

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ Γ.Ν.Α Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΚΟΡΤΖΟΛΙΔΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ Γ.Ν.Α Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ

- Πλασμαφαιρέσεις
Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)
Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Συλλογή Peripheral Blood Stem Cell (PBSC)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Review Series



CLINICAL PLATELET DISORDERS

Thrombotic thrombocytopenic purpura

Bérangère S. Joly,¹⁻³ Paul Coppo,³⁻⁵ and Agnès Veyradier¹⁻³

¹Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; ²EA3518, Institut Universitaire d'Hématologie Saint Louis, Université Paris Diderot, Paris, France; ³Centre National de Référence des MicroAngiopathies Thrombotiques and ⁴Service d'Hématologie, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; and ⁵Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 6, Paris, France

- **Frontline treatment**

«TTP requires a rapid diagnosis and urgent management, usually in intensive care units, as a medical emergency.»

- 10% των ασθενών με TTP κατά την διάγνωση έχουν ανάγκη διασωλήνωσης ενώ εάν το επίπεδο συνείδησης είναι επιρρεασμένο, έστω και αν η GCS δεν δικαιολογεί διασωλήνωση ο ασθενής πρέπει τις πρώτες μέρες να νοσηλεύεται σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ ΑΜΕΣΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Λήψη φιαλιδίου πήξης για παρακράτηση πλάσματος για έλεγχο ADAMTS13 και λήψη φιαλιδίου πηγματος για παρακράτηση ορού για έλεγχο αυτοαντισωμάτων
- Άμεση μετάγγιση FFP και συμπυκνωμένων ερυθρών για διόρθωση Ht<24%
- Τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα νεφρολογικού τύπου εφόσον δεν υπάρχουν 2 επαρκείς περιφερικές φλέβες για διεκπεραίωση των πρώτων πλασμαφαιρέσεων
- Πλασμαφαίρεση (άμεση έναρξη): 1,5 x όγκος πλάσματος/ημέρα για 2-3 ημέρες ακολουθούν καθημερινές πλασμαφαιρέσεις με 1 x όγκος πλάσματος/ημέρα.
- Άμεση έναρξη methylprednisolone 10mg/Kg/ημέρα διαιρεμένη σε 3 ημερήσιες δόσεις για 3 ημέρες και ακολουθούν methylprednisolone 2,5mg/Kg/ημέρα με προοδευτική μείωση μέχρι 15 ημέρες χορήγηση .

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Περίοδος	Σύνολο ασθενών	Αρρεν N (%)	Αρρεν Ηλικία μ.ο (εύρος)	Θήλυ N (%)	Θήλυ Ηλικία μ.ο (εύρος)	Διάγνωση	Υποτροπή
1999-2018	60	17 (28)		39 (72)			
2002-2018	47	14 (30)	49 (24-75)	33 (70)	45 (17-80)	36	14

- Προ του 2002 οι πλασμαφαιρέσεις γίνονταν από την Νεφρολογική κλινική.
- Απο τις αρχές του 2002 μέχρι τον 4^ο του 2004 οι πλασμαφαιρέσεις γίνονταν στην Αιματολογική κλινική από Αιματολόγους της Αιμοδοσίας με την συσκευή Haemonetic V40
- Από το 2004 μέχρι σήμερα γίνονται στην Αιματολογική κλινική με την συσκευή Cobe Spectra

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΕΩΝ(ΤΡΕ) ΑΝΑ ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ

	Σύνολο	Διάγνωση N	1 ^η Υποτροπή N	2 ^η Υποτροπή N	3 ^η Υποτροπή N	4 ^η Υποτροπή N
Ασθενείς	47	36	20	6	4	2
	Σύνολο	Διάγνωση N/ μ.ο./ (εύρος)	1 ^η Υποτροπή N/ μ.ο./ (εύρος)	2 ^η , 3 ^η , 4 ^η , Υποτροπή N/ μ.ο./ (εύρος)		
ΤΡΕ	607	460/ 13/ (2-26)	106/ 8/ (4-16)	41/ 5/ (2-10)		

ΣΧΟΛΙΑ

Στις υποτροπές είναι ευκολότερη η αντιμετώπιση της ΤΤΡ για τους κάτωθι λόγους.

