

# 15

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ  
ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

27  
&  
28

Σεπτεμβρίου  
2024

Λέσχη Αξιωματικών  
Ενόπλων Δυνάμεων  
(ΛΑΕΔ)  
Σαρόγλειο Μέγαρο  
Αθήνα

## Επιπλοκές Πλασμαφαίρεσης

**Μπόρα Μαργαρίτα**  
Νεφρολόγος  
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

15<sup>η</sup> Περιφερειακή Διημερίδα Αιμαφαίρεσης  
27&28 Σεπτεμβρίου 2024

# ΟΡΙΣΜΟΣ

Τεχνική εξωσωματικής κάθαρσης του αίματος για την απομάκρυνση:

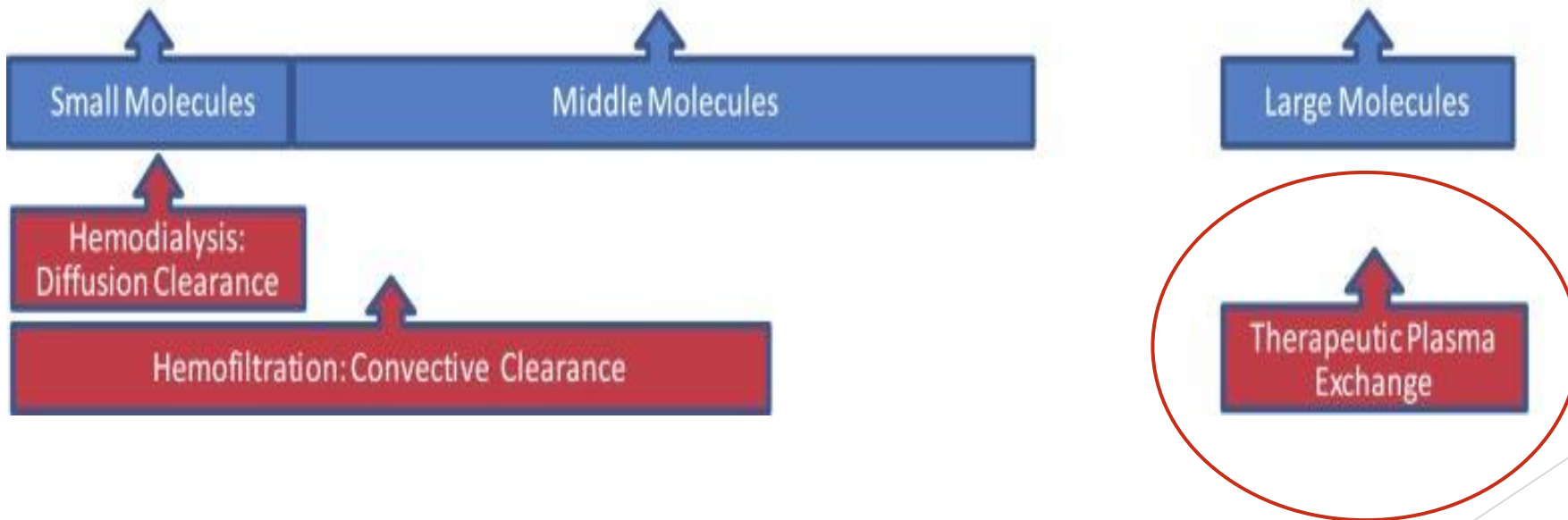
- ▶ Παθολογικών στοιχείων του πλάσματος: αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα
- ▶ Φυσιολογικών στοιχείων του πλάσματος που ανιχνεύονται σε αυξημένες ποσότητες: λιπίδια

Pathologic substance	Diseases
Immunoglobulins	Hyperviscosity syndrome
	Waldenström macroglobulinemia
	Multiple myeloma
Autoantibodies	Myasthenia gravis
	Anti-GBM antibody disease
	Systemic lupus erythematosus
	Systemic vasculitis
	Factor VIII inhibitors
	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Lipoproteins	Hypercholesterolemia
Circulating immune complexes	Immune complex glomerulonephritis
	Systemic lupus erythematosus
	Systemic vasculitis
Protein-bound substances and toxins	Thyroid storm
	Amanita phalloides toxins







- ▶ Ουσίες με MB >150000 D
- ▶ Ουσίες με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής
- ▶ Ουσίες με τοξικότητα

# Ο ρόλος της Πλασμαφαίρεσης στην απομάκρυνση ουσιών

BUN	Creatinine	VitB12	$\beta$ 2-microglobulin	K Light Chain	$\lambda$ Light Chain	Albumin	IgG	IgM
0.06	0.113	1.355	11.8	25	50	66	160	950



