

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Ε. Αθ. Γινικοπούλου

Ειδικός Νεφρολόγος MD, PhD

Επιστημονικά Υπεύθυνη ΜΧΑ

Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο Θεσσαλονίκης

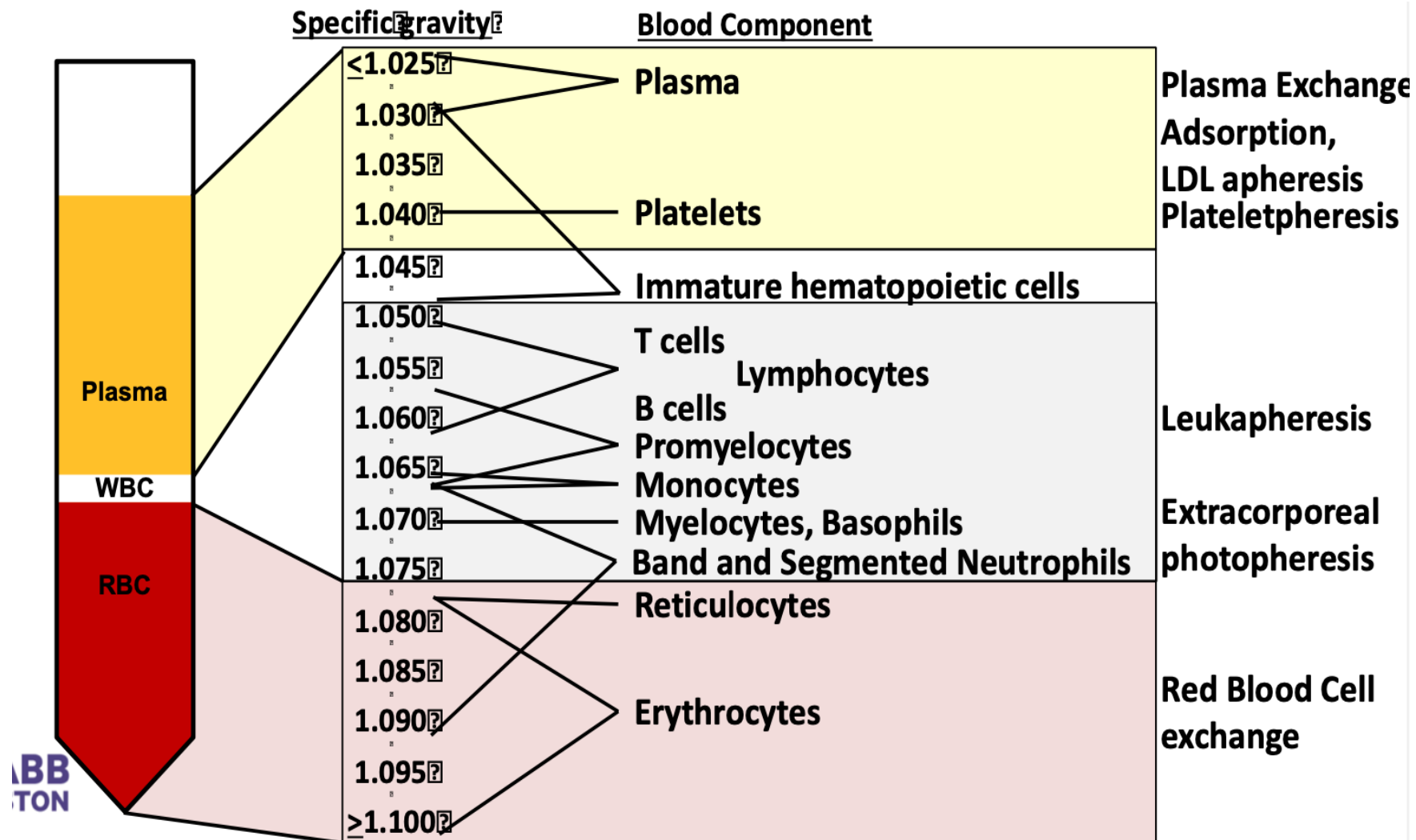


Εισαγωγή – Θεραπευτική Αφαίρεση (ΘΑ)

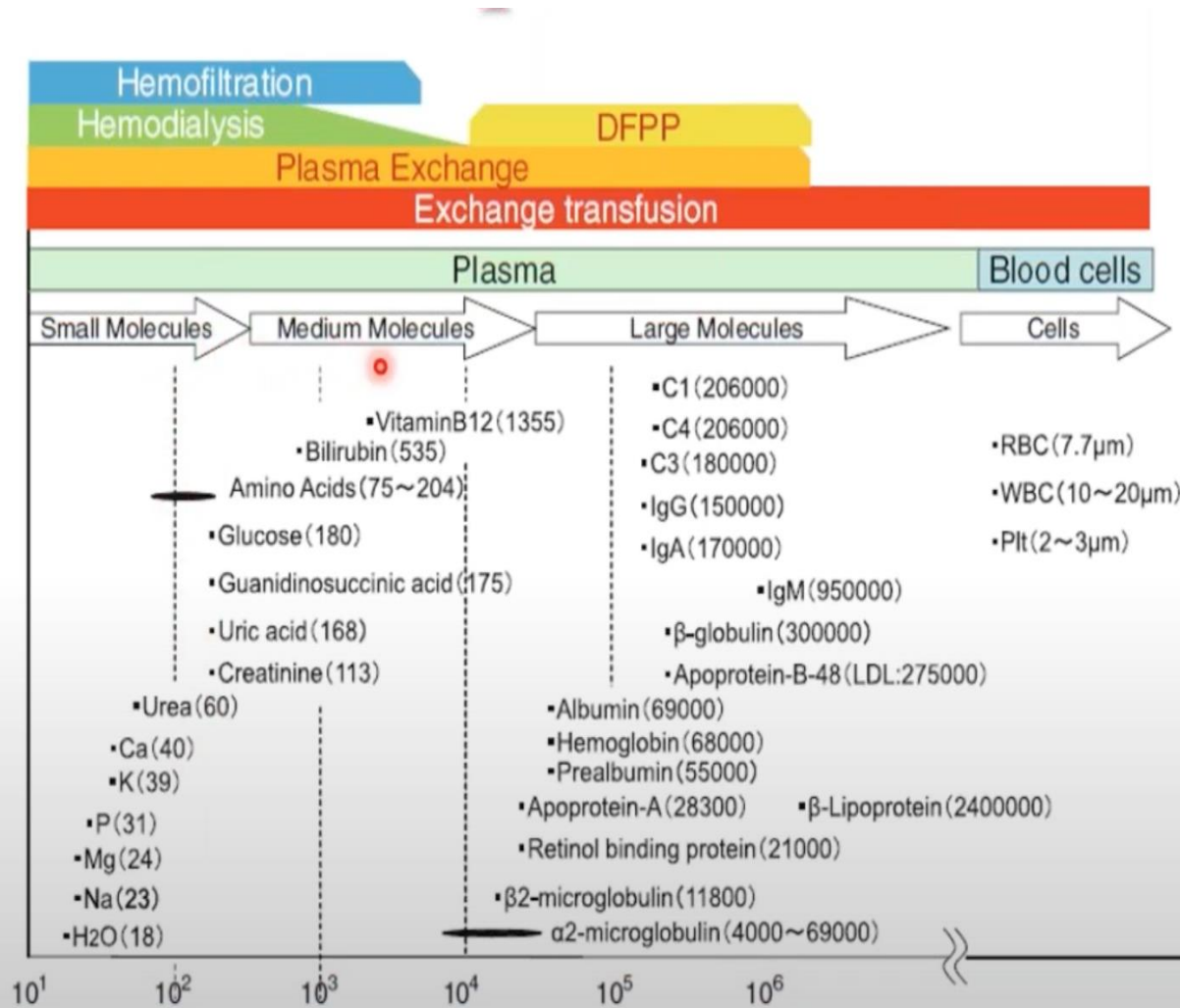
Διαδικασία κατά την οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας εξωσωματικής ιατρικής συσκευής που διαχωρίζει ένα ή περισσότερα συστατικά του, με σκοπό τη θεραπεία μίας νόσου, μέσω επίτευξης μίας «καλής αλλοίωσης» των συστατικών του αίματος - έμμορφων ή μη - και επιστρέφει τα υπόλοιπα, με ή χωρίς αναπλήρωση του διαχωριζόμενου συστατικού

