονται στις κυψελίδες και τα σπειράματα. Το σύνδρομο Goodpasture μπορεί να παρουσιαστεί με νεφρική και πνευμονική προσβολή — ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια, αιμόπτυση και πνευμονική ανεπάρκεια. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοκαταστολή με στεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κυψελιδικής προσβολής, η οποία σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα. Ως εκ τούτου, η παρουσία πνευμονικής κυψελιδικής αιμορραγίας είναι απόλυτη ένδειξη για θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Κατηγορία I). Ασθενείς με anti – GBM που δεν εξαρτώνται από αιμοκάθαρση εμπίπτουν επίσης σε αυτή την κατηγορία. Σε εξαρτώμενες από αιμοκάθαρση περιπτώσεις χωρίς κυψελιδική αιμορραγία, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου μειώνεται και ταξινομείται ως Κατηγορία III. Η θεραπεία θα πρέπει να εκτελείται καθημερινά / κάθε δεύτερη μέρα για τουλάχιστον 14 ημέρες. Αν και οι τίτλοι των αντισωμάτων στην anti – GBM μπορούν να εκτιμηθούν, ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας είναι η αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων (Schwarzetal., 2013; Schwarzetal., 2016). Συνήθως, δεν παρατηρείται υποτροπή της νόσου, και ως εκ τούτου, δεν απαιτείται θεραπεία συντήρησης (Prendeckian dPusey, 2019).

3.2.1.2 Σπειραματική νόσος που σχετίζεται με ANCA

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της ομάδας είναι η κοκκιωμάτωση Wegener (Wegener's Granulomatosis, WG) με πολυαγγειίτιδα, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (Microscopic Polyangiitis, MPA) και το σύνδρομο Churg – Strauss ή η αποκαλούμενη ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Θωμάς και συν., 2015; Κουλουρίδης και Κουλουρίδης, 2014). Αυτά τα νοσήματα χαρακτηρίζονται από RPGN, συστηματική προσβολή και συνήθως αυξημένους τίτλους ANCA (ANCA / + / θετικά), αν και το 10% των περιπτώσεων είναι ANCA / - / αρνητικές (Filipovetal., 2018). Στα συμπτώματά τους συγκαταλέγονται μεταξύ άλλων έλκη στο βλεννογόνο της μύτης και της στοματικής κοιλότητας, ρινική συμφόρηση, πνευμονικές εκδηλώσεις (πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, βρογχικό άσθμα, αιμόπτυση, βήχας και δύσπνοια), ελάττωση της ακοής, εκδηλώσεις σε άλλα όργανα όπως το νευρικό σύστημα, το δέρμα, το γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς (όπως νεφροπάθεια) (Αθανασίου και Κώστογλου – Αθανασίου, 2003; Λιονάκη και Μπολέτης, 2017).

Η θεραπεία των περιπτώσεων ANCA / + / και του ANCA / - / είναι παρόμοια και βασίζεται σε ανοσοκαταστολή και θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις στεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης. Το rituximab μπορεί επίσης να υποκαταστήσει την κυκλοφωσφαμίδα (KidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes, 2012). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εκτελείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα και έχει χρονική διάρκεια 6 – 9 συνεδριών. Σε περιπτώσεις ταχέως προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας συνιστώνται καθημερινές συνεδρίες. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Κατηγορία I), ενώ για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η αποτελεσματικότητα είναι σημαντικά χαμηλότερη, επομένως η νόσος κατηγοριοποιείται ως Κατηγορίας III (Schwarzetal., 2013; Schwarzetal., 2016).

3.2.2 Σχετιζόμενη με λοίμωξη σπειραματική νόσος

Η σχετιζόμενη με λοίμωξη σπειραματική νόσος αντιπροσωπεύεται από τις ακόλουθες κύριες υποομάδες ασθενειών (Filipovetal., 2018):

1. Σχετιζόμενες με βακτηριακές λοιμώξεις σπειραματικές νόσοι: όπως, μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα (Post – Streptococcal Glomerulonephritis, PSGN), σχετιζόμενη με λοίμωξη ενδοκαρδίτικα σπειραματονεφρίτιδα και σχετιζόμενη με παροχέτευση σπειραματονεφρίτιδα
2. Σχετιζόμενη με τον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) σπειραματική νόσος
3. Σχετιζόμενη με τον ιό της ηπατίτιδας B (Hepatitis B Virus, HBV) σπειραματική νόσος
4. Σχετιζόμενη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) σπειραματική νόσος
5. Σχετιζόμενη με λοίμωξη από πρωτόζωα σπειραματική νόσος

Ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της σχετιζόμενης με λοίμωξη σπειραματικής νόσου είναι η θεραπεία της υποκείμενης λοίμωξης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ιστολογικά ανιχνευόμενων μηνοειδών σχηματισμών, RPGN, περίπλοκης PSGN ή σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με σχιστοσωμίαση, μπορεί να αξιολογηθεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε περιπτώσεις σχετιζόμενης με HCV – σπειραματονεφρίτιδας, σχετιζόμενης με μικτή κρυσφαιριναιμία (IgG / IgM) νόσου, νόσου που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ή / και κρυσφαιριναιμία ή / και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι αποτελεσματική στην κρυσφαιριναιμία και κατηγοριοποιείται στην Κατηγορία I, και υπερτερεί της ανοσοπροσρόφησης. Γενικά, απαιτούνται 3 – 8 συνεδρίες. Η ανοσοκαταστολή με rituximab είναι ανώτερη σε σύγκριση με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (Schwartz et al., 2016).

3.2.3 Μεμβrano – πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα

Σε περιπτώσεις μεμβrano – πολλαπλασιαστικής σπειραματονεφρίτιδας (Membrano Proliferative Glomerulonephritis, MPGN), αρχικά θα πρέπει να αποκλειστούν υποκείμενες νόσοι όπως η SLE, η λοίμωξη από HCV ή HBV, οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες και οι ρευματολογικές διαταραχές. Η ιδιοπαθής MPGN αντιμετωπίζεται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ενώ η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ενδείκνυται σπάνια, εκτός εάν η MPGN σχετίζεται με HCV, και περιπλέκεται με κρυσφαιριναιμία. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις MPGN η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι υπό συζήτηση λόγω

του μικρού αριθμού μελετών και των αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων (Salvadori and Rosso, 2016).

3.2.4 Νόσος των ελάχιστων αλλοιώσεων και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

Η νόσος των ελάχιστων αλλοιώσεων (Minimal Change Disease, MCD) και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerular Sclerosis, FSGS) είναι διαταραχές που παρουσιάζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο. Αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί και παράγοντες έχουν προταθεί ότι αυξάνουν τη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (Glomerular Basement Membrane, GBM) για πρωτεΐνες και κατά επέκταση συμβάλλουν στην απώλεια των πρωτεϊνών από τα ούρα (πρωτεϊνουρία). Παρόλο που έχουν εξεταστεί πολλά μόρια ως παράγοντες διαπερατότητας (για παράδειγμα, η κυτοκίνη που ομοιάζει με καρδιοτροφίνη 1), επί του παρόντος δεν υπάρχουν συγκεκριμένα μόρια που να έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τη διαπερατότητα της GBM. Λόγω της παρόμοιας παθογένειας και της εμπλοκής των ποδοκυττάρων, οι MCD και FSGS θεωρούνται, από τους περισσότερους ερευνητές, ως διακριτά στάδια στην εξέλιξη μιας μεμονωμένης σπειραματικής νόσου (Filipov et al., 2018).

Τόσο η MCD όσο και η FSGS έχουν πρωτογενείς και δευτερογενείς μορφές. Η θεραπεία των δευτερογενών μορφών βασίζεται στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, ενώ οι πρωτογενείς (εγγενείς) μορφές αντιμετωπίζονται με στεροειδή ή κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινόλη μοφετίλ και αναστολείς καλσινευρίνης (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012). Ας σημειωθεί ότι, η πλασμαφαίρεση δεν είναι αποτελεσματική σε εγγενείς μορφές των FSGS και MCD, ενώ η αφαίρεση της LDL – χοληστερόλης έχει βρεθεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις FSGS ανθεκτικές στα στεροειδή (Kawasaki et al., 2007). Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της αφαίρεσης της LDL – χοληστερόλης για την FSGS ενυπάρχει σε διάφορες μελέτες, ωστόσο, τα δεδομένα για αυτήν την επιλεκτική μέθοδο είναι ανεπαρκή και αυτός ο τρόπος θεραπείας δεν είναι ευρέως διαθέσιμος. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ενδείκνυται σε υποτροπιάζουσα FSGS μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Κατηγορία I), παρά τα ασυνεπή στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά της στη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος. Τουλάχιστον εννέα συνεδρίες θα πρέπει να εκτελεστούν στην υποτροπιάζουσα FSGS, αν και η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να παραταθεί για αρκετούς μήνες μετά τη

βελτίωση της πρωτεϊνουρίας, με τη διενέργεια εβδομαδιαίων ή μηνιαίων συνεδριών. Επιπλέον, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση πριν από τη μεταμόσχευση βρέθηκε να μειώνει την επίπτωση της υποτροπιάζουσας FSGS (Schwartzetal., 2013; Schwartzetal., 2016).

3.2.5 Μεμβρανώδης νεφροπάθεια

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια (MembranousNephropathy, MN) είναι μια σπειραματική νόσος, που εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο (αύξηση βάρους, πρωτεϊνουρία, οίδημα στα πόδια και τους αστραγάλους, αφρώδη ούρα, μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης, κούραση και μειωμένη όρεξη, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα). Έχει ιδιοπαθείς και δευτερογενείς μορφές (νεοπλασία, SLE, ιογενείς παθήσεις). Στην πρωτογενή MN ανιχνεύονται αυτό – αντισώματα έναντι του τύπου – Μ υποδοχέα της φωσφολιπάσης – A2, που πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (Becketal., 2009). Η θεραπεία της MN βασίζεται στη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (Angiotensin – ConvertingEnzyme, ACE) και στεροειδών, σε συνδυασμό με αναστολείς κυκλοφωσφαμίδης ή καλσινευρίνης. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν τη χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, αν και επί του παρόντος υπάρχουν αναφορές επιτυχούς θεραπείας της MN με έναν συνδυασμό θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και rituximab / ενδοφλέβια θεραπεία ανοσοσφαιρίνης (IntravenousImmunoglobulinTherapy, IVG) (BombackandFerverenza, 2018; Muller – Deileetal., 2015).

3.2.6 Νεφροπάθεια που μεσολαβείται από IgA – πορφύρα Henoch – Schonlein

Η νεφροπάθεια που μεσολαβείται από IgA (IgA – Nephropathy, IgAN) είναι μία ιδιοπαθής νόσος, που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του συστήματος των ανοσοσφαιρινών IgA με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων και την εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης – Α στο μεσάγγειο (Κουρή και συν., 2016). Η πορφύρα Henoch – Schönlein (Henoch – Schönlein Purpura, HSP) είναι μια αγγειίτιδα των μικρών αγγείων, που εμπλέκει τα έντερα, το δέρμα, τις αρθρώσεις και τα νεφρά. Ιστολογικά, τα νεφρικά ευρήματα της HSP είναι παρόμοια με αυτά της IgAN. Μια σπάνια εκδήλωση της νόσου είναι η οξεία νεφρική βλάβη (AcuteKidneyInjury, AKI) λόγω εμπλοκής μηννοειδών σχηματισμών στα σπειράματα. Μικρές

μελέτες υποδεικνύουν τις ευεργετικές επιδράσεις της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην IgAN που παρουσιάζει μηνοειδείς σχηματισμούς (Xieetal., 2016). Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν την θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε IgAN ή HSP (Κατηγορία III), ακόμη και με την παρουσία μηνοειδών ή σοβαρών εξωνεφρικών εκδηλώσεων της HSP, λόγω των ελάχιστων δεδομένων που υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις (KidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes, 2012; Schwartzetal., 2013).