- Πρωιμότερη προσέλευση του ασθενούς
- Εναρξη θεραπείας με Rituximab
- Λιγότερες πλασμαφαιρέσεις

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΤΡΕ

	Διάγνωση		Υποτροπή	
	N/σύνολο	%	N/σύνολο	%
Rituximab	9/36	25	8/20	40
Vinctistin	7/36	19	3/20	15
Cyclophosphamide	-	-	1/20	5
Σπληνεκτομή	-	-	3/20	15%

ΣΧΟΛΙΑ

- Έχει πλέον επικρατήσει η χορήγηση του Rituximab στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας ΤΤΡ, έναντι άλλων ανοσοκατασταλτικών.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ- ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕ ΤΤΡ

ΕΠΙΠΛΟΚΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΕΚΒΑΣΗ
• <u>Διασωλήνωση (GCS χαμηλό)</u>	5	3 βελτίωση, 2 θάνατος
• <u>Κρίσεις "E"</u>	4	βελτίωση
• <u>Αιμορραγία στην τοποθέτηση ΚΦΚ</u>	3	βελτίωση
• <u>Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια</u>	3	βελτίωση
• <u>Αιμορραγικό ΑΕΕ</u>	2	βελτίωση
• <u>Πνευμονία</u>	2	βελτίωση
• <u>Ανακοπή</u>	1	θάνατος
• <u>Μικροβιαιμία-σηψαιμία</u>	1	βελτίωση
• <u>ARDS</u>	1	βελτίωση
• <u>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)</u>	1	βελτίωση
• <u>Πνευμονική εμβολή</u>	1	βελτίωση
• <u>Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου</u>	1	βελτίωση
• <u>TRALI</u>	1	βελτίωση

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ PBSC ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

- Η πρώτη συλλογή PBSC έγινε στις 11/09/2001 σε ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα και έκτοτε έχουν ολοκληρωθεί 132 αυτόλογες μεταμοσχεύσεις.
- Στην πρώτη φάση και μέχρι 13/04/2007 το μόσχευμα χορηγείτο fresh και το σχήμα προετοιμασίας για όλα τα νοσήματα ήταν μικρής διάρκειας, μέχρι 3 ημέρες.
- Στη πρώτη φάση ολοκληρώθηκαν 48 PBSC αυτόλογες μεταμοσχεύσεις με ένα μόνο θάνατο από τοξικότητα της μεταμόσχευσης.
- Ακολούθησαν 84 PBSC μεταμοσχεύσεις με υποστήριξη στη κρυοκατάψυξη από τα εργαστήρια της Αιματολογικής κλινικής του Ευαγγελισμού και του Αγ.Σάββα.
- Από το 2017 και εντεύθεν η κλινική διαθέτει το δικό της εργαστήριο κρυοκατάψυξης.

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ασθενείς (n) Ηλικία Σχήμα προετοιμασίας CD34 x 10⁶/kg

A/Θ	μ.ο (εύρος)	Mel 200	Mel180	Mel 140	Mel 100	BEAM	μ.ο (εύρος)
37/30	58 (41-71)	47	4	5	2	3	5,35 (1,64-14)

- Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μικρότερες δόσεις Mel είχαν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι δύο ασθενείς που έλαβαν Mel100 είχαν κάθαρση κρεατινίνης <15 και ο ένας εκ των δύο ήταν σε μόνιμη αιμοκάθαρση.
- Οι τρεις ασθενείς που έλαβαν BEAM είχαν υποτροπή πολλαπλού μυελώματος με ογκόμορφη πλασμαβλαστική εκτροπή, ήταν η δεύτερη αυτόλογη μεταμόσχευση και είχε κρατηθεί μόσχευμα σε κρυοκατάψυξη κατά την πρώτη μεταμόσχευση.