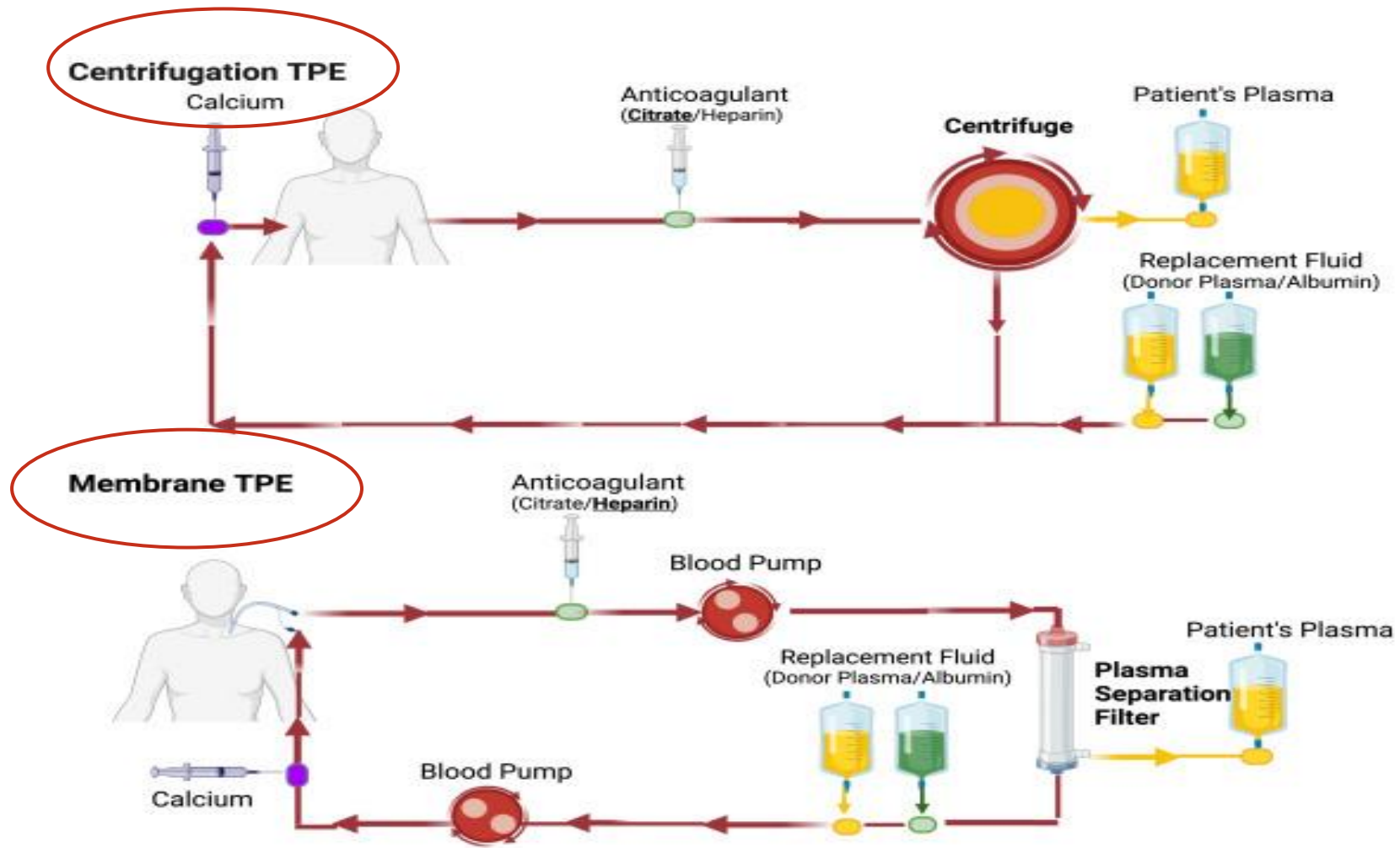
## **Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue**

Laura Connelly-Smith<sup>1</sup>  | Caroline R. Alquist<sup>2</sup> | Nicole A. Aqui<sup>3</sup> |  
Jan C. Hofmann<sup>4</sup> | Reinhard Klingel<sup>5,6</sup>  | Oluwatoyosi A. Onwuemene<sup>7</sup>  |  
Christopher J. Patriquin<sup>8</sup> | Huy P. Pham<sup>9</sup>  | Amber P. Sanchez<sup>10</sup> |  
Jennifer Schneiderman<sup>11</sup> | Volker Witt<sup>12</sup> | Nicole D. Zantek<sup>13</sup>  |  
Nancy M. Dunbar<sup>14</sup> 

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

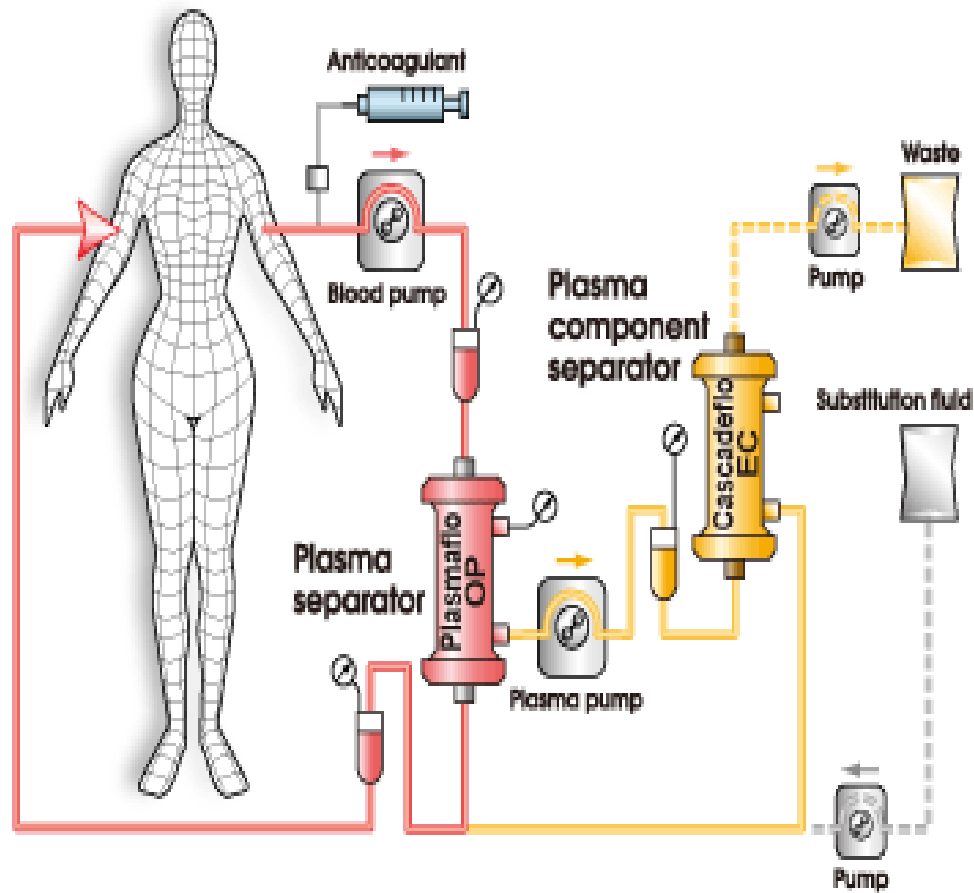
Νεφρικές Νόσοι	Κατηγορία	Μη νεφρικές Νόσοι
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Anti-GBM</li><li>❖ RPGN</li><li>❖ HUS</li><li>❖ TTP</li><li>❖ Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος</li><li>❖ Απευαισθητοποίηση υποψήφιου λήπτη μοσχεύματος</li><li>❖ Υποτροπή FSGS</li><li>❖ Κρυοσφαιριναιμία</li><li>❖ ΣΕΛ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>I (standard primary therapy)</li><li>II (supportive therapy)</li><li>III (evidence of benefit -unclear)</li><li>I</li><li>IV (no current evidence- benefit)</li><li>II</li><li>III</li><li>II</li><li>III</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ TTP</li><li>❖ Μυασθένεια Gravis</li><li>❖ CIDP</li><li>❖ GBS</li><li>❖ Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom's</li></ul>

