

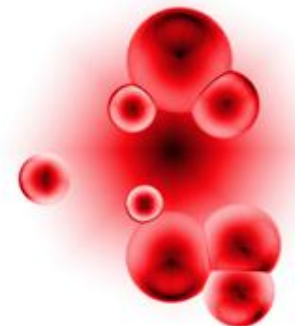
دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی گیلان



Plasma Exchange side effect

دکتر سیروس غریب

تیر ۱۴۰۰



به نام خدایی که

آفرید جهان را، انسان را، عقل را،

علم و معرفت را

Indications for Therapeutic Plasma Exchange (American Society for Apheresis) ¹

Neurological

- Acute Guillain–Barré syndrome
 - Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
 - Myasthenia gravis
 - Polyneuropathy associated with paraproteinaemias
 - Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection
-

Haematological

- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Atypical haemolytic uraemic syndrome (autoantibody to factor H)
- Hyperviscosity syndromes (paraproteinaemias)
- Severe/symptomatic cryoglobulinaemia

Indications for Therapeutic Plasma Exchange (American Society for Apheresis)¹

Renal

- Goodpasture's syndrome (anti-glomerular basement membrane antibodies)
 - Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis
 - Recurrent focal segmental glomerular sclerosis
 - Antibody-mediated renal transplant rejection
-

Metabolic

- Familial hypercholesterolaemia (homozygous)
- Fulminant Wilson's disease

Therapeutic Plasma Exchange

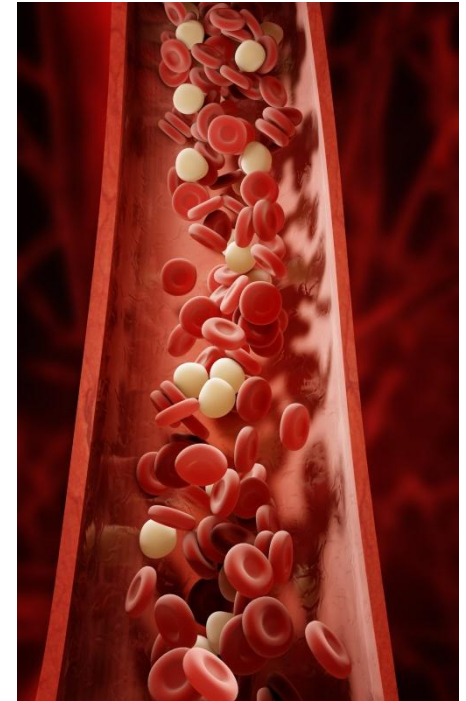
Therapeutic Plasma Exchange (TPE) has been increasingly used over the past decade as a first-line and lifesaving treatment for various conditions classified by the American Society for Apheresis (ASFA).

To date, the degree to which utilization of TPE in paediatrics mirrors recommendations is unknown².

Plasmapheresis and Therapeutic Plasma Exchange

In common usage, the terms therapeutic plasma exchange and plasmapheresis are used interchangeably.

The two procedures are clinically different...



Therapeutic Plasma Exchange

This procedure is where a large volume of plasma is removed from a patient.

The volume removed is such that if it were not replaced, significant hypovolemia resulting in vasomotor collapse would occur.

As a result, the removed plasma must be replaced with some form of replacement fluid.

Plasmapheresis

Plasmapheresis removes a smaller amount of plasma, typically less than 15% of the patient's blood volume.

Many treatments involve a process of cleaning of the patients' own plasma and its return.

This therapy does not always require replacement of the removed plasma.

Plasma Filters

- Whilst plasma components such as albumin, electrolytes and enzymes are able to pass through the pores in the fibre wall, the pore size is designed to prevent the red cells being filtered.
- Pore widths:
 - HF filters = 30 microns
 - TPE filter = 50 microns
- MPS filter fibre cut-off is 980 000 Daltons
 - Albumin 69 000 Daltons
 - Immunoglobulin A 150 000 Daltons
 - Immunoglobulin G 180 000 Daltons
 - Immunoglobulin M 900 000 Daltons



Common Replacement Fluids for Therapeutic Plasma Exchange³



Fresh Frozen Plasma (FFP)

- **Fresh Frozen Plasma** refers to the fluid portion of donor blood, separated and frozen at -18°C (0°F) within eight hours of collection⁴.
- **Pros:**
 - Iso-oncotic
 - Replaces clotting factors, immunoglobulins and other plasma proteins
- **Cons:**
 - High risk of reaction or infection
 - Provides citrate which may result in hypocalcemia
 - Needs to be blood type compatible
 - Expensive

Albumin 5%

- Albumin (Human) 5% is a sterile, liquid preparation of albumin derived from large pools of human plasma, typically provided by approved blood transfusion services⁵.

- **Pros:**
 - Colloid which is iso-oncotic so therefore will remain in intravascular space
 - Very low infection and allergenic risk

- **Cons:**
 - Doesn't replace clotting factors
 - There have been periodic shortages



Access is still KING:

Adequate venous access, with good flow and return, is required for Therapeutic Plasma Exchange (TPE). Both central or peripheral vascular access can be used.

Peripheral Access⁶

A wide bore peripheral catheter is inserted in either the antecubital or femoral vein.

PROS:

- Less invasive
- Faster to place
- Less risk of line sepsis

CONS:

- Patient must have good veins with reasonable muscle tone to maintain blood flow
- Lines sit in positional spots so the patient must be able to cooperate in remaining still for the procedure

Central Access⁷

Double lumen central access normally placed in the SVC via femoral, subclavian and internal jugular vein access.

PROS:

- Able to cope with high flow rates and patient movement
- Staggered ports which minimize recirculation

CONS:

- Invasive procedure for insertion
- High risk of line related sepsis
- Complications associated with insertion such as pneumothorax, arterial puncture and bleeding

Possible mechanisms of action of plasmapheresis

Mechanism	Example of diseases
<i>Removal of circulating pathologic factors</i>	
Antibodies	Antiglomerular basement membrane disease
Immune complexes	Lupus nephritis
Cryoglobulin	Cryoglobulinemia
Myeloma protein	Myeloma cast nephropathy
Prothorombotic factors	Hemolytic uremic syndrome / thrombotic thrombocytopenic purpura

Possible mechanisms of action of plasmapheresis

Mechanism

Example of diseases

Replacement of deficient plasma factors

Antithrombotic or fibrinolytic factor

HUS/TTP

Effects on the immune system

Removal of complement products

Lupus nephritis

Effect on immune regulation

Transplantation

Improvement in reticuloendothelial function

Cryoglobulinemia

Simply:

Estimated plasma volume (in ml) =

T. Blood volume x (1 - Hematocrit)

T. Blood volume (in ml)=	Female	69 X weight (kg)
	Male	70 X weight (kg)

For example:

Male patient , 70 kg , Hematocrit 20%

T. Blood volume (in ml)= 70 X 70 = 4900 ML

Estimated plasma volume (in ml) =

T. Blood volume x (1 - Hematocrit)

$$4900 \times (1 - 0.20) = 3920 \text{ ML}$$

complication

- HYPOTENSION
- TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY
- CITRATE-INDUCED HYPOCALCEMIA
- CITRATE-INDUCED METABOLIC ALKALOSIS
- COAGULATION ABNORMALITIES
- INFECTION
- VIRAL TRANSMISSION BY PLASMA
- ANAPHYLACTIC REACTIONS TO PLASMA
- HYPOKALEMIA
- PROBLEMS WITH VASCULAR CATHETERS

MORTALITY: 0.03 % to 0.05 %, Respiratory or Cardiac complications were most common.

complication

Therapeutic plasmapheresis (TPE): adverse effects

Common Adverse Symptoms in Therapeutic Plasma Exchange		
Type	Symptoms	Percentage
Hypocalcemia ("Citrate toxicity")	Parasthesias, Nausea/Vomiting, Lightheadedness, Twitching	1.5–9.0
Hypovolemia	Hypotension, Muscle cramps, Headaches	0.3–5.0
Anaphylactoid	Urticaria, Rigors	0.7–12

complication

Therapeutic plasmapheresis (TPE): adverse effects

Rare Complications of Therapeutic Plasma Exchange

Type	Symptoms
Cardiac	Myocardial ischemia / infarction / shock / arrhythmia
Pulmonary	Respiratory arrest/pulmonary edema Pulmonary embolism
Hematologic	Thrombosis/bleeding
Infectious	Hepatitis
Neurologic	Seizure CNS ischemia
Pyrogenic	Hyperthermia

Complication of plasmapheresis

Related to vascular access:

- Hematoma
- Pneumothorax
- Retroperitoneal bleed

Related to the procedure

- Hypotension from externalization of blood in the extracorporeal circuit.
- Hypotension due to decrease intravascular oncotic pressure.
- Bleeding from reduction in plasma levels of coagulation factors
- Edema formation due to decrease intravascular oncotic pressure
- Loss of cellular elements (platelets)
- Hypersensitivity reactions

Complication of plasmapheresis

Related to anticoagulation:

- Bleeding, especially with heparin
- Hypocalcemic symptoms (with citrate)
- Arrhythmias
- Hypotension
- Numbness and tingling of extremities
- Metabolic alkalosis from citrate

خطرات و عوارض پلاسما فرز

- ممکن است بیمار نسبت به پلاسمای اهدا شده واکنش آلرژیک نشان دهد، اما تجویز چندین دارو می تواند خطر بروز واکنش آلرژیک را کاهش دهد. پزشک ممکن است این داروها را پیش از عمل توصیه نماید.
- در طی اهدای پلاسما ، پلاسما از نظر وجود باکتری یا بیماری های دیگر بررسی می شود. خطر ابتلا به بیماری از طریق فرآیند اهدای پلاسما بسیار پایین است.

خطرات و عوارض پلاسما فرز

- تعویض پلاسما می‌تواند تعادل مایعات بدن را برای مدت کوتاهی تغییر دهد. در طی پلاسمافرز یا بعد از انجام آن، ممکن است فرد احساس تنگی نفس و یا سرد بودن دست و پاها را داشته باشد. در این صورت، متخصص ممکن است روند کار را متوقف کند تا به فرد فرصت لازم برای بهبودی داده شود.

خطرات و عوارض پلاسما فرز

- از سایر عوارض تعویض پلاسما همچنین می‌توان به کاهش موقتی فشار خون و در موارد نادر شوک اشاره کرد.
- پلاسما فرز می‌تواند ایمنی بدن را کاهش دهد. این کاهش در ایمنی معمولاً موقتی است. اما ممکن است برای مدتی فرد اهدا کننده نسبت به بیماری‌ها آسیب پذیر باشد. شستن مرتب دست‌ها و اجتناب از قرار گرفتن در اطراف هر کسی که بیمار است، در این مدت ضروریست.

خطرات و عوارض پلاسما فرز

- در بررسی که بر روی ۱۵۰۰۰ مورد درمان با پلاسما فرز انجام شده عوارض ناشی از پلاسما فرز در موارد جایگزینی با FFP بیست در صد در حالی که با آلبومین ۴/۱ در صد گزارش شده. مهمترین این عوارض پاراستزی ناشی از هیپوکلسمی در اثر سیتрат موجود در FFP میباشد. سیترات با کلسیم آزاد باند شده و بدون کاهش سطح توتال کلسیم باعث بروز علائم هیپوکلسمی میشود. جهت کاهش ریسک هیپوکلسمی تجویز کلسیم بصورت خوراکی یا وریدی توصیه میشود همچنین کرامپ عضلانی و کهیر بطور شایع دیده میشود.

خطرات و عوارض پلاسما فرز (هیپوتانسیون)

- بروز تنگی نفس و دیسترس تنفسی در حین انجام پلاسما فرز معمولاً به علت افزایش حجم داخل عروقی ایجاد میشود ولی بروز آمبولیهای وسیع ریوی در مواردی که خون تزریقی به شکل مناسب آنتی کواگوله نشده باشد نیز ممکن است دیده شود.

خطرات و عوارض پلاسما فرز (تنگی نفس)

- معمولاً در اثر کم شده حجم داخل عروقی اتفاق میافتد. مقدار خونی که در خارج بدن جهت پلاسما فرز میباشد در روشهای متناوب بیشتر است. توصیه میشود مواد جایگزین بصورت میلی لیتر به ازای میلی لیتر جایگزین شود تا از کم شدن حجم داخل عروقی اجتناب شود. در صورتی که افت فشار خون همراه با کاهش ضربان قلب، تعریق باشد میتواند ناشی از شوک وازوواگال باشد.

خطرات و عوارض پلاسما فرز (آلکالوز متابولیک)

- ممکن است در مواقعی که از FFP استفاده میشود و در حضور نارسایی کلیه، سیتрат تبدیل شده به بیکربنات دفع نشود و باعث ایجاد آلکالوز متابولیک شود.

اختلالات انعقادی و خونریزی

- بخصوص در مواقعی که از آلبومین استفاده میشود، بدلیل برداشت فاکتورهای انعقادی اتفاق میافتد بطوری که بلافاصله بعد از تعویض یک حجم پلاسما زمان PT حدود ۳۰ در صد و PTT دو برابر میشود که البته پارامترهای فوق بعد از ۴ ساعت مجدداً طبیعی میشود. لذا توصیه میشود از انجام اقداماتی مانند خارج کردن کاتتر بلافاصله بعد از اتمام پلاسمافرز اجتناب شود. همچنین توصیه میشود بعد از ۲-۳ جلسه پلاسمافرز پارامترهای انعقادی بصورت روزانه و یا قبل از هر جلسه پلاسمافرز کنترل شوند.

Complications – 3

Dilutional coagulopathy, when albumin is used.

	Pre	Post 1.3 Plasma Volume Exchange
PT	14.2 sec	26.7 sec
PTT	29.9 sec	64.9 sec
Fibrinogen	159 mg/dL	55 mg/dL

هیپوکالمی

- جایگزینی با البومین منجر به کاهش پتاسیم خون در حد ۲۵٪ بعد از یک جلسه پلاسمافرز میشود که با جایگزین کردن آن در مایع جایگزین میتوان خطر آنرا کاهش داد.

تغییر در متابولیسم و سطح خونی داروها

- هر چه یک دارو بیشتر به پروتئینهای پلاسما باند باشد و محدود به پلاسما باشد، بیشتر توسط پلاسمافرز برداشت میشود. از میان داروهایی که بخصوص همراه با پلاسمافرز استفاده میشوند، تغییر زیادی در سطح خونی پردنیزولون ایجاد نمی شود ولی آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید برداشت میشوند. به همین دلیل توصیه میشود کلیه داروها بعد از اتمام جلسه پلاسمافرز در هر روز داده شود.

تغییر در متابولیسم و سطح خونی داروها

- استفاده از داروهای مهار کننده مبدل آنژیوتانسین ACEI در روزهای انجام پلاسمافرز خطر هیپوتانسیون، فلاشینگ، کرامپهای شکمی را افزایش میدهند بطوری که در مطالعاتی که بر روی ۲۹۹ بیمار تحت پلاسمافرز انجام گرفت، این علائم در هر ۱۴ بیماری که از این داروها استفاده میکردند دیده شد در حالی که فقط در ۷ درصد افرادی که ACEI استفاده نکرده بودند مشاهده شد. احتمال بروز این علائم در صورتی که بیماران دارو را با فاصله ۲۴ تا ۳۰ ساعت از انجام پلاسمافرز مصرف کرده بیشتر میشود.

مورتالیتی

- میزان مورتالیتی گزارش شده در ح ۳-۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰ میباشد (۰.۳/۰-۰.۵/۰). بیشترین علت مرگ ناشی از اتفاقات قلبی عروقی بوده است. میزان بروز آریتمیهای قلبی در صورت استفاده از FFP بعلت هیپوکلسمی ناشی از سیترات بیشتر بوده است. آنافیلاکسی، عوارض عروقی، هپاتیت، سپسیس و ترومبوز سایر علل مرگ را تشکیل میدهند.

Complication of plasmapheresis

Related to vascular access

- Hematoma
- Pneumothorax
- Retroperitoneal bleed

Related to the procedure

- Hypotension from externalization of blood in the extracorporeal circuit
- Hypotension due to decreased intravascular oncotic pressure
- Bleeding from reduction in plasma levels of coagulation factors
- Edema formation due to decreased intravascular oncotic pressure
- Loss of cellular elements (platelets)
- Hypersensitivity reactions

Related to anticoagulation

- Bleeding, especially with heparin
- Hypocalcemic symptoms (with citrate)
 - Arrhythmias
 - Hypotension
 - Numbness and tingling of extremities
- Metabolic alkalosis from citrate

تمهیدات لازم جهت کاهش خطر عوارض پلاسمافرز

<i>Complication</i>	<i>Management</i>
Hypocalcemia	Prophylactic infusion of 10% CaCl_2 during treatment.
Hemorrhage	Two units of fresh frozen plasma at the end of the session.
Thrombocytopenia	Consider membrane plasma separation.
Volume-related hypotension	Consider continuous-flow separation with matched input and output.
Infection post apheresis	Infusion of intravenous immunoglobulin (100–400 mg/kg)
Hypokalemia	Ensure a potassium concentration of 4 mmol/L in the replacement solution.
Membrane biocompatibility	Change membrane or consider centrifugal method of plasma separation.
Hypothermia	Warm replacement fluids.
ACE inhibitors	Discontinue ACE inhibitor therapy 24–48 hr before treatments.
Sensitivity to replacement fluids	Consider diagnostic evaluation (anti-IgA antibody, anti-ethylene oxide antibody, anti-human serum albumin antibody, endotoxin assay, and bacterial cultures of replacement fluid, etc.). Consider using starch-based fluids. Premedication regimen for sensitized individuals: (a) prednisone 50 mg orally 13 hr, 7 hr, and 1 hr before treatment; (b) diphenhydramine 50 mg orally 1 hr before treatment; and (c) ephedrine 25 mg orally 1 hr before treatment.

با سپاس از توجه شما