

# Journal of Clinical Apheresis

VOLUME 31 • ISSUE 3 • 2016

Special Issue

Clinical Applications of Therapeutic Apheresis:  
An Evidence Based Approach. 7<sup>TH</sup> Edition

临床实践中治疗性单采术应用指南——基于美国血浆  
置换学会编写委员会的循证策略：第七版

The Official Journal of  the American Society for Apheresis

**WILEY** Blackwell  
0733-2459

ONLINE SUBMISSION AND PEER REVIEW  
<http://mc.manuscriptcentral.com/jca>

# Journal of Clinical Apheresis

The Official Journal of



the American Society for Apheresis

American Society for Apheresis

## EDITOR-IN-CHIEF

**Jeffrey L. Winters**  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota

## EDITORS

**Chester Andrzejewski**  
Baystate Medical Center  
Springfield, Massachusetts

**Rasheed Balogun**  
University of Virginia  
Charlottesville, Virginia

**Nicholas Bandarenko**  
Duke University Medical Center  
Durham, North Carolina

**Andrew Bentall**  
University of Birmingham  
Birmingham, UK

**Halvard Böning**  
Institute for Transfusion Medicine  
and Immunohematology  
Frankfurt, Germany

**Mark Brecher**  
Laboratory Corporation of America  
Burlington, North Carolina

**Edwin A. Burgstaler**  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota

**Kenny Douglas**  
Scottish National Blood Transfusion Service  
Glasgow, UK

**Reinhard Klingel**  
Apheresis Research Institute  
Cologne, Germany

**Michael Linenberger**  
Seattle Cancer Care Alliance  
Seattle, Washington

**Patrick M. Moriarty**  
University of Kansas Medical Center  
Kansas City, Kansas

**Anand Padmanabhan**  
Blood Center of Wisconsin  
Milwaukee, Wisconsin

**Yara Park**  
University of North Carolina  
Chapel Hill, North Carolina

**Thomas Price**  
Puget Sound Blood Center  
Seattle, Washington

**Keith Quirolo**  
Benioff's Children's Hospital  
Oakland  
Oakland, California

**Bruce Sachais**  
University of Pennsylvania  
Philadelphia, Pennsylvania

**Jennifer Schneiderman**  
Northwestern University  
Evanston, Illinois

**Joseph Schwartz**  
Columbia University Medical Center  
New York, New York

**Claudia Stefanutti**  
University of Rome  
Rome, Italy

**Zbigniew Szczepiorkowski**  
Dartmouth-Hitchcock Medical Center  
Lebanon, New Hampshire

**Aaron Tobian**  
Johns Hopkins  
Baltimore, Maryland

**Dean Wingerchuck**  
Mayo Clinic  
Scottsdale, Arizona

**Volker Witt**  
St. Anna Kinderspital  
Vienna, Austria

**Nicole Zantek**  
University of Minnesota  
Minneapolis, Minnesota

## Editors Emeritus:

C. Harold Mielke, Jr.  
Harvey G. Klein  
Alvaro A. Pineda

**Copyright and Photocopying:** © 2016 Wiley Periodicals, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder. Authorization to copy items for internal and personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with their local Reproduction Rights Organisation (RRO), e.g. Copyright Clearance Center (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA ([www.copyright.com](http://www.copyright.com)), provided the appropriate fee is paid directly to the RRO. This consent does not extend to other kinds of copying such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works or for resale. Special requests should be addressed to: [permissions@wiley.com](mailto:permissions@wiley.com).

**JOURNAL OF CLINICAL APHERESIS** (Online ISSN 1098-1101 is published online bimonthly by Wiley Subscription Services Inc., a Wiley Company, 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774. **Information for subscribers:** JOURNAL OF CLINICAL APHERESIS is published online in 6 issues per year. Institutional subscription prices for 2016 are: Online: US\$2084.00 (US), US\$2084.00 (and rest of World), €1345.00 (Europe), £1065.00 (UK). For all other prices please consult the journal's website at [wileyonlinelibrary.com/jca](http://wileyonlinelibrary.com/jca). Prices are exclusive of tax. Australian GST, Canadian GST and European VAT will be applied at the appropriate rates. For more information on current tax rates, please go to [www.wileyonlinelibrary.com/tax-vat](http://www.wileyonlinelibrary.com/tax-vat). The price includes online access to the current and all online back files to January 1st 2012, where available. For other pricing options, including access information and terms and conditions, please visit [www.wileyonlinelibrary.com/access](http://www.wileyonlinelibrary.com/access). **Delivery Terms and Legal Title:** Where the subscription price includes print issues and delivery is to the recipient's address, delivery terms are Delivered at Place (DAP); the recipient is responsible for paying any import duty or taxes. Title to all issues transfers FOB our shipping point, freight prepaid. We will endeavour to fulfil claims for missing or damaged copies within six months of publication, within our reasonable discretion and subject to availability. **Contact details: Journal Customer Services:** For ordering information, claims and any enquiry concerning your journal subscription please go to [www.wileycustomerhelp.com/ask](http://www.wileycustomerhelp.com/ask) or contact your nearest office: **Americas:** Email: [cs-journals@wiley.com](mailto:cs-journals@wiley.com); Tel: +1 781 388 8598 or 1 800 835 6770 (Toll free in the USA & Canada). **Europe, Middle East and Africa:** Email: [cs-journals@wiley.com](mailto:cs-journals@wiley.com); Tel: +44 (0) 1865 778315. **Asia Pacific:** Email: [cs-journals@wiley.com](mailto:cs-journals@wiley.com); Tel: +65 6511 8000. **Japan:** For Japanese speaking support, Email: [cs-japan@wiley.com](mailto:cs-japan@wiley.com); Tel: +65 6511 8010 or Tel (toll-free): 005 316 50 480. **Visit our Online Customer Help** available in 7 languages at [www.wileycustomerhelp.com](http://www.wileycustomerhelp.com). **Back issues:** Single issues from current and prior year volumes are available at the current single issue price from [cs-journals@wiley.com](mailto:cs-journals@wiley.com). **Off-print sales and inquiries** should be directed to the Reprint Billing Department, c/o John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-8776. **All other inquiries** should be directed to the Customer Service Department, (201) 748-6645.

**Disclaimer:** The Publisher and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and Editors.

**For complete instructions to authors, please visit the journal's homepage at <http://wileyonlinelibrary.com/jca>**

**Journal of Clinical Apheresis** accepts articles for Open Access publication. Please visit <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html> for further information about OnlineOpen.

**Indexed by:** Index Medicus/MEDLINE/PubMed • Biological Abstracts • Cambridge Scientific Abstracts • EMBASE/Excerpta Medica • Current Contents/Clinical Medicine • Journal Citation Reports/Science Edition • PASCAL Database • SIC Databases • Science citation Index/Expanded • SCOPUS • Web of Science.

**HEED:** Health Economic Evaluations Database (Wiley-Blackwell); **IBIDS:** International Bibliographic Information on Dietary Supplements (NIH)

Wiley's Corporate Citizenship initiative seeks to address the environmental, social, economic, and ethical challenges faced in our business and which are important to our diverse stakeholder groups. Since launching the initiative, we have focused on sharing our content with those in need, enhancing community philanthropy, reducing our carbon impact, creating global guidelines and best practices for paper use, establishing a vendor code of ethics, and engaging our colleagues and other stakeholders in our efforts. Follow our progress at [www.wiley.com/go/citizenship](http://www.wiley.com/go/citizenship)

Access to this journal is available free online within institutions in the developing world through the HINARI initiative with the WHO. For information, visit [www.healthinternetwork.org](http://www.healthinternetwork.org)

View this journal online at [wileyonlinelibrary.com/journal/jca](http://wileyonlinelibrary.com/journal/jca)

Production Editor: Monica Calibero (email: [jrnprodjca@cadmus.com](mailto:jrnprodjca@cadmus.com))

For submission instructions, subscription and all other information visit: [wileyonlinelibrary.com/journal/jca](http://wileyonlinelibrary.com/journal/jca)

# 临床实践中治疗性单采术应用指南——基于美国血浆置换学会编写委员会的循证策略：第七版

## Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice— Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz,<sup>1</sup> Anand Padmanabhan,<sup>2</sup> Nicole Aquiri,<sup>3</sup> Rasheed A. Balogun,<sup>4</sup> Laura Connelly-Smith,<sup>5</sup> Meghan Delaney,<sup>6</sup> Nancy M. Dunbar,<sup>7</sup> Volker Witt,<sup>8</sup> Yanyun Wu,<sup>9</sup> and Beth H. Shaz<sup>1,10,11\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York

<sup>2</sup>Blood Center of Wisconsin, Department of Pathology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

<sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

<sup>4</sup>Division of Nephrology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

<sup>5</sup>Department of Medicine, Seattle Cancer Care Alliance and University of Washington, Seattle, Washington

<sup>6</sup>Bloodworks Northwest, Department of Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

<sup>7</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

<sup>8</sup>Department for Pediatrics, St. Anna Kinderspital, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>9</sup>Bloodworks Northwest, Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

<sup>10</sup>New York Blood Center, Department of Pathology

<sup>11</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

美国血浆置换学会(ASFA)Journal of Clinical Apheresis(JCA)特刊编写委员会负责对治疗性单采术的适应症进行审查、更新和分类。自ASFA 2007年特刊(第四版)起,该委员会利用系统综述和循证证据对单采术的适应症进行分类与分级。ASFA第七版沿用此方法以保持其严谨性,使单采术能广泛应用于各种疾病。如同前几版,ASFA第七版依然在资料单中继续采用分类和GRADE系统定义,保留了在第四版中资料单的总体设计和概念,各资料单简要总结了治疗性单采术用于治疗特定疾病的证据。第七版指南共包括87份治疗适应症的说明(在第六版的基础上新增13种),包含179种情况,这些都在资料单中被逐一分类和分级。多种IV类疾病在既往版本中已详述,继上一版本并无新的证据,它们被汇总在一个单独表格中。第七版指南作为一个重要的工具,将指导治疗性单采在人类疾病的应用。J. Clin. Apheresis 31:149–338, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

**关键词：**单采；血浆置换；免疫吸附；白细胞单采术；光分离置换法；适应症；循证；吸附性细胞单采；治疗性血浆置换；红细胞单采术；血小板单采术；单采血小板；白细胞分离术；滤过选择性单采；体外光分离置换疗法；LDL单采术；B2 微球蛋白吸附柱；高通量血液透析；净化疗法

Disclaimer: This document contains information prepared by the American Society for Apheresis (ASFA) for the apheresis community and those who may require the use of therapeutic apheresis for their patients. Although due care has been used in the preparation of this document, ASFA makes no representation or warranty, express or implied that it is free from errors or omissions, or that it is exhaustive, and expressly disclaims all warranties, including but not limited to, warranties as to the information's quality or fitness for a particular purpose. The information contained herein is not intended to supplant the clinical judgment of qualified medical professionals. ASFA and its directors, officers, employees, members, representatives, and agents accept no liability for any loss, cost, expense, injury, or damages, whether direct, indirect, incidental, consequential, special, or other, arising from the application of the information contained in this document for patient care or any other use. The accuracy of the information contained herein is subject to changes in circumstances after the time of publication. ASFA accepts no responsibility for the accuracy and reliability of information provided by third parties.

