

Ο ρόλος των μεθόδων θεραπευτικής αφαίρεσης στη ΜΕΘ

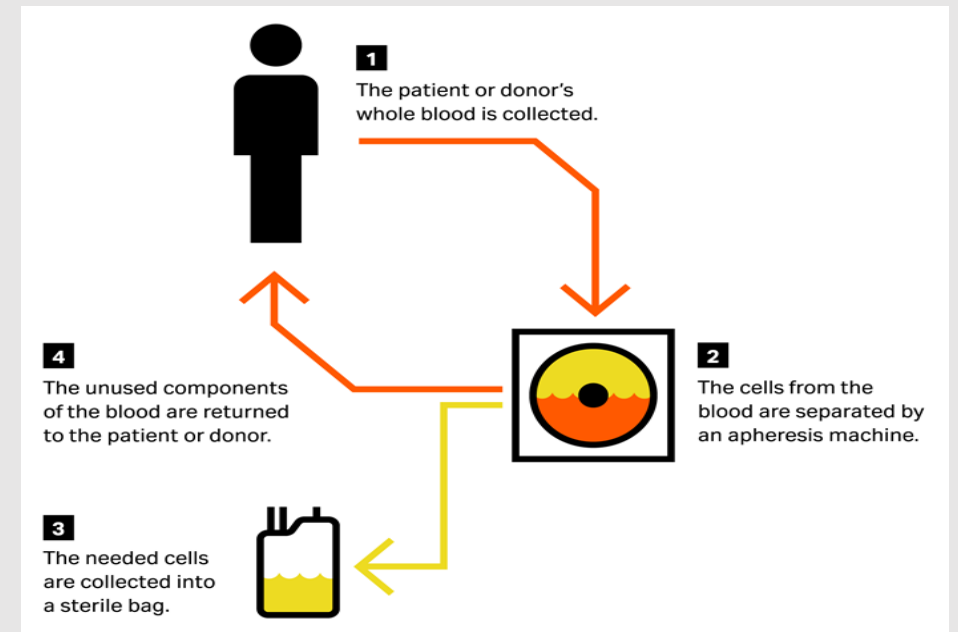
Ζήκου Ξανθή

Νεφρολόγος-Εντατικολόγος

Επιμελήτρια Α' ΜΕΘ ΝΙΜΤΣ

Αφαίρεση

διαδικασία κατά την οποία το αίμα ενός ασθενούς ή δότη διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει το αίμα σε διαφορετικά συστατικά, στη συνέχεια αφαιρεί ένα ή περισσότερα συστατικά και επιστρέφει τα υπόλοιπα, με ή χωρίς αντικατάσταση του διαχωριζόμενου συστατικού



Ιστορική αναδρομή



Ιστορική αναδρομή

Abel: αφαίρεση πλάσματος για τη θεραπεία σκύλων με ουραιμία

1914

Mr G. Judson & E. Freireich
ανέπτυξαν φυγόκεντρο συνεχούς ροής αίματος

1960

H. Cullis:
φυγοκέντρωση με αντλίες sealless

1970

Dr Edwin Cohn
ανέπτυξε συσκευή κλειστού κυκλώματος διαχωρισμού ολικού αίματος

1948

διαχωρισμός μέσω μεμβράνης **Ιαπωνία**

1977

ASFA guidelines 2019

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue

Anand Padmanabhan¹ | Laura Connelly-Smith² | Nicole Aqui³ | Rasheed A. Balogun⁴ |
Reinhard Klingel⁵ | Erin Meyer⁶ | Huy P. Pham⁷ | Jennifer Schneiderman⁸ |
Volker Witt⁹ | Yanyun Wu¹⁰ | Nicole D. Zantek¹¹ | Nancy M. Dunbar¹² |

Guest Editor: Joseph Schwartz¹³

ASFA guidelines 2019

Table 1. ASFA guidelines

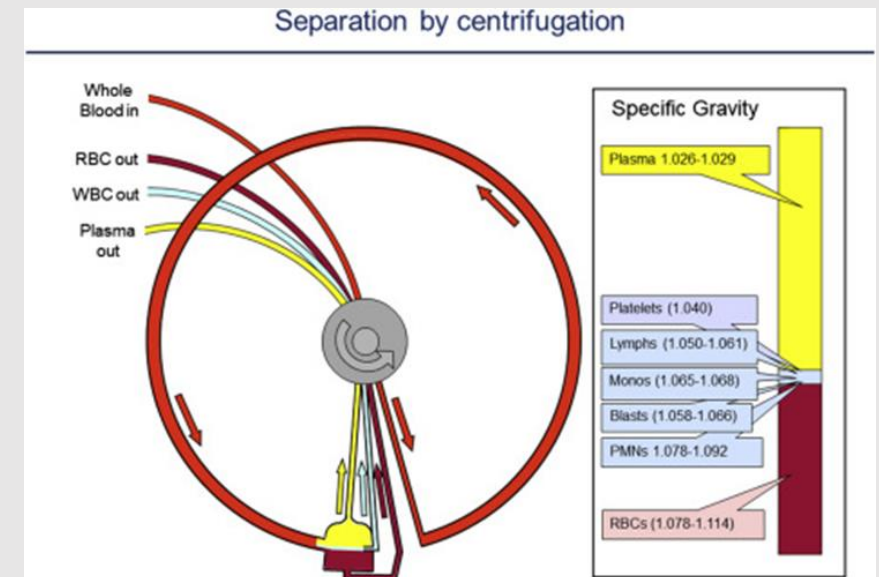
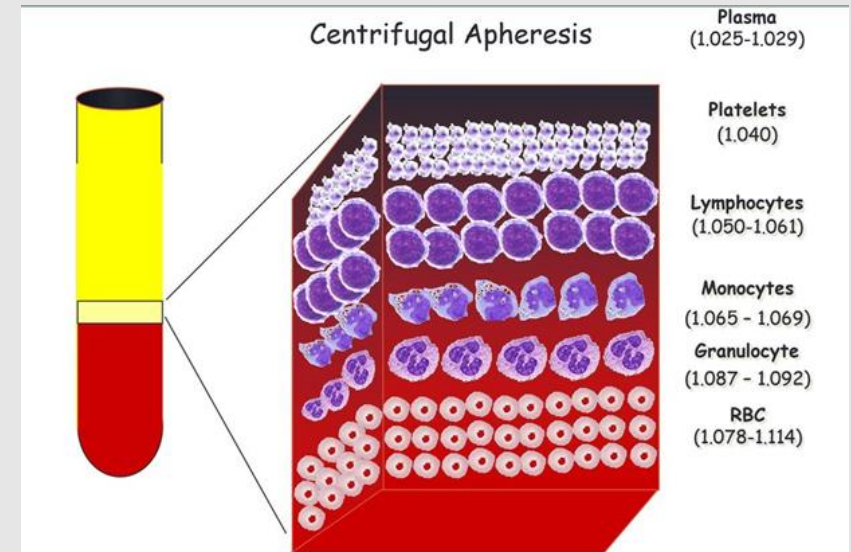
Category		Grades of recommendations	
I	Apheresis is accepted as first line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other treatments	GRADE 1 Strong recommendation	GRADE 2 Weak recommendation
II	Apheresis is accepted as second line treatment, either standalone or in conjunction with other treatments	Grade A	High- quality evidence based on randomized clinical trials without limitations
III	Apheresis decision should be individualized; the optimum role of apheresis is not established	Grade B	Moderate- quality evidence based on randomized clinical trials with important limitations
IV	Apheresis is ineffective or harmful based on the published data	Grade C	Low- or very low- quality evidence based on observational studies or case series

Μηχανισμοί αφαίρεσης

- 3 τεχνικές:
 - ✓ φυγοκέντρηση
 - ✓ διήθηση μέσω μεμβράνης
 - ✓ προσρόφηση ουσιών από ολικό περιφερικό αίμα ή από πλάσμα που έχει ήδη διαχωριστεί

Μηχανισμοί Αφαίρεσης I φυγοκέντρηση

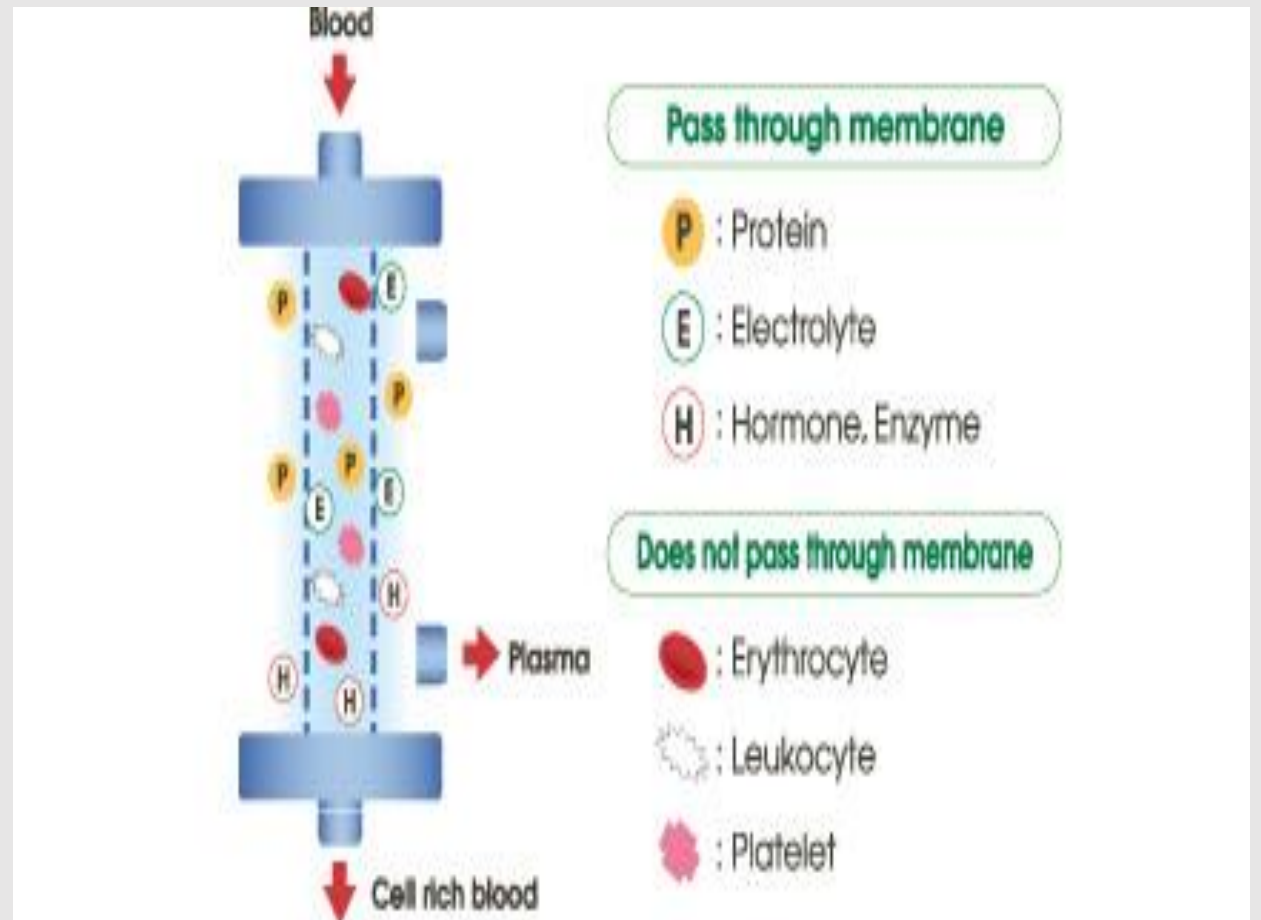
- μηχανισμός: ειδικό βαρός
- εφαρμογή: μετάγγιση αίματος, πλασμαφαίρεση και κυτταφαίρεση
- ανεπιθύμητες ενέργειες: ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αιμόλυση



Μηχανισμοί Αφαίρεσης II

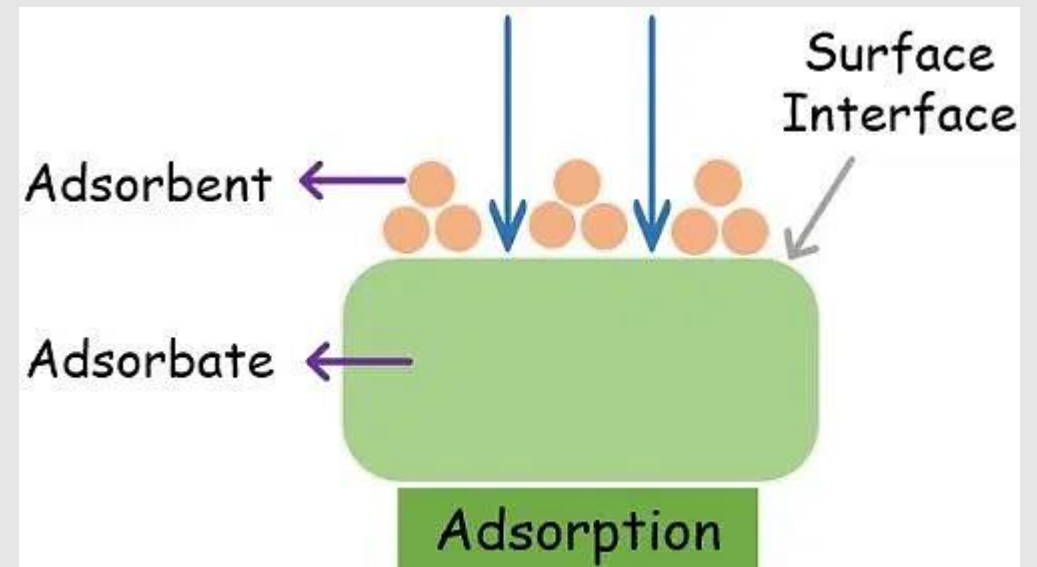
διαχωρισμός μέσω μεμβράνης

- μηχανισμός: μέγεθος
- εφαρμογή: αιμοκάθαρση, πλασμαφαίρεση και λευκαφαίρεση
- νέες τεχνικές βελτίωσης βιοσυμβατότητας, εκλεκτικότητας και biofouling



Μηχανισμοί Αφαίρεσης III προσρόφηση

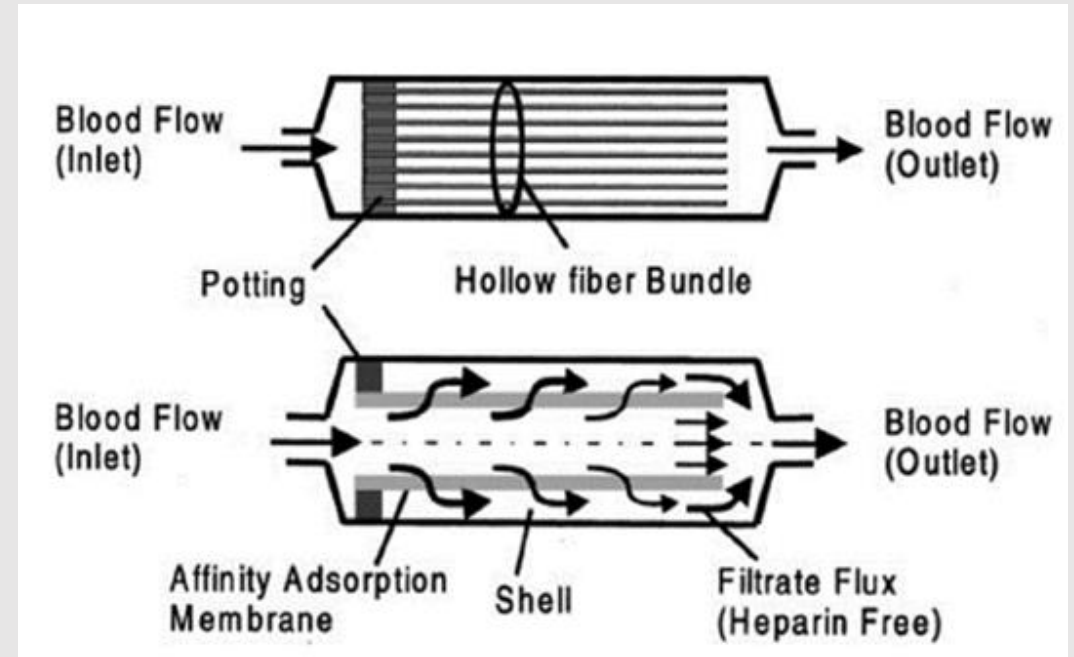
- τα μόρια του αίματος ή του πλάσματος έρχονται σε επαφή και προσκολλώνται σε μια στερεή επιφάνεια (προσροφητικό μέσο)
- απομακρύνει μόρια μεσαίου και μεγάλου ΜΒ (100-40.000 Da)



Μηχανισμοί Αφαίρεσης III προσρόφηση

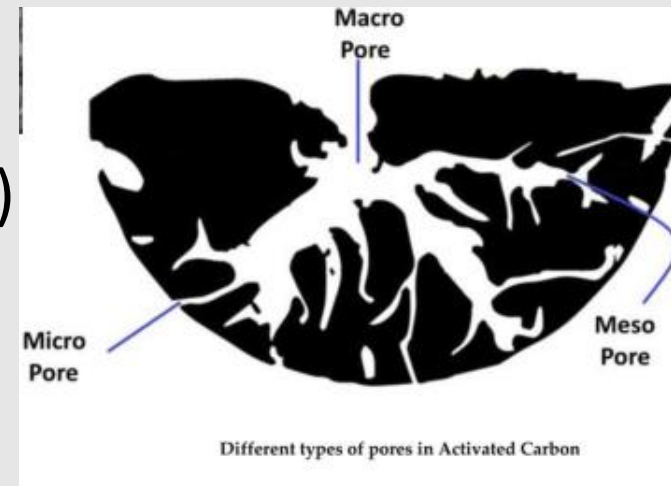
προσροφητικό μέσο

- υλικό: κοκκία ενεργού άνθρακα ή σφαιρίδια συνθετικής ρητίνης
- παράγονται ως κόκκοι, 'χάντρες', ίνες ή σφαιρίδια
- στοιβάζονται σε μια πλαστική φύσιγγα με θύρες εισόδου/εξόδου αίματος
- περιορισμένη διάρκεια ζωής (κορεσμός φύσιγγας)



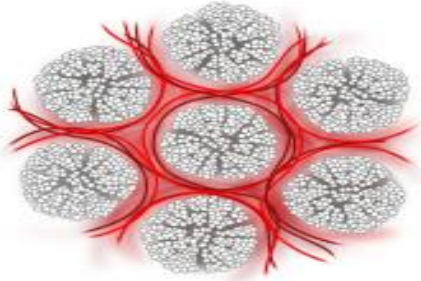
Προσροφητικό μέσο

- ✓ μεγάλη δραστική επιφάνεια 300 to 1200 m²/g
- ✓ υδρόφοβοι και ιοντικοί δεσμοί και ηλεκτροστατικές δυνάμεις Van der Waals
- ✓ μέγεθος πορών
 - macroporous (> 500 Å, (50 nm)),
 - mesoporous (20 to 500 Å)
 - microporous (< 20 Å)
- ✓ επικάλυψη με βιοσυμβατά υλικά (υδροφιλικά πολυμερή)
- ✓ εκλεκτικότητα
- ✓ θερμική σταθερότητα
- ✓ μηχανική δυναμη



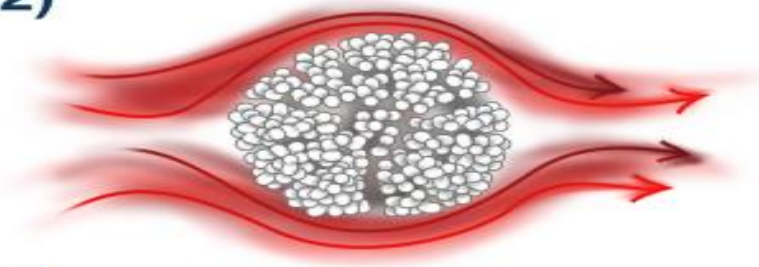
Adsorption process

1)



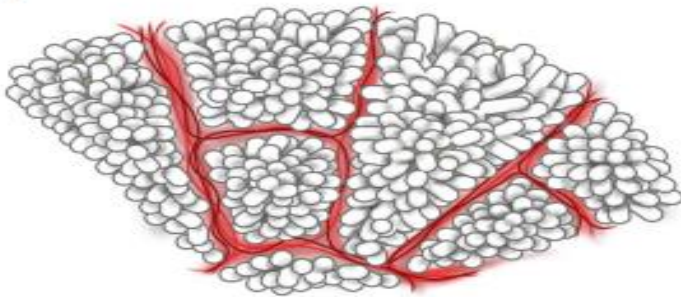
Blood flow through the tortuous pathway
(**interparticle**)

2)



Blood flow on the external surface of the bead
(**interphase**)

3)



Blood flow on the internal part of the bead
(**intraparticle**)

Μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης στη ΜΕΘ

Therapeutic Apheresis Modalities

Cytapheresis

- a) Erythrocytapheresis and RBC exchange (RBC-E)
- b) Leukopheresis
- c) Thrombocytapheresis

Plasmapheresis

- a) Therapeutic Plasma Exchange (TPE)
- b) Selective plasmapheresis techniques
 - Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)
 - Cryofiltration

Adsorptive therapies

- a) Direct Hemoperfusion
 - polymyxin B
 - Cytosorb
 - Jafron HA (HA, 230, HA330, HA 380)
 - Seraph 100)
- b) Combined Adsorption Therapies
 - AN69- based Oxiris membrane
 - Couple Plasma Filtration-Adsorption (CPFA)
 - Immunoabsorption (IA)
 - Double plasmafiltration molecular adsorption system (DPMAS)
 - Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

Μέθοδοι θεραπευτικής αφάιρεσης στη ΜΕΘ

Therapeutic Apheresis Modalities

Cytapheresis

- a) Erythrocytapheresis and RBC exchange (RBC-E)
- b) Leukopheresis
- c) Thrombocytapheresis

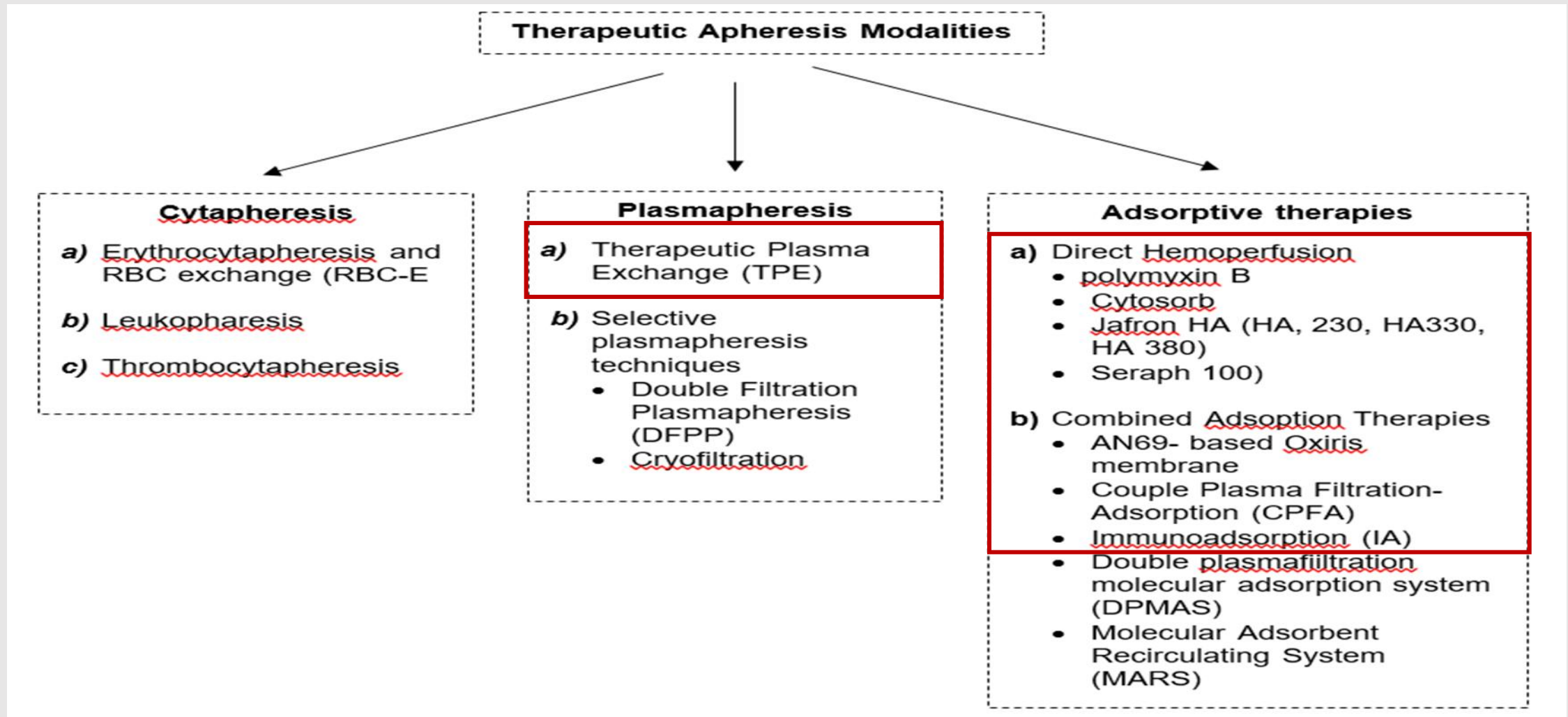
Plasmapheresis

- a) Therapeutic Plasma Exchange (TPE)
- b) Selective plasmapheresis techniques
 - Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)
 - Cryofiltration

Adsorptive therapies

- a) Direct Hemoperfusion
 - polymyxin B
 - Cytosorb
 - Jafron HA (HA, 230, HA330, HA 380)
 - Seraph 100)
- b) Combined Adsorption Therapies
 - AN69- based Oxiris membrane
 - Couple Plasma Filtration-Adsorption (CPFA)
 - Immunoadsorption (IA)
 - Double plasmafiltration molecular adsorption system (DPMAS)
 - Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

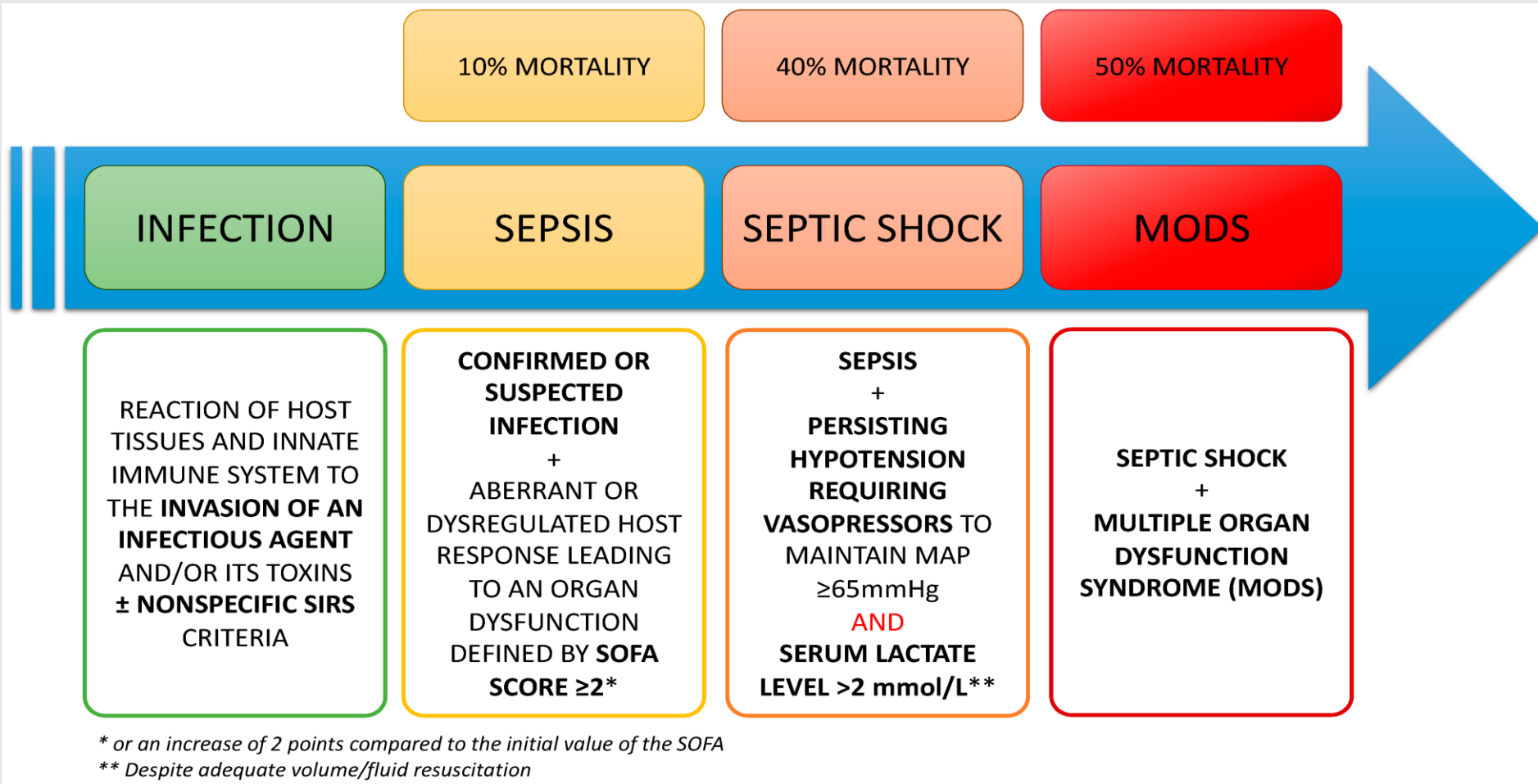
Σήψη και μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης στη ΜΕΘ



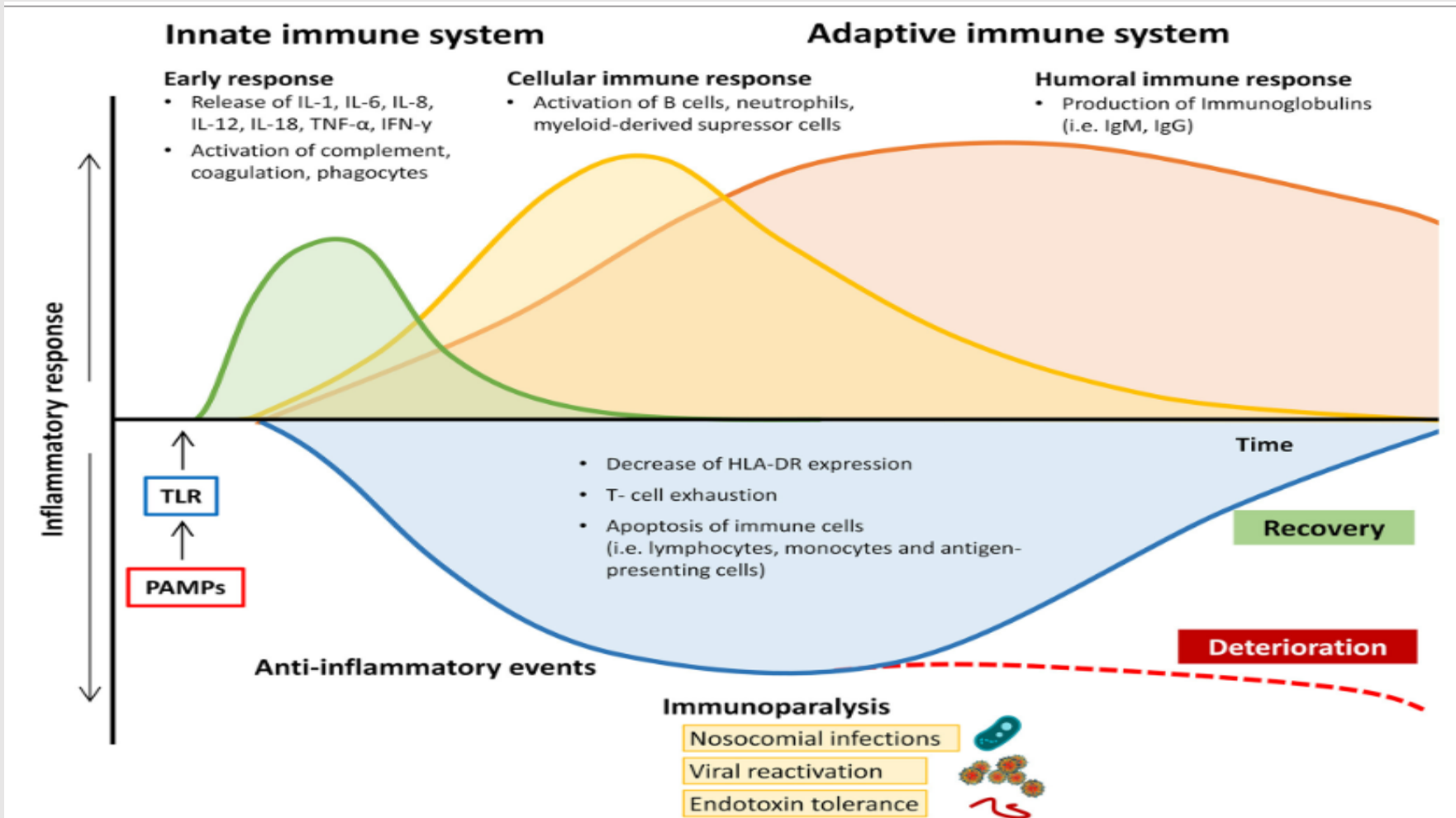
Σήψη

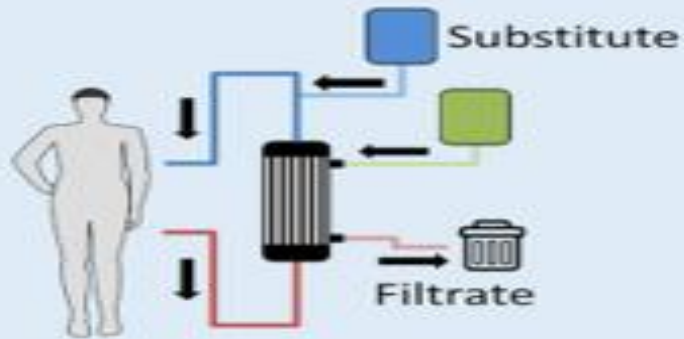


Σήψη



Sepsis pathophysiology





Convection Therapies

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT)

High Volume Hemofiltration (HVHF)

High Cut-Off Membranes (HCO)

σηπτικός ασθενής στη ΜΕΘ τι γνωρίζουμε?

αύξηση της δόσης κάθαρσης $> 35 \text{ mL/kg/h}$
ή $> 45 \text{ mL/kg/h}$ (VHVHF)

αυξημένο μέγεθος πόρων (20 nm)

απομάκρυνση φλεγμονωδών
κυτοκινών
χωρίς σαφές όφελος επιβίωσης

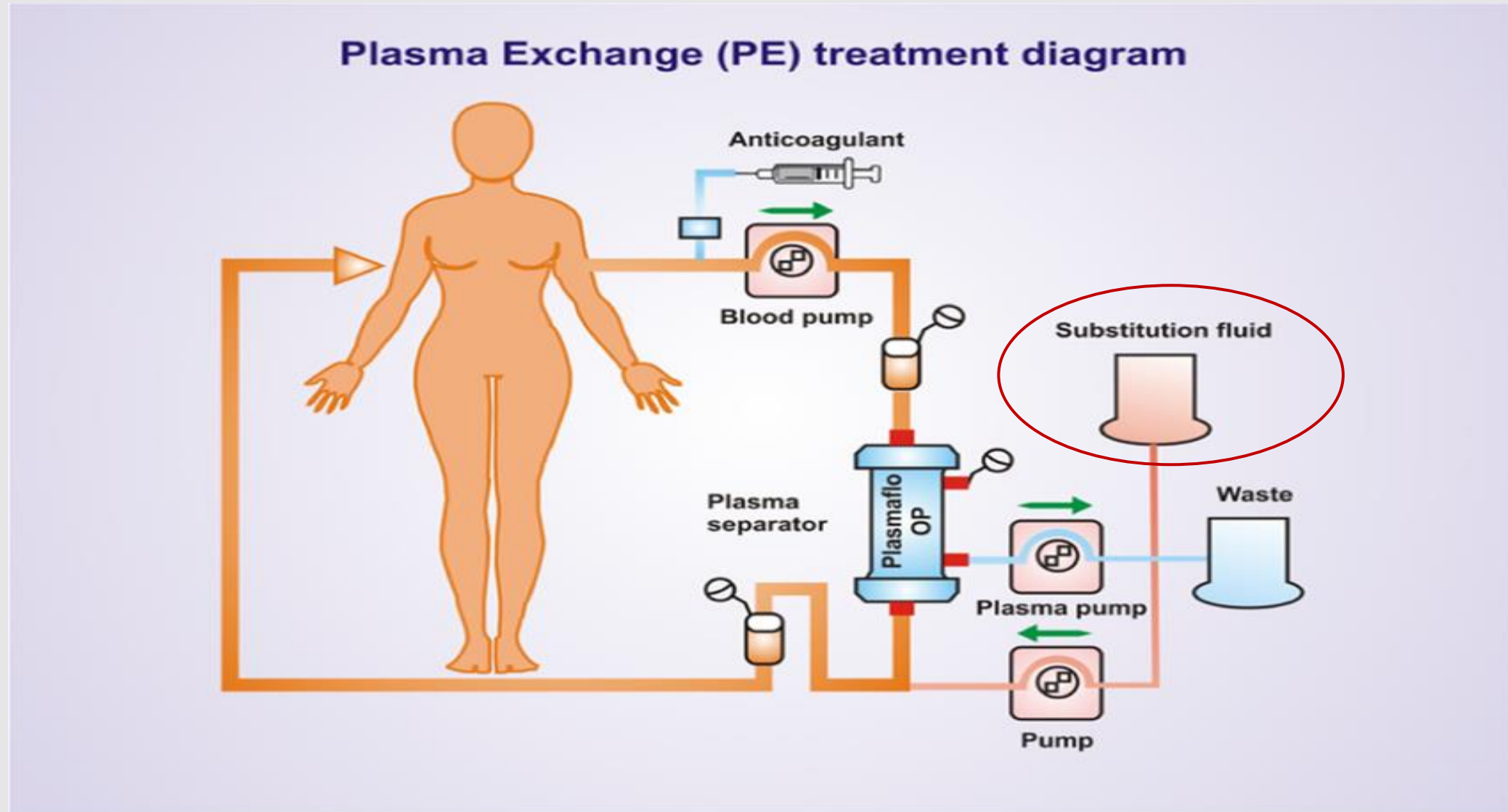
απώλεια αλβουμίνης

Plasmapheresis

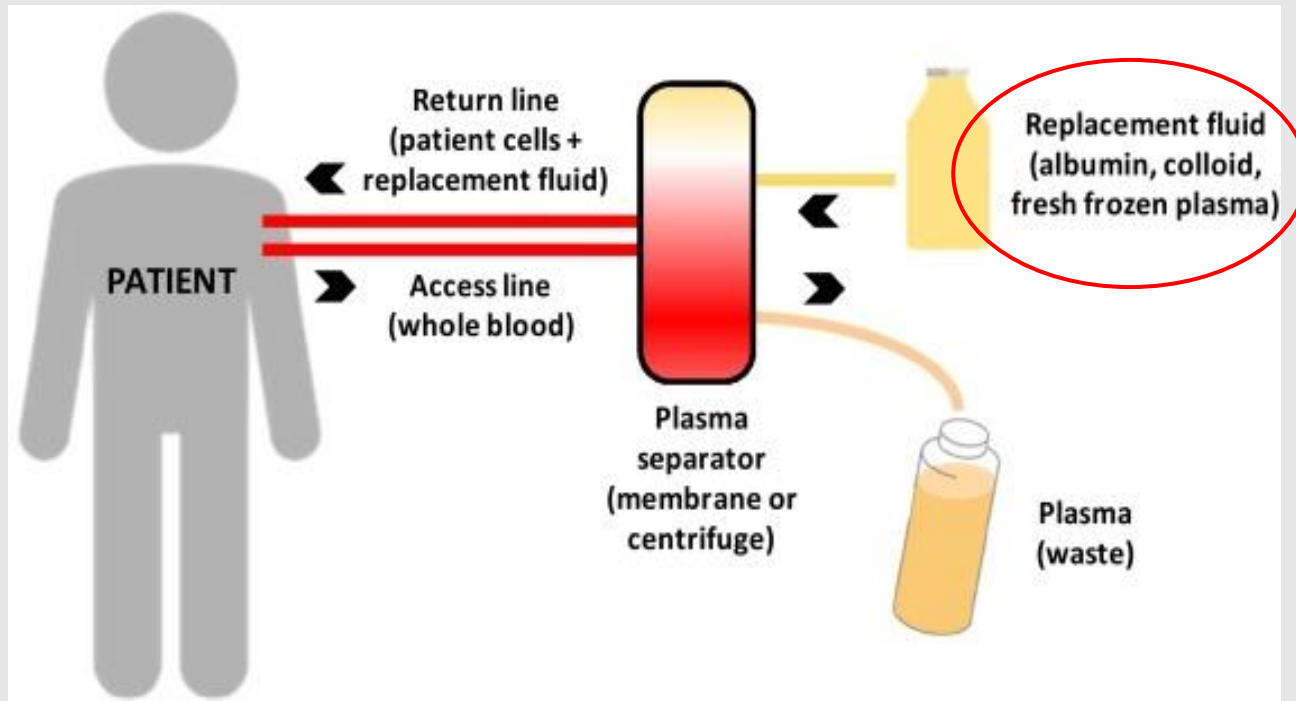


general term that refers to broad range of procedures in which plasma initially is separated from the blood in order to eliminate some of its components and then is reinfused or exchanged

Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic plasma exchange, TPE)



Therapeutic plasma exchange



Fluid replacement

a) **Albumin 5%**

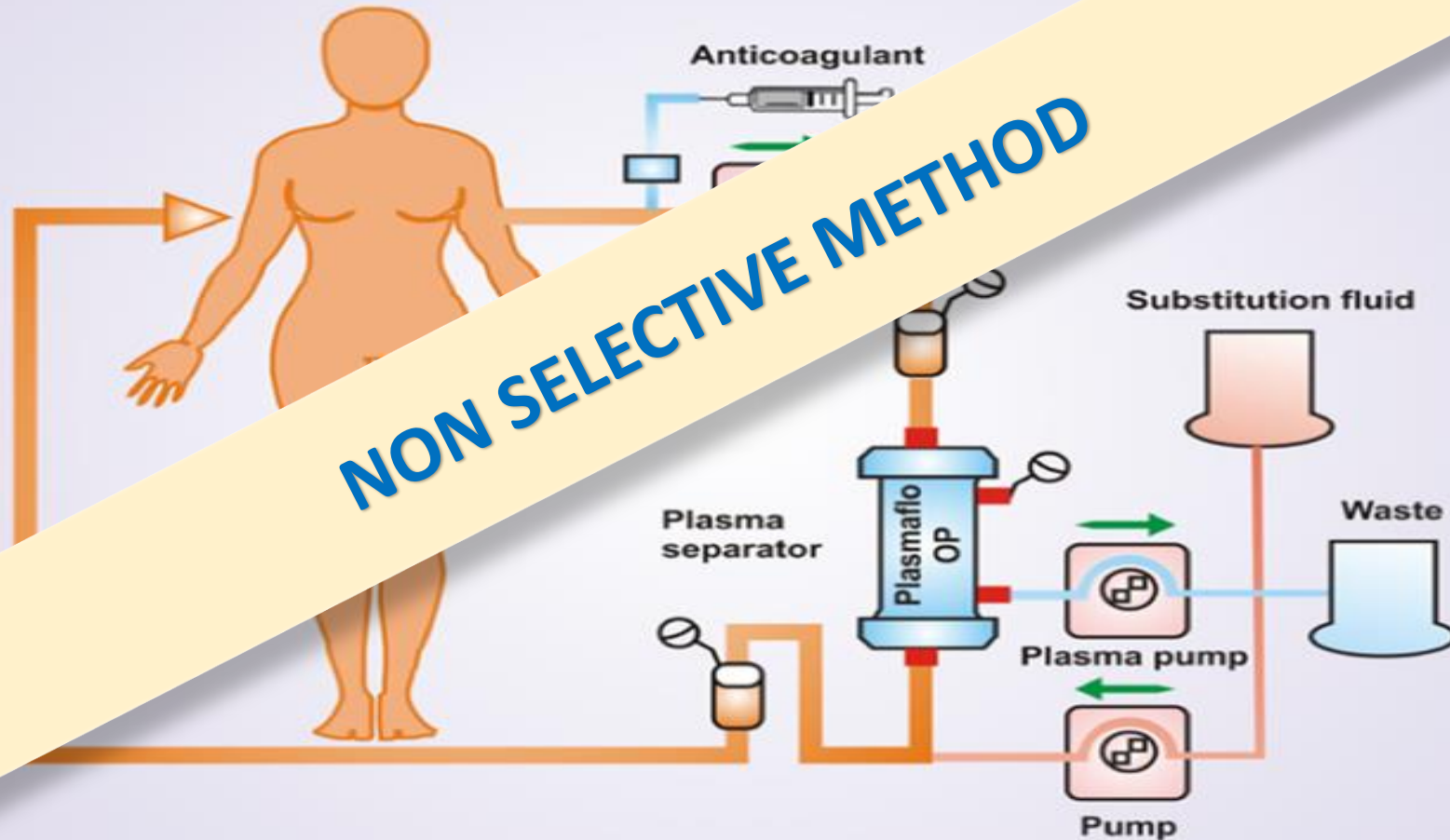
πιο συχνή χρήση, μεγαλύτερη ασφάλεια, λιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις, αποφυγή μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών

b) **Albumin 5% + κρυσταλλοειδή** (έως 30% για αποφυγή υποογκαιμίας)

c) **Fresh frozen plasma (FFP)**
αποκλειστική χρήση στη TTP

Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic plasma exchange, TPE)

Plasma Exchange (PE) treatment diagram



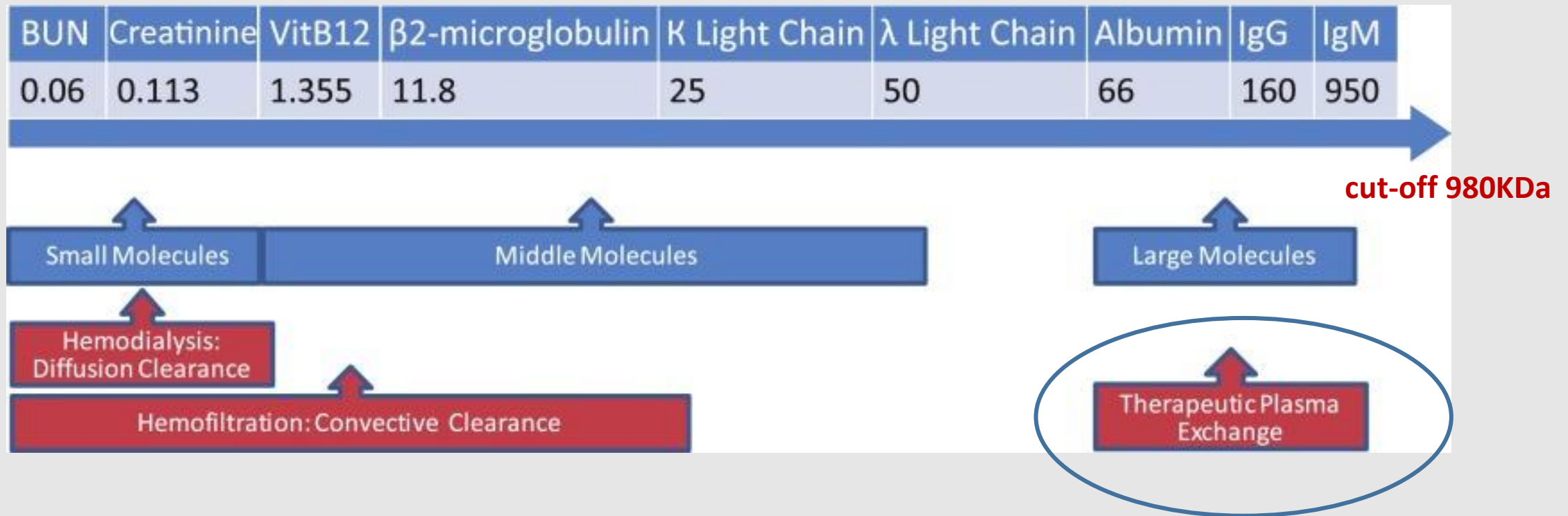
Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)

a) απομάκρυνση παθογόνων ουσιών (αυτοαντισώματα, τοξίνες, κυτοκίνες) από την κυκλοφορία
π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα ή μολυσματικές ασθένειες

και/ή

a) χορήγηση ελλιπούς ή ανεπαρκούς συστατικού πλάσματος μέσω χορήγησης πλάσματος υγιών δοτών
π.χ. θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (επίκτητη ή κληρονομική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης ADAMTS13)

Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)



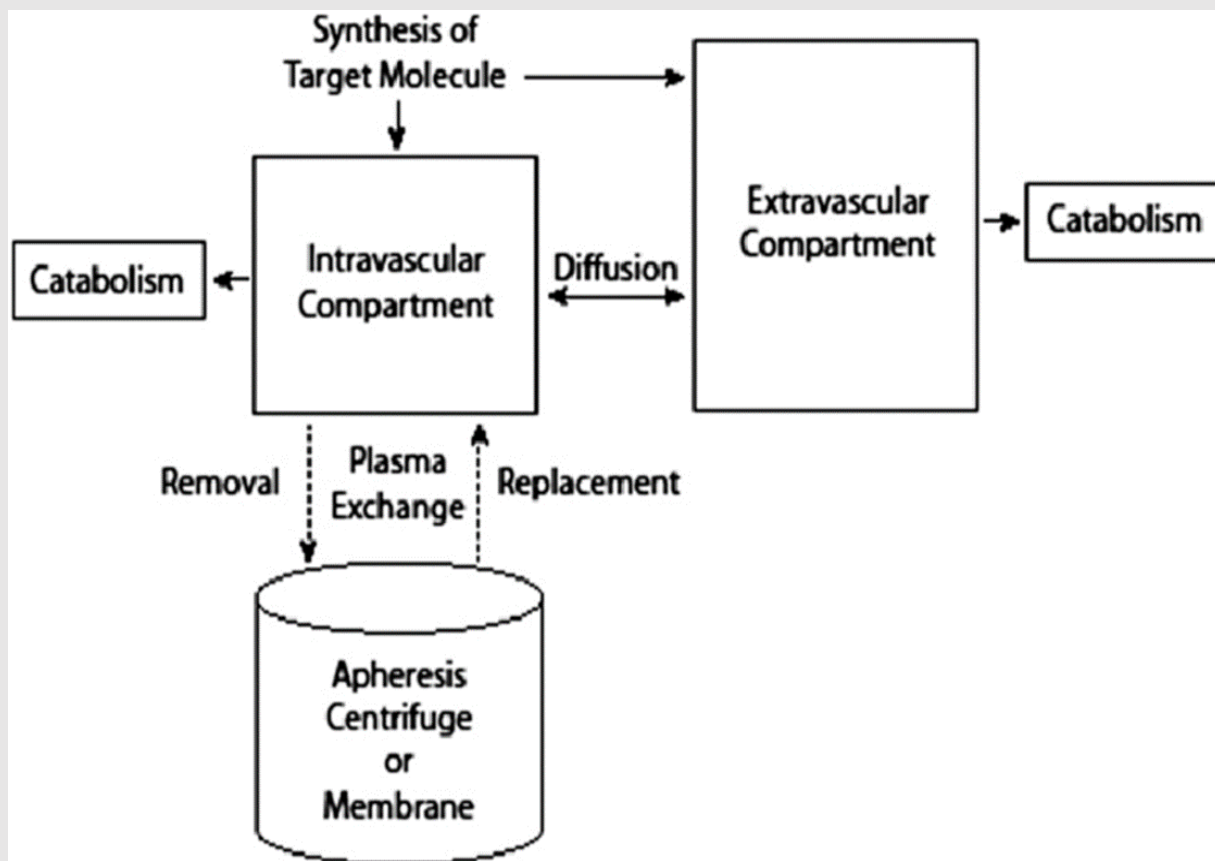
Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)

Όγκος πλάσματος

$$0,065 \times \Sigma B \text{ (kg)} \times (1 - \text{Hct})$$

ανταλλαγή 1 έως 1.5 όγκο πλάσματος ανά συνεδρία κάθε 24 έως 48 ώρες
(2019 ASFA recommendations)

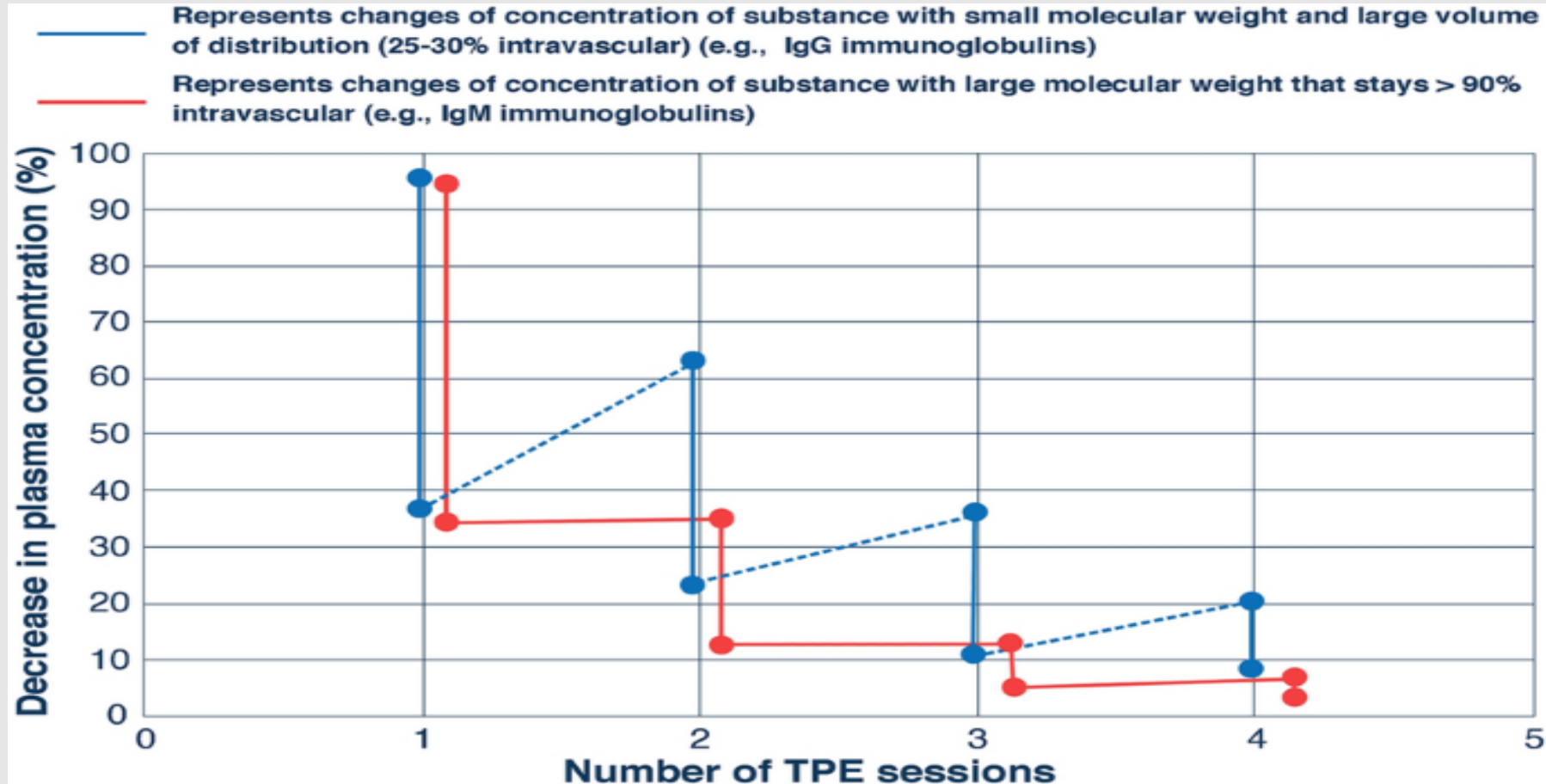
Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)



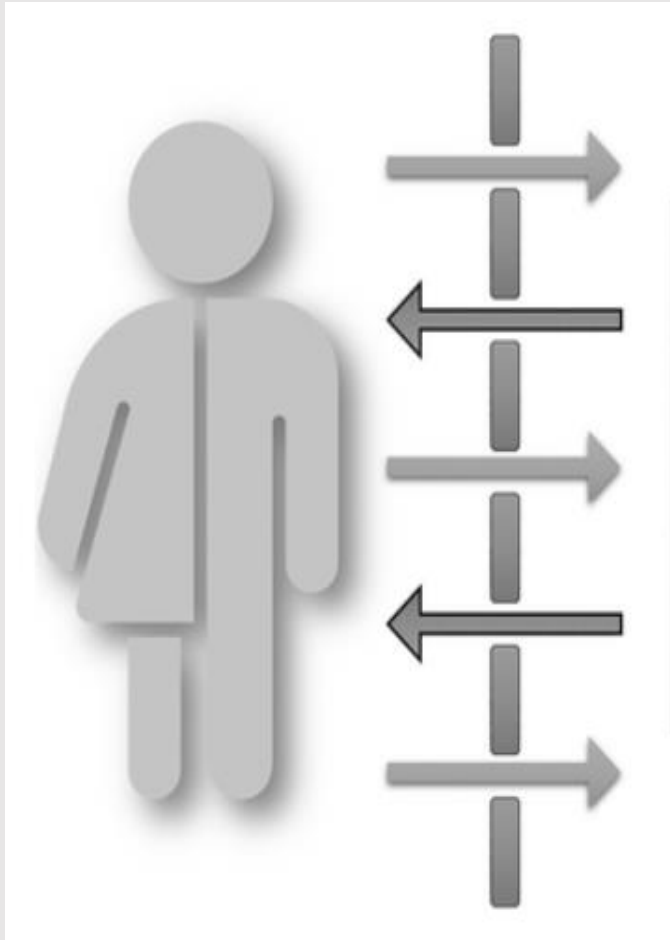
η θεραπεία εξαρτάται:

- υποκείμενη νόσος
- κλινική κατάσταση του ασθενούς
- παράμετροι κινητικής της ουσίας του πλάσματος που πρόκειται να αφαιρεθεί (πχ. ικανότητα ανακατανομής από τον εξωαγγειακό στον ενδαγγειακό χώρο)

Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ)



TPE and Sepsis



απομάκρυνση επιβλαβών ουσιών

- βακτηριακές ενδοτοξίνες
- προφλεγμονώδεις κυτοκίνες
- μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με παθογόνα (PAMPs)
- μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με βλάβη ιστού (DAMPs)

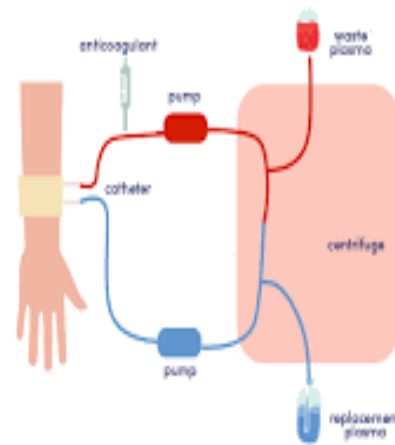
αναπλήρωση προστατευτικών παραγόντων του πλάσματος που έχουν καταναλωθεί και εμπλέκονται στην ομοίωση της μικροκυκλοφορίας (disintegrin, ADAMTS-13)

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών

Παράγοντες που σχετίζονται με τα αντιβιοτικά

- ↓ όγκος κατανομής ($V_d < 0.2L/Kg$),
- ↑ συγγένεια προσδεσης με πρωτεΐνες (>80%)
- μεγάλη διάρκεια ημίσειας ζωής

Therapeutic plasma exchange



Παράγοντες που σχετίζονται με τη μέθοδο

- έναρξη κατά τη διάρκεια χορήγησης του αντιβιοτικού
- μεγάλος αριθμός συνεδριών TPE
- υψηλή ροή αίματος εξωσωματικού κυκλώματος

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

- διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
- διαταραχή ηπατικής λειτουργίας
- υποογκαιμία

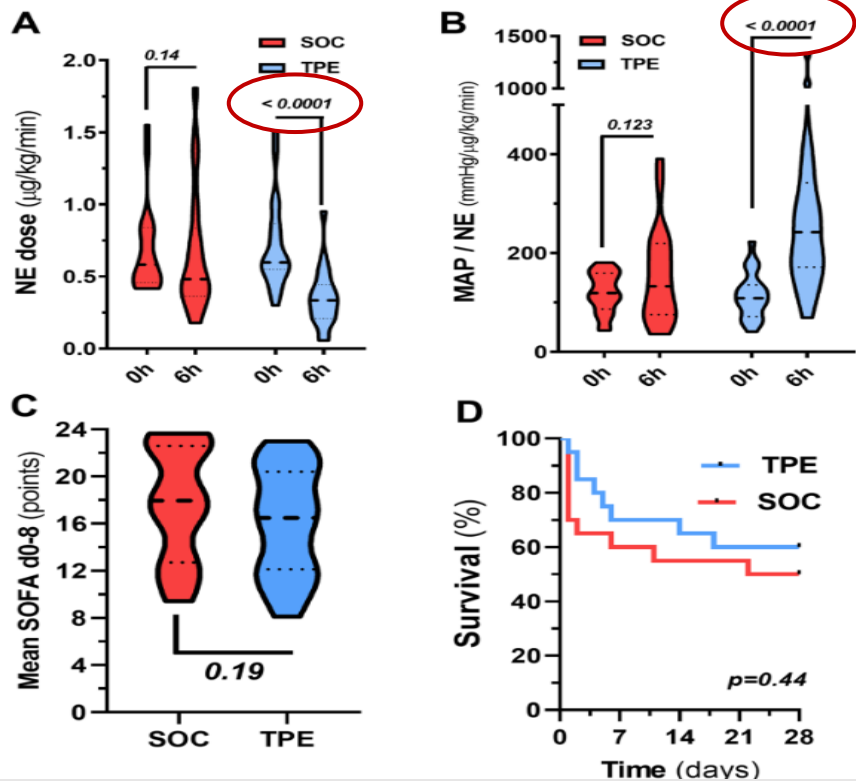
TPE and Sepsis

Intensive Care Med (2021) 47:352–354
https://doi.org/10.1007/s00134-020-06339-1

LETTER

Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock

Sascha David^{1,2*}, Christian Bode³, Christian Putensen³, Tobias Welte⁴, Klaus Stahl⁵ and The EXCHANGE study group



Keith et al. *Critical Care* (2020) 24:518
https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6

Critical Care

RESEARCH

Open Access



The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience

Philip D. Keith^{1*}, Adam H. Wells², Jeremy Hodges³, Stephen H. Fast⁴, Amber Adams⁵ and L. Keith Scott⁶

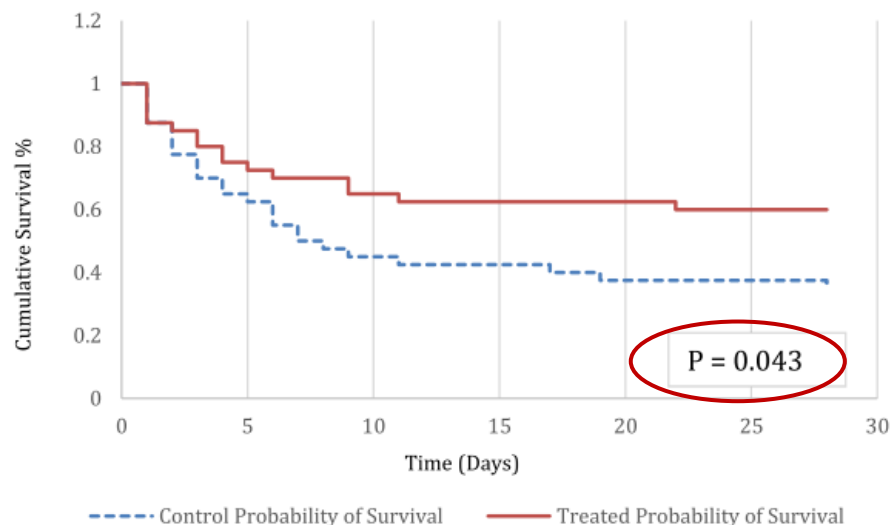


Fig. 1 Twenty-eight-day survival in patients with septic shock and multiple organ failure receiving TPE in addition to standard therapy ($n = 40$) or standard therapy alone ($n = 40$) ($p = 0.043$)

TPE and Sepsis

Rimmer et al. *Critical Care* (2014) 18:699
DOI 10.1186/s13054-014-0699-2



RESEARCH

Open Access

The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

Emily Rimmer^{1,2}, Brett L Houston³, Anand Kumar¹, Ahmed M Abou-Setta⁴, Carol Friesen⁵, John C Marshall⁶, Gail Rock⁷, Alexis F Turgeon⁸, Deborah J Cook^{9,10}, Donald S Houston^{1,2} and Ryan Zarychanski^{1,2,4*}

Received: 19 June 2022 | Revised: 28 September 2022 | Accepted: 13 October 2022

DOI: 10.1002/jca.22027

RESEARCH ARTICLE



Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial

Xiang Luo¹ | Xiaoling Li² | Xiaoyan Lai¹ | Lu Ke^{3,4} | Jing Zhou⁵ |
Man Liu³ | Longxiang Cao⁴ | Lingyan Fu¹ | For the Chinese Critical Care
Nutrition Trials Group (CCNTG)

Intensive Care Med (2002) 28:1434–1439
DOI 10.1007/s00134-002-1410-7


ORIGINAL

Rolf Busund
Vladimir Koukline
Uri Utrobin
Edvard Nedashkovsky

Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial

TPE and Sepsis

Rimmer et al. *Critical Care* (2014) 18:699
DOI 10.1186/s13054-014-0699-2



RESEARCH Open Access

The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

Emily Rimmer^{1,2}, Brett L Houston³, Anand Kumar¹, Ahmed M Abou-Setta⁴, Carol Friesen⁵, John C Marshall⁶, Gail Rock⁷, Alexis F Turgeon⁸, Deborah J Cook^{9,10}, Donald S Houston^{1,2} and Ryan Zarychanski^{1,2,4*}

Received: 19 June 2022 | Revised: 28 September 2022 | Accepted: 13 October 2022
DOI: 10.1002/jca.22027

RESEARCH ARTICLE

Therapeutic plasma exchange in severe sepsis: Secondary analysis of a randomised controlled trial

Xiang Li¹, ... Ke^{3,4} | Jing Zhou⁵ | ...
For the Chinese Critical Care

NO SURVIVAL BENEFIT

... (2022) 28:1434–1439
... 1434-002-1410-7

ORIGINAL

**Rolf Busund
Vladimir Koukline
Uri Utrobin
Edvard Nedashkovsky**

Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial

TPE and Sepsis



επιβλαβής η μη εκλεκτική απομάκρυνση
αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών
ανοσοσφαιρινών
πρωτεΐνες συμπληρώματος C3, C4



εξασθένηση της adaptive response του ξενιστή έναντι της λοίμωξης

Daily TPE sessions for 1-14 days, or until the resolution of symptoms for the treatment of sepsis with MODS with an exchanged volume of 1-1.5 plasma volume (ASFA Category/Grade: III/2B recommendation)

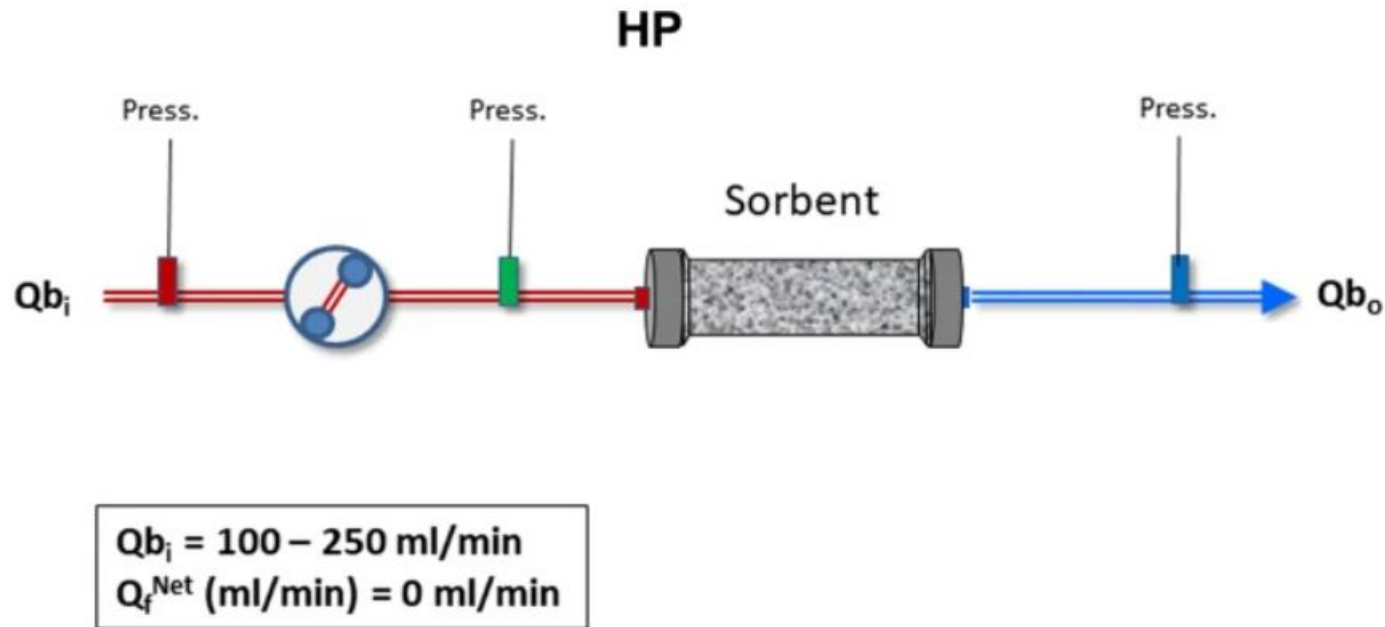
TPE and Covid-19

- ανάλογα αποτελέσματα σε ασθενείς με καταιγίδα κυτταροκινών λόγω λοίμωξης από Covid-19
- μείωση επιπέδων κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων (case reports, retrospective trials)
- μία RCT δεν ανέδειξε μείωση θνητότητας στις 35 μέρες (Faqiqi et al., Int J Antimicrob Agents 2021; 57 (5): 106334)
- η αφαίρεση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 και άλλων ανοσοσφαιρινών μπορεί επιδεινώσει την ανοσοπαράλυση
- μεγάλη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον αριθμό και τη συχνότητα των συνεδριών και τον ανταλλασσόμενο όγκο πλάσματος

Although no evidence- based guidelines for hemoperfusion currently exist, indications based on biological and pathophysiological data have lately emerged for various clinical entities.

Αιμοπροσρόφηση (Hemoperfusion)

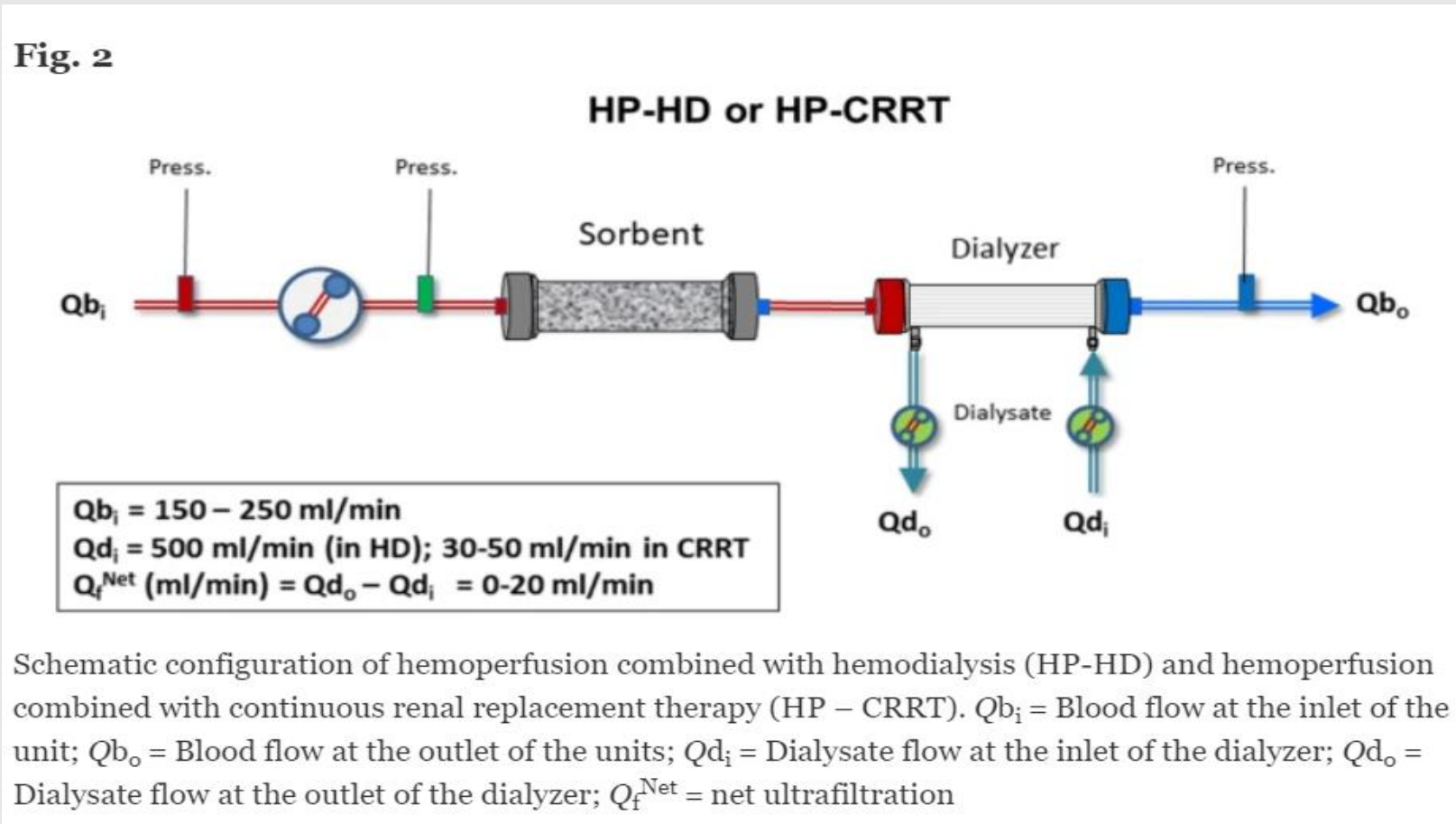
Fig. 1



Schematic configuration of direct hemoperfusion (HP). Qb_i = Blood flow at the inlet of the unit; Q_f^{Net} = net ultrafiltration

- ✓ απομακρύνει υδατο- και λιποδιαλυτές ουσίες με υψηλή συγγένεια πρωτεϊνικής δέσμευσης και MB 100 - 40.000 Da
- ✓ ηπαρίνη ή κιτρικά
- ✓ διάρκεια ~ 4 ώρες (κορεσμός προσροφητικού μέσου)
- ✓ συχνή θρομβοπενία (παροδική)
- ✓ δεν υπάρχει υπερδιήθηση, αιμοκάθαρση, αφαίρεση υγρών

Hemoperfusion combined with hemodialysis/CRRT



Αιμοπροσρόφηση στη ΜΕΘ

Therapeutic Apheresis Modalities

Cytapheresis

- a) Erythrocytapheresis and RBC exchange (RBC-E)
- b) Leukopheresis
- c) Thrombocytapheresis

Plasmapheresis

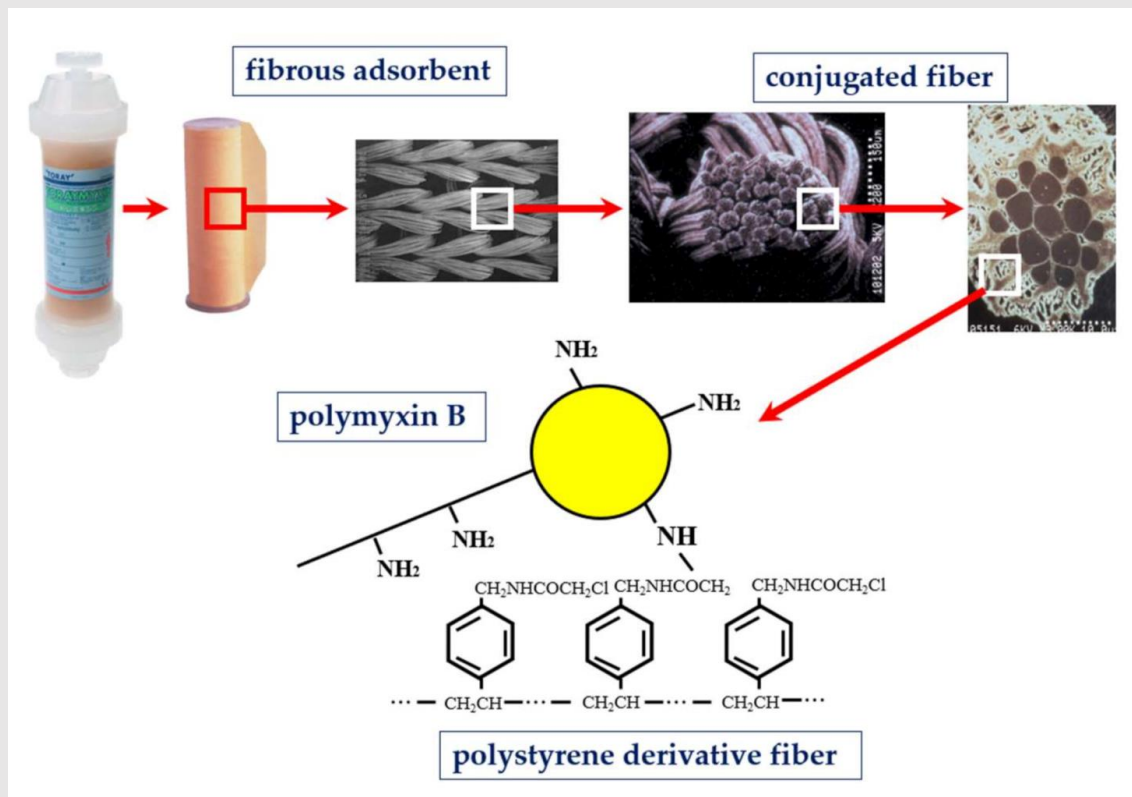
- a) Therapeutic Plasma Exchange (TPE)
- b) Selective plasmapheresis techniques
 - Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)
 - Cryofiltration

Adsorptive therapies

- a) Direct Hemoperfusion
 - polymyxin B
 - Cytosorb
 - Jafron HA (HA, 230, HA330, HA 380)
 - Seraph 100)
- b) Combined Adsorption Therapies
 - AN69- based Oxiris membrane
 - Couple Plasma Filtration-Adsorption (CPFA)
 - Immunoabsorption (IA)
 - Double plasmafiltration molecular adsorption system (DPMAS)
 - Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

Αιμοπροσρόφηση με τη χρήση πολυμυξίνης B polymyxin B (PMX)

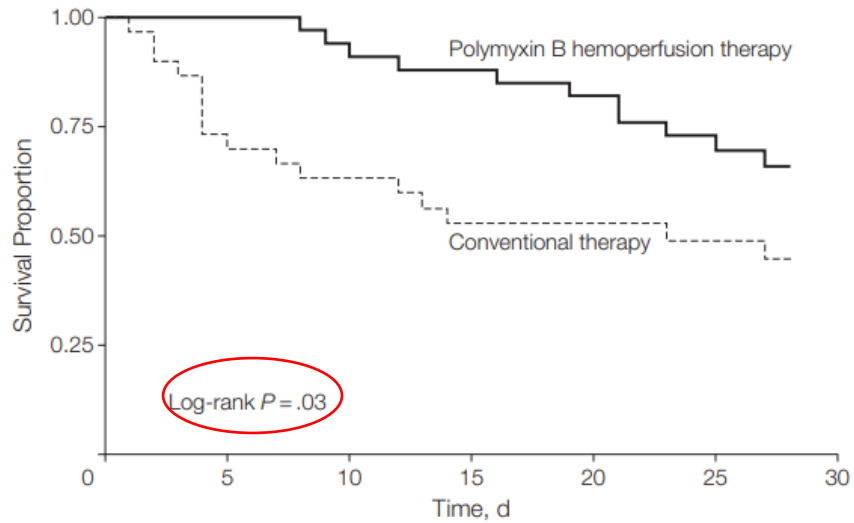
Εκλεκτική μέθοδος



- ✓ πολυκατιονικό αντιβιοτικό που συνδέει την ενδοτοξίνη και την αδρανοποιεί
- ✓ ο προσροφητής αποτελείται από ινίδια πολυστερένιου που συνδέει την PMX-B
- ✓ διάρκεια θεραπείας ~ 2h
- ✓ αντιπηκτική αγωγή: ηπαρίνη
- ✓ ροή αίματος 80-120 ml/h

Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial

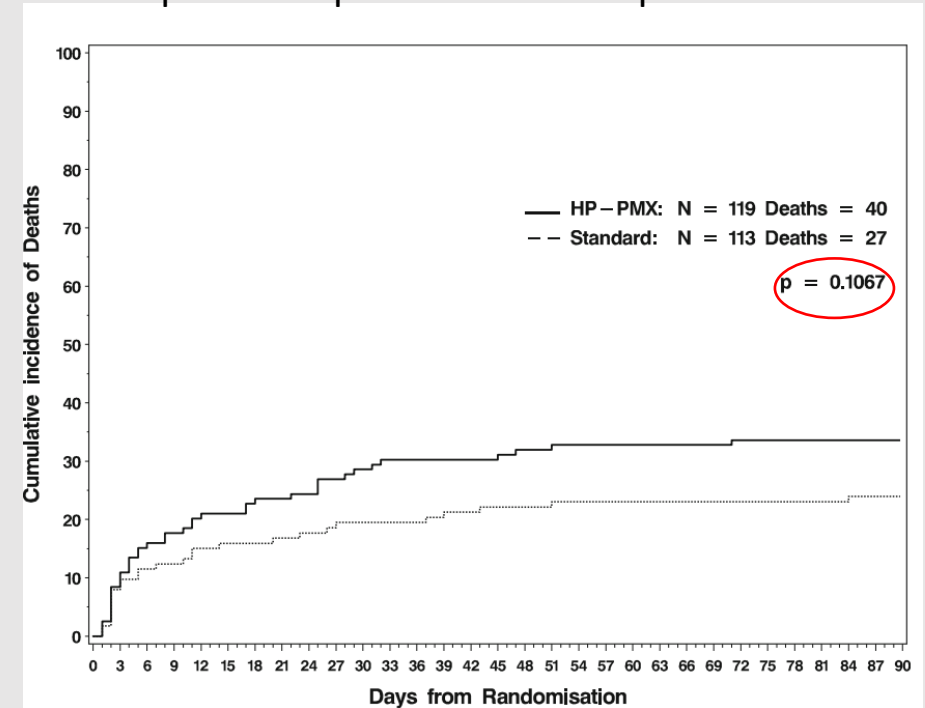
64 pz with septic shock and gram (-) intrabdominal infection



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Polymyxin B hemoperfusion therapy	34	34	32	30	27	22	18
Conventional therapy	30	22	19	15	15	12	11

Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial

243 pz with septic shock due to peritonitis



Randomized Controlled Trial

> JAMA. 2018 Oct 9;320(14):1455-1463.

doi: 10.1001/jama.2018.14618.

Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial

450 pz with septic shock and an endotoxin assay activity of (EAA) ≥ 0.60

No survival benefit

Randomized Controlled Trial

> Intensive Care Med. 2018 Dec;44(12):2205-2212.

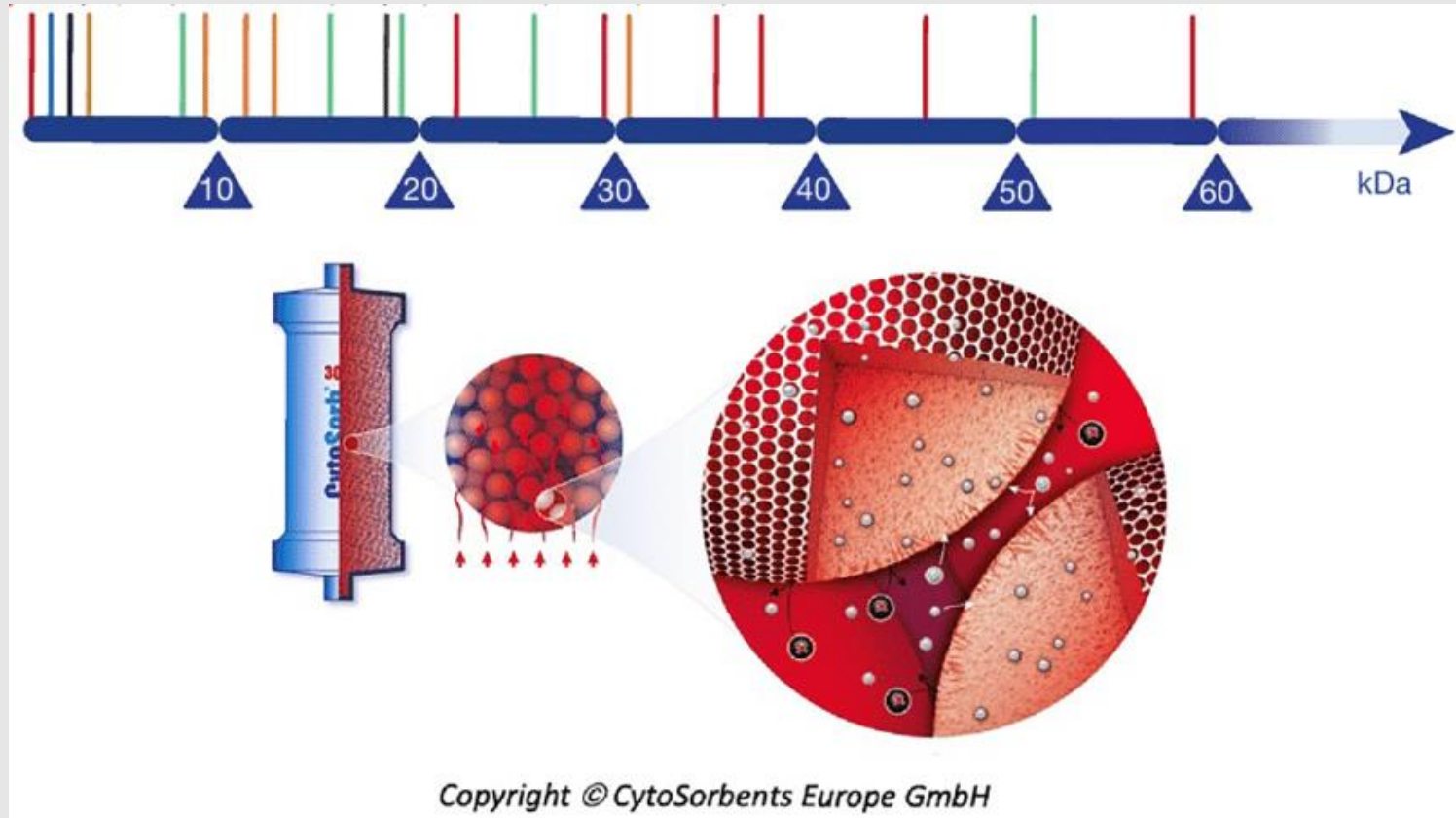
doi: 10.1007/s00134-018-5463-7. Epub 2018 Nov 23.

Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial

Reduction in 28-days mortality after excluding patients with very high EAA (>0.90)

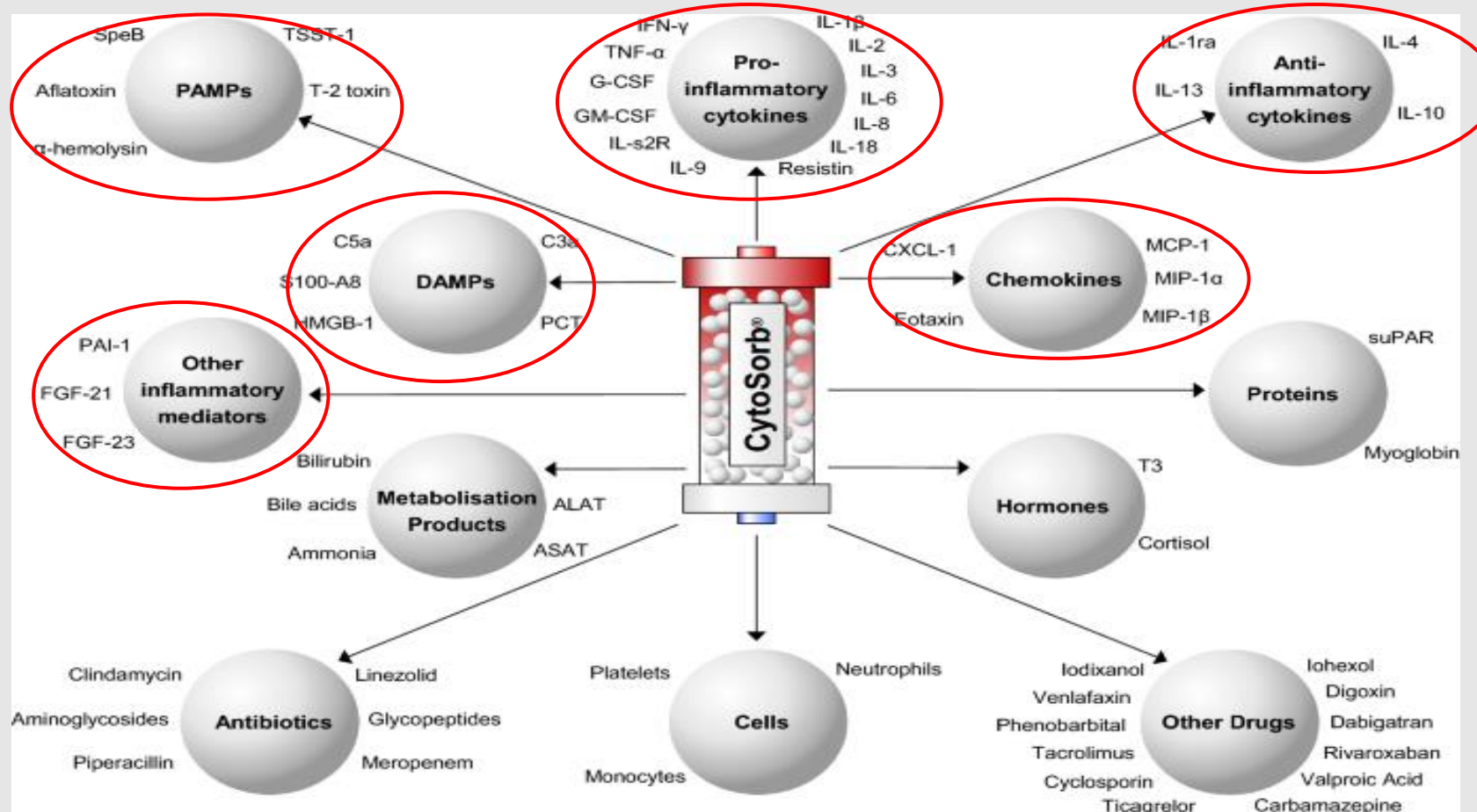
Hemoperfusion with Cytosorb

Μη εκλεκτική μέθοδος



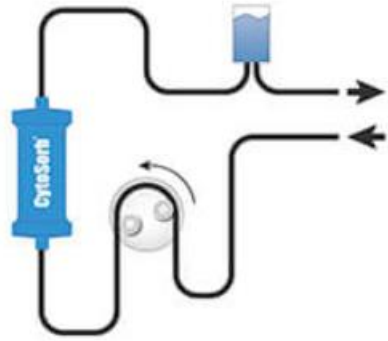
- ✓ μόρια με μέσο ΜΒ (10–55 kDa)
- ✓ πορώδη πολυμερή σφαιρίδια
- ✓ μεγάλη προσροφητική επιφάνεια (~45,000m²)

Cytosorb in sepsis

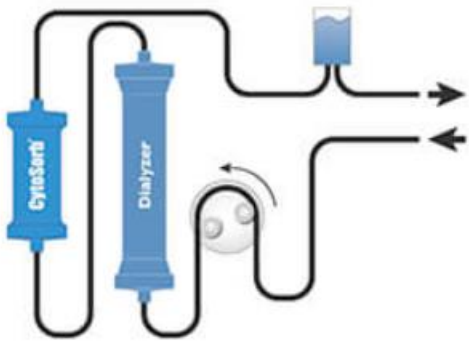


removal rate up to 95% of pro- and anti-inflammatory cytokines

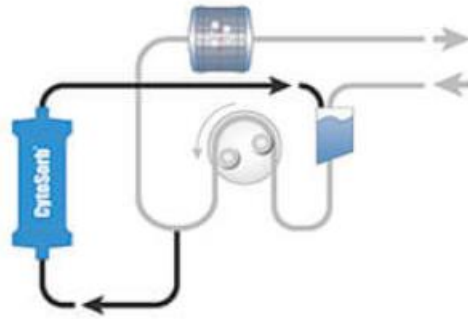
CYTOSORB IN HEMOPERFUSION (HP)



CYTOSORB IN CRRT,
POST-FILTER

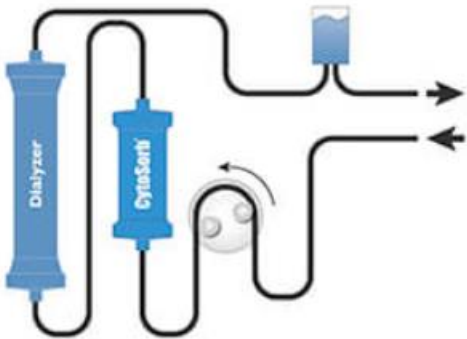


CYTOSORB IN CPB

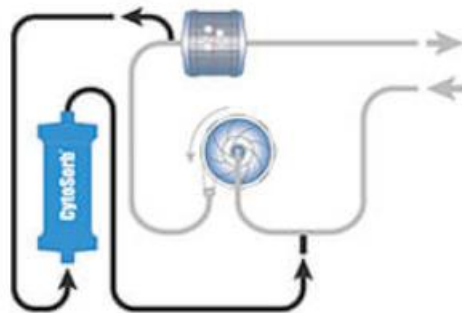


- ✓ blood flow 150- 500ml/min
- ✓ μέγιστη αποτελεσματικότητα στις 12h (έως 24h)

CYTOSORB IN CRRT,
PRE-FILTER



CYTOSORB IN ECMO



First author, year of publication, acronym/device	Population/Sample size	Trial design/Intervention	Primary end point/Time of assessment	Results
Schädler, 2017 (Cytosorb)	Mechanically ventilated septic patients, multicenter/ <i>n</i> = 97	Parallel group, 1:1 randomized, open label/up to 7 sessions of 6 h/day of copolymer HP with CytoSorb	Normalized interleukin 6 concentration at day 7	Neutral. Interleukin 6 concentration in HP group vs control group, 100 pg/mL (IQR 50–150) vs 110 pg/mL (IQR 60–160), respectively (95% CI for difference -10 to 20), <i>p</i> = 0.85
Garcia, 2021 (Cytosorb)	Refractory septic shock patients with interleukin 6 \geq 1000 ng/L, single-center/ <i>n</i> = 48 (prospective) <i>n</i> = 48 (historical)	Prospective cohort and comparative historic cohort, 1:1 matched/3 sessions of 24 h of CRRT plus copolymer HP with CytoSorb	Change in interleukin 6 concentration at 30 h	Neutral. Interleukin 6 concentration in HP group vs historic control group, 1000 pg/mL (IQR 500–1500) vs 1100 pg/mL (IQR 600–1600), respectively (<i>p</i> = 0.555). Increased mortality in HP group. HP vs historic control group, 67% vs 42%, respectively (competing risks hazard ratio 1.82, 95% CI 1.03–3.2), <i>p</i> = 0.038
Supady, 2021, CYCOV (Cytosorb)	COVID-19 pneumonia patients requiring ECMO, single-center/ <i>n</i> = 34	Parallel group, 1:1 randomized, open label/3 sessions of 6 h/day of copolymer HP with CytoSorb	Interleukin 6 concentration at 72 h	Neutral. Interleukin 6 concentration in HP group 98.6 pg/mL (IQR 71–192.8 pg/mL) vs control group 112 pg/mL (IQR 48.7–198.5 pg/mL), <i>p</i> = 0.54
Stockmann, 2022 (Cytosorb)	COVID-19 pneumonia patients with shock	Parallel group, 1:1 randomized, open label/3 sessions of 24 h of CRRT plus copolymer HP with CytoSorb	Time until resolution of vasoplegic shock (i.e., more than 8 h without vasopressors)	Neutral. Time until resolution of vasoplegic shock in HP group vs control group, 5 days (IQR 4–5 days) vs 4 days (IQR 3–5 days), respectively, HR 1.23 (95% CI 0.56–2.71), <i>p</i> = 0.63
Diab, 2022, REMOVE (Cytosorb)	Cardiac arrest patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary bypass/ <i>n</i> = 282	Parallel group, 1:1 randomized, open label/1 session of copolymer HP with CytoSorb during cardiopulmonary bypass	Change in SOFA score assessed 24 h after the surgery up to the 9 th postoperative day	Neutral. SOFA score variation in HP group vs control group, 1.79 \pm 3.75 vs 1.93 \pm 3.53, respectively (95% CI -1.30 to 0.83), <i>p</i> = 0.666
Supady, 2022, CYCOV (Cytosorb)	Cardiac arrest patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with ECMO/ <i>n</i> = 26	Parallel group, 1:1 randomized, open label/3 sessions of 24 h/day of copolymer HP with CytoSorb integrated to the ECMO circuit	Interleukin 6 concentration at 72 h	Neutral. Median interleukin 6 reduction in HP group from 408 pg/mL (IQR 93.4–906.5) to 324 pg/mL (IQR 134.3–4617.3) vs increment in control group from 133 pg/mL (IQR 56.2–528.5) to 241 pg/mL (IQR 132.8–718), <i>p</i> = 0.48

four randomized trials have not shown any benefit in terms of mortality and two prospective studies (a matched controlled one and a randomized trial) have described potential harm

Cytosorb and Covid-19

- η πιο κοινή μέθοδος αιμοπροσρόφησης στην πανδημία (εγκρίση χρήσης έκτακτης ανάγκης από τον FDA από τον Απρίλιο του 2020)
- απομάκρυνση φλεγμονωδών παραγόντων
- η τοσουλιζουμάμπη δεν απομακρύνεται (148KDa)
- ωστόσο, δεν σχετίζεται με όφελος επιβίωσης
- όταν συνδυάστηκε με ECMO δεν μείωσε τα επίπεδα της IL-6 στον ορό και είχε αρνητική επίδραση στην επιβίωση (Supady A et al., Lancet Respir Med 2021 Jul;9(7):755-762)

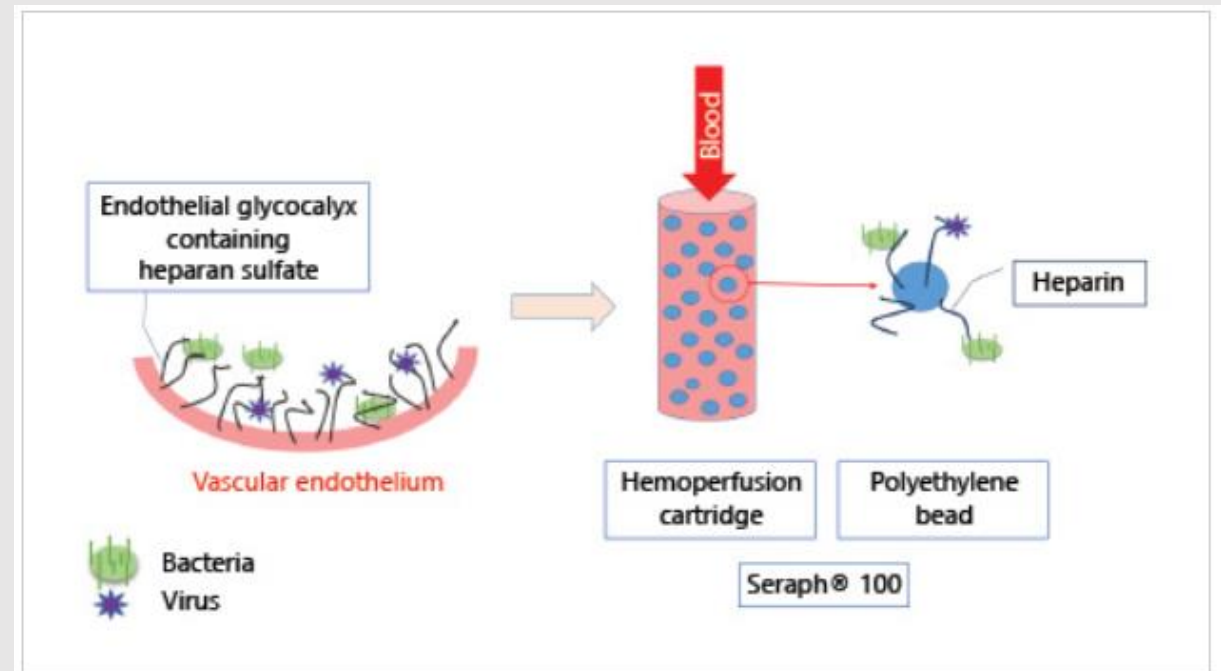
Jafron series for hemoperfusion

- φύσιγγα αιμοπροσρόφησης HA 330/380
- πορώδη πολυμερή σφαιρίδια μεγέθους 500Da- 60kDa
- οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις (σήψη, εγκαύματα, παγκρεατίτιδα, covid-19)
- προσρόφηση κυτοκινών και ενδοτοξινών
- αυτόνομη θεραπεία ή σε συνδυασμό με HD, CRRT, ECMO
- blood flow: 150-250ml/min
- δεδομένα από μικρές RCTs, με μειωμένα επίπεδα κυτοκινών, μειωμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ, χωρίς σαφές όφελος επιβίωσης




Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter

- newly licensed (European Union, 2019)
- απομάκρυνση παθογόνων (βακτήρια, ιοί, μύκητες) από το αίμα
- σφαιρίδια πολυαιθυλενίου επικαλυμμένα με ακινητοποιημένη ηπαρίνη όπου συνδέονται τα βακτήρια
- μείωση συγκέντρωσης βακτηρίων έως και 85% (in vitro study)
- αυτόνομη θεραπεία ή σε συνδυασμό με CRRT
- διάρκεια θεραπείας έως 24h
- blood flow: 150-250ml/min



Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study

[Gabriele Eden](#), [Julius J. Schmidt](#) , [Stefan Büttner](#), [Philipp Kümpers](#), [Carsten Hafer](#), [Alexandros Rovas](#), [Benjamin Florian Koch](#), [Bernhard M. W. Schmidt](#) & [Jan T. Kielstein](#)

[Critical Care](#) **26**, Article number: 181 (2022) | [Cite this article](#)

15 hemodialysis patients with blood culture positive bloodstream infection

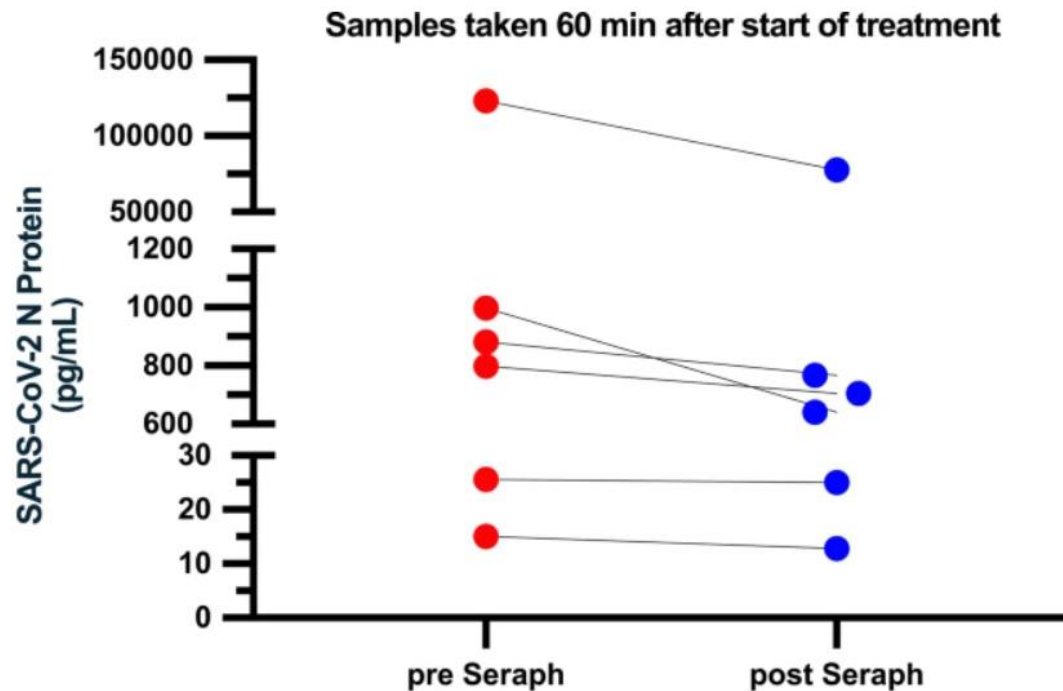
- ✓ well tolerated and safe method
- ✓ early use in combination with antibiotic treatment

Hemofiltration with the Seraph[™] 100 Microbind[™] Affinity filter decreases SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in critically ill COVID-19 patients

Jan T. Kielstein [✉](#), Dan-Nicolae Borchina, Thomas Fühner, Soyeon Hwang, Dawn Mattoon & Andrew J. Ball

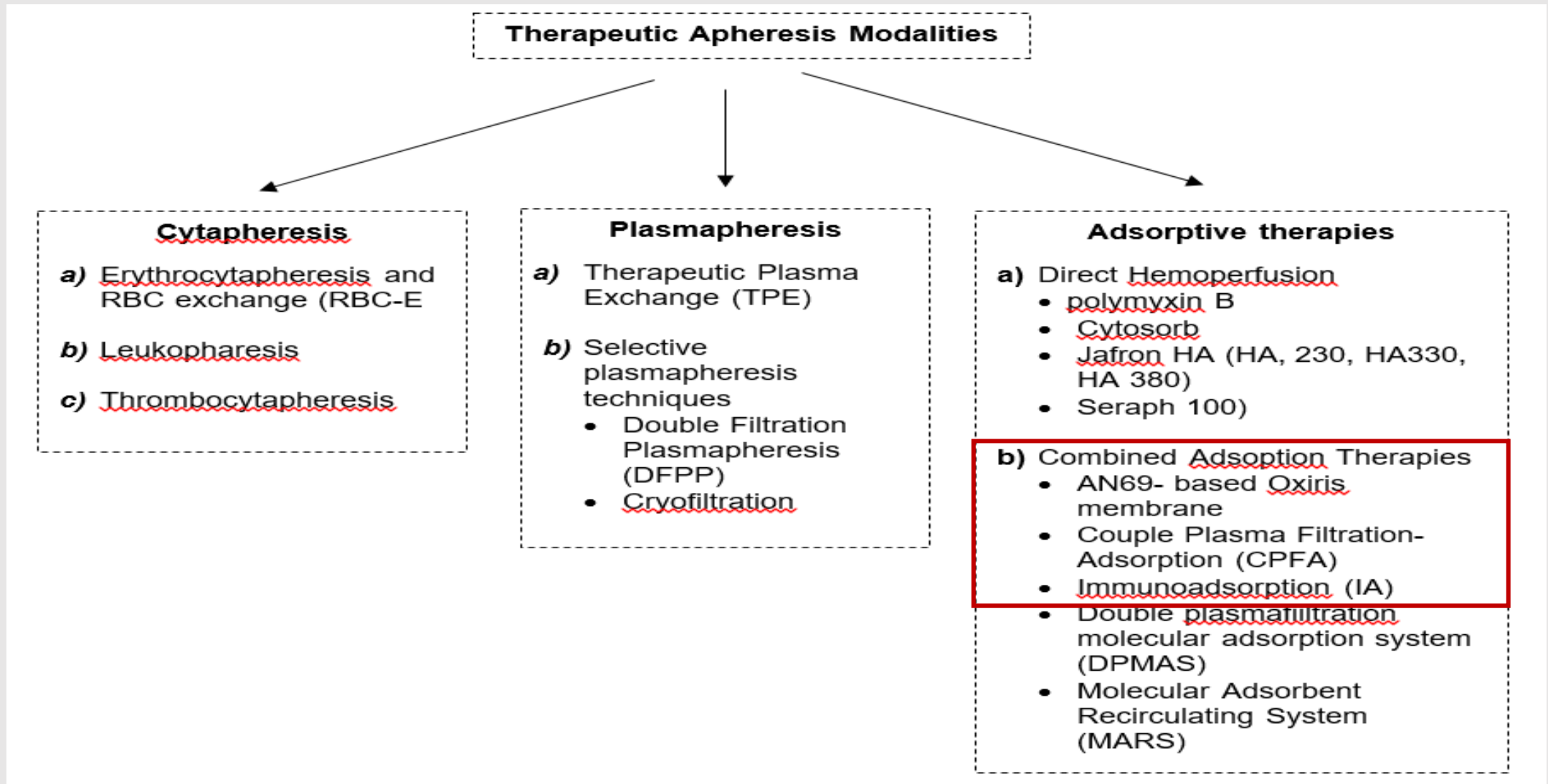
Critical Care 25, Article number: 190 (2021) | [Cite this article](#)

Fig. 1



Seraph 100 απομακρύνει τη νουκλεοκαψιδική πρωτεΐνη του Sars-CoV-2 στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Συνδυασμένες θεραπείες προσρόφησης στη ΜΕΘ



Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA)

Μη εκλεκτική μέθοδος

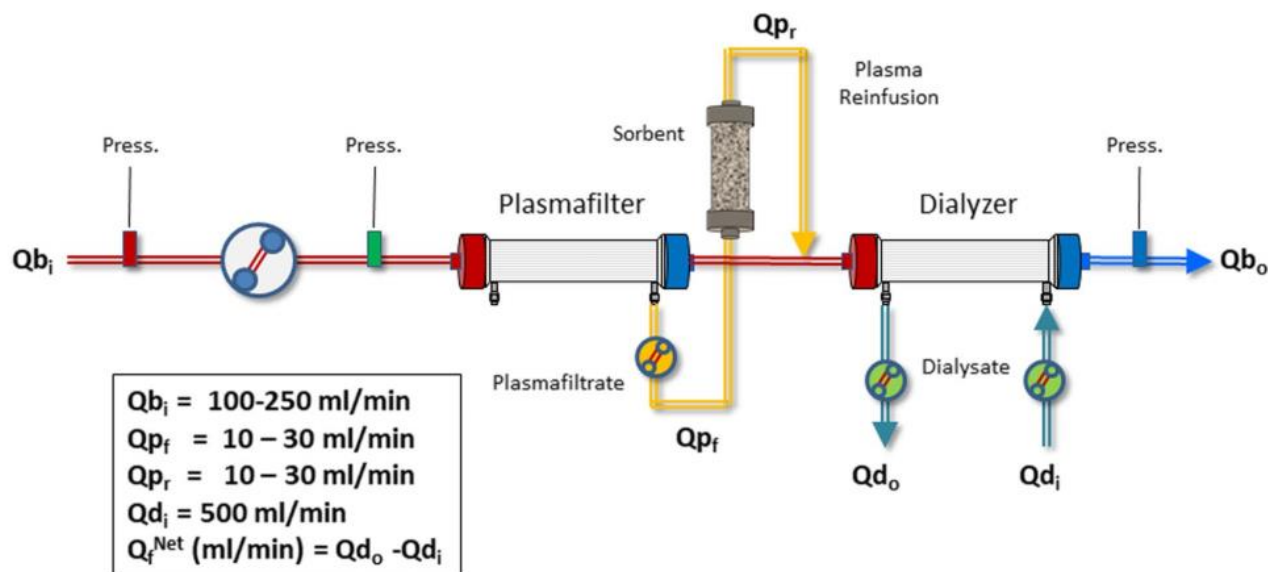
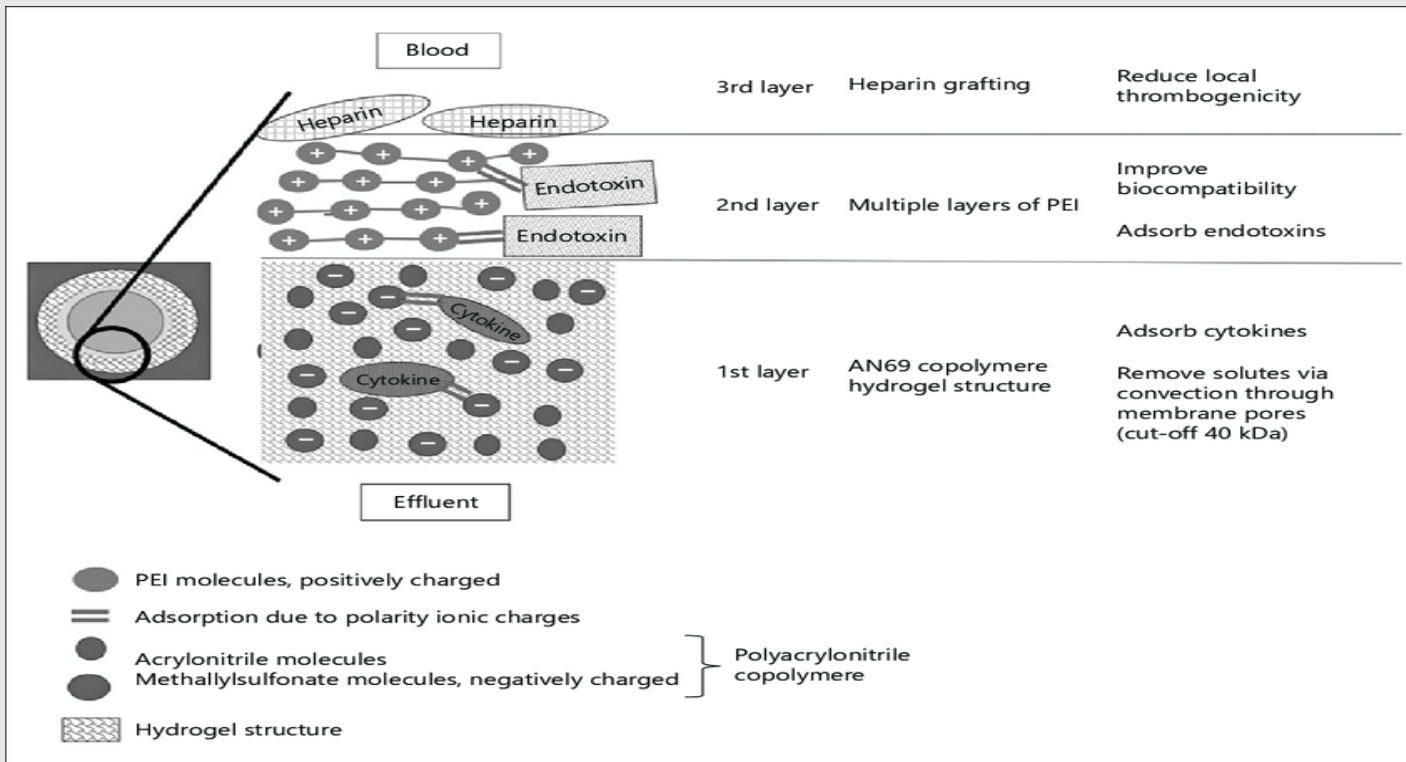
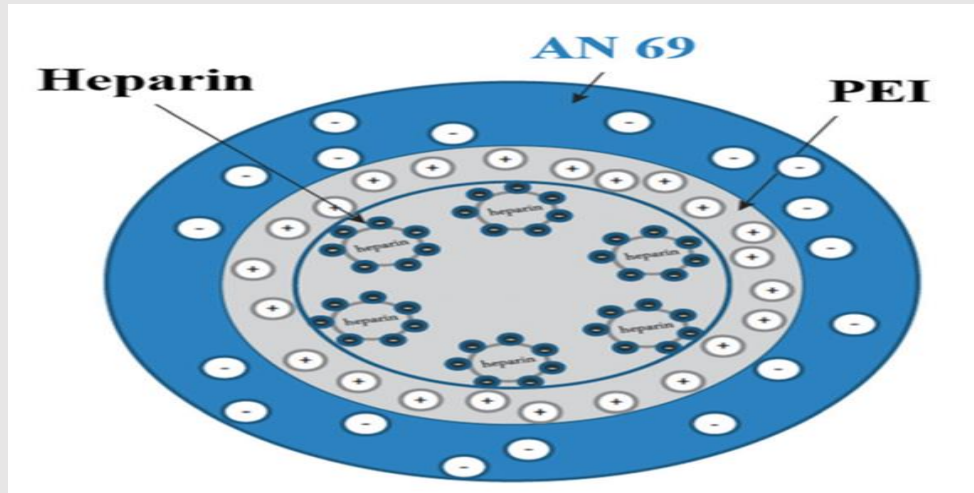


Fig. 4 Schematic configuration of plasmafiltration-adsorption combined with hemodialysis (PFAD-HD) or continuous plasmafiltration-adsorption combined with continuous renal replacement therapy (CPFA-CRRT). Q_{b_i} = Blood flow at the inlet of the units; Q_{b_o} = Blood flow at the outlet of the units; Q_{p_f} = Plasmafiltrate flow; Q_{p_r} = Plasma Reinfusion flow; Q_{d_i} = Dialysate flow at the inlet of the dialyzer; Q_{d_o} = Dialysate flow at the outlet of the dialyzer; Q_f^{Net} = net ultrafiltration

- ✓ δεν συστήνεται σε ασθενείς με σηπτικό σοκ
- ✓ 2 RCTs δεν ανέδειξαν όφελος επιβίωσης και ήταν πιθανά επιβλαβής σε υψηλές δόσεις κυρίως σε ασθενείς χωρίς ONA (Compact-2 RCT)

AN69- based Oxiris membrane



αιμοδιήθηση με υψηλή
προσροφητική ικανότητα



απομάκρυνση κυτοκινών και
υποκατάσταση νεφρικής
λειτουργίας



προσρόφηση ενδοτοξινών



αντιθρομβωτικές ιδιότητες

RESEARCH

Open Access



In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices

Benjamin Malard^{1*} , Corine Lambert¹ and John A. Kellum²

Oxiris was the only device that showed both endotoxin and cytokine removal
Oxiris showed similar endotoxin adsorption to Tobramyxin and similar cytokine adsorption to Cytosorb

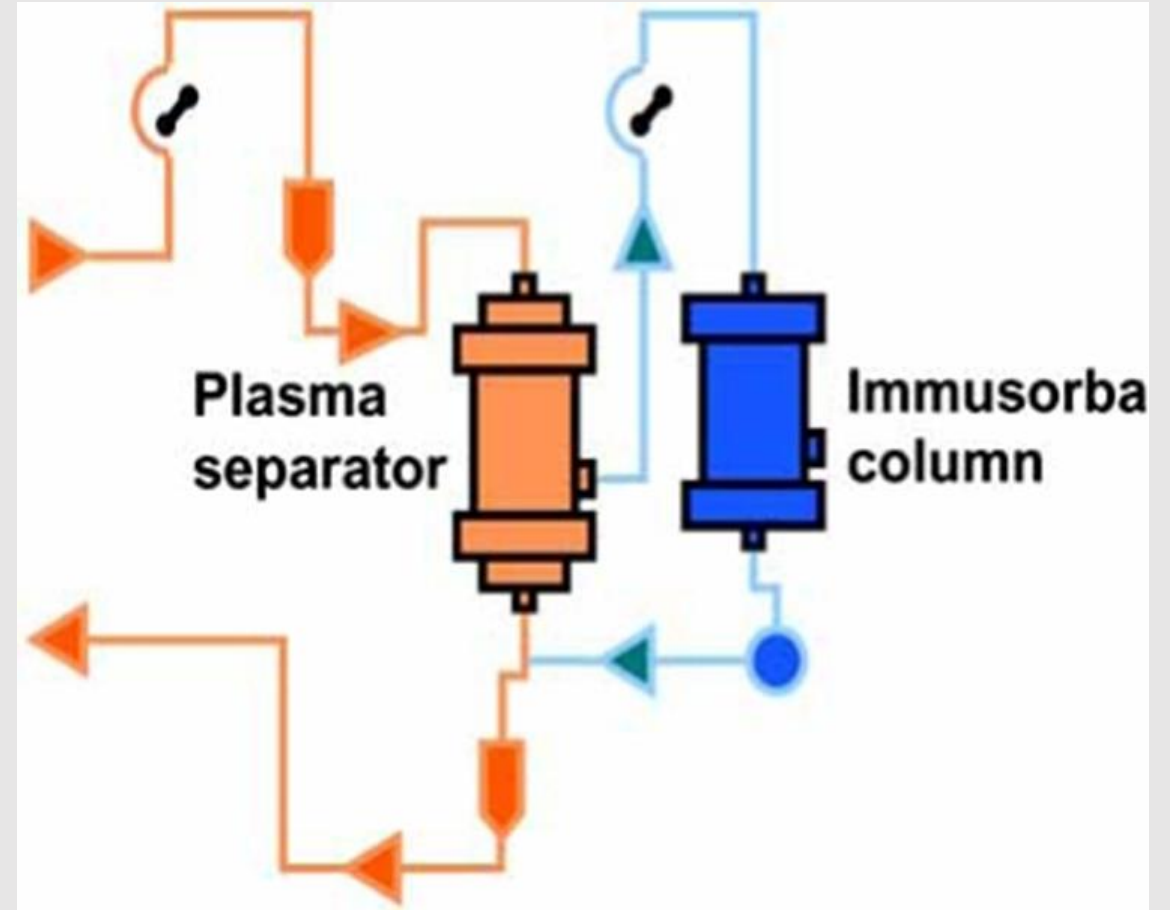
AN69- based Oxiris membrane

- μείωση επιπέδων ενδοτοξινών και κυτοκινών με παράλληλη βελτίωση κλινικών παραμέτρων (γαλακτικό, αιμοδυναμική αστάθεια, SOFA score) και κλινικής έκβασης, σε ασθενείς με σήψη και σηπτικό σοκ, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα από RCTs
- μείωση επιπέδων κυτοκινών, αιμοδυναμική σταθερότητα, και βελτίωση SOFA και APACHE scores, χωρίς σαφές όφελος επιβίωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη (δεδομένα από case reports και case series)

Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption)

Εκλεκτική μέθοδος

το πλάσμα μετά από διαχωρισμό διέρχεται από ειδική προσροφητική στήλη που έχει την ικανότητα να απομακρύνει ανοσοσφαιρίνες (IgG), ανοσοσυμπλέγματα ή αντισώματα μέσω της σύνδεσης με ένα ειδικό μόριο (οργανικό ή συνθετικό)



στήλες προσρόφησης

- ✓ Μεταμόσχευση νεφρού (οξεία και χρόνια απόρριψη)
- ✓ Goodpasture συνδρομο (anti-GBM)
- ✓ Νεφρίτιδα ΣΕΛ ανοσοσυμπλέγματα και anti-dsDNA
- ✓ ANCA associated vasculitis
- ✓ Πολλαπλή σκλήρυνση
- ✓ Μυασθένεια Gravis
- ✓ Παρανεοπλασματική νευρολογική συνδρομή
- ✓ Guillain-Barrè
- ✓ Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα



1) βιολογικά ενεργείς υδατάνθρακες (i.e. Glycosorb ABO τμήμα του αντιγόνου ABO σε σεφαρόζη)



3) ακινητοποιημένα αντιγόνα – συνθετικούς πεπτιδικούς επίτοπους (Globaffin)

5) σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A



2) υδρόφοβα αμινοξέα (τρυπτοφάνη ή φαινυλαλανίνη) σε γέλη πολυβινυλ-αλκοόλης (Immusorba PH350, TR)



4) ακινητοποιημένο αντίσωμα (πχ anti-ApoB, anti-IgG ανθρώπιος ή από χοίρους i.e. Therasorb)

6) θειούχος δεξτράνη (αρνητικά φορτισμένη---- θετικά φορτισμένες Apo-B λιποπρωτεΐνες)

**A NOVEL SELECTIVE EXTRACORPOREAL INTERVENTION IN SEPSIS:
IMMUNOADSORPTION OF ENDOTOXIN, INTERLEUKIN 6, AND
COMPLEMENT-ACTIVATING PRODUCT 5A**

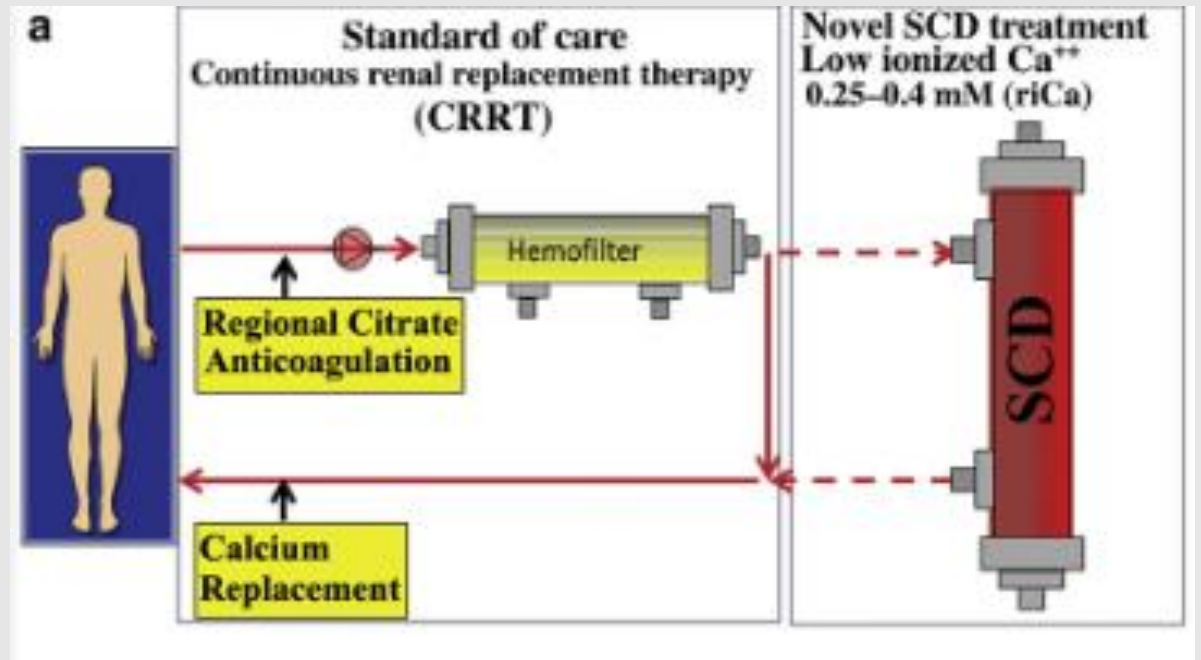
**Joerg C. Schefold,* Stephan von Haehling,[†] Malte Corsepius,* Cosima Pohle,*
Peter Kruschke,[‡] Heidrun Zuckermann,[§] Hans-Dieter Volk,^{||} and Petra Reinke***

- 11 σηπτικοί ασθενείς και 22 control
- εκλεκτική απομάκρυνση ενδοτοξίνης, IL-6 και C5a
- ασφαλής και καλά ανεκτή μέθοδος
- μείωση CRP και ινωδογόνο
- μέρες παραμονής στη Μεθ, στον αναπνευστήρα και δόση αγγειοσυσπαστικών ήταν μειωμένες
- βελτίωση SOFA και APACHE score

Cell-based aphaeretic technique

Selective Cytopheretic Device (SCD)

συνδέεται επιλεκτικά και απενεργοποιεί ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, όταν το iCa του κυκλώματος είναι χαμηλό ($<0.4\text{mmol/l}$), σε ασθενείς με ΟΝΑ και σήψη



Συμπεράσματα

- ✓ οι μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης όπως TPE και μέθοδοι προσρόφησης είναι καλά ανεκτές και ασφαλείς
- ✓ υψηλό κόστος, περίπλοκες τεχνικές, εξειδικευμένο προσωπικό και μειωμένη διαθεσιμότητα
- ✓ δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν σαφές όφελος επιβίωσης στη σήψη ώστε να δικαιολογείται η χρήση τους σε τακτική βάση
- ✓ μεγάλης κλίμακας RCTs ώστε να αποσαφηνισθεί ο θεραπευτικός τους ρόλος (βέλτιστη δόση, διάρκεια, αριθμός συνεδριών, περιοδικότητα αλλαγής φύσιγγας)
- ✓ μελλοντική έρευνα για ανάπτυξη πιο εκλεκτικών μεθόδων θεραπευτικής αφαίρεσης στη σήψη

Σας ευχαριστώ πολύ