# ΜΕΘΟΔΟΙ

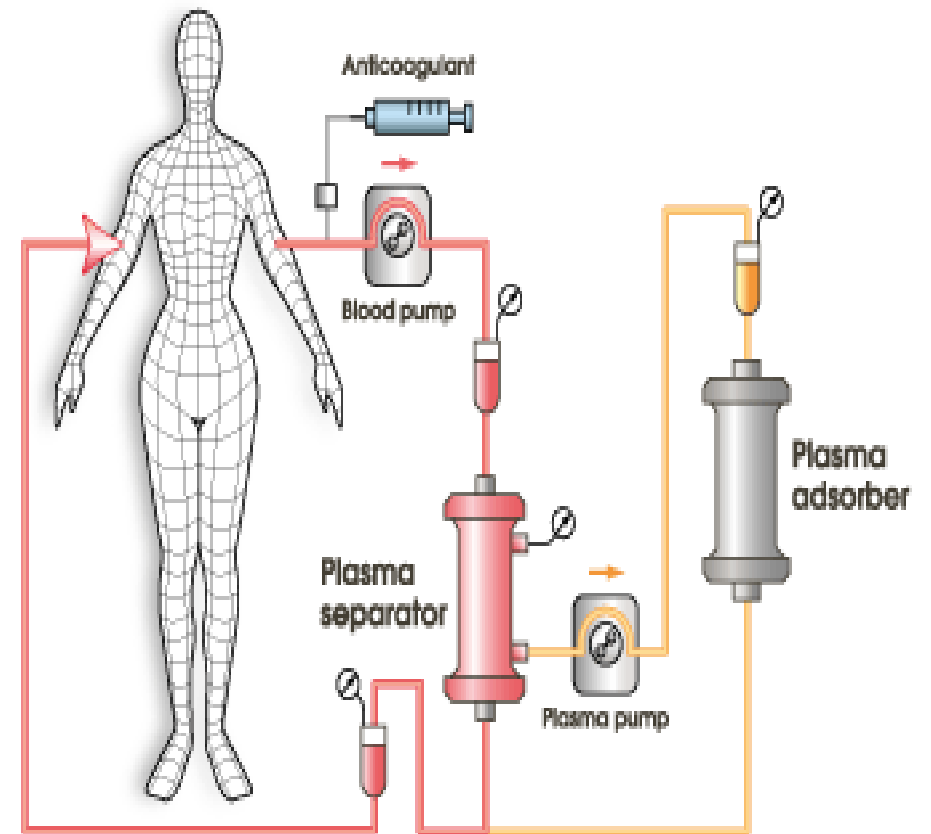


# ΜΕΘΟΔΟΙ

Double Filtration Plasmapheresis (DFPP)

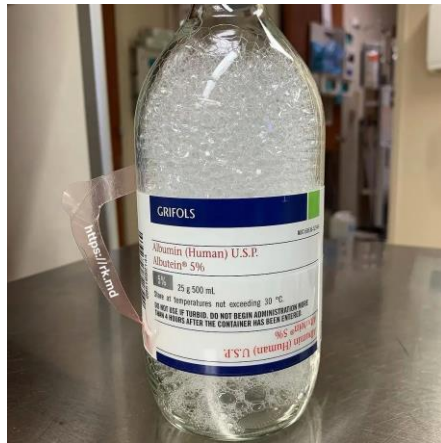


Plasma Adsorption (PA)



# ΥΓΡΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

- ❖ 5% albumin
- ❖ FFP
- ❖ Crystalloids, e.g. 0.9% saline, ringer lactate



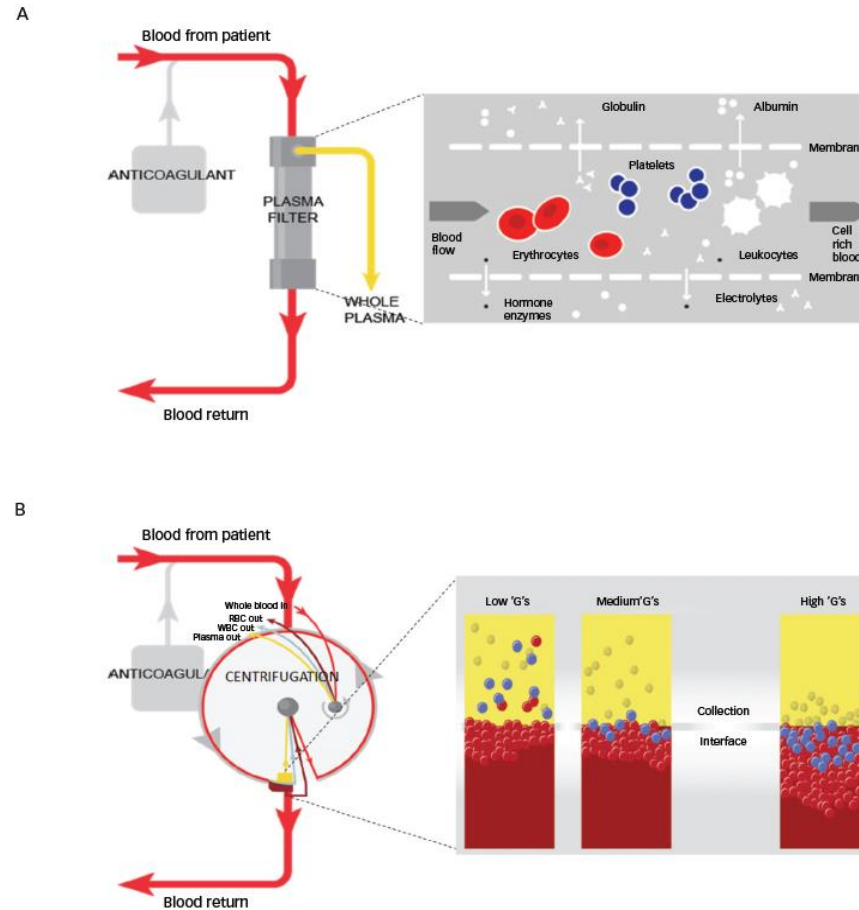
# ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

❖ Heparin

❖ Citrate

• ACD-A

• ACD-B



*Janssens et al, European Oncology & Haematology, 2018*

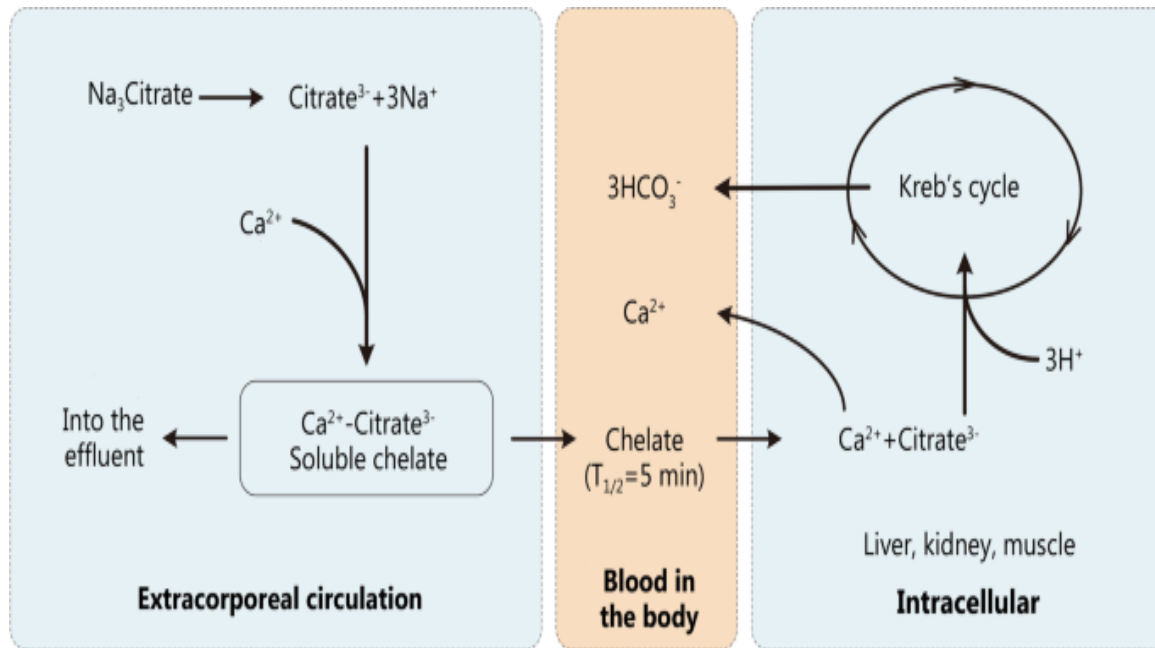
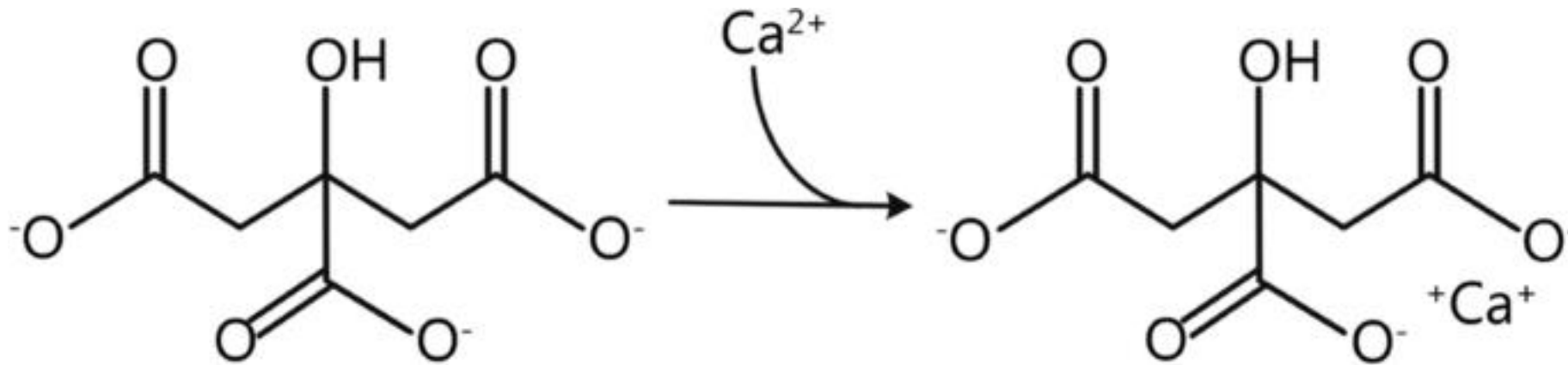
# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