\*Correspondence to: Beth H. Shaz, New York Blood Center, New York, NY 10065, USA. E-mail: bshaz@nybc.org.

Received 0 Month 2016; Accepted 0 Month 2016

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com).

DOI: 10.1002/jca.21470

## 引言

很荣幸为您介绍美国血浆置换学会(ASFA)的2016年JCA特刊(即JCA特刊第七版)。经过两年多来对各种资料严格的审核后,我们相信本文档对于单采医疗的专业人士以及需要用治疗性单采术治疗其患者的内科医生均有很大吸引力。此第四代循证ASFA分类系统是基于对最新文献的严格审核、对证据质量的分析、以及证据本身的推荐强度。

在本指南中,“疾病”一词指的是某种特定疾病或医疗状况(如,重症肌无力[疾病],肝移植[医疗状况]),亦即在资料单中讨论的病变。“适应证”指的是在疾病某些特殊情况下使用单采(如,心脏移植[疾病]中抗体介导性排斥反应[适应证])。

该循证策略旨在实现以下目标:第一,该策略保证了ASFA分类指定和疾病讨论统一性,尽量减少人为偏差;第二,该策略提供了推荐强度信息[强(1) vs. 弱(2)];最后,如医疗机构需要了解单采在某一特定临床状况下的应用,该策略为其提供了全面而简洁的信息。本文汇编了所有归类为ASFA I、II、III和IV类的疾病的资料单。鉴于中既往版本中一直使用表格来归纳疾病名称、特殊病情、单采模式、ASFA分类和推荐级别,在本版本中我们依旧沿用此模式。本文中涉及且被纳入资料单的治疗性单采术包括:吸附细胞单采法、治疗性血浆置换(TPE)、红细胞单采术、红细胞(RBC)置换、血小板单采术、白细胞单采术、滤过选择性单采、体外光分离置换法(ECP)、免疫吸附(IA)、LDL单采术、 $\beta_2$ -微球蛋白吸附柱、大容量血浆置换(HVP)和净化疗法等。

2016年JCA特刊编写委员会由10名来自欧美多个地区的专家组成,涵盖输血治疗/单采术、血液/肿瘤、儿科学、肾脏病、重症医学等不同领域。主要作者对文献中提及的应用单采术治疗的疾病进行了一一列举和总结,并将疾病的发病率、描述、治疗、理论基础、技术说明(包括容量处理、应用的置换液、治疗频率、治疗性单采的最佳治疗持续时间)、以及引用文献汇集成表,即为该疾病的资料单。在第七版中附加的疾病主要是基于ASFA会员对指南的反馈意见。对于选定的资料单,其初稿先经过另两名审查委员会成员评审,再由一个外部的专家小组审查,最后再对这些结果进行分类和分级。本期特刊中所采用的分类和分级方式与第五版和第六版相同,以保持评估标准的一致性[1,2]。

本期特刊中疾病的数量与JAC 2013年特刊相比

增加了13种,新增疾病详见表1。部分资料单被重命名,从而与新的疾病分类保持一致。例如,aHUS和HUS被分别重新命名为补体相关性血栓性微血管病(TMA)和志贺毒性相关性血栓性微血管病。与第六版类似,如果单采术可应用于同一种疾病的多种医疗状况,每种情况都被单独处理,分别给予分类和评级,如在肺移植和肝脏移植等便是如此。在此第七版指南中,共涵盖87种疾病和179种适应证。

## 方法

### 循证策略

2007年JCA特刊(第四版)将循证医学与定义明确且广泛接受的ASFA分类和证据质量相结合[3]。在2010年JCA特刊(第五版)中,对该系统进行了进一步优化,修订了分类定义,维持证据质量,并强化了推荐力度[1]。在2013年JCA特刊(第六版)中,对该系统进行了更进一步的完善,提供了分类的信息,基于GRADE系统提高推荐强度。该系统考虑了支持证据的方法学质量,删除了既往资料单中所使用的“证据级别”。本版指南遵照第六版的格式,提供了ASFA分类信息(表2)和形成推荐意见的支持证据的质量信息(请参见表3)。

### ASFA分类

第七版指南中所纳入的四个ASFA分类定义仍然沿用第六版中的定义(请参见表2)。这使得我们能继续将疾病状态分类与相应的分级建议相对应,反之可兼顾文献的质量。

表1. JCA2016年特刊中的新增疾病

1. 特应性(神经性)皮炎(特应性湿疹), 顽固性
2. 新生儿红斑狼疮
3. 复杂性区域疼痛综合征
4. 红细胞肝性原卟啉症
5. 桥本氏脑病: 自身免疫性甲状腺炎相关的激素敏感性脑病
6. HELLP(溶血、肝酶升高、血小板减少)综合征
7. 造血干细胞移植, HLA脱敏
8. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; 噬血细胞综合征; 巨噬细胞活化综合征
9. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎
10. 预防输血后RhD同种免疫
11. 那他珠单抗相关进行性多灶性白质脑病
12. 肝胆疾病引起的瘙痒症
13. 凝血相关性血栓微血管病变
14. 血管炎

表2. 治疗性单采术分类的定义

类别	描述
I	以单采术作为一线治疗的疾病，无论是一线单独治疗还是与其他治疗方式联用
II	以单采术作为二线治疗的疾病，无论是单独治疗，还是与其他治疗方式联用。
III	尚未明确单采治疗的最佳作用，制定相关决策时应个体化处理
IV	已发表证据提示对单采治疗无效或有害的疾病。此类患者若需给予单采治疗，则必须获得IRB的批准

### 推荐级别

特刊编写委员会认识到，在评估研究质量和将推荐意见转化为临床实践方面存在挑战。一个常用于评估已出版文献的质量的系统，即推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)系统，其便捷性根据许多文献报道已得到普遍认可[4-9]。在第五版和第六版中，使用GRADE系统匹配治疗性单采术的推荐级别，这提高了ASFA分类的临床价值，因此我们在第七版中仍然使用该系统。表3所示为Guyatt及其同事制定的推荐分级原理概要[4,9]。重要的是需注意：该分级系统可被用于支持或反对治疗干预。此外，与基于高质量证据的强推荐(例如，1A级推荐)相比，弱推荐(例如，2C级推荐)更可能会受到更高质量的额外证据的影响。已发表证据的质量可能会受到诸多因素的影响[9]。例如，基于随机对照试验(RCTs)的证据质量，可能会因RCTs设计与实施的低质量(提示高偏倚风险、不一致结果、间接证据和/或结论数据缺乏等)而显著降低。因此，委员会成员在对疾病适应症进行分级和分类时已将这些变量考虑在内。

### 资料单设计

因各方对第六期特刊的资料单设计反馈良好，

2016年JCA特刊编写委员会对资料单未做修改。资料单中提供的信息非常全面而篇幅较短，便于作为工具快速参考。资料单的设计及其中所含信息说明如图1所示。我们鼓励读者使用该图查阅资料单中的所有信息条目，资料单中荟萃了大量重要可用信息，方便使用。所提供的参考文献并非面面俱到，而是帮助读者通过检索获得更多信息。我们要求资料单的作者尽可能将参考文献数目控制在20以内，除非在某些情况下必需提供更多文献以支持推荐意见。

### 2016年ASFA分类

本版中仍保留既往版本中所采用的ASFA分类指定程序，并采用严格的循证标准进行了强化，从而确保资料单内外的一致性。JCA特刊编写委员会致力于全面系统地搜集疾病适应症的客观证据，这些证据的推荐强度均基于证据的质量[1-3]。JCA2016特刊编写委员会成立于2014年，由10名ASFA成员组成，他们负责审查、修改和订正治疗性单采术在各种疾病中的适应症。此外，还向ASFA的会员征集已有文献报告但未被特刊编写委员会归类的单采治疗的新疾病适应症信息。

制定新资料单及修订修资料单的过程包括4个步骤(请参见图2)。第1步创建待纳入的疾病列表。第2步分派工作组各成员分别审查9~12种疾病。审查内容至少应包括所有以英文发表的描述治疗性单采应用的相关论文。对于建议新增的疾病，一位或多位委员对现有文献进行了评估，以寻找在该疾病中应用治疗性单采的证据。下列情形被视为信息不足：血小板输注无效，机械性红细胞溶血，正铁血红蛋白血症，自身免疫性筋膜炎，习惯性流产，抗合成

表3. 摘自Guyatt及其同事的推荐分级<sup>[4,9]</sup>

推荐	描述	支持证据的方法学质量	意义
1A级	强推荐、高质量证据	无重要局限性的RCTs，或源自观察性研究的压倒性证据	强推荐，大多数患者在大部分情况下可无顾虑地应用
1B级	强推荐、中等质量证据	存在重要局限性的RCTs(不一致结果、方法学缺陷、间接或不精确)或源自观察性研究的独特有力证据	强推荐，大多数患者在大部分情况下可无顾虑地应用
1C级	强推荐、低质量或极低质量证据	观察性研究或病例系列	强推荐，但在获得更高质量证据时可能改变
2A级	弱推荐、高质量证据	无重要局限性的RCTs，或源自观察性研究的压倒性证据	弱推荐，最佳效果可能因具体情形、患者或社会价值而发生改变
2B级	弱推荐、中等质量证据	存在重要局限性的RCTs(不一致结果、方法学缺陷、间接或不精确)或源自观察性研究的独特有力证据	弱推荐，最佳效果可能因具体情形、患者或社会价值而发生改变
2C级	弱推荐、低质量或极低质量证据	观察性研究或病例系列	极弱推荐；其他推荐级别亦可能同样合理

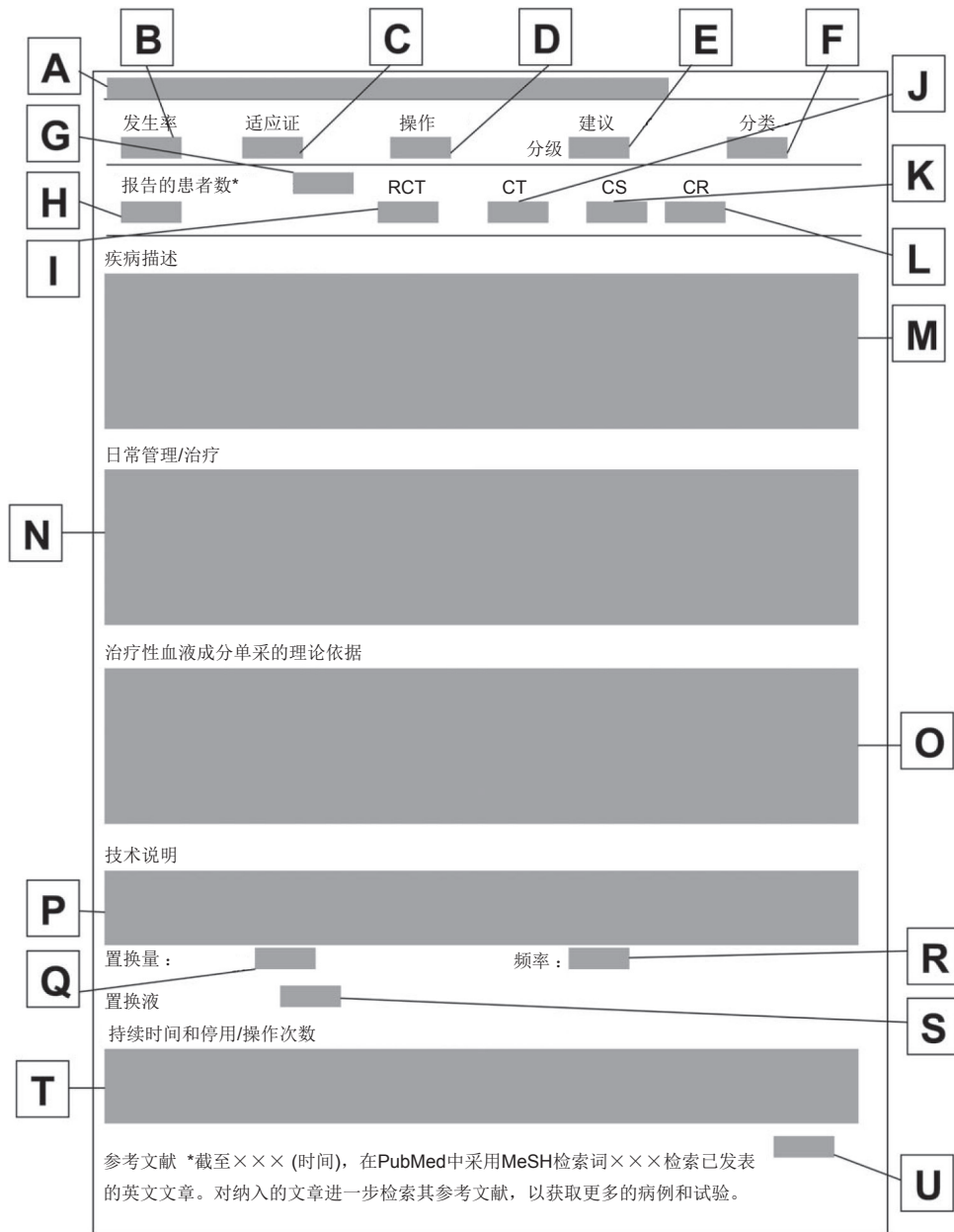


图1. ASFA特刊第七期(2016年)中所使用的资料单说明。

- A. 疾病名称(人名名词)。
- B. 该部分列出了该疾病在美国和其他特定地理区域的发病率和/或流行率(适当时)。部分情况下, 如果不同性别、种族或人种之间的发病率存在明显差异, 亦会提供该信息。对于一些发病率或流行率数据不充分的疾病, 可使用罕见、不常见或不详等其他术语进行描述。读者应注意, 该信息仅用作疾病流行率的通用指示符, 部分疾病的流行率可能存在地理区域差异。
- C. 适应证部分指的是该疾病中在某些特殊情况下使用单采(如, 心脏移植[疾病]中抗体介导性排斥反应[适应证])。
- D. 在此列出的治疗性单采术的类型。对于特定疾病而言, 有多种基于单采术的治疗模式可供选择。在此类情况下(例如, 肺移植), 将列出多种类型的治疗性单采模式。
- E. 为各分类疾病实体分配相应的推荐级别。如正文所述, 作者采用推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)系统对临床推荐水平进行分级。
- F. 对于讨论的各个治疗性单采模式, 均已列出相应的ASFA分类。
- G. 本部分列出了文献中报告的接受治疗性单采术治疗的患者数量。委员会主要采用3个分类: < 100; 100-300; > 300。此条信息有助于读者判断该疾病实体报告使用TA治疗的频率。但是, 治疗患者数量的重要性往往要低于科学报告的质量。
- H. 如果使用多种不同TA操作并且有必要对现有科学报告进行细分, 以及对不同患者亚组进行分析时, 即使用本部分。并非所有条目均包含本部分。
- I. 随机对照试验(RCT)。随机对照试验数量, 以及研究患者总数。例如, 4(250)表示有4项随机对照试验并纳入250例患者, 这些患者包括所有患者, 而不考虑其是被随机分配至TA治疗组还是对照组。对于这些研究的最低要求是在随机化设计时设立1个对照组和1个试验组。研究质

图1. 续

- 量并未在此得以体现。例如：2项两个治疗组纳入50例患者的随机研究，以及1项两个治疗组纳入75例患者的随机研究将以3(350)表示。
- J. 对照试验(CT)：**其标记号与随机对照试验相似。在此列出的研究均未采用随机化设计。对照组可为历史对照或与治疗组并行的试验组。
- K. 病例系列(CS)。**病例系列数量(报告患者总数)。根据要求,各病例系列主要应描述3例患者。仅纳入2例患者的病例系列将视为病例报告。例如:4(56)表示共有4个病例系列,报告患者总数为56例。
- L. 病例报告(CR)。**病例报告数量(以及报告患者总数)。如果使用的病例报告数超过50例或使用的大型研究数量巨大(>50或NA[不适用])。
- M. 在此提供讨论的疾病的简要说明。**一般而言,该条目中包括临床体征和症状、病理生理、表现和疾病严重程度等相关信息。
- N. 该部分提供了用于治疗该疾病所需治疗模式的简要说明。**委员会试图涵盖所有合理的治疗模式(例如,药物、外科手术等);但是,本部分内容的目的并不是为了提供针对任何特殊的治疗模式详细讨论。此外,对于部分疾病而言,已对其在标准治疗失败后的治疗方案进行讨论(例如,皮质类固醇),尤其是当证实性疗法治疗失败可能触发使用治疗性单采治疗。
- O. 本部分对治疗性单采的理论依据进行了讨论,概要领域内的研究证据。**
- P. 本部分简要描述与所治疗疾病相关的技术建议,委员会认为这些技术建议对于改善治疗质量或提高有利临床结局的机率非常重要。可能并非所有疾病均提供了特定的技术说明;在此类情况下,应提供关于介绍资料的一般性声明。**
- Q. 本部分详细说明了处理血浆或血液的常用容积。**
- R. 在此列出了建议的治疗频率。该频率系通常是基于已发表报告的数据;但是,某些情况下,考虑到不同研究组报告的治疗程序差异较大,委员会将就临床上最适当的频率提出建议。该信息的应用可能因患者和临床表现的差异而变化,具体取决于患者的主治医生。**
- S. 在此列出了最常用的置换液类型。使用血浆或白蛋白等术语描述置换液的类型。未尝试纳入所有可能差异(例如,4% vs 5%白蛋白;新鲜冰冻血浆vs解冻血浆vs. 清洁洗涤血浆 vs. 冷沉淀血浆)。此外,还在此列出了改良血液成分(若相关)(例如,用于红细胞置换的改良RBC)。若无需使用置换液,则用“NA”表示(例如,体外光分离置换法)。**
- T. 本部分提供了中止单采术治疗的基本标准(即,终点/结局[包括临床和实验室])。部分情况下,可根据当前可用数据提供可在特定临床情况下合理运用的操作/系列数量。委员会认为,需要制定充分的患者管理策略,以便明确中止治疗的适当且科学合理标准。U. 在此列出用于鉴别相关性论文的术语。**
- U. 在此列出用于鉴别相关性论文的术语。**

酶抗体综合征,胰腺移植,复合组织移植。第七版中新增的疾病详见表1。第3步为委员会的另两名成员对初稿(文稿1)进行审核与评论,有时候草稿1还呈送外部的专家以征求意见(见文后致谢部分)。在这些意见的基础上,作者撰写了文稿2。第4步,对所有资料单进行讨论定稿,在2015~2016年举行的委员会面对面会议和电话会议中,对各疾病确定其ASFA分类和推荐级别。指定的分类和推荐级别主要基于文献及全体委员会成员的共识意见。委员会成员鼓励采用“McLeod标准”来评估适应症中单采治疗的有效性[10]。对于治疗性单采术在一些罕见的、尚未被JCA特刊编写委员会归类的医学疾病中的应用时,我们鼓励单采医疗从业者谨慎使用上述标准。

ASFA对87种疾病的分类和推荐级别总结请参见表4。如同第六期特刊,如果在疾病资料单中如果使用了多种类型的单采模式,或如果同一单采模式用于相同疾病的多种临床背景,则均应视作单独的适应症进行处理,并且均应分别确定相应的推荐级别和分类。例如,在肺移植资料单中,现在包含了三种不同的情形:脱敏,抗体介导的排斥反应,闭塞性支气管炎综合症。在资料单中提供如此详尽的细节,希望能为医务人员提供足够的临床实用信息,从而帮助其对伴有这些复杂病情的患者进行恰当的

治疗。

ASFA分类与推荐分级的关系图请参见图3。适应症数量可见显著增加(相对于归类的疾病数量而言),这是由于部分疾病存在多个分类和推荐级别(同一疾病有多个适应症,或用多种单采方法来治疗同一种疾病)所致。有一小部分疾病,仅有一种适应症,如,TPE应用于Lambert-Eaton肌无力综合症。因此共有87种疾病与179种适应症纳入分类(图3)分类I、II、III和IV的适应症分别有31、39、96和13种(表4,图3)。大部分(29/31) I类适应症的推荐级别为1A-C。II类适应症推荐级别范围从低到高均有,约有一半(20)的推荐级别为1A-C,其余(19)的推荐级别为2A-C。同第六版一样,大部分(70/96) III类适应症的推荐级别是2C(弱推荐,低或极低质量证据)。IV类适应症包括13种,详细列在本版指南中,还有几种其他的疾病列在表4,并引用了以往有完整资料单的版本。

## 总则

特刊的表格模式限制了各资料单中提供的信息量。我们在附录中提供了急性肾小球肾炎和LDL单采装置的信息,这些信息原本零散见于各资料单。读者可参阅一些单采医学的专业教材,如《单采:原理与实际,第3版》[11]。在表6中,我们将提供在