3.2.7 Νεφροπάθεια του λύκου

Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έχει βρεθεί ότι, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν έχει σημαντική επίδραση σε ασθενείς με νεφροπάθεια του λύκου (LupusNephropathy, LN), κατατάσσοντας την ως Κατηγορία IV (Lewisetal., 1992). Επίσης, μια πρόσφατη μετά – ανάλυση δεν καθιέρωσε μία σημαντική επίδραση της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της πολλαπλασιαστικής LN (Palmeretal., 2017). Επιπρόσθετα, η ανοσοπροσρόφηση δεν είναι ανώτερη της πλασμαφαίρεσης στη LN (Schwartzetal., 2013; Schwartzetal., 2016). Εντούτοις, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση χρησιμοποιούνται σε άλλες εκδηλώσεις του SLE (Filipovetal., 2018).

3.2.8 Συστημική αμυλοείδωση

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι αναποτελεσματική στη συστηματική αμυλοείδωση (SystemicAmyloidosis, SA) και εμπίπτει στην Κατηγορία IV, τόσο για τις AA – όσο και για τις AL – υπομορφές της (Schwartzetal., 2013). Ωστόσο, η προσρόφηση της β_2 – μικροσφαιρίνης ήταν μερικώς αποτελεσματική στη β_2 – αμυλοείδωση (Schwartzetal., 2016).

3.2.9 Μεταμόσχευση νεφρού

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται σε τρεις κύριες κατευθύνσεις· (i) κατά την προμεταμοσχευτική θεραπεία ευαισθητοποιημένων / μη – συμβατών με ABO ασθενών, (ii)

για την απομάκρυνση αντισωμάτων σε καταστάσεις απόρριψης του μοσχεύματος και (iii) σε καταστάσεις υποτροπή της νόσου μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Kidney Transplantation, KT). Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης χρησιμοποιούνται σε υποψήφιους ασθενείς για KT προκειμένου να αυξηθεί η δεξαμενή των δοτών στην μεταμόσχευση οργάνων. Η θεραπεία ασθενών με αντισώματα HLA και θετική αντίδραση διασταύρωσης (cross – match) αποδείχθηκε αποτελεσματική, επιδεικνύοντας εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά την μονοετή επιβίωση του μοσχεύματος. Υπάρχουν διαφορετικά πρωτόκολλα, αλλά η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι των πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης HLA, που συνοδεύονται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία με IVIG ή / και rituximab (Abuetal., 2014; Ideetal., 2015). Επί του παρόντος, η βορτεζομίμη εισάγεται στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα. Ωστόσο, η απευαισθητοποίηση HLA δεν ήταν αποτελεσματική κατά τη μεταμόσχευση νεφρού από αποθανόντες δότες (Schwarzetal., 2013). Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει σε αρνητική αντίδραση διασταύρωσης πριν από την KT. Παρά τα καλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, μακροπρόθεσμα, υπάρχει αυξημένη συχνότητα απόρριψης και φτωχότερη επιβίωση του μοσχεύματος. Σε μη – συμβατή με AB0 – KT, χρησιμοποιούνται τα ίδια πρωτόκολλα (θεραπευτική πλασμαφαίρεση / ανοσοπροσρόφηση, σε συνδυασμό με IVIG ή / και rituximab) (Κατηγορία I) (Schwarzetal., 2013; Schwarzetal., 2016). Οι διαδικασίες εκτελούνται πριν και μετά από την KT. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των τίτλων αντισωμάτων anti – AB0 από 1:4 σε 1:32. Επί του παρόντος, η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη επιβίωση του μοσχεύματος είναι παρόμοια με τη συμβατή με AB0 – KT (KooandYang, 2015).

3.2.9.1 Μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη

Η μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη (Antibody – Mediated Rejection, AbMR) σχετίζεται με ιστολογικά ανιχνεύσιμη βλάβη του μοσχεύματος, θετική χρώση C4d και παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων του δότη. Τόσο η ανοσοπροσρόφηση όσο και η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας AbMR, σε συνδυασμό με IVIG, 100 – 200 mg / kg, μετά από κάθε συνεδρία (Wiseman, 2010). Η θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται με θεραπεία anti – T κυττάρων με θυμοσφαιρίνη. Επίσης, το rituximab μπορεί να προστεθεί στο ανοσοκατασταλτικό πρωτόκολλο. Συνήθως διενεργούνται 5 – 6 συνεδρίες. Δυστυχώς, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση στη χρόνια AbMR δεν είναι τόσο αποτελεσματική

όσο στην οξεία AbMR λόγω των μη – αναστρέψιμων αλλαγών στο μόσχευμα (Fagueretal., 2007).

3.2.9.2 Υποτροπιάζουσα σπειραματονεφρίτιδα μετά τη μεταμόσχευση

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση είναι το μέρος της θεραπείας πρώτης – γραμμής σε υποτροπιάζουσα FSGS. Η υποτροπιάζουσα νόσος anti – GBM είναι επίσης ένδειξη για επιθετική θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Σε υποτροπιάζουσα ANCA που σχετίζεται σπειραματονεφρίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει παρόμοια θεραπεία, ενώ σε περιπτώσεις MPGN, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί επίσης να ληφθεί υπόψη, αν και τα δεδομένα είναι που να το υποστηρίζουν είναι ελάχιστα. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης σε υποτροπιάζουσα IgAN και μεμβρανώδη νεφροπάθεια. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση παρουσιάζει επίσης αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σε υποτροπιάζουσα LN μετά από KT (StevenandChadban, 2011).

3.3 Κλινικές ενδείξεις: αιματολογικές παθήσεις

3.3.1 Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ThromboticMicroAngiopathies, TMAs) είναι οξέα σύνδρομα, που χαρακτηρίζονται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτοπενία, προσβολή οργάνων λόγω μικροαγγειακής θρόμβωσης (όπως για παράδειγμα νεφρική ανεπάρκεια), πυρετό και νευρολογικές διαταραχές. Οι TMAs αποτελούνται από δύο κλινικές πτυχές με παρόμοια παθογένεια: το αιμολυτικό – ουραιμικό σύνδρομο (Hemolytic – UremicSyndrome, HUS), που παρουσιάζεται κυρίως σε παιδιά με κυρίαρχη νεφρική προσβολή, και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ThromboticThrombocytopenicPurpura, TTP), η οποία παρουσιάζεται κυρίως σε ενήλικες με σοβαρή νευρολογική εκδήλωση. Η αιτιολογία

περιλαμβάνει την παρουσία αυτοαντισωμάτων, φαρμάκων, συστημικών ασθενειών και εγκυμοσύνης. Η διάγνωση θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα, ώστε να μπορεί να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (Filipovetal., 2018).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση βρέθηκε να είναι αποτελεσματική κυρίως στο άτυπο HUS, ιδιαίτερα παρουσία μεταλλάξεων του γονιδίου του παράγοντα συμπληρώματος (Κατηγορία II) και παρουσίας αυτοαντισωμάτων του παράγοντα συμπληρώματος (Κατηγορία I). Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα, με όγκο υποκατάστασης 50 ml / kg, σε καθημερινές συνεδρίες για τουλάχιστον 5 ημέρες και έπειτα μείωση των συνεδριών ανά εβδομάδα. Το υγρό αντικατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνει μόνο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η απόφαση για διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την ανταπόκριση και την κατάσταση του ασθενούς. Εκτός από την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, μπορεί να προστεθεί θεραπεία με rituximab και eculizumab (Schwartzetal., 2013).

Η TTP είναι μια δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια και έχειδειχθεί ότι η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ασθενών καθώς έχει βρεθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την επιβίωσή τους. Επομένως, αντιπροσωπεύει τη θεραπεία πρώτης – γραμμής στην TTP. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ξεκινάει με παρόμοιες δόσεις και οι καθημερινές συνεδρίες θα πρέπει να εκτελούνται έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί πάνω από $150 \times 10^9 / l$ για τρεις συνεχόμενες μέρες. Έπειτα, οι συνεδρίες μπορούν να εκτελούνται λιγότερο συχνά, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να το υποστηρίζουν. Επιπλέον, τα στεροειδή και το rituximab μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά στη θεραπεία (Filipovetal., 2018).

Η TMA σχετίζεται με τη χρήση πολλών κατηγοριών φαρμάκων, όπως αναστολέων καλσινευρίνης και φαρμάκων για την μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη), μεταξύ άλλων. Από αυτά, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση απέδειξε ότι είναι μια αποτελεσματική επιλογή σε περιπτώσεις σχετιζόμενης με τικλοπιδίνη TMA. Σε όλα τα άλλα φάρμακα, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν σχετίζεται με σαφή βελτίωση στις εκβάσεις των ασθενών (Schwartzetal., 2013; Schwartzetal., 2016).

3.3.2 Πολλαπλό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα έχει ένα ευρύ φάσμα νεφρικής προσβολής, που εκτείνεται από το νεφροπάθεια από εναπόθεση κυλίνδρων, πρωτοπαθή αμυλοείδωση έως κρυσταλλοσφαιριναιμία και μεμβρανο – πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η χημειοθεραπεία είναι ένα κρίσιμο κομμάτι της θεραπείας. Η πρωτογενής αμυλοείδωση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Schwartzetal., 2013). Από την άλλη πλευρά, η επίδραση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έχει αξιολογηθεί στη νεφροπάθεια από εναπόθεση κυλίνδρων. Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην καθημερινή πρακτική (AbudayyehandFinkel, 2016).

3.3.3 Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Τα αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών του πλάσματος στον ορό αυξάνουν το ιξώδες του ορού, οδηγώντας σε βλάβη των μικρών αγγείων, και ιδιαίτερα των μικρών φλεβών. Κλινικά, το υπερξώδες εμφανίζεται με αμφιβληστροειδοπάθεια και νευρολογικά συμπτώματα (κεφαλαλγία, υπνηλία, κόμα και επιληπτικές κρίσεις). Το σύνδρομο υπερξώδους ανιχνεύεται συνήθως στη μακροσφαιριναιμία Waldenström και στο πολλαπλό μυέλωμα. Γενικά, η θεραπεία των ασθενειών αυτών είναι η χημειοθεραπεία, ενώ η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα σχετίζονται με το υπερξώδες. Γενικά, όταν ο όγκος υποκατάστασης είναι 50 ml / kg, χρησιμοποιείται η ανθρώπινη λευκωματίνη. Τα συμπτώματα ανακουφίζονται μετά από 1 – 3 συνεδρίες. Μετά από αυτές, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να διακοπεί ή να χορηγηθούν προφυλακτικές συνεδρίες, οι οποίες εκτελούνται μηνιαίως (Schwartzetal., 2013; Schwartzetal., 2016).

3.3.4 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AutoImmuneHemolyticAnemia, ΑΙΗΑ) είναι μια διαταραχή, κατά την οποία τα αυτοαντισώματα προκαλούν είτε ενδαγγειακή ή εξωαγγειακή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RedBloodCells, RBCs). Η ΑΙΗΑ κατηγοριοποιείται σε δύο κύριες ομάδες – τη θερμή ΑΙΗΑ (αντισώματα που αντιδρούν στη θερμοκρασία του

σώματος) και η ψυχρή ασθένεια συγκολλητίνης (ColdAgglutininDisease, CAD), όπου η αιμόλυση παρατηρείται σε θερμοκρασίες μεταξύ 0 και 5°C. Η θεραπεία πρώτης – γραμμής για τη θερμή ΑΙΗΑ είναι η πρεδνιζολόνη, ενώ το rituximab χρησιμοποιείται ως παράγοντας δεύτερης – γραμμής. Στην CAD ο πρωταρχικός στόχος είναι η αποφυγή της έκθεσης στο κρύο, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις το rituximab είναι το φάρμακο εκλογής. Τα αποτελέσματα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην θερμή ΑΙΗΑ είναι αντικρουόμενα. Ως εκ τούτου, η χρήση της περιορίζεται μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις «κεραυνοβόλου» ΑΙΗΑ. Στην CAD, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν έχει επιδειξει επίδραση όσον αφορά τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, λόγω του κινδύνου συγκόλλησης σε θερμοκρασία δωματίου, η διαδικασία θα πρέπει να εκτελείται σε υψηλότερες θερμοκρασίες τόσο για το εξωσωματικό κύκλωμα όσο και για τον περιβάλλοντα χώρο (Filipovetal., 2018).