FFP/ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ/ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΕΙΔΗ	ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ/ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΕΙΔΗ	FFP
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Υπασβεσταιμία επαγόμενη από κιτρικά</li><li>❖ Μεταβολική αλκάλωση επαγόμενη από κιτρικά</li><li>❖ Επιπλοκές αγγειακής προσπέλασης</li><li>❖ Απομάκρυνση φαρμάκων</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Υποκαλιαιμία</li><li>❖ Υπασβεσταιμία</li><li>❖ Μείωση παραγόντων πήξης</li><li>❖ Μείωση ανοσοσφαιρινών</li><li>❖ Σχετιζόμενες με λήψη α-ΜΕΑ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Αναφυλακτική αντίδραση</li><li>❖ Κνίδωση</li><li>❖ TRALI</li><li>❖ Μετάδοση λοιμώξεων</li></ul>

# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- ▶ Η υπασβεσταιμία η πιο συχνή επιπλοκή: 20% FFP, 9% albumin
- ▶ Υπόταση: 0,4%-15% (πιο συχνή σε συνδυασμό αλβουμίνης-αλατούχου διαλύματος)
- ▶ Θνησιμότητα: 0,03% έως 0,05% (συσχετίζεται κυρίως με τις υποκείμενες παθήσεις)

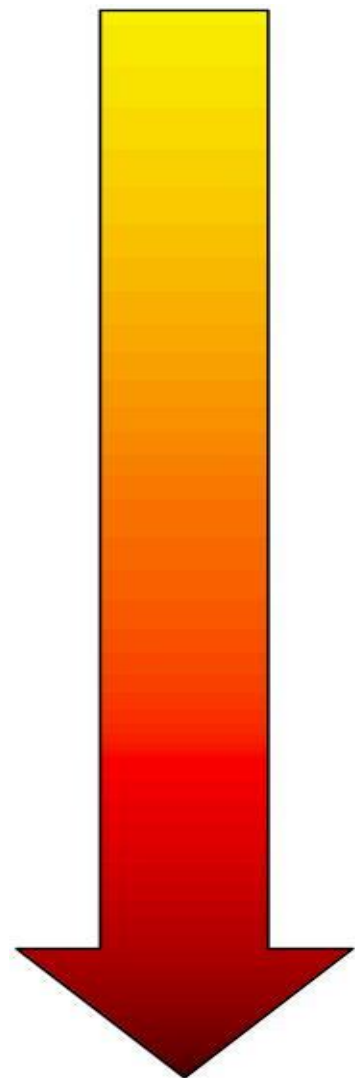
# Υπασβεσταμία επαγόμενη από κιτρικά



# Υπασβεσταμία επαγόμενη από κιτρικά

	Amount of citrate administered for anticoagulation (A)	If <b>FFP</b> used as replacement fluid <sup>†</sup> (B)	Total amount of citrate administered (A+B)
Centrifugal TPE using citrate	14 mmol/hr	<b>50 mmol/hr</b>	64 mmol/hr
Membrane TPE using citrate	28-56 mmol/hr	<b>50 mmol/hr</b>	80+ mmol/hr
Membrane TPE using heparin	0 mmol/hr	<b>50 mmol/hr</b>	50 mmol/hr

# Υπασβεσταιμία επαγόμενη από κιτρικά



## Ήπια

Παραισθησίες περιστοματικές/ άκρων

Πταρμός

Ζάλη

Κεφαλαλγία

## Μέτρια

Ναυτία & έμετος

Ευερεθιστότητα

Κοιλιακές κράμπες

Ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, σπασμοί, τετανία

Τρόμος

Υπόταση

## Σοβαρή

Καρδιακές αρρυθμίες

Σπασμοί

# Υπασβεσταιμία επαγόμενη από κιτρικά

Στρατηγικές για πρόληψη/ αντιμετώπιση:

- ❖ Μείωση του ρυθμού ανταλλαγής
- ❖ Ca Gluconate 10ml 10% (διαλείπουσα ή συνεχής χορήγηση)
- ❖ Citrate infusion rate: 1- 1.8 mg/kg/min
  
- ❖ Χορήγηση FFP ως υγρό αντικατάστασης μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις (π.χ. TTP)
- ❖ Προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- ❖ Αναγνώριση πρώιμων συμπτωμάτων υπασβεσταιμίας
- ❖ Χορήγηση συνδυασμού Citrate + Heparin

# Μεταβολική Αλκάλωση επαγόμενη από κιτρικά

- ❖ Όταν συνυπάρχει επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. anti- GBM)
- ❖ Ο μεταβολισμός των κιτρικών οδηγεί στην παραγωγή διττανθρακικών, των οποίων η απέκκριση είναι μειωμένη σε νεφρική βλάβη
- ❖ Αντιμετώπιση: HD

# Επιπλοκές αγγειακής προσπέλασης

## Access-related

Peripheral access	Hematomas, nerve damage, sclerosis of veins/arteries	1.48%
CVC	Thrombosis, infections, pneumothorax, arterial puncture, air embolism	0.11%-0.36% (more complications in subclavian [60%] vs jugular [20%] CVCs)
Ports	Early: pneumothorax, hematomas, arrhythmia, arterial puncture; late: thrombosis, port-pocket infection, pinch-off syndrome	18%
AVF/AVG	Thrombosis	12%-20%
	Inadequate maturation	60%

*C. Elena Cervantes et al, AJKD, 2023*

# Απομάκρυνση Φαρμάκων

## ➤ Μη σημαντική απομάκρυνση

- ❖ Πρεδνιζόνη
- ❖ Πρεδνιζολόνη

## ➤ Μικρή απομάκρυνση

- ❖ Κυκλοφωσφαμίδη
- ❖ Αζαθειοπρίνη
- ❖ Αμινογλυκοσίδες
- ❖ Διγοξίνη
- ❖ Βανκομυκίνη

