



Využitie plazmaferézy u detí

Jankó Viktor^{1,2}, Brndiarová M.³, Topol'sky I.¹, Riedel R.²

¹ Centrum eliminačných metód Medimpax, Bratislava

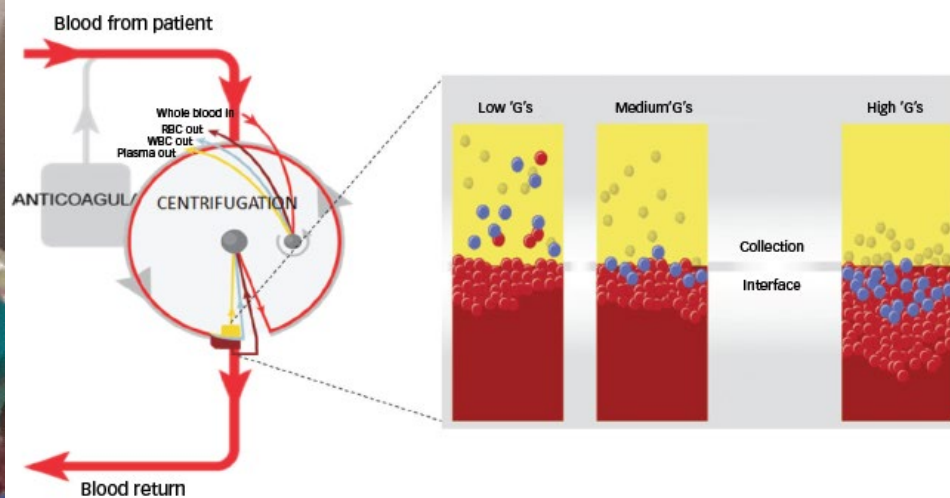
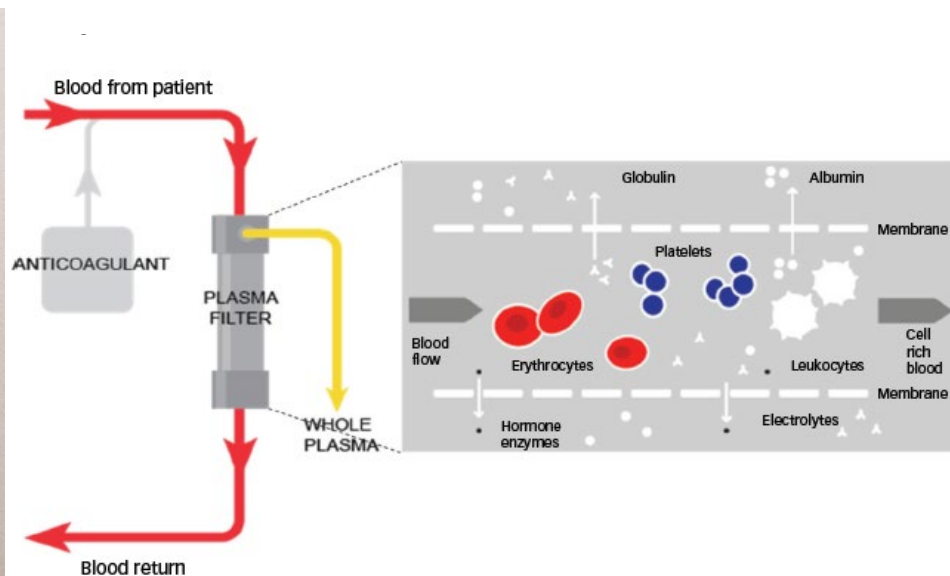
² Detská klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, NÚDCH, Bratislava

³ Klinika detí a dorastu, Univerzitná nemocnica, Martin

Historický prehľad

- Apheresis – grécke slovo – násilné odobratie
odstrániť alebo oddeliť časť od celku
- 1914 – Abel – dá sa odobrať veľký objem plazmy, keď sa súčasne vrátia korpuskulárne častice krvi
- Plazmaferéza – liečebný postup, pri ktorom dochádza oddelenie plazmy od bunkových elementov krvi
 - Metódy
 - Membránová plazmaferéza
 - Centrifugačná plazmaferéza
 - Čas
 - Kontinuálna – dve ihly, dvojlumenový CVK
 - Intermitentná - jedna ihla,
- 1915 - Rous a Turner – vyvinuli roztok na uchovávanie králičích červených krviniek (citrát and glukóza) - 4 týždne
- 1915 -1916 – Francúzsko – prvá krvná banka, Rousov a Turnerov roztok + glukóza - uchovávať krv 26 dni (fosfát, adenín)

Historický prehľad



cnovavat krv zo krvi (fosfat, adenin)

Kambic H.E. et al, Ther Apher, 2007

Historický prehľad

- apheresis – grécke slovo – násilné odobratie odstrániť alebo oddeliť
- 1914 – Abel – dá sa odobrať veľký objem plazmy, korpuskulárne častice krvi
- Plazmaferéza – liečebný postup pri ktorom dochá



anie králičích červených

sov a Turnerov roztok +
rv 26 dni (fosfát, adenín)

Kambic H.E. et al, Ther Apher, 2007



Historický prehľad

- apheresis – grécke slovo – násilné odobratie

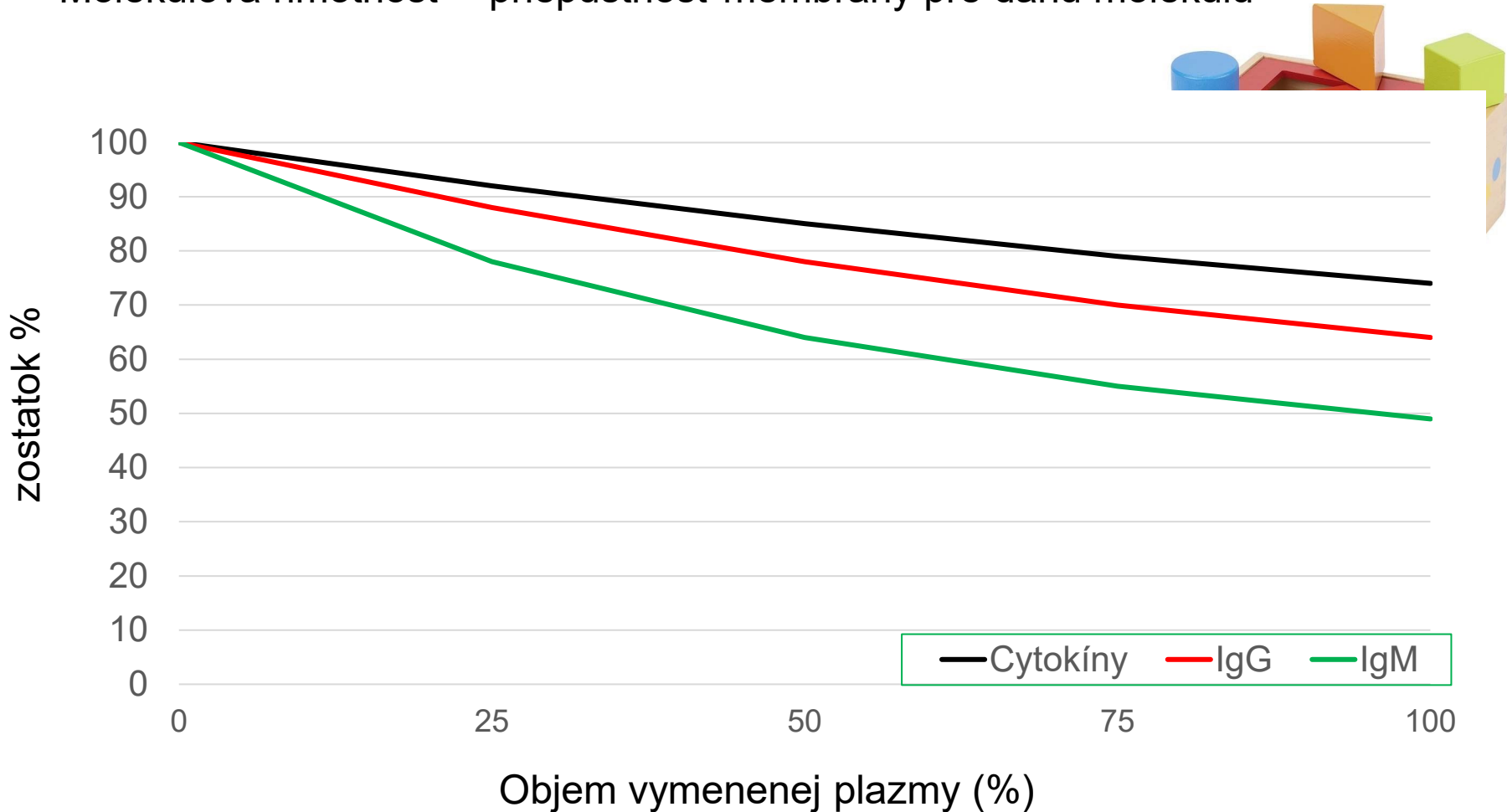


- 1 k
 - P b
 - 1
 - 1
 - 1
- ne
y od
ých
k +
grankca - dnohavat kv LC um (resia, dachnín)

- 1940 – Cohn - frakcionácia plazmy etanolom – rozdelenie plazmy na svoje komponenty

Účinnosť membránovej plazmaferézy

- Molekulová hmotnosť - priepustnosť membrány pre danú molekulu

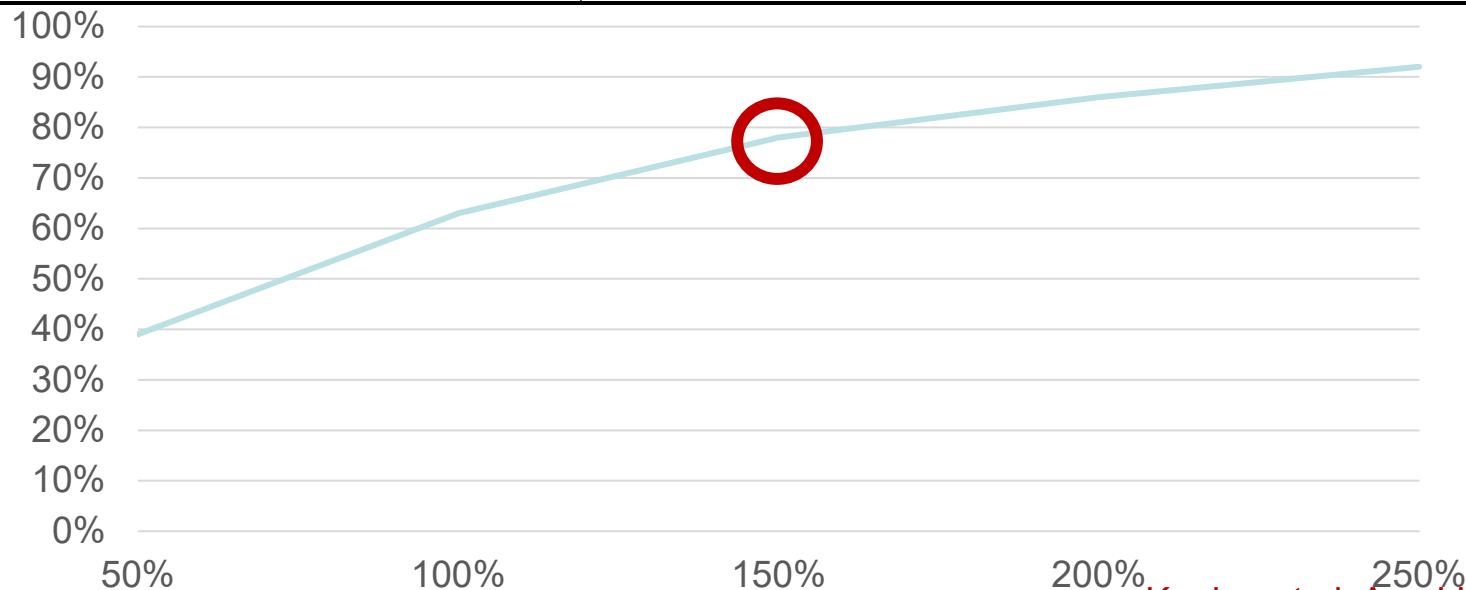


Účinnosť membránovej plazmaferézy

- Molekulová hmotnosť - priepustnosť membrány pre danú molekulu
- Distribučný objem - rýchlosť dosiahnutého equilibria medzi intravaskulárnym a extravaskulárnym priestorom
 - IgM: je prevažne intravaskulárna molekula
 - IgG: 50% IgG extravaskulárny priestor
relatívne rýchlo sa dosiahne equilibrium (48 h)
dlhý biologický polčas – 21dni (imunosupresívna terapia dosiahne o 21 dni pokles o 50 %)
- Rýchlosť tvorby sledovanej molekuly
- Celkový klinický stav pacienta – katabolizmus, sepsa, dysbalancia iónov, hyper- alebo hypokoagulačný stav, chronická medikácia

Efektívnosť plazmaferézy

Objem vymenenej plazmy	Percentuálny podiel odstránených látok
50%	39%
100%	63%
150%	78%
200%	86%
250%	92%



Mechanizmus účinku

- Odstránenie protilátok / patologických látok - prevencia ďalšieho poškodenia a zvrátenie patologického procesu
- Senzitivizácia buniek produkujúce protilátky pre imunosupresívne lieky
- Zníženie pomeru B:T buniek, NK-T zlepšenie ich aktivity, vzostup Th1:Th2 pomeru, zlepšenie aktivity regulačných (supresorových) T-lymfocytov
- Odstraňujú sa cytokíny – Systémový lupus erythematosus
- Intoxikácia liekmi so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny
- Pridávajú sa zložky plazmy, ktoré chýbajú (ADAMTS 13)

Indikácia TPE

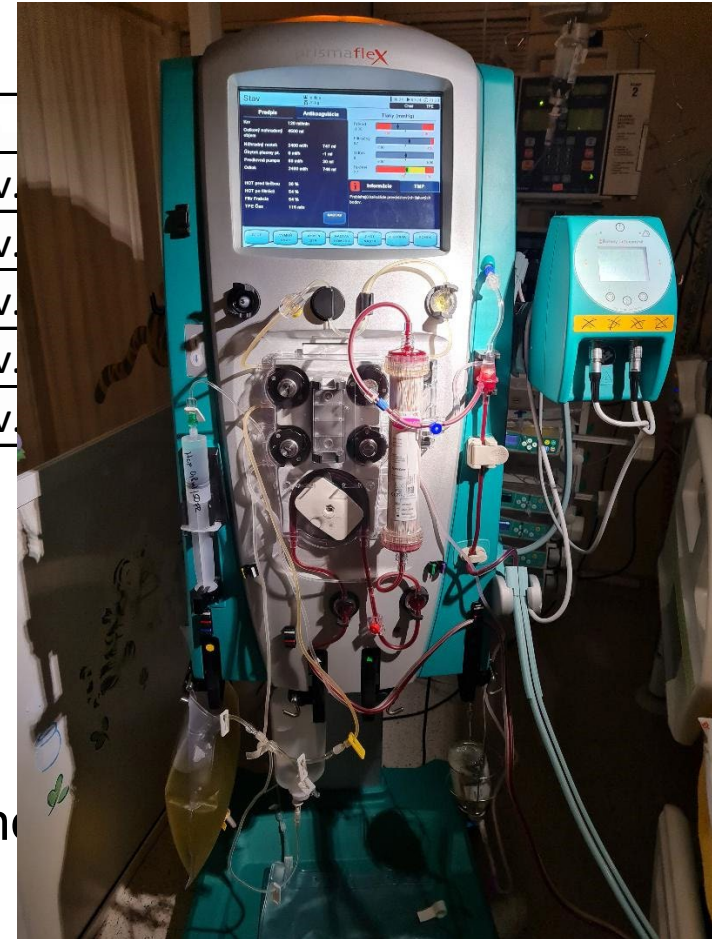
- Neurologické choroby
 - Myasthenia gravis
 - Guillain-Barré syndróm
 - Anti-NMDAR encefalitida (N-metyl-D-aspartát receptor)
- Obličkové choroby
 - Rýchlo progredujúca glomerulonefritída
 - ANCA asociovaná glomerulonefritída
 - Systémový lupus erythematosus
 - Goodpasterov syndróm (anti-GBM protilátky IgG)
 - IgA glomerulonefritída
- Hyperviskóznny syndróm
 - Mnohopočetný myelóm
 - Waldenströмова makroglobulinémie
 - Hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (HLH)
- Trombotická mikroangiopatia
 - Trombotická trombocytopenická purpura – ADAMTS 13
 - aHUS – defekt komplementu, protilátky proti zložkám komplementu

Podmienky TPE

- Cievny prístup – pomalý prietok

hmotnosť	veľkosť katétra pre TPE	
8-10 kg	6,5 Fr	v
10-30 kg	6,5-8 Fr	v
30-50 kg	8 Fr	v
50 - 70 kg	10 Fr	v
nad 70 kg	12 Fr	v

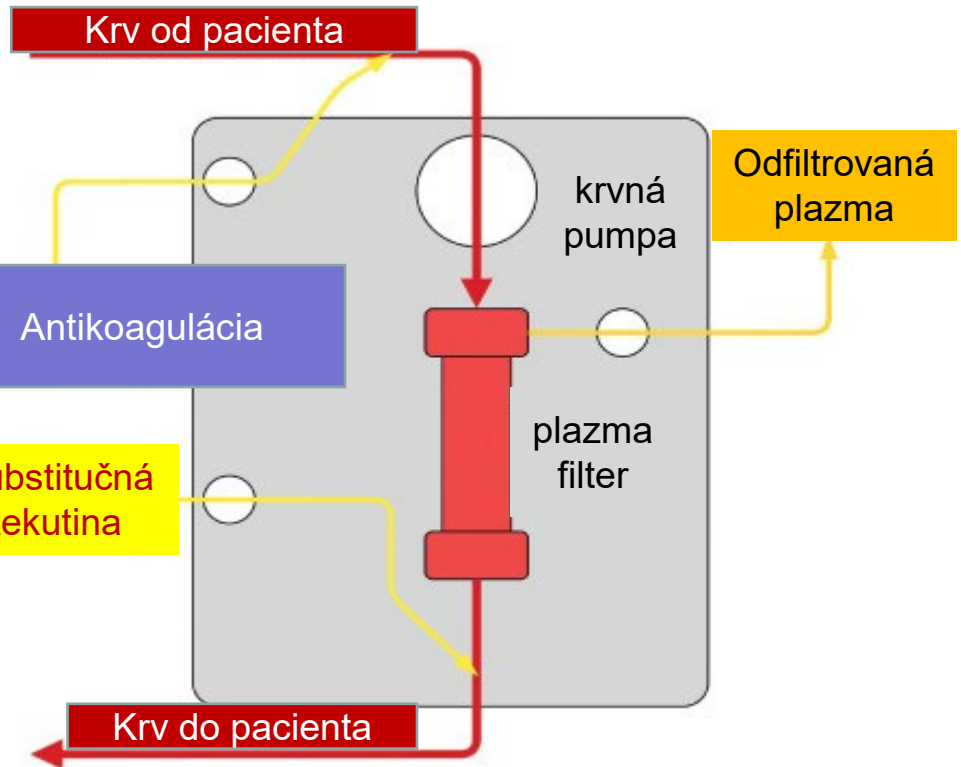
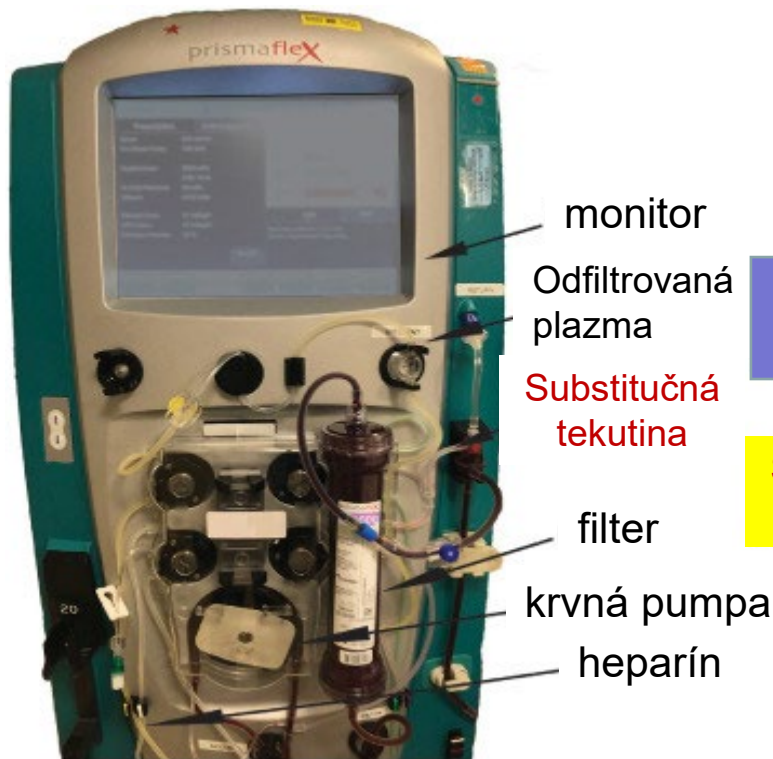
- Schéma a počet plazmaferéz
 - Denne, obdeň
 - Počet cyklov (1 cyklus 5 plazmaferéz)
 - **Východisková koncentrácia** a
 - **biologický polčas** odstrániteľného cieľového
 - Klinický stav, zmena klinického stavu



- Monitor vhodný pre detí

Membrána	Typ	objem krvi v sete	min. prietok krvi	Max. prietok krvi
8-35 kg	TPE 1000	71 ml	50 ml/min	180 ml/min
nad 35 kg	TPE 2000	125 ml	100 ml/min	400 ml/min

Substitučná tekutina



5 % albumín

- Lacnejší
- **Nealergizuje**
- Neobsahuje koagulačné faktory
- bez cholesterolu
- Ionogram

Plazma

- Obsahuje všetky zložky plazmy (koagulačné faktory)
- Fibrinogen pod 1,25g/l
- Trombocyty pod $50 \times 10^9/l$
- Hypokoagulačný stav
- **Hypersenzitívna reakcia 4. typ Coombsa a Gella**



Postup

Vypočítat' objem plazmy

hmotnosť x K x (1-HTC)

Objem plazmy		
Výmena plazmy %	celkom	
	plazma	
	5% albumin	

Vek	K
predčasne narodené	0,1
novorodenec	0,085
1-4 mesačné	0,075
pod 25 kg	0,07
nad 25 kg muž	0,07
nad 25 kg žena	0,065

Príklad 10 kg, Htc 35 %

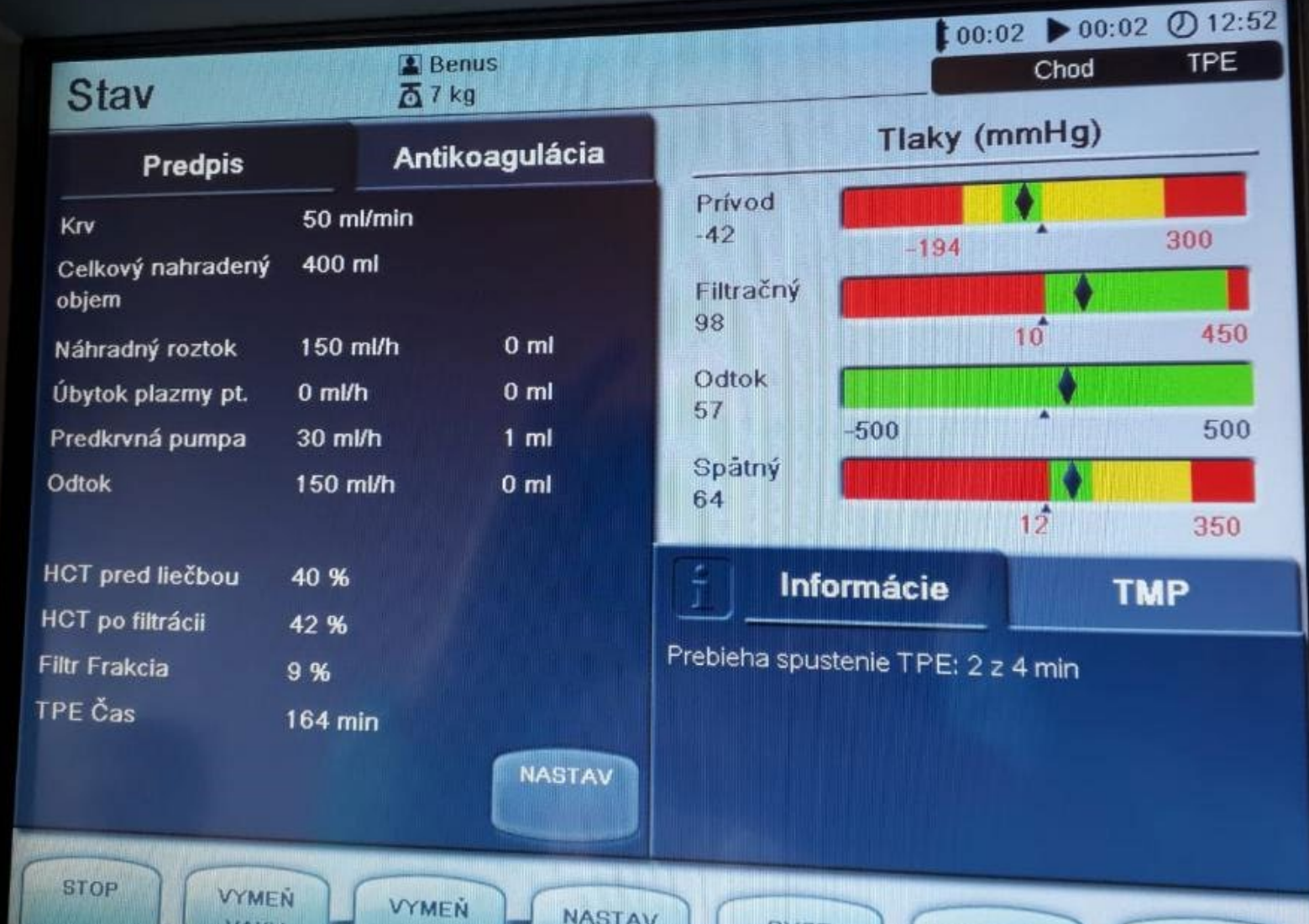
hmotnosť x K x (1-HTC) = 10 x 0,07 x (1-0,35) = 0,455 l plazmy

Objem plazmy	455 ml	
Výmena plazmy 150 %	celkom	455x 1,5= 680 ml
	Plazma (minimálne 10 % na záver)	200 ml
	5% albumín	500 ml

Koagulácia: Heparín kontinuálne 10-15 jj/kg/h – pri poslednej plazme zastaviť !

CAVE!: Počas celej plazmaferézy pridať roztok s obsahom vápnika - Ringer

Postup



Výsledky

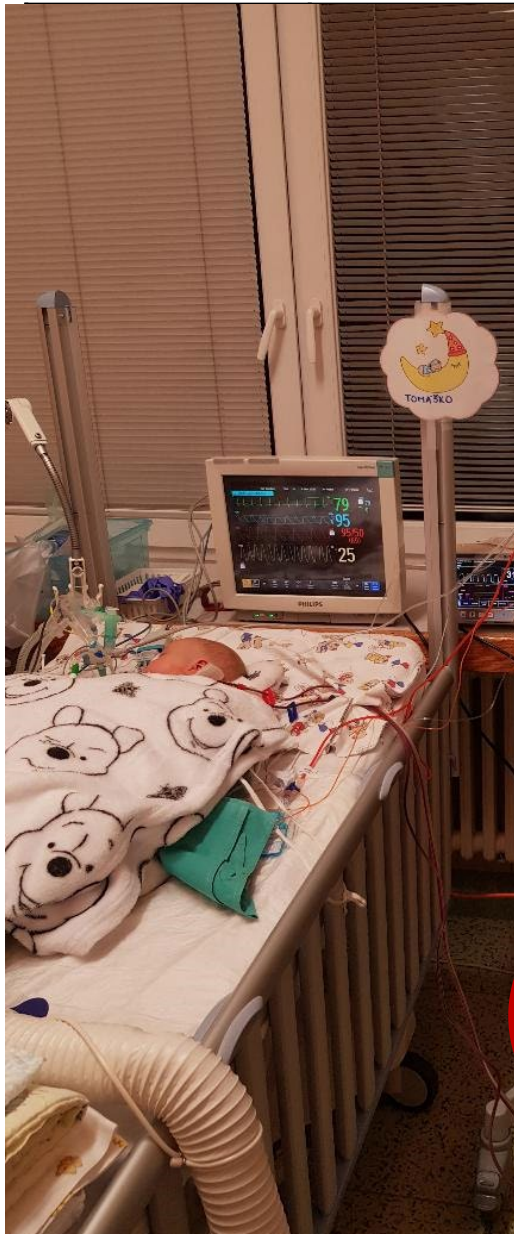
hmot pací
8-35
TPE
nad 3
TPE
celk

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.



TTP /aHUS	
lkom	%
1	14,29%
1	11,11%
2	12,50%

Výsledky



Výsledky

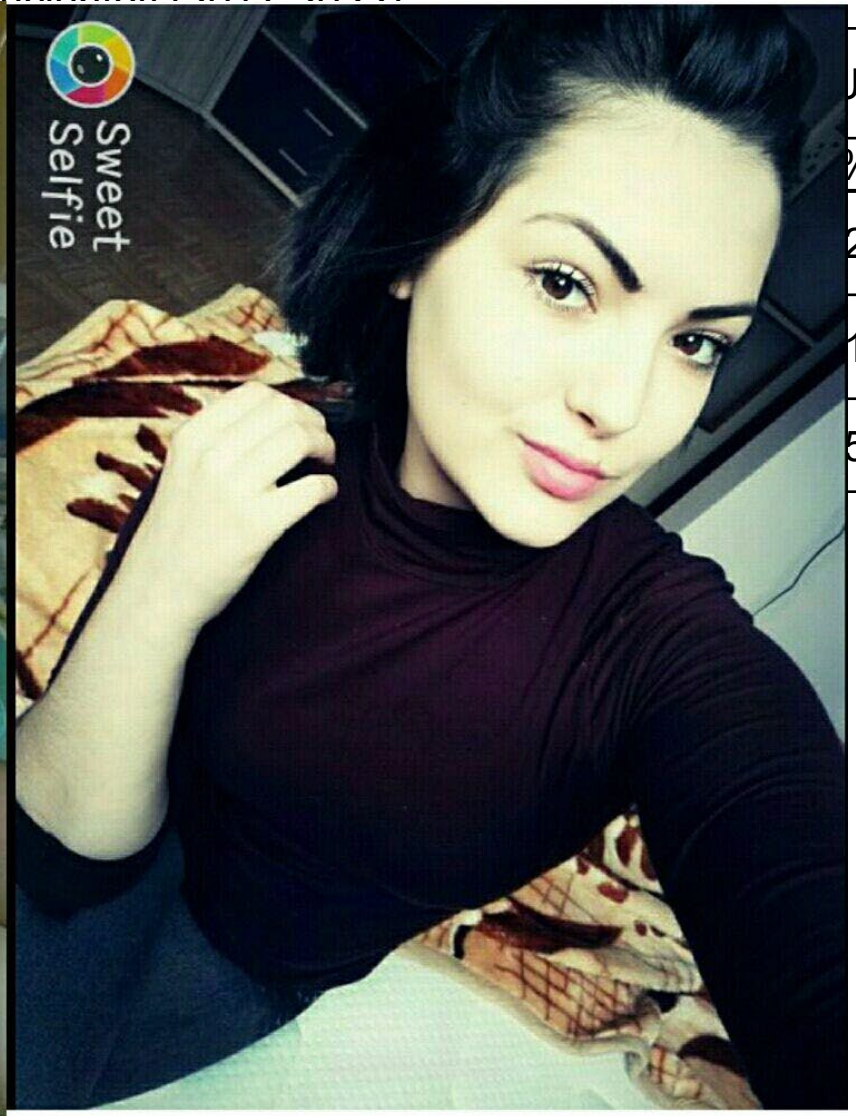
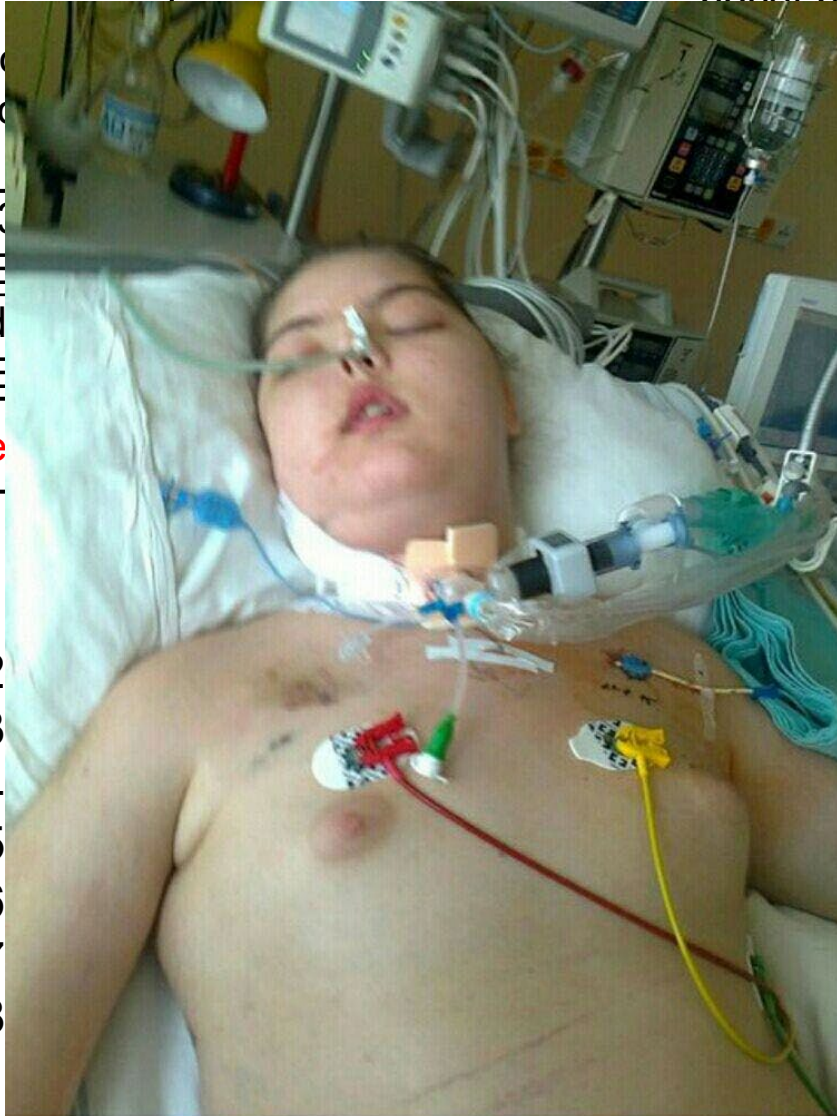
počet pacientů (2017-2022)

hm
pac

8-3
TPE
nad
TPE

ce

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8



US
%
29%
11%
50%

Výsledky



Záver

- Plazmaferéza – efektívna (život zachraňujúca), riziková, komplikovaná, dostupná metóda
- Novšie prístroje – lepšia softwarová podpora – uľahčuje výkon
- Príprava pacienta
 - vysadenie 48-72 h ACEi, sartany bradykininový syndróm
 - suchá hmotnosť
 - prevencia alergickej reakcie – antihistaminika, kortikoidy (hydrocortison)
- Nezabudnúť na koaguláciu – heparín vs. plazma !
- Efektívnosť je nepriamo úmerná rýchlosti plazmaferézy – do 3 h



Ďakujem za pozornosť

Regionálna citrátová antikoagulácia (RCA)

- Funguje na princípe vyviazania kalcia citrátom, ktorý sa podáva pred filtrom
- Cieľová hodnota 2-5 (3) mmol **citrátu** na liter krvi – nepriame monitorovanie **ionizovaný vápnik** v stroji a u pacienta
- **Citrát** sa metabolizuje v pečeni (50-70%), vo svaloch (20%) v obličkách (5%) na **bikarbonáty** (časť v glukoneogenéze).
$$1 \text{ mmol/l citrát} = 3 \text{ mmol HCO}_3^-$$
- **Citrát** sa odstraňuje dialýzou a konvekciou – **kumulácia citrátu**
- Pacientom tolerovaná **bezpečná dávka citrátu** 15-17 mmol/h.
- Pri **RCA** sa používa vždy **dialyzačný roztok bez vápnika !!**
- Pacient má **fyzilogickú hemokoaguláciu!**

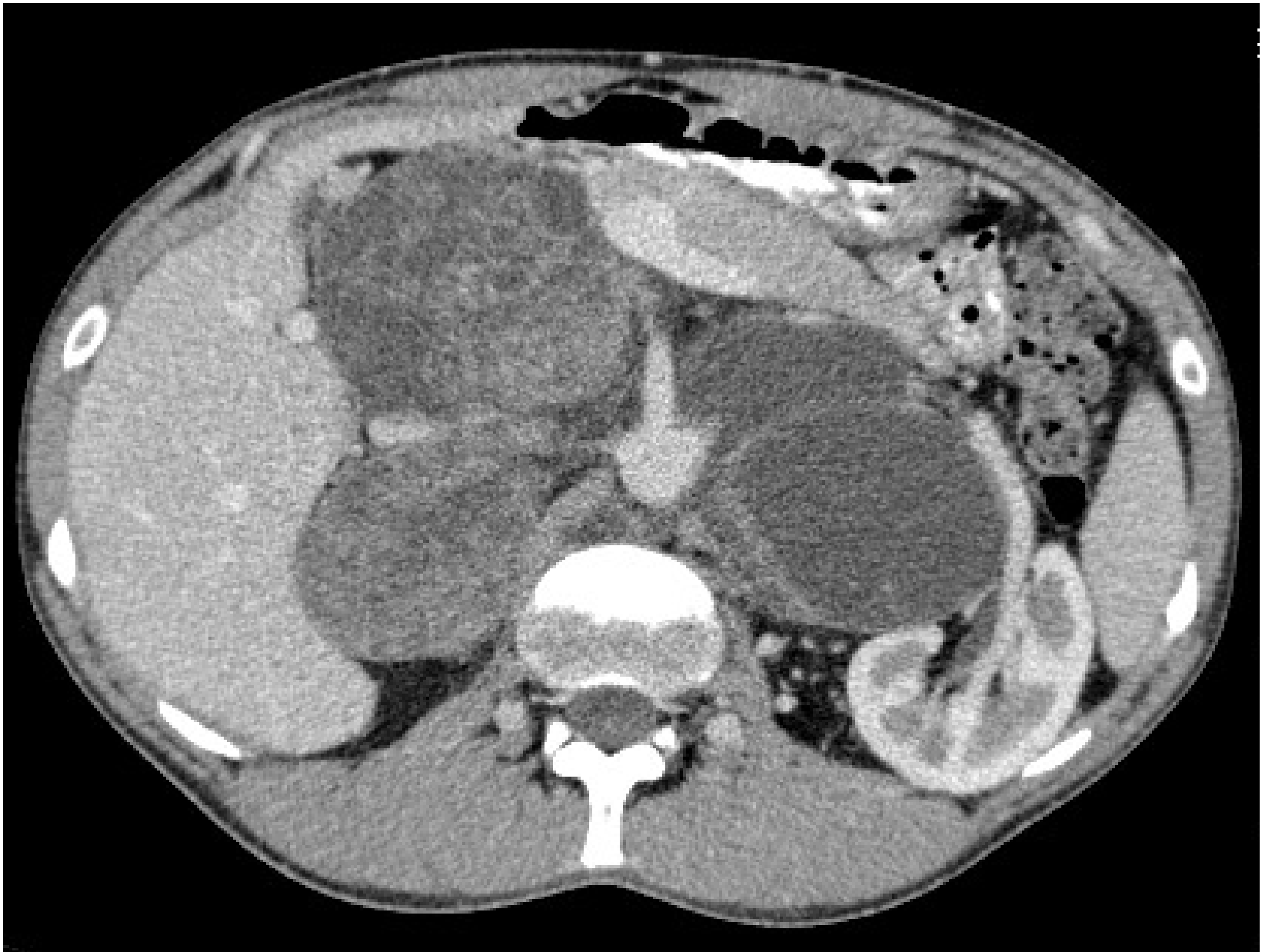
CAVE !!! Výživa

CAVE !!!

Hepatálne zlyhanie, resuscitácia, laktátová acidóza

REDUKOVAŤ dávku citrátu o 50 % tzn. 5-7 mmol/h

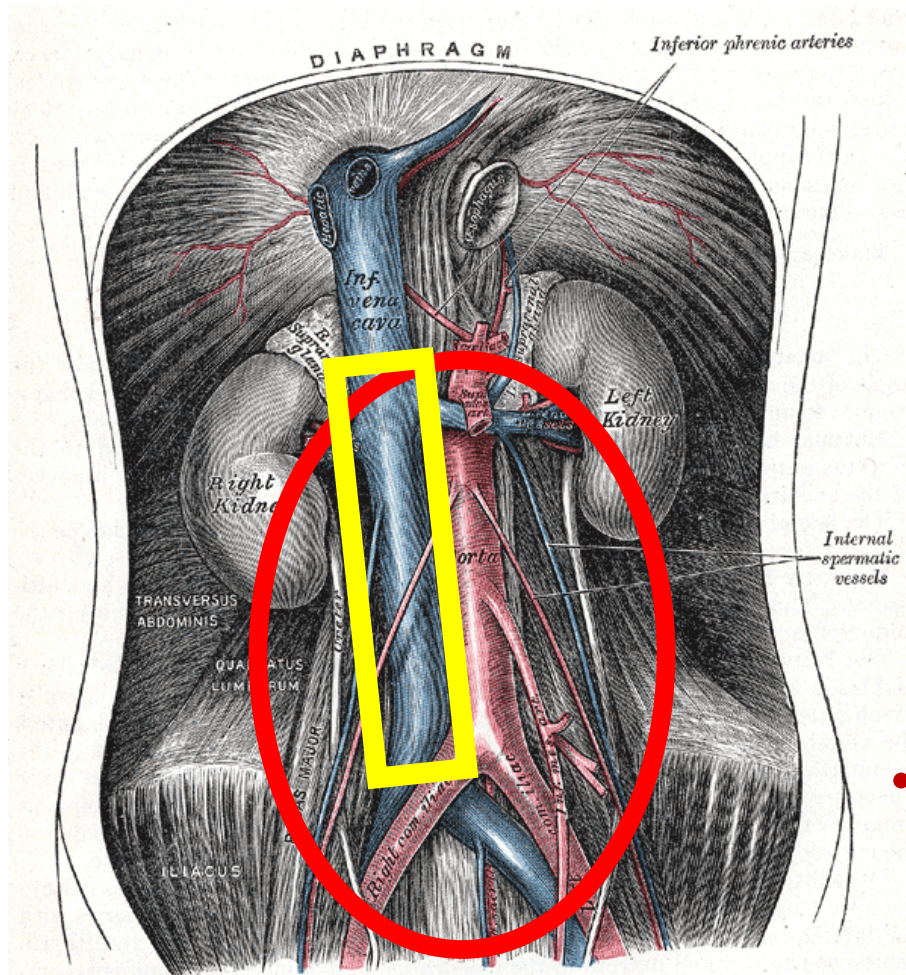
Michal 18 ročný – rozsah tumoru



Michal 18 ročný – rozsah tumoru



Rozsah tumoru



- **Operácia**

- Odstránenie tumorovej masy
- Obojstranná nefrektómia
- Premostenie trombotizovanej v. cava inferior
- Autoransplantácia aspoň jednej obličky do Goratexovej cievnej náhrady
- Potrebná antikoagulácia masívne krvácanie

- **Komplikácie**

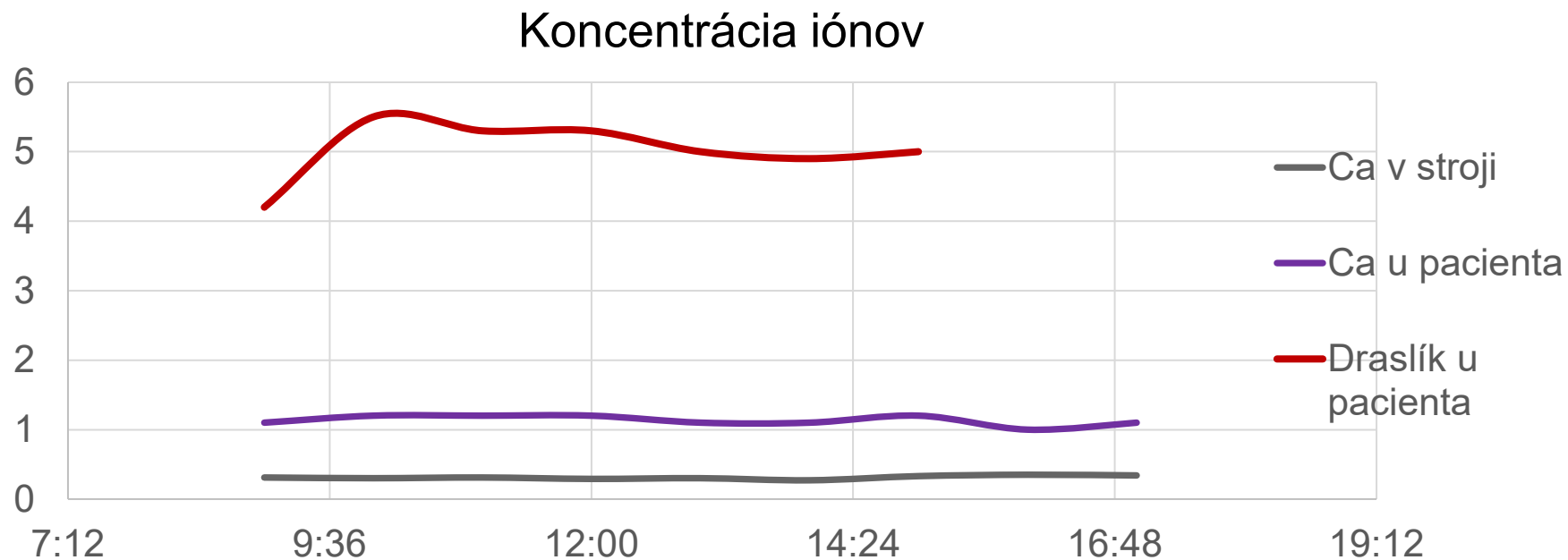
- Hyperkaliémia u nefrektomovaného pacienta po ischemizácii DK
- Krvácanie z veľkých ciev a okolia tumoru

Tímová spolupráca

- Anestéziológ
 - monitorovanie vitálnych funkcií
 - Anestézia, ventilácia
 - Transfúzie
 - Podávanie liekov podľa pokynu operátéra
- Chirurg
 - 1. skupina 4 lekári – operačný výkon
 - 2. skupina 2 lekári – príprava obličky na transplantáciu
- Dialyzačný tím
 - Stabilizácia vnútorného prostredia
 - Antikoagulácia – regionálna a celková
 - Každý pokyn operátéra analyzuje – diskutuje



Dialýza počas operácie (CRRT – CVVHDF)



Hlavná výhoda citrátovej regionálnej antikoagulácie
Pacient má normálnu hemokoaguláciu !!!

Cievny prístup

Kontinuálne eliminačné metódy (CRRT)

Indikácie:

- akútne poškodenie obličiek (AKI) u hemodynamicky nestabilného pacienta
- korekcia porúch vnútorného prostredia u kriticky chorého dieťaťa pri lôžku
- metabolické poruchy so závažnou laktátovou acidózou/hyperamoniémiou
- prevencia rebound fenoménu po HD pri vybraných intoxikáciách

Kalkulácie a technické aspekty:

Objem krvi dieťaťa – BV (ml): $70 \text{ ml} \times \text{hmotnosť (kg)}$

Bezpečný extrakorporálny objem krvi: do 10% vypočítaného BV

Objem krvi v sete:

- M60 = 93 ml
- M100 = 152 ml
- M150 = 189 ml

Antikoagulácia:

- bolus 30-60 U heparínu/kg + polovičné množstvo/hod. pumpou
- pri riziku krvácania individuálne zníženie dávky/bezheparínová CRRT
- krvácanie: 1 ml protamínu neutralizuje 1000 U heparínu

Katetre:

- 8F – dojčatá a batolátá
- 11F – ostatné deti

Prietoky:

Krv: 5 – 10 ml/kg/min.

CVVH: min. 40 ml/kg/hod. substitúcie predilučne (= min. 35 ml/kg/hod. postdilučne)

CVVHD: min. 35 ml/kg/hod. dialyzačného roztoku (= 2000 ml/1.73 m²/hod.)

CVVHDF: substitúcia + dialyzačný roztok = min. 35 ml/kg/hod.

UF: podľa stavu dieťaťa

Roztoky:

- Hemosol B0 (Na, Cl, Ca, Mg, laktát, bikarbonát)
- PrismaSol 2 (Na, K+glu, Cl, Ca, Mg, laktát, bikarbonát)

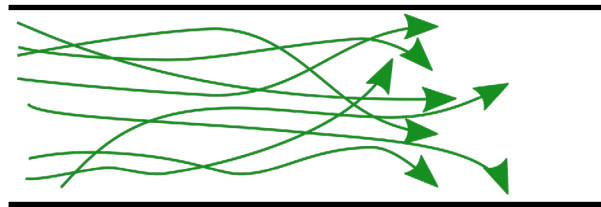


Dialyzačný CVK



Hagenov-Poiselelov zákon

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8L\eta}$$



kde r je polomer trubice

η dynamická viskozita

Δp rozdiel tlakov na začiatku a na konci trubice

L dĺžka trubice

- hrúbka katétra
- hematokrit pacienta
- rýchlosť prietoku krvi
- dĺžka katétra

Úzky katéter

- turbulentné prúdenie

Pomalé prúdenie v hrubom CVK

- riziko upchatia CVK

Podľa možnosti 3 lúmenový CVK

Pozor na umiestnenie - dialyzačný CVK a výživový CVK !!!



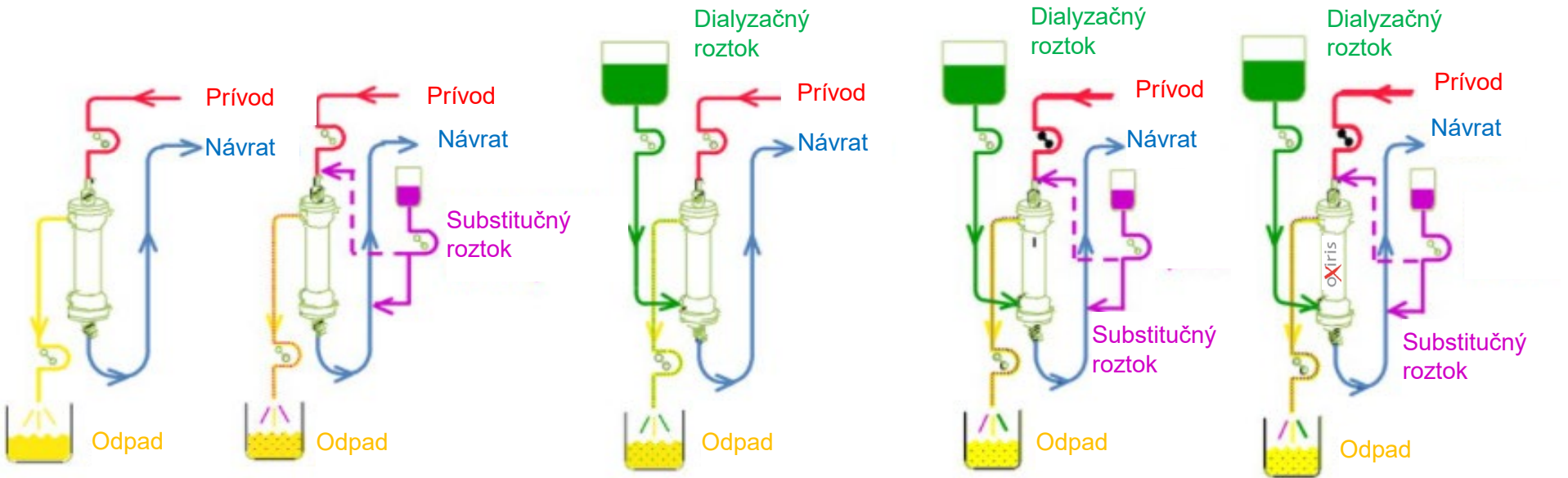
Zvoliť taký cievny prístup, ktorý v danom čase umožní mimotelovú elimináciu za najbezpečnejších podmienok, pričom sa má zachovať funkčnosť cievy aj po ukončení eliminácie !! - nepoužívať v. subclavia

Cievny prístup

hmotnosť	veľkosť katétra pre CRRT	veľkosť katétra pre IHD	prístup pri CRRT
do 3 kg	6,5 Fr dvojlumenový	6,5 Fr dvojlumenový	v jugularis a v femoralis
	5 Fr dvojlumenový (Carpediem)		v. jugularis
	22 gage jednolumenový		v. jugularis, v. femoralis
3-10 kg	6,5 Fr	6,5 -7 Fr	v. femoralis, v jugularis
10-30 kg	6,5-8 Fr	8-10 Fr	v. femoralis, v jugularis
30-50 kg	8 Fr	10-12 Fr	v. femoralis, v jugularis
50 - 70 kg	10 Fr	12 Fr	v. femoralis, v jugularis
nad 70 kg	12 Fr	12-14 Fr	v. femoralis, v jugularis

Repetitio est mater studiorum

- SCUF** – Slow continous ultrafiltration
- CVVH** – Continous veno-venous hemofiltration
- CVVHD** – Continous veno-venous hemodialysis
- CVVHDF** – Continous veno-venous hemodiafiltration



SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF	CVVHDF + adsorpcia
Neupravuje vnútorné prostredie	Konvekcia	Difúzia	Difúzia + konvekcia	Difúzia + konvekcia+adsorpcia
Odber tekutiny	Odber tekutiny + veľké molekuly	Odber tekutiny + malé molekuly	Odber tekutiny + malé a veľké molekuly	Odber tekutiny malé a veľké molekuly cytokíny

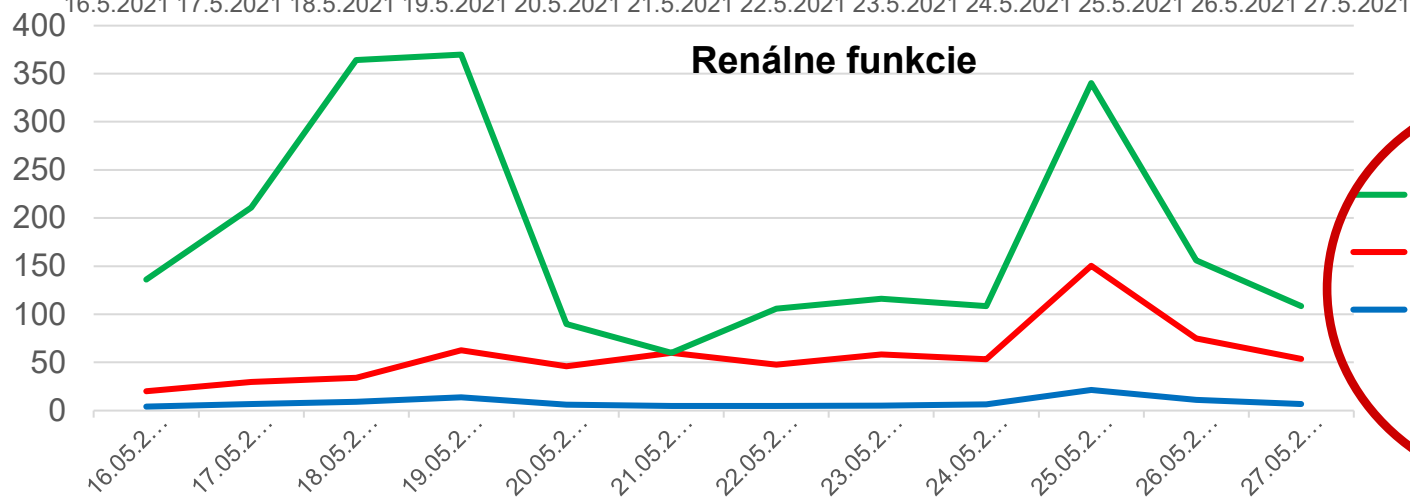
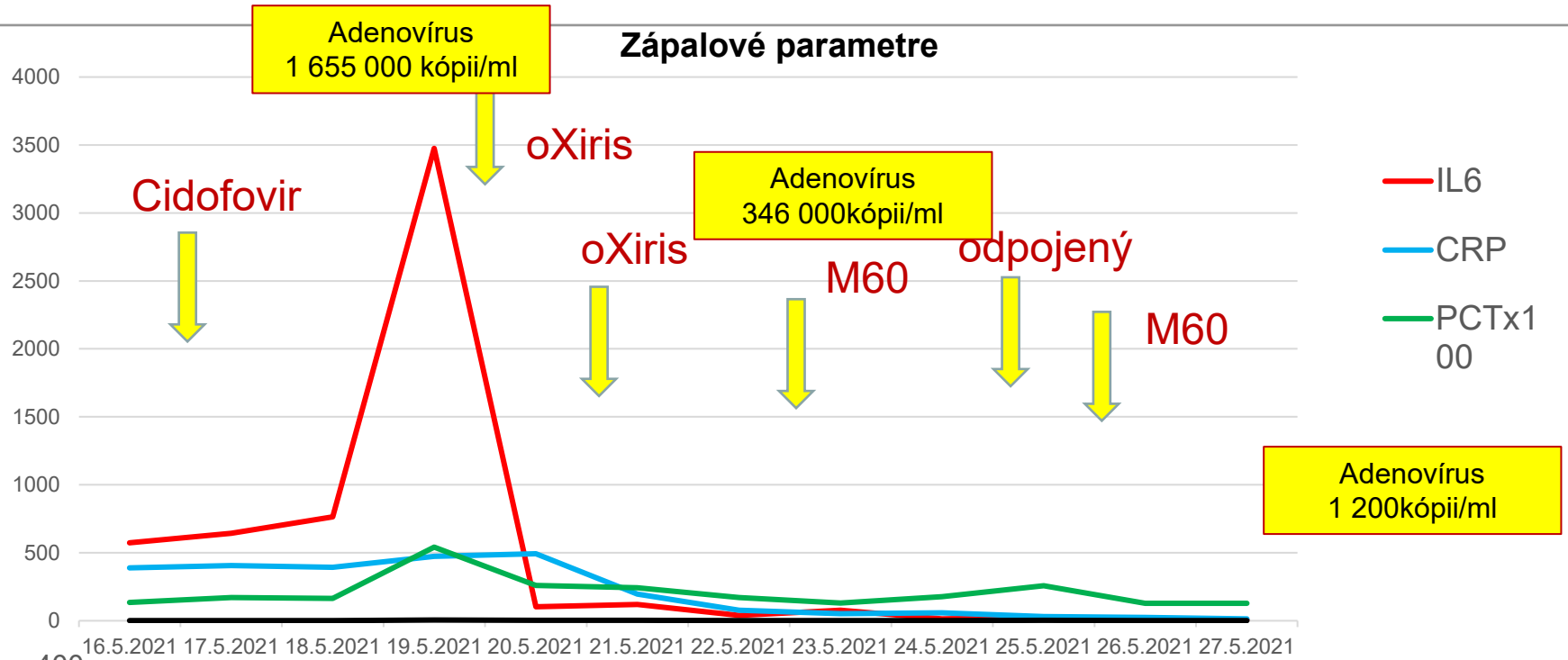
Ladislav 13 ročný, 34 kg

- B-ALL po nepríbuzenskej transplantácii krvotvorných buniek
- Engraftment syndróm na D +10 deň
 - zvýšené uvoľňovanie cytokínov pri degranulácii neutrofilov vo fáze prihojenia
 - klinické príznaky – horúčka, erytematozny exantém, nekardiogénny pľúcny edém
 - Kortikoidy - 7 dni
- D+ 19 deň preklad na JIS
 - respiračná insuficiencia – adenovírusová pneumónia – 1 655 000 kópií/ml
 - pokles diurézy – napriek maximálnej dávke furosemidu – 1 (1,5) mg/kg/h
 - objemové preťaženie + 12 %
 - urea 13,7 mmol/l kreatinín 49 μ mol/l, kyselina močová 307 μ mol/l



Adenovírus DNA (PCR) 1 655 000 kópii/ml

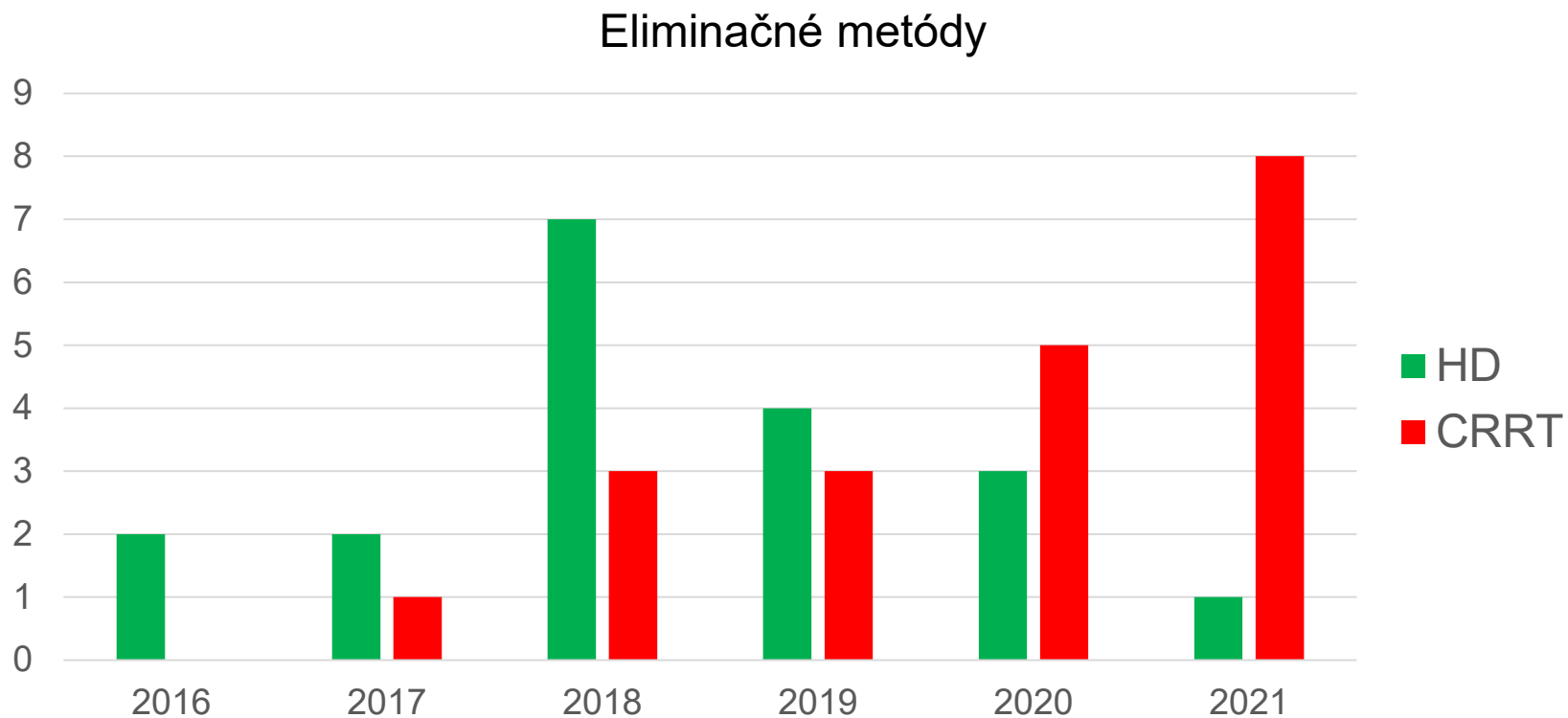
Efekt terapie



kontrolné body

Sumár výsledkov

39 detí vo veku 0 až 18 rokov - NÚDCH v Bratislave - 2016-2021

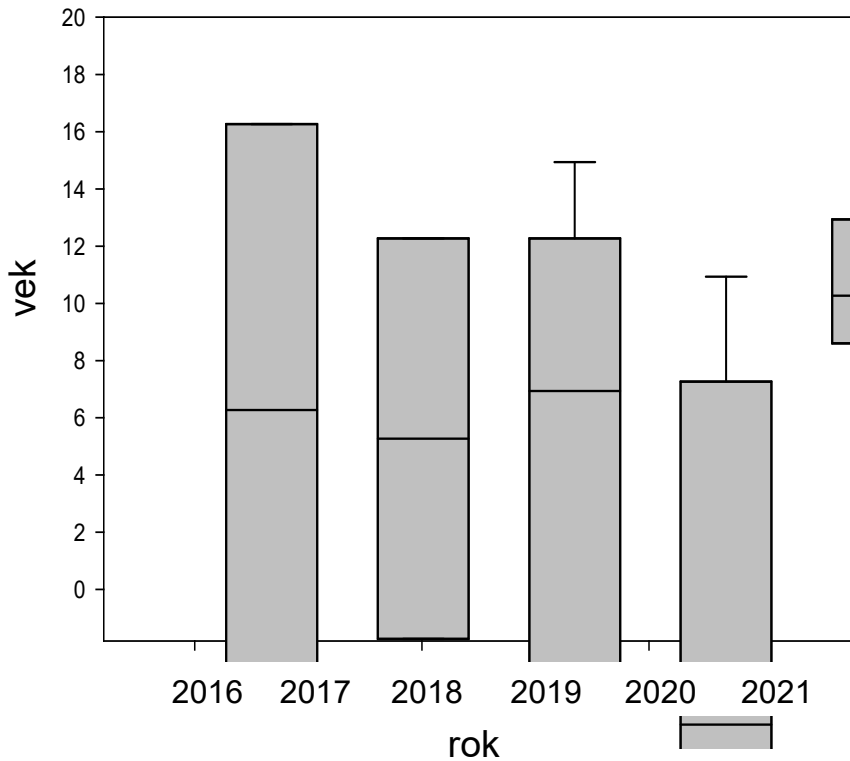


Vekové zloženie

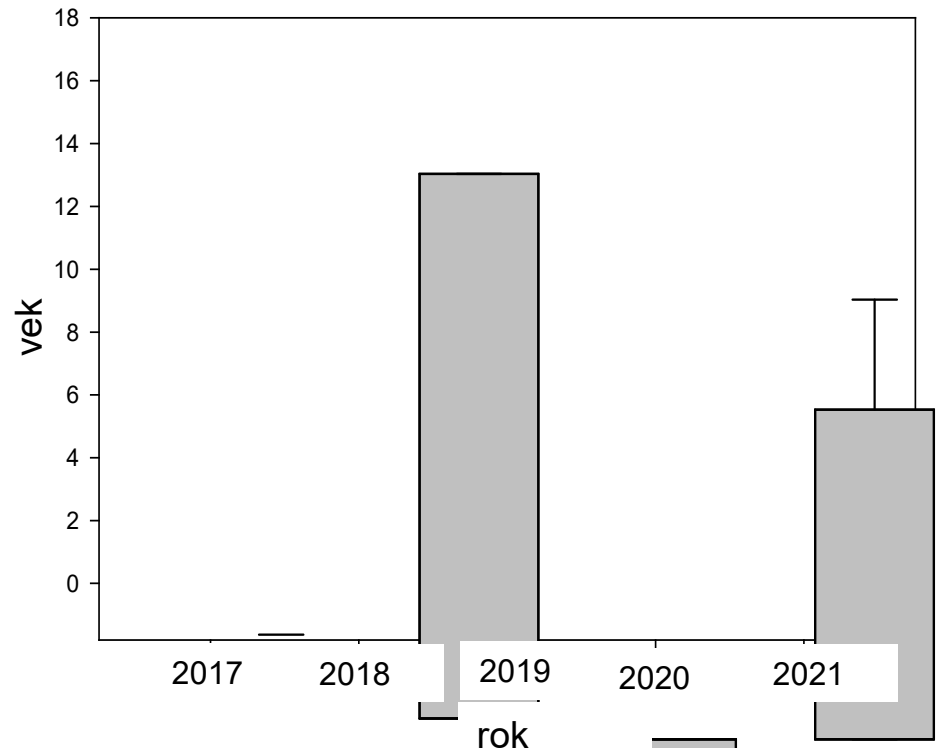
39 detí vo veku 0 až 18 rokov - NÚDCH v Bratislave - 2016-2021

IHD 20 detí vo veku $8,80 \pm 6,39$ rokov
CRRT 19 detí vo veku $4,86 \pm 5,88$ rokov

IHD



CRRT

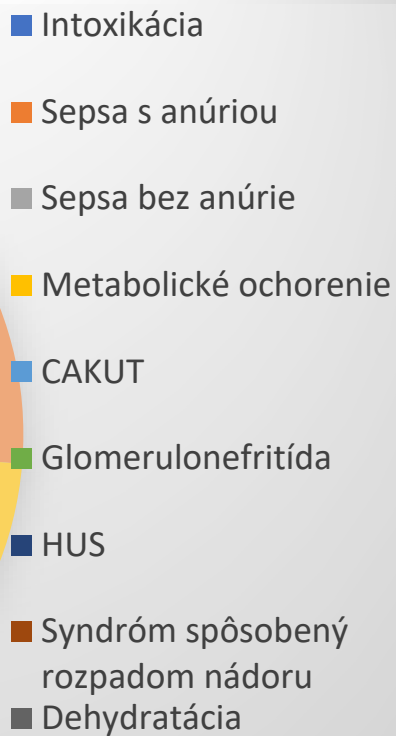
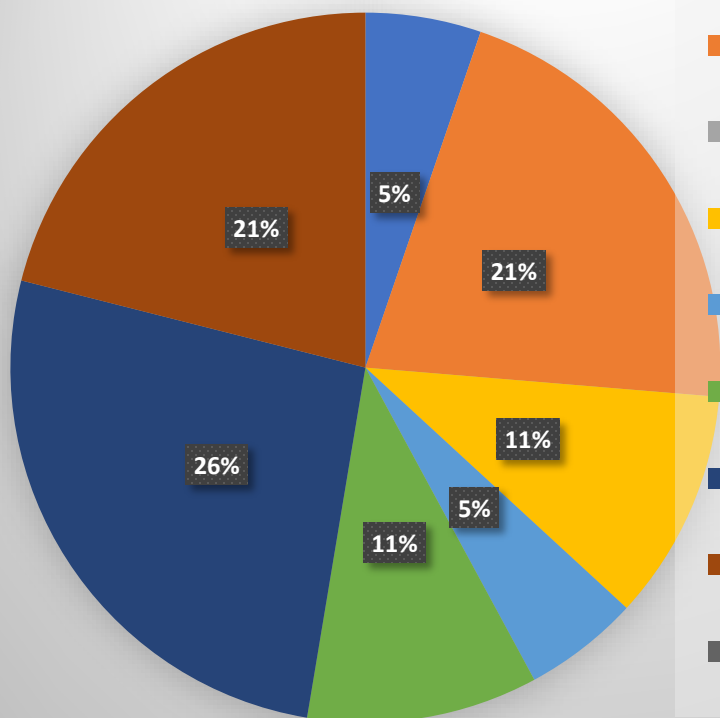


(p = 0,045)

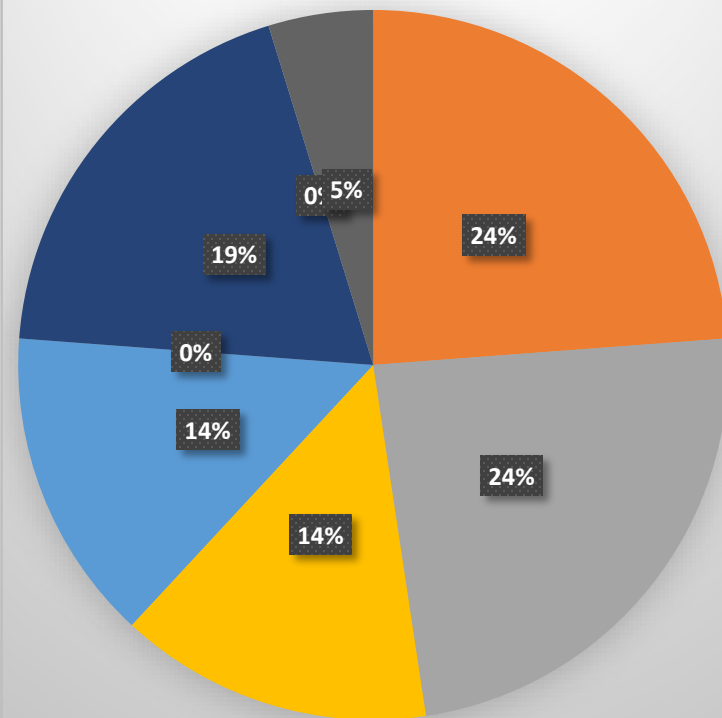
Diagnózy

- IHD 20 detí vo veku $8,80 \pm 6,39$ rokov
- CRRT 19 detí vo veku $4,86 \pm 5,88$ rokov

HD



CRRT



Komplikácie

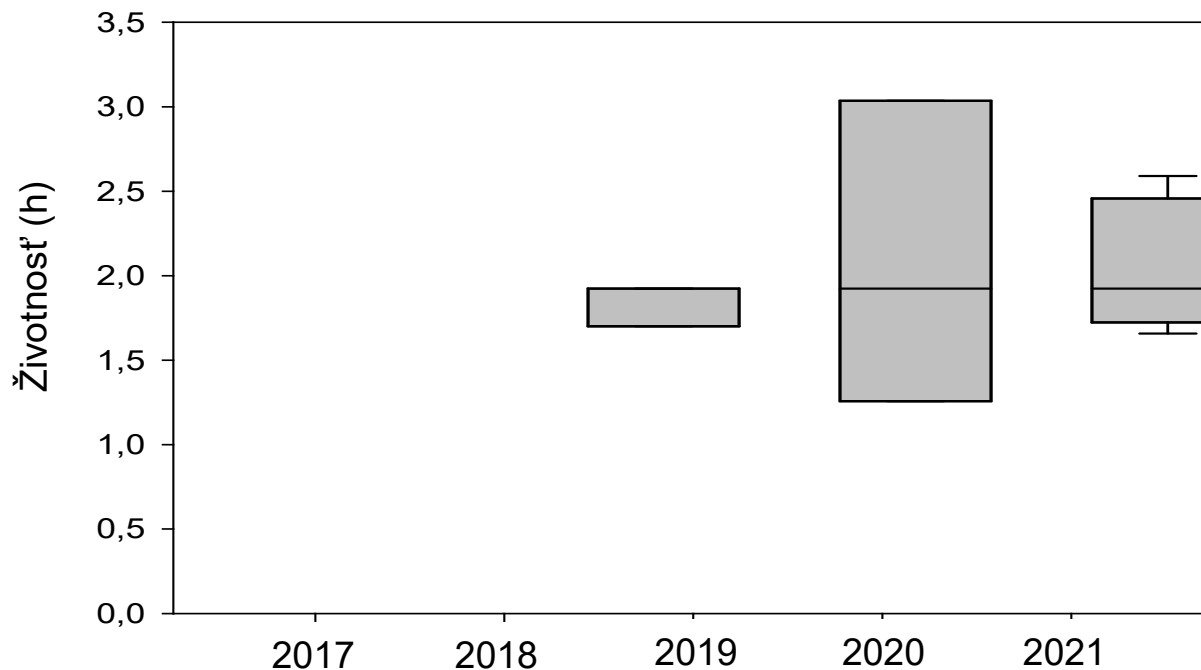
IHD
(n=20)

Hypotenzia	15%
Anemizácia	40%
Vyvrážanie krvi	10%
Úmrtnosť	15%

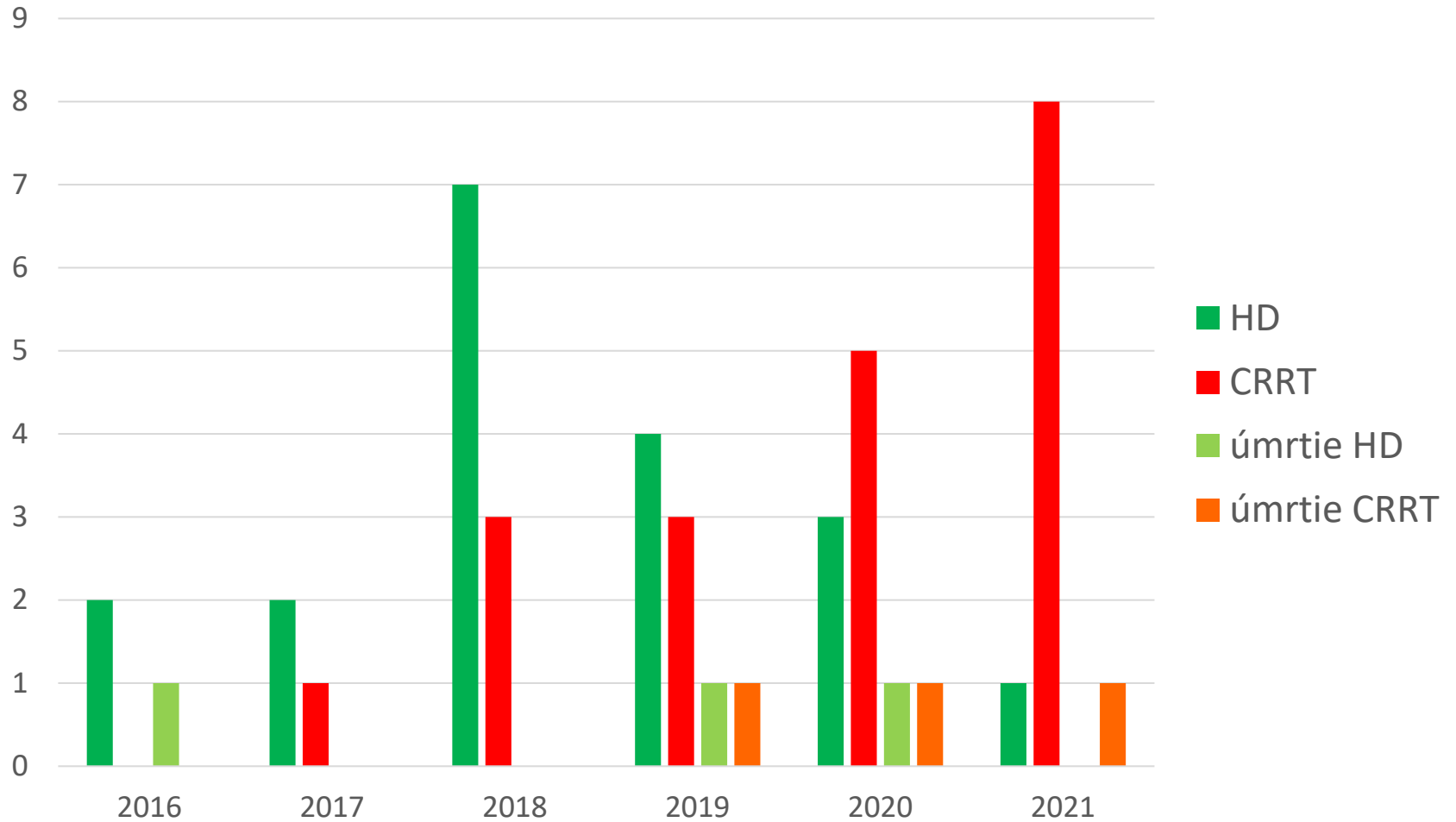
CRRT
(n=19)

Hypotenzia	0%
Anemizácia	26%
Vyvrážanie krvi	26%
Malfunkcia CVK	42%
Úmrtnosť	21%

Životnosť setu



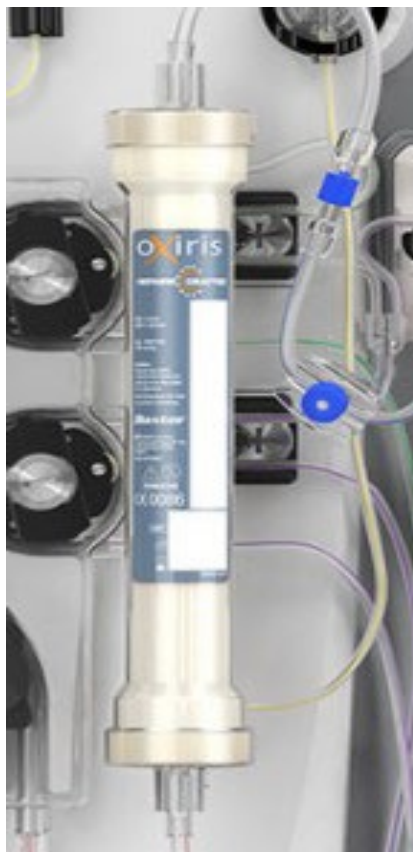
Výsledok terapie



Záver

- Kontinuálna eliminačná metóda na PICU si vyžaduje multidisciplinárny tímový prístup lekárov intenzívnej medicíny, nefrológov a **kvalifikovaného ošetrovateľského personálu.**
- Dobre koordinovaná práca umožňuje excelentné výkony aj pri diagnózach s vysokou úmrtnosťou.
- Správne zvolené prístrojové vybavenie pracoviska je základným predpokladom poskytnutia zdravotnej starostlivosti na najvyššej úrovni.
- Neexistuje jednotné nastavenie pre každého pacienta – typické nastavenia môžu byť efektívne až u 80 % pacientov
 - Kontrolné body – urea, kreatinín, kyselina močová
- Objemové preťaženie (+10 %) – primárna indikácia na CRRT !

Rozdiely medzi aktívnymi membránami



Duté vlákno

elektricky nabitý hydrogél
polyetylénimín

cytokíny
Lipopolysacharid



Tkané vlákno

Polymyxín B

Lipopolysacharid



Mikroporózne koráliky

hydrofóbná živica

cytokíny
bilirubín

Odstránenie cytokínov a zápalových mediátorov za 120 minút

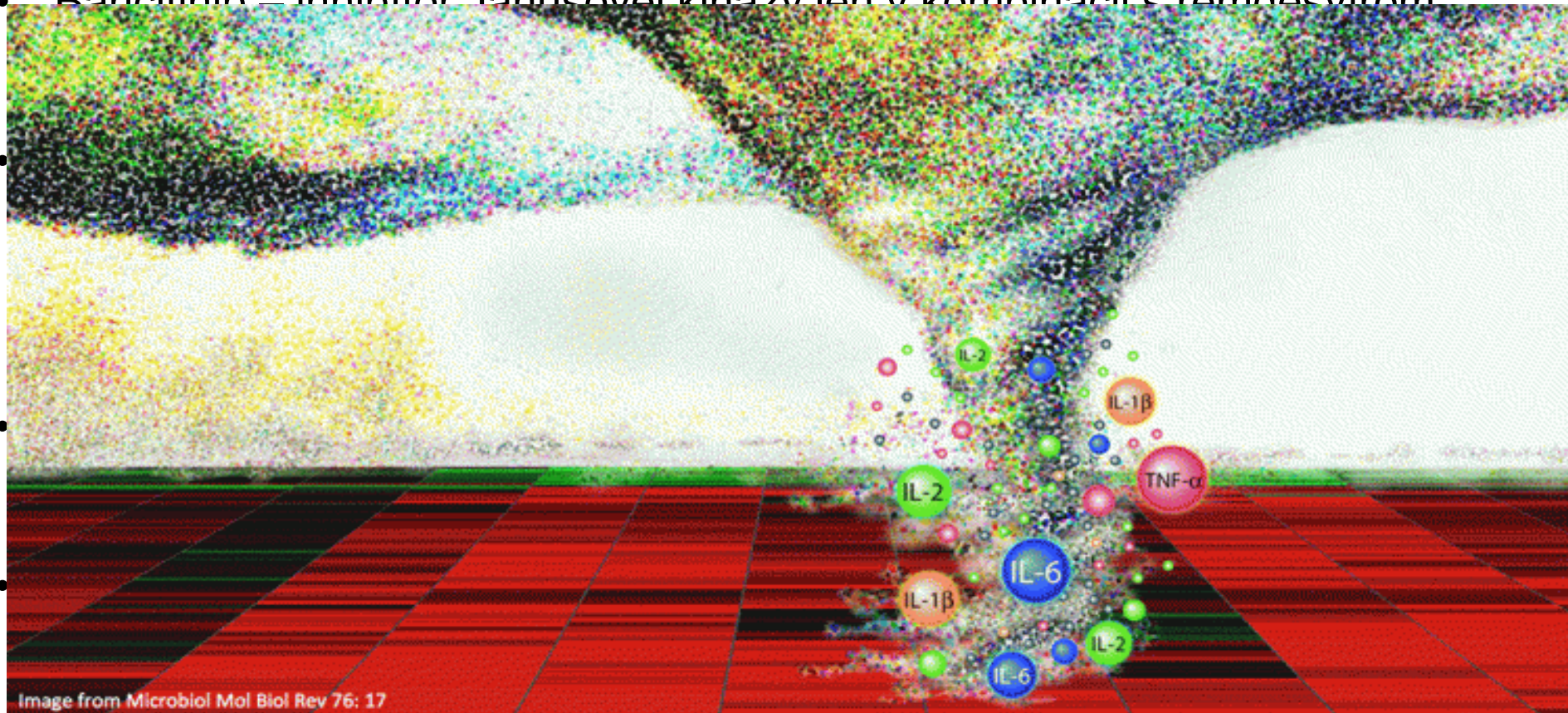
		Mediators	Removal rates (RR%) at 120 min			
			Control tubing	oXiris	CytoSorb	Toraymyxin
Pro-inflammatory cytokines	IL-3	3.9 (± 1.4)	99.3 (± 0.0)	99.4 (± 0.0)	70.2 (± 11.1)	
	IP-10	16.6 (± 17.4)	99.3 (± 0.3)	99.1 (± 0.2)	68.6 (± 11.9)	
	IL-17α	16.7 (± 7.8)	98.7 (± 0.4)	97.6 (± 0.3)	74.0 (± 6.2)	
	MIP-1α	2.9 (± 3.1)	97.3 (± 0.4)	97.3 (± 0.4)	91.0 (± 0.4)	
	MIP-1β	4.7 (± 2.9)	91.5 (± 1.2)	92.4 (± 0.0)	70.3 (± 9.0)	
	HMGB-1	8.4 (± 3.2)	89.5 (± 0.4)	91.8 (± 0.9)	61.5 (± 1.9)	
	IL-8	4.6 (± 8.0)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	34.5 (± 13.1)	
	IFN-γ	7.9 (± 8.8)	99.5 (± 0.3)	95.7 (± 0.6)	37.4 (± 8.3)	
	Eotaxin	14.3 (± 9.1)	99.1 (± 0.1)	99.0 (± 0.0)	42.2 (± 7.9)	
	IL-6	5.2 (± 9.3)	93.5 (± 1.4)	99.6 (± 0.1)	41.8 (± 14.6)	
	MIF	14.3 (± 5.9)	78.0 (± 24.4)	83.0 (± 20.2)	45.1 (± 13.8)	
	MCP-1	6.0 (± 4.1)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	11.3 (± 4.4)	
	TNF-α	11.8 (± 12.5)	90.1 (± 2.2)	98.4 (± 0.2)	17.9 (± 9.2)	
	IL-1β	8.2 (± 4.5)	86.8 (± 1.0)	97.2 (± 0.0)	15.0 (± 13.3)	
	Anti-inflammatory cytokines	IL-4	6.1 (± 8.3)	99.9 (± 0.0)	99.9 (± 0.0)	55.9 (± 16.0)
IL-2		1.8 (± 5.0)	99.4 (± 0.2)	99.3 (± 0.3)	61.6 (± 13.6)	
IL-10		8.9 (± 7.7)	99.0 (± 0.4)	99.8 (± 0.0)	40.6 (± 14.9)	
IL-13		12.2 (± 5.9)	93.5 (± 0.0)	94.2 (± 0.0)	73.7 (± 20.6)	
IL-1Ra		11.2 (± 3.6)	90.2 (± 2.8)	92.1 (± 0.0)	35.4 (± 16.2)	
IL-12 p70		7.0 (± 7.5)	22.1 (± 4.5)	76.5 (± 2.5)	6.9 (± 8.0)	
Complement factors	C3a	14.8 (± 11.5)	96.4 (± 1.2)	98.2 (± 0.2)	67.9 (± 7.5)	
	C5a	1.3 (± 4.8)	90.7 (± 0.6)	95.7 (± 1.2)	38.8 (± 7.9)	
Serine protease	PAI-1	8.5 (± 4.9)	87.9 (± 1.8)	95.5 (± 0.4)	30.9 (± 9.6)	
Growth factors	FGF-23	18.3 (± 12.2)	98.7 (± 1.1)	99.4 (± 0.8)	88.4 (± 5.5)	
	FGF-21	2.9 (± 0.5)	96.0 (± 0.9)	99.9 (± 0.0)	70.9 (± 10.1)	
	G-CSF	8.1 (± 9.0)	36.0 (± 2.9)	99.4 (± 0.0)	16.9 (± 8.0)	
Fluid removal	CRRT	-	Yes	No	No	

COVID-19 a liečba

- Kortikoidy – závažný a veľmi závažný priebeh
 - dexametazón 6-10 mg, hydrokortizón 150 mg, prednizón 40 mg, metylprednizón 32 mg
JAMA. 2020;324(13):1330.
- Remdesvir – pozitívny efekt len u pacientov s nízkym prietokom kyslíka
BMJ. 2020;370:m3379
BMJ. 2020;370:m2980
- Baricitinib – inhibítor Janusovej kinázy len v kombinácii s remdesvírom u pacientov s nízkym prietokom kyslíka
Sci Adv. 2021;7(1)
- Tocilizumab – inhibítor IL-6, rýchlo sa zhoršujúci pacienti, CRP nad 75 mg/l aj s dexametazónom, bez trombopenie a neutropenie
Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial.
- Plazma – klinický efekt je variabilný podľa dávky plazmy a klinického stavu pacienta
- Chlorochín, favipiravir, interleukiny, **anakinra**, lopinavir, ivermectin, azytromycín

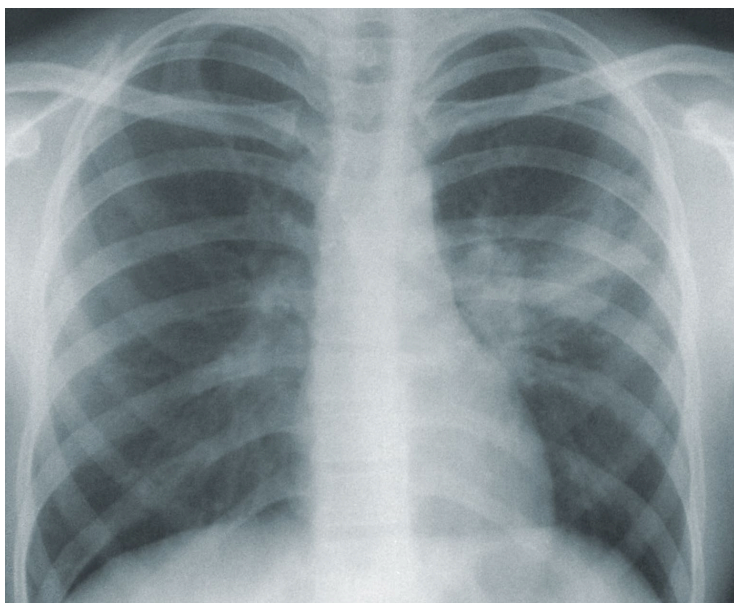
COVID-19 a liečba

- Kortikoidy – závažný a veľmi závažný priebeh
 - dexametazón 6-10 mg, hydrokortizón 150 mg, prednizón 40 mg, metylprednizón 32 mg
JAMA. 2020;324(13):1330.
- Remdesvir – pozitívny efekt len u pacientov s nízkym prietokom kyslíka
BMJ. 2020;370:m3379
BMJ. 2020;370:m2980
- Baricitinib – inhibítor Janusovej kinázy len v kombinácii s remdesvírom



COVID-19 a oXiris

- 43 ročný pacient doteraz zdravý
Neproductívny kašeľ 3 dni, bolesti hlavy, 24 h pred prijatím hnačky
- TT 38,9 °C, počet dychov 25/min, sat 86 %, TK 122/70 AS 92 / min
Vezikulárne dýchanie s krepitáciami obojstranne, ľahká dehydratácia
- SARS-CoV-2 PCR pozit.



V čase prekladu na JIS

Leukocyty	9,4 x 10 ⁹ /l
Hemoglobín	145 g/l
Trombocyty	350 x 10 ⁹ /l
FW	15/32
D-dimér	9,2 mg/l
IL-6	350 ng/l
Ferritín	1150 µg/l
SOFA score	9

- Začatá terapia dexametazón, azytromycín, anopyrin, LMWH
- 6 h po prijatí, hemodynamická instabilita preklad na JIS
 - Intubovaný, katecholamínová podpora

COVID-19 a oXiris

- Plazma, plazmaferéza ?
- Tocilizumab – schválenie?
- Aktívna membrána – oXiris – **meniť po 24 h**

43 ročný pacient 72 kg HTC 40%

- **Prietok krvi** Hmotnosť x 2 **160 ml/min**
- **Citrát** Automaticky **1600 ml/h**
- **Dialyzačný roztok** Prietok krvi x 11 **2000 ml/h**
- **Substitučný roztok** Citrát x 0,4 **400 ml/h**
- **Odber tekutiny** 100-150 ml/h **0 ml/h**
- **Filtračná frakcia** 30 – 35 % **28 %**
- **Dávka odtoku= Dávka CRRT** 45-50 ml/kg/h **50 ml/kg/h**

	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň
IL 6 ng/l	350	302	180	80
SOFA score	9	7	5	3
D - dimér mg/l	9,2	6,8	5,2	2,3
Leukocyty 10 ⁹ /l	9,4	9,2	8,8	7,8
Trombocyty 10 ⁹ /l	350	300	250	212
oXiris	nie	áno	áno	nie

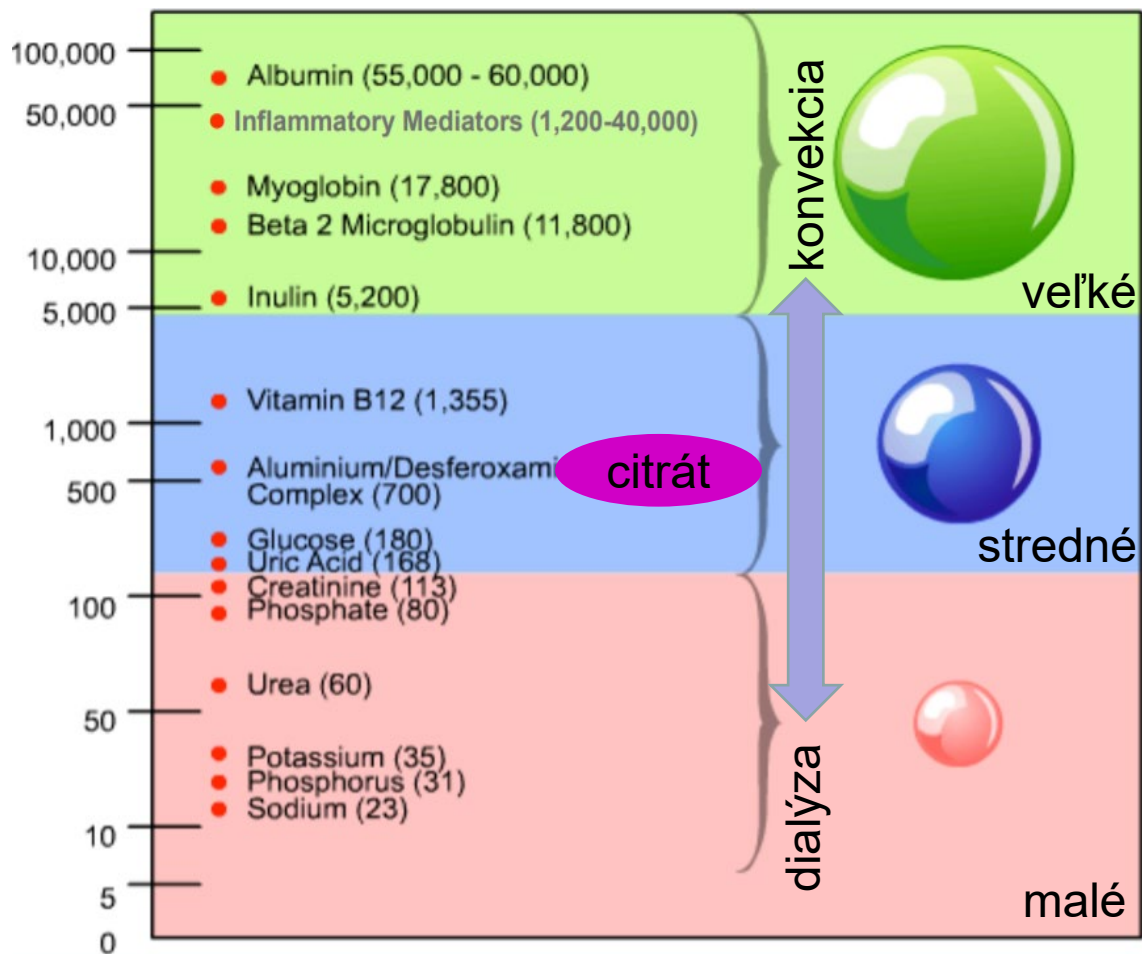
COVID-19 a oXiris

- Turani F et al Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series, *Blood Purif* 2019;47(suppl 3):54–58
 - In sepsis/septic shock patients with AKI, CRRT with the adsorbing membrane oXiris may be safe and improves the cardiorenal – function and the clinical condition. The **effect on cytokines and endotoxin may explain in part these results**. A RCT is warranted to confirm these data.
- Zhang et al. The adsorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series *Artif Organs*. 2020 Dec;44(12)
 - Our study observed **a reduced level of overexpressed cytokines**, stabilization of hemodynamic status, and staged **improvement of organ function during the treatment** with Oxiris filter.
- Atchison, K.et al Evaluation of oXiris in COVID-19 patients on VV-ECMO with AKI *Perfusion*; 36(1 SUPPL):39-40, 2021.
 - The use of oXiris adsorbent membrane in patients requiring VV-ECMO for COVID-19 with clinical evidence of a cytokine storm was safe, with no adverse events. There was also **significant improvement of haemodynamic stability and initial renal recovery**. Further evaluation through a large randomised control trial is warranted.
- Thomas Tao-Min Huang et al Successful Treatment of a Critically Ill COVID-19 Patient Using Continuous Renal Replacement Therapy With Enhanced Cytokine Removal and Tocilizumab: A Case Report. *Front. Med.*, 07 June 2021
 - In this report, we demonstrate that timely combined hemoperfusion with cytokine adsorptive capacity and anti-cytokine therapy can **successfully treat COVID-19 patients with fulminant CRS**. It also highlights the importance of implementing cytokine-targeted therapy for severe COVID-19 guided by the precise measurement of disease activity.

Nastavenie CRRT – CUVHDF je kľúčové



Komplikácie - citrátová antikoagulácia



Čo sa stane **komplexom citrát + vápnik** ?

1/3 podaného objemu sa stratí pri prechode cez hemofilter – ide do **odpadu**

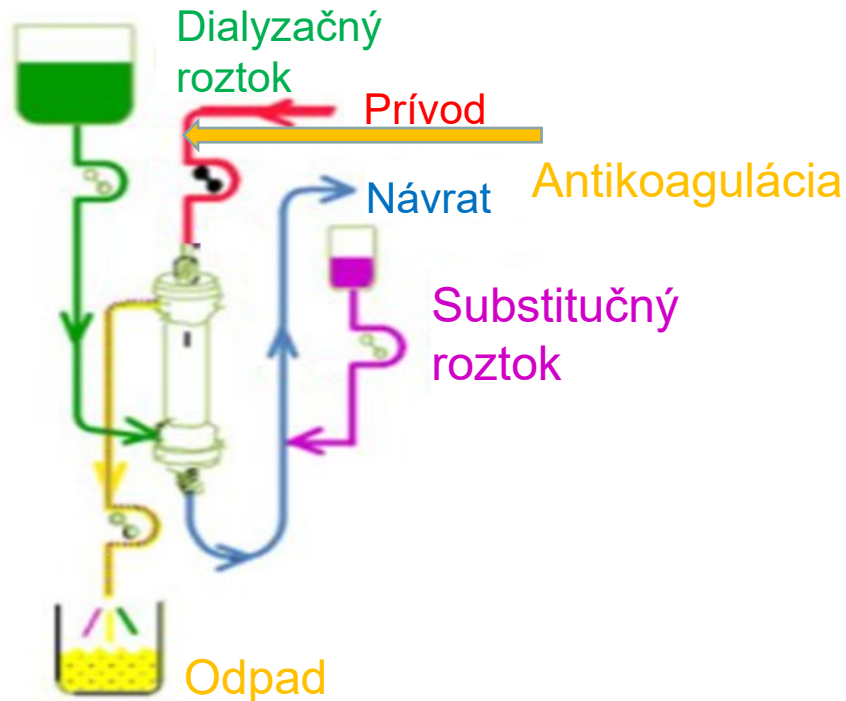
- keď zrýchlime prietok **dialyzátu** alebo zvýšime objem **substitučnej tekutiny** stráca sa viac
- keď spomalíme prietok **dialyzátu** alebo znížime objem **substitučnej tekutiny** stráca sa menej

2/3 podaného objemu ide do pacienta

Pacientom tolerovaná **bezpečná dávka citrátu** 15-17 mmol/h

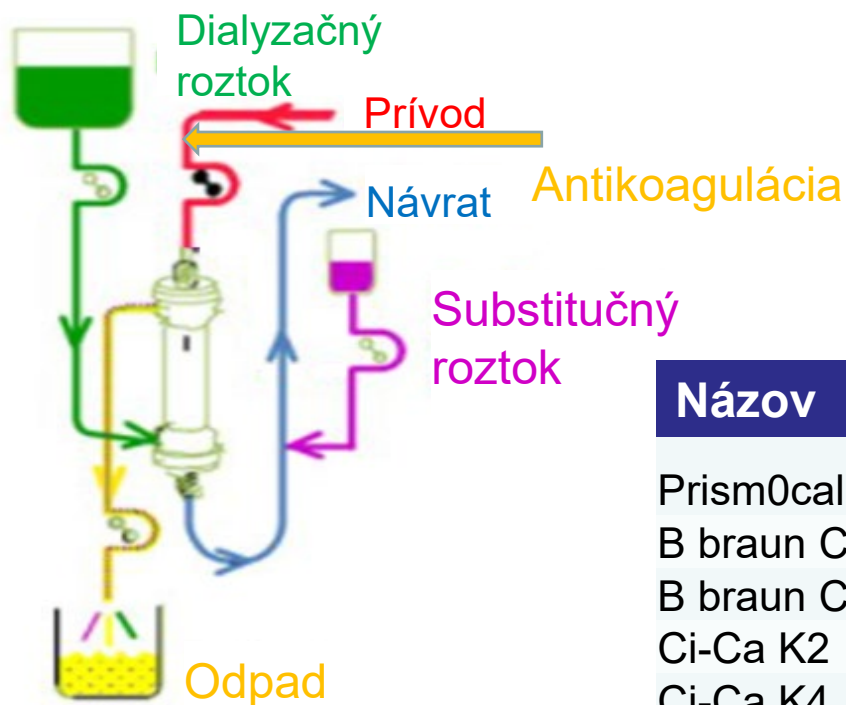
Citrátová - regionálna antikoagulácia

Názov	Prismocitrate 18/0	Citrasol 4%	TSC 4%
Koncentrácia citrátu (mmol/l)	18	136,4	136
BFR – prietok krvi (ml/min)	100	100	100
Rýchlosť prietoku citrátu (ml/h)	1800	132,3	131,9
Objem vaku (ml)	5000	2000	2000
Spotreba vakov za deň	4,8	1,6	1,6



Citrátová - regionálna antikoagulácia

Názov	Prismocitrate 18/0	Citrasol 4%	TSC 4%
Koncentrácia citrátu (mmol/l)	18	136,4	136
BFR – prietok krvi (ml/min)	100	100	100
Rýchlosť prietoku citrátu (ml/h)	1800	132,3	131,9
Objem vaku (ml)	5000	2000	2000
Spotreba vakov za deň	4,8	1,6	1,6



Špeciálne dialyzačné roztoky

Názov	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃
PrismocalB22	140	4	0	0,75	22
B braun Ca free solution K4	136	4	0	0,75	25
B braun Ca free solution K2	136	2	0	0,75	25
Ci-Ca K2	133	2	0	0,75	20
Ci-Ca K4	133	4	0	0,75	20

Monitorovanie - citrátová antikoagulácia

			Úroveň ionizovaného Ca ²⁺ v okruhu (post-filter - stroj)		
			nízka < 0,25	normálna 0,25 - 0,35	vysoká > 0,35
Úroveň ionizovaného Ca ²⁺ v plazme (pacient)	nízka	<1,0	Znížiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l	Zvýšiť infúziu Ca o 5-10%	Zvýšiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l, zvýšiť infúziu Ca o 5-10%
	normálna	1,0 - 1,2	Znížiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l	Bez zmeny	Zvýšiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l
	vysoká	>1,2	Znížiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l, znížiť infúziu Ca o 5-10%	Znížiť infúziu Ca o 5-10%	Znížiť infúziu Ca o 5-10% (pri Ca ²⁺ > 0,45 v stroji) zvýšiť dávku citrátu o 0,5 mmol/l)

Monitorovanie - citrátová antikoagulácia

- *Pred napojením*
 - koncentrácia ionizovaného Ca (iCa) u pacienta ($>0,9$ mmol/l)
- *Počas terapie*
 - Ionizovaný vápnik (iCa)
 - 60 min od začatia liečby (**stroj, pacient**)
 - á 60 min počas prvých 4 h – **pri zmene** v nastaveniach
 - po 1-2 h **pri zmene** v nastaveniach po 4 h od začatia
 - á 4 h počas prvého dňa – keď sme **NIČ** nemenili na nastaveniach
 - á 6 -12 h počas – keď sme **NIČ** nemenili na nastaveniach
 - pH, bikarbonáty, BE, Na, K – len **u pacienta**
 - rovnaké intervaly ako pri monitoringu iCa
 - Celkový vápnik (tCa), **fosfor**, magnézium – len **u pacienta**
 - raz denne
 - **vypočítať pomer tCa/iCa $>2,5$** (↑↑↑ kumulácia citrátu v tele)

Komplikácie - citrátová antikoagulácia

- Metabolická acidóza – kumulácia **NE**metabolizovaného citrátu, $tCa/iCa > 2,5$
 - Zvýšiť rýchlosť **prietoku krvi** o 20 %
 - Zvýšiť rýchlosť **dialyzačnej tekutiny** na dvojnásobok
 - Zvýšiť rýchlosť **substitučnej tekutiny** o 20 %
 - Redukovať dávku citrátu o 50 % ale **pridať bolus Heparinu 10 IU/kg/h**
 - **Dávka citrátu** 7-9 mmol/h (znížiť o 50 % oproti pôvodnej dávke 15-17 mmol/h)
- Metabolická alkalóza – kumulácia **metabolizovaného citrátu**
 - Zvýšiť rýchlosť **dialyzačnej tekutiny** na dvojnásobok
 - Zvýšiť rýchlosť **substitučnej tekutiny** o 10 %
 - **Dávka citrátu** 10-11 mmol/h (znížiť o 10-20 % oproti pôvodnej dávke 15-17 mmol/h)
 - **POZOR !** Metabolická alkalóza môže signalizovať obnovu funkcie obličiek
- Hypokalciémie – tetánia, arytmia, zmätenosť
 - Bolus kalcia !
 - Hľadať príčinu – nenapojené vedenie vápnika, nesprávna koncentrácia vápnika, ťažká metabolická alkalóza
 - Zvýšiť kompenzáciu vápnika o 20 %
- Hyperkalciémia – halucinácia, kóma, arytmia
 - **Znížiť kompenzáciu vápnika o 30 %**
 - Zvýšiť rýchlosť **dialyzačnej tekutiny** na dvojnásobok
 - Spomaliť rýchlosť **substitučnej tekutiny** o 50 %

CAVE !!!

Hypomagnezémia

Hypofosfatémia

Hypovitaminóza

Hyper/Hyponatriémia

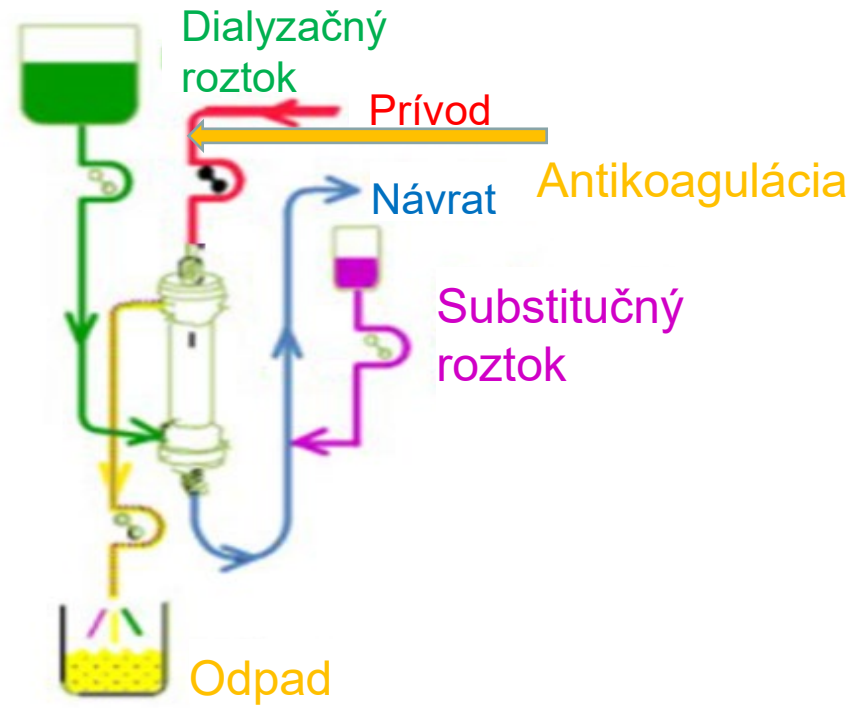
Hypokaliémia

Všeobecné nastavenie CRRT - CVVHDF

- Neexistuje jednotné nastavenie pre všetky stroje umožňujúce kontinuálne eliminačné metódy
 - Iná koncentrácia citrátu – iný objem – tento objem je taktiež substitučná tekutina
 - Rôzne membrány – rôzna priepustnosť pre citrát
- Väčšina dostupných štúdií a odporúčaní boli robené na heparíne alebo na koncentrovanom citráte – všeobecné nastavenia
 - Dávka CRRT 20 - 25 ml/kg/h (pri sepe 30-35 ml/kg/h)
 - množstvo tekutiny, ktoré sa dostáva do styku s krvou pacienta – citrát, dialyzačná tekutina, substitučná tekutina, odber tekutiny od pacienta
 - Filtračná frakcia do 25 %
 - o koľko dochádza k zahusteniu krvi na konci membrány
 - Ovplyvňuje HCT pacienta, substitučná tekutina, citrát, odber tekutiny od pacienta

Filtračná frakcia

Prietok krvi	100	ml/min
Citrát	1000	ml/h
Dialyzačný roztok	800	ml/h
Substitučný roztok	600	ml/h
Odber tekutiny		
Hmotnosť	60	kg
HTC	40	%

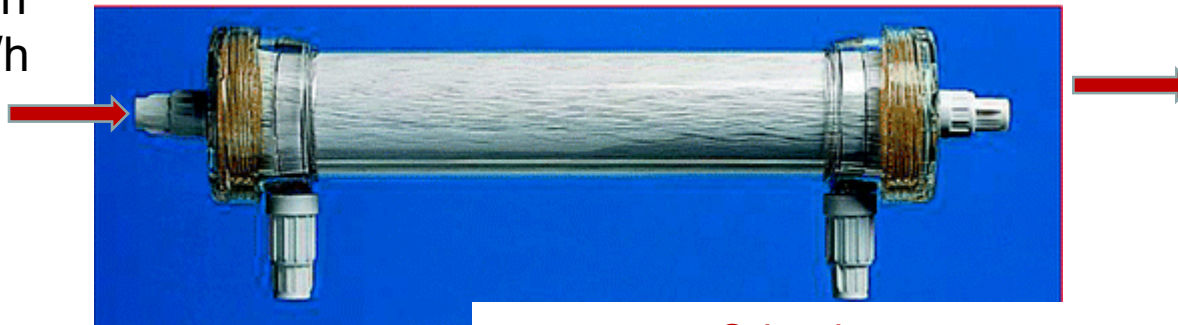


$$\text{Filtračná frakcia} = 1 - (34/52) = 34\%$$

Krv 6000 ml/h
Citrát 1000 ml/h

HCT 34 %

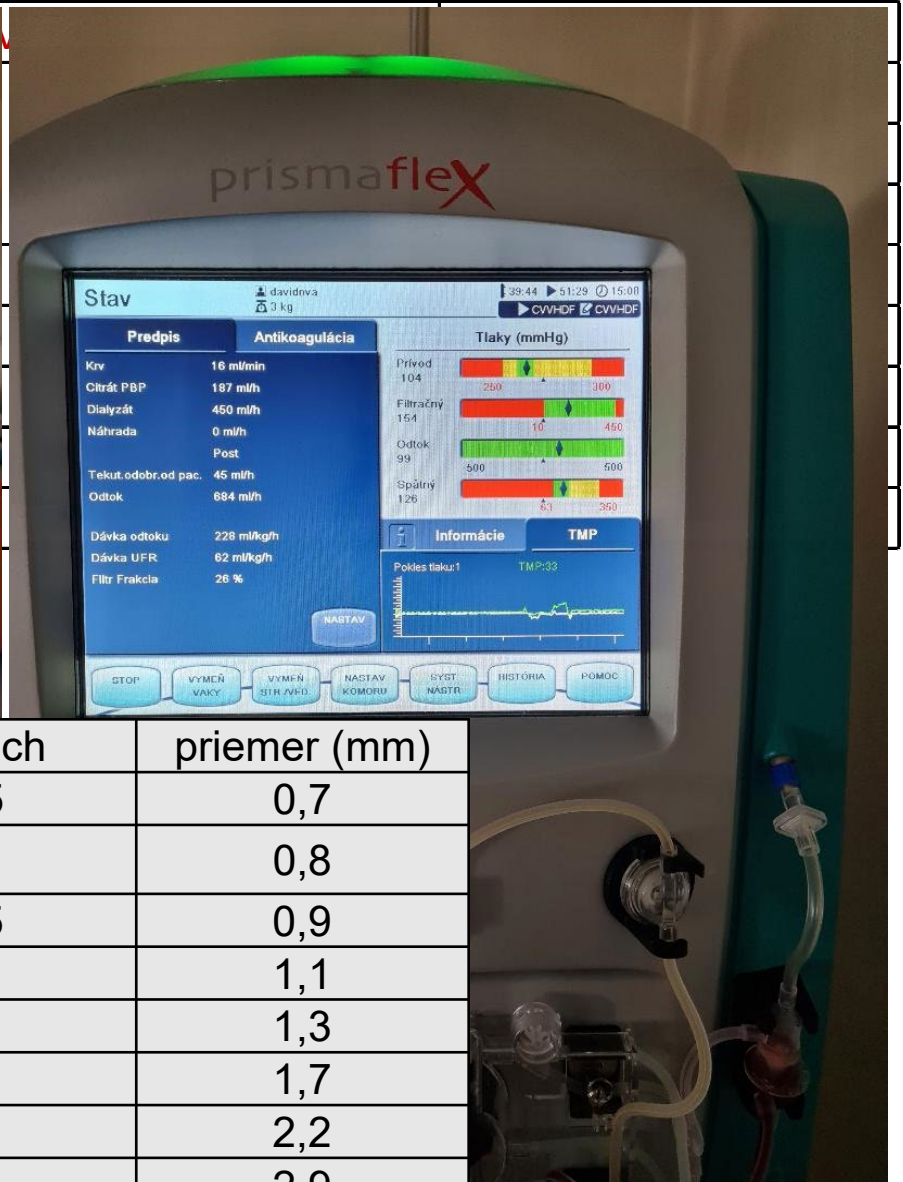
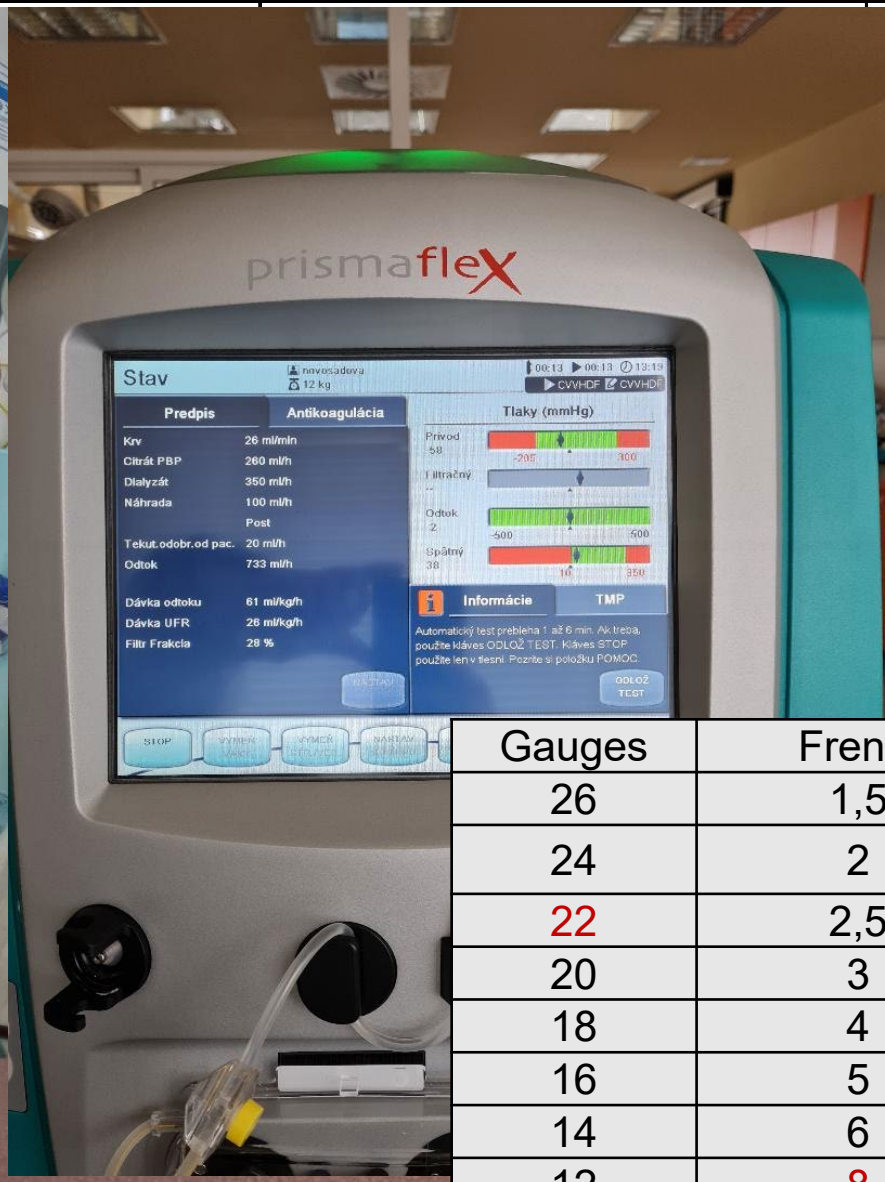
HCT 52 %



Odpad

Citráta	1000	ml/h
Dialyzát	800	ml/h
Odber tekutiny	100	ml/h
Substitučný roztok	600	ml/h

Dialyzačný CVK

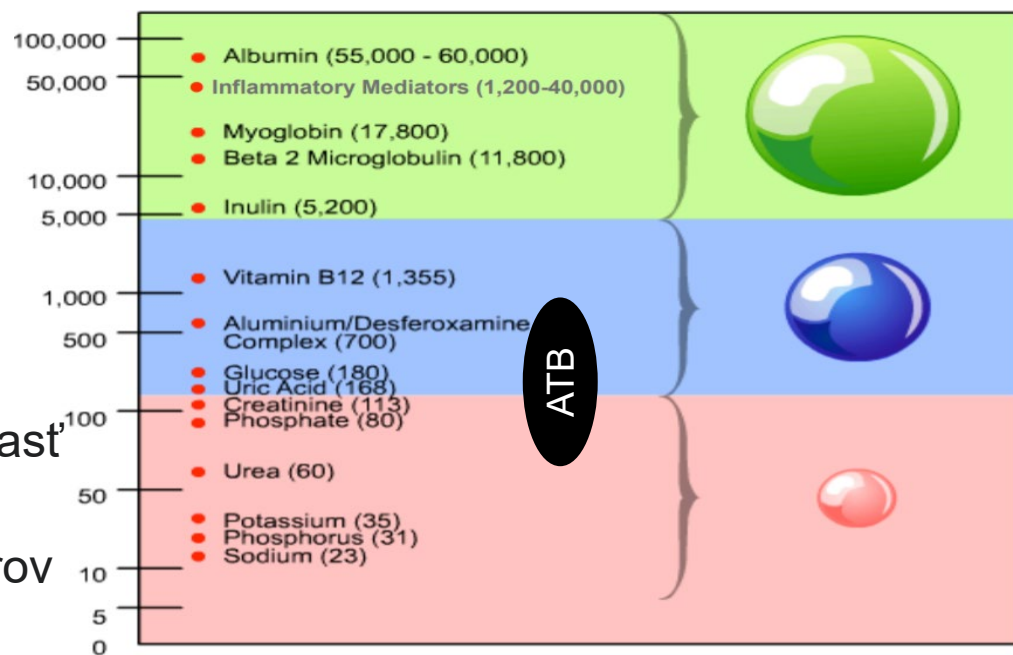


Gauges	French	priemer (mm)
26	1,5	0,7
24	2	0,8
22	2,5	0,9
20	3	1,1
18	4	1,3
16	5	1,7
14	6	2,2
12	8	2,9

Dávkovanie antibiotík

- Nesprávne dávkovanie ATB
 - nežiadúce účinky
 - rezistencia mikroorganizmov
 - zlyhanie terapie
- Dávkovanie ATB počas CRRT
 - Rôzne metódy
 - Antibiotiká majú molekulovú hmotnosť do 750 D
 - Väzba na bielkoviny – len voľná časť je dialyzovateľná
 - Tvar molekuly antibiotík a tvar pórov na membráne
 - Predilúcia – menšia strata ATB
 - Postdilúcia – väčšia strata ATB
 - Lieky, ktoré sa obličkami eliminujú len v nepatrnom množstve sa podávajú bez zmeny dávkovacej schémy

Hemodialýza ≠ CRRT



amphotericin, azitromycín, ceftriaxon, doxycyklín, linezolid, metronidazol, micafungin, oxacilin, rifampicin, tigecyklin, vorikonazol

Dávkovanie antibiotík

Liek	Nasycovacia dávka	Dávka pri CVVHD - podľa rýchlosti dialyzančnej tekutiny			Dávka pri CVVH - podľa rýchlosti substitučnej tekutiny		
		1 L/h	2 L/h	3-4 L/h	1 L/h	2 L/h	3-4 L/h
Aminoglykozidy							
Amikacin	10 mg/kg	Ďalšia dávka po 24 h podľa reziduálnej koncentrácie			Ďalšia dávka po 24 h podľa reziduálnej koncentrácie		
Gentamicin	3 mg/kg						
Acyklovír	nepodať	5-7,5 mg/kg á 24h	5-10 mg/kg á 24h	5-10 mg/kg á 12h	5-7,5 mg/kg á 24h	5-10 mg/kg á 24h	
Ampicilín/sulbaktám	3 g	1,5-3g á8h	1,5-3g á6-8h	1,5-3g á6h	1,5-3g á8-12h		
Aztreonam	2 g	1 g á 8h alebo 2 g á12h	1g á 8h alebo 2 g á12h	2 g á8h	1 g á 8h	2 g á12h	2 g á6-8h
Cefazolín	2 g	1 g á8h alebo 2 g á12h	1 g á8h alebo 2 g á12h	2 g á8h	1 g á8h alebo 2 g á12h	1 g á8h alebo 2 g á12h	2 g á8h
Cefepím	2 g	1 g á8h	1 g á6h	2 g á8h	1 g á8h	1 g á6h	2 g á8h
Cefepím (neutropénia)	2g	2g á12h		2g á8h	2g á12h		2g á8h
Ceftazidím	2 g	1 g á8h alebo 2 g á12h	1 g á8h alebo 2 g á12h	2 g á8hb	1 g á12h	2 g á12h	2 g á8hb
Kolistín	NA	2,5 mg/kg á24h	2,5 mg/kg á24h	2-3 mg/kg á12h	2,5 mg/kg á48 h		
Ertapenem	1g	1g IV á24h			minimálna eliminácia		
Fluconazol	800 mg	400 mg á24h	800 mg á24h	800 mg á24h	200 mg á24h	400 mg á24h	400 mg á12h
	(12 mg/kg)	800 mg á24h					
Ganciklovir	5 mg/kg	2,5 mg/kg á24h	5 mg/kg á 24h 2,5 mg/kg á12h	5 mg/kg á12h	minimálna eliminácia		
Levofloxacin	500 mg	250-750 mg á24h			250 mg á24h		
Meropenem	1-2 g	500 mg á8h	500 mg á8h	500 mg á6h	500 mg á12h	500 mg á8h	500 mg á6h
Meropenem (meningitída, cystická fibróza)	2 g	2g á12h		2g á8h	2g á12h		2g á8h
Oseltamivir	NA	150 mg á12h			minimálna eliminácia		
Piperacillin/tazobactam	NA	4,5 g predĺžená infúza - 4 hodiny á8h			4,5 g predĺžená infúza - 4 hodiny á8h		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX)	10 mg/kg	10 mg/kg/deň (TMP) podávané á12h			2,5-7,5 mg/kg/deň (TMP) podávané á12h		
Vankomycín	20-25 mg/kg	10-15 mg/kg á 24h podľa reziduálnej koncentrácie			500 mg á 12 h podľa reziduálnej koncentrácie		

Ďalšie lieky

- Katecholamíny

- podľa typu eliminačnej metódy sa odstraňuje 30-50 %

- C

- Výživ

- S

- F

- C

- F

- S

- S

- S

- S

- S

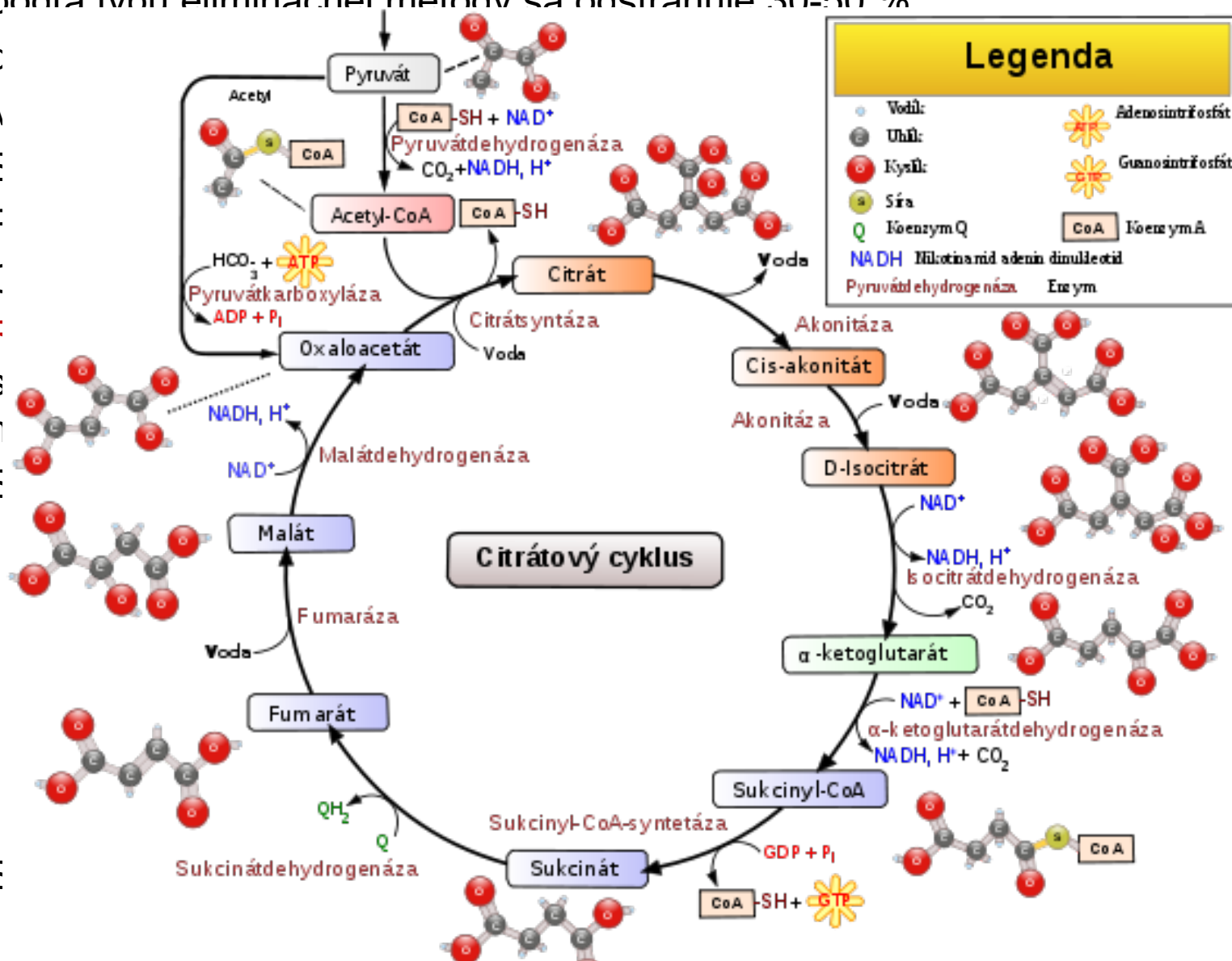
- S

- S

- S

- S

- S



yzátor
ích

Kedy indikovať CRRT

- Oligúria (menej ako 200 ml / 12 hodín)
- Anúria (menej ako 50 ml / 12 h)
- Hyperkaliémia (draslík nad 6,5 mmol/l)
- Ťažká acidóza ($\text{pH} < 7,1$)
- Azotémia (urea > 30 mmol/l)
- Edémy – pľúc, preťaženie srdca
- Uremická encefalopatia, perikarditída, neuro/myopatia
- Poruchy natriémie ($\text{Na} > 160$ mmol/l $\text{Na} < 115$ mmol/l)
- Objemové preťaženie
- Hypertermia
- Rabdomyolýza
- **Intoxikácie liekmi !!!**
- Metabolické ochorenia (močovinový cyklus, organické acidémie, poruchy metabolizmu aminokyselín)
- Syndróm spôsobený rozpadom nádoru
- Sepsa
- Autoimunitné ochorenia ???

Hlavnou kontraindikáciou pre CRRT je existencia inej liečebnej modality, ktorou sa dá dosiahnuť rýchlejší a lepší efekt

Furosemid a akútna renálna insuficiencia

Podávanie furosemidu NEZNIŽUJE

- Dĺžku hospitalizácie
- Riziko vzniku renálnej insuficiencie a potrebu dialýzy
- Dĺžku CRRT

Ho KM et al. **Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury.** Anaesthesia 2010; 65: 283–293

Voort PH et al. **Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial.** Crit Care Med 2009; 37: 533–538. 196.

Vysoká dávka furosemidu ZVYŠUJE riziko ototoxicity

- Furosemid > 1 g/ deň alebo Furosemid > 0,5 mg/kg/h
- Riziko vzniku renálnej insuficiencie

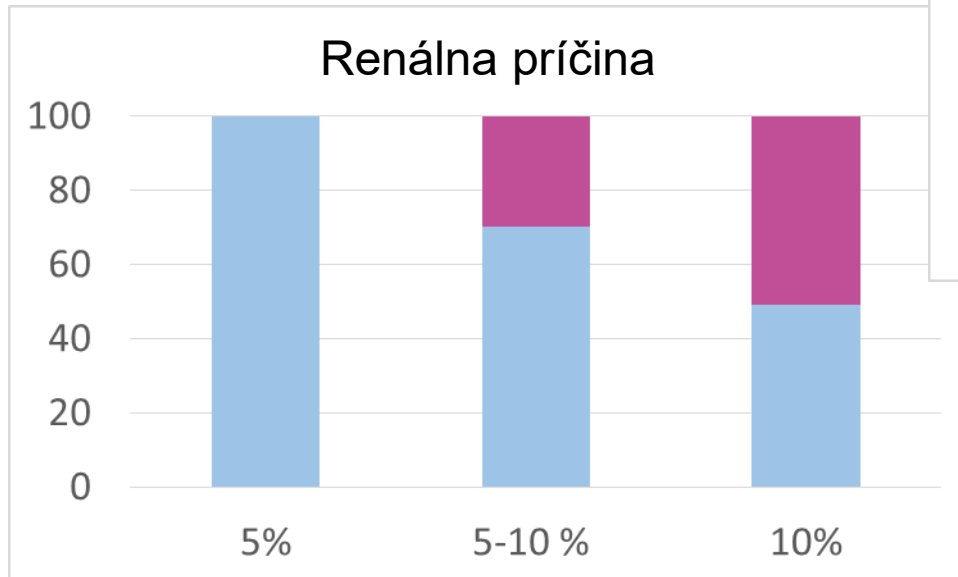
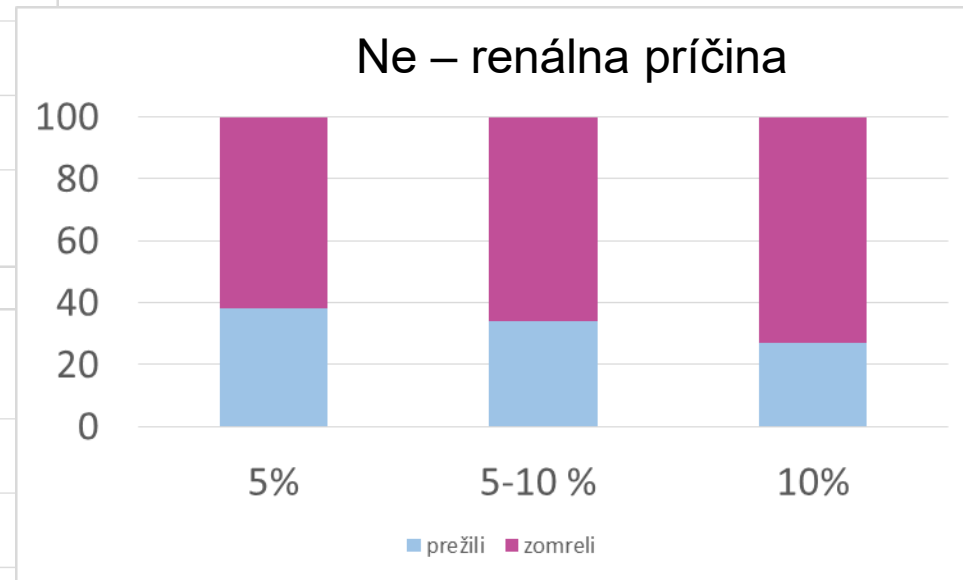
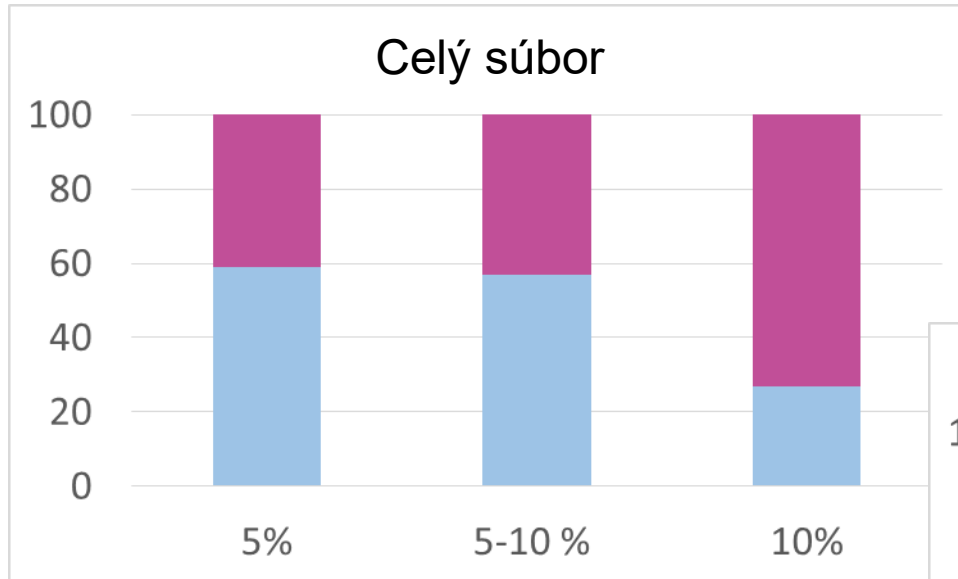
Cantarovich F et al. **High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial.** Am J Kidney Dis 2004; 44: 402–409.

Furosemid v praxi

- V počiatočných štádiách pomáha udržať bilanciu tekutín a korigovať iónovú dysbalanciu
- Furosemidový test (1-1,5 mg/kg) – výdaj moču menší ako 200 ml/2h
 - 87 % senzitivita a 88 % špecificita – pre zlú prognózu ARI

Cantarovich F et al. **High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial.** Am J Kidney Dis 2004; 44: 402–409.

Preťaženie tekutinami



Renálna príčina – nad 10 %
indikovaná CRRT

Výber membrány

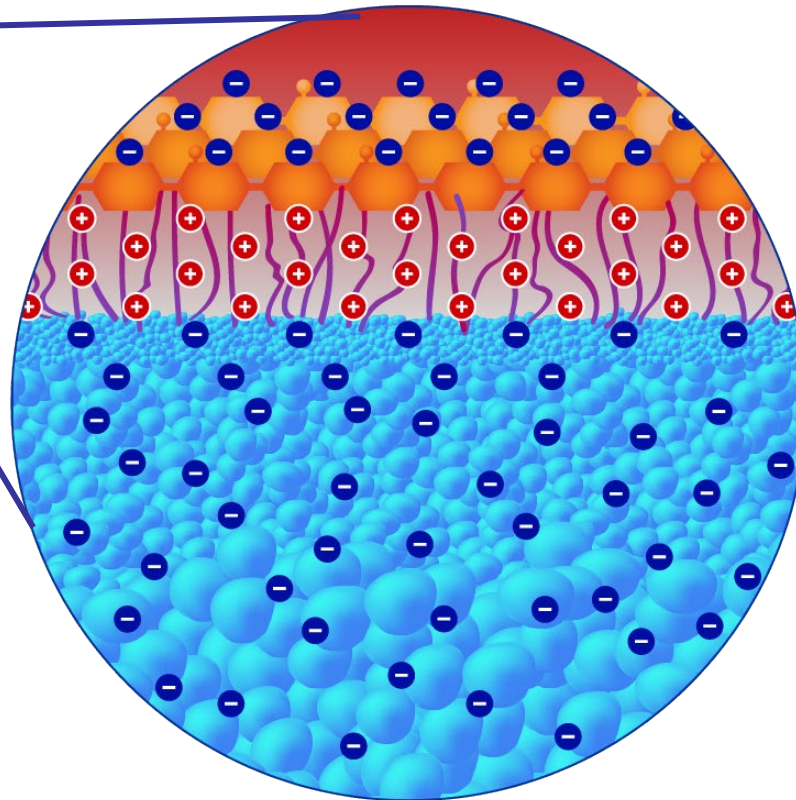
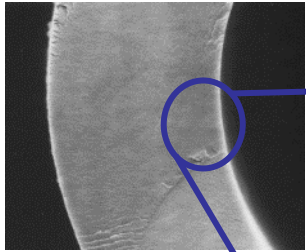


Difúzia + konvekcia



Difúzia + konvekcia + adsorpcia

oXiris – jedinečná medzi membránami



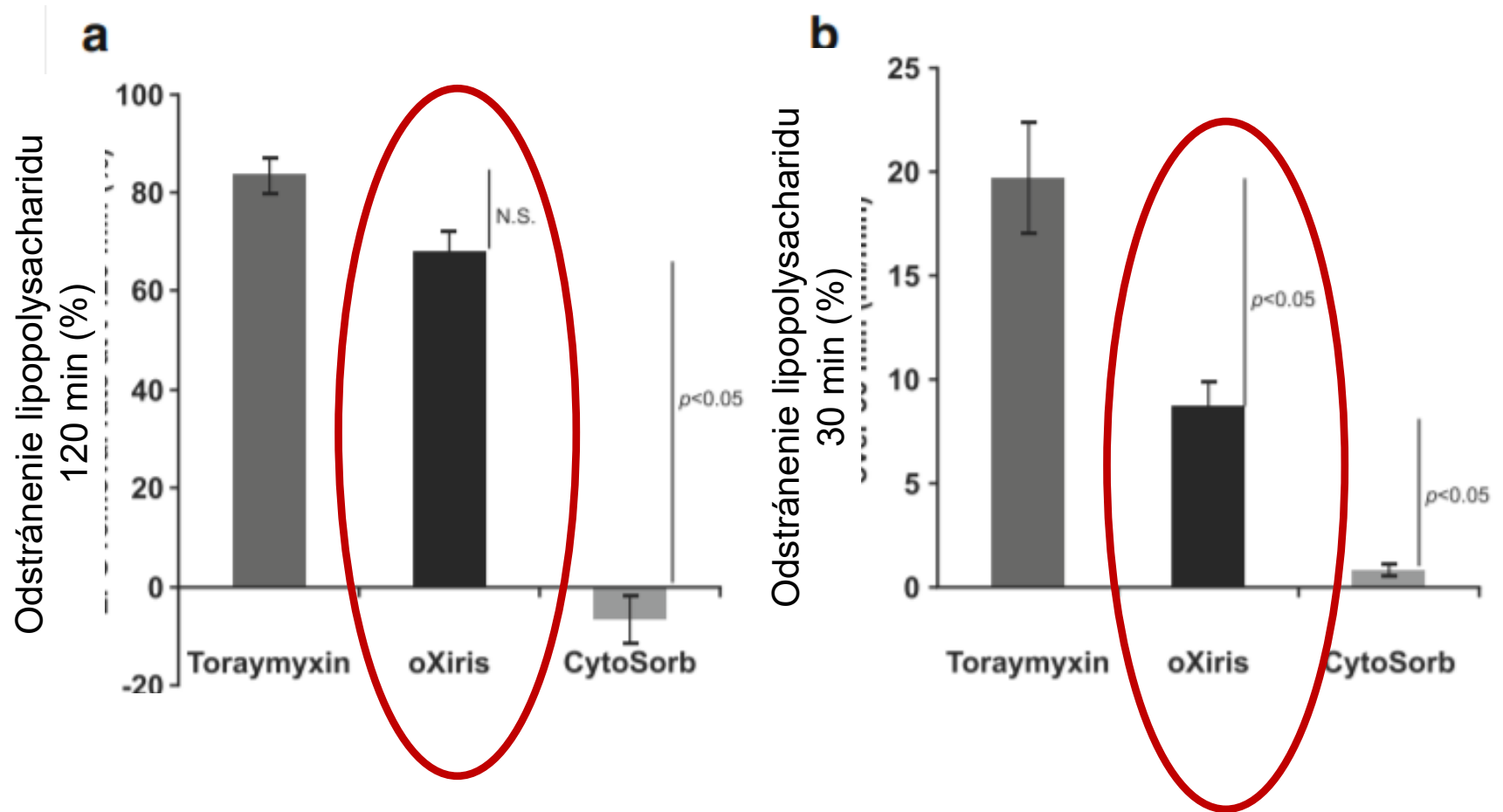
Heparín
Prevenca zrážaniu

Polyetylénimín
Väzba
lipopolysacharidu

Elektricky nabitý hydrogél
AN69
Väzba cytokínov

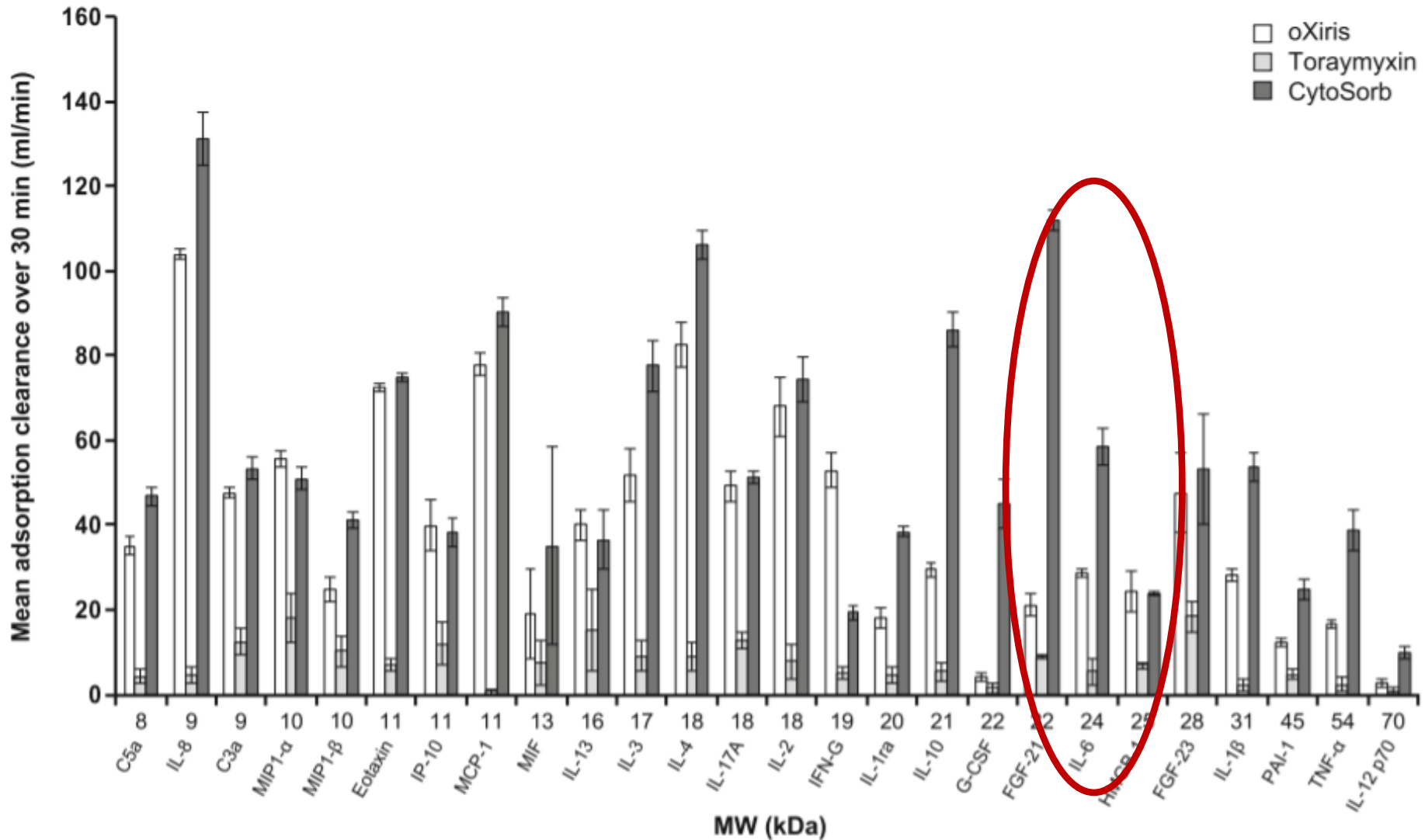
Efektívnosť aktívnych membrán 1

Odstránenie lipopolysacharidu



Efektívnosť aktívnych membrán 2

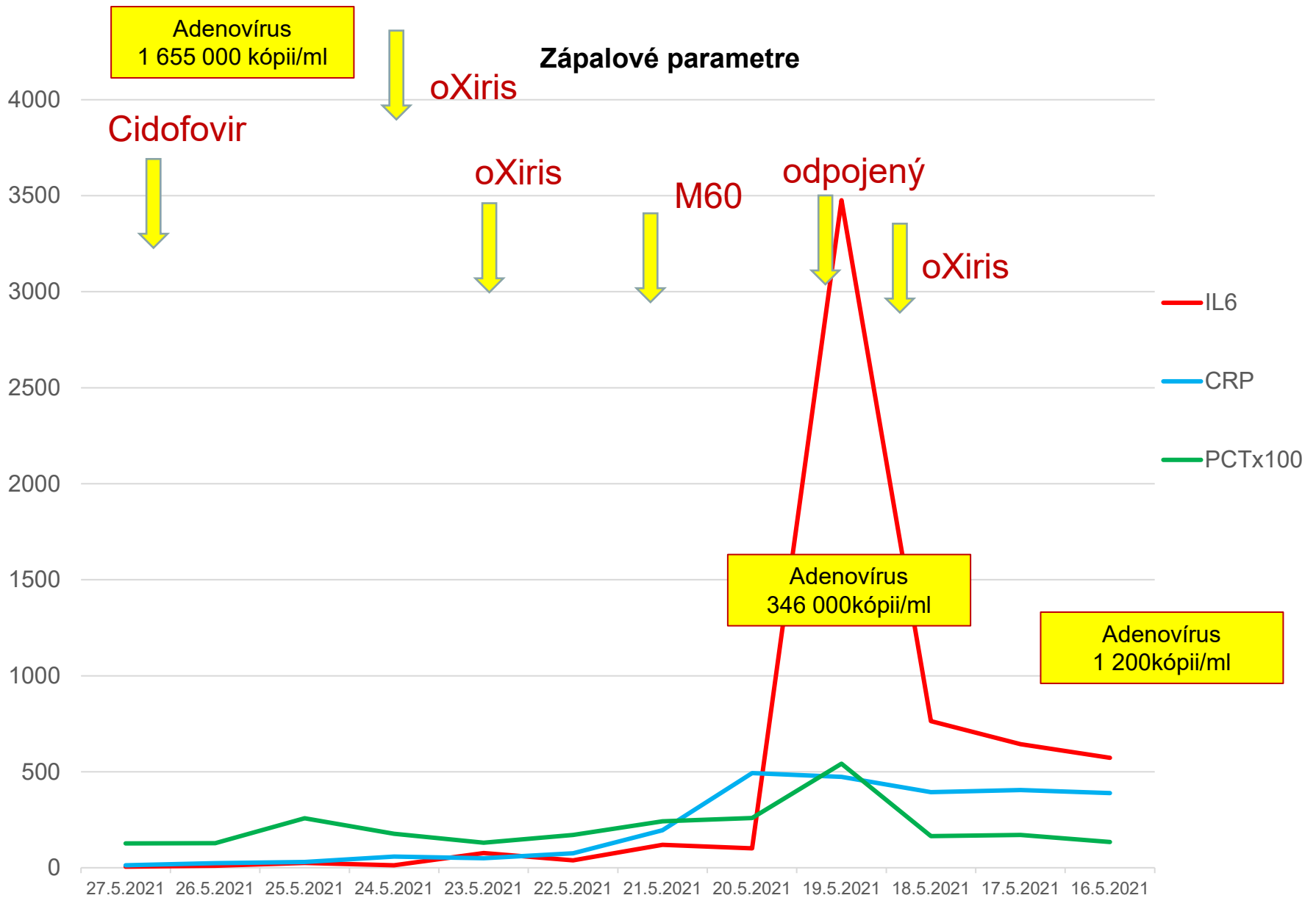
Odstránenie cytokínov a zápalových mediátorov za 30 min



Odstránenie cytokínov a zápalových mediátorov za 120 minút

		Mediators	Removal rates (RR%) at 120 min			
			Control tubing	oXiris	CytoSorb	Toraymyxin
Pro-inflammatory cytokines	IL-3	3.9 (± 1.4)	99.3 (± 0.0)	99.4 (± 0.0)	70.2 (± 11.1)	
	IP-10	16.6 (± 17.4)	99.3 (± 0.3)	99.1 (± 0.2)	68.6 (± 11.9)	
	IL-17α	16.7 (± 7.8)	98.7 (± 0.4)	97.6 (± 0.3)	74.0 (± 6.2)	
	MIP-1α	2.9 (± 3.1)	97.3 (± 0.4)	97.3 (± 0.4)	91.0 (± 0.4)	
	MIP-1β	4.7 (± 2.9)	91.5 (± 1.2)	92.4 (± 0.0)	70.3 (± 9.0)	
	HMGB-1	8.4 (± 3.2)	89.5 (± 0.4)	91.8 (± 0.9)	61.5 (± 1.9)	
	IL-8	4.6 (± 8.0)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	34.5 (± 13.1)	
	IFN-γ	7.9 (± 8.8)	99.5 (± 0.3)	95.7 (± 0.6)	37.4 (± 8.3)	
	Eotaxin	14.3 (± 9.1)	99.1 (± 0.1)	99.0 (± 0.0)	42.2 (± 7.9)	
	IL-6	5.2 (± 9.3)	93.5 (± 1.4)	99.6 (± 0.1)	41.8 (± 14.6)	
	MIF	14.3 (± 5.9)	78.0 (± 24.4)	83.0 (± 20.2)	45.1 (± 13.8)	
	MCP-1	6.0 (± 4.1)	100 (± 0.0)	100 (± 0.0)	11.3 (± 4.4)	
	TNF-α	11.8 (± 12.5)	90.1 (± 2.2)	98.4 (± 0.2)	17.9 (± 9.2)	
	IL-1β	8.2 (± 4.5)	86.8 (± 1.0)	97.2 (± 0.0)	15.0 (± 13.3)	
	Anti-inflammatory cytokines	IL-4	6.1 (± 8.3)	99.9 (± 0.0)	99.9 (± 0.0)	55.9 (± 16.0)
IL-2		1.8 (± 5.0)	99.4 (± 0.2)	99.3 (± 0.3)	61.6 (± 13.6)	
IL-10		8.9 (± 7.7)	99.0 (± 0.4)	99.8 (± 0.0)	40.6 (± 14.9)	
IL-13		12.2 (± 5.9)	93.5 (± 0.0)	94.2 (± 0.0)	73.7 (± 20.6)	
IL-1Ra		11.2 (± 3.6)	90.2 (± 2.8)	92.1 (± 0.0)	35.4 (± 16.2)	
IL-12 p70		7.0 (± 7.5)	22.1 (± 4.5)	76.5 (± 2.5)	6.9 (± 8.0)	
Complement factors	C3a	14.8 (± 11.5)	96.4 (± 1.2)	98.2 (± 0.2)	67.9 (± 7.5)	
	C5a	1.3 (± 4.8)	90.7 (± 0.6)	95.7 (± 1.2)	38.8 (± 7.9)	
Serine protease	PAI-1	8.5 (± 4.9)	87.9 (± 1.8)	95.5 (± 0.4)	30.9 (± 9.6)	
Growth factors	FGF-23	18.3 (± 12.2)	98.7 (± 1.1)	99.4 (± 0.8)	88.4 (± 5.5)	
	FGF-21	2.9 (± 0.5)	96.0 (± 0.9)	99.9 (± 0.0)	70.9 (± 10.1)	
	G-CSF	8.1 (± 9.0)	36.0 (± 2.9)	99.4 (± 0.0)	16.9 (± 8.0)	
Fluid removal	CRRT	-	Yes	No	No	

Efekt terapie



Ladislav 13 ročný, 34 kg

M 60

• Prietok krvi	Hmotnosť x 1,6	55 ml/min
• Citrát	Automaticky	550 ml/h
• Dialyzačný roztok	Prietok krvi x 8	440 ml/h
• Substitučný roztok	Citrát x 0,4	220 ml/h
• Odber tekutiny	100-150 ml/h	120 ml/h
• Filtračná frakcia	30 – 35 %	34%
• Dávka odtoku= Dávka CRRT	35 ml/kg/h	38 ml/kg/h

oXiris

• Prietok krvi	Hmotnosť x 2	70 ml/min
• Citrát	Automaticky	700 ml/h
• Dialyzačný roztok	Prietok krvi x 11	770 ml/h
• Substitučný roztok	Citrát x 0,4	280 ml/h
• Odber tekutiny	100-150 ml/h	120 ml/h
• Filtračná frakcia	30 – 35 %	33 %
• Dávka odtoku= Dávka CRRT	45-50 ml/kg/h	51 ml/kg/h

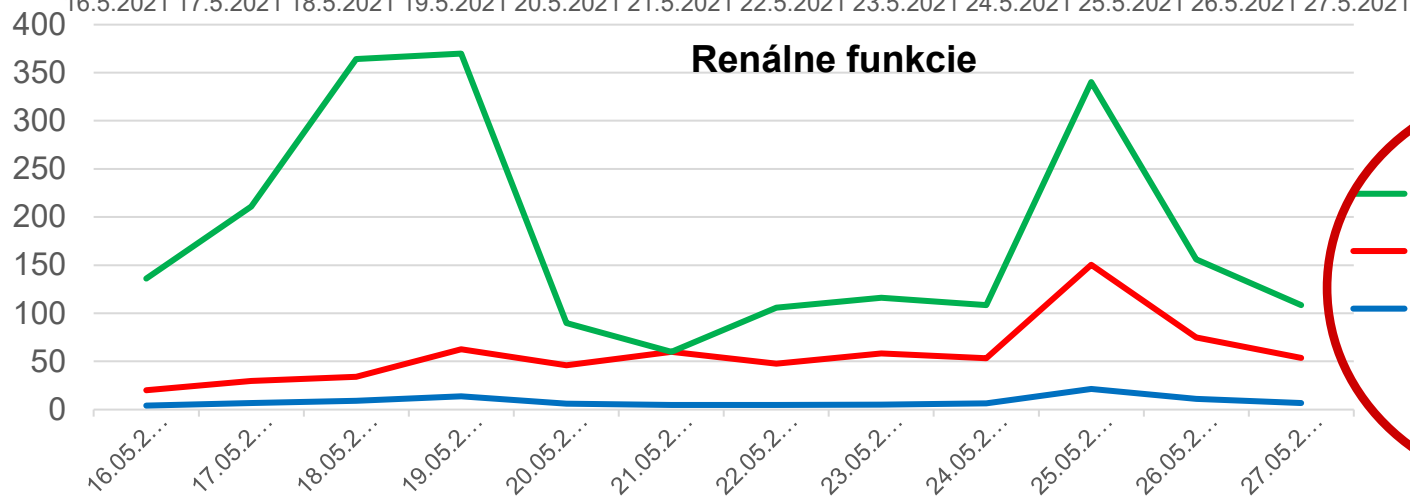
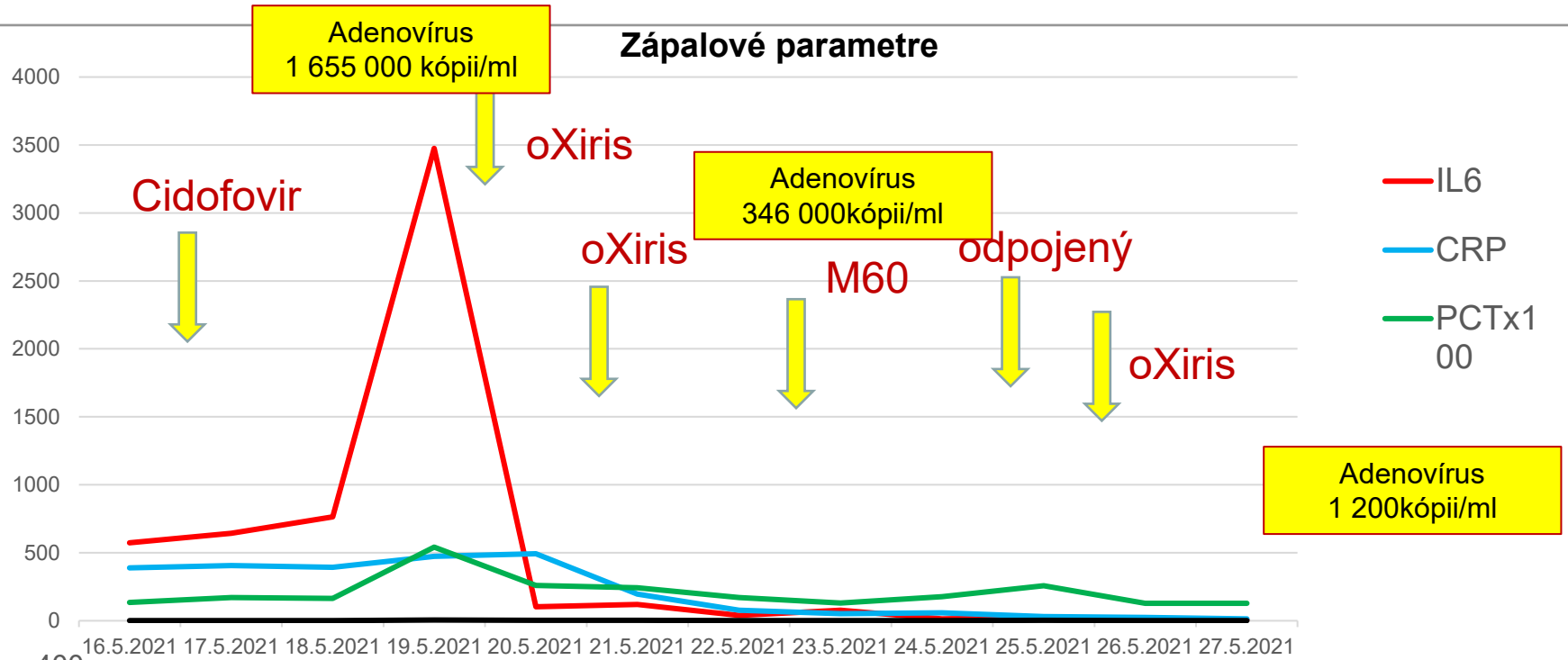
Ladislav 13 ročný, 34 kg

- B-ALL po nepríbuzenskej transplantácii krvotvorných buniek
- Engraftment syndróm na D +10 deň
 - zvýšené uvoľňovanie cytokínov pri degranulácii neutrofilov vo fáze prihojenia
 - klinické príznaky – horúčka, erytematozny exantém, nekardiogénny pľúcny edém
 - Kortikoidy - 7 dni
- D+ 19 deň preklad na JIS
 - respiračná insuficiencia – adenovírusová pneumónia – 1 655 000 kópií/ml
 - pokles diurézy – napriek maximálnej dávke furosemidu – 1 (1,5) mg/kg/h
 - objemové preťaženie + 12 %
 - urea 13,7 mmol/l kreatinín 49 μ mol/l, kyselina močová 307 μ mol/l



Adenovírus DNA (PCR) 1 655 000 kópii/ml

Efekt terapie



Ďakujem za pozornosť

