

PLAZMAFEREZ

Dr. Semiha ORHAN

Yoğun Bakım Yan Dal Uzmanı

Afyonkarahisar Sağlık Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD Yoğun bakım BD

SUNUM PLANI

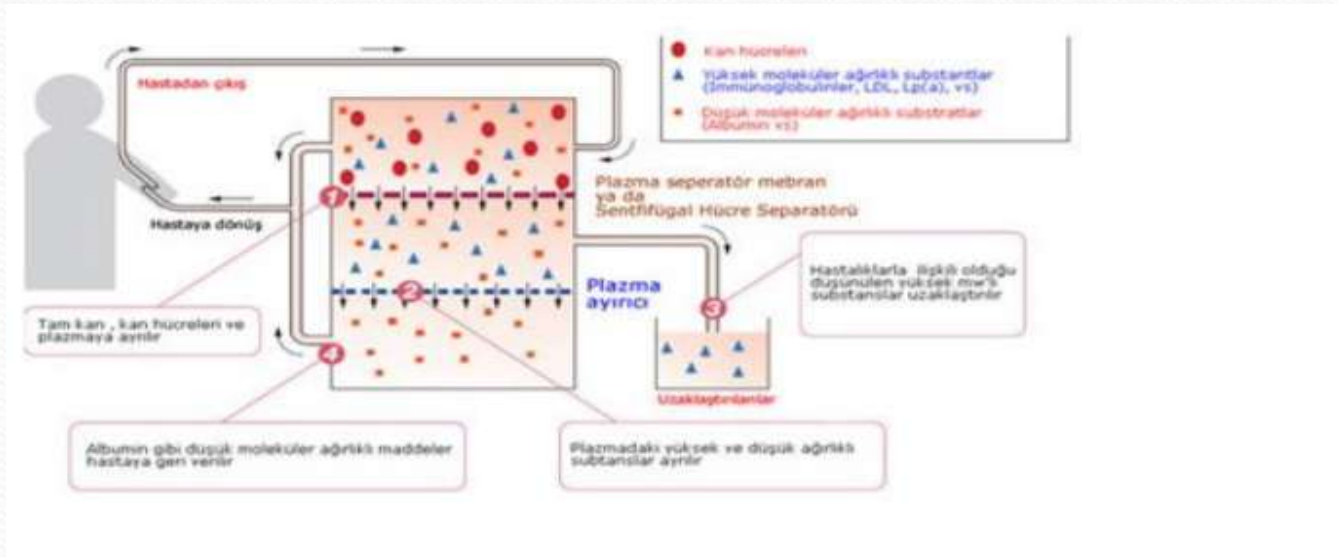
1. Terapötik Aferez nedir? Hangi hastalıklarda uygulanır?
2. Teröpotik aferez; kime? Ne zaman?
- 3- Aferezde antibiyotik doz ayarlaması

Terapötik Aferez

- Terapötik plazma değişimi (TPD), kanın patolojik süreçlerde yer alan makromolekülleri plazmadan ayrıldığı ve daha sonra albümin solüsyonu veya taze donmuş plazma (TDP) ile değiştirildiği bir işlemdir.

Terapötik Aferez

- Hasta kanının, tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile bir veya birden fazla bileşenine ayrılması, ayrılan kısmın yerine konularak yada konulmadan ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz olarak hastaya geri verilme işlemidir.
 - Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010; 25: 83-177.



Terapötik Aferez

- Terapötik plazma değişimi (TPD), en yaygın olarak, sağlıklı donörlerde kan bileşeni toplamak için kullanılan aferez aletleri olarak adlandırılan santrifüj cihazlarıyla gerçekleştirilir.



Terapötik Aferez

- TPD öncelikli tedavi yöntemi olmamakla beraber plazma proteinlerinin, immün bileşenlerin, toksik metabolitlerin ve bazı kompleks maddelerin kontrolsüz artışı ile giden hastalıklarda destek tedavi olarak faydalıdır.

Terapötik Aferez

- Yoğun bakım ünitelerinde immün kökenli nörolojik hastalıklar, karaciğer yetmezliği, nefrolojik hastalıklar, sepsis ilişkili organ yetmezliği, ilaç zehirlenmeleri ve birçok hastalıkta ilk tercih olmasa da destek tedavide kullanımı mevcuttur.

Terapötik Aferez

- Lökoferez
- Eritrosit Değişimi
- Trombosit aferez
- Terapötik Plazmaferez
- Terapötik Plazma Değişimi ~ TPD
- Selektif Plazma Değişimi ~ SPD
- Kaskad Filtrasyon ~ CF
- Duple Filtrasyon Plazmaferez ~ DFPP
- Reoferez
- Immün adsorbsiyon (IA) ~ IgG Aferezi
- Viral Eradikasyon/Uzaklaştırma
- Adsorbsiyon (AA)
- Lipid Aferezi
- Ekstrakorporeal Fotoferez ~ ECP
- Adsorbantif Sitaferaz

Terapötik Aferez

- Amerikan Aferez Derneği (ASFA) TPD endikasyonlarını ve sınıflamalarını son olarak 2019 yılında güncellemiştir.
- ASFA kategori değişkenleri her 3 yılda bir değişim gösterebilmektedir.
- Amerikan Aferez Derneği'nin (ASFA) kılavuzları, TPD'nin uygulanabileceği 87 nörolojik ve nörolojik olmayan hastalığı içermektedir.

- Padmanabhan, A.; Connelly-Smith, L.; Aqui, N.; Balogun, R.A.; Klingel, R.; Meyer, E.; Pham, H.P.; Schneiderman, J.; Witt, V.; Wu, Y.; et al. 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. J. Clin. Apher. 2019, 34, 171-354

Terapötik Aferez

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

¹Medical Sciences Institute & Blood Research Institute, Versiti & Department of Pathology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

²Department of Medicine, Seattle Cancer Care Alliance & University of Washington, Seattle, Washington

³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

⁵Apheresis Research Institute, Cologne, Germany & First Department of Internal Medicine, University of Mainz, Mainz, Germany

⁶Department of Hematology/Oncology/BMT/Pathology, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio

⁷Department of Pathology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California

⁸Department of Pediatric Hematology/Oncology/Neuro-oncology/Stem Cell Transplant, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Northwestern University, Chicago, Illinois

⁹Department for Pediatrics, St. Anna Kinderspital, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

¹⁰Bloodworks NW & Department of Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

¹¹Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

¹²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

¹³Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York

TABLE 1 Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

TABLE 1 (Continued)

Disease	TA modality	Indication	Category	Grade	Page
Sepsis with multiorgan failure	TPE		III	2B	299
Malaria	RBC Exchange	Severe	III	2B	257
Multiple sclerosis	TDE	Acute attack/relapse	II	1A	250
Babesiosis	RBC exchange	Severe	II	2C	203

- II Aferezin bağımsız bir tedavi olarak veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozukluklar.
- III Aferez tedavisinin optimal rolü belirlenmemiştir. Karar verme bireyselleştirilmelidir.

2B Sınıfı	Zayıf öneri, orta kalitede kanıt	Önemli sınırlamaları olan (tutarsız sonuçlar, metodolojik kusurlar, dolaylı veya kesin olmayan) RKÇ'ler veya gözlemsel çalışmalardan elde edilen istisnai güçlü kanıtlar	Zayıf öneri, en iyi eylem, koşullara veya hastaların veya toplumsal değerlerine bağlı olarak değişebilir
Sınıf 2C	Zayıf öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt	Gözlemsel çalışmalar veya vaka serileri	Çok zayıf öneriler; diğer alternatifler eşit derecede makul olabilir

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

- Sepsiste aferez tedavisini kullanma nedeni, sepsisin inflamatuvar sürecinde görev alan ajanların plazmadan uzaklaştırma esasına dayanır.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidencebased approach from the writing committee of the american society for apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013;28(3):145-284.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

Guideline

> J Clin Apher. 2013 Jul;28(3):145-284. doi: 10.1002/jca.21276.

Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue

Joseph Schwartz ¹, Jeffrey L Winters, Anand Padmanabhan, Rasheed A Balogun, Meghan Delaney, Michael L Linenberger, Zbigniew M Szczepiorkowski, Mark E Williams, Yanyun Wu, Beth H Shaz

- Randomize kontrollü çalışmalarda, sepsisteki surveyin, %20-40'tan %60-87'ye yükseldiği gösterilmiştir.
- Çeşitli vaka serilerinde başlangıç tedavisinin erken başlamasının önemi vurgulanmış.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

Review

> Crit Care. 2014 Dec 20;18(6):699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2.

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

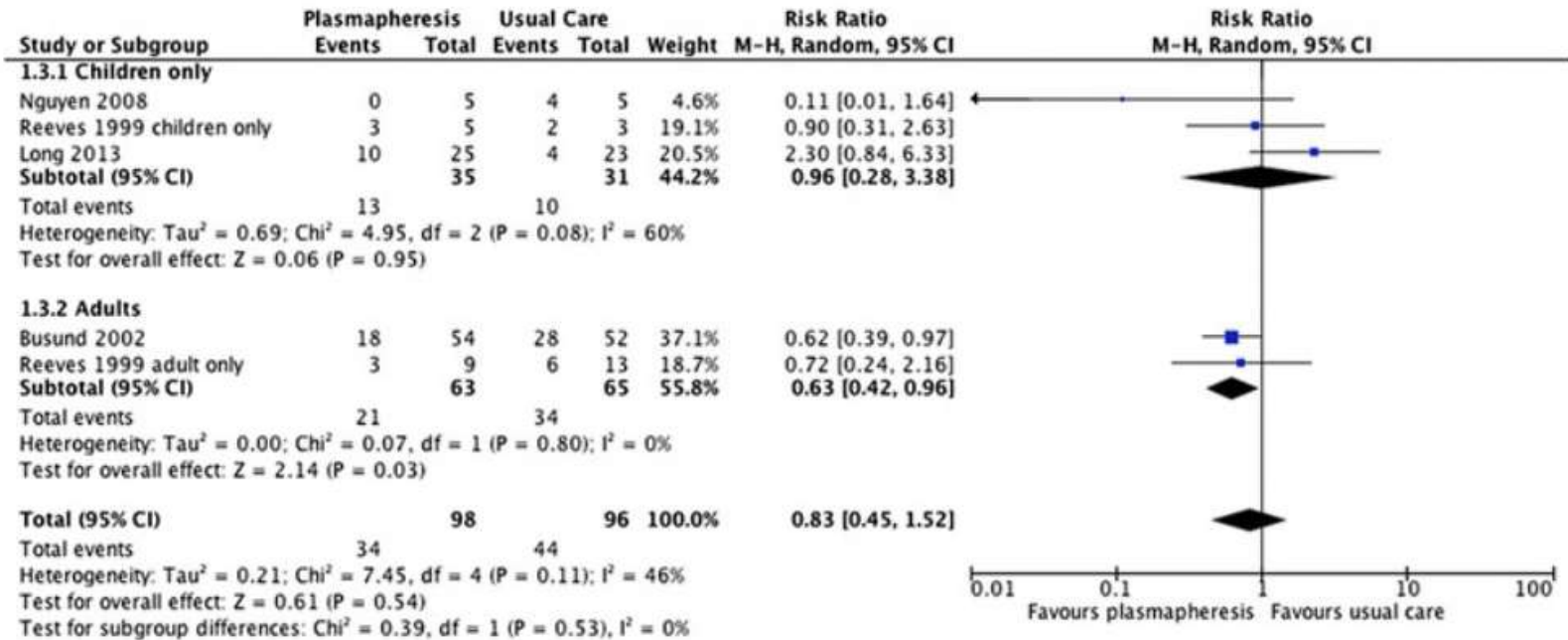
Emily Rimmer^{1 2}, Brett L Houston³, Anand Kumar⁴, Ahmed M Abou-Setta⁵, Carol Friesen⁶, John C Marshall⁷, Gail Rock⁸, Alexis F Turgeon⁹, Deborah J Cook^{10 11}, Donald S Houston^{12 13}, Ryan Zarychanski^{14 15 16}

Affiliations + expand

PMID: 25527094 PMCID: PMC4318234 DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2

- Sepsis veya septik şoklu kritik hasta
- Toplam 194 hastayı kaydeden 4 çalışma
- Araştırmaların hiçbiri yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış sürelerini bildirmedi.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman



- Tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir azalma ile ilişkili değildi. Yetişkinlerde TPD, mortalitede azalma ile ilişkiliydi ancak çocuklarda değildi.
- Sepsis veya septik şoku olan hastalarda ek tedavi olarak TPD önermek için yeterli kanıt olmadığı

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

Observational Study > BMC Anesthesiol. 2014 Apr 7;14:24. doi: 10.1186/1471-2253-14-24.

Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients

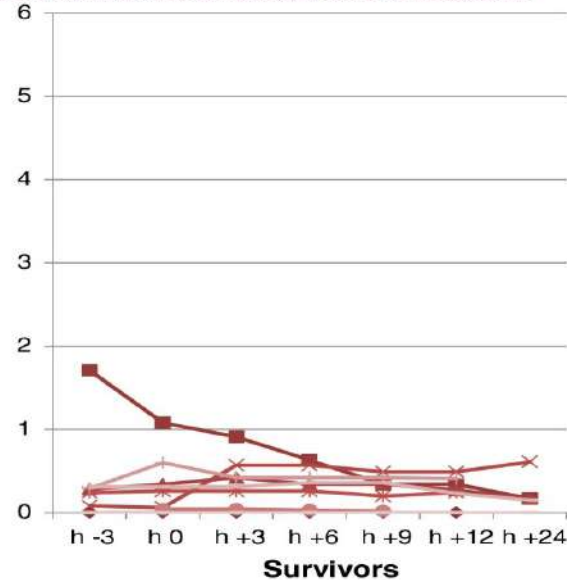
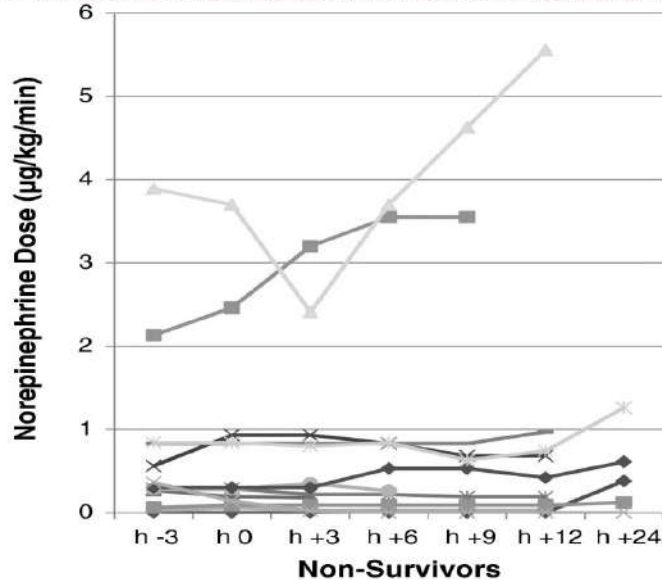
Johannes Hadem ¹, Carsten Hafer, Andrea S Schneider, Olaf Wiesner, Gernot Beutel, Thomas Fuehner, Tobias Welte, Marius M Hoeper, Jan T Kielstein