## ➤ Σημαντική απομάκρυνση

- ❖ Φαινυτοΐνη
- ❖ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- ❖ Προπρανολόνη
- ❖ Θυροξίνη
- ❖ **Rituximab**
- ❖ **Eculizumab**
- ❖ **IVIg**
- ❖ **TPN**

Χορήγηση μετά  
την  
πλασμαφαίρεση

# Μείωση παραγόντων πήξης

- ❖ Η πλασμαφαίρεση με αλβουμίνη ή άλλα μη-πλασματικά υγρά αντικατάστασης προκαλεί μια προβλέψιμη μείωση των παραγόντων πήξης του αίματος, που μπορεί να προδιαθέσει σε αιμορραγία

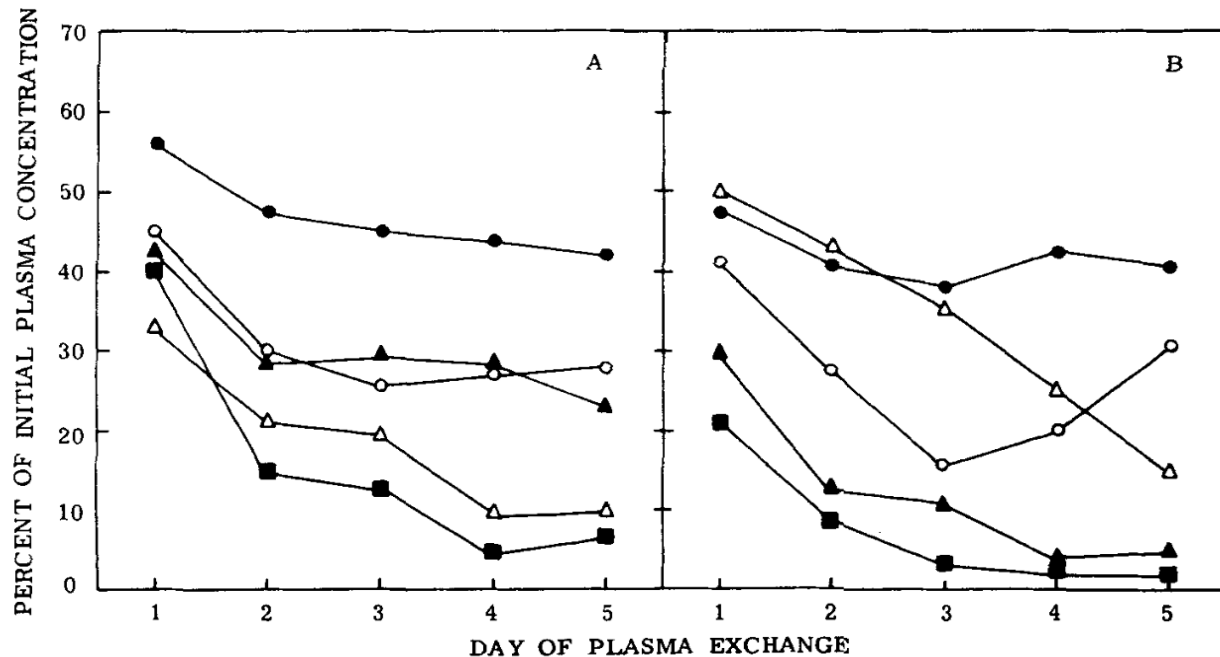
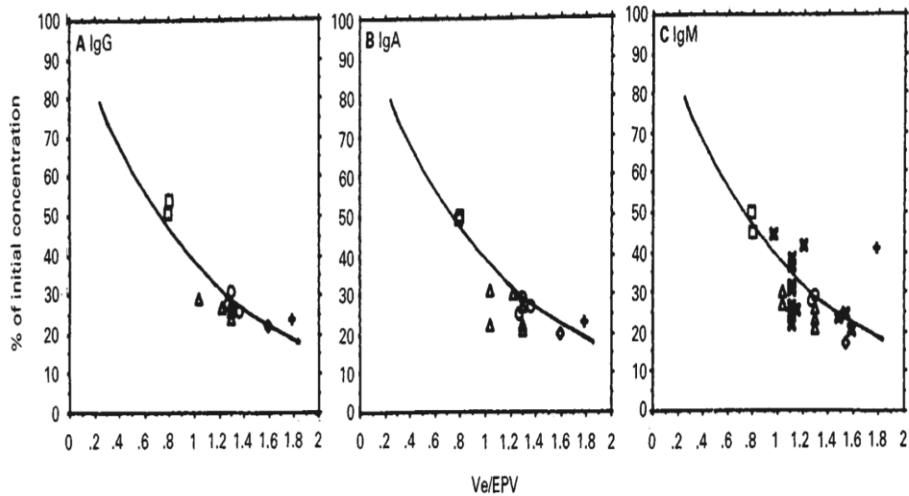
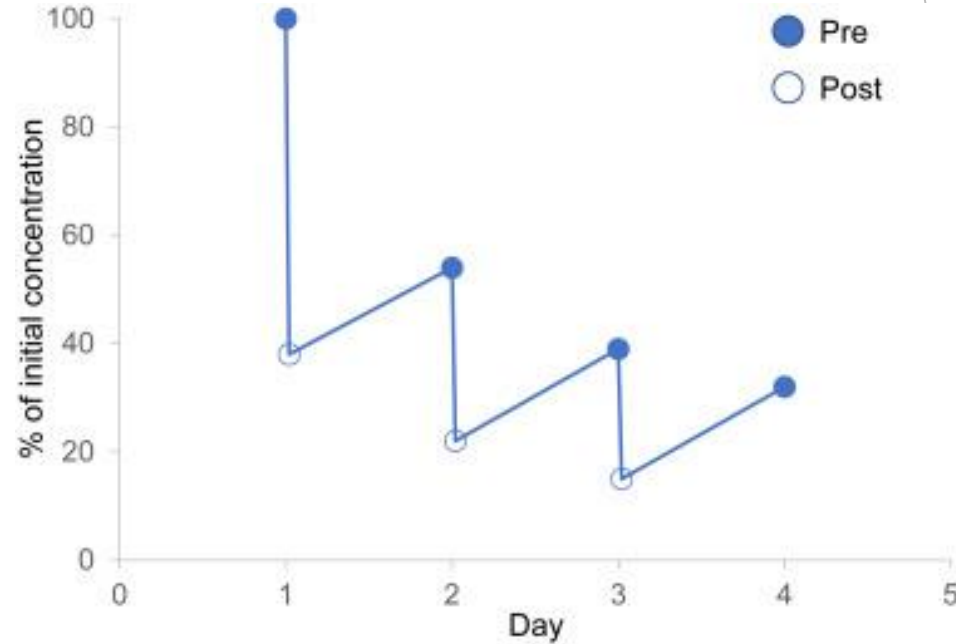


