

Fresenius Medical Care
multiFiltratePRO ile

FİLTRASYON İLE PLAZMA DEĞİŞİMİ LİPİD AFEREZ

DENEYİMLER

YASİN YILDIRIM

A.Ü.T.F. Terapötik Aferez Merkezi

FİLTASYON İLE PLAZMA DEĞİŞİMİ

Kan, plazma filtresi kullanılarak ([plasmaFlux](#)) plazma ve kan hücrelerine ayrılır. Patojenik maddeleri içeren plazma uzaklaştırılır ve yerine albümin solüsyonu ya da taze donmuş plazma gibi replasman sıvısı verilmesi işlemidir.

AFEREZ YÖNTEMLERİ

Otomatik
Yöntemler

Manuel
Yöntemler

SANTRİFÜGASYON



Aralıklı
Akım



Devamlı
Akım

FİLTRASYON



Kaskad
Filtrasyon



Double
Filtrasyon

ADSORBSİYON



Tam Kan
Adsorbsiyonu



Plazma
Adsorbsiyonu

multiFiltratePRO Tedavi Sistemi

Cihaz



Fig. 2: multiFiltratePRO machine FC50



Set



Filtre



sıvı içermeyen plazma filtresi, membran, immüoglobulinler (f.e. IgM, IgG) ve lipoproteinler (f.e. LDL, Albumin) gibi plazma proteinleri dahil, maddelerin (molekül ağırlığı 2.000 kDa'ya kadar) geçmesini sağlar.

Solüsyon



TDP
veya
Albumin



RESEARCH ARTICLE

Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange

Muzaffer Keklik¹  | Serhat Çelik¹  | Esra Yıldızhan²

¹Department of Hematology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

²Department of Hematology, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

Correspondence

Serhat Çelik, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Melikgazi, Kayseri, Turkey.

Email: serhatcelikmd@gmail.com

Abstract

Background: Therapeutic plasma exchange (TPE) is a technique in which plasma is separated from the rest of the blood in an extracorporeal system and exchanged with appropriate fluids. Two main methods are used in the TPE process: membrane filtration (mTPE) and centrifuge-based (cTPE) TPE. We aimed to compare the efficacy of these methods and their effects on hemostatic parameters.

Methods: A total of 88 TPE procedures performed on 51 patients were evaluated retrospectively. Hemostatic parameters, such as pre- and postoperative complete blood count, fibrinogen, and D-dimer levels were evaluated, as well as data recorded during the TPE application, such as preparation time, operation time, and plasma removal efficiency (PRE). The Fresenius multiFiltrate, software version 5.3 device was used for the mTPE procedure and the Spectra Optia device was used for cTPE.

Results: While both modalities removed similar amounts of plasma, the total time to perform the cTPE treatment was significantly lower than the mTPE (107 [66-191] min vs 116.5 [80-181] min, respectively) ($P = .026$). At the PRE rate, the mTPE procedure was as effective as cTPE ($86.8\% \pm 16.3$ vs $85.15\% \pm 17.63$ respectively, $P = .64$). The difference was not statistically significant, and this is the highest rate of PRE reported about the mTPE procedure in the literature.

RESEARCH ARTICLE

Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange

Muzaffer Keklik¹  | Serhat Çelik¹  | Esra Yıldızhan²

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

Parameter	Membrane TPE (n = 38)	Centrifugal TPE (n = 50)	P
Age (years) ^a	47 (18–71)	47 (18–76)	.23
Gender (n, %)			.96
Female	23 (60.5)	30 (60)	
Male	15 (39.5)	20 (40)	
BMI (kg/m ²) ^a	26.5 (16.7–36.5)	25.7 (17.6–33.8)	.06
Vascular Access (n, %)			.08
Central venous catheter	26 (68.4)	25 (50)	
Peripheral blood	12 (31.6)	25 (50)	
Underlying disease (n, %)			.42
Neurological disorder	30 (78.9)	42 (84)	
Myasthenia gravis	5 (13.1)	2 (4)	
Multiple sclerosis	13 (34.2)	20 (40)	
Guillain Barre	12 (31.5)	10 (20)	
Polyneuropathy	—	10 (20)	
TTP	3 (7.9)	7 (14)	
Nephrotic syndrome	2 (5.3)	—	
Thyrotoxicosis	3 (7.9)	1 (2)	

Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange

Muzaffer Keklik¹  | Serhat Çelik¹  | Esra Yıldızhan²

TABLE 2 TPE procedures and outcomes

Parameter	Membrane TPE (n = 38)	Centrifugal TPE (n = 50)	P
Replacement fluid type (n, %)			.99
Fresh frozen plasma	22 (57.9)	29 (58)	
Albumin	16 (42.1)	21 (42)	
TBV (L) ^a	4.8 (2.76-8.54)	4.94 (2.88-7.35)	.97
TPV (L) ^b	2.904 ± 756	2.940 ± 756	.81
Setup time (min) ^a	7 (6-8)	5 (4-6)	<.001*
Priming time (min) ^a	15.5 (14-16)	6 (6-7)	<.001*
Preparation time (min) ^a	23 (21-24)	11 (10-13)	<.001*
Procedure time (min) ^a	94.5 (56-159)	96 (55-180)	.92
Total time (min) ^a	116.5 (80-181)	107 (66-191)	.026*
Removed plasma volume (ml) ^b	2941 ± 639.08	2943 ± 702.46	.98
Time to remove 1 L of plasma (L/min) ^a	33.08 (25.9-50)	36.05 (17.15-72.49)	.32
PRE (%) ^b	86.8 ± 16.3	85.15 ± 17.63	.64

TABLE 3 Laboratory values before and after mTPE and cTPE

Parameter	Membrane TPE			Centrifugal TPE		
	Before	After	<i>P</i>	Before	After	<i>P</i>
WBC($10^3/\mu\text{L}$) ^a	11.7 (4.2-32.1)	12.5 (4.7-30.5)	0.28	8.4 (1.5-18.7)	9.1 (1.5-22.4)	.03
Hb (g/dL) ^b	13 $\pm$ 2.2	12.9 $\pm$ 2.2	0.67	12.1 (8-17.7)	12 (8-16.2)	.61
PLT($10^3/\mu\text{L}$) ^a	244.4 (129-437)	251.6 (125-437)	0.64	214.3 $\pm$ 89.1	215.5 $\pm$ 85.6	.86
RBC($10^6/\mu\text{L}$) ^b	4.52 $\pm$ 0.7	4.49 $\pm$ 0.8	0.64	4.29 $\pm$ 0.8	4.27 $\pm$ 0.7	.64
Hematocrit(%) ^b	39.42 $\pm$ 6.2	39.15 $\pm$ 6.6	0.6	37 $\pm$ 5.9	36.76 $\pm$ 5.6	.65
PT(sn) ^a	11.33 (9.5-14.6)	11.25 (9.5-13.2)	0.48	11.61 (9.7-14.1)	11.59 (10.4-14.6)	.95
aPTT(sn) ^a	24 (19.6-37.9)	23.8 (19.6-39.6)	0.74	24.2 (18.5-31.3)	23.9 (19.2-37.9)	.08
Fibrinogen(mg/dL) ^a	247.3 (55.1-805)	241.9 (68-768)	1.0	237.4 (85.1-768)	217.8 (84.2-805)	.18
D-dimer ($\mu\text{g/L}$) ^a	1687 (199-8660)	1840 (190-9720)	0.06	1256.6 (190-11 730)	2277.6 (190-53 570)	.32

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; RBC, red blood cell; PT, prothrombin time; WBC, white blood cells.

^aMedian(range).

^bMean $\pm$ SD.

TABLE 4 Removal efficiencies in mTPE and cTPE

Parameter (%)	Membrane TPE	Centrifugal TPE	<i>P</i>
WBC ($10^3/\mu\text{L}$) ^a	−2.63 ([−92.13] to 38.27)	−7.82 ([−101.66] to 66.45)	.47
Hb (g/dL) ^b	0.33 $\pm$ 8.0	0 ([−46.25] to 31.62)	.86
PLT ($10^3/\mu\text{L}$) ^a	1.03 ([−122.5] to 39.6)	3.57 ([−92.9] to 55.4)	.45
RBC ($10^6/\mu\text{L}$) ^b	0.43 $\pm$ 8.96	1.66 ([−51.2] to 33.3)	.96
Hematocrit (%) ^b	0.48 $\pm$ 8.31	0.28 ([−54.3] to 32.2)	.72
PT (sn) ^b	0.69 $\pm$ 6.12	−0.52 $\pm$ 6.71	.63
aPTT ^b	1.12 $\pm$ 10.71	3.44 ([−51.6] to 21.7)	.42
Fibrinogen (mg/dL) ^a	−1.55 ([−146] to 70.5)	6.04 ([−138.5] to 65.6)	.37
D-dimer ($\mu\text{g/L}$) ^a	−2.17 ([−659] to 73.6)	0 ([−1979] to 92)	.32

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; Hb, Hemoglobin; PLT, platelet; PT, prothrombin time; RBC, red blood cell; WBC, white blood cells.

^aMedian(range).

AMAÇ

Terapötik plazma değişimi (TPE), plazmanın ekstrakorporeal bir sistemde kanın geri kalanından ayrıldığı ve uygun sıvılarla değiştirildiği bir tekniktir. TPE sürecinde iki ana yöntem kullanılır: membran filtrasyonu (mTPE) ve santrifüj tabanlı (cTPE) TPE. Bu yöntemlerin etkinliğini ve hemostatik parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

51 hastada gerçekleştirilen toplam 88 TPE prosedürü retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası tam kan sayımı, fibrinojen ve D-dimer seviyeleri gibi hemostatik parametreler ve hazırlık süresi, operasyon süresi ve plazma çıkarma verimliliği (PRE) gibi TPE uygulaması sırasında kaydedilen veriler değerlendirildi. mTPE prosedürü için Fresenius multiFiltrate, yazılım sürümü 5.3 cihazı ve cTPE için Spectra Optia cihazı kullanıldı.

SONUÇLAR

Her iki yöntem de benzer miktarda plazmayı temizlese de, cTPE tedavisini gerçekleştirmek için gereken toplam süre mTPE'den önemli ölçüde daha düşüktü (sırasıyla 107 [66-191] dakikaya karşılık 116,5 [80-181] dakika) ($P = .026$). PRE oranında, mTPE prosedürü cTPE kadar etkiliydi ($86,8 \pm 16,3$ 'e karşılık sırasıyla $85,15 \pm 17,63$, $P = .64$). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve bu, literatürde mTPE prosedürü hakkında bildirilen en yüksek PRE oranıdır.

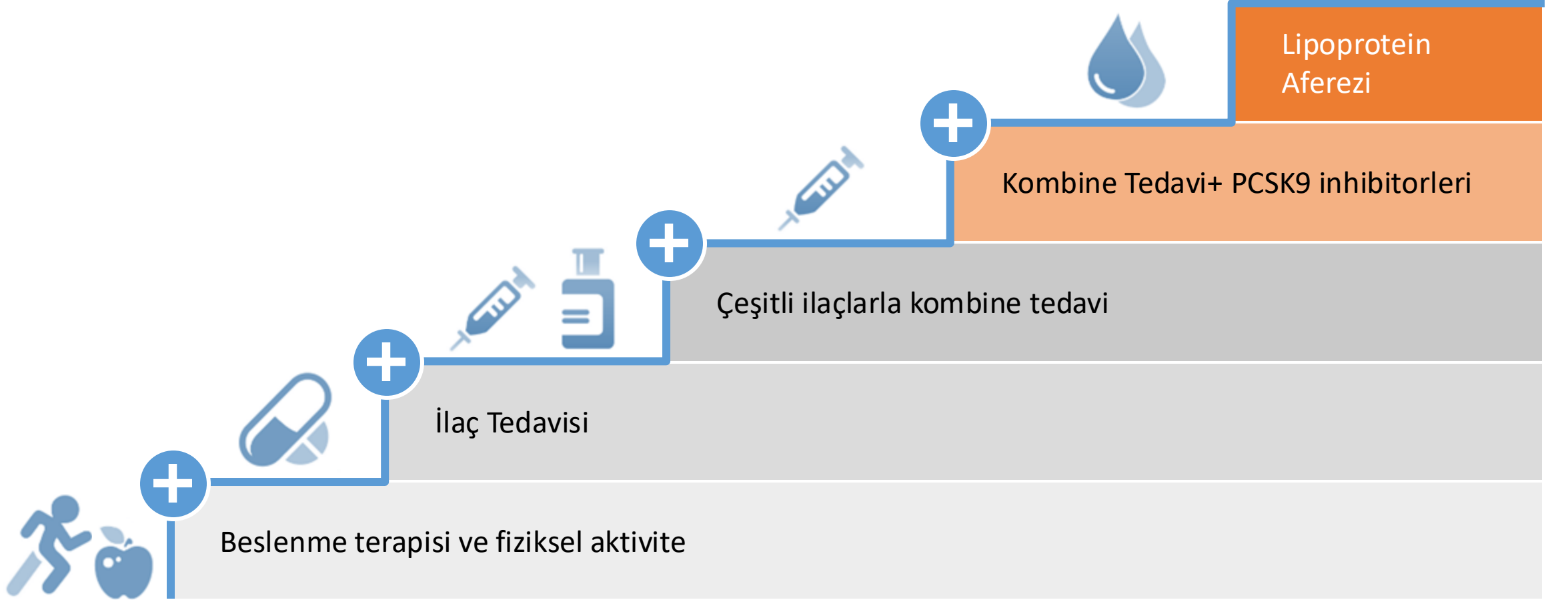
Fresenius ve Spectra'yı mTPE ve cTPE açısından doğrudan karşılaştıran ilk çalışmadır. PRE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, mTPE'nin tedavi süresi cTPE tedavi süresinden önemli ölçüde daha uzundu.

LİPİD AFEREZ

- Dali ve Monet

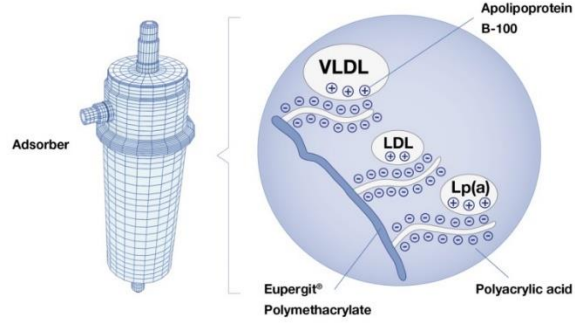
Diğer tüm seçenekler de başarısız olursa aferezi işaret eder

HIPERKOLESTEROLEMI İÇİN TEDAVİ ADIMLARI



DALI

Binding principle of LDL-c and Lp(a) on the adsorbent

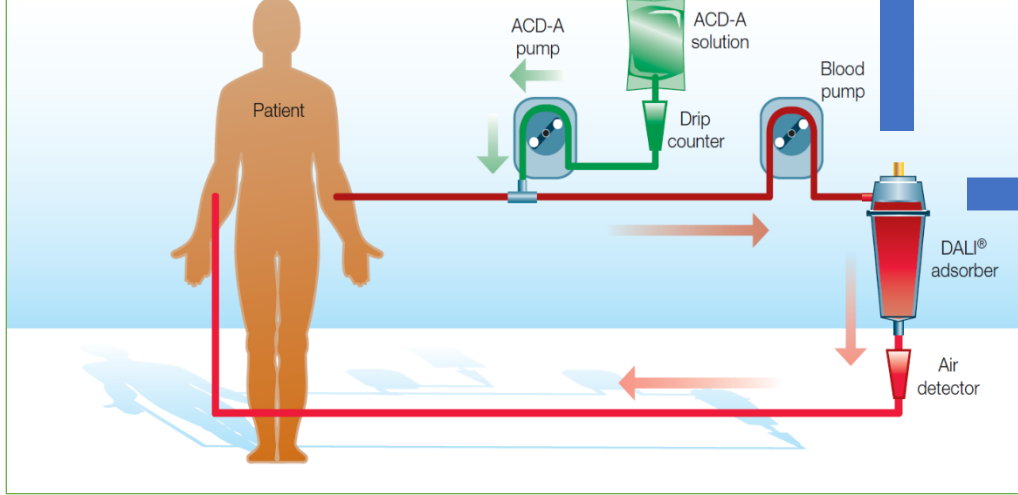


The receptor-like binding of polyacrylic acid and apolipoprotein B-100 is electrostatic.



- Aferez prensibi: Tam kan adsorpsiyonu
- Tedavi süresi: 1.5-2 saat
- LDL-c and Lp(a) uzaklaştırma için seçicidir.¹
- LDL-c and Lp(a) düşürmede etkilidir.^{2, 3}
- Tam kan absorpsiyonu, ekstrakorporeal seti kolaylaştırır.^{4, 5}

DALI® LDL apheresis



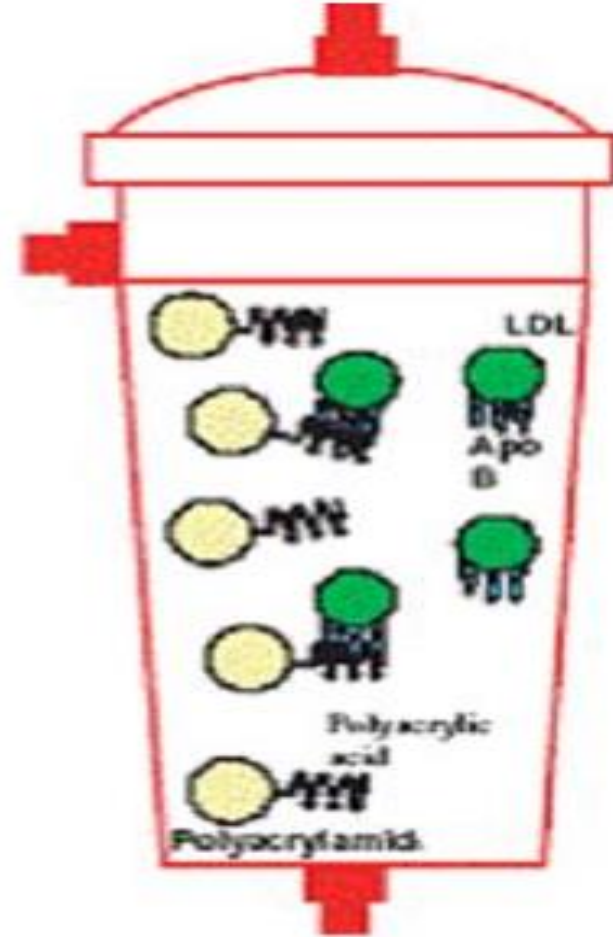
Boyut

Ekstrakorporeal kan hacmi(mL)

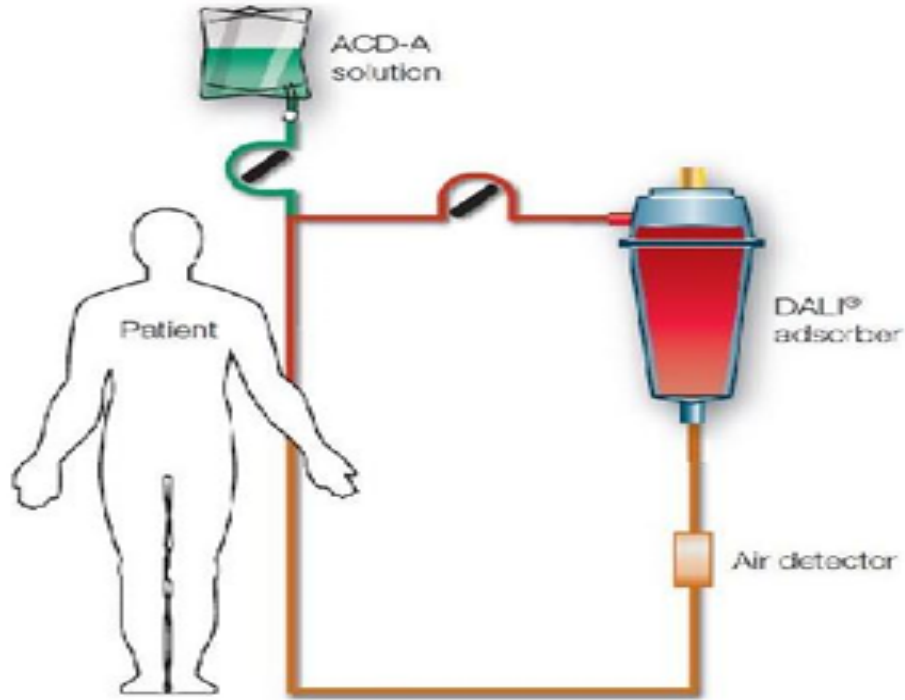
DALI 500	330
DALI 750	430
DALI 1000	580
DALI 1250	680

Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

- ☒ Sitem; **tam kandan** çalışır,
- ☒ Kolon içerisinde bulunan, **negatif yüklü poliakrilat** kaplı poliakrilamit boncuklar, **pozitif yüklü LDL ve Lp(a)** moleküllerini **elektrostatik bağ** oluşturarak tam kandan uzaklaştırır.



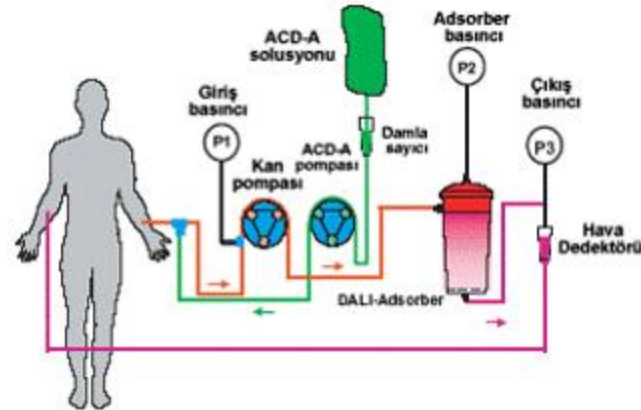
Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)



- Aynı elektrostatik etkileşim **kalsiyum ve magnezyum** gibi +2 değerlikli elektrolitlerde de azalmaya neden olur.
- Bunu önlemek için kolon, **elektrolitlerden zengin** solüsyon ile prime edilir.

Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

- Antikoagölasyonda; işlem başında bolus heparin, işlem sırasında ACD-A kullanılır,
- Hastanın toplam kan hacmine uygun kolonun veya kombinasyonun seçilmesi (500/750/1000 mL), yeterli redüksiyonun elde edilebilmesi için önemlidir.



Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)



1. Plazma ayırıştırmaya gerek yok
2. Selektif
3. Efektif
 - LDL-K'de %53-76 azalma
4. Uygulaması kolay

1. Kolonlar tek kullanımlıktır,
2. Hipokalsemi/Hipomagnezemi riski,
3. Dolaşıma geçen mikropartiküllere bağlı anafaksi, flushing riski
4. İlk 5-10 seansta yatış ve işlemden 24 saat önce başlayan premedikasyon gerektirmesi,
5. ACE inhibitörü kullanımına dikkat!!

Rolf Bambauer,¹ Carolin Bambauer,² Boris Lehmann,³ Reinhard Latza,³ and Ralf Schiel⁴

TABLE 3: Effectiveness of the various LDL techniques (reduction in percent of original concentration, (according to [1])).

	Cascade filtration (2,500–3,000 mL plasma) reduction of original concentration (%)	Immunoadsorption (4,000–5,000 mL) (%)	Heparin-induced LDL precipitation (HELP) (2,500–3,000 mL) (%)	LDL-adsorption (dextran sulphate) liposorber (2,500–3,000 mL) (%)	LDL hemoperfusion (DALI) 1.6 blood volume (%)	LDL-hemoperfusion (liposorber D) 1.5 blood volume (%)
Cholesterol	35–50	30	50	45	60	55
LDL	30–45	35	45	35–40	60–75	60–75
HDL	35–50	20	10–20	—	16–29	5–13
Lp(A)	60–70	60	46	60	60–75	60–75
Triglycerides	60	60	60	70	ca 40	ca 66
Fibrinogen	50	10–20	50	30	16	20–40
IgM	35	10–20	—	—	21	14
IgA	55	10–20	—	—	—	—
Factor VIII	—	10–20	10–20	20	—	—
C3	—	—	50	—	—	—
C4	—	—	50	—	—	—
Plasminogen	—	—	50	—	—	—

Lipid apheresis techniques: current status in Germany

Peter Grützmacher · Claudius Kleinert

	Lipid filtration	HELP	DALI	DSA	LA
LDL cholesterol (%)	61–68	55–61	53–76	49–75	62–69
HDL cholesterol (%)	6–17	5–17	05–29	4–17	9–27
Lp(a) (%)	61–74	55–68	28–74	19–70	51–71
Triglycerides (%)	38–56	20–53	29–40	26–60	34–49
Fibrinogen (%)	42–51	51–58	13–16	17–40	15–21
IgG (%)	14	16	15–20	11	25

Tablo 3.

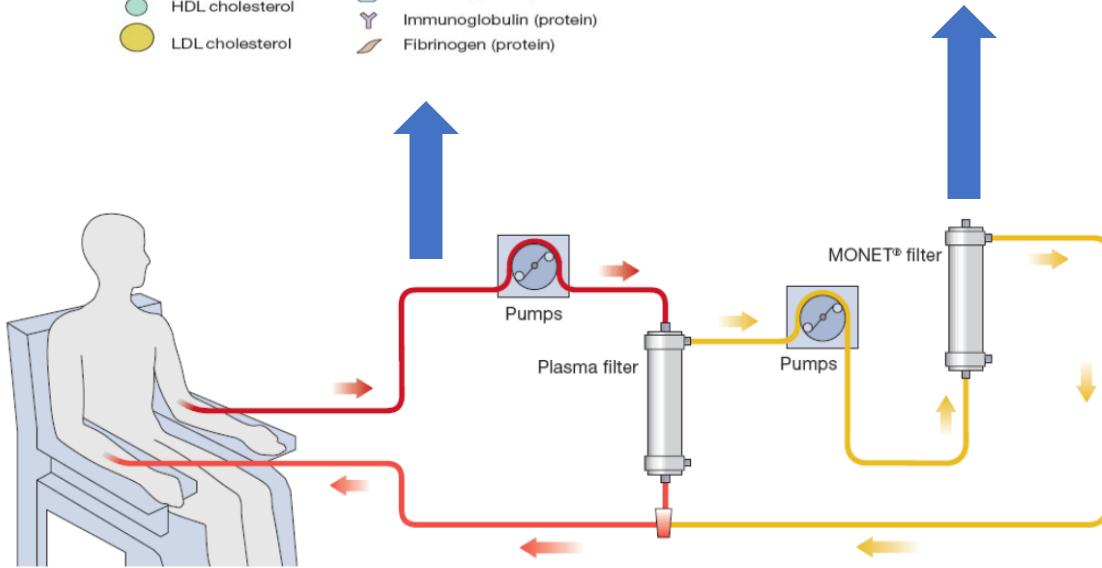
	Plazma Değişimi	Kaskad filtrasyon	IA	Desktran sülfat	HELP	DALI	Lipocollect
LDL-Kolesterol	72	65	65	73	69	67	61
HDL-Kolesterol	65	40	22	10	14	11	22
Apo B	69	59	56	62	53	55	51
APO A1	68	45	20	16	12	25	25
Lp (a)	68	52	53	72	50	50	61
Fibrinojen	58	36	23	16	44	25	39

Apo: Apolipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; IA: İmmunadsorbsiyon; Lp: Lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

MONET®



Principle of lipoprotein filtration (e.g. MONET®)



- Aferez prensibi: Kanıtlanmış filtrasyon prosedürü
- Tedavi süresi: 2-2,5 saat
- LDL-c and Lp(a) etkili düşüş^{2, 3}
- Makromolekül fibrinogen ve immünoglobulinlerin azaltılması yoluyla reolojik faydalar^{2, 6}
- Çok çeşitli endikasyonlar mümkündür.

Set

Ekstrakorporeal hacim (mL)

Plazma	612
Kan	164
Toplam hacim	776

Tek bir makine platformunda uygun hasta havuzu

BIRLIKTE BULUNMA,% 100 KAPSAMA SAĞLAR

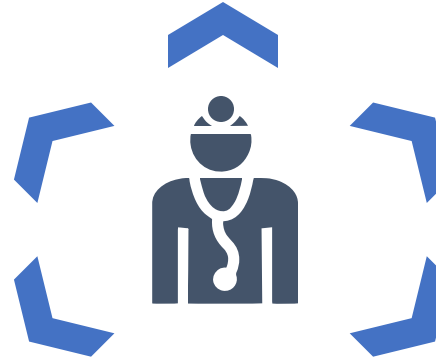
DALI®

- Saf lipid düşürme ihtiyaçları
- Tam kan tedavisi
- Çeşitli boyutları mevcuttur

Tüm hastaların 44%'ü



Herşey bir cihazda



Hasta profiline göre seçim

MONET®

- Lipid düşürme ihtiyaçları + reolojik ihtiyaçlar
- Plazma tedavisi
- ACE inhibitörleri kontrendike değil

Tüm hastaların % 56'sı



Avantajları

- Kısa Tedavi (1.5-2 saat)
- LDL-c and Lp(a) uzaklaştırma için seçicidir.¹⁸
- LDL-c and Lp(a) düşürmede etkilidir.^{2, 3}
- Tam kan absorpsiyonu ekstrakorporeal devreyi kolaylaştırır.^{18, 4, 5}

Hasta Profili

- Etkili LDL-c and Lp(a) düşürme ihtiyacı
- ACE inhibitörleri ile antihipertansif tedavi uygulanmaz (AT₁ inhibittörleri kontrendike değildir.)

DALI®



MONET®

- LDL-c and Lp(a)' da etkili düşüş^{2,3}
- Makromolekül fibrinojen ve immünoglobulinlerin azaltılması yoluyla reolojik faydalar^{2,6}
- Çok çeşitli endikasyonlar mümkündür.
- Kanıtlanmış filtrasyon prosedürü

- Etkili LDL-c and Lp(a) düşürme ihtiyacı
- ACE inhibitörü kullanan hastalar için uygundur.
- Ek fibrinojen düşürme ihtiyacı ve daha fazla reolojik ihtiyaç.



Türkiye'de Homozigot AH anket çalışması sonuçları

Journal of Clinical Lipidology (2019) 13, 455–467

Journal of
Clinical
Lipidology

Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry)

Check for updates

Meral Kayikcioglu, MD*, Ozlem Kuman-Tunçel, MD, Sebnem Pirildar, MD, Mehmet Yılmaz, MD, Leylagul Kaynar, MD, Melih Aktan, MD, Rana Berru Durmuş, MD, Cumali Gökçe, MD, Ahmet Temizhan, MD, Osman İlhami Özcebe, MD, Tulay Karaagac Akyol, MD, Harika Okutan, MD, Saim Sağ, MD, Ozen Oz Gul, MD, Zafer Salcioglu, MD, Mustafa Yenercag, MD, Bulet Behlul Altunkeser, MD, Irfan Kuku, MD, Hamiyet Yılmaz Yasar, MD, Erdal Kurtoğlu, MD, Melis Demir, MD, Sinan Demircioğlu, MD, Zafer Pekkolay, MD, Osman İlhan, MD, Lale Tokgozoglu, MD

- ✓ 88 hasta
- ✓ 12 $\geq$ yaş
- ✓ Merkezler arası yaklaşım açısından standardizasyon yok
- ✓ Aferez işlemi vakit alıcı ve konforsuz
- ✓ Yaşam kalitesini olumsuz etkiliyor



Uluslararası Çalışma

Transfusion and Apheresis Science xxx (xxxx) xxx-xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Evaluation of health and quality of life in apheresis patients – data from the WAA register

J. Goto^{a,b}, E. Newman^c, V. Witt^d, D. Deeren^e, M. Blaha^f, M. Lanska^f, Z. Gasova^f,
Z. Bhuiyan-Ludvikova^f, R. Hrdlickova^f, W. Ramlow^g, H. Prophet^g, G. Liumbruno^h,
A. Griskeviciusⁱ, J. Audzijonienėⁱ, H. Vrielink^j, A. Aandahl^k, S. Ortega Sanchez^l, V. Strineholm^a,
G. Berlin^a, M. Mörtzell-Henriksson^a, B.G. Stegmayr^{a,*}, T. Eich^a, **O. Ilhan^m**

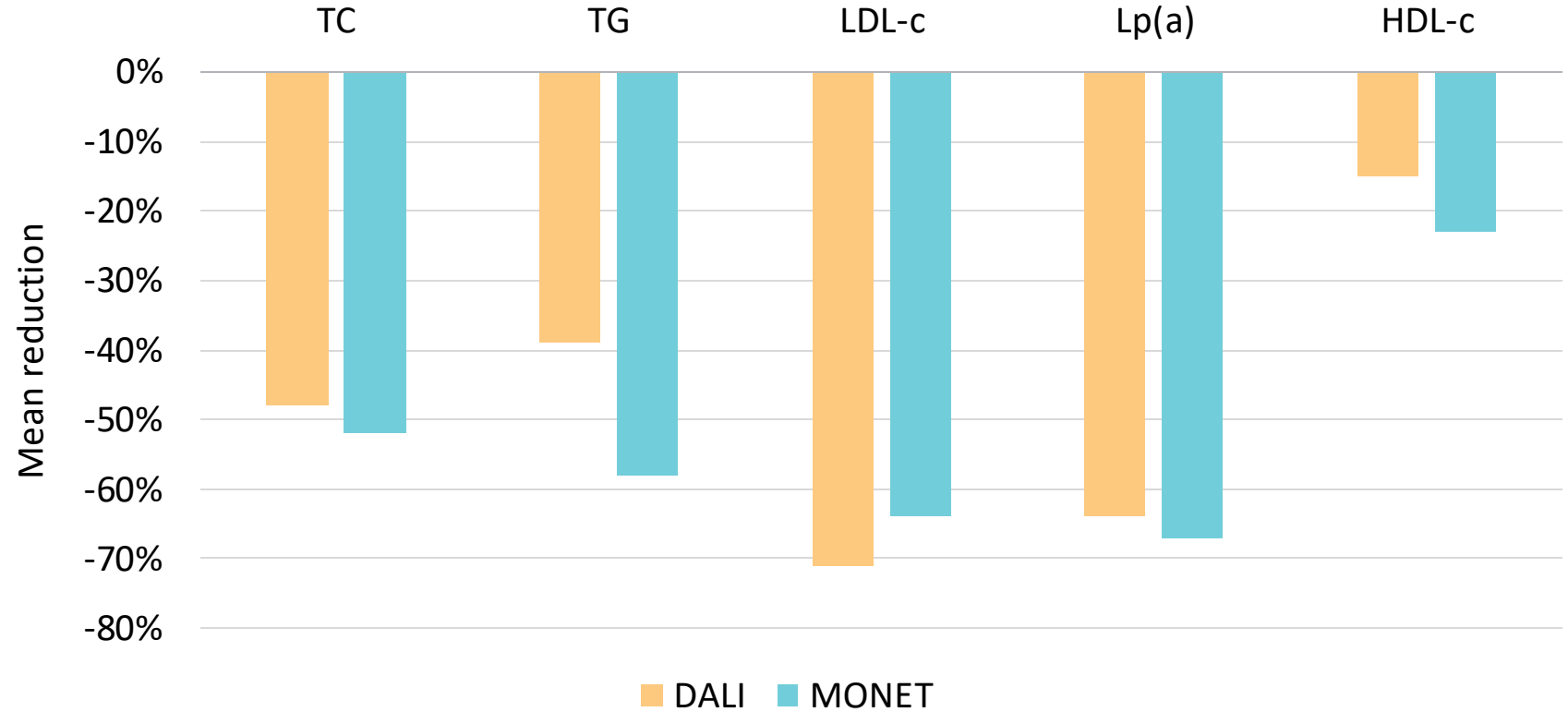
Aferez işlemi yapılan 89.000 hastanın dahil olduğu uluslararası kayıt çalışmasında hastaların yaşam kalitesi sorgulanmıştır. Yapılan araştırmada tüm hastaların yaşam kalitelerinin azaldığı sonucuna varılmıştır.

Tıbbi ve Bilimsel deęerlendirme DALI® ve MONET'in etkinlięi®



LINET ÇALIŞMASI: KLİNİK HEDEF SEVİYELERE ULAŞMAK İÇİN VE UYGULAMA İÇİN AFEREZ TEDAVİSİNDEN SONRA LİPID AZALMASI

- İleriye dönük olarak değerlendirilen, 2,154 DALI® and 1,297 MONET® seansı
- 122 hasta kayıtlı
- İki yıldan fazla gözlem süresi



Adapted from Ramlow et al.; Atherosclerosis Supplements 2017;30:217-224

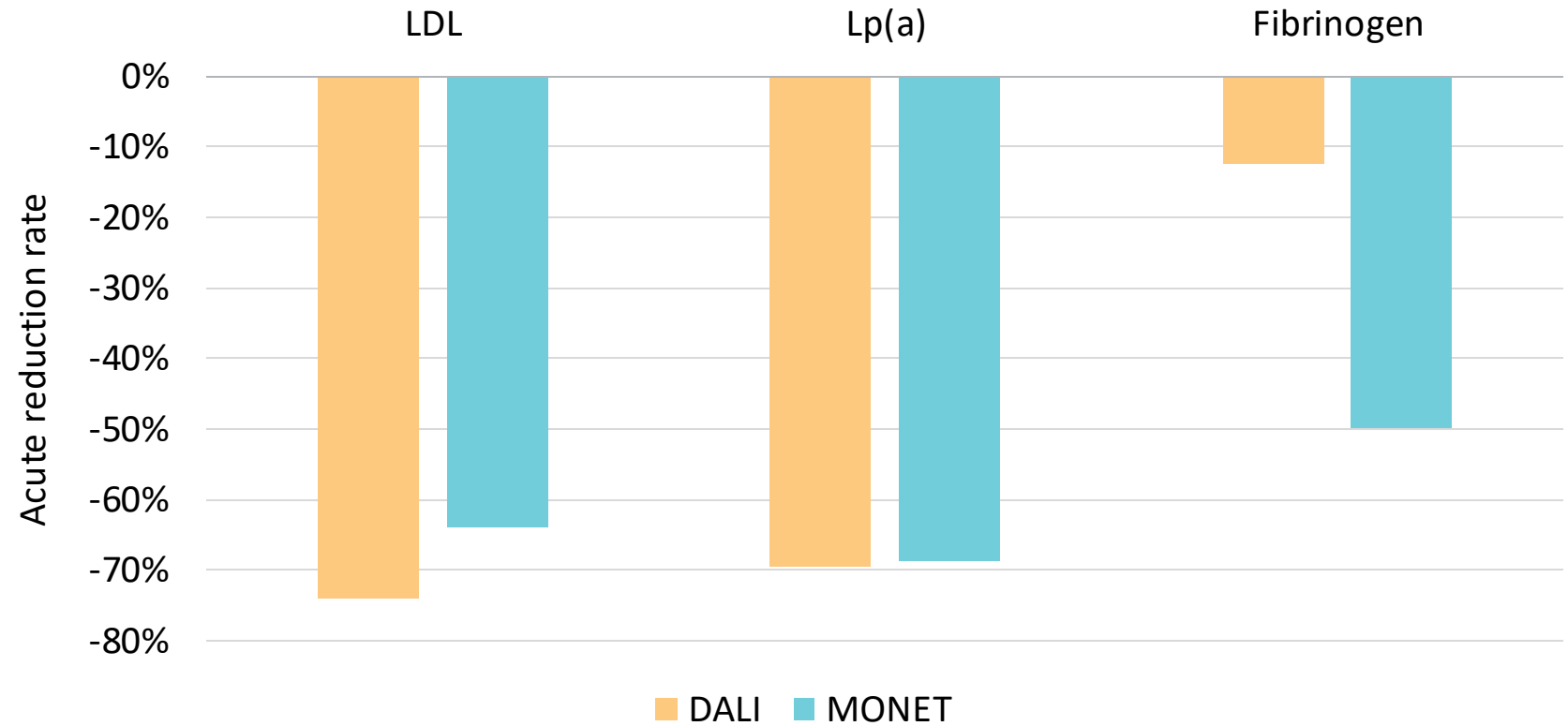
Tıbbi ve Bilimsel deęerlendirme

DALI® ve MONET® karşılaştırması



DALI® VE MONET® PERFORMANSLARI, HASTA İHTİYAÇLARINI KARŞILAR

- Toplam 68 hastadan elde edilen veriler
- Altı lipoprotein aferez yönteminden değerlendirme (aşağıda sadece iki seçilen yöntem gösterilmektedir)
- Toplamda 14.684 aferez seansı deęerlendirmeye dahil edildi.
- DALI® ve MONET® LDL ve Lp(a) 'yı etkili bir şekilde azaltır, önemli fark fibrinojen azalmasındadır.



Tıbbi ve Bilimsel deęerlendirme DALI® ve MONET'in güvenlięi



LINET ÇALIŞMASI: BELGELENEN ADVERS CİHAZ ETKİLERİ, TEDAVİ BAŐINA% 0,4 - 0,5 SIKLIęIYLA DÜŞÜK

- İleriye dönük olarak değerlendirilen, 2,154 DALI® and 1,297 MONET® seansı
- 122 hasta kayıtlı
- İki yıldan fazla gözlem süresi

Semptom	Tedavi Sayısı	
	MONET®	DALI®
Soluk cilt	1	3
Hipotansiyon	4	4
Baş Ağrısı	0	1
Kusma	1	0
dem	0	1
Mide Bulantısı	1	2
Diğer	2	7
Toplam	9	18
tedavi sayısı [%]	0.4	0.5

TEŞEKKÜR EDERİM