- Hadem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Sepsis/septik şoklu 23 hastaya TPD uygulanmış.
- Seçilmiş hastalarda TPD, DIC ve septik kardiyomiyopatiyi iyileştirebileceği vurgulanmıştır.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

- Tedavi süresince inotropik tedavi ihtiyacında azalma gözlenmiş.
- %39 hasta iyileşmiş

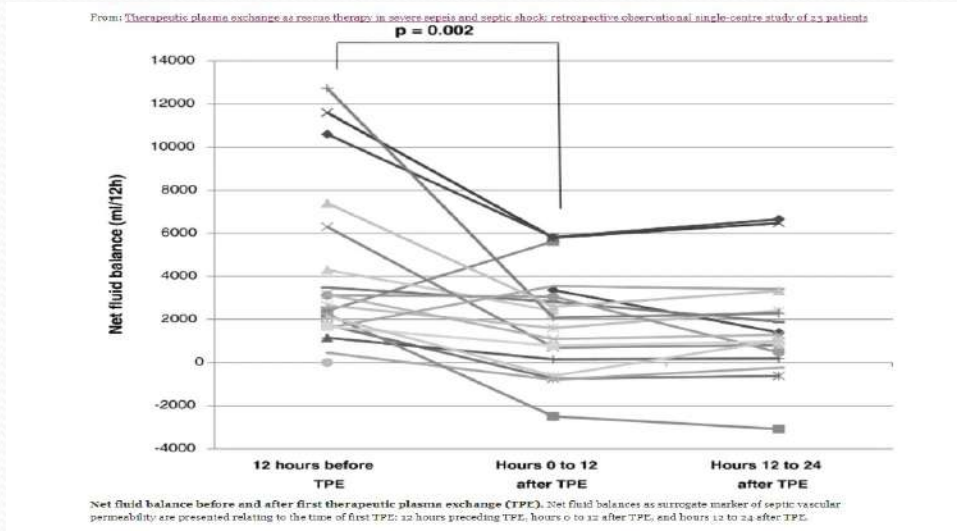
From: Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients



Norepinephrine dose before, during and after first therapeutic plasma exchange (TPE) in non-survivors and survivors. Norepinephrine doses as surrogate marker of hemodynamic instability are presented relating to the time of first TPE: 3 hours before initiation of TPE (h-3), initiation of TPE (h0), 3 hours after TPE (h+3), 6 hours after TPE (h+6), 9 hours after TPE (h+9), 12 hours after TPE (h+12), and 24 hours after TPE (h+24).

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

- İlk TPD'yi takip eden 12 saat içinde net sıvı dengelerinde ortalama 720 mL azalma gözlemlendi ($p = 0.002$)

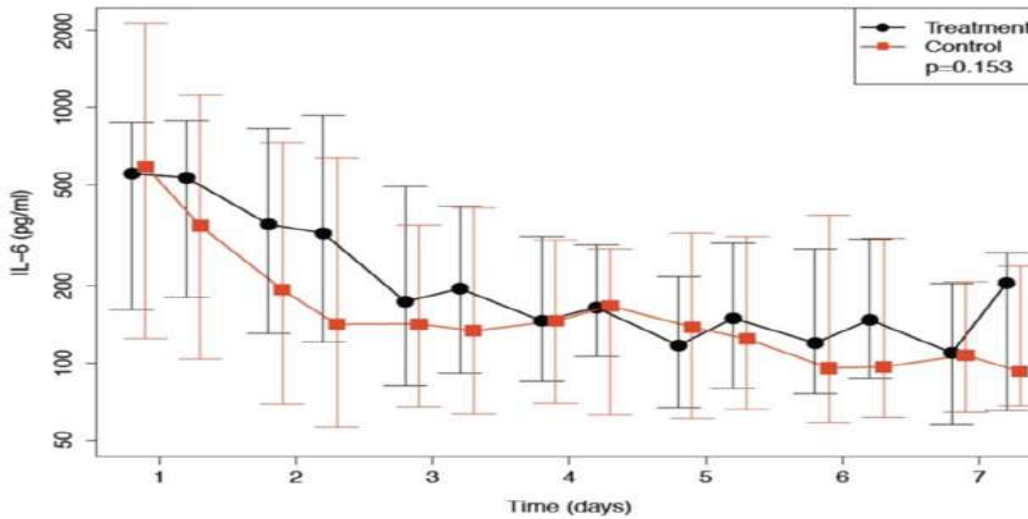


Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

Randomized Controlled Trial > PLoS One. 2017 Oct 30;12(10):e0187015.
doi: 10.1371/journal.pone.0187015. eCollection 2017.

The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial

Dirk Schädler¹, Christine Pausch², Daniel Heise³, Andreas Meier-Hellmann⁴, Jörg Brederlau⁵, Norbert Weiler¹, Gernot Marx⁶, Christian Putensen⁷, Claudia Spies⁸, Achim Jörres⁹, Michael Quintel³, Christoph Engel², John A Kellum¹⁰, Martin K Kuhlmann¹¹



Median and interquartile range for Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in the treatment and in the control group (n = 75).

- Sepsis/septik şok ve akut akciğer hasarı olan 100 hastayı kapsayan CytoSorb® (Cytosorbents, NJ, ABD)
- IL-6'nın tek geçişte %5-18 oranında uzaklaştırıldığını, ancak tedavi ile IL-6 düzeylerinin düşmediğini bildirmişler

A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions

Ghada Ankawi^{1 2}, Weixuan Fan^{3 4}, Diego Pomarè Montin³, Anna Lorenzin^{3 5}, Mauro Neri^{3 5}, Carlotta Caprara^{3 6}, Massimo de Cal⁵, Claudio Ronco^{3 5}

	Huang et al. [8], 2010	Huang et al. [9], 2013
Study design	RCT	RCT
Study population, <i>n</i>	44 sepsis or septic shock patients	46 ALI/extra-pulmonary sepsis patients
Prescribed dose	HP for 2 h for 3 days	HP for 2 h for 3 days
Survival	– ICU mortality 12.5% in HA vs. 45.0% in the controls ($p = 0.02$) – Hospital mortality 37.5% in HA vs. 50.0% in the controls ($p = 0.81$) – 28-Day mortality 45.8% in HA vs. 55.0% in controls ($p = 0.47$)	– ICU mortality 24% in HA vs 57.14 % in the controls ($p = 0.02$) – 28-Day mortality 28% in HA vs 66.7% in the controls ($p = 0.009$)
Length of ICU stay, days	12.4 ± 3.1 in HA vs. 19.5 ± 4.0 in controls ($p = 0.03$)	15.5 ± 4.0 in HA vs. 19.4 ± 3.1 in controls ($p = 0.04$)
Hemodynamics	Significant reduction in VP dose in the HA group vs increase in the control group ($p = 0.01$)	Significant reduction in VP dose in the HA group vs increase in the control group ($p = 0.032$)
Other results	Significant difference in IL-8 and IL-6 levels between the 2 groups at day 3 ($p = 0.03, 0.01$, respectively)	Significant difference in IL-1 and TNF- α in BAL fluid between the 2 groups ($p = 0.02, 0.04$, respectively)
Safety	– 1 patient with fever in the HA group – Transient reduction in platelets count in HP group	–

RCT, randomized controlled trial; ALI, acute lung injury; EAA, endotoxin activity assay; HA, hemoadsorption; HP, hemoperfusion; ICU, intensive care unit; TNF, tumor necrosis factor; BAL, broncho-alveolar lavage; VP, vasopressors; IL, interleukin.

- Şiddetli sepsis, septik şok veya akut akciğer hasarı hastalarında dolaşımdaki ve alveolar proinflatuvar sitokin seviyelerini ortadan kaldırmak için HA 330 uygulamasının, hastaların hemodinamiklerini önemli ölçüde iyileştirdiğini, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ve mortalitesi azalttığını göstermiştir.

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

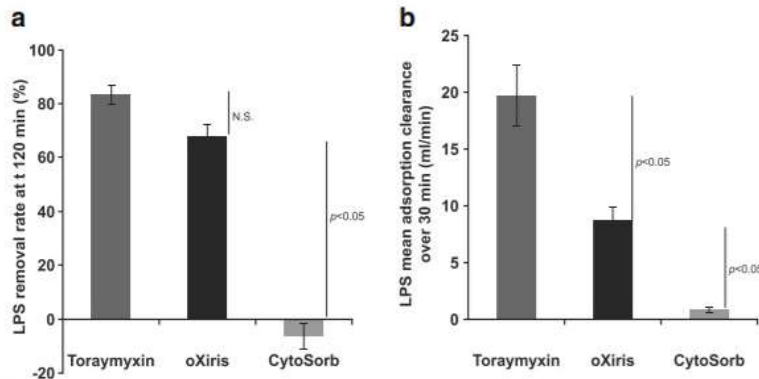


Fig. 2 LPS removal with oXiris, Toraymyxin, and CytoSorb. **a** LPS removal rate at t120 min. **b** LPS mean adsorption clearance over 30 min. Abbreviations: LPS lipopolysaccharide, N.S. not significant

- İlk 30 dk Toraymyxin daha hızlı endotoksin adsorpsiyonu sağlarken, 120 dk benzer bir uzaklaştırma sağlanmıştır.

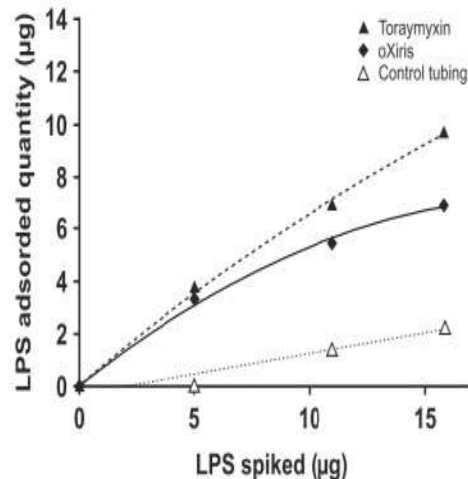


Fig. 3 LPS adsorption isotherm obtained with oXiris and Toraymyxin blood purification devices. Abbreviation: LPS lipopolysaccharide

- 6 saat üzerinde benzer performans uzaklaştırılan LPS

Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis

Céline Monard^{a, b} Thomas Rimmelé^{a, b} Claudio Ronco^{c-e}Table 1. Studies evaluating the oXiris[®] haemofilter in adult patients admitted to intensive care units (congress abstracts)

Authors, year	Population	Number of patients	Study design	Objectives and endpoints	Intervention	Comparator	Results
Adamk et al. [30], 2013	Septic shock AKI requiring RRT Endotoxaemia suspected GNB infection	7	POS	HDN improvement Changes in EA	CRRT-oXiris [®]	Before/after	EA levels ^a vNE requirements ^a vSOFA score ^a vPCT ^a vMAP ^a
Bruman et al. [46], 2018	Septic shock AKI requiring RRT EA >0.6 EU/mL GNB	16	RCT cross-over double-blind	Changes in EA Changes in cytokine levels (TNF-α, interleukin-6, interferon-γ and GM-CSF)	CRRT-oXiris [®] 24 h	CRRT standard 24 h	EA levels in the first 4 h Similar removal of cytokines
Cardelli et al. [47], 2012	Postoperative CPB sepsis septic shock AKI requiring RRT EA >0.6 EU/mL	25	POS	Safety Cardiorespiratory response Changes in IL-6 and PCT	CVVHDF-oXiris [®] Effluent dose: 30 mL/kg/h	Before/after	vNE requirements ^a vSOFA score ^a vPCT and IL-6 ^a vMAP ^a vUrine output ^a
Caravita et al. [48], 2013	Septic shock AKI	34	POS	HDN improvement Changes in IL-6 and PCT	CVVHDF-oXiris [®] Effluent dose: 40 mL/kg/h	Before/after	vSOFA score ^a vMAP ^a vNE requirements ^a vPCT and IL-6 ^a vUrine output ^a
Gottl et al. [49], 2017	Sepsis AKI	10	ROS	Changes in cytokine levels	CRRT-oXiris [®]	Before/after	v IL-6, IL-10, NE in 6/10 patients vUO
Gottl et al. [49], 2017	Sepsis AKI	15	ROS	Impact of the initiation timing	Early group (n = 10): start CRRT-oXiris [®] within 3 h after adequate fluid resuscitation Late group (n = 5): start CRRT-oXiris [®] as last resort option	Before/after	In early group: higher vUO requirements and SOFA higher / vMAP and UO Survival: 7/10 vs. 1/5
Kelvar et al. [50], 2017	CVVH	93	ROS	Duration, efficiency (UO), dysfunction and cost between two filters with antithrombotic properties	CRRT-oXiris [®]	CRRT-AN69ST	No difference in terms of duration, UO and dysfunction. CVVH-oXiris [®] more expensive
Lunshardt et al. [51], 2018	Septic shock AKI requiring RRT dysfunction of 2 organs	33	ROS	HDN improvement	CRRT-oXiris [®]	Before/after	vNE requirements vBlood lactate ^a vUrine output ^a vMAP
Martin et al. [52], 2009	AKI requiring RRT v systemic anticoagulation v bleeding risk (PT <38s, platelets <50 G/L, fibrinogen <1 g/L)	25	POS multicentre	Filter lifespan without anticoagulation	CVVHDF-oXiris [®] Effluent dose: 25 mL/kg/h	2 subgroups with/without bleeding risk with/without systemic anticoagulation	oXiris median lifetime 150 h Prolonged filter lifetime in patients with/without systemic anticoagulation or high bleeding risk (NS for both)
Milohosic et al. [49], 2013	AKI requiring CRRT (GNB infection)	6	POS	Safety, efficacy	CVVHDF-oXiris [®] Effluent dose: >25 mL/kg/h	Before/after	vCRP within 24–48 h of ICU admission vUrine output vNE requirements vPatients survived
Hata-Menchaca et al. [54], 2016	CPB	29	Prospective controlled	Safety and feasibility	CPB + CRRT-oXiris [®]	CPB alone	vIL-1 and IL-6 vIL-1 and IL-10 No adverse effects
Frato et al. [55], 2017	Septic shock AKI	17	ROS	HDN improvement Changes in inflammatory markers	CVVHDF-oXiris [®]	Before/after	vIL-6 vPCT and CRP vPatients survived

Lyon, France
Lyon University of Medicine
(V), Vicenza, Italy

Table 1. (continued)

Authors, year	Population	Number of patients	Study design	Objectives and endpoints	Intervention	Comparator	Results
Tang et al. [56], 2018	Septic shock AKI GNB or GPR	12	ROS	Comparison of survivors versus non-survivors	CRRT-oXiris [®] Survivors (n = 4)	CRRT-oXiris [®] non-survivors (n = 8)	Survivors had a shorter initiation time (7.2 vs. 12.5 h) % of vasopressors and lactate was earlier in GPR than GNB: 24 vs. 72 h
Tang et al. [57], 2016	Intra-abdominal sepsis Septic shock AKI requiring RRT	8	ROS	HDN improvement	CVVHDF-oXiris [®] (n = 3)	CVVHDF-standard (n = 5)	Mortality with oXiris [®] 33 vs. 60% vNE requirements ^a vSOFA score ^a No difference in duration of MV and CRRT, ICU LOS
Tengattini et al. [58], 2018	Septic shock	10	ROS	HDN improvement Tissue perfusion	CVVHDF-oXiris [®] Within 24 h from ICU admission	Before/after	vNE ^a vBlood lactate vCRP vPatients survived
Turani et al. [59], 2013	Sepsis Septic shock EA >0.6 EU/mL	40	POS	Safety HDN improvement Changes in EA Changes in cytokine levels	CVVHDF-oXiris [®] Effluent dose: >50 mL/kg/h	Before/after	vUO vNE requirements ^a vIL-6 ^a vPCT ^a vEA levels
Turani et al. [100], 2015	Severe sepsis	24	POS	(1) Evaluate whether thromboelastography detects hypercoagulability (2) Evaluate changes in coagulation with oXiris [®]	CPFA-heparin	CPFA-Chronic CRRT-oXiris [®]	oXiris [®] do not reverse sepsis-associated hypercoagulability but restore fibrinolysis
Turani et al. [101], 2016	Sepsis Septic shock AKI EA >0.6	53	POS	Changes in EA Changes in IL-6 and PCT	CRRT-oXiris [®]	3 groups: 1. EA >0.6 PCT in group 1. EA levels at 48 h were lower in survivors (n = 33) than non-survivors (n = 20)	v EA levels, IL-6 and PCT in group 1. EA levels at 48 h were lower in survivors (n = 33) than non-survivors (n = 20)
Turani et al. [102], 2018	Septic shock AKI	73	Cohort propensity matched multi-center	(1) Changes in cytokine levels and PCT (2) Comparison to RRT (3) Cardio-renal improvement	RRT-oXiris [®] (n = 30)	RRT standard (n = 43)	32 oXiris [®] patients matched to 22 standard patients vIL-6, PCT, NE requirements ^a vMAP, UO, PaO ₂ /FiO ₂ , dyspnea in the standard group: no improvement
Wong et al. [103], 2018	AKI or end-stage renal disease Bleeding risk and anticoagulation free CRRT	20	RCT sequential crossover	Filter life TMP, efficiency, coagulation parameters	CRRT-oXiris [®]	CRRT-M130 filter	Median oXiris [®] life 13 vs. 18 h (ns) TMP at 12 h 111 vs. 72 mm Hg No difference in small solutes sieving coefficient Similar coagulation parameters

* p < 0.05.

RRT, renal replacement therapy; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVH, continuous venovenous haemofiltration; CVVHDF, continuous venovenous haemodiafiltration; TMP, transmembrane pressure; AKI, acute kidney injury; GNB, Gram-negative bacilli; GPR, Gram-positive bacilli; CPR, cardiopulmonary bypass; v, verry; HDN, haemodynamic; MAP, mean arterial pressure; NE, norepinephrine; PCT, procalcitonin; EA, endotoxaemia; IL-6, interleukin-6; UO, urine reduction ratio; UO, urine output; POS, prospective observational study; ROS, retrospective observational study; ns, non-significant.

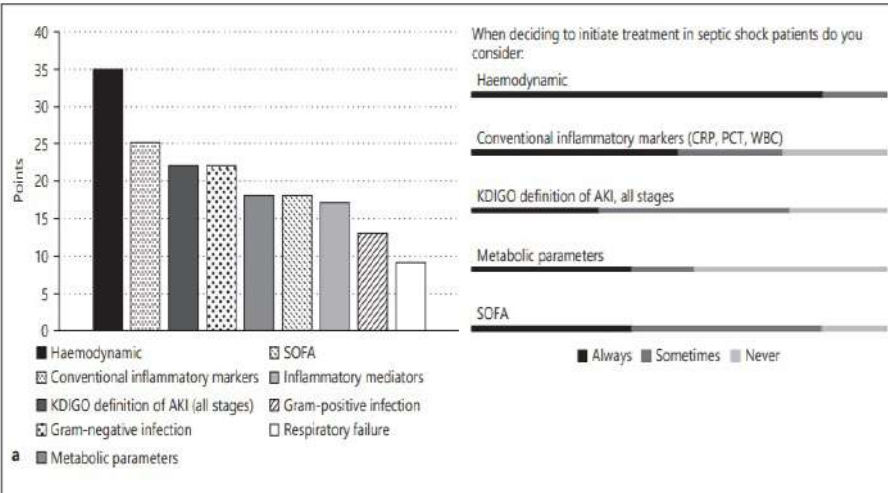
Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen yetişkin hastalarda hemofiltresini değerlendiren çalışmalar (kongre özetleri)

SOFA
Vazopressör
Sitokin
Endotoksin
Laktat
BE

MAP
İdrar çıkışı
HD stabilize

Sepsis Management with a Blood Purification Membrane: European Experience

Pickkers P, et al. *Blood Purif.* 2019; 47:36–44.



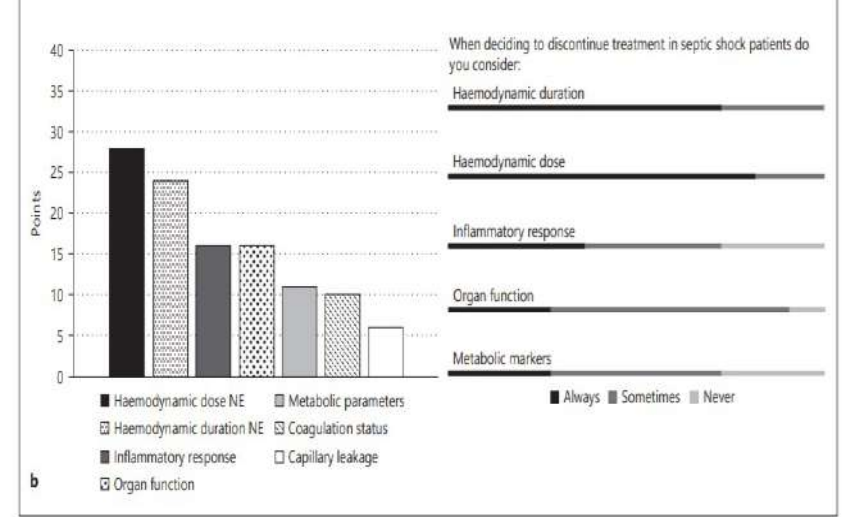
Septik şoklu hastalarda **hemodinamik parametreler** başlamak için kilit kriter olarak belirlendi

9 Avrupa ülkesinden 14 katılımcı katıldı

- **Tedavi başarısı:**
- Hemodinamik stabilitede hızlı iyileşme
- 24 h içinde vazopresör dozunda %50-75 azalma

• **Tedavi başarısızlığı:**

- Hemodinamik parametrelerde 72 h içinde hiçbir iyileşme olmaması ya da
- Septik şok seviyesinin YBÜ'nde ölçülen seviyeden daha kötü olması



Tedaviyi **sonlandırmak** için **hemodinamik iyileşme** kilit kriter olarak belirlendi

RESEARCH

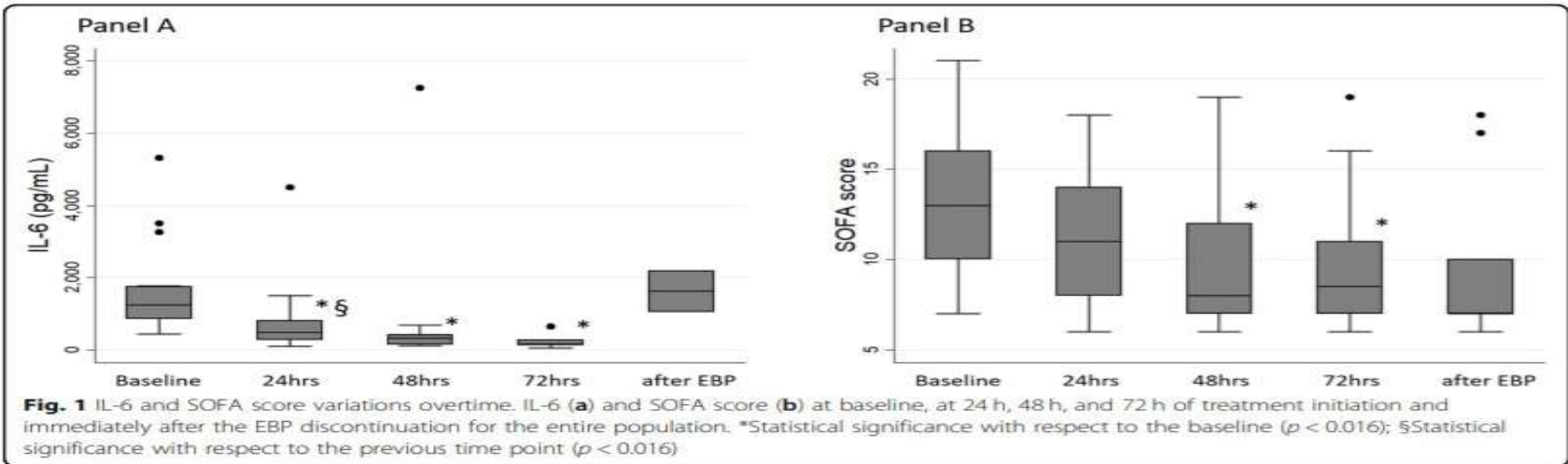
Open Access

Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study

Gianluca Villa^{1,2*}, Stefano Romagnoli^{1,2}, Silvia De Rosa^{3,4}, Massimiliano Greco^{5,6}, Marco Resta⁷, Diego Pomarè Montin^{1,4}, Federico Prato⁸, Francesco Patera⁹, Fiorenza Ferrari^{4,10}, Giuseppe Rotondo¹¹ and Claudio Ronco^{4,12,13}



- Şubat-Nisan 2020 arasında kaydedilen 37 COVID-19 hastanın pilot çalışması
- sitokin adsorpsiyon



A) IL-6 konsantrasyonunda başlangıca kıyasla 24, 48, 72 saatte anlamlı düşüş: Başlangıç:1230 pg/ml, 24. saat: 479 pg/ml, 48. saat: 320 pg/ml, 72.saat: 160 pg/ml
B) SOFA skorunda başlangıç değerine kıyasla ilk 24 saat dışında tedavinin 48. ve 72. saatinde anlamlı düşüş: Başlangıç: 13, 24. saat: 11, 48. saat: 8, 72.saat: 8.5

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

Review > Blood Purif. 2021;50(1):17-27. doi: 10.1159/000508125. Epub 2020 May 26.

Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation

Claudio Ronco ^{1 2}, Sean M Bagshaw ³, Rinaldo Bellomo ^{4 5}, William R Clark ⁶, Faeq Husain-Syed ⁷, John A Kellum ^{8 9}, Zaccaria Ricci ¹⁰, Thomas Rimmelé ^{11 12}, Thiago Reis ^{13 14}, Marlies Ostermann ¹⁵

- "sitokin fırtınası"
- ciddi bir sitokin salınım sendromu
- organ disfonksiyonu.
- daha fazla organ hasarı, intravasküler pıhtılaşma veya mikro/makro-tromboz

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

- Nisan 2020'de FDA, COVID-19 hastalarında sitokin salınım sendromunun yönetimi için CytoSorb 300 mL cihazının acil kullanımına geçici olarak izin verdi.
- FDA, CytoSorb cihazının, COVID-19'u doğrulanmış belirli hastaları kanlarından çeşitli proinflatuvar sitokinleri çıkararak tedavi etmede etkili olabileceği sonucuna varmıştır.
- "bilimsel araştırma altında", "kurtarıcı" veya "şefkatli kullanım" müdahaleleri olarak kabul edilmekle birlikte, şiddetli sitokin salınım sendromu ve özellikle farmakolojik alternatiflerin eksik olduğu COVID-19 hastaları için hala bir seçenek teşkil etmektedir.
- FDA has authorized the emergency use of CytoSorb 300 mL device: CytoSorb 300mL device is manufactured under and ISO 13485 and CE Mark approved 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/media/136866/download>.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

- Babysiosis'in "Eritrositaferaz Kısmi veya tam kırmızı hücre değişimi"
 - yüksek dereceli parazitemi ($\geq$ yüzde 10),
 - şiddetli anemi (hemoglobün ≤ 10 g/dL) veya
 - pulmoner, renal veya hepatik bozulma
- enfekte olan eritrositleri enfekte olmayan eritrositler ile değiştirmek sureti ile parazitemi düzeyini azaltmak ve anemiği düzeltmeyi amaçlar.
- Babesiosis'te istenen kırmızı kan hücresi değişimi hedefi olarak parazitemide yüzde 90'lık bir azalma önerilmiştir.
 - Gelfand JA, Vannier E. Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of babesiosis. UpToDate [online serial]. Waltham, MA: UpToDate; reviewed December 2012.

Teröpotik aferez; kime? Ne zaman

> Cureus. 2021 Jan 19;13(1):e12779. doi: 10.7759/cureus.12779.

Therapeutic Effects of Plasmapheresis on Acute Exacerbations of Chronic Hepatitis B Infection

Yilmaz Bilgic ¹, Sami Akbulut ², Ayse Cengiz ³, Ahmet Sarici ⁴, Yasir Cagin ¹, Murat Harputluoglu ¹

- İ.Ü.Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2009-2016 yılları arasında plazmaferez ile tedavi edilen KHB enfeksiyonu akut alevlenmesi olan 48 hastayı

Therapeutic Effects of Plasmapheresis on Acute Exacerbations of Chronic Hepatitis B Infection

Yilmaz Bilgic ¹, Sami Akbulut ², Ayse Cengiz ³, Ahmet Sarici ⁴, Yasir Cagin ¹, Murat Harputluoglu ¹

Parameters	Baseline, median (min-max)	After 48 hours, median (min-max)	Last available, median (min-max)	P-value
Hb, g/dL	10.8 (6.7-15.9)	10.2 (6.4-14.7)	10.5 (6.9-15.2)	0.073
WBC, x 10E ³ /uL	9.1 (2.4-28.1)	9.6 (2.6-28.5)	9.4 (1.6-29.1)	0.060
Thrombocytes, x 10 ⁹ /L	112 (43-354)	106 (41-311)	104 (27-298)	0.820
INR	2.6 (1-4.3)	1.1 (0.9-3.3)	1.1 (1-3.5)	<0.001
AST, IU/L	372 (54-6,404)	272 (38-5,624)	231 (32-3,151)	0.027
ALT, IU/L	449 (75-5,765)	384 (68-4,032)	283 (27-2,543)	0.007
ALP, IU/L	172 (30-732)	152 (34-528)	139 (11-352)	<0.001
GGT, IU/L	197 (38-597)	149 (32-502)	152 (33-484)	0.001
LDH, IU/L	426 (119-1,007)	321 (86-752)	364 (145-1,200)	0.001
Total bilirubin, mg/dL	16.4 (14.5-37.9)	12 (9.8-24.7)	13 (3.8-30.3)	0.001
Direct bilirubin, mg/dL	10.2 (2.1-25.9)	8.3 (1.6-16.2)	7.9 (1.5-21.6)	0.008
Albumin, g/dL	2.85 (2.1-3.8)	2.9 (2.4-3.8)	2.86 (1.8-3.9)	0.550
Ammonia, mcg/dL	135 (58-465)	27.4 (47-387)	30.4 (47-227)	0.050
Lactate, mmol/l	21.3 (8.3-120)	21.2 (8.1-115)	21.5 (5.4-71.6)	0.416
MELD score	15 (10-32)	12 (9-26)	10 (8-21)	0.003

Parameters	Deceased (n=8), median (min-max)	Transplanted (n=16), median (min-max)	Recovered (n=24), median (min-max)	P-value
Age, years	48 (32-70)	45 (29-58)	37 (18-54)	0.146
Creatinine, mg/dl	1.4 (0.5-2.1)	1.2 (0.7-2.4)	0.5 (0.3-1.0)	0.018*/0.016 ⁺
Hb, g/dL	9.5 (6.7-12.7)	10.4 (7.9-12.9)	11.1 (10.1-15.9)	<0.001*/0.018 ^β
WBC, x 10E ³ /uL	9.4 (3.2-28.5)	9.7 (1.6-21.4)	9.2 (2.4-22.7)	0.189
Thrombocytes, x 10 ⁹ /L	125 (43-324)	144 (87-226)	152 (75-354)	0.001*/0.006 ^β
INR	2.6 (1.7-4.3)	2.4 (1.8-3.7)	1.84 (1-3.2)	0.001*/0.002 ^β
AST, IU/L	586 (116-6,404)	485 (154-5,418)	341 (54-4,267)	0.018*/0.036 ⁺
ALT, IU/L	486 (75-5,765)	470 (91-5,456)	428 (89-5,216)	0.007 ^β /0.014 ⁺
ALP, IU/L	224 (30-732)	251 (56-554)	188 (77-356)	0.001 ⁺ /0.002 ^β
GGT, IU/L	224 (44-514)	251 (87-597)	203 (72-472)	0.001 ⁺ /0.015 ⁺
LDH, IU/L	544 (256-1,007)	579 (287-946)	412 (119-786)	0.960
Total bilirubin, mg/dL	18.4 (14.5-37.9)	15.4 (12.7-28.7)	12.2 (14.8-24.7)	0.590
Direct bilirubin, mg/dL	14.2 (10.1-25.4)	10.1 (8.8-25.9)	8.7 (2.1-18.9)	0.043 ⁺
Albumin, g/dL	2.3 (2-3.2)	2.4 (2.2-3.3)	2.9 (2.6-3.8)	0.850
Ammonia, mcg/dL	138 (58-384)	132 (72-455)	132 (63-465)	0.013 ^β
Lactate, mmol/l	23.5 (14.4-120)	22.8 (15-112)	20.8 (8.3-110)	<0.001*/0.01 ⁺
MELD score	18 (16-30)	19 (16-32)	14 (10-21)	0.01*/0.01 ⁺

Hepatit B akut alevlenmelerinde plazmaferezin laboratuvar değerlerini ve klinik seyri iyileştirebileceği ve özellikle karaciğer nakli bekleyen hastalarda bir köprü görevi görebileceği kanaati

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

- Plazmanın uzaklaştırılması birçok fizyolojik elementte bir azalmaya yol açtığından, plazmaferez dozu proteinleri yeniden sentezleme kabiliyetine göre ayarlanması esastır.
- TPD uygulamasında, bir çok ilacın plazma konsantrasyonunda değişiklik olacağı için terapötik etkilerinde olası bir düşüşe yol açabileceği unutulmamalıdır.
 - Vatazin, A.V.; Zulkarnaev, A.B. The impact of therapeutic plasma exchange and double filtration plasmapheresis on hemostasis in renal transplant recipients. Ter. Arkh. 2018, 90, 22-27.

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

- İlaç dağılım hacmi (V_d) ve protein bağlama afinitesi, TPD sırasında ilaç eliminasyonunu belirleyen en önemli iki faktör olarak kabul edilmiştir.
- Düşük bir V_d değerinin ($<0,2 \text{ L kg}^{-1}$) ve yüksek protein bağlama afinite oranının ($>\%80$) artan uzaklaştırma ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.
- Kritik durumdaki hastalar, özellikle agresif sıvı tedavisi gören septik şoklu hastalar, şiddetli V_d değişikliklerine karşı savunmasızdır.
 - Charlton, M, Thompson, J.P. Pharmacokinetics in sepsis. BJA Educ. 2019, 19, 7-13.

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

- Bu konu, enfeksiyonların yönetimi söz konusu olduğunda kilit bir önem kazanmıştır.
- Ekstrakorporeal tekniklerle tedavi edilen deneklerde antimikrobiyal tedavinin etkinliğinin güvenilir şekilde izlenmesinin sınırlı olduğu bulundu.
- Uygulanan tedavinin hasta için etkili ve güvenli olması gerektiğinden, özellikle kritik hastalarda tedavi planlanırken bu olası etkileşimlerin dikkate alınması gerekir.

- Kutnik, P.; Szczukocka, M.; Borys, M.; Czuczwar, M. Procalcitonin dynamics, lactates, and haemoglobin serum levels might be a useful predictive tool of mortality in patients undergoing veno-venous extracorporeal oxygenation membrane support. Single centre experience. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2019, 51, 343-347.

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

Table 1. Therapeutic plasma exchange (TPE) and penicillins.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Ampicillin [30]	0.2–0.3	20%	N/A	60–80	moderate
Amoxicillin [32]	0.21	18	N/A	68	moderate/insignificant
Penicillin G [33]	0.53–0.67	45–68	N/A	60–90	insignificant
Ticarcillin [34]	0.17–0.23	45–65	N/A	60–70	moderate/insignificant
Piperacillin [28]	0.24	30%	N/A	68	insignificant

N/A—not available.

- Plazmaferez sırasında toplam ampicilin konsantrasyonunda ortalama %35'lik bir azalmayla sonuçlandı.
- Yazarlar, plazma değişiminden sonraki altı saat içinde, ek bir antibiyotik dozu önerdiler.
 - McClellan, S.D.; Whitaker, C.H.; Friedberg, R.C. Removal of vancomycin during plasmapheresis. Ann. Pharm. 1997, 31, 1132–1136
- Plazmaferez, piperasilin sürekli infüzyonla ilacın serum konsantrasyonunu değiştirmediğini kanıtladı.
 - Roberts, J.A.; Roberts, M.S.; Robertson, T.A.; Cross, S.E.; Lipman, J. A novel way to investigate the effects of plasma exchange on antibiotic levels: Use of microdialysis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2008, 31, 240–244

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

Table 2. TPE and cephalosporins.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Cefazolin (1st gen.) [41]	0.19	88	N/A	80	significant
Cefuroxime (2nd gen.) [42]	0.2	33–50	N/A	96	moderate/insignificant
Ceftazidime [37]	0.23	10	16–31	99	moderate/insignificant
Ceftriaxone [28]	0.13	95	14–42	50–60	significant
Cefotaxime (3rd gen) [43]	0.23	30	N/A	50	insignificant
Cefepime [39]	0.32	20	18	85	insignificant
Ceftaroline (5th gen) [44]	0.37	20	N/A	88	insignificant

N/A—not available

- Seftriakson (düşük Vd değeri ve yüksek protein bağlama afinitesi), ilaç uygulaması ile TPD başlangıcı arasındaki süre ne kadar yakınsa, plazma seftriakson seviyelerindeki değişiklikler o kadar büyük olur. Yazarlar TPD'den 15 saat önce veya hemen sonra seftriakson verilmesini önerdiler.
 - Fauvelle, F.; Lortholary, O.; Tod, M.; Guillevin, L.; Louchahi, M.; Léon, A.; Petitjean, O. Pharmacokinetics of ceftriaxone during plasma exchange in polyarteritis nodosa patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994, 38, 1519–1522.
 - Bakken, J.S.; Cavalieri, S.J.; Gangenness, D.; Kubat, T.; Pollack, J.R. Influence of therapeutic plasmapheresis on elimination of ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 1171–1173
- Seftazidim (düşük protein bağlama afinitesi) farmakokinetik parametrelerine göre, intravenöz uygulama TPD'den iki saat önce önerilirken, intramüsküler yol için zaman aralığı üç saatten az olmamalıdır.
 - Kintzel, P.E.; Eastlund, T.; Calis, K.A. Extracorporeal removal of antimicrobials during plasmapheresis. *J. Clin. Apher.* 2003, 18, 194–205.

Table 3. TPE and aminoglycosides.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction Of TPE Influence
Amikacin [61]	0.27	4	N/A	>90	insignificant
Gentamicin [62]	0.25	0-30	21-41	>90	insignificant
Streptomycin [63]	0.26	35	N/A	>90	insignificant
Tobramycin [57,58]	0.33	<10	6-20	90	insignificant
Kanamycin [32]	0.19	0-3	N/A	>90	moderate/insignificant
Netilmycin [32]	0.16-0.34	0-30	N/A	>80	moderate/insignificant

N/A—not available.

Table 4. TPE and fluoroquinolones.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Ciprofloxacin [64]	2-3	20-30	N/A	~70	insignificant
Levofloxacin [65]	1.1	30-40	27	>85	insignificant
Moxifloxacin [32]	2	30-40	N/A	~40	insignificant
Ofloxacin [32]	1.8	25	N/A	~90	insignificant
Norfloxacin [32]	0.36-0.5	10-15	N/A	~65	insignificant

N/A—not available.

- Uzun postantibiyotik etkisi, aminoglikozidin yarı ömrüne dayalı olarak hesaplanabilen uzun doz aralıklarına izin verir.

- Böyle bir özellik, TPD ve antibiyotik tedavisinin çakışmadığı bir tedavi planı oluşturma fırsatı yaratır.

- Moore, R.D.; Lietman, P.S.; Smith, C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J. Infect. Dis. 1987, 155, 93-99.

Table 5. TPE and macrolides.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Azithromycin [66]	0.44	12-52	N/A	12-20	insignificant
Clarithromycin [67]	2.6	70	N/A	15-30	insignificant
Erythromycin [32]	0.78	84	N/A	2.5	moderate/insignificant

N/A—not available.

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

- Karbapenemlerin farmakokinetiği, plazma değişiminin terapötik konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilemeyeceğini düşündürür.
- Vankomisin, TPD sonrası dozu ayarlamak için vankomisin konsantrasyonlarının günlük olarak ölçülmesi tavsiye edilmelidir.
- Teikoplanin ilaç uygulaması ile TPD arasında en az dört saatlik bir zaman dilimi önerdiler.
 - Alet, P.; Lortholary, O.; Fauvelle, F.; Tod, M.; Genereau, T.; Louchahi, M.; Leon, A.; Guillevin, L.; Petitjean, L. Pharmacokinetics of teicoplanin during plasma exchange. *Clin. Microbiol. Infect.* 1999, 5, 213-218
- Asiklovir infüzyonundan sonra TPD'nin en az üç saat ertelenmesi önerilmiştir.
 - Kintzel, P.E.; Eastlund, T.; Calis, K.A. Extracorporeal removal of antimicrobials during plasmapheresis. *J. Clin. Apher.* 2003, 18, 194-205.

Table 6. TPE and antifungal agents.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Amphotericin B [73]	0.1-0.2	95-99	N/A	N/A	significant
Ketoconazole [32]	2.4	99	N/A	13	moderate/significant
Fluconazole [32]	0.6	11	N/A	80	insignificant
Voriconazole [32]	4.5	58	N/A	94	insignificant
Terbinafine [32]	>29	99	N/A	N/A	moderate/insignificant
Caspofungin [32]	0.3-2	97	N/A	41	moderate/significant

N/A—not available.

Sık sık amfoterisin B plazma düzeyinin izlenmesini ve antifungal tedavinin etkinliğini garanti altına almak için dozların ayarlanması önerilmektedir.

- Lew, S.Q. Amphotericin B removal by plasma exchange. J. Clin. Pharm. Ther. 2009, 34, 115-117

The prediction of TPE influence on other antimicrobial agents is depicted in Table 7.

Table 7. TPE and other popular antimicrobial agents.

Antibiotic	Distribution Volume [L kg ⁻¹]	Protein Binding [%]	Distribution Half-Life [min]	Renal Clearance [%]	Prediction of TPE Influence
Metronidazole [79]	0.25-0.85	<20	N/A	60-80	insignificant
Clindamycin [80]	1.1	60-94	N/A	~33	moderate/insignificant
Sulfamethoxazole [81]	0.43	70	N/A	84.5	moderate/insignificant
Trimethoprim [81]	0.7-1.5	50	N/A	66.8	insignificant
Linezolid [82]	0.57-0.86	31	N/A	35	insignificant

N/A—not available.

Teröpotik aferezde Antibiyotik doz ayarlaması

- En güvenli seçim, TPD'yi antimikrobiyal ajan infüzyonundan önce başlatmak ve bitirmek olacaktır.
- Bu mümkün değilse, ilacın TPD'den hemen önce verilmesinden kaçınmak ve uygulanan ilacın dağıtım fazı için prosedürü geciktirmek makul bir alternatiftir.
- Sonuç olarak, plazma değişiminin acilen yapılması gerekiyorsa veya ilacın çok dar bir terapötik indeksi varsa, plazma konsantrasyonunun izlenmesi tavsiye edilir.

- Łukasz J. Krzych , Marcelina Czok and Zbigniew PutowskiIs. Antimicrobial Treatment Effective During Therapeutic Plasma Exchange? Investigating the Role of Possible Interactions. *Pharmaceutics* 2020, 12, 395; doi:10.3390/pharmaceutics12050395

- 
- Teşekkür ederim.