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (Short term conditioning)

	φύλο	ηλικία	σχήμα προετοιμασίας			CD34x10 ⁶ /kg	
	A/Θ	μ.ο./ εύρος	Mel/Vp16	BCNU Etoposide Cytosan	BCNU Aracytin Melphalan	μ.ο.	εύρος
HL	3/0	44 / 29-52	—	—	3	5,8	2,6 – 12,2
NHL	6/4	43 / 17 -59	8	2	—	4,34	1,7 – 6,6

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (long term conditioning)

	φύλο	ηλικία	σχήμα προετοιμασίας			CD34x10 ⁶ /kg	
	A/Θ	μ.ο./εύρος	BCNU Etoposide Aracytin Melphalan	Thiotepa Etoposide Aracytin Melphalan	BCNU Thiotepa	μ.ο.	εύρος
NHL	22/ 9	56 / 30-66	25	5	1	10,28	2,37 – 41,4
HL	6/2	31 / 19 - 50	7	1		6,37	3,65 – 14,0

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Ασθενείς (n)	Ηλικία		Σχήμα προετοιμασίας		CD34x10 ⁶ /kg	
	μ.ο.	(εύρος)	Mel-Vp16	Bu/Mel	μ.ο.	(εύρος)
8/5	51	(26-63)	11	1	3,16	(1,7-6,24)

- Οι ασθενείς που έλαβαν Mel-VP16 υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση πριν το 2008 και έλαβαν συντηρημένο στην ψύξη μόσχευμα
- Ο ένας ασθενής που έλαβε Bu/Mel (long term conditioning) είχε υποτροπή οξείας προμυελοκυτταρικής Λευχαιμίας και μεταμοσχευθηκε σε μοριακή ύφεση της νόσου

ΑΥΤΟΛΟΓΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Ασθενείς (n)		Ηλικία		Σχήμα προετοιμασίας		CD34x10 ⁶ /kg	
A	Θ	A	Θ	Mel-Vp16	CAV	A	Θ
1	1	38	25	1	1	4,16	3,2

ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ PBSC

- Στα ανθεκτικά/ υποτροπιάζοντα NHL χορηγούμε το σχήμα διάσωσης (R) ESHAP και η συλλογή γίνεται στη φάση ανάπτυξης του 2^{ου} σχήματος με χορήγηση G-CSF 5μg/kg/day από την Ημ+8
- Στα ανθεκτικά/ υποτροπιάζοντα, στη πρώτη γραμμή θεραπείας, HL χορηγείται το σχήμα ICE και η συλλογή γίνεται στη φάση ανάπτυξης του 2^{ου} ICE
- Στο πολλαπλούν μυέλωμα γίνεται η κινητοποίηση κυρίως με G-CSF 5μg/kg x 2/day για 4 ημέρες και σπανιότερα με Cyclophosphamide 2gr/m² και G-CSF. Εφ' όσον εξασφαλίσουμε δύο ασφαλή μόσχευματα (CD34⁺ 3x10⁶/kg) το ένα μόσχευμα το καταψύχουμε και το άλλο το δίνουμε fresh αφού δοθεί άμεσα το σχήμα προετοιμασίας.

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

- Μέτρηση CD34 κυτταρομετρία ροής και εάν $CD34 > 12/\mu\text{l}$ και $AM\text{Π} > 50000$ κκχ αρχίζει συλλογή large volume PBSC
- Στο μέσον της συλλογή ελέγχουμε τα CD34 του μοσχεύματος για τον καθορισμό αφ' ενός τη διάρκεια της συλλογής και αφ' εταίρου εάν θα συνεχιστεί η κινητοποίηση για συλλογή την επόμενη μέρα.
- Στο μέσο της συλλογής ελέγχουμε το αιμοπετάλια εάν έχουμε στην έναρξη χαμηλά.
- Εάν $CD34 < 12/\mu\text{l}$ γίνεται συνέχιση της χορήγησης G-CSF καθώς και χορήγηση plerixafor (Mozobil) 6 ώρες προ της έναρξης της επόμενης συλλογής.