Εισαγωγή – Θεραπευτική Αφαίρεση

ΠΕΡΙΦΕΡΙΑΚΗ
ΔΙΗΜΕΡΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ



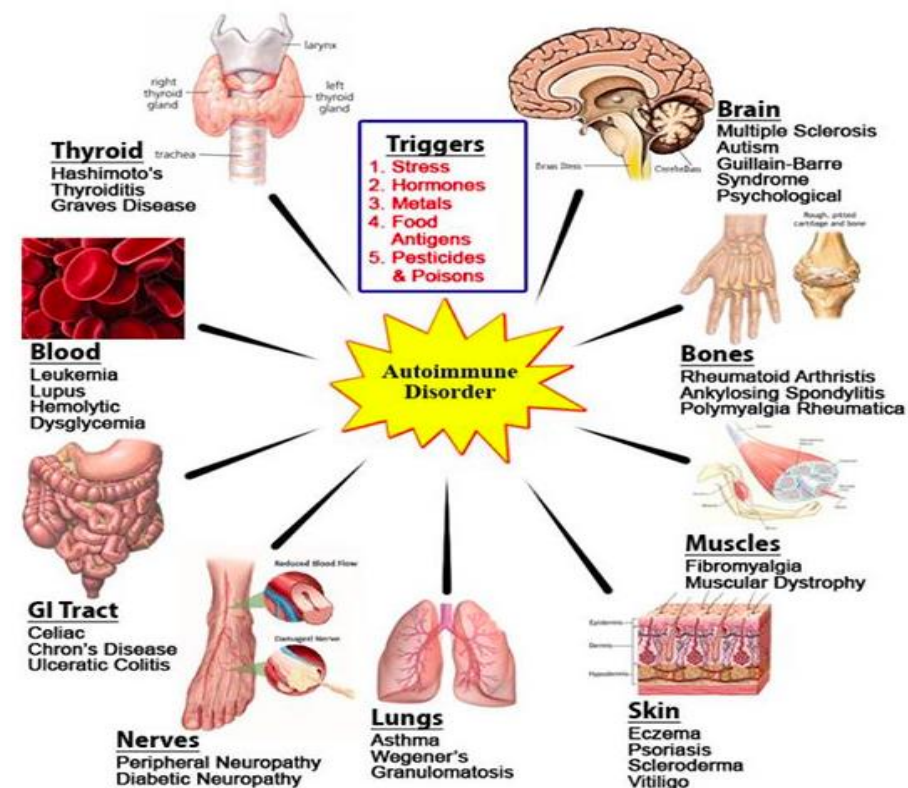
Εισαγωγή – Θεραπευτική Αφαίρεση



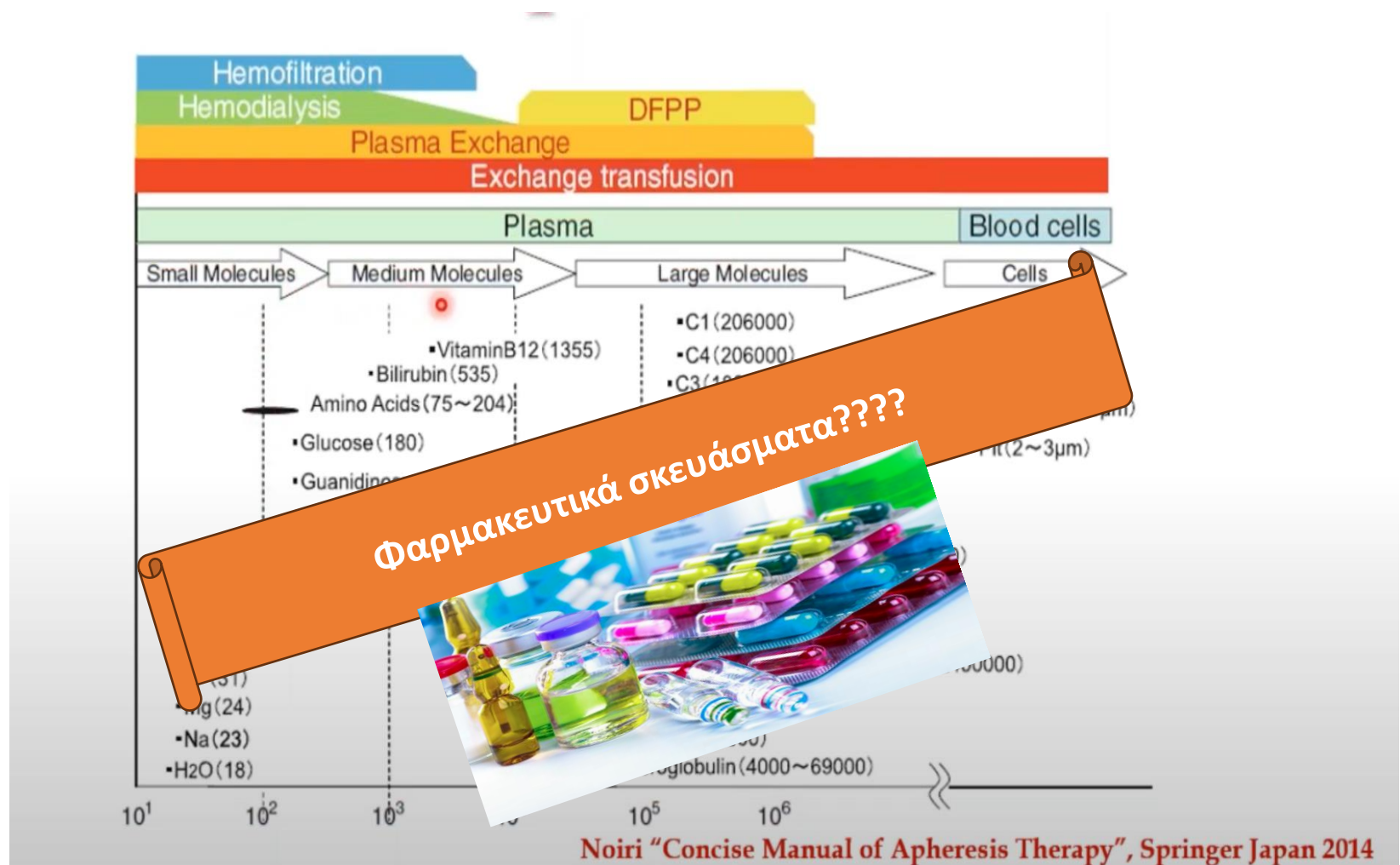
Εισαγωγή – Θεραπευτική Αφαίρεση

Αφορά ποικιλία νοσημάτων:

- Αιματολογικά
- Νευρολογικά
- Νεφρολογικά
- Ρευματολογικά
- Μεταβολικά
- Χειρουργικά / μεταμοσχεύσεων
- Ογκολογικά
- Δερματολογικά



Εισαγωγή – Θεραπευτική Αφαίρεση



Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

- ✓ Οι μέθοδοι Θεραπευτικής Αφαίρεσης εφαρμόζονται τα τελευταία 50 χρόνια σε ποικιλία νοσημάτων
- ✓ Η πιθανότητα αυτοί οι ασθενείς να λαμβάνουν πλειάδα φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι υψηλή

Examination of drug removal profiles in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A retrospective study

Ugur Balaban¹  | Emre Kara¹  | Sherif Hanafy Mahmoud²  |
Osman Ilhami Ozcebe³  | Kutay Demirkan¹ 

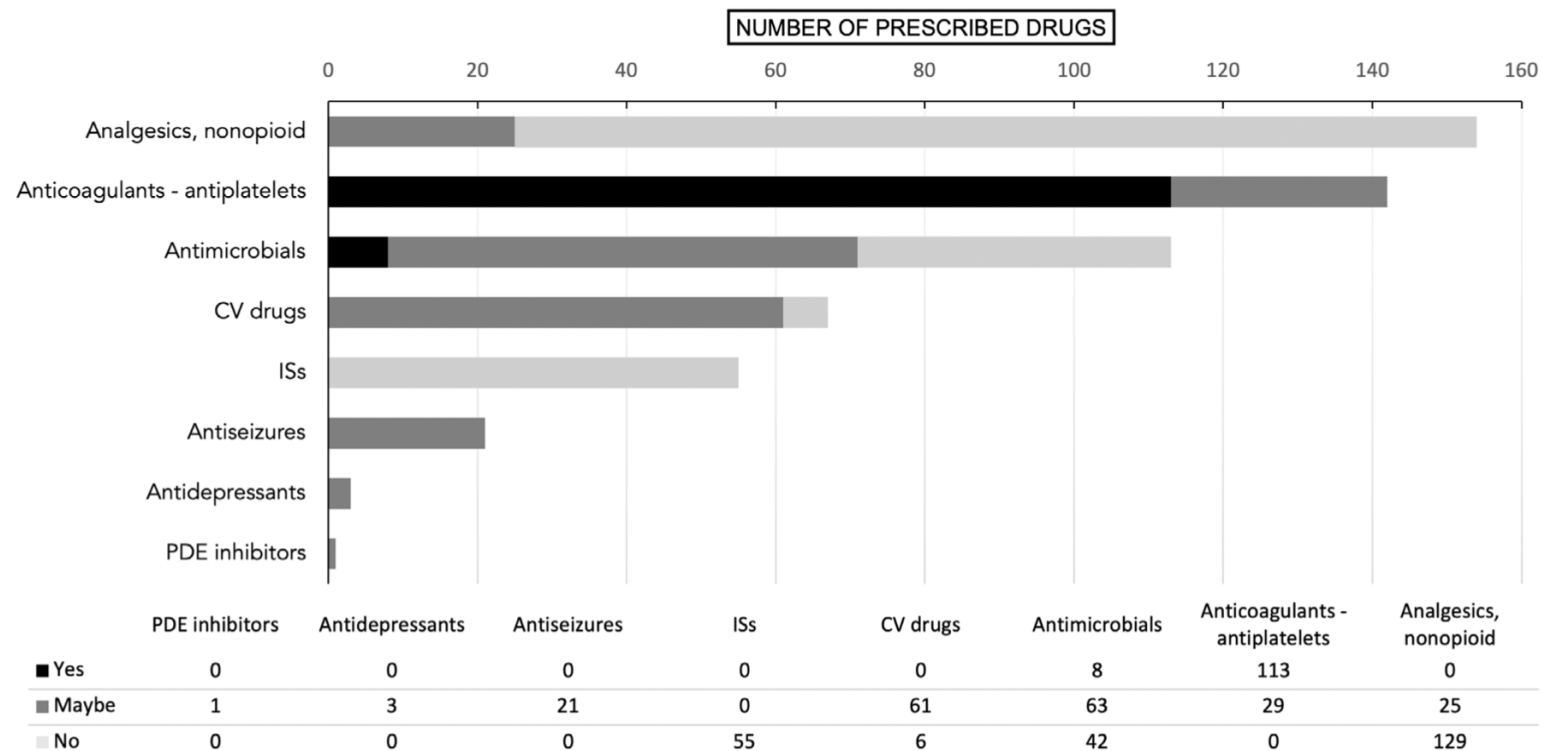


FIGURE 1 Overall drug profiles of patients and removability of drugs via TPE. CV, cardiovascular; ISs, immunosuppressants; PDE, phosphodiesterase; TPE, therapeutic plasma exchange.