FIG 1. Cumulative reductions in post-exchange coagulation factor levels. The residual amount of individual factors is shown as a percentage of the initial pre-exchange level for patient 2. (A) Factors IX (●), VII (○), V (▲), X (△) and II (■). (B) Factors ATIIIi (●), ATIII (○), VIIIi (▲), VIII (△) and I (■).

# Μείωση ανοσοσφαιρινών



**Fig. 3. Immunoglobulin kinetics as a result of plasma exchange.** Correlation between the predicted and actual percent decline in serum levels. Predicted values (solid line) were determined using first order kinetics and assuming the apparent volume of distribution (AVD) to be equal to the estimated plasma volume (EPV). The abscissa represents the value of  $V_e/AVD$  or, in this case,  $V_e/EPV$  (Calculations in Methods section), where  $V_e$  equals the volume exchanged. The ordinate represents the final serum concentration in terms of percent of initial concentration. Correlation between the actual decline and predicted decline in serum values revealed an  $r$  value of 0.86 for IgG ( $N = 14$ ,  $P = 0.0002$ ), 0.88 for IgA ( $N = 13$ ,  $P = 0.0001$ ) and 0.57 for IgM ( $N = 26$ ,  $P < 0.003$ ). Several of the IgM levels were extremely low, at a point where measurements are less accurate.



Kaplan AA, Halley SE, *Kidney Int.* 1990

C. Elena Cervantes et al, *AJKD*, 2023

➤ Έλεγχος επιπέδων baseline IgG για όσους αναμένεται να υποβληθούν σε “επιθετική” πλασμαφαίρεση (π.χ. 2-3 ανταλλαγές πλάσματος ανά διαδικασία)

# Σχετιζόμενες με λήψη α-ΜΕΑ

- ▶ Υπόταση, flushing, γαστρεντερικά συμπτώματα
- ▶ Όταν χρησιμοποιείται η **αλβουμίνη ως υγρό ανταλλαγής**
- ▶ Άγνωστος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, πιθανώς αυξημένη συγκέντρωση βραδυκινίνης
- ▶ Διακοπή α-ΜΕΑ 24-48 ώρες πριν από την έναρξη της πλασμαφαίρεσης

Table 1. Severity of reactions when ACE inhibitors were given or withheld within 24 hours of TPE or were not prescribed

Drug	Number of patients	ACE given			ACE withheld		
		Reactions			Reactions		
		Slight	Moderate	Severe	Slight	Moderate	Severe
Enalapril	8	8	5	10	5	1	2
Captopril	6	8	4	2	0	0	0
Lisinopril	1*	1	1	0	0	0	0
Benazepril	1*	1	1	0	1	0	0
Total		18	11	12	6	1	2

\* These patients also received enalapril.

Owen HG, Brecher ME, Transfusion. 1994

# Μετάδοση λοιμώξεων

## Risk of viral and bacterial infection following transfusion of blood products

Components prepared from whole blood*	
Hepatitis B virus <sup>[1,2]</sup>	1:1 million to 1:1.5 million
Hepatitis C virus <sup>[1,2]</sup>	1:2 million to 1:2.6 million
HTLV <sup>[3,4]</sup>	1:2.7 million
HIV <sup>[1,2]</sup>	1:1.6 million to 1:2.3 million
Solvent/detergent-treated plasma products	
Hepatitis C virus	Inactivated
Hepatitis B virus	Inactivated
HIV	Inactivated
Hepatitis A virus	Not fully inactivated <sup>¶</sup>
Parvovirus B19	Not fully inactivated <sup>¶</sup>
Hepatitis E virus	Not fully inactivated <sup>¶</sup>
Platelets	
With automated bacterial culturing methods in place prior to 2019, septic transfusion reactions were estimated to occur at a rate of 1:50,000 to 1:80,000 transfused platelet apheresis units in the United States. This is thought to have been an underestimate since it relied on passive surveillance <sup>[5]</sup> . From 2019 onward, the risk is likely to have been lowered by enhanced bacterial safety methods.	
CMV infection	
The risk of CMV infection is rare in recipients who are at risk for severe morbidity from CMV due to conditions such as hematopoietic stem cell or solid organ transplantation and who receive CMV reduced-risk products. Two methods to supply CMV reduced-risk products that appear to have equal efficacy are CMV-seronegative cellular components (red blood cells, platelets) or leukoreduced components.	

FFP replacement

Revisited from Uptodate

# Αναφυλακτική αντίδραση

➤ Πυρετός, ρίγος, κνίδωση, συριγμός, υπόταση, καρδιοαναπνευστική ανακοπή

FFP replacement

➤ Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί:

- Η μετάγγιση IgA στο πλάσμα δότη σε ασθενείς με επιλεκτική ανεπάρκεια IgA
- Η επιμόλυνση με βακτήρια, ενδοτοξίνες, πυρετογόνες ουσίες
- Η παρουσία ενεργοποιητή προκαλλικρεΐνης και βραδυκινίνης (αναστολείς ΜΕΑ)
- Αντισώματα προς την πολυμερισμένη λευκωματίνη (σπάνια)

➤ Αντιμετώπιση: -αντιισταμινικά, επινεφρίνη, γλυκοκορτικοειδή

- Σε ιστορικό αναφυλαξίας, έλεγχος επιπέδων IgA και αντι-IgA. Σε ανεπάρκεια IgA χορήγηση προϊόντων που προέρχονται από δότες με ανεπάρκεια IgA

# Κνίδωση

FFP replacement

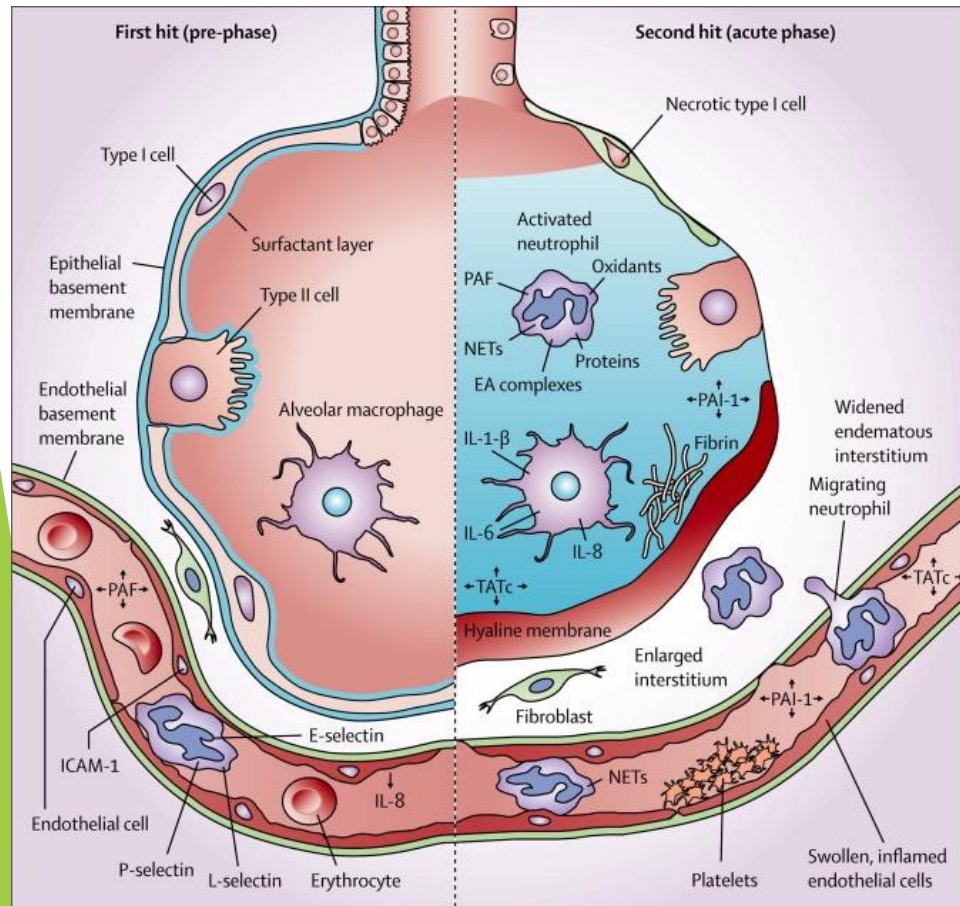
- Προϋπάρχοντα IgE αντισώματα στον λήπτη ή τον δότη, που αντιδρούν με μια ουσία του δότη ή του λήπτη, αντίστοιχα
- Προσωρινή διακοπή πλασμαφαίρεσης, χορήγηση διφαινυδραμίνης ή γλυκοκορτικοειδών
- **Επανάρξη πλασμαφαίρεσης όταν υποχωρήσουν τα συμπτώματα**

# TRALI

## ► Transfusion-related acute lung injury (TRALI)

### FFP replacement

### New TRALI definitions as proposed in 2019



Category	Definition
<b>TRALI</b>	
TRALI type I	No risk factors for ARDS and all the following criteria are met: <ol style="list-style-type: none"> <li>a.               <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Acute onset</li> <li>ii. Hypoxemia (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}^*</math> or <math>\text{SpO}_2 &lt; 90\%</math> on room air)</li> <li>iii. Clear evidence of bilateral pulmonary edema on imaging<sup>¶</sup></li> <li>iv. No evidence of LAH<sup>Δ</sup> or, if LAH is present, it is judged to not be the main contributor to the hypoxemia</li> </ol> </li> <li>b. Onset during or within 6 hours of transfusion<sup>◇</sup></li> <li>c. No temporal relationship to an alternative risk factor for ARDS</li> </ol>
TRALI type II	Risk factors for ARDS are present (but ARDS has not been diagnosed) or mild ARDS at baseline* but with respiratory status deterioration <sup>§</sup> that is judged to be due to transfusion based on both of the following: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Findings as described in categories a and b of TRALI type I</li> <li>b. Stable respiratory status in the 12 hours before transfusion</li> </ol>

# Εκτίμηση ασθενούς κατά την πλασμαφαίρεση

- ▶ Έλεγχος ζωτικών σημείων ανά 10-15min, ανάλογα με αιμοδυναμική κατάσταση
- ▶ Επαγρύπνηση για συμπτώματα:
  - ✓ Δύσπνοια:
    - TRALI
    - Πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση όγκου
    - Βρογχόσπασμος, κνίδωση → αναφυλακτική αντίδραση στο πλάσμα
    - Εμβολή αέρα
  - ✓ Υπόταση:
    - Υπασβεστιαιμία επαγόμενη από κιτρικά
    - Χαμηλός ενδαγγειακός όγκος αίματος
    - Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
    - Αντίδραση στη μετάγγιση



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ**