

10. ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

‘Aferез Rehberleri: İngiliz Tarzı’

*Doç. Dr. Serdal KORKMAZ
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği
6 Kasım 2015*

Aferez ...

- Hastanın veya gönüllü vericinin kanının, tıbbi bir cihazdan geçirilmek suretiyle bir ya da birden fazla bileşenine ayrıldığı ve kalanın ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz olarak geriye döndürüldüğü veya ayrıştırılan bileşenin değiştirildiği işlemin genel adıdır.

Aferez Tipleri

- **Donör aferezi** (sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)
 - Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez
- **Terapötik aferez** (hastaya tedavi amaçlı)
 - Sitaferaz (lökoferaz, trombositaferez, eritrositaferez, fotoferaz), komponent değişimi (plazma), immunomodülasyon (kaskad filtrasyon, immunoadsorbsiyon)
- **Periferal kök hücre aferezi**
 - Otolog / allojeneik

■ Hematoloji, Nöroloji ve Nefroloji gibi bir çok klinik disiplini ilgilendirmesi ortak klavuzların gerekliliğine neden olmuştur.

■ Genel;

1. American Society for Apheresis (ASFA)
2. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

■ Spesifik;

1. American Academy of Neurology (AAN)
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes group (KDIGO Work Group)

The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Klavuzu

C.Howell, K.Douglas, G.Cho, K.El-Ghariani, P.Taylor, D.Potok, T.Rintala &S.Watkins.
Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients
and collection of cellular therapy products. Transfus Med. 2015;25(2):57-78.

BCSH

- ASFA klavuzunda belirtilen kategori ve grade tanımları bu klavuz için de geçerli..
- Kategori I: Aferezin tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile kombine halde, first-line tedavi olarak kabul edildiği bozuklukları tanımlar.
- Kategori II: Aferezin tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile kombine halde, second-line tedavi olarak kabul edildiği bozuklukları tanımlar.
- Kategori III: Aferezin optimum rolünün belirlenmediği, aferez kararının bireyselleştirilmesi gerektiği durumları tanımlar.
- Kategori IV: Aferezin inefektif veya zararlı olabileceği durumları tanımlar.

-
- *Grade 1A: Güçlü öneri – yüksek kalitede kanıt
 - *Grade 1B: Güçlü öneri – orta kalitede kanıt
 - *Grade 1C: Güçlü öneri – düşük/çok düşük kalitede kanıt
 - *Grade 2A: Zayıf öneri – yüksek kalitede kanıt
 - *Grade 2B: Zayıf öneri – orta kalitede kanıt
 - *Grade 2C: Zayıf öneri – düşük/çok düşük kalitede kanıt

Genel Bilgiler ...

- Aferez prosedürü öncesi yazılı onam alınması gerektiği hatırdan çıkarılmamalıdır (1A)
- Aferez prosedürüne başlamadan önce klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçları uygun dökümanite edilmeli ve terapötik aferez tedavi planı oluşturulmalıdır (1C)
- Hasta veya donör aferezi, aferez ve aferezin muhtemel komplikasyonlarını bilen ve gerekli müdahaleyi yapabilecek bilgi ve donanıma sahip deneyimli bir sağlık çalışanı tarafından yapılmalıdır (1A)

- Aferez öncesi hafif bir yemek önerilmeli ve tedaviden bir gün önce yeterli oral sıvı alımı sağlanmalıdır (1B)
- Hasta veya donör reçete edilen tüm ilaçları almalıdır. ACE-İ ilaçlar tüm aferez prosedürü boyunca vazovagal problemleri arttırabildiğinden mümkünse aferez işleminden önce ACE-İ alımından kaçınılmalıdır (1B)
- Aferez işlemi boyunca ve sonrasında hasta/donör klinik olarak değerlendirilmeli, tedavi sonrası kan sonuçları değerlendirilmeli ve işlemin tamamlanma zamanı ve klinik sonuç kayıt altına alınmalıdır (1B)

Aferez Endikasyonları

- TTP veya aHUS: başvurudan sonraki 4 saat içerisinde PE başlanmalı (1A)
- Kategori I için first-line ve Kategori II için second-line olarak PE düşün (duruma göre 1A-1C)
- Kategori III için second / third-line olarak PE düşün (1C)
- Kategori IV için PE'in faydası olmayacağından ve hatta zararlı dahi olabileceğinden PE düşünülmemeli

Kategori I Endikasyonlar

- Kategori I olarak kabul edilen hastalıklarda PE acilen başlanmalı;
 1. TTP veya aHUS: başvurudan sonraki 4 saat içerisinde PE başlanmalı. Replasman sıvısı olarak SD-TDP öneriliyor.
 2. Myastenia Gravis: öneri %5'lik HAS ile 5 PE.
 3. Guillain-Barre: öneri %5'lik HAS ile 5 PE.
 4. Goodpasture's sendrom: Pulmoner hemoraji ve dializ bağımlılığı yoksa 10 PE (HAS/TDP)
 5. ANCA ilişkili vaskülit: HAS/TDP ile 7-8 seans PE
 6. ABO uyumsuz böbrek nakli: pre-transplant anti-A/anti-B antikor titreleri saptanabilir sınırın altına inene kadar HAS ile (profilaktik)
 7. Böbrek nakli ilişkili antikor aracılı rejeksiyon: pre-transplant donör spesifik HLA antikorların titreleri saptanabilir sınırın altına inene kadar (profilaktik) Eğer rejeksiyon olursa renal fonksiyon düzelene kadar HAS ile (tedavi).
 8. Krioproteinemia: semptomlar düzelene kadar HAS ile
 9. WM (semptomatik hiperviskozite): başlangıçta 1-3 seans PE, devamında gerek görülürse haftada / 2 haftada bir HAS ile (Rituximab öncesi IgM seviyelerini düşürmek)
 10. Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP): öneri %5'lik HAS ile 5-6 PE.

Exchange Volümü ve Sıklığı

- TTP için; trombosit değerleri 3 gün üst üste normal bulunana kadar günde en az bir seans PE. Başlangıç plazma volümü %150, devamında klinik cevaba göre %100 ile idame (1A). Dirençli vakalarda günde 2 seans PE.
- Anti-GBM hastalığı, ANCA ilişkili vaskülit, solid organ transplant reddinde profilaksi ve tedavi, Waldenström macroglobulinaemia için spesifik öneriler tablo halinde özetlenmiş.
- Solid organ transplant reddinde (anti-ABO veya anti-HLA antikorlara bağlı) profilaksi ve tedavisinde transplant üniteleri PE için ayrıntılı bir yazılı protokol oluşturmalıdır (1B)

Replasman Sıvısı

- TTP/aHÜS için replasman sıvısı SD-TDP olmalıdır (1A)
- Diğer endikasyonlar için %4.5 veya %5'lik HAS tercih edilebilir (2C)
- Gelofusine gibi alternatif solüsyonlar HAS'a allerjik olan vakalarda veya kan ürünü almak istemeyen vakalarda kullanılabilir (2C)
- PE uygulanan hastaların fibrinojen seviyeleri takip edilmelidir (1B)
- Belirgin kanama riski olan hastalarda (pulmoner hemoraji veya yakın zamanda böbrek nakli gibi) ya PE için TDP kullanılarak ya da PE sonrası kriopresipitat replasmanı ile fibrinojen seviyeleri 1 g/L'nin üzerinde tutulmalı (1B)
- Albumine bağlanan veya sürekli İV infüzyonla verilen ilaçlar PE esnasında büyük oranda temizleneceğinden mümkünse PE sonrası verilmelidir (1B)

Eritrosit Aferezi

- Orak hücreli aneminin komplikasyonları olan; akut göğüs sendromu (1B), ciddi sepsis (1C), akut hepatik sekestrasyon (1C), akut multi-organ yetmezliği (1C), progresif intrahepatik kolestaz (1C), primer (1A) ve sekonder (1B) stroke önleme, akut stroke (1C). Ayrıca, OHA'de elektif cerrahi hazırlıkta (1B), acil cerrahi öncesi (2C), hidroksiüre kullanımı kontrendike veya başarısız ise (1C)
- Diğer potansiyel endikasyonlar; ağır sıtma ve babesiozis hastalarında exchange transfüzyon (1C), polisitemia verada ve herediter hemokromatozda izovolemik hemoredüksiyon (1C)
- Basit transfüzyonlara bağlı transfüzyonel hemosiderozis veya manuel exchange problem oluşturacağı düşünülüyorsa eritrosit aferezi iyi bir seçenektir (1B)
- OHA'de exchange transfüzyon için kullanılacak eritrositler ABO, Rh and K uyumlu olmalıdır (1B). Eritrositlerin oraklaşma testi negatif olmalı ve mümkünse 8 günden daha taze olmalıdır (1C)

Ekstrakorporel Fotoferez (ECP)

- Eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma için first-line tedavi (1A)
- Cilt, mukoza ve KC kronik GVHD tedavisi için second-line tedavi olarak düşünülebilir (1B)
- ECP ardışık günlerde uygulanmalı, minimum değerlendirme periodu olan 3. aya kadar 2 haftada bir tekrarlanmalı (1C)
- Steroid refrakter akut GVHD için second-line olarak önerilebilir (2C)
- Kalp veya akciğer naklinde greft reddinin profilaksi veya tedavisinde düşünülebilir (2C)

Sitoredüktif Aferez

- Hiperlökositoz tedavi edilirken klinisyenin amacı bir an evvel uygun kemoterapiyi başlamak ve iyi destek tedaviyi sağlamak olmalıdır (1A)
- Lökositaferaz, klinik lökostaz ile komplike olmuş hiperlökositozun (pulmoner, serebral ve/veya renal lökostaz veya priapizm) veya kemoterapinin uygulanması problem olduğunda (gebelik boyunca) hiperlökositozun tedavisinde kullanılabilir (1C)

Trombosit Aferez

- Özellikle gebelik esnasında,myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde trombositaferezi tanımlayan az sayıda vaka serileri mevcuttur. Sekonder trombositoz yönetiminde trombositaferez nadiren kullanılmaktadır.
- Myeloproliferatif neoplazmlarda trombosit sayısının acilen düşürülmesi gerektiği seçilmiş hasta grubunda trombositaferez kullanılabilir. Örneğin; akut ciddi olay ile ilişkili kontrol edilemeyen trombositoz veya acil cerrahi öncesi veya myeloproliferatif neoplazmı olan ve yüksek fetal kayıp riski olan gebeler (1C)

Sellüler Tedavi Ürünü Toplanması-I

- Allojenik kök hücre donörleri için G-CSF 10ug/kg gün dozunda 4 gün boyunca uygulanmalı ve 5. gün aferez ile periferik kan kök hücreleri toplanmalı (1A)
- Hastadan otolog kök hücre, sadece G-CSF veya kemoterapi plus G-CSF ile mobilize edilebilir (1B)
- Plerixafor (periferal CD34+ hücre sayısının azlığı baz alınarak) ya mobilizasyon kemoterapisinden sonra hematopoetik recovery zamanında ya da 4 gün G-CSF sonrası preemptif olarak kullanılabilir. Veya daha önceden otolog kök hücre mobilizasyon kusuru yaşayan hastalarda G-CSF ile birlikte second-line olarak da kullanılabilir (1B)

Sellüler Tedavi Ürünü Toplanması-II

- Otolog ürünün toplanmasına başlamada flowsitometrik periferel CD34+ hücre sayısı baz alınmalıdır (1B)
- 10 hücre/ μ L periferel CD34+ hücre sayısı afereze başlamak için minimum sınır olarak önerilmektedir (2C)
- Large volume aferez, periferel CD34+ hücre sayısı 20 hücre/ μ L'nin altında olan otolog kök hücre hastasında düşünölmeli

Lipoprotein Aferez

- Lipoprotein aferez, serum kolesterolü yüksek doz statin plus ezetimibe ve/veya safra asid sekestranları ve/veya nikotinik asid içeren bileşikler ile tedaviye rağmen $>9\text{mmL}$ seyrediyorsa veya $<50\%$ 'den daha az bir düşme varsa, homozigot FH veya bileşik heterozigotlar için gereklidir (1A)
- Maksimum tolere edilebilir kombine ilaç tedavisine rağmen LDL kolesterolü $>5\text{mmL}$ seyreden veya $<40\%$ 'dan daha az bir düşme sağlanan heterozigot FH veya diğer ciddi hiperkolesterolemi formları ve progresif koroner kalp hastalığı olan hastalar için de Lp aferezi düşünülmelidir (1B)
- Maksimum tolere edilebilir kombine ilaç tedavisine rağmen yüksek Lp(a) seviyesine sahip ve progresif koroner kalp hastalığı olan hastalar için de Lp aferezi düşünülmelidir (1B)

Komplikasyonların Yönetimi-I

- Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde eğer önceden var olan hipokalsemi veya hipomagnezemi işlem öncesi düzeltilemez ise; periferik kök hücre toplanması için large volüm lökoferez gibi uzun aferez işlemlerinde; daha öncesinde aferez ilişkili sitrat toksisitesi yaşayan hastalarda sitrat antikoagülan kullanırken profilaktik kalsiyum desteği düşünülmelidir (1C)
- Grade I veya II sitrat toksisitesinin tedavisinde oral kalsiyum desteği sağlanmalıdır. Israrcı grade II veya III sitrat toksisitesinde IV kalsiyum desteği sağlanmalıdır.

Komplikasyonların Yönetimi-II

- TDP kullanılan PE işleminden veya LDL-A kullanılan lipoprotein aferez işleminden ve dextroz sülfat sellüloz sistem kullanılacak vakalarda ACE-İ 24-72 saat önce kesilmelidir (1B)
- Aferez işlemi boyunca uygulanacak transfüzyon için spesifik vital bulgu izlem rejimleri her organizasyonun transfüzyon politikasına eklenmelidir (1A)
- Önceden aferez ilişkili allerjik reaksiyon sergileyen hastalar için işlem öncesi profilaktik anti-histaminik ve/veya hidrokortizon düşünülmelidir (1C)

Vasküler Olaylar-I

- Venöz giriş yolu olarak mümkünse periferik venler tercih edilmelidir. Çünkü, periferik yol daha az risk taşır (1A)
- Aferez işlemi için kullanılacak kataterler çift lümenli, kısa ve rijid yapıda, istenen akım oranını destekleyebilecek ölçüde geniş olmalıdır (1A)
- Aferez için kullanılan kataterlerin bakımı ve antikoagülasyonu ile yeterli akım oranını sağlayacak şekilde açık olması sağlanmalı, infeksiyon riski ve fibrin minimize edilmelidir (1A)

Vasküler Olaylar-II

- Periferal venöz giriş yetersiz olduğunda gecikmeksizin acil aferez imkanı sağlamak amacıyla, femoral venöz giriş istenmese veya programlanmış prosedürü tamamlamak açısından uygun olmasa dahi başlangıçta femoral bölge düşünülebilir (1C)
- Uzun süreli aferez gereksiniminde veya periferal/santral giriş sürdürülemediğinde; arterio-venöz fistül, greft veya implante edilebilir portlar da alternatif olarak düşünülebilir (1C)
- Aferez işlemini kolaylaştırmak ve kataterlerin acil takılmasını sağlamak amacıyla iyi eğitilmiş personel bulundurulması yönünde adım atılabilir (1C).

Hasta/Donörlerin Klinik Yönetimi-I

- Aferez merkezi lisanslı ve akredite olmalıdır. Sellüler tedavi ürünü toplayan her merkez Human Tissue Authority (HTA) tarafından lisanslanmalıdır (1A)
- Aferez merkezinde sadece bir aferez başkanı tanımlanmalıdır (2C). Aferez ünitesinin tüm sorumluluğu (standart işlem prosedürleri, yan etki bildirimi, yönetim ve geliştirme v.s.) aferez başkanının sorumluluğundadır (1B)
- Eğer aferez hizmeti başka bir organizasyon tarafından sağlanıyorsa arada protokol olmalıdır (1A)
- Aferez ünitesinde yeterli sayıda eğitimli personel bulundurulmalıdır (1A)
- Tüm aferez personelinin yeterliliği bir plan dahilinde değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Hizmet içi programında, kardio-pulmoner resusitasyon ve anafilaksi tedavisine mutlaka yer verilmelidir (1A)

Hasta/Donörlerin Klinik Yönetimi-II

- Terapötik aferez ünitesi, hasta/donör değerlendirmesi ve işlem için dizayn edilmiş yeterli alana sahip olmalı, bulaşıcı hastalık riski ve sellüler tedavi ürünlerinin karıştırılma riski minimize edilmelidir (1A)
- Aferez işlemi hipotansif epizodların tedavisine uygun yataklarda uygulanmalıdır. Hasta / donörün mahremiyetine özen gösterilmelidir (1B)
- Aferez ünitesine satın alınacak ekipmanın tayininde, üniteye uygulanacak işlem tipleri, ekipmanın etkinliği ve üreticinin devamlılık ve eğitim desteği göz önünde bulundurulmalıdır.

Özetle BCSH ...

- Terapötik aferez, eğer kanıta dayalı etkinlik belgelenmişse veya çok nadir durumlar için fizyopatolojik olarak etkinlik öngörülebiliyorsa yapılmalıdır.
- TTP'de PE için replasman sıvısı olarak solvent-deterjan TDP (SD-TDP) kullanılmalıdır (prion güvenliği açısından). Aksi halde %5'lik human albumin solüsyonu da (HAS) kullanılabilir. HAS'ın avantajı vazovagal bayılma sıklığını azaltması.

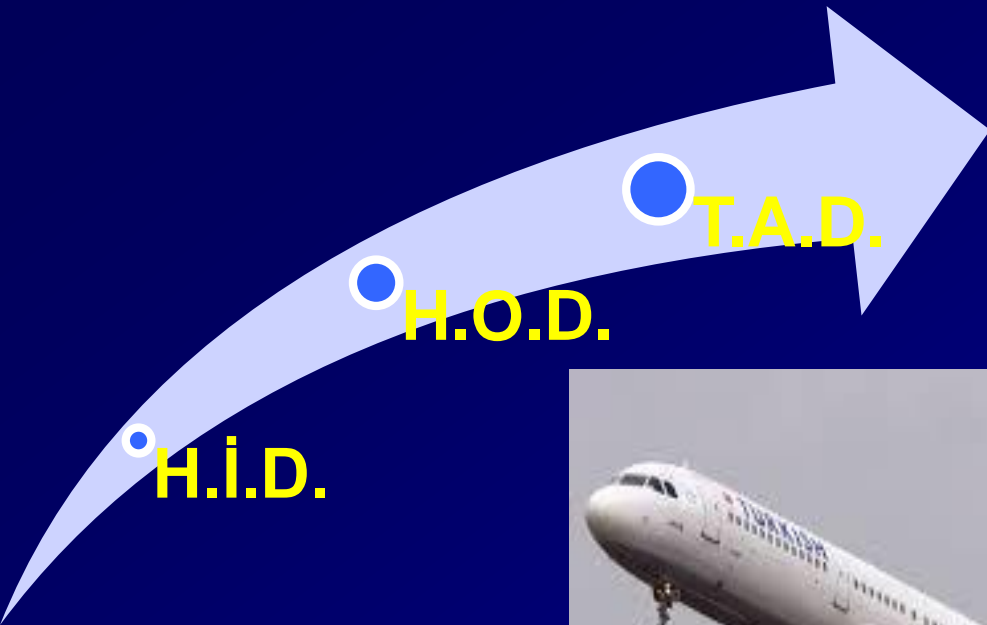
- PE uygulanan hastaların fibrinojen seviyeleri takip edilmelidir. Özellikle kanama riski olan hastalarda HAS yerine TDP daha uygundur. Gereğinde kriopresipitat desteği unutulmamalıdır.
- Periferel kök hücre aferezine başlamada flowsitometrik CD34 hücre sayısı baz alınmalıdır.
- Aferez prosedürüne başlamadan önce klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçları dökümante edilmeli ve yazılı bir tedavi planı oluşturulmalıdır.
- Aferez ünitesinin baş klinisyeni tüm aktiviteleri içeren bir Kalite Yönetim Programı oluşturmalıdır.

Table 1. Key differences between 1998 and 2015 Guideline documents

Parameter	1998 guideline	2015 guideline
Scope	<ul style="list-style-type: none">• Applicable to centrifugation cell separator machines• Includes collection of blood products (e.g. platelets) donors	<ul style="list-style-type: none">• Includes centrifugation cell separators machines, but also filtration plasma exchange on dialysis-type equipment• Excludes the collection of blood components (but does include updated information on collection of progenitor cells)
Focus	Mainly on collection of blood components from donors	Therapeutic apheresis
Availability of guidance on indications for apheresis at time of writing	Limited	Extensive guidelines such as ASFA, plus subspecialty-area guidelines in Neurology and Renal Medicine
Medical conditions	No specific illnesses discussed	Covers specific clinical conditions relevant to apheresis, including TTP, sickle cell disease and hyperlipidaemia
Logistics of service delivery	Yes	Yes, with additional information on recommended service design and quality assessment
Reference to publications from Professional Organisations	Limited	Updated to include relevant documents since 1998
Vascular access issues	Information is now out of date	Reflects currently available options and evidence
Role of solvent-detergent plasma	Not available at time of writing	An established product with a clear role

BCSH	ASFA
Güncelleme sıklığı; 1998 → 2015	Güncelleme sıklığı; ...2007 → 2010 → 2013 (6. baskı)
Klavuzdan ziyade makale tadında ... (22 shf)	Bilgi tabloları oldukça küçük (10 shf)
Tanımlanan terapötik aferez tipleri özetlenmiş	Tanımlanan terapötik aferez tipleri daha ayrıntılı
Değerlendirilen hastalık sayısında çok net bir değişiklik yok	Değerlendirilen hastalık sayısında net bir değişiklik yok, ancak güncellemede daha fazla hastalık eklenmiştir
Yoğun bir çalışma, veri tabanları taranmış, ancak daha az kaynak gösterilmiş	Daha yoğun bir çalışma, literatür bilgisinin sonucu olarak daha fazla kaynak gösterilmiştir
Endikasyonlar daha dar, günlük karşılaşılan hastalıklar (TTT) özet olarak ele alınmış (in bahsi geçmiyor)	Endikasyonların tanımı, güncel tedavisi, neden aferezin gerekliliği, kaç seans gerektiği, replasman sıvısı gibi bilgiler daha geniş ve daha ayrıntılı olarak ele alınmış
Afereze başlamadan önce yapılması gerekenler önerileri ayrı bir tabloda sunulmuş	Afereze başlamadan önce yapılması gerekenler ayrı bir tabloda toplu halde verilmiş
Genel önerileri ve komplikasyonların yönetimi ayrı bir bölümde sunulmuş	Gerekli aferez prosedürleri ve komplikasyonların yönetimi daha net tanımlanmış
Referanslar tek bir bölüm halinde verilmiş	Referanslar ayrı bölümler halinde verilmiş (tarama esnasında büyük kolaylık sağlıyor)

Özetle; ASFA klavuzunu takip etmek daha akıllıcadır. BCSH klavuzu daha çok ön bilgi edinmek için kullanılabilir.



Aferezi, nörolog ve nefrologlara
kaptırmayalım ..!

TEŞEKKÜRLER