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

- ✓ Οι μέθοδοι Θεραπευτικής Αφαίρεσης εφαρμόζονται τα τελευταία 50 χρόνια σε ποικιλία νοσημάτων
- ✓ Η πιθανότητα αυτοί οι ασθενείς να λαμβάνουν πλειάδα φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι υψηλή
- ✓ Οι μέθοδοι ΘΑ δύναται να απομακρύνουν φαρμακευτικές ουσίες και με αυτόν τον τρόπο να επηρεάσουν την κατανομή και κατ' επέκταση τη θεραπευτική δράση τους

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Η απομάκρυνση φαρμάκων με τις μεθόδους ΘΑ μπορεί να είναι σκόπιμη ή ακούσια

- Σκόπιμη: σε καταστάσεις υπερδοσολογίας και δηλητηριάσεων
- Ακούσια: ως ανεπιθύμητη ενέργεια/επιπλοκή της μεθόδου που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκείς συγκεντρώσεις ουσιών σε ασθενείς που η διατήρηση επαρκών θεραπευτικών συγκεντρώσεων είναι ζωτική

Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας:

- αφορά την πλασμαφαίρεση (ΤΡΕ)
- αποτελείται από μελέτες περιστατικών
- αναφέρεται σε καταστάσεις υπερδοσολογίας

Table 2

Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Various Drug Classes (Excluding Case Reports With Single Patients)^a

Drug (No. of Studies)	Sample Size of Referenced Study	Publication Type	Time After Last Dose, h	Plasma Protein Binding, V _D	% Drug Removal by Apheresis
Antibiotics					
Acyclovir (1) ^{4,8}	3	PK study	1-3	15%; ~0.7 L/kg	2.5
Tobramycin (3) ⁴	1, 1, 2	Case reports	0.7-24	Data not available	6.8-14.3
Gentamycin (4) ⁴	7, 7, 12, 15	Phase II trials	2-12	Data not available	5-62
Vancomycin (5) ⁴	1, 1, 1, 1, 12	Case reports, phase II trial	2.8-134.3	Data not available	6.3-48.5
Teicoplanin (1) ^{4,8}	12	Phase II trial	0	>98%; 0.8-1.6 L/kg	11.1-28.6
Cefepime (1) ⁴	9	Phase II trial	1.5	20%; 0.2-0.3 L/kg	2.1-6.7
Ceftazidime (1) ^{4,8}	11	Phase II trial	0.3-2	83%-96%; 0.1-0.2 L/kg	4.6-6.9
Ceftriaxone (2) ⁴	11, 12	Phase II trial	0-15	Data not available	5.7-25
Ampicillin (1) ^{4,8}	15	Phase II trial (neonates)	2-10	~20%; 0.2-0.3 L/kg	35.2
Antiepileptics					
Phenytoin (8) ⁴	1, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 5	Case reports/series	1-96	Data not available	3-10
Theophylline (2) ⁴	1, 3	Case reports	3-15	Data not available	21.8-23.9
Phenobarbital (2) ^{4,8}	1, 1	Case reports	1-73.5	75%-95%; ~0.6 L/kg	3-38
Carbamazepine (3) ^{4,8}	1, 1, 1	Case reports	26-48	70%-80%; 0.8-1.9 L/kg	6
Antihypertensives					
Amiodarone (2) ^{4,8}	1, 1	Case reports	18-31 days	>98%; 5,000 L	~1 mg in plasmapheresate
Verapamil (2) ⁴	1, 2	Case reports	2.5-4	Data not available	Data not available
Digoxin (5) ⁴	1, 2, 4, 4, 5	Case reports, PK studies	0-72	Data not available	0.1-5
Endocrine and hormonal					
Thyroxine (4) ⁴	1, 1, 1, 4	Case reports	1-120	Data not available	6-12 of ingested dose
Chemotherapy					
Vincristine (2) ^{4,8}	1, 3	Case reports	6	50%-80%; 215 L/1.73 m ²	8-72
Immunosuppressive					
Prednisone/prednisolone (2) ^{4,8}	2, 2	Case reports	0.42-1.16	90%-95%; 0.6-0.7 L/kg	0.83 (prednisone) and 0.74 (prednisolone) of total dose
Tacrolimus (2) ^{4,8}	2, 3	Case reports	1	75%-99%; 0.85-65 L/kg	Drug not removed
Cyclosporine (3) ^{4,8}	1, 1, 1	Case reports	1-2.5	90%-98%; 13 L/kg	0.2-10 of total daily dose
Mycophenolic acid (1) ⁸	2	Case report	4-6	>98%; 54 L	0.5 of total daily body stores
Natalizumab (1) ⁴	12	Phase II trial	10-14 days	Data not available; 5.7 L	75
Rituximab (1) ⁸	16	Phase II trial	NA	Data not available; 3.1 L	45-72
Pain/analgesics					
Diclofenac (1) ⁴	4	Phase II trial	1	Data not available	17
Acetaminophen (1) ⁴	5	Phase II trial	1	Data not available	4
Propoxyphene (1) ⁴	6	Case series	0-72	Data not available	Data not available
Aspirin (1) ^{4,8}	6	PK study	1.5	80%-90%; 0.1-0.2 L/kg	7-32 of ingested dose

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την απομάκρυνση των φαρμάκων με τις μεθόδους ΘΑ.

Αυτοί μπορεί να αφορούν:

- ✓ το φάρμακο (χαρακτηριστικά φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής ουσίας)
- ✓ την μέθοδο (είδος ΘΑ, χρόνος έναρξης, διάρκεια, συχνότητα συνεδρίας, διάλυμα υποκατάστασης)
- ✓ τον ασθενή (κλινική κατάσταση, συν-νοσηρότητα, ανεπάρκεια οργάνων, ταυτόχρονες θεραπείες)

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Drug-Dependent Factors

Drug plasma protein binding affinity (higher protein binding maintains higher intravascular levels)

Drug volume of distribution (higher V_D equates to less drug remaining in the intravascular compartment)

Multicompartmental kinetics and equilibration rate/potential for postprocedural rebound

Drug half-life (greater than 2 hours)

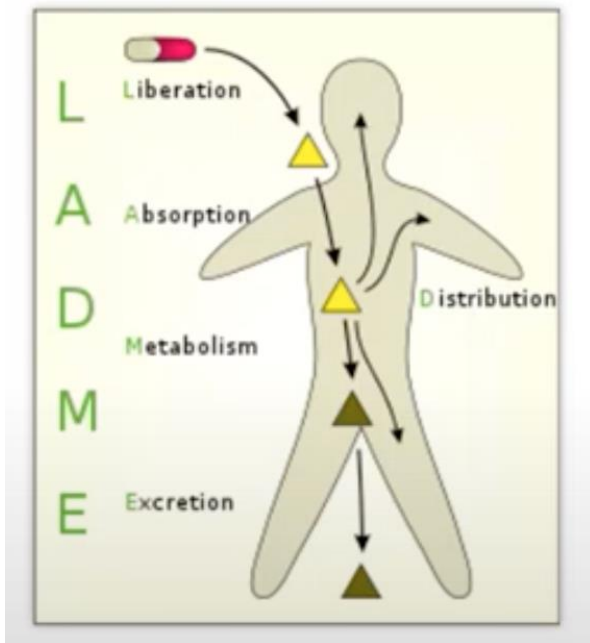
Endogenous clearance rate (less than 4 mL/min)

Correlation between drug dose and biological effects must exist

Molecular weight (limits hemodialysis options)

Hydrophilic/phobic and lipophilic/phobic properties of active drug molecules

Φαρμακοκινητική ουσιών



- ▣ **Αποδέσμευση** (Liberation): Η απελευθέρωση της δραστικής ουσίας από το σκεύασμα στα βιολογικά υγρά
- ▣ **Απορρόφηση** (Absorption): Η μεταφορά της δραστικής ουσίας από τη θέση χορήγησης στην κυκλοφορία του αίματος (συστηματική κυκλοφορία)
- ▣ **Κατανομή** (Distribution): Η διαδικασία κατά την οποία κατανέμεται η δραστική ουσία στο σώμα μέσω της γενικής κυκλοφορίας
- ▣ **Μεταβολισμός** (Metabolism): Η μετατροπή της δραστικής ουσίας με χημικό ή ενζυματικό μετασχηματισμό σε ανενεργούς μεταβολίτες
- ▣ **Απέκκριση** (Excretion): Η μη-αναστρέψιμη αποβολή του φαρμάκου και των μεταβολιτών του από το σώμα



- Όγκος κατανομής
- Τάση δέσμευσης με πρωτεΐνες πλάσματος
- Πολύ-διαμερισματικό μοντέλο κινητικής

Φαρμακοκινητική ουσιών

Κατανομή

Όγκος κατανομής (V_D): ο φαινομενικός όγκος υγρού στο σώμα όπου διαχέεται το φάρμακο. Συσχετίζει την ποσότητά του στο σώμα (δόση) με τη συγκέντρωσή του στο αίμα

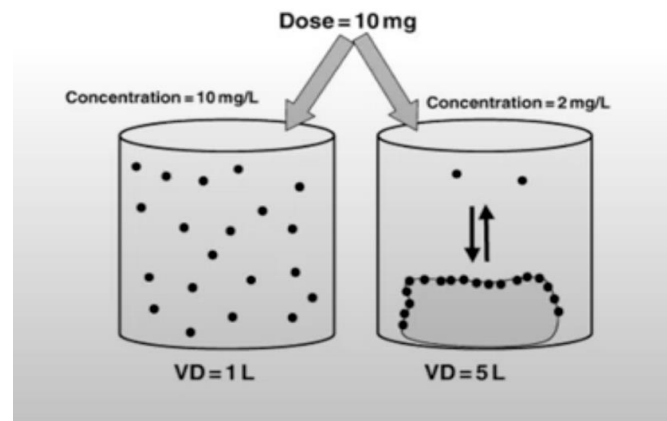
Χαμηλός V_D (<0,2-0,3L/Kg)



Υψηλή C στο πλάσμα



Πιο επιδεκτικό στην απομάκρυνση με ΤΡΕ



Υψηλός V_D (L/Kg)



Χαμηλή C ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα



Λιγότερο επιδεκτικό στην απομάκρυνση με ΤΡΕ

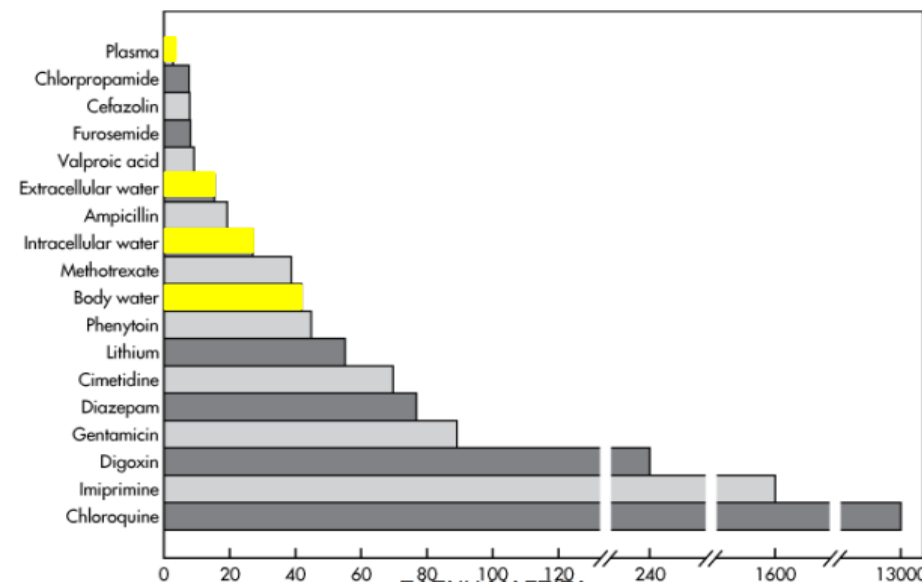
Φαρμακοκινητική ουσιών Κατανομή

Drugs that stay in extracellular fluid (Vd < 0.3 L/kg)	Drugs appearing to distribute into total body water (Vd 0.7-1 L/kg)	Drugs that enter the tissues (Vd > 1 L/kg)
Aminoglycosides	Clindamycin	Ceftaroline (20 L/kg)
Beta-lactams (nearly all)	Doxycycline	Macrolides
- Penicillins	Linezolid	- Azithromycin (30 L/kg)
- Cephalosporins G1-G4	Metronidazole	- Clarithromycin (3 L/kg)
- Carbapenems	Rifampin	Tigecycline (8 L/kg)
Daptomycin	Vancomycin	Trimethoprim (2 L/kg)

The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι **μία από τις πρώτες παραμέτρους** που πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν όταν σκεφτόμαστε την απομάκρυνση του με μεθόδους ΘΑ



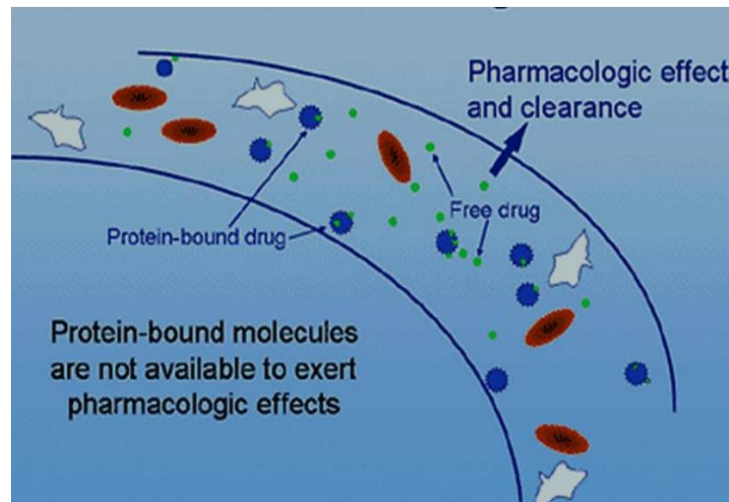
Φαρμακοκινητική ουσιών Κατανομή

Τάση δέσμευσης με τις πρωτεΐνες πλάσματος (f_b): ο βαθμός στον οποίο τα φάρμακα συνδέονται με τις πρωτεΐνες του αίματος

Αυξημένη τάση ($f_b > 80\%$)



Πιο επιδεκτικό στην απομάκρυνση με ΤΡΕ



Χαμηλή τάση



Λιγότερο επιδεκτικό στην απομάκρυνση με ΤΡΕ



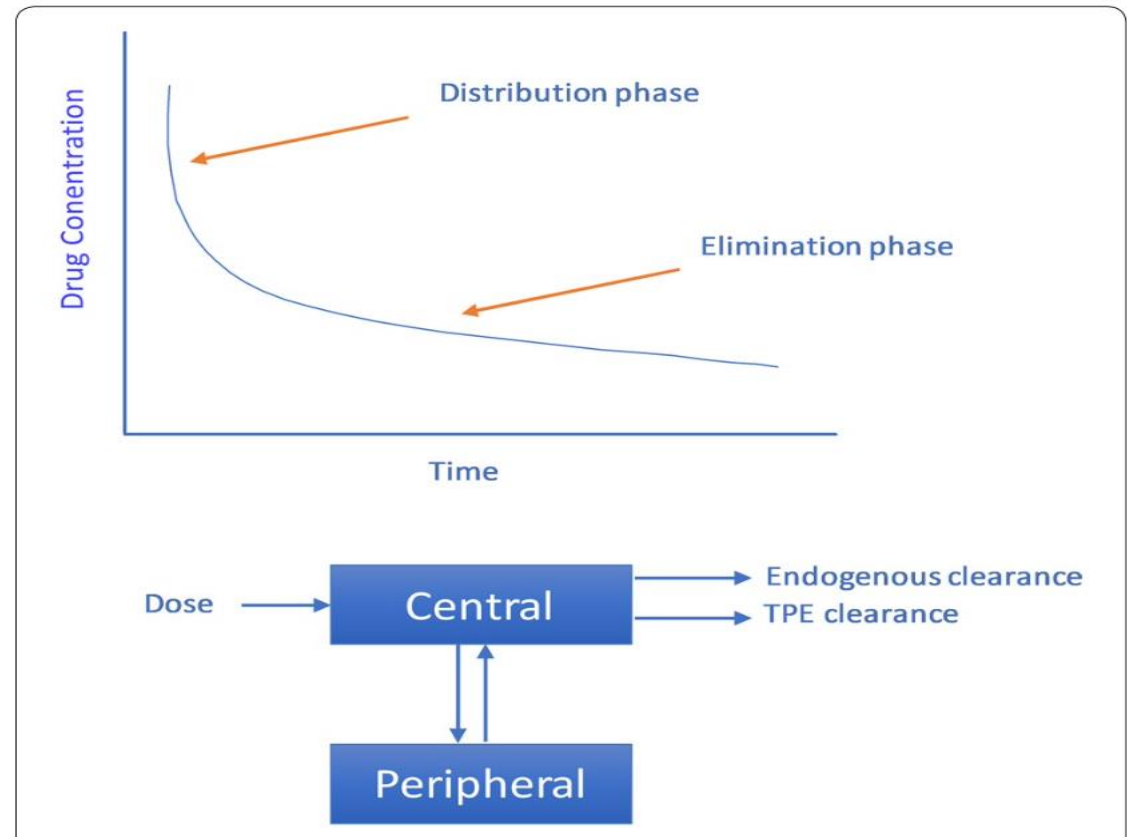
Αυξημένη C ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

Σε φάρμακα με χαμηλό όγκο κατανομής και/ή αυξημένη τάση δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος θα πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή η απομάκρυνσή τους με μεθόδους ΘΑ - υπάρχουν ΕΞΑΙΡΕΣΕΙΣ

Φαρμακοκινητική ουσιών Κατανομή

Μοντέλο κινητικής πολλαπλών διαμερισμάτων: η ικανότητα να συνδέεται ένα φάρμακο με διαφόρων βαθμών συγγένειες σε διαφορετικά διαμερίσματα και να ανακατανέμεται με διάφορους ρυθμούς



Φαρμακοκινητική ουσιών Κατανομή

TABLE II. The “Vancomycin” Example

Publications type/# of patients	Endpoint	Findings
Case report ($n = 1$) [30]	Reduction in serum concentration	Yes; ~49% reduction
Case report ($n = 1$) [31]	Reduction in serum concentration	Yes
Case report ($n = 1$) [32]	Reduction in serum concentration	Yes; ~27% reduction
Case report ($n = 1$) ^a [33]	Reduction in serum concentration	No
PK trial ($n = 12$) [8]	Percentage decrease of total body stores (derived from amount in waste plasma)	No; 6.3% of total body stores

^aVancomycin concentrations measured at least 2 h post-TPE.

π.χ. σισπλατίνη, γενταμικίνη, φαινυντοΐνη και καρβαμαζεπάμη

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

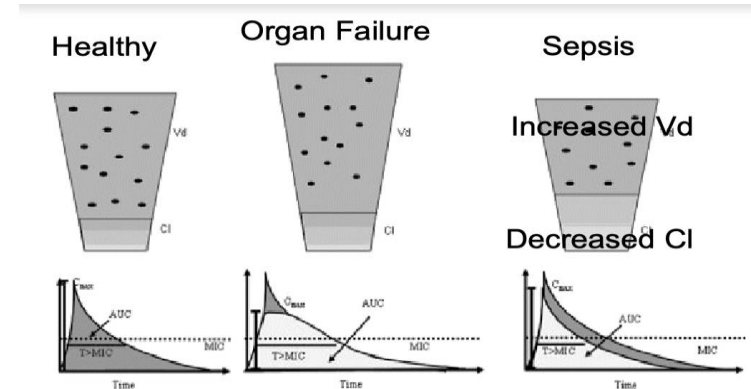
Καθοριστικός παράγοντας:

- στην απομάκρυνση των φαρμάκων είναι ο **χρόνος διενέργειας** της συνεδρίας ΘΑ σε σχέση με την χορήγηση του φαρμάκου
- στα αποτελέσματα των μελετών ο **χρόνος μέτρησης** των επιπέδων φαρμάκου σε σχέση με τη συνεδρία

Φαρμακοκινητική ουσιών Κατανομή

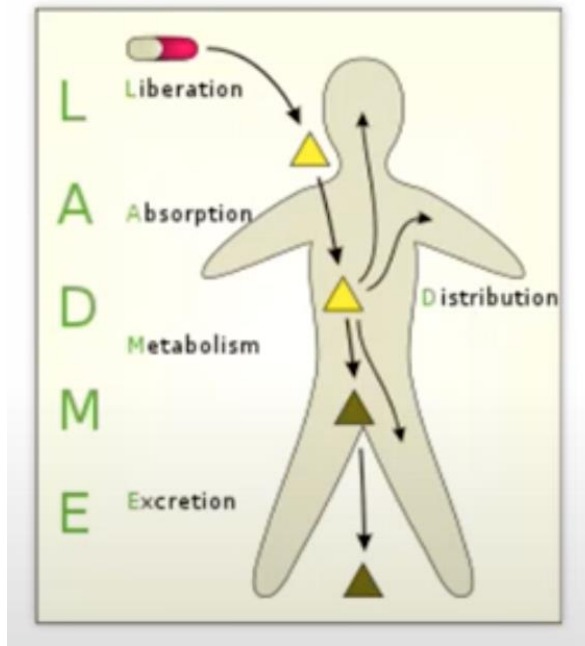
Η κατανομή των φαρμάκων αποτελεί χαρακτηριστικό της ουσίας αλλά εξαρτάται από πλειάδα άλλων παραμέτρων:

- ❖ Αιματική ροή
- ❖ Διαπερατότητα τριχοειδών
- ❖ Αλλαγές στους όγκους των διαμερισμάτων του σώματος



- ❖ Νοσήματα που προκαλούν μείωση επιπέδων αλβουμίνης (νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια) – χαμηλή δέσμευση όξινων ουσιών
- ❖ Φλεγμονή (τραύμα, χειρουργείο, λοιμώξεις) που προκαλεί αύξηση επιπέδων α-οξινής γλυκοπρωτεΐνης – υψηλή δέσμευση βασικών ουσιών
- ❖ Παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών (επίπεδο θρέψης)
- ❖ Χορήγηση διαλυμάτων υποκατάστασης κατά τη μέθοδο (FFP ή αλβουμίνη)

Φαρμακοκινητική ουσιών



Κάθαρση
Χρόνος ημίσειας ζωής

Φαρμακοκινητική ουσιών Μεταβολισμός – Απέκκριση

Κάθαρση (Cl): απομάκρυνση του φαρμάκου από ένα όγκο πλάσματος σε μία δεδομένη χρονική στιγμή

Χαμηλή ενδογενής κάθαρση $Cl < 4 \text{ml/min}$

Μειωμένος μεταβολισμός



Περισσότερο επιδεκτικό
στην απομάκρυνση με
ΤΡΕ

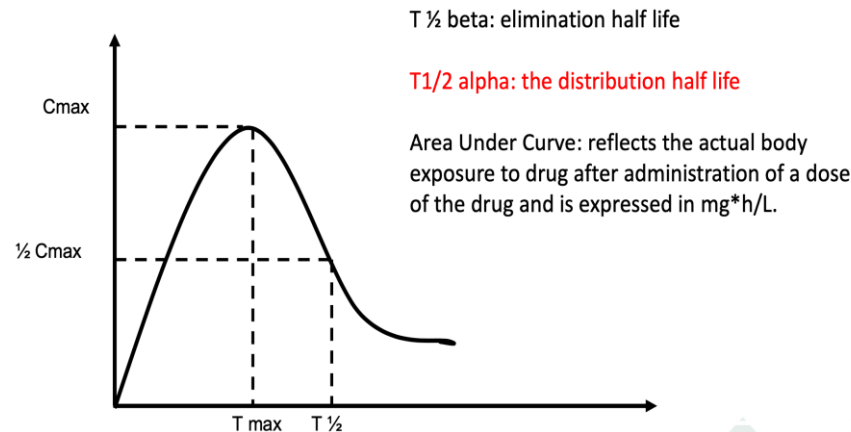
Φαρμακοκινητική ουσιών Μεταβολισμός – Απέκκριση

Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$): ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταβολή της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου κατά 50% μέσω του μεταβολισμού και της κάθαρσής του - $t_{1/2} = 0,693 \times V_D / Cl$

Χαμηλός $t_{1/2}$



Λιγότερο επιδεκτικό στην
απομάκρυνση με ΤΡΕ



Υψηλός $t_{1/2} > 2h$



Πιο επιδεκτικό στην
απομάκρυνση με ΤΡΕ

$$t_{1/2a} < t_{1/2b}$$

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Clinical Factors

Duration and frequency of apheresis procedures

Volume and rate of apheresis exchange

Method of extracorporeal extraction (hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration, plasmapheresis)

Timing of drug dose relative to initiation of apheresis (drug concentration affects apheresis efficiency)

Altered pharmacokinetics in overdose clinical situations

Type of replacement fluid (albumin, fresh-frozen plasma)

Indirect effects of apheresis on other factors (binding proteins, antibodies, inflammatory mediators, coagulation factors) causing clinical improvement

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

- Ο χρόνος μεταξύ χορήγησης του φαρμάκου και διενέργειας της συνεδρίας είναι ο πιο βασικός



Εφόσον μεσολαβήσει αρκετός χρόνος ώστε το φάρμακο να κατανεμηθεί πλήρως, η απομάκρυνσή του με τη ΘΑ θα είναι σημαντικά μειωμένη, καθώς οι συγκεντρώσεις της ουσίας στο αίμα είναι σημαντικά χαμηλότερες, ανεξάρτητα από τον όγκο κατανομής ή την τάση δέσμευσης με πρωτεΐνες

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

Εάν η ΘΑ δεν χρησιμοποιείται σκόπιμα για απομάκρυνση κάποιου φαρμάκου, προτείνεται η **χορήγηση του φαρμάκου ΜΕΤΑ** το πέρας της μεθόδου. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, τότε ο χρόνος ημίσειας κατανομής $t_{1/2\alpha}$ του φαρμάκου, εφόσον είναι διαθέσιμος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

Clinical Factors

Duration and frequency of apheresis procedures

Volume and rate of apheresis exchange

Method of extracorporeal extraction (hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration, plasmapheresis)

Timing of drug dose relative to initiation of apheresis (drug concentration affects apheresis efficiency)

Altered pharmacokinetics in overdose clinical situations

Type of replacement fluid (albumin, fresh-frozen plasma)

Indirect effects of apheresis on other factors (binding proteins, antibodies, inflammatory mediators, coagulation factors) causing clinical improvement

Patient nutritional status, organ function, and impaired endogenous clearance (less than 30%)

Patient clinical stability (hypotension limits speed and efficiency of apheresis-mediated clearance)

Other concurrent detoxification and enhanced excretion treatments (gastric lavage, urinary alkalization, antidotes, and reversal agents)

Κλινική πρακτική


Neurocrit Care
<https://doi.org/10.1007/s12028-020-00989-1>

NEUR  CRITICAL
CARE SOCIETY

REVIEW ARTICLE

Drug Dosing in Patients Undergoing Therapeutic Plasma Exchange



Sherif Hanafy Mahmoud^{1*} , Jessica Buhler¹, Eric Chu¹, Suzie A. Chen² and Theresa Human^{2,3}

Mahmoud SH, Neurocrit Care 2021; 34:301-311

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ
ΔΙΗΜΕΡΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

15

Κλινική πρακτική



Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 1 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on antimicrobials

Drug	f _b (%) Red >80	V _d (L/kg) Red <0.2-0.3	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Acyclovir[29] (PK study)	9-32	0.69-0.8	2.5	T	3	1-3	56.6	2.5	No	No dose adjustment required
Amphotericin B deoxycholate[30, 31] (CR x 2)	90	4	α 15-48h* β 15 days	OD	2	36-72	5-63	NR	Possible	Higher concentration decline when TPE instituted closer to administration; High V _d suggest less elimination with chronic dosing; Administer after TPE
Amphotericin B liposomal[32] (CR)	95	0.1-0.16	7-153	T	1	38	40	NR	Yes	Supplementation post-TPE may be required as concentration fell below minimum inhibitory concentration
Ampicillin[33] (Ph II)	15-20	0.2-0.3	1-2	T**	15	2-10	35	NR	Possible	PK suggest no significant removal; possibly removed if given during TPE run
Cefepime[34] (Ph II)	20	0.26	2	T	9	1.5	NR	2.1-6.7	No	No dose adjustment required
Ceftazidime[35] (Ph II)	10-20	0.23	1-2	T	11	0.25-2	NR	4.6 - 6.9	No	No dose adjustment required; if given before TPE, allow time for distribution (~1-2h) before initiating TPE
Ceftriaxone[36, 37] (Ph II x 2)	83-96	0.1-0.2	5-9	T	22	0-15	26-53	5.7-25	Possible	Less removal if TPE after distribution phase (3h)
Chloramphenicol[38] (CR)	40	0.6-1	10-24**	OD**	1	29	See comment	NR	Possible	Concentration declined from 135 to <10 µg/ml with 8-10 exchanges; Half-life shortened from 80 (in-between runs) to 6.5h (during TPE) The study suggests possible removal
Dapsone[39] (CR)	70-80	1.5	28	OD	1	72	NR	2	No	Report suggests no dose adjustment required; give after TPE
Darunavir[40] (CR)	95	88 L	15	T	1	NR	60	1.5	Possible	Mean amount removed 9.3 mg of 600 mg dose; dose after TPE if possible
Ganciclovir[41] (CR)	1-2	0.5-0.8	3.5	T	1	NR	NR	8	No	No dose adjustment required
Gentamicin[15, 33, 42, 43] (Ph II x 4)	30	0.2-0.35	2	T**	41	2-12	26-62	5	Possible	Higher % of removal if TPE initiated right after the dose given; Administer dose after TPE if possible; TDM is available (For TDM, follow institutional protocols; EID: monitor 8h post or trough level; CD, monitor pre/post levels)
Pip-Tazo [44] (CR)	26-33	0.243	0.7-1.2	T	1	CI	NR	NR	No	TPE contributed to 7.1-10.9% of total clearance of the drug; no dosage adjustment necessary; for intermittent dosing, give dose after TPE
Tobramycin[16, 45, 46] (CR x 2, CS)	<30	0.2-0.3	2-3	T	4	0.7-18	13.8-52.4	4-11	Possible	Higher % of removal if TPE initiated right after the dose; Administer dose after TPE if possible; TDM is available (For TDM, follow institutional protocols; EID: monitor 8h post/trough level; CD, monitor pre/post levels)
Vancomycin[11, 47-50] (CRx4, Ph III)	55-70	0.4-1	4-6	T	16	5-134	8-55	4.5-8.1	Possible	Higher % of removal if TPE initiated right after the dose given; Administer dose after TPE if possible; TDM is available (For TDM, follow institutional protocols; monitor trough level or AUC)
Voriconazole[51, 52] (CR x 2)	58	4.6	6	T	2	0-2.5	0	2	No	No dose adjustment required
Zidovudine[53] (CR)	25-38	1-2.2	0.5-3	T	1	4	50-71	≤1	No	No dose adjustment required

Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 2 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on antiepileptic drugs

Drug	f _b (%) Red >80	V _d (L/kg) Red <0.2	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Carbamazepine[14, 54-58] (CR x 6)	70-80	0.59-2	17-40	T (1); OD (5)	6	12-32	4-46.8	5.7	Possible	In overdose cases, small amount is removed as V _d is large. Transient reduction of concentrations post TPE may be of clinical relevance. Dose adjustment not likely required; TDM available.
Clobazam[59] (CR x 1)	80-90	100 L	10-30	T	1	0-4	25-29	NR	Possible	Transient reduction of concentrations post TPE may be of clinical relevance. Estimated 3-4mg removed/TPE session
Levetiracetam[59, 60] (CR x 2)	< 10	0.5-0.7	6-8	T	2	4-12	17-28	5	Possible	Negligible amount removed. Dose adjustment not likely required. Transient reduction of levels post TPE may be of clinical relevance. Administer dose after TPE if possible
Oxcarbazepine[61] (CR)	40	0.75	9	T	1	1	NR	5.8	Possible	No dose adjustment required; Transient reduction of concentrations post TPE may be of clinical relevance.
Phenobarbital[62, 63] (CR x 2)	75-95	0.6	7 d	T	2	118	NR	3-38	Possible	No dose adjustment required; Allow time for distribution before TPE
Phenytoin[12, 13, 64-70] (CR x 7 CS x 2)	88-92	0.52-0.78	7-42	T (8); OD (1)	15	1.5- >72	Total: 19-43 % 1h post: 15-19.5% (rebound) Free: 0-49.5 % 1 h post: 3.4-18%	3-10	Possible	Negligible amount removed. Dose adjustment not likely required. May see larger changes in total levels immediately post-TPE, but free levels do not change much. Also, redistribution and level rebound seen; TDM available (Monitor trough levels; post TPE levels within 1h may be needed if poor seizure control while on TPE; monitor free levels if available)
Topiramate[59] (CR)	13-17	0.55-0.8	21	T	1	4-8	21-26	NR	Possible	Transient reduction of levels post TPE may be of clinical relevance. Administer dose after TPE if possible; Estimated 47 mg removed per one TPE session
Valproic acid[63, 71] (CR x 2)	80-90	0.3-0.7	9-19	T	2	3.5	45	7-8.6	Possible	Likely no dosage adjustment required, but should check trough levels and adjust as required unless poor control around TPE session (post TPE levels within 1h may be needed); monitor free levels if available.

Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 3 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on antithrombotics

Drug	fb (%) Red >80	Vd (L/kg) Red <0.2	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Aspirin[72] (PK)	80-90	0.1-0.2	3-6	T	6	1.5	25	7-32	Possible	Anti-inflammatory doses of aspirin were given; possibly removed; monitor clinically. For antiplatelet dosing, give after or 2h before TPE.
Apixaban[73] (CR)	87	21 L	8-15	T	1	29	58-71 (Anti-Xa)	NR	Yes	Removed by TPE; dose after run
Dalteparin[74, 75] (CR, Ph II)	N/A	0.04-0.06	3-5	T	12	0-4.5	40 (dalteparin) 53-75 (Anti-Xa)	NR	Yes	TPE removes free drug, and drug bound to antithrombin. Give dose after TPE. TPE also removes coagulation factors.
Enoxaparin[60, 76] (CR x 2)	N/A	4.3 L	4.5-7	T	2	7-23	100 (Anti-Xa)	NR	Yes	Give dose after TPE. TPE also removes coagulation factors.
Heparin[77] (CS)	Binds to ATIII	0.07	0.7-2.5	T	4	CI	38-47 (Anti-Xa)	NR	Yes	Study maintained stable anti-Xa by increasing heparin rate by 65% during TPE. Affected by FFP vs albumin replacement. TPE also removes coagulation factors. Heparin may be ineffective if excessive ATIII is removed.
Rivaroxaban[78] (CR)	92-95	50 L	5-9	T	1	12	47.5 (Anti-Xa)	NR	Yes	TPE also removes coagulation factors; administer after TPE
Warfarin[79, 80] (CR, Ph II)	99	0.14	20-60	T (1); OD (1)	9	23	CR: INR 48 % (2.37 → 1.23) Ph II: See note	NR	Possible	CR: Received FFP as replacement, which can lower INR. Vitamin K also given. From PK characteristics, TPE should remove warfarin Ph II: Factor II activity mean decrease of 1% (decrease 11% - increase 16%). Fibrinogen median decrease of 71 mg/dl (3-127 mg/dl) INR mean increase of 0.02 (decrease 0.16 - increase 0.02) Monitor INR



Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 4 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on cardiovascular drugs

Drug	f _b (%) Red >80	V _d (L/kg) Red <0.2-0.3	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Amiodarone[81, 82] (CR x 2)	>96	66	26-107 d	T	2	18-31 d	Negligible	NR	No	Not likely to be removed owing the very high volume of distribution; no dosage adjustment required
Amlodipine[83, 84] (CR x 2)	93	21	30-50	OD	2	36	48-73	NR	Possible	Potential option in OD. Would expect redistribution as high V _d , therefore may not need to re-dose post TPE. Monitor clinical status of patient.
Carvedilol[85] (CR)	>98	115 L	7-10	OD	1	NR	50	NR	Possible	Potential option in OD. Would expect redistribution as high V _d , therefore may not need to re-dose post TPE. Monitor clinical status of patient.
Digoxin[79, 86-91] (CR x 3, CS x 4)	25	5-8	36-48	OD	17	0-72	14-75	0.1-3.4	No	Not significantly removed. Potentially significant amount of digoxin removed if given DigiFab given prior to TPE
Diltiazem[92] (CR)	70-94	3-13	3-4	OD	1	5-16	92	NR	Possible	Possibly removed. Monitor response of the patient and determine if supplemental dose needed.
Disopyramide[93] (CR)	50-65	0.8-2	4-10	T	1	2.5	Initial 60% rebound to 7% 1.5h post TPE	2.7	No	Not significantly removed. No dose adjustment needed
Mexiletine[94] (CR)	60	5-7	10-12	T	1	CI	NR	See note	No	4.5 mg removed from 60 mg/h infusion; less likely to be removed
Propafenone[79] (CR)	95	1.1	2-32	OD	1	23	NR	NR	Possible	Symptomatic improvement; not clear if related to TPE
Propranolol[95-97] (CR x 3)	90	4	IR: 3-6 ER: 8-10	T (1); OD (2)	3	3-36	74-80	NR	Possible	Potential option in OD. Would expect redistribution as high V _d , therefore may not need to re-dose post TPE. Monitor clinical status of patient.
Verapamil[96, 98, 99] (CR x 3)	90	3.89	IR: 3-7 ER: 12	OD	3	2.5-36	58-69	NR	Possible	Potential option in OD. Would expect redistribution as high V _d , therefore may not need to re-dose post TPE. Monitor clinical status of patient.

Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 5 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on immunosuppressants and chemotherapy

Drug	f _b (%) Red >80	V _d (L/kg) Red <0.2-0.3	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Basiliximab[100, 101] (CR x 2)	N/A	4.5-12.7 L	4-10.4 days	T	2	6	65-72	46	Yes	May need to give supplemental dose to concentrations above IL-2R saturation levels (0.2 ug/mL)
Cisplatin[22, 102-105] (CR x 5)	90	11-12 L/m ²	Platinum: ≥5days	OD	5	5h-22 days	24-93	NR	Yes	Likely removed, would expect redistribution as high V _d , therefore may not need to re-dose post TPE. Monitor clinical status of patient.
Cyclosporine[106-110] (CR x 5)	90-98	4-6	8.4	T (2) OD (3)	5	2-13	6-36	0.2-0.3	No	Drug is distributed to erythrocytes; in a case report of OD, whole blood exchange and TPE reduced concentration by 95%
Methotrexate[111-113] (CR x 3)	50-60	0.4-0.8	3-15	OD	3	24-120	NR	0.9-2	No	TPE may promote beneficial effect in renal function, however, TPE largely ineffective in removing drug
Mycophenolate[114, 115] (CR, CS)	97	MMF: 3.6 MPA: 54 L	MMF: 18 MPA: 8-16	T	3	4-7.5	19-70	0.44-2.8	No	Higher % of removal if TPE initiated right after the dose given or within distribution phase (<4 hrs prior to TPE); Administer dose after TPE if possible
Natalizumab[116] (Ph II)	N/A	3.8-7.6 L	7-15 days	T	12	10-14 days	65-82	NR	Yes	TPE may help with reducing levels if patient develops PML. α4-integrin saturation: May need natalizumab below certain threshold (i.e. 1 ug/mL) to achieve reduction in receptor saturation; Uncertain if drug removal affects clinical response
Prednisone[117] (CS)	90-95	0.6-0.7	3-4	T	2	0.42-1.16	NR	0.83	Possible	Not likely removed; dose post TPE
Rituximab[118-121] (CR x 2, Ph II x 2)	N/A	3.1-4.5 L	18-32 days	T	53	24-165	45-77	9-54	Yes	Drug is likely removed, administer after TPE if possible. Uncertain if drug removal affects clinical response
Tacrolimus[122-124] (CR, CSx2)	99	0.85-1.41	23-46	T	6	1-7.5	NR	NR	No	Drug is distributed to erythrocytes and negligibly removed by TPE. Monitor trough levels.
Vincristine[125, 126] (CR, CS)	50-80	215 L/1.73 ²	19-155	OD	4	6	8-72	NR	Possible	Potential option in OD. Would expect redistribution as high V _d

Κλινική πρακτική

1

Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation

Table 6 Summary of the effect of therapeutic plasma exchange (TPE) on other drugs

Drug	fb (%) Red >80	Vd (L/kg) Red <0.2- 0.3	Half-life (h) Red > 2h	T/OD	n	Time from last dose to TPE (h)	ΔC from TPE (post-TPE vs pre-TPE) %	TPE fraction elimination of body stores (%)	Drug Removed	Recommendation Comments Likely to be removed by TPE?
Acetaminophen[127] (Ph II)	10-25	1	2	T	5	1	NR	4	No	Not likely removed; no dose adjustment needed
Amitriptyline[128-132] (CR x4, CS)	95	19	13-36	OD	7	2-39	60-92	NR	Possible	Potential option in OD
Biclofenac[127] (Ph II)	>99	1.3-1.4	2	T	4	1	NR	17	Possible	Possible; dose post TPE
Ibuprofen[133] (CR)	99	0.11- 0.19	2	OD	1	9	35	NR	Possible	Possibly removed
Quinine[134] (CR)	85-95	1.8	10-13	OD	1	45	NR	NR	Possible	Percent fraction removed is not clear and patient was on concomitant peritoneal dialysis; 8.5 mg was recovered in waste plasma. Give after TPE if possible.
Theophylline[135, 136]	40	0.45	6-12	T* [1]	4	3>15	16.9-36	NR	Possible	Give after TPE if possible

Pharmacokinetic parameters may change in critical illness, and they were added here to show the possibility of removal by TPE

ΔC concentration change, CR case report, CS case series, fb fraction bound, n number of subjects, NR not reported, OD report of overdose, Ph II phase II study, T report of therapeutic dosing, Vd volume of distribution



Κλινική πρακτική

- 1 Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation
- 2 If no evidence is available or the provided recommendation does not apply to your patient due to other factors, use the checklist provided in Figure 3 to determine if there is a high probability of drug removal during TPE

	Yes	No	Unsure
Is the volume of distribution (Vd) < 0.2 L/kg?			
Is protein binding (fb) > 80%?			
Is the half-life (t½) > 2h?			
Will TPE start during the distribution phase of the drug OR will the drug be dosed immediately prior to or during TPE?			
Does the patient have dysfunction of a drug elimination organ?			
Are transient changes in concentration of clinical relevance?			
Is there any new evidence that suggests removal of the drug by TPE?			

Mostly "Yes"	• It is likely that some of this drug will be removed with TPE: administer dose after TPE when available; dose supplementation after TPE may be required; use TDM when possible
Mostly "No"	• It is unlikely that this drug will be removed using TPE: no drug adjustment is required
Unsure	• Use TDM when possible; closely monitor patient for changes in clinical status that could suggest sub-therapeutic drug levels

Fig. 3 Checklist to determine how likely drugs are removed by therapeutic plasma exchange (TPE)

Κλινική πρακτική

- 1 Check for any available evidence using Tables 1 through 6 and consider the clinical recommendation
- 2 If no evidence is available or the provided recommendation does not apply to your patient due to other factors, use the checklist provided in Figure 3 to determine if there is a high probability of drug removal during TPE
- 3 Whenever possible, administer dose after TPE. If dose must be administered before, allow as much time as possible for distribution. An estimation of distribution may be made using the **distribution** half-life* of the drug if available
- 4 When applicable, use therapeutic drug monitoring to confirm drug levels are within therapeutic range
- 5 Most importantly, monitor the patient closely for changes in clinical status that could suggest sub-therapeutic drug levels

Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023

C. Elena Cervantes, Evan M. Bloch, and C. John Sperati



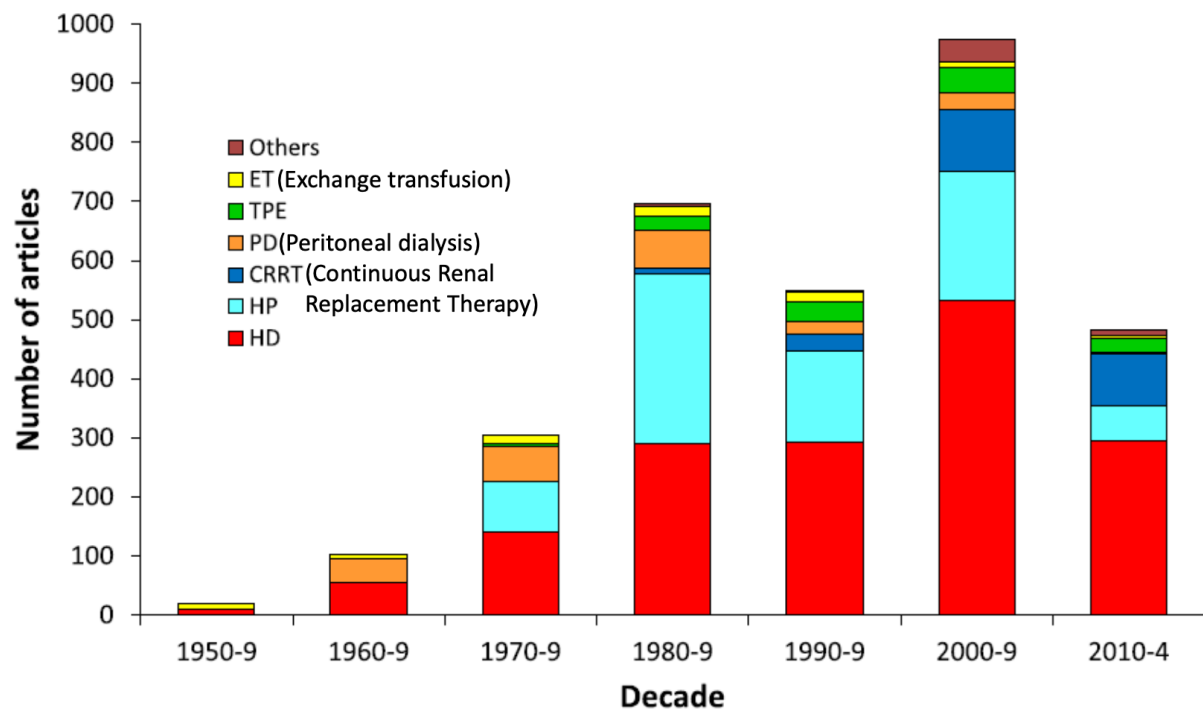
Table 6. Characteristics of Common Drugs Removed by TPE

Drug	Protein Binding, %	Volume of Distribution, L/kg
Acetaminophen	<3	0.1
Acetylsalicylic acid ^a	80-90	0.1-0.2
Azathioprine	30	0.6
Cefazolin ^a	80	0.13-0.22
Ceftriaxone ^a	90	0.12-0.18
Cyclosporine	90-98	13
Cyclophosphamide	23	0.8
Digoxin	20-30	5-8
Eculizumab	NA	5-8
Glyburide ^a	99	0.16-0.3
Heparin ^a	>90	0.06-0.1
Ibuprofen ^a	99	0.15-0.17
Levothyroxine ^a	90	0.1-0.2
Prednisone-prednisolone	90-95	0.6-0.7
Rituximab	NA	3.1-4.5
Valproic acid ^a	90	0.19-0.23
Tobramycin	10	0.25
Vancomycin	70	0.39
Verapamil ^a	90	NA
Warfarin ^a	97-99	0.11-0.15

Απομάκρυνση φαρμάκων και Θεραπευτική Αφαίρεση

- ❖ Η απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να είναι σκόπιμη ή ακούσια
- ❖ Σκόπιμη σε καταστάσεις υπερδοσολογίας και δηλητηριάσεων
- ❖ Η φαρμακοδυναμική είναι υψίστης σημασίας στην περίπτωση υπερδοσολογίας κάποιου φαρμάκου και τοξικότητας/ δηλητηρίασης από κάποια ουσία

Σκόπιμη απομάκρυνση φαρμάκων



Mardini J et al. Case reports of Extracorporeal Treatments in Poisoning: Historical Trends. Seminars in Dialysis. 2014; 27(4): 402-406.

Σκόπιμη απομάκρυνση φαρμάκων

Η φαρμακοδυναμική είναι υψίστης σημασίας στην περίπτωση υπερδοσολογίας κάποιου φαρμάκου και τοξικότητας/ δηλητηρίασης από κάποια ουσία

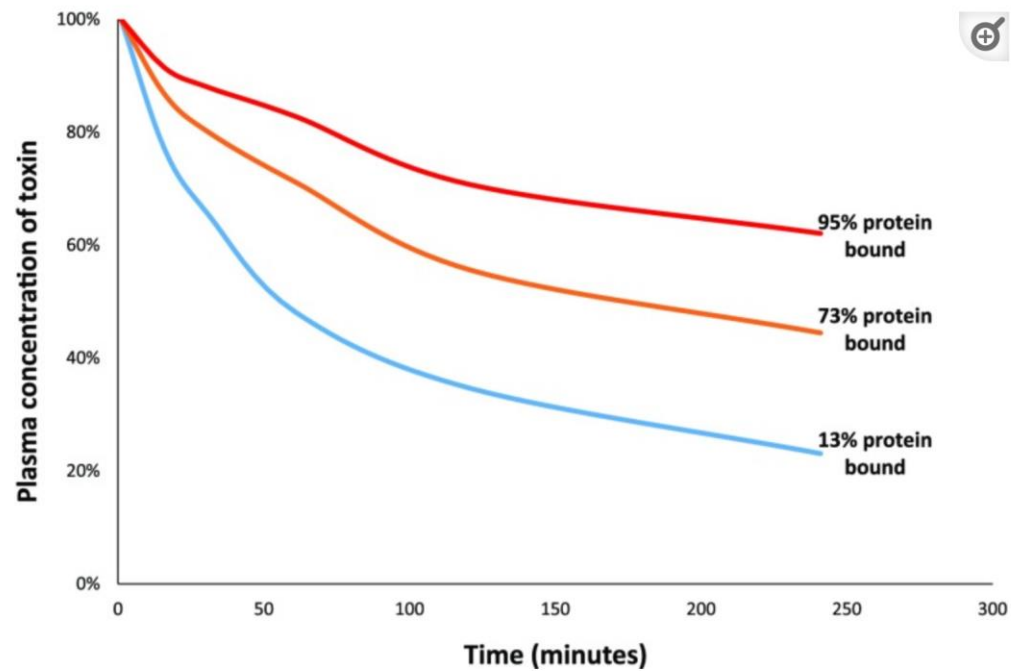
Utility of extracorporeal modalities in poisoning

Modality	Toxin Molecular Mass (Da)	Toxin Volume of Distribution (L/kg)	Protein Binding of Toxin	Examples of Toxins Amenable to Therapy	Primary Limitations of Therapy
Hemodialysis	Up to 10,000–15,000	≤1.5–2	≤80%	Salicylates, toxic alcohols, lithium	Hemodynamic stability
HCO filter HD	Up to 50,000	≤1.5–2	≤80%	Small peptide therapeutics; any therapy amenable to HD	Limited availability Limited role in poisoning
CRRT	Up to 15,000–25,000	≤1.5–2	≤80%	Lithium	Slow toxin clearance (excepting toxins with slow redistribution)
Hemoperfusion	Unclear, but high	≤1 L/kg	Any	Valproic acid, carbamazepine	Limited availability Clotting Hypocalcemia
Plasma exchange	No limit	≤1 L/kg	Any	Monoclonal antibodies, arsine	Limited availability Very slow clearance

HCO, high-molecular-mass cutoff; HD, hemodialysis; CRRT, continuous renal replacement therapy.

Σκόπιμη απομάκρυνση φαρμάκων

Figure 1.



Removal of toxins via HD decreases with greater degrees of protein binding. Comparison of removal of three uremic toxins (*p*-cresyl glucuronide, 13% protein-bound; indole 3-acetic acid, 73% protein-bound; and *p*-cresyl sulfate, 95% protein-bound) during a single HD session averaged over ten patients. Blood flow rates were 300 ml/min, dialysate flow rates were 700 ml/min, and dialyzer urea clearances varied. Modified from reference [8](#), with permission.

Σκόπιμη απομάκρυνση φαρμάκων

Table 1

Agent, categorization, and procedure type (with replacement fluid) discussed and categorized by ASFA for drug/toxin depletion via therapeutic apheresis [6].

Drug / Drug Class	ASFA Category	Procedure Type	Replacement Fluid
Amanita mushroom toxin (poison)	II	TPE	Albumin or plasma
Castor bean toxin (poison)	III	TPE	Albumin or plasma
Chlorpromazine (antipsychotic)	III	TPE	Plasma preferred ^b
Dipyridamole (anticoagulant)	III	TPE	Plasma preferred ^b
Imipramine (antidepressant)	III	TPE	Plasma preferred ^b
Organophosphates (pesticide/poison)	III	TPE	Albumin or plasma
Natalizumab ^c (immunosuppressant)	III	TPE	Albumin
Propranolol (antihypertensive)	III	TPE	Plasma preferred ^b
Tacrolimus (immunosuppressant)	III	RBCX	Red blood cells
Quinidine (antiarrhythmic/antiparasitic)	III	TPE	Plasma preferred ^b
Venom ^a (poison)	III	TPE	Albumin or plasma (plasma preferred if there is concomitant coagulopathy)

Abbreviations: TPE, therapeutic plasma exchange; RBCX, RBC exchange.

^a Venoms described as treated by therapeutic apheresis include: snake, brown recluse spider, scorpion, and Africanized bee.

^b Plasma is preferred for these drugs because of the strong affinity of these agents for alpha-1-acid glycoprotein.

^c Primary indication for therapeutic apheresis is to remove natalizumab in individuals developing drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Antimicrobial management in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A Cross-Sectional Nationwide Survey

Ugur Balaban¹, Emre Kara¹, Asli Pinar², Osman Ilhami Ozcebe³, Kutay Demirkan¹, and Serhat Unal⁴

Journal of Investigative Medicine
2024, Vol. 00(0) 1–10
© 2024 American Federation for
Medical Research
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10815589241270414
journals.sagepub.com/home/imj


Στόχο να αξιολογήσει:

- εφαρμοζόμενες κλινικές πρακτικές που σχετίζονται με την αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΡΕ
- στάση, ενημέρωση και γνώση της ιατρικής κοινότητας στο θέμα αυτό

Αποτελέσματα:

Ανησυχητική έλλειψη γνώσης και κενό ενημέρωσης στη διαχείριση της αντιμικροβιακής αγωγής των ασθενών υπό ΤΡΕ

Συμπερασματικά



- ✓ Υψηλή πιθανότητα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ΘΑ να λαμβάνουν φάρμακα που απομακρύνονται με τη μέθοδο
- ✓ Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη χορήγηση των φαρμάκων
- ✓ Χαμηλός όγκος κατανομής και αυξημένη τάση σύνδεσης του φαρμάκου με πρωτεΐνες πλάσματος αυξάνουν την πιθανότητα απομάκρυνσης του
- ✓ Σημαντικός είναι ο χρόνος χορήγησης του φαρμάκου σε σχέση με τη διενέργεια της συνεδρίας ΘΑ. Η σύγχρονη χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται και ιδανικά θα πρέπει να χορηγούνται μετά τη συνεδρία
- ✓ Θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν και όλους τους άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την απομάκρυνση
- ✓ Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των φαρμάκων

Συμπερασματικά



- ✓ Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι λίγα, με αντικρουόμενα αποτελέσματα και οι μελέτες χαμηλής αποδεικτικής αξίας
- ✓ Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη δοσολογία φαρμακευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεθόδους ΘΑ
- ✓ Χρειάζονται μελλοντικές καλά σχεδιασμένες μελέτες

15

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ
ΔΙΗΜΕΡΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας