

**Prva škola dijalize Udruženja nefrologa
Bosne i Hercegovine
Bihać, 13.5.-14.5.2006.godine**

**PLAZMAFEREZA U TRETMANU
RENALNIH BOLESTI**

Doc. dr. Senija Rašić

**Institut za nefrologiju
Klinički centar Univerziteta Sarajevo**

Šta je plasma exchange ili plazmafereza?



- **Uklanjanje plazme iz pacijenta uz supstituciju svježe smrznutom plazmom ili drugom nadomjesnom tekućinom**
- **Primarna ili adjuvantna terapija za brojna stanja u kojima se vjeruje da „cirkulirajući faktori“ doprinose patofiziologiji bolesti**

MEHANIZAM DJELOVANJA



- **Plazmafereza se koristi:**
 - **u brzom sniženju titra cirkulirajućih antitijela (npr. u anti-GBM GN) ili imunih kompleksa (npr. LN)**
 - **kao koristan dodatak hemoterapiji za uklanjanje cirkulirajućih imunoglobulin ili imunoglobulinskih komponenti u multiplom mijelomu i drugim disproteinemijama**
 - **za uklanjanje i drugih komponenti, ne samo imunoglobulina (npr. trombotičkih faktora u trombotičkoj trombocitopeničnoj pururi (TTP))**
- **Drugi teoretski korisni efekti u imunoj funkciji uključuju:**
 - **depleciju produkata komplementa**
 - **uklanjanje fibrinogena**
 - **nekih citokina**
 - **alteracije u balansu omjera idiotip/antiidiotipska antitijela**
 - **poboljšanje u funkciji retikuloendotelnog sistema**

TEHNIČKA RAZMIŠLJANJA



- **Plazmafereza uključuje povlačenje venske krvi, separaciju plazme od krvnih ćelija i reinfuziju ćelija plus autologne plazme ili druge nadomjesne solucije**
- **Plazma i krvne ćelije se separiraju centrifugiranjem ili membranskom filtracijom**

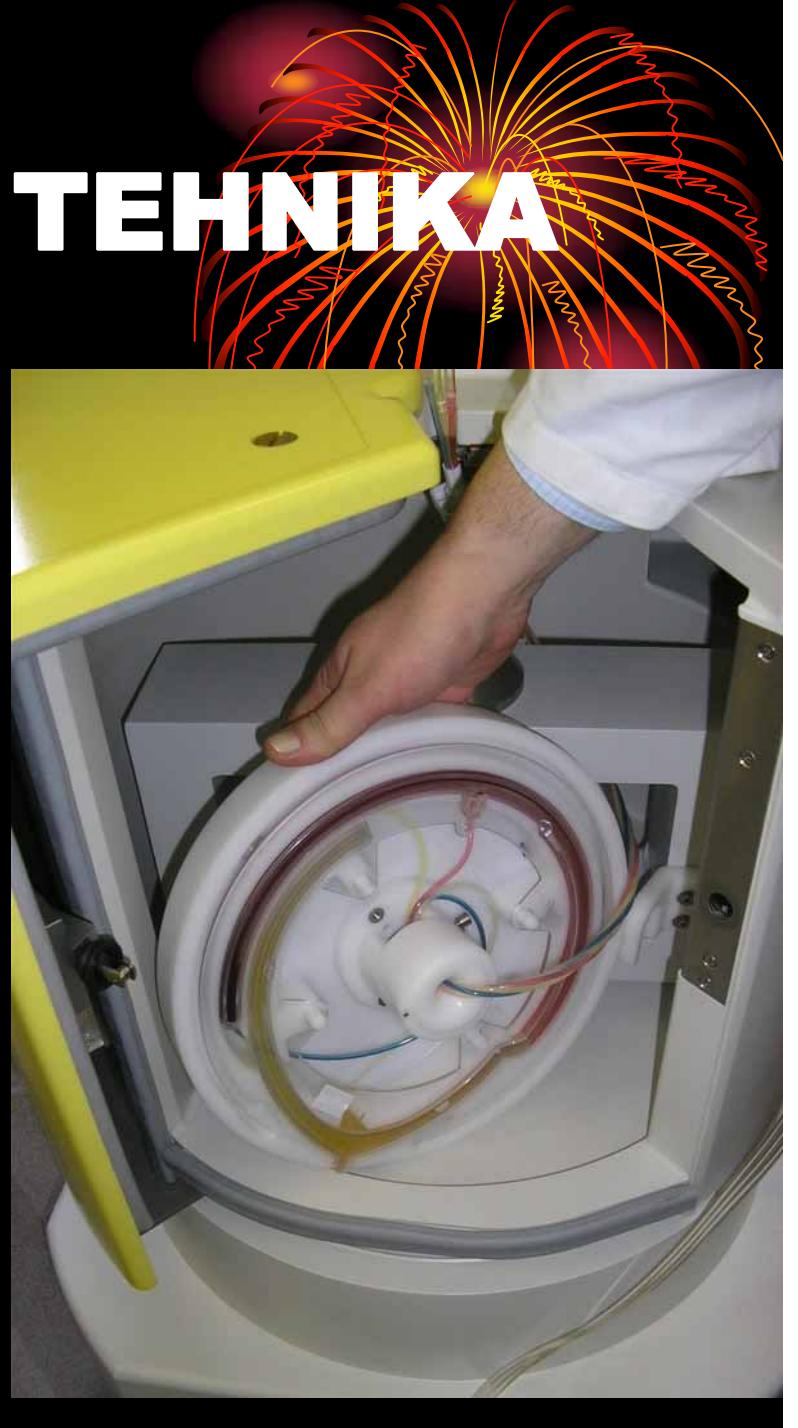
CENTRIFUGALNA TEHNIKA

- **Centrifugalni separator**
- **Krv se pumpa u kontejner separatora**
- **Centrifuga se okreće, različite komponente krvi se separiraju u različite prostore, iz kojih se mogu odvojeno ubirati**
- **Plazma se pumpa izvan centrifuge u kolekcione komore**
- **Er, L i Tr se vraćaju u pacijenta, sa nadomjesnom tekućinom**

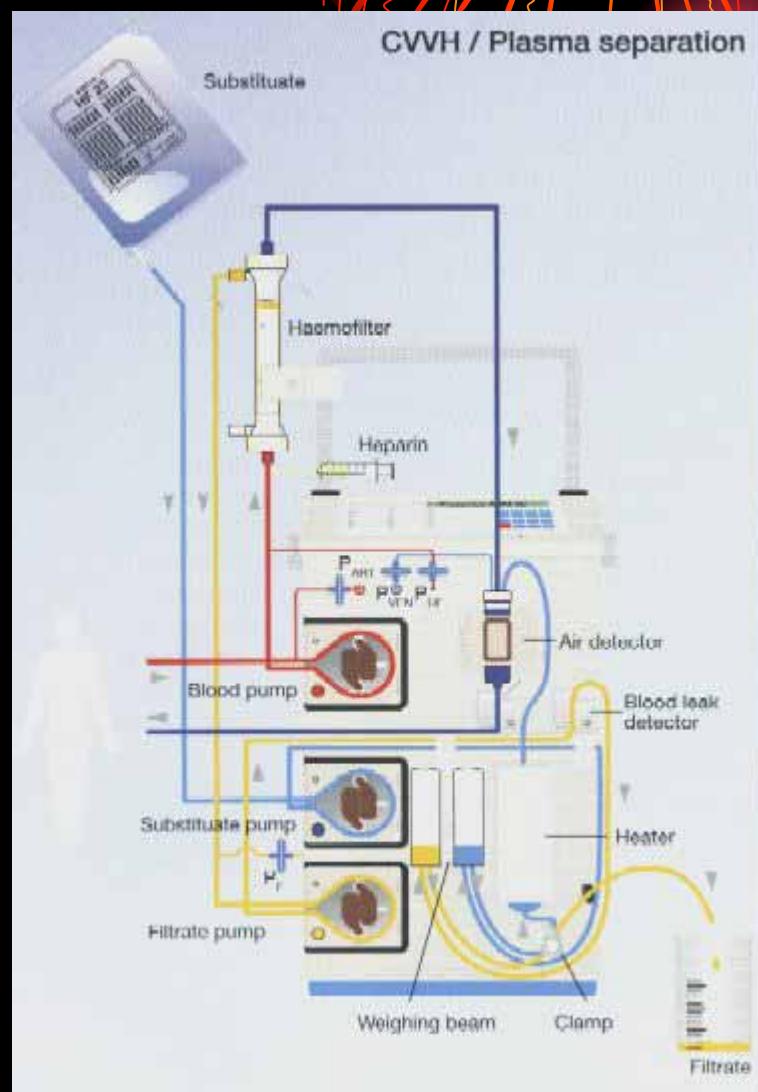
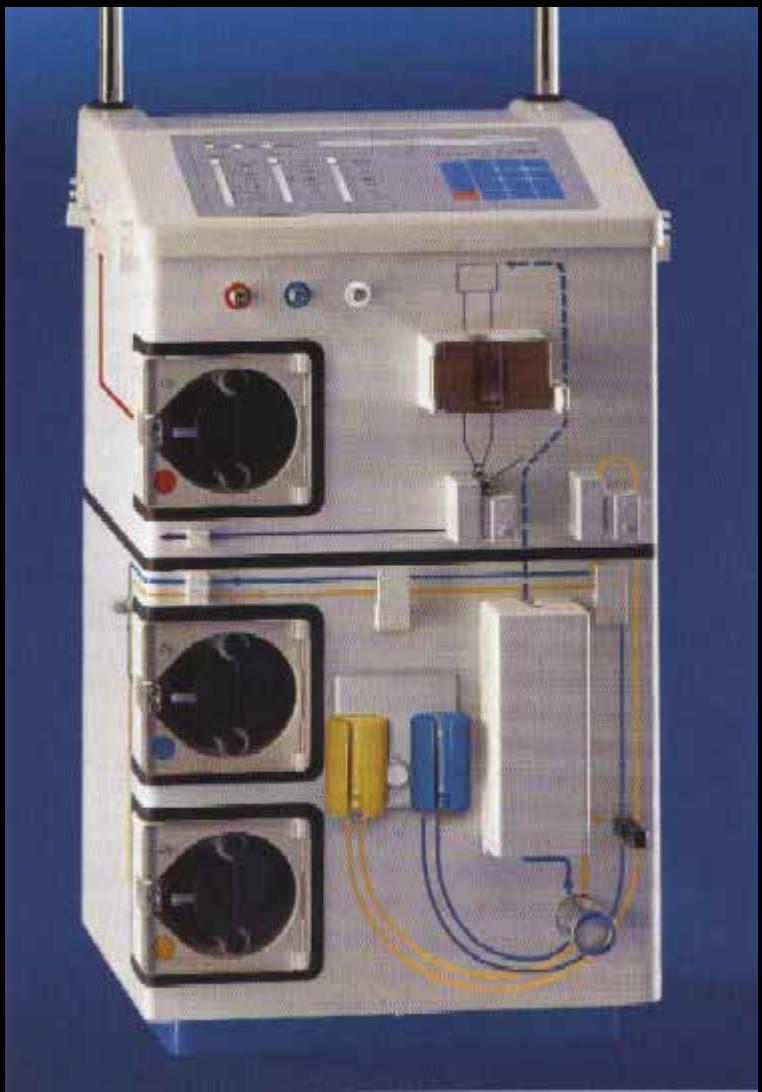


CENTRIFUGALNA TEHNIKA

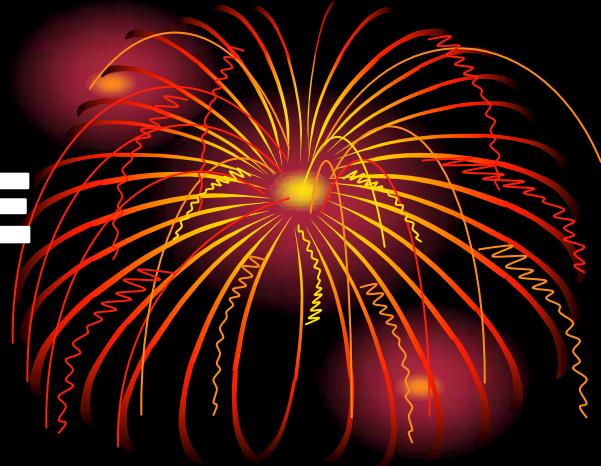
- **Centrifugalne sile uzrokuje separiranje pune krvi u različite komponente prema njihovoj specifičnoj težini**
- **Centrifugacija može biti intermitentna ili kontinuirana**



TEHNIKA MEMBRANSKE FILTRACIJE



TEHNIKA MEMBRANSKE FILTRACIJE



- **Membrane obično imaju pore veličine 0,2-0,6 µm, dovoljnim da dozvole prolazak plazme dok se ćelije zadržavaju**
- **One dozvoljavaju eliminaciju molekula širokog ranga molekularne težine do 2 miliona daltona**

TEHNIKA MEMBRANSKE FILTRACIJE



- **Membranski plazma separatori:**
 - **Plasmaflo od Asahi Medical Co.LTD., Japan**
 - **Plamax od Toray Industries, Japan**
 - **CPS-10, Baxter, USA**
 - **Plasmaflux, Fresenius Medical Care AG, Njemačka**
 - **Prisma TPE 2000, Hospal, Francuska**
- **Visoke filtracione performanse membrana, čak i pri niskom transmembranskom pritisku tokom tretmana, zahvaljujući:**
 - **povišenom hidrauličkom permeabilitetu i**
 - **efektivnoj površini membrane**

Karakteristike plazmaflux filtera (Fresenius)



plasmaFlux PSu 1S

plasmaFlux PSu 2S

Materijal membrane	polisulfon	polisulfon
Unutrašnji lumen/debljina zida (µm)	340/70	340/70
Efektivna površina (m ²)	0,3	0,6
Koeficijent propuštanja za molekule do 2x10 ⁶ d	~1	~1
Max. TMP (mmHg)	100	100
Volumen punjenja krvlju	36	70
Preporučeni protok krvi (ml/min)	40-150	80-250
Maksimalni protok filtrata	20% efektivnog krvnog protoka	
Metod sterilizacije	INLINE parom	INLINE parom

TEHNIKA MEMBRANSKE FILTRACIJE



- **Plazma se skuplja i vaga, uz infuzioni nadomještaj tečnosti u cilju održavanja intravaskularnog volumena**
- **Plazma može biti uklonjena u omjeru 15-50 ml/min (sa krvnim protokom od 100-200 ml/min), a prosječno vrijeme potrebno za membransku filtraciju je manje od 3 sata**
- **Potencijalni nedostaci membranske filtracije uključuju aktivaciju komplementa i leukocita na arteficijalnoj membrani i potrebu za velikim venskim kateterom u cilju dobivanja adekvatnog krvnog protoka**

ANTIKOAGULANCIJE



- **I centrifugalna i membranska plazmafereza zahtijeva antikoagulantnu terapiju u cilju preveniranja koagulacionih mehanizama u ekstrakorporalnoj cirkulaciji**
- **Najčešće korišteni antikoagulant za procedure centrifugacije je citrat**
- **Standardni nefrakcionirani heparin je najčešće korišteni antikoagulans za membransku plazmaferezu**

NADOMJESNA TERAPIJA

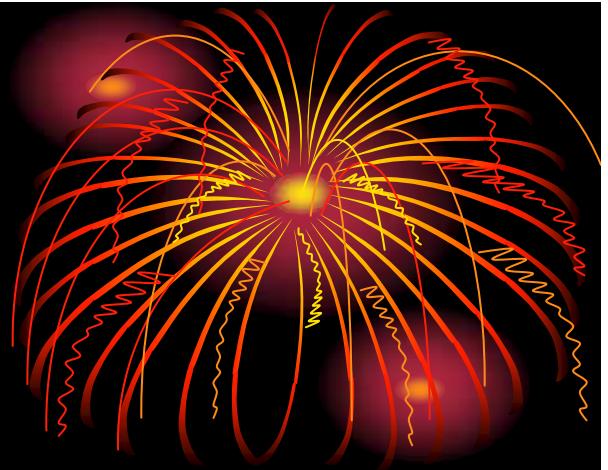


- **Tipična nadomjesna terapija:**
 - ✓ svježe smrznuta plazma
 - ✓ 5% albumini ili
 - ✓ drugi plazmatski derivati (npr. kriosupernatant)
 - ✓ kristaloidi (npr. 0,9% NaCl, Ringer lactat)
- **Albumini se obično više preferiraju od plazme zbog rizika od hipersenzitivnih reakcija i transmisije viralnih infekcija sa plazmom**

NADOMJESNA TERAPIJA



- **Tačan tip nadomjesne terapije se planira prema potrebama pacijenta**
- **Tako je plazma nadomjesna terapija izbora u:**
 - ✓ **pacijenata sa hemolitičko-uremičkim sindromom (HUS) – TTP (nadomještaj deficijentnog plazma faktora)**
 - ✓ **pacijenata sa rizikom od krvarenja**
 - ✓ **u onih koji zahtijevaju intenzivnu terapiju (npr. dnevne izmjene tokom nekoliko nedelja)**

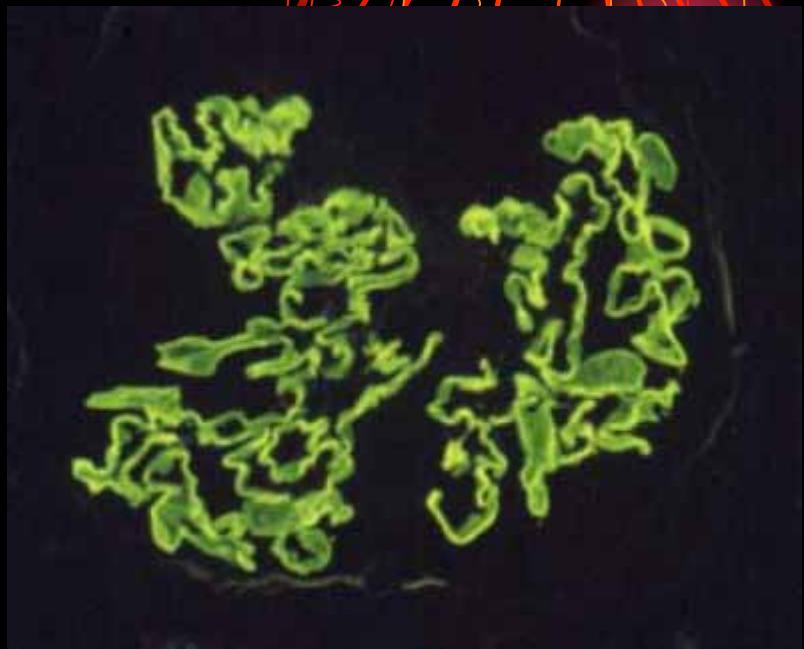


EFIKASNOST PLAZMAFEREZE U TRETMANU SPECIFIČNIH BUBREŽNIH BOLESTI

ANTI-GBM GLOMERULONEFRITIS



- Tipično se prezentira kao rapidno-progresivni GN (RPGN) bez ili sa pulmonalnim hemoragijama (Goodpasture syndrome)
- Cirkulirajuća anti-GBM antitijela (najčešće IgG klase) se detektiraju u više od 90% pacijenata
- Aktivnost bolesti korelira sa titrom cirkulirajućih antitijela



- Antitijela na glomerularnu bazalnu membranu u vidu linearnih depozita
- Nefritogeni antigen – nekolagenozni karboksi-terminalni dio molekule prokolagena tipa IV

ANTI-GBM GLOMERULONEFRITIS



- Prije 1975, više od 85% pacijenata tretiranih sa steroidima i citostaticima progrediralo je u terminalnu renalnu insuficijenciju
- Rezultati više od 20 nekontroliranih studija (oko 250 pacijenata) objavljenih tokom posljednjih 20 godina: preživljavanje veće od 80%, a očuvanje renalne funkcije veće od 45% kombiniranjem plazmafereze sa imunosupresivnim lijekovima

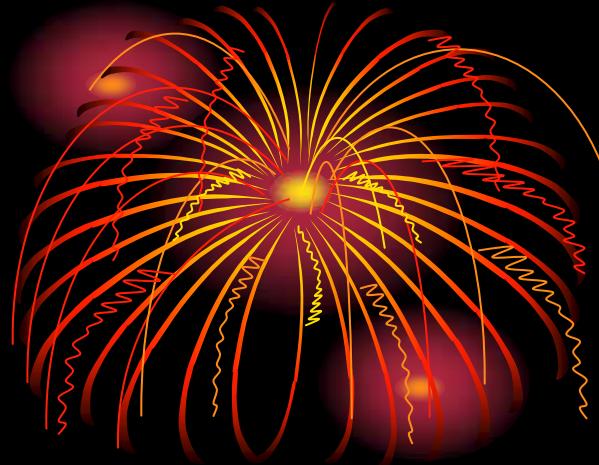
Couser WG. Am J Kidney Dis 1988;11:449-464

Macanovic M et al. Book of abstracts of 6th Annual meeting of European Society for Haemapheresis, 1988; 44

Kluth DC, Rees AJ. J Am Soc Nephrol 1999;10:2446-2453

Levy JB et al. Ann Intern Med 2001;134(11):1033-1042

ANTI-GBM GLOMERULONEFRITIS

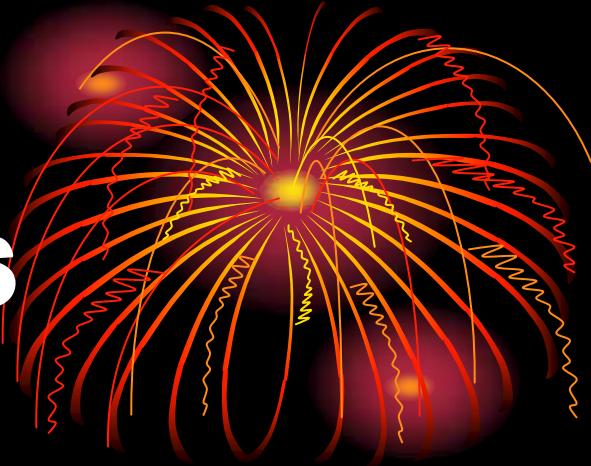


- **Nema prospektivnih randomiziranim kontroliranim studijama**
- **Samo dvije kontrolirane studije (17 i 20 pacijenata) su evaluirale efikasnost plazmafereze kao dodatka konvencionalnoj imunosupresivnoj terapiji u ovoj bolesti (brzi pad titra anti-GBM antitijela, niži serumski kreatinin nakon terapije i manja progresija u renalnu insuficijenciju)**

Johnson JP et al. Medicine 1985;64:219-227

Simpson IJ et al. Am J Nephrol 1982;29:1-8

ANTI-GBM GLOMERULONEFRITIS



- **Inicijalni tretman plazmaferezama dnevno tokom 14 dana, sa izmjenama 4 lit.**
- **Albumini kao nadomjesna terapija**
- **Odgovor na terapiju bi trebalo monitorirati mjerenjem diureze, serumskog kreatinina i nivoa anti-GBM antitijela u plazmi**

PAUCI-IMUNI RAPIDNO-PROGRESIVNI GN



- **Približno 40% pacijenata sa RPGN ima pauci imuni kreščend GN zbog Wegenerove granulomatoze, poliarteritis nodoze i „renalno-ograničeni“ pauci-imuni GN**
- **Većina ovih pacijenata ima antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA)**
- **Prognoza pauci-imunog RPGN je generalno slaba**
- **80% takvih pacijenata ulazi u terminalnu renalnu insuficijenciju bez terapije sa citostatskim lijekovima**

PAUCI-IMUNI RAPIDNO-PROGRESIVNI GN



- Pet randomiziranih kontroliranih studija je evaluiralo efikasnost plazmafereze kao dodatka imunosupresivnoj terapiji u pacijenata sa pauci-imunim RPGN
- U dvije randomizirane studije, u kojima su pacijenti primali imunosupresive sa ili bez plazmafereze, nisu nađene statistički signifikantne razlike među grupama u pogledu serumskog kreatinina, ili potrebe za dijalizom

Glockner WM et al. Clin Nephrol 1988;29:1-8
Cole E et al. Am J Kidney Dis 1992;20:261-269
- Ostale tri studije su pokazale korist u subgrupama pacijenata sa teškom bolesti

Pusey CD et al. Kidney Int 1991;40:757-763
Rifle G et al. Prog Clin Biol Res 1990;337:263-267
Mauri JM et al. Plasma Ther Transfus Technol 1985;6:587-591
- Nijedna studija nije objavila poboljšanje preživljavanja pacijenata

PAUCI-IMUNI RAPIDNO- PROGRESIVNI GN



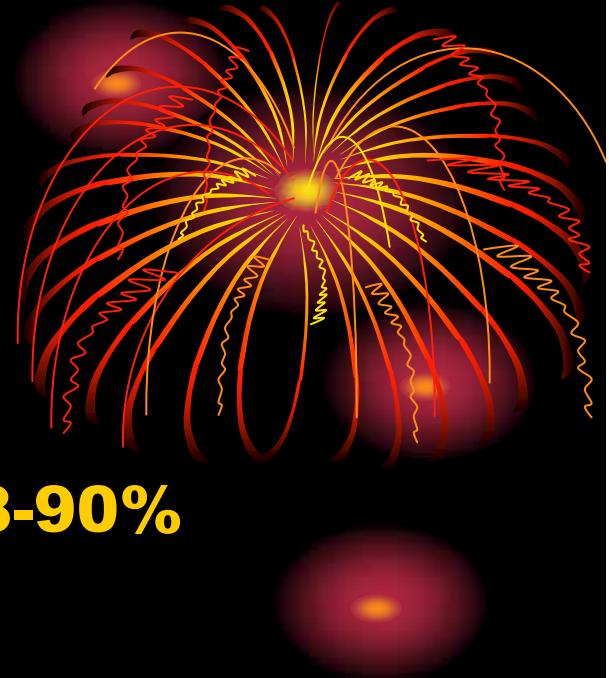
- **Plazmaferezu u ovoj bolesti treba rezervirati za ozbiljne slučajeve**
- **Provesti najmanje 4 sesije plazmafereze tokom prve sedmice imunosupresije**
- **Koristiti 4 lit. izmjene i albumine kao nadomjesnu terapiju**
- **Odgovor na terapiju treba monitorirati mjerenjem diureze, serumskog kreatinina i titra ANCA**

IMUNO-KOMPLEKSNI KREŠČEND GLOMERULONEFRITIS



- Većina pacijenata sa imunokompleksnim RPGN ima klinički ili patološki dokaz sistemske imunokompleksne bolesti (npr. SLE) ili ima specifičnu kategoriju primarnog GN (npr. IgA nefropatija)
- Plazmafereza je uglavnom primjenjivana u tretmanu luesa, krioglobulinemije i IgA nefropatije/Henoch-Schonlein purpure

LUPUS NEFRITIS



- LN se javlja kao komplikacija u 38-90% slučajeva SLE-a
- Cirkulirajuća autoantitijela i IK unutar glomerula igraju ključnu ulogu u patofiziologiji LN-a
- U pojedinačnim slučajevima i u nekontroliranim serijama slučajeva ukazana je korist od primjene plazmafereze u tretmanu teškog LN

LUPUS NEFRITIS



- **Međutim, rezultati multiplih prospektivnih randomiziranih kontroliranih studija ne podržavaju ulogu plazmafereze u tretmanu LN**

Lewis EJ et al. N Engl J Med 1992;326(21):1373-1379

Wallace DJ et al. J Clin Apheresis 1998;13:163-166

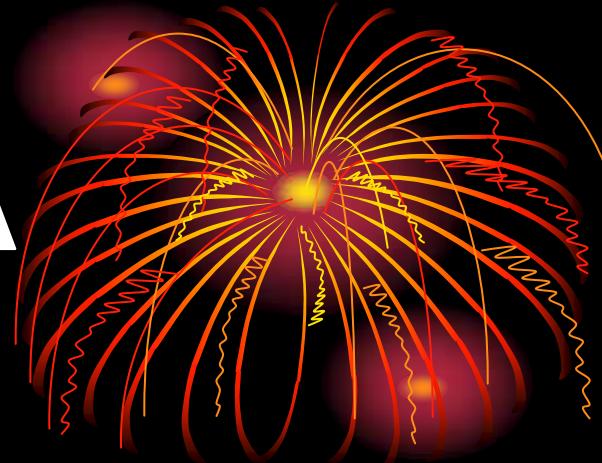
- **Postoji eksperimentalni i klinički dokaz da plazmafereza uzrokuje brzo uklanjanje CIC-a i anti-dsDNA antitijela, ali da ne utiče na renalnu funkciju, remisiju ili mortalitet**

KRIOGLOBULINEMIJA



- **Precipitacija krioglobulina unutar lumena glomerularnih kapilara (proliferativni ili membranoproliferativni GN sa varijabilnim, nekad rapidno progresivnim tokom)**
- **Plazmafereza se koristi više od 20 godina**
- **Nema prospektivnih randomiziranih kliničkih studija**
- **Nekontrolirane studije su pokazale da plazmafereza uzrokuje poboljšanje renalne funkcije u 55-87% pacijenata i poboljšanje preživljavanja (mortalitet oko 25% vs. oko 55% prema ranijim podacima)**

KRIOGLOBULINEMIJA



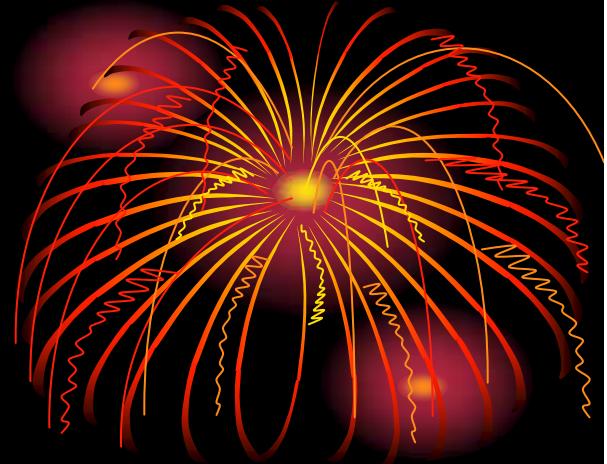
- **Korištenje plazmafereze trebalo bi biti ograničeno na pacijente sa akutnom aktivnom i teškom bolesti**
- **Kombinovati plazmaferezu sa konvencionalnom imunosupresijom**
- **Primjenjivati proceduru tri puta sedmično tokom 2 sedmice, koristeći 4 lit. izmjene i albumine kao nadoknadnu tečnost**

IgA NEFROPATIJA I HENOCH-SCHONLEIN PURPURA

- Vjerovatno predstavljaju spektar manifestacija iste bolesti
- Karakterizirane mezangijalnim depozitima IgA
- Iako je totalna serumska koncentracija IgA povećana u 33-55% pacijenata, nivo cirkulirajućeg IgA ne korelira sa težinom ili aktivnošću bolesti
- Iskustva sa plazmaferezom u tretmanu IgA nefropatije objavljena u svijetu, limitirana su približno na oko 60 pacijenata i uključuju prikaz slučajeva ili male nekontrolisane studije
- Ne postoje čvrsti dokazi o efikasnosti plazmafereze u tretmanu IgA nefropatije ili Henoch-Schonlein purpure zbog manjka adekvatnih konkurentnih studija, malog broja pacijenata i značajne varijabilnosti u režimu plazmafereze



HUS I TTP



- **HUS-TTP vjerovatno predstavlja spektar manifestacija iste bolesti, a karakterizirane su:**
 - ✓ **trombotičkom mikroangiopatijom**
 - ✓ **potrošnom trombocitopenijom**
 - ✓ **mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i**
 - ✓ **renalnom insuficijencijom**
- **Terapeutske izmjene plazme predložene su uglavnom za HUS-TTP u odraslih**

HUS I TTP



- **Korist od plazmafereze odnosi se na:**
 - ✓ **zamjenu deficijentnog plazma faktora sa antitrombotičnom ili fibrinolitičkom aktivnošću**
 - ✓ **uklanjanje cirkulirajućih toksina koji uzrokuju endotelijalno oštećenje i/ili**
 - ✓ **agregaciju trombocita i promptno formiranje mikrotromba**
- **Noviji dokazi sugeriraju da je deficit u proteazi koja cijepa von Willebrandov faktor uzrokovan antitijelima**
- **U takvih pacijenata, izmjena plazme sa svježe smrznutom plazmom uklanja inhibitorna antitijela i akumulirane von Willebrandove multimere uz nadomeštanje enzima**

HUS I TTP



- Prije uvođenja infuzije plazme i plazmafereze, bolest je progredirala rapidno i fatalno (93% mortalitet; 79% unutar 90 dana)

Amorosi EL, Ultmann JE. Medicine 1966;45:139-159

- Sa plazmaferezom, korištenjem svježe smrznute plazme, remisija je veća od 75%, a preživljavanje veće od 85%

Bosch T, Wendler T. Ther Apher 2001;5(3):182-185

HUS I TTP



- Postoje dokazi da plazma exchange poboljšava ishod bubrežne funkcije i mortalitet u odraslih pacijenata sa HUS-TTP
- Većina protokola plazmafereze uključuje dnevne izmjene plazme 7-14 dana, korištenjem 4 lit. izmjene i svježe smrznutu plazmu kao nadoknadnu tečnost

RENALNA INSUFICIJENCIJA UDRUŽENA SA MULTIPLIM MIJELOMOM



- Renalna insuficijencija nastaje kao komplikacija u 3-9% slučajeva multiplog mijeloma i čini prognozu lošijom
- Renalna insuficijencija može biti uzrokovana različitim faktorima, uključujući:
 - precipitaciju lakih lanaca unutar tubula
 - direktnu toksičnost lakih lanaca na epitel tubula
 - hiperkalcemiju
 - hiperurikemiju
 - amiloidozu
 - hiperviskoznost
 - infekcije i
 - hemoterapeutike

RENALNA INSUFICIJENCIJA UDRUŽENA SA MULTIPLIM MIJELOMOM



- Objavljene su dvije randomizirane kontrolirane studije o plazmaferezi kod multiplog mijeloma
- U studiji Johnson-a i sar. pacijenti su randomizirani na hemoterapiju i forsiranu diurezu sa ili bez plazmafereze – nađen samo mali i nesignifikantni popravak bubrežne funkcije uprkos sniženju koncentracije mijelomskog proteina u plazmi, bez postojanja razlike u preživljavanju između ove dvije grupe

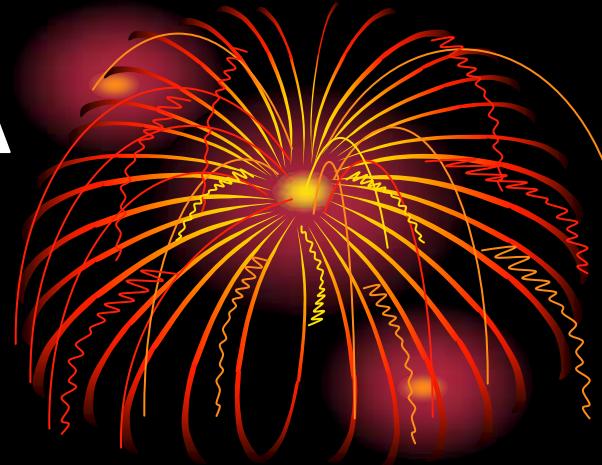
Johnson WJ et al. Arch Intern Med 1990;150:863-869

- Suprotno tome, Zucchelli s sar. randomizirao je pacijente da primaju steroide i ciklofosfamid sa ili bez plazmafereze, te je uočeno signifikantno poboljšanje u bubrežnoj funkciji i preživljavanje pacijenata

Zucchelli P et al. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984;30:36-39

- Slični rezultati su notirani u najmanje 3 druge nerandomizirane studije i serije slučajeva

RENALNA INSUFICIJENCIJA UDRUŽENA SA MULTIPLIM MIJELOMOM



- **Postoji dovoljno podataka koji opravdavaju upotrebu plazmafereze kao adjuvantne terapije u nekih pacijenata sa mijelomskom nefropatijom (Myeloma cast nephropathy)**
- **Najmanje 5 seansi plazmafereze bi trebalo provesti inicijalno, korištenjem 4 lit. izmjene i albuminsku soluciju kao nadomjesnu terapiju**

RENALNA TRANSPLANTACIJA



- **Približno 20% pacijenata koji čeka kadaveričnu transplantaciju ima visok titar prethodno formiranih citotoksičnih antitijela, koja ih čine veoma rizičnim za hiperakutnu ili akutnu alograft rejekciju**
- **U pokušaju rješenja ovog problema, plazmafereza i imunoadsorpcija su predlagane kao način uklanjanja citotoksičnih antitijela prije transplantacije**
- **U nekontroliranim studijama, plazmafereza signifikantno smanjuje titar antitijela, međutim ova korist je obično prolazna**

Frasca GM et al. Int J Artif Organs 1991;14:51-55

Hakim RM et al. Am J Kidney Dis 1990;16:423-431

RENALNA TRANSPLANTACIJA



- **Profilaktička plazmaferesa u cilju preveniranja rane humorale rejcije je takođe ispitivana u visoko senzitivnih pacijenata u neposrednom postoperativnom periodu**
- **Međutim, rezultati nisu pokazali veliki benefit nasuprot konvencionalnoj antirejekcionej profilaksi**

Reisaeter AV et al. Transplant Proc 1994;26:1758

RENALNA TRANSPLANTACIJA



- **Četiri randomizirane kontrolirane studije su bile provedene o efikasnosti plazmafereze u tretmanu biopsijom potvrđene akutne alograft rejekcije**
- **Blake i sar. su randomizirali 85 pacijenata da primaju konvencionalnu antirejekcionu terapiju sa ili bez plazmafereze (5-8 sesija) za tretman svih epizoda akutne rejekcije koje su se dešavale unutar prva 3 mjeseca poslije transplantacije - nije bilo statistički signifikantne razlike u 5-to godišnjem preživljavanju grafta**

Blake P et al. Prog Clin Biol Res 1990; 337:249-252

RENALNA TRANSPLANTACIJA



- **Tri male studije fokusirale su se na valjanost plazmafereze za tretman akutne rejekcije sa prominentnim vaskularnim oštećenjem posredovanim cirkulirajućim anti-endotelijalnim antitijelima**
- **Dvije od tih studija nisu našle signifikantne razlike u preživljavanju grafta**
Allen NH et al. Transplantation 1983;35:425-428
Kirubukaran MG et al. Transplantation 1981;32:164-165
- **Suma objavljenih podataka ne podržava upotrebu terapeutske plazmafereze u preveniranju ili tretmanu akutne rejekcije**

RENALNA TRANSPLANTACIJA



- Podaci o terapetskog plazmaferezi u hronicnoj rejekciji renalnog grafta su limitirani na nekoliko nekontroliranih serija, a rezultati su razočaravajući
- Nekoliko nekontroliranih studija je sugeriralo značaj plazmafereze u prevenciji i tretmanu rekurentnih glomerularnih bolesti, posebno primarne fokalne segmentalne glomeruloskleroze, poslije transplantacije
- Dental i sar. su pacijente sa rekurentnim NS tretirali sa plazma imunoadsorbcijom korištenjem proteina A i registrovali su prolazni pad proteinurije
Dantal J et al. N Engl J Med 1994;330:7-14
- Zbog insuficijentnih podataka plazmafereza se ne preporučuje u tretmanu rekurentnih glomerularnih bolesti

KOMPLIKACIJE PLAZMAFEREZE



- **Sveukupna incidenca nežljenih reakcija objavljenih u literaturi varira od 1,6-25%, sa teškim reakcijama u 0,5-3,1%**
- **Najčešće komplikacije se odnose na:**
 - **vaskularni pristup - hematomy, pneumotoraks i infekcije katetera u 0,02-4% tretmana**
 - **ili sastav nadomjesne tekućine:**
 - **anafilaktoidne reakcije na svježe smrznutu plazmu**
 - **koagulopatije izazvane neadekvatnom nadoknadom (zamjenom) faktora koagulacije**
 - **transmisije virusnog hepatitisa i drugih infekcija**
 - **simptomatska hipokalcemija u 1,5-9% tretmana rezultira iz infuzije citrata (bilo kao tretmanskog antikoagulanta ili u svježe smrznutoj plazmi)**
 - **hipotenzivne epizode javljaju se u 0,4-4% pacijenata**
 - **Ponavljane plazmaferese djeluju imunosupresivno i povećavaju rizik od infekcije u pacijenata koji primaju imunosupresivne lijekove**

ZAKLJUČAK



- **Klinička efikasnost plazmafereze u mnogim renalnim stanjima je još uvijek kontraverzna**
- **Plazmafereza je koristan dodatak konvencionalnoj terapiji u tretmanu anti-GBM nefritisa, teških formi pauci-imunog RPGN i HUS-TTP**
- **Objavljeni podaci takođe sugeriraju moguću korist od plazmafereze u pacijenata sa myeloma cast nephropathy i cryoglobulinemija-om, ali su podaci insuficijentni u preporučavanju ove metode u tretmanu navedenih bolesti**
- **Podaci iz kontroliranih studija ne podržavaju ulogu plazmafereze u imuno-kompleksnom RPGN, kao što su LN i akutna alograft rejkcija**
- **U boljem definiranju valjanosti plazmafereze za tretman renalnih bolesti potrebno je više aplikabilnih prospektivnih randomiziranih kontroliranih studija**