3.3.5 Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία (AplasticAnemia, AA) και η αμιγής απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (PureRedCellAplasia, PRCA) είναι σπάνιες διαταραχές των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Η AA είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται εμπλοκή των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων, προκαλώντας πανκυτταροπενία με υποκυτταρικό μυελό των οστών. Η κλινική εικόνα μπορεί να παρουσιάζει αιμορραγία, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, λοιμώξεις, αρρυθμίες και καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, μεταξύ άλλων. Στην PRCA επηρεάζονται μόνο οι ερυθροειδείς πρόγονοι, οδηγώντας σε νορμοχρωμική, νορμοκυτταρική αναιμία, δικτυοκυτταροπενία, σοβαρή μείωση των προδρόμων ερυθροειδών του μυελού των οστών και μη – φυσιολογική μυελοποίηση και λεμφοποίηση, καθώς και παραγωγή αιμοπεταλίων. Οι ασθένειες μπορεί να είναι ιδιοπαθείς, καθώς και δευτεροπαθείς, λόγω λοιμωδών νοσημάτων (για παράδειγμα, ηπατίτιδα, HIV, ιός Epstein – Barr), κληρονομικών αιτιών, χημειοθεραπείας, νεοπλασίας, αυτοάνοσων διαταραχών, χημικών ουσιών, τοξινών και φαρμάκων (για παράδειγμα, χλωραμφαινικόλη). Καθώς η παθογένεση των εν λόγω καταστάσεων είναι κυρίως ανοσολογική (παρουσία αυτοαντισωμάτων), ως θεραπεία πρώτης – γραμμής χρησιμοποιούνται οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί επίσης να ληφθεί υπόψη σε περιπτώσεις

ανθεκτικών AA και PRCA στην ανοσοκαταστολή. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εκτελείται έως ότου αποκατασταθεί η αιμοποίηση / ερυθροποίηση (Schwartzetal., 2013).

3.3.6 Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Η θεραπευτική πλασμοσφαίρεση χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μη – συμβατής με AB0 – μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HematopoieticStemCellTransplantation, HSCT), καθώς και σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης HLA. Υπάρχουν δύο τύποι μη – συμβατής με AB0 – HSCT: η μείζονα και η ελάσσονα. Στην μείζονα μη – συμβατή με AB0 – HSCT, οι φυσικές ισοσυγκολλητίνες του δέκτη, που υπάρχουν στα εγχύσιμα προϊόντα αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (HematopoieticProgenitorCell, HPC), αντιδρούν με τα αντιγόνα της ομάδας αίματος A και / ή B του δότη, προκαλώντας οξεία αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στην ελάσσονα μη – συμβατή με AB0 – HSCT, οι ισοσυγκολλητίνες προκαλούν αιμόλυση μόνο εάν τα αντισώματα είναι σε υψηλούς τίτλους (πάνω από 1:128). Στην μείζονα μη – συμβατή με AB0 – HSCT, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση χρησιμοποιούνται για τη μείωση των τίτλων των φυσικών ισοσυγκολλητίνων. Οι συνεδρίες εκτελούνται καθημερινά, ο όγκος υποκατάστασης είναι συνήθως 50 ml / kg και το υγρό αντικατάστασης περιλαμβάνει αλβουμίνη και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Κύριος στόχος της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της ανοσοπροσρόφησης είναι η μείωση των τίτλων της ισοσυγκολλητίνης, κάτω από 1:16, πριν από την HSCT (Filipovetal., 2018).

Σε ευαισθητοποιημένους με HLA ασθενείς υπάρχει μειωμένη επιβίωση μοσχεύματος μετά από HSCT, με αναφορές να υποδεικνύουν μία επιτυχή διαδικασία μετά την απευαισθητοποίηση. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται για την αφαίρεση αντισωμάτων του δότη και συνδυάζεται με ανοσοκαταστολή (IVIg, rituximab, bortezomib). Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης είναι ελάχιστα. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εκτελείται συνήθως κάθε δεύτερη μέρα, με στόχο μία αντίδραση αρνητικής διασταύρωσης πριν από τη μεταμόσχευση. Εντούτοις, δεν συνιστάται στη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GraftVersusHostDisease, GVHD). Σε αυτές τις περιπτώσεις η εξωσωματική φωτοαφαίρεση (ExtraCorporealPhotopheresis, ECP) έχει ευεργετική επίδραση (Schwartzetal., 2016).

3.4 Κλινικές ενδείξεις: νευρολογικές παθήσεις

3.4.1 Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας I

Στις ακόλουθες νευρολογικές καταστάσεις, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει ευεργετικά αποτελέσματα και θεωρείται ως θεραπεία πρώτης – γραμμής: Σύνδρομο Guillain – Barre (Guillain – Barre Syndrome, GBS), χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, CIDP), μυσθθένεια gravis, χορεία Sydenham, εγκεφαλίτιδα οφειλόμενη σε αντισώματα έναντι των υποδοχέων N – μεθυλ D – ασπαρτικού οξέος (N – methyl – D – aspartate, NMDA) και σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) (Schwartzetal., 2013; Schwartzetal., 2016).

Οι παραπάνω ασθένειες μεσολαβούνται από αυτοαντισώματα. Επομένως, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει καθοριστικό ρόλο στην απομάκρυνση του κύριου παθογόνου παράγοντα. Επιπλέον, πραγματοποιείται ανοσοκαταστολή (στεροειδή, καλσινευρίνη αναστολείς, rituximab και IVIG). Γενικά, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται σε 5 – 6 συνεδρίες για 10 – 14 ημέρες ή 2 – 3 συνεδρίες την εβδομάδα, με όγκος υποκατάστασης 50 ml / kg, με την λευκωματίνη να προτιμάται ως υγρό αντικατάστασης. Ωστόσο, μπορεί να εκτελούνται συνεδρίες μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα (θεραπευτική πλασμαφαίρεση συντήρησης) (Filipovetal., 2018).

3.4.2 Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας II

Τα ακόλουθα νοσήματα ανήκουν σε αυτή την κατηγορία: οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM), οξεία οπτική νευρομυελίτιδα (Acute Neuromyelitis Optica, ANO), μυσθενικό σύνδρομο Lambert – Eaton (Lambert – Eaton Myasthenic Syndrome, LEMS), πολλαπλή σκλήρυνση και αντισώματα έναντι των διαύλων καλίου. Οι κύριες θεραπείες πρώτης – γραμμής είναι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (στεροειδή, IVIG και rituximab), ενώ η θεραπευτική πλασμαφαίρεση

χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης – γραμμής. Τεχνικά, η συνεδρία εκτελείται όπως και στην περίπτωση των νοσημάτων της Κατηγορίας I (Filipovetal., 2018).

3.4.3 Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας III

Αρκετές νευρολογικές παθήσεις εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία, όπως για παράδειγμα, η χρόνια εγκεφαλίτιδα, το ανθεκτικό στην IVIG σύνδρομο Guillain – Barre, η χρόνια σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς και τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος. Σε αυτές τις ασθένειες, το πιο σημαντικό μέρος της θεραπείας αντιπροσωπεύει η ανοσοκαταστολή ή / και η αντικαρκινική θεραπεία. Στον αντίποδα, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη χρησιμότητα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της ανοσοπροσρόφησης στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Κατά την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, συνήθως εκτελούνται 3 – 6 συνεδρίες κάθε δεύτερη μέρα. Εάν ληφθεί υπόψη η ανοσοπροσρόφηση, τότε θα πρέπει να διεξάγονται 2 – 3 συνεδρίες ανά εβδομάδα. Ας σημειωθεί ότι, έχουν προταθεί επίσης πρωτόκολλα συντήρησης (Schwartzetal., 2013).

3.4.4 Νευρολογικά νοσήματα Κατηγορίας IV

Σε περιπτώσεις αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (AmyotrophicLateralSclerosis, ALS), δερματομυοσίτιδας / πολυμυοσίτιδας και μυοσίτιδας σωμάτων εγκλεισμού, η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης δεν αποδείχθηκε ανώτερη από την συντηρητική θεραπεία. Ως εκ τούτου, η χρήση της, επί του παρόντος, δεν συνιστάται στην κλινική πράξη (Filipovetal., 2018).

3.5 Κλινικές ενδείξεις: ρευματολογικές παθήσεις

3.5.1 Συστημικός ερυθματώδης λύκος

Ο συστημικός ερυθματώδης λύκος (SystemicLupusErythematosus, SLE) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα, που μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα ή συστήματα του οργανισμού (για παράδειγμα, τις αρθρώσεις, το κεντρικό νευρικό σύστημα, την καρδιά, το δέρμα, τους πνεύμονες και τους νεφρούς, μεταξύ άλλων) (Αθανασίου, 2003; Filipovetal., 2018). Είναι μια ανίατη,

χρόνια και υποτροπιάζουσα ασθένεια. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες είναι οι θεραπείες πρώτης – γραμμής (στεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, βιολογικοί παράγοντες, κ.λπ.). Επίσης, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση θεωρείται ως θεραπεία – επιλογής λόγω της παρουσίας παθογόνων αυτοαντισωμάτων. Ωστόσο, οι μέχρι σήμερα δοκιμές έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν τη βελτίωση της πρόγνωσης σε ήπια μορφή SLE. Στον αντίποδα, σε σοβαρή μορφή της SLE (παρουσία TTP, εγκεφαλίτιδας, κυψελιδικής αιμορραγίας και κρυσφαιριναιμίας), η θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή παρουσίασε βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Επομένως, η σοβαρή μορφή του SLE ταξινομείται ως Κατηγορία II. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, η νεφρίτιδα του λύκου δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Κατηγορία IV), εκτός από περιπτώσεις με συνυπάρχουσα LN και TTP. Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη ημέρα. Συνήθως 3 – 6 συνεδρίες είναι επαρκείς για την εγκεφαλίτιδα του λύκου και την κυψελιδική αιμορραγία (KidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes, 2012).

3.5.2 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (AntiPhospholipidSyndrome, APS) είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που χαρακτηρίζεται από επεισόδια αγγειακής θρόμβωσης και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά των φωσφολιπιδίων του ίδιου του οργανισμού ή των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα φωσφολιπίδια). Το APS μπορεί να συσχετιστεί με SLE, αν και έχουν βρεθεί και περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν εμπλέκεται ο SLE. Το καταστροφικό APS (CatastrophicAPS, CAPS) είναι μια σπάνια ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από APS και πολυοργανική ανεπάρκεια. Βασικός άξονας της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση των αιτιολογικών παραγόντων και η αποκατάσταση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Ο ρόλος της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης δεν ορίζεται ξεκάθαρα, ωστόσο προτείνεται η χρήση της για την απομάκρυνση αντισωμάτων και κυτοκινών. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η επίδραση, τα υγρά αντικατάστασης θα πρέπει να περιέχουν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και λευκωματίνη ως πηγή πρωτεϊνών C και S. Οι συνεδρίες εκτελούνται καθημερινά, ωστόσο δεν υπάρχει σαφής οδηγία όσον αφορά την διάρκεια της θεραπείας, με την κλινική ανταπόκριση να παραμένει ο σημαντικότερος δείκτης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Filipovetal., 2018).

3.5.3 Σκληρόδερμα

Το σκληρόδερμα είναι μια χρόνια αυτοάνοση προοδευτική νόσος, άγνωστης – προέλευσης –, που προσβάλλει κυρίως το δέρμα (δάκτυλα χεριών – ποδιών) και τα σπλαχνικά όργανα (νεφρά, πνεύμονες, ήπαρ, γαστρεντερικός σωλήνας, κ.ά.) (Wendahl et al., 2019). Η νόσος εντοπίζεται σε δύο κύριους τύπους: το περιορισμένο και το συστηματικό σκληρόδερμα. Το περιορισμένο σκληρόδερμα προσβάλλει μόνο το δέρμα του ασθενούς, κυρίως τα χέρια και το πρόσωπο, ενώ το συστηματικό σκληρόδερμα, προσβάλλονται εκτός από το δέρμα και τα εσωτερικά όργανα, όπως οι οισοφάγος, οι πνεύμονες, η καρδιά και οι νεφροί, μεταξύ άλλων (Ferrel et al., 2017). Επί του παρόντος, ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η D – πενικιλλαμίνη. Επίσης χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Μέχρι στιγμής έχουν αξιολογηθεί δύο θεραπευτικές επιλογές: η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η εξωσωματική φωτοαφαίρεση. Παρά τις πολλές αναφορές που δείχνουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των δύο διαδικασιών, τα δεδομένα είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Ως εκ τούτου, η ασθένεια κατηγοριοποιείται ως Κατηγορίας III (Filipov et al., 2018).

3.5.4 Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PolyArteritis Nodosa, PAN) είναι μια αγγειίτιδα, η οποία εμπλέκει μεσαίου – μεγέθους αρτηρίες και πολλά συστήματα οργάνων. Η νόσος είναι ιδιοπαθής, ή δευτεροπαθής, και μπορεί να σχετίζεται με λοίμωξη από HBV. Στην σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη PAN, η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τη χορήγηση στεροειδών και αντιικών παραγόντων. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης – γραμμής, και η ευεργετική της δράση έγκειται στην απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων. Η ιδιοπαθής PAN αντιμετωπίζεται με στεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη. Στον αντίποδα με την ιδιοπαθή PAN, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε αυτές τις περιπτώσεις δεν συνιστάται (Schwartz et al., 2016). Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης εφαρμόζεται ο συνήθης όγκος υποκατάστασης (50 ml / kg) και ως υγρό αντικατάστασης επιλέγεται η λευκωματίνη. Στην σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη PAN, πραγματοποιούνται 2 – 3 συνεδρίες ανά εβδομάδα (Filipov et al., 2018).

3.6 Κλινικές ενδείξεις: ενδοκρινολογικές και μεταβολικές παθήσεις

3.6.1 Θυρεοειδική καταιγίδα

Η θυρεοειδική καταιγίδα είναι μια ακραία εκδήλωση της θυρεοτοξίκωσης. Η συντηρητική θεραπεία αντιπροσωπεύει τη θεραπεία πρώτης – γραμμής και περιλαμβάνει φάρμακα που σταματούν τη σύνθεση, την απελευθέρωση και τις περιφερειακές επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών. Σε καταστάσεις στις οποίες οι επιλογές πρώτης και δεύτερης – γραμμής αποτυγχάνουν να έχουν αποτελέσματα, αξιολογείται η θεραπεία τρίτης – γραμμής, όπως η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μειώνει τα επίπεδα των ορμονών του ορού, καθώς επίσης παρέχει και θυρεοσφαιρίνη, η οποία δεσμεύει τις ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες. Επομένως, ως υγρά αντικατάσταση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και η λευκωματίνη. Οι συνεδρίες εκτελούνται καθημερινά μέχρις ότου διαπιστωθεί κλινική βελτίωση (Filipovetal., 2018).

3.6.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Η αυτοάνοση καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος είναι βασικός παράγοντας για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (DiabetesMellitus, DM). Ως εκ τούτου, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει αξιολογηθεί ως πιθανή θεραπεία του DM τύπου I. Αν και αρκετές αναφορές έχουν δείξει βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, τα συνολικά αποτελέσματα των ερευνών είναι αντικρουόμενα και η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν συνιστάται για τη θεραπεία της νόσου (Filipovetal., 2018).

3.6.3 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FamilialHypercholesterolemia, FH) είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή, που σχετίζεται με μεταλλάξεις των υποδοχέων της απολιποπρωτεΐνης – B (apolipoprotein – B, apo – B) των ηπατοκυττάρων, με αποτέλεσμα την μειωμένη απομάκρυνση της ηπατικής LDL. Χαρακτηρίζεται με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL – χοληστερόλης, πρόωμη αθηροσκλήρωση και θάνατο από καρδιαγγειακά επεισόδια (ειδικά σε ομοζυγώτες). Η συντηρητική θεραπεία μειώνει τα επίπεδα

της LDL – χοληστερόλης από 10% έως 49%. Σε προοδευτικές ασθένειες, εξετάζονται πιο επεμβατικές τεχνικές συμπεριλαμβανομένης της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της αφαίρεσης LDL – χοληστερόλης. Γενικά, οι ενδείξεις για αφαίρεση LDL – χοληστερόλης είναι η αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας (μείωση LDL < 50%) και η προοδευτική στεφανιαία νόσος. Τα αποτελέσματα από την αφαίρεση της LDL – χοληστερόλης σε ομοζυγώτες είναι εξαιρετικά και η FH σε αυτές τις περιπτώσεις ταξινομείται στην Κατηγορία I. Εκτός από την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, υπάρχουν αρκετές επιλεκτικές τεχνικές αφαίρεσης της LDL – χοληστερόλης όπως η ανοσοπροσρόφηση, η ηλεκτροστατική αφαίρεση λιποπρωτεϊνών apo – B από στήλες θειικής δεξτράνης, η εξωσωματική καθίζηση ηπαρίνης – LDL (HeparinExtracorporealLDLPrecipitation, HELP) με καθίζηση apo – B παρουσία ηπαρίνης και χαμηλού pH, η άμεση απορρόφηση λιποπρωτεϊνών μέσω αιμοδιάχυσης και η μεμβρανική διήθηση με διαφορά πίεσης, που διηθεί την LDL – χοληστερόλη από το πλάσμα. Οι όγκοι αντικατάστασης κατά την αφαίρεση της LDL – χοληστερόλης ποικίλλουν. Για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, προτείνεται τυπικός όγκος υποκατάστασης των 50 ml / kg, με κάθε σχήμα να πραγματοποιείται μία φορά ανά 1 – 2 εβδομάδες. Ας σημειωθεί ότι, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν τη δημιουργία αρτηριοφλεβικού συριγγίου για την πραγματοποίηση της θεραπείας τους (Filipovetal., 2018).

3.6.4 Νόσος του Wilson

Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση (hepatolenticulardegeneration) είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από εξασθενημένη απέκκριση χαλκού στα χοληφόρα, με αποτέλεσμα την συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ, τον εγκέφαλο, τον κερατοειδή και τα νεφρά και την πρόκληση τοξικών επιδράσεων (CamarataandHoun – Hahn, 2017). Οι «κεραυνοβόλες» μορφές της νόσου του Wilson σχετίζονται με σοβαρή ηπατική και πολυοργανική ανεπάρκεια σε παιδιά και ενήλικες, καθώς και σε ψυχιατρικά και νευρολογικά προβλήματα στους ενήλικες. Η απόλυτη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος, αλλά η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία γεφύρωσης, λόγω της μειωμένης δεξαμενής δωρητών. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι ευεργετική λόγω της ταχείας μείωσης των επιπέδων χαλκού, καθώς και της παροχής παραγόντων πήξης μέσω της έγχυσης του πλάσματος. Ωστόσο, οι αναφορές που σχετίζονται με

την αποτελεσματικότητα και χρησιμότητά της είναι ελάχιστες. Λόγω της ευρύτερης διαθεσιμότητας, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση συνήθως προτιμάται από το σύστημα επανακυκλοφορίας μοριακών προσροφητών (Molecular Adsorbents Recirculating System, MARS). Το υγρό αντικατάστασης πρέπει να αποτελείται από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και λευκωματίνη. Η συχνότητα είναι καθημερινή ή κάθε δεύτερη ημέρα, μέχρι να ανιχνευθεί κλινική και εργαστηριακή βελτίωση (Filipovetal., 2018).

3.7 Κλινικές ενδείξεις: καρδιολογικές και πνευμονολογικές παθήσεις

3.7.1 Απόρριψη πνευμονικού αλλομοσχεύματος

Διαφορετικές μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης έχουν αξιολογηθεί μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα στις ακόλουθες καταστάσεις: στο σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS) και στην μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη του μοσχεύματος (Antibody – Mediated Rejection, AbMR) (Filipovetal., 2018). Το BOS είναι μία διαταραχή που έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση κολλαγόνου και τυπικές ινώδεις αποφρακτικές βλάβες των αεραγωγών. Πιθανόν οφείλεται σε μία πρωταρχική προσβολή, όπως οξεία απόρριψη, ισχαιμία – τραυματισμό επαναιμάτωσης, εισρόφηση και λοίμωξη, μεταξύ άλλων, του επιθηλίου των αεραγωγών, η οποία μπορεί να είναι μεμονωμένη ή επαναλαμβανόμενη, σοβαρή ή λιγότερο σοβαρή, ανοσολογική και μη – ανοσολογική (Παππάς και συν., 2010). Σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης του πνεύμονα, η απόφραξη των αεραγωγών οφείλεται σε χρόνια απόρριψη. Η AbMR μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα είναι μια σημαντική αιτία απώλειας του μοσχεύματος και, επί του παρόντος, αξιολογείται βάσει διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων (Filipovetal., 2018).

Η θεραπεία πρώτης – γραμμής και για τις δύο καταστάσεις περιλαμβάνει την ανοσοκαταστολή. Στο BOS, η εξωσωματική φωτοαφαίρεση μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπεία δεύτερης – γραμμής. Η εξωσωματική φωτοαφαίρεση πιθανώς μειώνει τα επίπεδα των δραστικών T – κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την έκφραση των ρυθμιστικών T – κυττάρων, επηρεάζοντας κατά αυτό τον τρόπο την ανοσοαπόκριση. Η εξωσωματική φωτοαφαίρεση έχει παρουσιάσει ευεργετικά αποτελέσματα σε αρκετές μελέτες, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στην ανοσοκαταστολή. Επιπλέον, δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μολυσματικές

επιπλοκές. Δυστυχώς, μέχρι στιγμής τα δεδομένα είναι ελάχιστα, ενώ έχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις, όπως για παράδειγμα, θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει 24 συνεδρίες για 6 μήνες (Schwartzetal., 2016). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση συνιστάται ως θεραπεία εκλογής σε ανθεκτική AbMR, αν και τα αποτελέσματά της είναι ασαφή (Filipovetal., 2018).

3.7.2 Μεταμόσχευση καρδιακού αλλομοσχεύματος

Υπάρχουν δύο τρόποι αφαίρεσης που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση καρδιάς. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση, η οποία χρησιμοποιείται σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς και στην αντιμετώπιση της μεσολαβούμενης από αντισώματα οξείας απόρριψης, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (Asante – Korangetal., 2015). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι απαραίτητα σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης, ενώ στην AbMR, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα. Η εξωσωματική φωταφαίρεση είναι μια επιλογή σε περιπτώσεις κυτταρικής απόρριψης ή για την πρόληψη της απόρριψης (Schwarzetal., 2016). Οι συνεδρίες πραγματοποιούνται μέχρις ότου επιτευχθεί βελτίωση σε εργαστηριακά, κλινικά και ιστολογικά ευρήματα (Filipovetal., 2018).

3.7.3 Ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η ιδιοπαθής διατακτική ή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια (Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, IDC) είναι άγνωστης – προέλευσης και χαρακτηρίζεται από καρδιακή διόγκωση και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Έχουν εντοπιστεί εξωτερικοί παράγοντες, καθώς και αυτοαντισώματα που επηρεάζουν αρνητικά το μυοκάρδιο. Η τρέχουσα θεραπεία περιλαμβάνει την συντηρητική θεραπεία με αναστολείς ACE και διουρητικά, μεταξύ άλλων, ωστόσο, έχει αξιολογηθεί επίσης η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της ανοσοπροσρόφησης. Η ανοσοπροσρόφηση έχει επιδείξει βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε ενήλικες ασθενείς. Επιπρόσθετα, μικρές μελέτες έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα από τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με IDC (Moriguchietal., 2017). Η ανοσοπροσρόφηση συνήθως εκτελείται καθημερινά ή κάθε

δεύτερη μέρα για έναν συνολικό αριθμό πέντε συνεδριών. Παρόμοιο πρωτόκολλο θεραπείας προτείνεται και για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Filipovetal., 2018).

3.8 Κλινικές ενδείξεις: δερματολογικές παθήσεις

3.8.1 Pemphigus vulgaris

Η Pemphigus vulgaris (PemphigusVulgaris, PV) (πέμφιγα) είναι μια σπάνια αυτοάνοση, δυνητικά θανατηφόρα νόσος, με βλεννογονοδερματική εμπλοκή (προσβάλλει τους βλεννογόνους και το δέρμα). Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και τα στεροειδή σε υψηλές δόσεις (60 – 100 mg, ημερησίως). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση έχουν δοκιμαστεί, με στόχο τη μείωση των τίτλων των αντισωμάτων. Τα κλινικά τους αποτελέσματα, ωστόσο, είναι αντικρουόμενα. Επί του παρόντος, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση μπορούν να ληφθούν υπόψη μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις PV (Κατηγορία III). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα, ενώ σε περιπτώσεις ανοσοπροσρόφησης, το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει τρεις συνεδρίες ανά εβδομάδα, οι οποίες στη συνέχεια μειώνονται σταδιακά. Οι διαδικασίες εκτελούνται μέχρι την εμφάνιση κλινικής βελτίωσης και επίτευξης σημαντικής πτώσης στον τίτλο των αυτοαντισωμάτων (Αυγερινού και συν., 2010; Filipovetal., 2018).

3.8.2 Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ToxicEpidermalNecrolysis, TEN) είναι μια απειλητική για τη ζωή δερματική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο ερύθημα, νέκρωση, επιδερμική αποκόλληση, διάβρωση των βλεννογόνων και συστηματικά κλινικά συμπτώματα (πυρετός, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια). Η αιτιολογία της πάθησης περιλαμβάνει φάρμακα, λοιμώξεις, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι κύριες πτυχές της τρέχουσας θεραπείας είναι η θεραπεία των αιτιολογικών παραγόντων, η υποστηρικτική φροντίδα, η ανάκτηση υγρών και η θεραπεία των μολυσματικών επιπλοκών.

Λόγω της έντονης ετερογένειας των αναφορών που έχουν εξετάσει τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε ασθενείς με TEN, επί του παρόντος, θεωρείται συμπληρωματική θεραπεία μόνο σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις. Η διαδικασία εκτελείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα, και συνήθως ολοκληρώνεται στις 5 συνεδρίες (Filipovetal., 2018).

3.8.3 Psoriasisvulgaris

Η *Psoriasisvulgaris*(ψωρίαση) είναι μια χρόνια αυτοάνοση δερματική νόσος που προσβάλλει το δέρμα, συνοδεύεται από συστημακή φλεγμονή και χαρακτηρίζεται από επιδερμικό υπερπολλαπλασιασμό και δερματική φλεγμονή (Hardenetal., 2015). Ανάλογα με την σοβαρότητάς της χρησιμοποιούνται διαφορετικοί τρόποι θεραπείας: από τοπικά φάρμακα, όπως ευσερίνη, σαλικυλικό οξύ και ανθραλίνη (για ήπια έως μέτρια ψωρίαση), υπεριώδη ακτινοβολία, συμπληρώματα βιταμίνης D, τοπικά κορτικοστεροειδή, έως συστηματικούς παράγοντες, όπως ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και βιολογικά σκευάσματα, για τις πιο σοβαρές μορφές της (Πάσχου και συν., 2019). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν ενδείκνυται στην ψωρίαση (Κατηγορία IV). Ωστόσο έχει βρεθεί ότι η εξωσωματική φωτοαφαίρεση έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε πιο σοβαρές μορφές (Filipovetal., 2018).

3.9 Κλινικές ενδείξεις: γαστρεντερολογικές παθήσεις

3.9.1 Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (AcuteLiverFailure, ALF) μπορεί να αναπτυχθεί σε περιβάλλον υγιούς ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια) ή σε χρόνια ηπατική νόσο. Η κατάσταση σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα και η πρόγνωσή της εξαρτάται από την αιτιολογία. Γενικά, η συντηρητική θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της ALF. Σε ασθενείς με ALF και φτωχότερη πρόγνωση, χρησιμοποιούνται συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας ως θεραπεία γεφύρωσης μέχρις ότου επιτευχθεί η μεταμόσχευση ήπατος. Τα εφαρμοζόμενα, στην κλινική πράξη, συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, τη διάλυση λευκωματίνης, το MARS και την επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος. Η αφαίρεση πιθανώς βελτιώνει τα αποτελέσματα στην ALF

λόγω απομάκρυνσης τοξινών και φλεγμονωδών κυτοκινών. Η χρήση της θεραπευτική πλασμαφαίρεσης ενώ παρουσίασε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με πλασμαφαίρεση, σε συνδυασμό με το MARS, βελτίωσε την κάθαρση της χολερυθρίνης, με τα κλινικά αποτελέσματα να είναι παρόμοια και στις δύο ομάδες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μεγάλου – όγκου (όγκος υποκατάστασης που αγγίζει το 15% του σωματικού βάρους) βελτιώνει αποτελεσματικά την επιβίωση, σε σύγκριση με την τυπική ιατρική περίθαλψη. Δυστυχώς, η τεχνική δεν είναι διαθέσιμη παγκοσμίως. Οι συνεδρίες της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται καθημερινά, μέχρις ότου σημειωθεί κλινική και εργαστηριακή βελτίωση ή εκτελεστεί μεταμόσχευση ήπατος. Το υγρό αντικατάστασης πρέπει να περιλαμβάνει φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και λευκωματίνη (Filipovetal., 2018).

3.9.2 Μεταμόσχευση ήπατος

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση, σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή (IVIg, rituximab) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη μη – συμβατή με ΑΒ0 – μεταμόσχευση ήπατος, με πιο ευεργετικές επιδράσεις να ανιχνεύονται στην μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη. Σε περιπτώσεις μη – συμβατής με ΑΒ0 – μεταμόσχευσης ήπατος, με μόσχευμα από ζώντα δότη, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μία θεραπεία πρώτης – γραμμής πριν από την επέμβαση, ενώ σε περιπτώσεις μοσχεύματος από αποθανόντα δότη, μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις ασυμβατότητας ΑΒ0. Εντούτοις, υπάρχουν περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης μειώνεται σε περιβάλλον μεταμόσχευσης από αποθανόντα δότη ή σε περιπτώσεις επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος. Σε αυτές τις συνθήκες μπορεί να εξεταστεί η διασταυρούμενη μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει παρουσιάσει ευεργετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις μεσολαβούμενης από αντισώματα απόρριψης που παρατηρείται μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Ωστόσο, οι αναφορές είναι κυρίως αναδρομικές, και απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς σε συνθήκες χυμικής απόρριψης μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Οι συνεδρίες θα πρέπει εκτελούνται καθημερινά μέχρι να επιτευχθεί αρνητική αντίδραση διασταύρωσης. Επιπρόσθετα, σε καταστάσεις χυμικής απόρριψης, θα πρέπει να αξιολογηθούν διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι (Filipovetal., 2018).

3.9.3 Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease, IBD) είναι η συντηρητική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς και βιολογικούς παράγοντες. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν ενδείκνυται στο IBD. Ωστόσο, έχουν αξιολογηθεί άλλες τεχνικές αφαίρεσης όπως η κυτταραφαίρεση. Τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή για να την ενσωμάτωση αυτών των επεμβατικών μεθόδων στην καθημερινή κλινική πράξη (Filipovetal., 2018).

3.10 Κλινικές ενδείξεις: σήψη και δηλητηρίαση

3.10.1 Σήψη

Η σήψη, ειδικά αυτή που σχετίζεται με πολυοργανική ανεπάρκεια, είναι μια κατάσταση με ποσοστό θνησιμότητας που αγγίζει έως και το 70%. Η βάση της θεραπείας είναι τα αντιβιοτικά και η αποκατάσταση υγρών, μεταξύ άλλων. Το δυνητικό ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι η απομάκρυνση φλεγμονωδών μορίων και η αναπλήρωση των αντιπηκτικών πρωτεϊνών. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από αναδρομικές μελέτες, οι προοπτικές δοκιμές έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων της σήψης. Σε περιπτώσεις συνταγογράφησης, ο όγκος υποκατάστασης ορίζεται στα 50 ml / kg και το υγρό αντικατάστασης αποτελείται από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Οι συνεδρίες πρέπει να πραγματοποιούνται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και να εκτελούνται καθημερινά (Schwartzetal., 2016).

3.10.2 Εξωγενείς δηλητηριάσεις

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τρεις καταστάσεις: την υπερβολική δόση φαρμάκων – ναρκωτικών / δηλητηρίαση, τη δηλητηρίαση από τσίμπημα ή δάγκωμα ζώων και τη δηλητηρίαση από μανιτάρια. Ο μηχανισμός δράσης του κάθε παράγοντα είναι διαφορετικός, και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή τους.

Επί του παρόντος, οι βασικές θεραπευτικές επιλογές είναι η σταθεροποίηση των αεραγωγών, της αναπνοής και της κυκλοφορίας του αίματος, η γαστρική πλύση, η εξαναγκασμένη διούρηση, η πρόκληση εμέτου, η χορήγηση από του στόματος άνθρακα, και επικουρικά η χορήγηση antidotων και σιλιμπινίνης. Πιο επιθετικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση, την αιμοκάθαρση, την αιμοπροσρόφηση, την αφαιμαξομετάγγιση και την αιμοδιάχυση (Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων, 2020; Filipovetal., 2018).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης απόμανιτάρια, επιδεικνύοντας βελτιωμένα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, ειδικά με έγκαιρη έναρξη. Οι αναφορές σχετικά με τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση στη δηλητηρίαση από τσίμπημα ή δάγκωμα ζώων είναι ανέκδοτες, ενώ τα δεδομένα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από υπερβολική δόση φαρμάκων – ναρκωτικών είναι ανεπαρκή. Σε γενικές γραμμές, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από υπερβολική δόση φαρμάκων – ναρκωτικών με μόρια που επιδεικνύουν υψηλή δεσμευτική ικανότητα πρωτεϊνών. Σε κάθε συνεδρία συνιστάται η χορήγηση του συνήθη όγκου υποκατάστασης, με το υγρό υποκατάστασης τη λευκωματίνη ή το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (ειδικά εάν υπάρχουν διαταραχές πήξης). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εκτελείται καθημερινά μέχρις ότου αποκατασταθούν τα κλινικά συμπτώματα (Filipovetal., 2018).

3.11 Κλινικές ενδείξεις: ογκολογία

3.11.1 Αιματολογικές κακοήθειες

Η χρήση του θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στο πολλαπλό μυέλωμα και τη νόσο Waldenström έχει ήδη συζητηθεί. Εντούτοις, σε γενικές γραμμές, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν χρησιμοποιείται σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, άλλες τεχνικές, όπως η εξωσωματική φωτοαφαίρεση, συνιστώνται στο δερματικό λέμφωμα των T – κυττάρων (Schwartzetal., 2016). Επιπλέον, η λευκαφαίρεση και αιμοπεταλοφαίρεση μπορούν να χορηγηθούν σε – απειλητικές για τη ζωή – λευχαιμίες ή μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές (Bambaueretal., 2013)

3.11.2 Συμπαγείς όγκοι

Αρκετές αναφορές έχουν επιδείξει βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε συμπαγείς όγκους και μεταστατικούς καρκίνους με την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι μέσω αυτής της θεραπευτικής επιλογής, αφαιρούνται ανασταλτικά μόρια από το πλάσμα, βελτιώνοντας έτσι την ανοσολογική απόκριση. Λόγω της ετερογένειας των μελετών και των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, δεν ορίζονται σαφείς ενδείξεις για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε αυτές τις περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε αυτόν τον τομέα (Bambaueretal., 2013).

Κεφάλαιο 4: Αντενδείξεις και επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης

4.1 Αντενδείξεις της πλασμαφαίρεσης

Οι κυριότερες αντενδείξεις για θεραπευτική πλασμαφαίρεση αφορούν ασθενείς (Kaplan, 2008):

1. Που δεν μπορούν να ανεχθούν την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής αγγειακής πρόσβασης
2. Που παρουσιάζουν αιμοδυναμική αστάθεια ή είναι σηπτικοί, λόγω αύξησης της επικινδυνότητας επιπλοκών από τη χρήση καθετήρων και τη σύνδεσή τους με ένα μηχανικό κύκλωμα
3. Που έχουν αλλεργίες σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή υποκατάστατο κολλοειδούς / λευκωματίνης
4. Που έχουν αλλεργία στην ηπαρίνη και δεν πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης
5. Που έχουν υπασβεστιαμία, διατρέχοντας κίνδυνο επιδείνωσης της ασθένειάς τους, καθώς τα κιτρικά που χρησιμοποιούνται συνήθως ως αντιπηκτική αγωγή μπορούν να επιδεινώσουν την υπασβεστιαμία
6. Που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme, ACE) ή ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptor Blocker, ARB). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η διακοπή της λήψης αυτών των φαρμάκων για τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας

4.2 Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης

Γενικά, η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι καλώς ανεκτή και ασφαλής και παρόλο που η επίπτωση όλων των επιπλοκών κυμαίνεται από 5% έως 12% και μπορεί να κορυφώνεται στο 40%, ο κίνδυνος για – απειλητικές για τη ζωή – ανεπιθύμητες ενέργειες (που περιγράφονται ως θάνατος, υπόταση που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή, αρρυθμίες, ιατρική παρέμβαση και αιμόλυση) είναι χαμηλός, μεταξύ 0.025 και 4.75% (DagaRuizetal., 2017; Szczeikliketal., 2013;

Passalacquaetal., 2005) (Πίνακας 2). Υπάρχουν τρεις ομάδες επιπλοκών στην πλασμαφαίρεση, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 3 (Filipovetal., 2018).

Τα πιο συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησίες, μυϊκές κράμπες, υπόταση, κνίδωση και άλλες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι περισσότερες επιπλοκές είναι ήπιες (δηλαδή, δεν απαιτούν παρέμβαση) ή μέτριες (δηλαδή απαιτούν παρέμβαση, αλλά η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης μπορεί να ολοκληρωθεί). Σοβαρές επιπλοκές (δηλαδή αυτές που απαιτούν διακοπή της θεραπείας πλασμαφαίρεσης) αντιπροσωπεύουν μόνο το 0,8% των περιπτώσεων (Nordaetal., 2003). Ως η πιο σοβαρή επιπλοκή, ο θάνατος έχει επίπτωση έως 0.05%, αν και οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζονται με σοβαρές συννοσηρές καταστάσεις (Bambaueretal., 2013; Mokrzyckieta., 1994). Ωστόσο, το ποσοστό των επιπλοκών ποικίλλει μεταξύ των μητρώων. Ο υψηλότερος κίνδυνος επιπλοκών εντοπίζεται σε ασταθείς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με υπόταση, ενεργή αιμορραγία, βρογχική απόφραξη και αναιμία (Luetal., 2008). Σε πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, δεν έχει αναφερθεί κανένας θάνατος που να σχετίζεται με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης (Basic – Jukiceta., 2005; Malcheskyeta., 2007). Επιπλέον, οι επιπλοκές είναι σημαντικά περισσότερες όταν χρησιμοποιείται ως υγρό αντικατάστασης φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, σε σύγκριση με την ανθρώπινη λευκωματίνη (Filipovetal., 2018).

Πίνακας 3: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης. Πηγή: DagaRuizetal., 2017. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva 2017;41(3):174-187 (pp.181,table4)

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
Κνίδωση	0.7 – 12
Παραισθησίες	0.4 – 2.5
Ναυτία	0.1 – 1
Υπόταση	0.4 – 4.2
Πόνος στο στήθος	0.03 – 1.3
Αρρυθμίες	0.1 – 0.7
Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	0.03 – 0.7
Βρογχόσπασμος	0.1 – 0.4
Επιληπτικές κρίσεις	0.03 – 0.4
Εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία	0.03 – 0.1
Πνευμονικό οίδημα / αναπνευστική ανεπάρκεια	0.2 – 0.3
Ισχαιμία του μυοκαρδίου / έμφραγμα / σοκ	0.03 – 1.5
Πνευμονική εμβολή	0.1
Μεταβολική αλκάλωση	0.03
Ηπατίτιδα	0.7
Αιμορραγία	0.06 – 0.2
Αιμόλυση	0.01
Σχετιζόμενη με αγγειακή πρόσβαση θρόμβωση / αιμορραγία	0.02 – 0.7
Λοίμωξη	0.06 – 0.3
Πνευμοθώρακας	0.04 – 0.1
Μηχανική	0.08 – 4

Πίνακας 4: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης. Πηγή: Filipovetal., 2018. Plasma Exchange in Clinical Practice. Plasma Medicine – Concepts and Clinical Applications, Yusuf Tutar and Lutfi Tutar, IntechOpen 2018;1:57-81 (pp. 64, table 1)

<i>Επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση</i>	Αιμάτωση Λοίμωξη / σήψη Πνευμοθώρακας
<i>Επιπλοκές που σχετίζονται με υγρά αποκατάσταση</i>	Αναφυλαξία στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα Θάνατος λόγω αναφυλαξίας Πήξη Λοιμώξεις που μεταδίδονται μέσω του αίματος Υπασβεστιαμία Υποκαλιαιμία
<i>Λοιπές επιπλοκές</i>	Υπόταση Δύσπνοια Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων Αιμόλυση Αφαίρεση φαρμάκων και βιταμινών Θάνατος λόγω καρδιακής ανακοπής, πνευμονικού οιδήματος και πνευμονικής εμβολής Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, υπόταση, έξαψη λόγω αναστολέων ACE

Οι πιο συχνές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι οι εξής (SergentandAshurst, 2021):

1. Υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησισαϊμία ως αποτέλεσμα της χρήσης του κιτρικού ως αντιπηκτικό. Αυτό αντιμετωπίζεται με την ενδοφλέβια υποκατάσταση ασβεστίου και μαγνησίου
2. Υποθερμία
3. Αντιδράσεις μετάγγισης, οι οποίες αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με φαινυραμίνη, υδροκορτιζόνη / δεξαμεθαζόνη και / ή επινεφρίνη
4. Ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών
5. Αιμορραγικές διάρροιες λόγω υποφιμπρινογονιαϊμίας και θρομβοπενίας.
6. Υπόταση
7. Έξαψη
8. Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος

4.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με την υπασβεστιαϊμία

Το κιτρικό που χορηγείται ως αντιπηκτικό στην πλασμαφαίρεση συνδέεται με το ασβέστιο και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας. Ομοίως, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει υψηλό ποσοστό κιτρικού, και επομένως όταν χορηγείται ως υγρό αντικατάστασης, μπορεί να προκαλέσει το ίδιο αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, η χορήγηση λευκωματίνης ως υγρό αντικατάστασης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία λόγω άμεσης δέσμευσης του ασβεστίου (MokrzyckiandBalogun, 2011). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησίες γύρω από το στόμα και τα άκρα, ζάλη, μυϊκές κράμπες, ναυτία και έμετο. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανάσπαση του QT – διαστήματος, αρρυθμίες, πόνο στο στήθος, επιληπτικές κρίσεις και υπόταση. Για να μειωθεί η συχνότητα αυτών των επιπλοκών, μπορεί είτε να πραγματοποιηθεί προφυλακτική χορήγηση ενδοφλέβιου ασβεστίου ή / και να μειωθεί η ποσότητα του διαχεόμενου κιτρικού (Kaplan, 2012). Αν και υπάρχουν πολλές οδηγίες για τη χορήγηση ενδοφλέβιου ασβεστίου (Kankirawatanaetal., 2007; Weinstein, 1996), μία απλή προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση 10 mlbolus 10% γλυκονικού

ασβεστίου κάθε ώρα κατά τη διάρκεια των συνεδριών πλασμαφαίρεσης (MokrzyckiandBalogun, 2011).

4.2.2 Διαταραχές πήξης και άλλες αιματολογικές επιπλοκές

4.2.2.1 Εξάντληση των παραγόντων πήξης

Μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης, όταν η λευκωματίνη χρησιμοποιείται ως υγρό αντικατάστασης, τα επίπεδα των περισσότερων παραγόντων πήξης στον ορό μειώνονται περίπου 60%. Αυτά τα επίπεδα ανακτώνται σε δύο φάσεις: (1) κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών μετά τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, όπου παρατηρείται ταχεία αύξηση που εξαρτάται από την αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ εξωαγγειακών και ενδοαγγειακών διαμερισμάτων και (2) τις επόμενες ημέρες, όπου παρατηρείται μια πιο αργή αύξηση που εξαρτάται από την επανασύνθεση των παραγόντων πήξης (Chirnsideetal., 1981). Ο χρόνος προθρομβίνης (ProthrombinTime, PT) αυξάνεται κατά 30% και ο aPTT διπλασιάζεται αμέσως μετά τη θεραπεία. Ο aPTT επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος εντός 4 ωρών μετά την συνεδρία πλασμαφαίρεσης και ο PT εντός των επόμενων 24 ωρών (Kaplan, 2012). Η εξάντληση των παραγόντων πήξης είναι πιο έντονη όταν πραγματοποιούνται 3 – 5 συνεδρίες την ίδια εβδομάδα, οπότε η ολική αποκατάσταση μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες (Chirnsideetal., 1981). Παρά την εξάντληση των παραγόντων πήξης, η συχνότητα αιμορραγίας είναι χαμηλή. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας, στις περιπτώσεις που πραγματοποιούνται 5 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με λευκωματίνη ως υγρό αντικατάστασης, σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνιστάται η χορήγηση 500 – 1000 cc φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στο τέλος κάθε συνεδρίας. Αυτή η προσέγγιση είναι πιο χρήσιμη σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτοί που μόλις έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή νεφρική βιοψία, εκείνοι που απαιτούν εμφύτευση ή αλλαγή ενδοαγγειακού καθετήρα, ή εκείνοι των οποίων η υποκείμενη ασθένεια συνεπάγεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (για παράδειγμα σύνδρομο Goodpasture ή κοκκιωμάτωση Wegener) (Basic – Jukicetal., 2005; Kaplan, 2012).

4.2.2.2 Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες και είναι πιο συνηθισμένη όταν εφαρμόζεται πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση αντί της διήθησης. Μπορεί επίσης να προκληθεί από την άμεση απώλεια αιμοπεταλίων στο πλάσμα που εξάγεται ή με σχηματισμό θρόμβων στη μεμβράνη του φίλτρου κατά την πλασμαφαίρεση με διήθηση (Kaplan, 2012). Αξίζει να τονιστεί ότι, σε περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ηπαρίνη ως αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει πάντα να εξετάζεται η πιθανότητα προκαλούμενης από ηπαρίνη – θρομβοπενίας (HeparinInducedThrombocytopenia, HIT) (Lairdetal., 2006).

4.2.2.3 Αιμόλυση

Η συχνότητα αιμόλυσης είναι πολύ χαμηλή, με εκτιμώμενη επίπτωση $< 0,01\%$ όλων των συνεδριών (Malcheskyetal., 2007). Όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος της φυγοκέντρησης για τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης, η αιμόλυση μπορεί να συμβεί όταν το σύστημα είναι υπερβολικά πληρωμένο με ένα υποτονικό υγρό. Αντίθετα, ότι χρησιμοποιείται η μέθοδος της διήθησης για θεραπεία πλασμαφαίρεσης, μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν η πίεση στη μεμβράνη είναι υψηλή. Ειδικότερα, όταν η πίεση ξεπερνά τα 50 mmHg, επιτυγχάνεται ένα plateau στη διήθηση του πλάσματος και η αύξηση της πίεσης κατά μήκος της μεμβράνης δεν συνοδεύεται από αύξηση της μεταφοράς των μαζών, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμόλυσης (Malchesky, 2001).

4.2.2.4 Θρόμβωση

Όταν η λευκωματίνη χρησιμοποιείται ως υγρό αντικατάστασης, τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III (AntiThrombin III, AT – III) μειώνονται. Τα επίπεδα AT – III 24 ώρες μετά από μία συνεδρία πλασμαφαίρεσης αντιπροσωπεύουν το 85% των αρχικών επιπέδων και μπορεί να χρειαστούν 48 – 72 ώρες για να αποκατασταθούν πλήρως (Chirnsideetal., 1981). Η επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων είναι πολύ χαμηλή, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Kaplan, 2012).

4.2.3 Επιπλοκές λόγω των υγρών αντικατάστασης

Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως υγρό αντικατάστασης προκαλεί αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως πυρετό, δυσκαμψία, κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο, υπόταση και λαρυγγικό οίδημα (MokrzyckiandBalogun, 2011). Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στη λευκωματίνη είναι πιο σπάνιες και σχετίζονται με τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της πολυμερισμένης λευκωματίνης ή μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς με αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Kaplan, 2012). Οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι ήπιες έως μέτριες, ενώ μόνο το 0.1% των περιπτώσεων ταξινομούνται ως σοβαρές (Basic – Jukicetal., 2005). Λόγω της σχετικά υψηλής συχνότητας αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι ασθενείς που απαιτούν πλασμαφαίρεση με μαζική αντικατάσταση υγρού με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (για παράδειγμα ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) συχνά υποβάλλονται σε προεπεξεργασία με 50 mg ενδοφλέβιας διφαινυδραμίνης (Kaplan, 2008). Επίσης, σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα στους οποίους όμως πρέπει να χρησιμοποιηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ως υγρό αντικατάστασης (για παράδειγμα, ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα), μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή, με 50 mg πρεδνιζόνης από το στόμα 13 ώρες, 7 ώρες, και 1 ώρα πριν από τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή με 50 mg διφαινυδραμίνης από το στόμα χορηγούμενη 1 ώρα πριν από την συνεδρία, ή χορήγηση 25 mg εφεδρίνης 1 ώρα πριν από την συνεδρία (ApterandKaplan, 1992). Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου εμφανιστεί μία σοβαρή αντίδραση, με ανθεκτική υπόταση, σοβαρό βρογχόσπασμο ή λαρυγγικό οίδημα, πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία και υποστήριξη ΜΕΘ για αναφυλακτικό σοκ. Τέλος, οι αναστολές ACE πρέπει να ανασταλούν για τουλάχιστον 24 ώρες πριν από οποιαδήποτε διαδικασία πλασμαφαίρεσης (OwenandBrecher, 1994).

4.2.4 Κίνδυνος μόλυνσης

Όταν η λευκωματίνη αποτελεί το υγρό αντικατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται στην εξάντληση των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulins, Ig). Η αντικατάσταση πλάσματος με λευκωματίνη οδηγεί σε μείωση 60% των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών και οι πολλαπλές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, σε σύντομο χρονικό διάστημα, μπορούν να οδηγήσουν σε πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών που

μπορεί να εμείνει για αρκετές εβδομάδες (Karlan, 2008). Δεδομένου ότι η εξάντληση των ανοσοσφαιρινών μπορεί να επιδεινώσει την ικανότητα του ασθενούς να καταπολεμάει τις μολύνσεις, συνιστάται η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων των ανοσοσφαιρινών με ενδοφλέβια έγχυση 400 mg / kg σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις την περίοδο μετά την πλασμαφαίρεση (Karlan, 2012). Όταν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αποτελεί το υγρό αντικατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται σε μετάδοση του ιού. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος μετάδοσης είναι 1 – 2 για κάθε εκατομμύριο μονάδες μετάγγισης για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και για τον ιό της ηπατίτιδας C, και 1 για κάθε 200.000 – 500.000 μονάδες μετάγγισης για τον ιό της ηπατίτιδας B (Stramer, 2007).

4.2.5 Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με την μετάγγιση

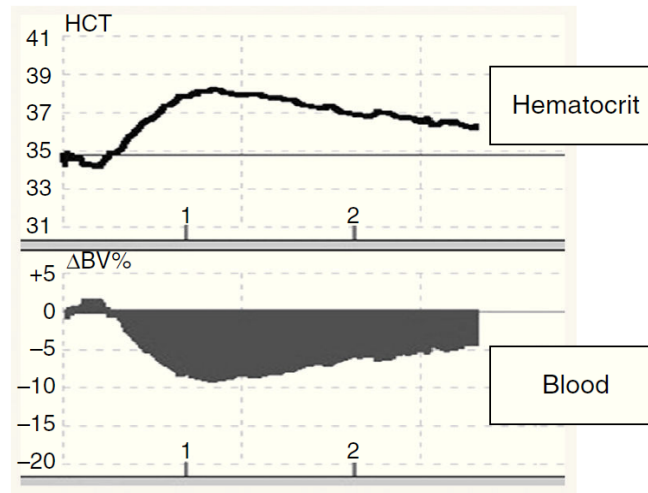
Η οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση (Transfusion – Related Acute Lung Injury, TRALI) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας με μη – καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, συχνά συνοδευόμενο από υπόταση που εμφανίζεται απότομα κατά τη μετάγγιση προϊόντων αίματος ή λίγες ώρες μετά τη διαδικασία. Η TRALI προκαλείται από την παρουσία αντισωμάτων (Antibodies, Ab) στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα που εγχύεται και την αντίδρασή τους με τα αντιγόνα (Antigens, Ag) στα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς. Το σύμπλεγμα Ag – Ab έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση κυτοκινών, οδηγώντας σε αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Υπάρχουν μόνο ορισμένες μικρές αναφορές για την ανάπτυξη αυτής της σοβαρής επιπλοκής σε σειρές περιπτώσεων, ως εκ τούτου, η συχνότητα και ο παράγοντας κινδύνου για TRALI, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μένει να προσδιοριστεί σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (Anonetal., 2010).

4.2.6 Υπόταση

Η επίπτωση της υπότασης ποικίλλει (Πίνακας 2). Διάφοροι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν υπόταση στην πλασμαφαίρεση, συμπεριλαμβανομένων (DagaRuizetal., 2017):

1. Ανεπαρκή όγκου του υγρού αντικατάστασης (Εικόνα 1)
2. Νευροκαρδιογενών επεισοδίων

3. Αναφυλακτικών αντιδράσεων σε διαφορετικές ουσίες, όπως υγρά αντικατάστασης, παρουσία αντισωμάτων anti – IgA σε ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, βιοσυμβατότητα των μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στο φίλτρο της διήθησης, ευαισθησία στο οξείδιο του αιθυλενίου
4. Αρρυθμιών που προκαλούνται από υπασβεστιαμία ή / και υποκαλιαιμία
5. Παραγωγής βραδυκινινών σε ασθενείς με αναστολείς ACE
6. Αιμορραγίας, που σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο, με τη χρήση της ηπαρίνης ως αντιπηκτικό ή εξάντλησης των παραγόντων πήξης, TRALI, πνευμονικής εμβολής, καρδιαγγειακής κατάρρευσης ή παραγόντων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, όπως αυτόνομη δυσλειτουργία σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain – Barre



Εικόνα 1: Μεταβολές στον όγκο του αίματος στην πλασμαφαίρεση με λευκωματίνη ως υγρό αντικατάστασης, χρησιμοποιώντας οθόνη παρακολούθησης του όγκου. Έναρξη πλασμαφαίρεσης σε ασθενή με μυασθενική κρίση και αντικατάσταση με διάλυμα 5% λευκωματίνης. Παρατηρείται απότομη πτώση του όγκου αίματος (περίπου 10%), που πιθανώς μεσολαβείται από τη μεταφορά υγρών από των αγγειακό χώρο στον διάμεσο χώρο λόγω της πτώση της οσμωτικής πίεσης του κολλοειδούς. Πηγή: Daga Ruiz et al., 2017. *Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. MedIntensiva* 2017;41(3):174-187 (pp. 182, figure 1)

4.2.7 Άλλες επιπλοκές

4.2.7.1 Υποκαλιαιμία

Εμπορικά διαλύματα που περιέχουν 5% λευκωματίνη περιέχουν λιγότερο από 2 mmol / l κάλιο. Μετά από μία συνεδρία πλασμαφαίρεσης με την λευκωματίνη, ως υγρό αντικατάστασης, τα επίπεδα του καλίου στον ορό μειώνονται κατά 25% και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών και σε αυτούς που ευρίσκονται υπό θεραπεία με διγοξίνη. Για την αποφυγή υποκαλιαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς, μπορούν να προστεθούν 4 mmol καλίου για κάθε λίτρο 5% λευκωματίνης (Kaplan, 2012).

4.2.7.2 Μεταβολική αλκάλωση

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

4.2.7.3 Μειωμένα επίπεδα χολινεστεράσης στο πλάσμα

Τα επίπεδα της χολινεστεράσης στο πλάσμα μειώνονται κατά 50% μετά από μία και μόνο συνεδρία πλασμαφαίρεσης με υγρό αντικατάστασης την λευκωματίνη, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη άπνοια μετά τη χρήση σουκινυλοχολίνης ή άλλων αναισθητικών παραγόντων που εξαρτώνται από την χολινεστεράση ορού για τον μεταβολισμό τους. Η αντικατάσταση της χολινεστεράσης με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι μια επιλογή θεραπείας σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις (Kaplan, 2012).

4.2.7.4 Αντιδράσεις βιοσυμβατότητας της μεμβράνης και σε οξείδιο του αιθυλενίου.

Η κακή βιοσυμβατότητα της μεμβράνης που χρησιμοποιείται στο φίλτρο της διήθησης μπορεί να προκαλέσει υπόταση, δύσπνοια, και πόνο στο στήθος. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στο οξείδιο του αιθυλενίου, το οποίο χρησιμοποιείται ως μέσο αποστείρωσης. Με τη χρήση περισσότερων βιοσυμβατών φίλτρων και

με σωστή προετοιμασία (πλήρωση) του φίλτρου, η συχνότητα αυτών των επιπλοκών είναι πολύ χαμηλή (Karlan, 2012).

4.2.7.5 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση αντιπροσωπεύουν το 1% του συνόλου των επιπλοκών. Αυτές περιλαμβάνουν θρόμβωση, αιμορραγία, λοιμώξεις και πνευμοθώρακα (DagaRuizetal., 2017).

4.2.7.6 Επιπλοκές που σχετίζονται με την αποβολή των φαρμάκων

Οι παράγοντες που ευνοούν την αποβολή φαρμάκων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες (> 75%), τον χαμηλότερο όγκο κατανομής (< 0,3 L / kg) και το μικρότερο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης της δόσης και της έναρξης της πλασμαφαίρεσης. Όποτε είναι δυνατόν, τα φάρμακα θα ήταν καλό να χορηγούνται μετά από την συνεδρία της πλασμαφαίρεσης (IbrahimandBalogun, 2012).

Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA παρέχουν μια ενιαία πηγή που συγκεντρώνει και αξιολογεί τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία με στόχο να βοηθήσει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό στην εκτίμηση της κλινικής καταλληλότητας της αφαίρεσης ως θεραπευτικής επιλογής. Ωστόσο, προσφέρει ελάχιστες οδηγίες σχετικά με τον επείγοντα χαρακτήρα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης για μια δεδομένη κατάσταση. Αυτή τη στιγμή, η πλειονότητα των ενδείξεων θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στις κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA (2016) είναι ενδείξεις Κατηγορίας III με ασθενές επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων (Schwartzetal., 2016).

Οι κατευθυντήριες γραμμές της ASFA εξαρτώνται από δημοσιευμένα στοιχεία που αφορούν την αφαίρεση για την δημιουργία των συστάσεών τους. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο για την κοινότητα της αφαίρεσης να δημοσιεύσει τις εμπειρίες των πολιτών της, συμπεριλαμβανομένων αναφορών περιπτώσεων ή σειρών περιπτώσεων πέρα των μεγαλύτερων μελετών, που να περιγράφουν καταστάσεις για τις οποίες η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι λειτουργική, καθώς επίσης και την συμπερίληψη σεναρίων όπου η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν είναι κλινικά ωφέλιμη. Μια πηγή αποδείξεων είναι η περιλήψεις που παρουσιάζονται σε εθνικά συνέδρια · ωστόσο, το ποσοστό των περιλήψεων σε κριτικές δημοσιεύσεις είναι σταθερά πολύ χαμηλότερο για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε σύγκριση με άλλους ιατρικούς τομείς (Feldmanetal., 2017; Phametal., 2016).

Ως εκ τούτου, πρέπει να λάβουν χώρα μηχανισμοί για τη βελτίωση τόσο της ποιότητας όσο και της ποσότητας των στοιχείων της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, προκειμένου να βελτιωθούν οι μελλοντικές εκδόσεις των κατευθυντήριων οδηγιών της ASFA καθώς και να παρασχεθούν περαιτέρω στοιχεία όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης για άμεση εφαρμογή στην κλινική πρακτική (Phametal., 2019).

Βιβλιογραφία

- Abell J, Rowntree L, Turner B (1914). Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914;5:625.
- Abu Jawdeh BG, Cufy MC, Alloway RR, et al. (2014). Desensitization in kidney transplantation: Review and future perspectives. *Clinical Transplantation*.2014;28(4):494-507
- Adams WH, Bland WH, Bassett SH (1952). A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80:377–89.
- Ala Abudayyeh, Kevin Finkel (2016). Hematologic disorders and kidney disease. In: *Online Curricula: Onco-Nephrology*. The American Society of Nephrology. 2016:1-11
- Anón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, et al. (2010). Transfusion-related acute lung injury. *Med Intensiva*.2010;34:139-49.
- Apter AJ, Kaplan AA (1992). An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:119-24.
- Asante-Korang A, Amankwah EK, Lopez-Cepero M, et al. (2015). Outcomes in highly sensitized pediatric heart transplant patients using current management strategies. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.2015;34(2):175-181
- Bambauer R, Laza R, Schiel R (2013). *Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods: Fundamental Technologies, Pathophysiology, and Clinical Results*.4th ed. Frankfurt, Lengerich: Pabst Science Publishers; 2013:35-580
- Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, et al. (2005). Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial*. 2005;9: 391-5.
- Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. (2009). M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(1):11-21
- Bombardieri S, Fervenza, 2018 Bombardieri, AS., Fervenza, FC., (2018). *Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment*. *American Journal of Nephrology*. 47(1), p. 30-42
- Bukowski RM, King JW, Hewlett JS (1977). Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic Purpura. *Blood* 1977;50:413–7.
- Camarata M, Houn-Hahn S (2017). *The Genetics of Wilson Disease*. *Handbook of Clinical Neurology*, 2017;142:19-34

- Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ (1981). Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol.* 1981;48:627-34.
- Córdoba JP, Larrarte C, Ruiz A (2013). Is anticoagulation required in plasmapheresis? A university hospital experience in Bogota, Colombia. *Transfus Apher Sci.* 2013;48:301-5.
- Daga Ruiz D, San Miguel F, de Molina G, et al. (2017). Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva* 2017;41(3):174-187
- Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, et al. (1984). The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1984;104(3):346-354
- Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. (2007). Rituximabtherapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83(9):1277-1280
- Feldman AZ, Staley EM, Siniard RC, Williams 3rd LA, Pham HP (2017). More apheresismedicine abstracts should be published into manuscripts for clinical use. *J ClinApher* 2017;32:203–4.
- FerrelC, GaspariniG, ParodiA, et al. (2017). Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2017;53:306-336.
- Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP (2018). Plasma exchange in clinical practice. *Plasma Medicine – Concepts and Clinical Application.* IntechOpen, 2018
- Friereich EJ, Judson G, Levin RH (1965). Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res* 1965;25:1516–20.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. (1998). vonWillebrand factor-cleaving protease in thrombocytopenic purpura and the hemolytic- uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578–84.
- Gerhardt RE, Ntoso KA, Koethe JD, et al. (1992). Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Mar;2(9):1455-8
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
- HardenJL, KruegerJG, BowcockAM (2015). The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity.* 2015;64:66–73
- Ibrahim RB, Balogun RA (2012). Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial.* 2012;25:176-89

- Ide K, Tanaka Y, Sasaki Y, et al. (2015). A phased desensitization protocol with rituximab and bortezomib for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transplant Direct*. 2015;1(5):1-6
- Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM (1976). Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? *Lancet* 1976;1:709–11.
- Kankirawatana S, Huang ST, Marques MB (2007). Continuous infusion of calcium gluconate in 5% albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2007;22:265-9.
- Kaplan A (2012). Complications of apheresis. *Semin Dial*. 2012;25: 152-8.
- Kaplan AA (2008). Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1180-96
- Kawasaki Y, Suzuki S, Matsumoto A, et al. (2007). Longterm efficacy of low-density lipoprotein apheresis for focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(6):889-892
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012). KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012; 2(2):1-274
- Koo TY, Yang J (2015). Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2015;34(3):170-179
- Laird JH, Douglas K, Green R (2006). Heparin-induced thrombocytopenia type II: a rare but significant complication of plasma exchange. *J Clin Apher*. 2006;21:129-31.
- Lee G, Arepally GM (2012). Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apheresis*. 2012;27:117-25.
- Levy J, Pusey CD (2007). Plasma exchange. In: John F, Floege Jurgen JRJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: MOSBY Elsevier; 2007. pp. 1013-1020
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. (1992). A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1992;326(21):1373-1379
- Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. (1975). Recovery from Goodpasture's Syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* 1975;2:252–4.
- Lu Q, Nedelcu E, Ziman A, et al. (2008). Standardized protocol to identify high-risk patients undergoing therapeutic apheresis procedures. *Journal of Clinical Apheresis*. 2008;23(3):111-115
- Madore F (2002). Plasmapheresis technical aspects and indications. *Crit Care Clin*. 2002;18:375-92.

- Malchesky PS (2001). Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Ther Apher*. 2001;5:270-82.
- Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA (2007). 2005 International Apheresis Registry. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*. 2007;11:341-62.
- McLeod BC (2012). Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion (Paris)*. 2012;52Suppl. 1:38S-44S.
- Mokrzycki MH, Balogun RA (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *J Clin Apher*. 2011;26:243-8.
- Mokrzycki MH, Kaplan AA (1994). Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23: 817-27.
- Moriguchi T, Koizumi K, Matsuda K, et al. (2017). Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities. *Journal of Artificial Organs*. 2017;20(3):236-243
- Müller-Deile J, Schifer L, Hiss M, et al. (2015). A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(12):1260-1269
- Nguyen TC, Kiss JE, Goldman JR, Carcillo JA (2012). The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*. 2012 Jul;28(3):453-68
- Norda R, Stegmayr BG, Swedish Apheresis Group (2003). Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:159-66.
- Owen HG, Brecher ME (1994). Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion (Paris)*. 1994;34:891-4.
- Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. (2017). Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: A network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(3):324-336
- Passalacqua S, Stafolani E, Busnach G, et al. (2005). The Italian Registry for therapeutic apheresis: A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *Journal of Clinical Apheresis*. 2005;20:101-106
- Pham HP, Jiang N, Pan Z, Williams 3rd LA, Marques MB (2016). Apheresis research-more abstracts should be published as full manuscripts to provide more evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Apher* 2016;31:353-8.

- Pham HP, Schwartz J (2015). How to approach an apheresis consultation using the American Society for Apheresis guidelines for therapeutic apheresis procedures. *ISBT Sci Ser* 2015;10:79–88.
- Pham HP, Schwartz J (2016). New apheresis indications in hematological disorders. *Curr Opin Hematol* 2016;23:581–7.
- Pham HP, Staley EM, Schwartz J (2019). Therapeutic plasma exchange - A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 2019 Jun;58(3):237-246
- Predecki M, Pusey C (2019). Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *La Presse Médicale.* 2019;48(11):328-337
- Robinson AE (1993). Apheresis in the 1990s—Technological innovations are opening up new therapeutic vistas. *Br Med J* 1993;307:578–9.
- Salvadori M, Rosso G (2016). Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN. *World Journal of Nephrology.* July, 2016;6(54):308-320
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. (2016). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apheresis.* 2016;31:149–338
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. (2013). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The sixth special issue. *Journal of Clinical Apheresis.* 2013;28(3):145-284
- Sergent SR and Ashurst JV (2021). *Plasmapheresis.* StatPearls Publishing, 2021
- Siami GA, Siami FS (2001). Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher.* 2001 Aug;5(4):315-20
- Steven J, Chadban HVC (2011). *Comprehensive clinical nephrology.* In: Jurgen F, Richard J, Feehally J, editors. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2011;02:2-220
- Stramer SL (2007). Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:702-7.
- Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, et al. (2013). Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2013;5(1):7-13
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. (2010). Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177

- Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, Morio Aihara SF (2017). Polymyxin B hemoperfusion for sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Infections*.2017;18(X):7
- Thomas DP (2014). The demise of bloodletting. *J R Coll Physicians Edinb* 2014;44:72–7.
- Tsai HM, Lian EC (1998). Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombocytopenic purpua. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.
- van Tellingen C (2010). *Medicina Antiqua* Bleeding-edge technology in cardiology-or the mixed blessings of phlebotomy throughout the ages. *Neth Heart J* 2010;18.2128-22.
- Weinstein R (1996). Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher.* 1996;11:204-10.
- WendahlA, KanaziG, Abd-ElsayedA (2019).*Scleroderma.PainBook*, SpringerEditions 2019;1219-1222
- Wiseman AC (2010). Prophylaxis and treatment of kidney transplant rejection. In: Floege J,Johnson RJFJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. St Louis: ElsevierSaunders; 2010:1166-1176
- Xie X, Lv J, Shi S, et al. (2016). Original report: Patient-oriented, translationalresearch plasma exchange as an adjunctive therapy for crescentic IgA nephropathy.*American Journal of Nephrology*. 2016;44:141-149
- ΑθανασίουΠ(2003). Η πλασμαφαίρεση στο Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο. *ΑσκληπειακάΧρονικά* 2003;3(2):76-79.
- ΑθανασίουΠ, Κωστόγλου-ΑθανασίουΙ (2003). Η πλασμαφαίρεση στις Αγγειίτιδες. *ΑσκληπειακάΧρονικά* 2003;3(4):140-144
- ΑυγερινούΓ, ΝασιοπούλουΑ, ΠαπαφραγκάκηΔ, και συν. (2010). Αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας πέμφιγας. Εργαστηριακή διάγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ελληνική Επιθεώρηση για Δερματολογικά και Αφροδισιακά νοσήματα*. 2010;21(2):103-108.
- ΘωμάςΚ, ΤσαλαπάκηΧ, ΚουτσιάναςΧ, ΒσιλόπουλοςΔ(2015). Θεραπεία συστηματικών αγγειίτιδων βασισμένη σε ενδείξεις. *MediterraneanJournalofRheumatology*. 2015;26(2):18-42
- ΚουρήΝΜ, ΣτάγκουΜ, ΒυζαντιάδηςΤΑ (2016). Ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένη IgA1 ανοσοσφαιρίνη: το κλειδί στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας. *ΕλληνικήΝεφρολογία*. 2016;28(2):97-106.
- Παππάς Κ, Πενθερουδάκη Α, Φερδούτσης Ε, και συν. (2010). Πρωτοπαθείς διαταραχές βρογχιολίων – Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. *Pneumon* 2010;1(23):48-79

Πάσχου Σ, Αρμεντζοΐου Κ, Μπάντης Χ και συν. (2019). Οξεία νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε τοξικότητα από μεθοτρεξάτη. Αντιμετώπιση με on-line αιμοδιαδιήθηση. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Ελληνική Νεφρολογία. 2019;31(1):45-52

Σακκάς Λ και Κατσιάρη Χ (2010). Θεραπεία ANCA Αγγειίτιδας. Ελληνική Ρευματολογία. 2010;21(4);239-243