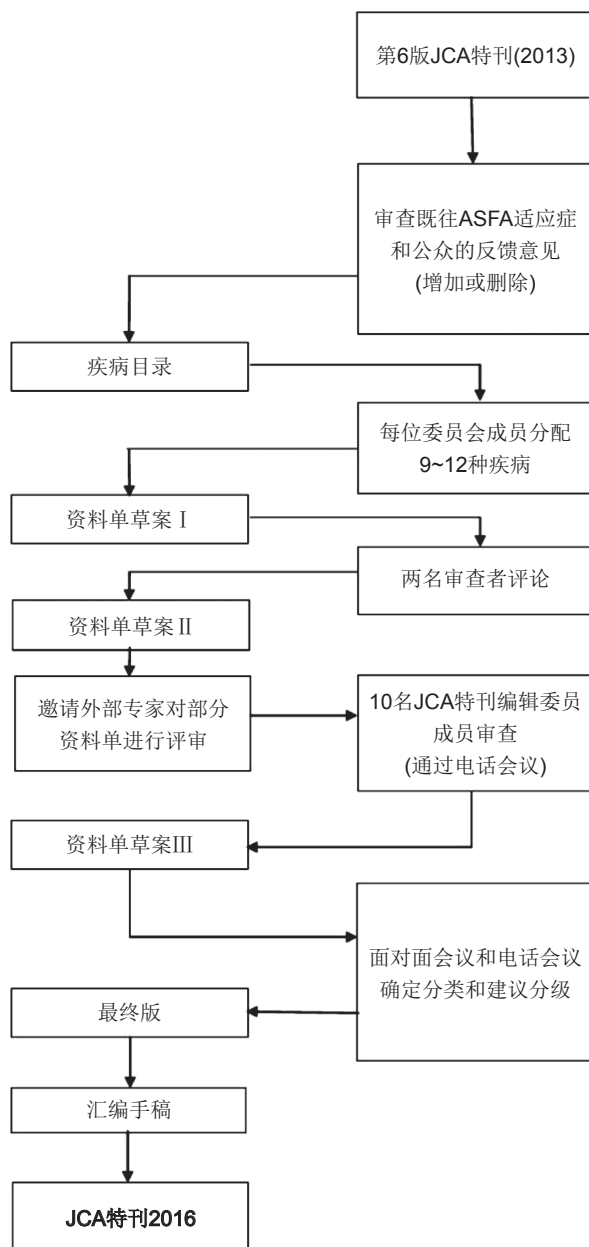


图2. ASFA2016年特刊中所使用的ASFA分类和推荐级别、以及ASFA资料单生成和修订的系统策略

实施单采术之前纳入会诊记录的信息。该标准的会诊策略尤其对单采医疗经验不多的读者有帮助。单采从业者可能会担忧的方面是治疗性单采中使用的置换液类型，特别是TPE。读者应警惕去除凝血因子(尤其是纤维蛋白原)带来的风险，尤其是在一些临床情况下日常应用TPE，在这些情况下应考虑血浆补充。最后，与急症程序(数小时内治疗)、紧急程序(1天内)和常规程序时间相关的问题并未在资料单中直接说明，因为各患者的疾病表现存在较大的个体差异。因此，在确定单采治疗的最佳时间和时长时，应认真评估患者的临床病情和诊断。申请医生与单采治

疗医生进行商讨，通过适当的医学判断，然后再作出决定。更新后的2016 JCA特刊将为治疗性单采应用于各种病症提供基于循证证据的有用信息。

词汇表

本文中考虑且纳入资料单的治疗性单采术包括：吸附细胞单采法、治疗性血浆置换(TPE)、红细胞单采术、RBC置换法、血小板单采术、白细胞单采术、吸附性选择性单采、体外光分离置换法(ECP)、免疫吸附(IA)、LDL单采术、B<sub>2</sub>微球蛋白吸附柱，高通量血液透析(HVP)和净化疗法(rheopheresis)等(表7)。



表4. 治疗性单采术适应症分类和推荐分级

疾病名称	TA模式	适应症	类别	分级	页码
急性播散性脑脊髓炎	TPE	类固醇难治性	II	2C	14
急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (格林-巴利综合征)	TPE	初始治疗	I	1A	15
	TPE	静脉注射IG后	III	2C	
急性肝衰竭	TPE		III	2B	16
	TPE-HV		I	1A	
干性年龄相关性黄斑变性	Rheopheresis		I	1B	18
系统性淀粉样变性	$\beta_2$ 微球蛋白吸附柱		II	2B	19
	TPE		IV	2C	
ANCA相关快速进行性肾小球肾炎(肉芽肿性 血管炎; 韦格纳肉芽肿)	TPE	透析依赖性	I	1A	20
	TPE	DAH	I	1C	
	TPE	透析非依赖性	III	2C	
抗肾小球基底膜病(古德帕斯彻综合征)	TPE	透析依赖性且无DAH	III	2B	22
	TPE	DAH	I	1C	
	TPE	透析非依赖性	I	1B	
再生障碍性贫血; 纯红细胞再生障碍性贫血	TPE	再生障碍性贫血	III	2C	23
	TPE	单纯红细胞发育不全	III	2C	
特应性(神经性)皮炎(特应性湿疹), 顽固性	ECP		III	2C	25
	IA		III	2C	
	TPE		III	2C	
自身免疫性溶血性贫血: WAHA; 冷凝集素病	TPE	重度WAHA	III	2C	26
	TPE	重度冷凝集素病	II	2C	
巴贝虫病	RBC置换	重度	II	2C	27
烧伤性休克复苏	TPE		III	2B	29
新生儿红斑狼疮	TPE		III	2C	30
心脏移植	ECP	细胞性或复发性排斥反应	II	1B	31
	ECP	预防排斥反应	II	2A	
	TPE	脱敏	II	1C	
	TPE	抗体介导性排斥反应	III	2C	
灾难性抗磷脂综合征	TPE		II	2C	33
慢性局灶性脑炎(拉斯穆森脑炎)	TPE		III	2C	34
慢性炎症性脱髓鞘性多神经根性神经病	TPE		I	1B	35
凝血因子抑制物	TPE	同种抗体	IV	2C	37
	TPE	自身抗体	III	2C	
	IA	同种抗体	III	2B	
	IA	自身抗体	III	1C	
复杂性区域疼痛综合征	TPE	慢性	III	2C	38
冷球蛋白血症	TPE	症状性/重度	II	2A	39
	IA	症状性/重度	II	2B	
皮肤T细胞淋巴瘤; 蕁样肉芽肿病; Sezary综合征	ECP	红皮病型	I	1B	41
	ECP	非红皮病型	III	2C	
皮炎或多发性肌炎	TPE		IV	2B	42
	ECP		IV	2C	
特发性扩张型心肌病	IA	NYHA II-IV级	II	1B	43
	TPE	NYHA II-IV级	III	2C	
红细胞肝性原卟啉症	TPE		III	2C	44
	RBC置换		III	2C	
家族性高胆固醇血症	LDL单采术	纯合子型	I	1A	46
	LDL单采术	杂合子型	II	1A	
	TPE	纯合子型伴低血容量	II	1C	
局灶性节段性肾小球硬化症	TPE	移植肾复发	I	1B	47
	LDL单采术	肾脏类固醇耐药	III	2C	

表4. 续

疾病名称	TA模式	适应证	类别	分级	页码
移植抗宿主病	ECP	皮肤(慢性)	II	1B	49
	ECP	非皮肤(慢性)	II	1B	
	ECP	皮肤(急性)	II	1C	
	ECP	非皮肤(急性)	III	1C	
桥本氏脑病：自身免疫性甲状腺炎相关的 激素敏感性脑病	TPE		II	2C	50
HELLP综合征	TPE	产后	III	2C	51
	TPE	产前	IV	2C	
ABO血型不合HSCT	TPE	严重HPC, 骨髓	II	1B	52
	TPE	严重HPC, 单采术	II	2B	
	RBC置换	轻微HPC, 单采术	III	2C	
HLA脱敏HSCT	TPE	HLA脱敏	III	2C	54
噬血细胞性淋巴组织细胞增多症；噬血细胞综合征； 巨噬细胞活化综合征	TPE		III	2C	55
过敏性紫癜	TPE	新月体性	III	2C	56
	TPE	重度肾外疾病	III	2C	
肝素诱导性血小板减少症&血栓形成	TPE	心肺旁路术	III	2C	57
	TPE	血栓形成	III	2C	
遗传性血色病	红细胞单采术		I	1B	59
白细胞增多症	白细胞单采术	症状性	II	1B	60
	白细胞单采术	预防性/继发性	III	2C	
高甘油三酯血症性胰腺炎	TPE		III	2C	62
单克隆丙种球蛋白病相关的血液高黏度	TPE	症状性	I	1B	63
	TPE	利妥昔单抗预防用药	I	1C	
免疫性血小板减少症	TPE	难治性	III	2C	64
	IA	难治性	III	2C	
免疫球蛋白A肾病	TPE	新月体性	III	2B	66
	TPE	慢性进行性	III	2C	
炎症性肠病	吸附性细胞单采法	溃疡性结肠炎	III/II	1B/2B	67
	吸附性细胞单采法	克罗恩病	III	1B	
	ECP	克罗恩病	III	2C	
Lambert-Eaton肌无力综合征	TPE		II	2C	68
脂蛋白a高脂蛋白血症	LDL单采术		II	1B	70
肝移植	TPE	脱敏, ABOi活体供体	I	1C	72
	TPE	脱敏, ABOi死亡供体	III	2C	
	TPE	抗体介导排斥反应 (ABOi & HLA)	III	2C	
肺移植	ECP	闭塞性细支气管炎综合征	II	1C	73
	TPE	抗体介导性排斥反应	III	2C	
	TPE	脱敏	III	2C	
疟疾	RBC置换	重度	III	2B	74
多发性硬化症	TPE	急性中枢神经系统炎症性 脱髓鞘性疾病	II	1B	76
	IA	急性中枢神经系统炎症性 脱髓鞘性疾病	III	2C	
	TPE	慢性进行性	III	2B	
	TPE	中度-重度 胸腺切除术前	I	1B	
重症肌无力	TPE	中度-重度	I	1B	77
	TPE	胸腺切除术前	I	1C	
骨髓瘤管型肾病	TPE		II	2B	78

表4. 续

疾病名称	TA模式	适应证	类别	分级	页码
肾源性系统性纤维化	ECP		III	2C	79
	TPE		III	2C	
视神经脊髓炎	TPE	急性	II	1B	81
	TPE	维持治疗	III	2C	
抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎	TPE		I	1C	82
用药过量、毒液螫入和中毒	TPE	蘑菇中毒	II	2C	83
	TPE	螫刺毒作用	III	2C	
	TPE	用药过量/中毒	III	2C	
神经系统副肿瘤综合征	TPE		III	2C	85
	IA		III	2C	
副蛋白血症脱髓鞘性多发性神经病变	TPE	抗髓鞘相关糖蛋白抗体	III	1C	86
	TPE	多灶性运动神经病	IV	1C	
	TPE	IgG/IgA	I	1B	
	TPE	IgM	I	1C	
	TPE	多发性骨髓瘤	III	2C	
	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C	
儿童链球菌感染相关性自身免疫性神经精神障碍； SYDENHAM舞蹈病	TPE	PANDAS恶化	I	1B	88
	TPE	Sydenham舞蹈病	I	2B	
寻常型天疱疮	TPE	重度	III	2B	89
	ECP	重度	III	2C	
	IA	重度	III	2C	
外周血管疾病	LDL单采术		II	1B	90
植烷酸贮积病(雷弗素姆氏综合症)	TPE		II	2C	92
	LDL单采术		II	2C	
真性红细胞增多症和红细胞增多症	红细胞单采术	真性红细胞增多症	I	1B	93
	红细胞单采术	继发性红细胞增多症	III	1C	
输血后紫癜	TPE		III	2C	94
预防输血后RhD同种免疫	红细胞置换	接触RhD阳性红细胞	III	2C	95
那他珠单抗相关进行性多灶性白质脑病	TPE		I	1C	97
肝胆疾病引起的瘙痒症	TPE	治疗耐受	III	1C	98
银屑病	ECP		III	2B	99
	吸附性细胞单采法	弥漫性脓疱性	III	2C	
	淋巴细胞提取法		III	2C	
	TPE		IV	2C	
妊娠期红细胞同种异体免疫	TPE	进行IUT之前	III	2C	101
ABO血型相合肾移植	TPE/IA	抗体介导性排斥反应	I	1B	102
	TPE/IA	脱敏, 活体供体	I	1B	
	TPE/IA	脱敏, 死亡供体	III	2C	
ABO血型不合肾移植	TPE/IA	脱敏, 活体供体	I	1B	103
	TPE/IA	抗体介导排斥反应	II	1B	
	TPE/IA	A2/A2B类归为B类, 死亡供体	IV	1B	
硬皮病(进行性全身性硬化症)	TPE		III	2C	105
	ECP		III	2A	
脓毒症伴多器官功能衰竭	TPE		III	2B	106
急性镰状细胞病	RBC置换	急性卒中	I	1C	108
	RBC置换	重度急性胸部综合征	II	1C	
	RBC置换	阴茎异常勃起	III	2C	
	RBC置换	多器官功能衰竭	III	2C	
	RBC置换	脾隔离症；肝隔离症； 肝内胆淤积	III	2C	

表4. 续

疾病名称	TA模式	适应证	类别	分级	页码
非急性镰状细胞病	RBC置换	卒中预防/铁超负荷预防	II	1C	109
	RBC置换	血管阻塞性疼痛危象	III	2C	
	RBC置换	术前管理	III	2C	
	RBC置换	妊娠	III	2C	
僵人综合征	TPE		III	2C	110
突发性感音神经性耳聋	LDL单采术		III	2A	112
	Rheopheresis		III	2A	
	TPE		III	2C	
系统性红斑狼疮	TPE	重度	II	2C	113
	TPE	肾炎	IV	1B	
血小板增多症	血小板单采	症状性	II	2C	115
	血小板单采	预防用药或继发性	III	2C	
血管栓塞性微血管病变	TPE	THBD突变	III	2C	116
补体相关性血栓性微血管病	TPE	补体因子基因突变	III	2C	117
	TPE	抗H因子自身抗体	I	2C	
	TPE	MCP突变	III	1C	
药物相关性血栓性微血管病	TPE	噻氯匹定	I	2B	119
	TPE	氯吡格雷	III	2B	
	TPE	环孢霉素/他克莫司	III	2C	
	TPE	吉西他滨	IV	2C	
	TPE	奎宁	IV	2C	
HSCT相关性血栓性微血管病	TPE		III	2C	120
志贺毒素相关性血栓性微血管病	TPE/IA	严重神经系统症状	III	2C	122
	TPE	链球菌肺炎	III	2C	
	TPE	无严重神经系统症状	IV	1C	
血栓性血小板减少性紫癜	TPE		I	1A	123
甲状腺危象	TPE		III	2C	124
中毒性表皮坏死松解症	TPE	难治性	III	2B	126
血管炎	TPE	HBV结节性多动脉炎	II	2C	127
	TPE	特发性结节性多动脉炎	IV	1B	
	TPE	嗜酸性细胞性肉芽肿性多血管炎	III	1B	
	粒细胞吸附性单采	白塞病	II	1C	
	TPE	白塞病	III	2C	
电压门控钾通道抗体病	TPE		II	1C	129
Wilson病	TPE	暴发性	I	1C	130

DAH=弥漫性肺泡出血；HSCT=造血干细胞移植；PANDAS=链球菌感染相关儿童自身免疫性神经精神疾病；WAHA=温抗体型自身免疫性溶血性贫血

## 致谢

本特刊中邀请了外部专家对一些资料单进行审校(图2)，2016JCA特刊编写委员会对以下专家致以诚挚的谢意：Sunil Abhyankar (University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS; HSCT, allogeneic, HLA desensitization), Bhawna Arya & Erin Albers(University of Washington, Seattle, WA; Cardiac neonatal lupus), Richard Berkowitz (Columbia University, New York, NY; Red cell alloimmunization in pregnancy),

Andrew Eisenberger (Columbia University, New York, NY; AIHA/CAD), Jeanne Hendrickson (Yale University, New Haven, CT; Complex regional pain syndrome), Joseph Kiss (University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; Sepsis with multi-organ failure), Monica Pagano & Sioban Keel (University of Washington, Seattle, WA; Porphyria, Liver disease), Katerina Pavenski (University of Toronto, Toronto, ON; Malaria), Sam Telford III (Tufts University, Boston, MA; Babesia), Theodore Warkentin

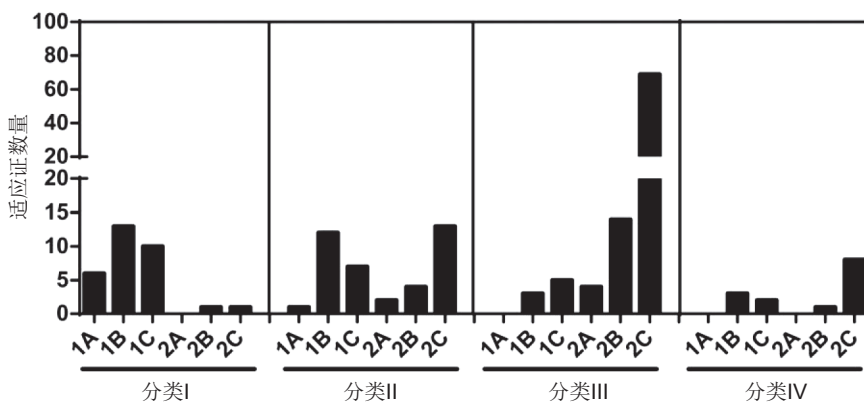


图3. ASFA 2016年特刊中所使用的ASFA I-IV类适应症和推荐级别

表5. 治疗性单采分类IV的推荐意见\*

疾病	操作	完整资料单
肌萎缩侧索硬化症	TPE	JCA Sp Ed(2013) [2]
包涵体肌炎	TPE, LCP	JCA Sp Ed(2013) [2]
POEMS综合征	TPE	JCA Sp Ed(2013) [2]
类风湿关节炎	TPE	JCA Sp Ed(2010) [1]
精神分裂症	TPE	JCA Sp Ed(2013) [2]

\*此表汇总了已发表文献证实或提示单采术对其无效或有损的疾病(即分类IV)。此表排除了那些在某些情形下单采术可能无效但在其他情形下可考虑使用单采的疾病(如志贺毒素相关性血栓性微血管病),或是一种单采术无效但其他类型单采术可能有效的疾病。另外,有些分类IV的疾病,如已有许多的新证据加入资料单足以进行分类和推荐,也不纳入本表,而是继续将其作为一完整资料单详列于JCA特刊(表4)。

(McMaster University, Hamilton, ON; Heparin-induced thrombocytopenia), Robert Weinstein (University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA; Chronic acquired demyelinating polyneuropathies), Michael Weiss (University of Washington, Seattle, WA; Chronic acquired demyelinating polyneuropathies), and Jeffrey

Winters (Mayo Clinic, Rochester, MN; Age related macular degeneration, dry; Dilated cardiomyopathy, idiopathic; HELLP syndrome, NMDA receptor encephalitis)

附录

1) 急进性肾小球肾炎

在2016 JCA特刊中,有一些资料单讨论了急进性肾小球肾炎(PRGN), RPGN中出现肾功能迅速丧失和组织学上发现超过50%肾小球形成新月体。这些新月体表示肾小球肾小囊腔内细胞增生,因蛋白外渗至肾小囊腔引起。这些细胞包括增殖的壁层上皮细胞及浸润的巨噬细胞和单核细胞。

RPGN不是一种单一的疾病,而是由多种病因所致的一种临床综合征。组织学上根据肾活检免疫荧光模式将RPGN分为3个子类,包括:

1. 由于IV型胶原的自身抗体引起IgG线性沉积,为抗肾小球基底膜肾小球肾炎(抗GBM),占15%的病例(参见关于抗肾小球基底膜疾病的情况说明书)。

表6. 评估新患者开始治疗性单采术治疗时应考虑的一般问题

一般信息	描述
理论依据*	基于证实性/假定诊断和现病史信息,讨论中应包括该操作的理论依据、已发表研究结果的简要说明,以及操作相关的患者特异性风险。
影响	应考虑治疗性单采术对合并症和药物的影响(反之亦然)。
技术问题*	应考虑治疗性单采术技术方面的问题,例如,抗凝剂的类型、置换液、血管通路和处理的整个血液容积(例如,置换的血浆容量)等。
治疗计划*	应考虑治疗性单采术的总次数和/或频率。
临床和/或*实验室终点	应制定相关临床和/或实验室参数,监测治疗的有效性。任何时候如合适,应就治疗性单采术的中止标准进行讨论。
时间和地点	应根据具体的临床情况确定开始治疗性单采术治疗的可接受时间(例如,急症、紧急和常规等)。此外,还应考虑实施治疗性单采术的位置(例如,重症监护室、普通病房、手术室和门诊等)。如果时间安排不符合患者的临床情况和急症水平,则应根据患者的临床状态考虑将其转诊至另一家医疗机构救治。

注:除介绍患者病史、系统审查和体格检查的常规记录外,还应考虑上述事项。

\*各疾病的ASFA资料单可能有助于解决这些问题

表7. 单采术定义

操作/术语	定义
吸附性细胞单采法	患者血液穿过医疗器械的治疗操作；该医疗器械中包括能够选择性吸附活化单核细胞和粒细胞的层析柱或滤器，从而使得余下的白细胞和其他血液成分能够回输至患者体内。
单采	患者或供血者血液穿过医疗器械的操作，该器械能够分离出血液中的一种或多种成分，而余下部分则回输至患者体内，有或无体外治疗或分离成分置换治疗。
B <sub>2</sub> 微球蛋白吸附柱 大容量血浆置换(HVP) 体外充分置换法(ECP)	B <sub>2</sub> 微球蛋白吸附柱含多孔纤维珠，当患者血液通过这些纤维珠时可特异性地结合B <sub>2</sub> 微球蛋白 指血浆置换量在标准体重的15%(8~12 L)；去除血浆的速度为每小时1~2 L。 采用光活性化合物(例如，补骨脂素)体外处理从患者血液中分离的白细胞层并将其暴露于长波紫外线下的和治疗操作，并在之后相同操作下将其回输至患者体内。
红细胞单采术	患者或供血者血液穿过医疗器械的操作，该器械能够将血液中的RBCs与其他成分相分离，之后去除RBCs并在必要时使用类晶体或胶体溶液置换。
选择性过滤去除法	根据孔径大小，使用过滤器去除血液成分的操作。根据所使用过滤器的孔径大小，可去除不同的血液成分。过滤仪器可用于进行血浆置换或LDL单采术。此类仪器还可用于进行供血者血浆单采，采集到的血浆可用于输血或进一步加工生产。
免疫吸附(IA)	患者血浆从血液中分离后穿过医疗器械的治疗操作，该器械能够通过使免疫球蛋白与器械上活性化合物特异性结合的方式去除之。
LDL单采术	该操作能够选择性去除血液中的低密度脂蛋白，而将余下的血液成分回输至患者体内。现已有大量能够去除LDL胆固醇的仪器装置，主要基于电荷(硫酸右旋糖酐和聚丙烯酸酯)、孔径(双重膜过滤法)、低pH时沉淀(HELP)或与抗ApoB 100抗体的免疫吸附等。
白细胞单采术(LCP)	患者或供血者的血液穿过医疗器械的操作，该器械能够分离出白细胞(例如，白血病细胞或粒细胞)，收集特定细胞并将余下血液成分回输至患者或供血者体内，加或不加置换液(例如，胶体和/或类晶状体溶液)。该操作可用于临床治疗，或配制血液成分。
治疗性血浆置换术(TPE)	患者血液穿过医疗器械的治疗操作，该器械能够将血浆与血液中的其他成分相分离，之后去除血浆并使用置换液(例如，胶体溶液[如白蛋白和/或血浆]，或类晶体+胶体溶液)置换。
血浆单采术	患者或供血者的血液穿过医疗器械的操作，该器械能够将血浆与血液中的其他成分相分离，并去除血浆(即，不足总血浆容量的15%)，无置换液置换。
血小板单采术	供血者的血液穿过医疗器械的操作，该器械能够分离并收集血小板，并将余下的血液成分回输至供血者体内。该操作可用于配制血液成分(例如，单采血小板)。
RBC置换	患者血液穿过医疗器械的治疗操作，该器械能够将血液中的RBCs与其他成分相分离，之后去除RBCs并使用供血者的单独RBCs和胶体溶液置换。
血液流变疗法	患者血液穿过医疗器械的治疗操作，该器械能够分离出纤维蛋白原、 $\alpha$ 2-巨球蛋白、低密度脂蛋白胆固醇和IgM等高分子量血浆成分，从而降低血浆粘稠度和红细胞凝集度。该操作旨在改善血流量和组织氧合作用。用于进行此类操作的仪器包括LDL单采装置和采用2个过滤器的选择性过滤装置(1个用于分离细胞血浆，另1个用于分离高分子量成分)。
治疗性单采术(TA)	患者血液穿过体外医疗器械的治疗操作，该器械能够分离血液成分，从而治疗疾病。此为通用术语，包括体外进行的所有基于单采术的操作。
血小板单采术	患者血液穿过医疗器械的治疗操作，该器械能够分离和去除血小板，并将余下的血液成分回输至患者体内，给予或不给予置换液(例如，胶体和/或类晶体溶液)置换。

2. 由多种肾小球肾炎(包括链球菌感染后肾小球肾炎、过敏性紫癜、IgA肾病、膜增生性肾小球肾炎、冷球蛋白血症和狼疮肾炎)所引起的免疫复合体颗粒沉积。免疫复合体RPGN占RPGN病例的24% (参见关于过敏性紫癜、IgA肾病、系统性红斑狼疮的资料单)。

3. 肾小球中有微量免疫沉积物且血清中有抗中性粒细胞抗体[或者是C-ANCA(细胞质的)或者是P-ANCA(核周的)]。这种微量免疫性RPGN也被称为ANCA相关RPGN，可见于肉芽肿性多发性血管炎，缩写为GPA(韦格纳肉芽肿)和显微镜下多发性血

管炎(MPA)。GPA和MPA与系统性血管炎相关，具有ANCA阳性和类似的结局。大多数RPGN患者为ANCA阳性，因此被分为此类。C-ANCA通常与GPA相关；P-ANCA通常与MPA相关(参见ANCA-急进性肾小球肾炎)。

由于TPE治疗方案和疗效不同，识别RPGN患者的具体分类非常重要。

## 2) LDL血浆清除系统

六个选择性清除系统在市场有售，包括：

(1)免疫吸附法：柱中包括间质结合羊抗载脂蛋白-B抗体。

(2)葡聚糖硫酸酯柱：通过静电作用去除血浆中的载脂蛋白-B脂蛋白。

(3)肝素诱导体外LDL单采(HELP)：用肝素和低PH沉淀载脂蛋白-B。

(4)采用血液灌流直接吸附脂蛋白：通过和聚丙烯酸酯涂层聚丙烯酰胺微球的静电相互作用去除全血中的载脂蛋白-B脂蛋白。

(5)硫酸葡聚糖纤维素柱：和柱(2)是一样的原理，但处理的是全血。

(6)膜微分过滤：从血浆中过滤出LDL。全部都有同样的降低胆固醇作用和副作用。

目前，硫酸葡聚糖血浆吸附法和HELP系统已通过FDA批准。这些清除系统去胆固醇的能力相当。在家族性高胆固醇血症和脂蛋白(A)高脂蛋白血症的情况说明书中提供了LDL治疗性单采的信息，但未对每个系统分别讨论。

## 参考文献

1. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-- evidence-based approach from the American Society of Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
2. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*. 2013 Jul;28(3):145-284
3. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories—introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:96–105.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ Clin Res Ed* 2008;336:924–926.
5. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ Clin Res Ed* 2008;337:a744.
6. Bassler D, Busse JW, Karanicolas PJ, Guyatt GH. Evidence based medicine targets the individual patient. Part 2: guides and tools for individual decision-making. *ACP J Club* 2008;149:1–2.
7. Bassler D, Busse JW, Karanicolas PJ, Guyatt GH. Evidence based medicine targets the individual patient. Part 1: how clinicians can use study results to determine optimal individual care. *ACP J Club* 2008;148:2.
8. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Hill S, Jaeschke R, Liberati A, Magrini N, Mason J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, Jr. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25.
9. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174–181.
10. McLeod BC. An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2002;17:124–132.
11. McLeod B, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, editors. *Apheresis: Principles and Practice*. Bethesda, MD: AABB Press; 2010.

## 急性播散性脑脊髓炎

发生率：0.4-0.9/100,000/年 <sup>a</sup>	适应证	程序	建议	类别
	类固醇难治性	TPE	2C级	II
报告的患者数*：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	5(30)	24(29)

\*患者年龄小于20岁；在成年患者中，未获得相关发病率数据。

### 疾病描述

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)是一种急性炎症性单相脱髓鞘疾病，主要累及脑和脊髓白质，常在病毒或细菌感染或疫苗接种之后发生。主要累及儿童和青少年。ADEM的发病机制为与对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白或其他自身抗原相关的一过性自身免疫反应相关的弥漫性多灶性炎症和斑片状脱髓鞘。类似于神经元抗原的病毒或细菌表位能够通过分子拟态激活髓鞘活性T细胞克隆，从而诱发CNS特异性自身免疫反应。ADEM一般在感染后数日至数周内发生。其典型表现为急性脑病(精神状态变化)伴多灶性神经系统缺损(共济失调、乏力、构音障碍和吞咽困难)。ADEM通常表现为单相疾病，预后良好。但是，ADEM也已有复发性或多相形式的报道。罕见死亡，完全缓解率为50%~95%。MRI是脱髓鞘病变的主要影像学诊断。MRI特征性病变表现为斑片状区域信号强度增加(主要累及深层脑半球体和皮层下白质)，以及基底神经节、灰白质连接处、脑干、小脑和脊髓病变。ADEM与多发性硬化症(MS)首次发作的鉴别诊断具有一定的预后和治疗意义。ADEM的下列特点有助于其与MS的鉴别诊断：充分发展的多症状表现；CSF寡克隆带缺失；MRI病变主要见于皮层下区域且室周区域相对稀少；恢复期内MRI病变完全或部分缓解。除非发生临床复发，否则应当不会观察到新发病灶。ADEM的爆发型，即急性出血性白质脑炎，其特点是病情进展急骤，脑白质急性出血脱髓鞘，通常病情凶险，死亡率高。

### 日常管理/治疗

一旦诊断出患有ADEM，治疗目的为尽快缩短CNS炎症反应，并促进临床恢复。目前尚无关于ADEM治疗的随机对照试验，其治疗主要是基于ADEM与其他脱髓鞘疾病如MS发病机制类似。ADEM的一线治疗为高剂量皮质类固醇静脉注射，例如，甲泼尼龙20~30 mg/kg/日(最多1g/日)，持续3~5天。随后可给予口服泼尼松龙滴剂长期治疗3~6周。皮质类固醇因其抗炎和免疫调节作用以及对脑水肿的额外有益作用而被视为有效治疗药物。对于对皮质类固醇治疗无效或存在用药禁忌的重度ADEM患者，应考虑使用TPE治疗。此外，也可使用IVIG治疗，尤其是对皮质类固醇治疗无效患者。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE通过去除ADEM的致病自身抗体来发挥其作用，其中一个可能的自身抗体是髓鞘少突胶质细胞糖蛋白。一项研究(Llufriu, 2009)结果表明，在CNS脱髓鞘急性发作(包括7例ADEM)时早期使用TPE(发作后15天内)被认为可预测第6个月临床改善。

### 技术说明

治疗容积：1~1.5 TPV

频率：隔日一次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

关于TPE治疗ADEM的最佳应用方案，目前尚无可依赖的明确标准。在一项最大型病例研究(Keegan, 2002)结果表明，50%的患者使用TPE治疗后可达到中度和显著的持续改善。与疾病改善相关的因素包括男性性别、反射保留和及早开始治疗。大多数已发表文献提示，患者可在治疗后数日内观察到临床疗效，通常发生在置换治疗后2~3天。在已发表的研究中，TPE治疗通常包含3~6次治疗。



## 参考文献

\*截至2015年9月9日，使用播散性脑脊髓炎、血浆单采术和血浆置换等检索术语在PubMed和MeSH数据库中检索已发表的英文文献。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(格林-巴利综合征)

发生率：1~2/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	首要治疗	TPE	1A级	I
	在IVIG后	TPE	2C级	III
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
	19(1770)	0	9(369)	不适用
IVIG后*	0	0	1(46)	不适用

\*在IVIG 2 g/kg的一个疗程后开始

## 疾病描述

格林-巴利综合征[GBS]包含一系列神经症状，特征是进行性虚弱，肌伸张反射减弱或消失。急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)占GBS的90%，是一种累及外周运动和感觉神经的急性进展性致瘫疾病。其它GBS病例根据其病因和临床表现，可分为急性运动轴突神经病变(AMAN)，急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN)，米勒费雪综合征和急性全自主神经病等类型。在AIDP，本病以对称性肌无力和感觉异常起病，向近端蔓延。肌无力呈进行性发展，在12小时至28天之后达到最低点，在更严重的病例中可累及呼吸肌和口咽肌。因此，约25%的患者需要机械通气。自主神经功能障碍可引起血压和心率变化。可出现自发恢复，但多达20%的患者出现长期神经系统缺陷，其中一半重度残障。死亡率估计为3%。一些使用TPE和/或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗GBS的试验中，纳入的患者即包括AIDP，也包括其它上述类型，而其他研究中仅包括AIDP。在GBS尤其是在AMAN和米勒费雪综合征中，出现了针对多种神经节苷脂（如GM1、GD1a、GT1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GQ1b、GD3和GT1a）的自身的自身抗体，提示自身免疫参与发病。观察到发病前感染性疾病（如空肠弯曲菌）提示交叉反应抗体可能在疾病发病机制中起作用。

## 日常管理/治疗

因为预计到大多数患者会自发恢复，对于患有AIDP的可走动患者，支持治疗是主要的治疗方法。严重受累的患者可能需要重症监护、机械通气和几个月至1年或1年以上的瘫痪辅助和必要康复治疗。单独使用皮质类固醇的疗效甚微(即使有的话)。TPE是对疾病有良好影响的首选治疗方法，而且几项主要随机临床对照试验已证实了其疗效。一项国际随机试验在383例成人重症AIDP患者中比较了TPE、IVIG和TPE后IVIG的情况，发现这3种治疗方法是等效的。3个治疗组在4周时的平均残疾改善没有差异，无辅助条件下能步行的时间也没有差异(TPE组49天、IVIG组51天、TPE/IVIG组40天)。其他研究的治疗方法包括免疫吸附血浆分离置换、脑脊液过滤和双重血浆置换(DFPP)。因为IVIG使用方便，而且治疗完成率较高，因此经常被用作初始治疗；常用剂量为0.4 g/kg，连续给药5天。

## 治疗性血液成分单采的理论依据

AIDP的可能病因是自身免疫抗体介导的周围神经髓鞘损伤。几项比较TPE与单独支持治疗的对照试验结果表明，TPE治疗可加快运动恢复、减少使用呼吸机的时间和加速达到其他临床重要获益。在使用TPE的恢复改善过程中，AIDP所致残疾持续时间仍旧显著。例如在法国合作研究中，TPE治疗组相比对照组停止机械通气的中位时间分别为18天和31天。在北美试验中，无辅助条件下行走的中位时间分别为53天和85天。Cochrane神经肌肉疾病小组审查了2012年使用TPE治疗AIDP的情况，发现TPE在疾病发病7天内开始应用疗

效最好。得出的进一步结论是，TPE对重度和轻度受累的个体有益；4周后能走路的患者比例显著增加。有趣的是，TPE治疗后复发的患者数量高于对照组，但1年结局表明，TPE组肌力增加的患者比例较大，而且重度肌肉后遗症的风险降低。另一项Cochrane数据库系统回顾发现，IVIG是更可能实施的治疗AIDP的方法，但是与TPE相比没有显示出疗效优势。美国神经病学学会报道了同等力度的证据，支持AIDP治疗中使用TPE或IVIG。但是，Winters等发现达到同等临床疗效的IVIG治疗的费用是TPE的两倍。

回顾性研究表明，这种治疗方法的获益有限，但却更昂贵。应该根据每例患者的临床实际情况考虑在IVIG治疗后是否使用TPE。

#### 技术说明

因为可能存在自主神经功能不良，受累患者在体外治疗过程中可能更易受血管内体积转换的影响。5%~10%的患者在使用TPE或IVIG治疗2~3周后可发生复发。出现复发时，给予额外的TPE通常会有帮助。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：隔日一次

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

典型TPE是在10~14天内置换200~250 mL血浆/公斤体重。这通常需要5~6次1体积的TPE操作，而有些患者可能还需要额外的治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年9月7日，在PubMed中采用MeSH检索词急性炎性脱髓鞘多神经根神经病或格林-巴利和血浆分离、血浆置换或血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 急性肝衰竭

发生率：<10/1,000,000/年 肝移植数>6,000/年(US)		程序	建议	类别
		TPE	2B级	III
		TPE-HV*	1A级	I
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
		1(120)	40(878)	54(73)
		1(182)	不适用	不适用

\*TPE-HV：高容量TPE，在美国不适用

#### 疾病描述

急性肝衰竭(ALF)在正常肝(称为暴发性肝功能衰竭[FHF])或慢性肝病背景下均可出现。ALF的最主要两个病因是对乙酰氨基酚毒性和病毒性肝炎，其他原因包括摄入肝毒素/其他药物、自身免疫性肝炎、危重病、肿瘤性浸润、急性Budd-Chiari综合征和中暑。FHF由于急性代谢紊乱、肝性脑病和重度凝血障碍导致的死亡率为50%~90%，但是肝移植后的生存率提高。FHF的自发恢复取决于其病因：在妊娠期脂肪肝、服用对乙酰氨基酚和甲型肝炎中观察到恢复率高；乙型肝炎中预后中等；其它药物和未知病因中的恢复率小于20%。

#### 日常管理/治疗

因威尔森病而出现FHF的患者很少自发恢复，标准治疗是将支持治疗作为到肝移植的过渡。如果不能肝移植，可采用其他的人工肝脏支持系统，包括基于细胞和非基于细胞的治疗。许多基于细胞的肝脏支持系统，

如生物人工肝(BAL)、体外灌全肝脏注(ECLP)、体外人工肝脏辅助装置(ELAD)和生物人工肝MELS等,仍被视为实验性。非基于细胞的疗法包括:TPE、白蛋白透析、MARS(分子吸附再循环系统;在美国,MARS系统仅在药物过量和中毒的治疗中明确使用)、血浆成分分离和吸附(FPSA)、SPAD(单程白蛋白透析)和选择性血浆置换疗法。其他更新的疗法包括肝细胞移植和组织工程学。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE治疗FHF可以去除与白蛋白结合的毒素和大分子量毒素,包括芳香族氨基酸、氨、内毒素、吲哚、硫酸醇、酚,及其他可引起肝昏迷、多动综合症以及全身血管阻力和脑血流量降低等的因素。新近研究提示去除炎症介质有作用,可用一些透析技术将其清除。有几项研究显示出现了脑血流量、平均动脉压、脑灌注压、脑代谢率的改善;肝血流量增加和其它实验室参数(例如胆碱酯酶活性或半乳糖消除能力)的改善。尽管在生理参数上出现了这些看似积极的变化,但是对临床改善的影响仍不明确。一项研究发现虽然平均动脉压有改善,TPE并未减少血管加压的需要。TPE还可通过提供凝血因子和除去活化凝血因子、组织纤溶酶原活激活物、纤维蛋白和纤维蛋白原降解产物而恢复止血。在一些患者中,肝脏可在TPE过程中恢复;而在其他患者中,或因持续衰竭而被迫进行肝移植。积极的TPE治疗被用作到肝移植的过渡。一旦有适应证,即紧急行TPE治疗。

一项最近在ALF肝性脑病患者中进行的一项随机对照试验表明,MARS和TPE+MARS治疗就临床结局(30天死亡率)而言是等效的,但TPE+MARS疗法能更有效地降低血清总胆红素水平。类似地,Li及其同事在2014年报道联合使用TPE、血液灌注(HP)、和传统的连续静脉血液过滤术能清除毒性代谢物,尤其是与其他无联合TPE的手段相比,能更有效地去除胆红素。Wan等人在2016年的一项对照试验,对接受于恩替卡韦治疗的乙型肝炎患者、肝功失代偿、慢性肝衰竭急性恶化者,TPE治疗能带来更显著的生存获益,累计生存率在第4周时分别为37%(TPE)和18%(无TPE),在第12周时为29%(TPE)和14%(无TPE)( $P<0.001$ )。在丹麦,高容量TPE(TPE-HV,常采用PrismaFlex-TPE滤过系统,Gambro)已被用于治疗ALF。新近一项在183例患者中开展的RCT(Larsen, 2016)证实,如完成连续3日每日一次的治疗,带来显著的总生存期获益,TPE-HV+标准治疗组为58.7%,而标准治疗组为47.8%( $P<0.001$ )。

#### 技术说明

因为血浆有柠檬酸作为抗凝血剂,而且有显著的肝功能异常,因此对于全血:应调整ACD-A比例以防止ALF中的重度低钙血症,必要时可同时输注钙。应重点考虑补钙。还应监测患者是否出现代谢性碱中毒。一些患者同时进行血液透析以减轻这种不良事件。由于存在中重度凝血障碍,最好将血浆作为置换液,但添加白蛋白是可接受的。

治疗体积:1~1.5 TPV; TPE-HV:目标置换量15%理想体重  
置换液:血浆、白蛋白

频率:每日一次

#### 持续时间和停用/操作次数

在ALF治疗中,在移植或自再生前每天进行TPE。应根据第二天(TPE后 $\geq 12$  h)检测的实验室数值对TPE的反应进行评价。预计置换完成后立即抽取的样本与置换前抽取的样本相比结果会较好。TPE-HV应连续三天。

#### 参考文献

\*截至2015年2月7日,在PubMed中采用MeSH检索词急性肝衰竭、爆发性肝衰竭和血浆分离、血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 干性老年黄斑变性

发生率：1.8/100,000/年		程序 血液流变疗法	建议 1B级	类别 I
报告的患者数：>300	RCT 8(490)	CT 2(359)	CS 8(97)	CR NA

### 疾病描述

老年黄斑变性(AMD)是发达国家中老年人失明的首要原因。该病是黄斑的渐进性病变，伴有中央视力丧失。干性AMD是最常见的形式，其特征是视网膜色素上皮(RPE)下方碎屑聚集(玻璃疣)，致使视网膜功能损害，有可能进展为地图样脉络膜视网膜萎缩，视觉逐渐丧失。湿性AMD是疾病更严重的阶段，特征是脉络膜新生血管形成。AMD的危险因素包括吸烟和肥胖，遗传危险因素包括补体调节基因突变、胆固醇、纤维蛋白原和血管新生。AMD的发病机制尚未被完全阐明，而衰老(脂褐质在视网膜色素细胞中沉积)、脉络膜缺血及氧化损伤等可能在其中起一定作用。

### 日常管理/治疗

干性AMD的治疗仅限于口服补充大剂量抗氧化剂和锌。目前许多不同的治疗方法尚在探索中，使用药物来降低氧化应激、抑制炎症反应和减少毒性产物，或是视觉周期调节物、神经保护剂。湿性AMD则使用激光光凝、光动力疗法、抗血管内皮生长因子治疗等。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

使用血液流变疗法(也称为DFPP，级联滤过血浆或双膜血浆置换)的理论依据是从患者血浆中去除与AMD发展风险相关的高分子量分子(例如：纤维蛋白原、低密度脂蛋白胆固醇、纤维连接蛋白、von Willebrand因子[VWF])，这些高分子可能损伤视网膜微循环或促进慢性炎症状态。液流变疗法还会降低血液粘度和血浆粘度，减少血小板聚集和红细胞聚集，并增强红细胞膜的弹性，这可改善了RPE灌注，从而减少缺氧，改善RPE功能。

多项研究已经报道了血液流变疗法治疗干性老年黄斑变性的疗效。最新的RCT纳入38例干性AMD患者，10周内接受8次血液流变疗法治疗，与34例未接受血液流变疗法的对照组相比，他们的最佳矫正视力显著地从0.61(0.06~1.00)升到0.68(0.35~1.00)( $P=0.035$ )(Blaha, 2013)。同一组作者还注意到在对照试验中25例患者的视网膜色素上皮脱离面积显著减少(Rencova, 2013)。两项研究中，在两年半的随访时间，患者都未进展为湿性AMD，说明血液流变疗法或许可以延缓或阻止干性AMD的进展。

迄今最大规模的一项对照试验来自于RheoNet登记(Klingel, 2010)，共有279例干性AMD患者接受治疗，与55例未治疗者相比，治疗组视力改善大于或等于糖尿病视网膜病早期治疗研究(ETDRS)的，数据为42%，而对照组为26%；与ETDRS相比，视力丧失为17%比40%，有统计学差异。

MIRA-1试验是目前最大的一项大型随机双盲安慰剂(假手术)对照试验，纳入了216例患者，其结果未能证明对照组和治疗组之间有显著差异，因为对照组的结果好于预期。分析显示，37%的治疗组患者和29%的对照组患者违反了方案，他们不符合试验纳入标准，导致研究最终结局的偏倚。排除因其它原因而出现视力下降的受试者，这项试验显示治疗有显著改善，但是该项试验不足以获得FDA许可上市(Pulido, 2006)。

对于目前支持在干性AMD中使用血液流变疗法的证据存在一些质疑，包括对于去除高分子血浆成分能改善RPE微循环的作用机制缺乏了解，尚不确定报道的视觉改善的临床相关性，疾病的自然进程中可能存在一段长时期病情无恶化的稳定阶段，以及或许无需治疗就能自发性消退(Finger, 2010)。

### 技术说明

大多数系列和试验使用了DFPP。首先通过离心分离血浆，然后通过血浆过滤器去除高分子量物质。目前，

该治疗需要的装置尚未在美国获得批准，但在欧洲和加拿大已上市。

治疗体积：0.8~1.5 TPV

频率：8~21周内治疗8~10次(每周2次)

置换液：不适用

### 持续时间和停用/操作次数

有报道表明单个疗程的疗效可持续达4年。

### 参考文献

\*截至2015年11月3日，在PubMed中采用MeSH检索词黄斑变性和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 系统性淀粉样变性

发生率：原发性AL淀粉样变性：6~10/1,000,000/年；DRA：不详，但目前的高通量透析膜不常见；AA淀粉样变性：0.5%伴有炎症性风湿病，10%~20%伴有FMF	程序	建议	类别
报告的患者数：>300	$\beta_2$ 微球蛋白吸附柱	2B级	II
$\beta_2$ 微球蛋白吸附柱	TPE	2C级	IV
RCT	CT	CS	CR
1(36)	1(17)	2(412)	不适用
0	0	4(5)	3(3)

AA淀粉=血清淀粉样蛋白A；AL=单克隆免疫球蛋白轻链；DRA=透析相关淀粉样变性；FMF=家族性地中海热

### 疾病描述

淀粉样变性是指多种特征为细胞外不溶性聚合物纤维(包括错误折叠的蛋白或蛋白前体)病理性沉积引起进行性脏器损伤的遗传性和获得性疾病。家族性淀粉样变性罕见，而且主要是常染色体显性遗传，由错义突变导致前体蛋白在肾脏、神经和心脏组织中沉积而引起。最常见的获得性淀粉样变性包括单克隆免疫球蛋白轻链(AL淀粉样变性)、血清淀粉样蛋白A(AA淀粉样变性)或 $\beta_2$ 微球蛋白(透析相关淀粉样变性[DRA])的沉积。多发性骨髓瘤、Waldenström巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤伴发的，或作为原发性浆细胞病的AL淀粉样变性，可累及皮肤、神经、肾脏、肝脏、心脏、舌、肌肉和凝血系统。获得性因子X缺陷、获得性von Willebrand综合征或因肝功能衰竭和/或血管脆性引起的凝血功能障碍，是约四分之一AL淀粉样变性患者有出血倾向的原因。慢性感染、恶性肿瘤或炎症(包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿关节炎和遗传性周期性发热综合征，包括家族性地中海热[FMF])伴发的AA淀粉样变性病主要累及肾脏，导致肾病综合征和肾功能衰竭。DRA主要累及骨、关节和软组织。AA和AL淀粉样变性的诊断需要对受累组织或腹部脂肪进行活检，用经典的刚果红染色特性和免疫染色识别淀粉样沉积物，以确定特异性异常蛋白。可以通过影像学特征骨质改变而诊断DRA，但是建议进行组织学确认。

### 日常管理/治疗

治疗方法包括减少蛋白前体的产生、防止聚集或诱导吸收。原发性系统性AL淀粉样变性的治疗目标是根除潜在的血浆细胞疾病，因而使用了同样的化疗方案、靶向药物和自体干细胞移植。用对症和支持治疗管理终末器官并发症。凝血功能障碍的处理包括输注血浆、冷凝血蛋白、重组凝血因子VIIa和/或旁路因子。化疗和脾切除术有时也是有益的。通过积极治疗潜在的炎症性疾病管理AA淀粉样变性。秋水仙碱是控制周期性发热和FMF所致组织并发症(包括淀粉样变性)的有效药物。免疫调节疗法和抗细胞因子疗法也可能对某些炎症性疾病导致的AA淀粉样变性病有益。最近，针对减少组织中淀粉样变沉积的靶向治疗的结果前景看好，在一项随机临床II期试验中，eprodinate(Fibrillex)可延缓AA淀粉样变性病患者的肾病进展，目前正在进行III

期试验。DRA可用基于 $\beta_2$ 微球蛋白吸附的积极膜透析来治疗，不过肾移植也是治疗选项之一。对DRA的骨和关节并发症进行对症处理。尚无批准药物能直接溶解受累组织中沉积的淀粉样沉积物。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

病例报告和小病例系列已经描述了使用加强TPE和免疫抑制治疗管理AA淀粉样变性伴发的急进性肾小球肾炎(RPGN)。在一份报告中，8个月常规TPE治疗联合美法仑和泼尼松改善了巨舌和皮肤病变，并显著降低了AL淀粉样变性患者的血清白细胞介素6水平；但是，药物相比血浆分离置换法的相对获益并不明显。在2例患有AL淀粉样变性和肾功能衰竭的患者联用TPE和血液透析，其中1人有淀粉样关节病。虽然这项研究证实了以串联方式执行这些程序的可行性，但是关于疾病过程并未报告客观获益。1份病例报告描述了血浆置换TPE后AL淀粉样变性患者的凝血参数和X因子缺乏症出现一过性中等程度改善。但是，使用类似方法的另1份报告在纠正AL淀粉样相关重度凝血因子X缺乏方面无效。没有数据支持将TPE用于治疗AL淀粉样变性、DRA或AA淀粉样变性所致的神经病变或其他并发症。利用特殊吸附柱或滤膜去除 $\beta_2$ 微球蛋白已经在日本DRA患者中广泛使用。一项在36例患者中进行的RCT证实， $\beta_2$ 微球蛋白去除组患者( $n=18$ )在治疗2年后其日常生活能力、僵硬、及疼痛评分均有显著的改善。在一项含17患者的自身对照研究中，在经过一年的治疗后，患者的握力和ADL都得到了改善。最近，一项针对138家机构的调查显示，主治医师认为在超过70%( $n=345$ )的患者中， $\beta_2$ 微球蛋白清除治疗至少部分有效。

### 参考文献

\*截至2015年9月20日，在PubMed中采用MeSH检索词系统性淀粉样变性、淀粉样变性、轻链淀粉样变性、血浆分离、治疗性血浆置换和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## ANCA相关急进性肾小球肾炎(肉芽肿性血管炎；韦格纳肉芽肿)

发生率：8.5/1,000,000/年	适应证	程序	建议	类别
	依赖透析 <sup>+</sup>	TPE	1A级	I
	DAH	TPE	1C级	I
	不依赖透析 <sup>+</sup>	TPE	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
	8(296)	1(26)	22(347)	不适用

<sup>+</sup>当前定义为Cr>6 mg/dL。DAH=弥漫性肺泡出血

### 疾病描述

GPA(或Wegener's)和MPA，也被称为ANCA相关的血管炎和ANCA相关急进性肾小球肾炎(RPGN)，是RPGN(参见附录)的主要原因，有时伴DAH。患者出现肾功能迅速丧失和组织学上发现超过50%肾小球形成新月体。这些新月体表示肾小球肾小囊腔内细胞增生，因蛋白外渗至肾小囊腔引起。这些细胞包括增殖的壁层上皮细胞及浸润的巨噬细胞和单核细胞。ANCA相关RPGN通常在肾小球中有微量免疫沉积，ANCA呈阳性(c-ANCA或p-ANCA)。GPA多与c-ANCA相关，而MPA多与p-ANCA相关，两者与系统性血管炎相关，ANCA阳性，且结局类似。

ANCA伴发的肺-肾综合征在临床上可与抗肾小球基底膜病(Goodpasture's综合征)相似。ANCA血管炎伴发弥漫性肺泡出血(DAH)的有重大死亡风险。如果同时存在ANCA和抗肾小球基底膜抗体，则认为是抗GBM病(参见关于抗肾小球基底膜抗体病的情况说明书)。

## 日常管理/治疗

如果不进行治疗, GPA和MPA经常会在几个月内发展为终末期肾病(ESRD)。症状包括不适、间歇性发热、消瘦、呼吸窘迫、弥漫性关节痛、及最终死亡。目前的治疗方法是联合大剂量糖皮质激素和细胞毒性免疫抑制药物(环磷酰胺和利妥昔单抗)。两项随机试验表明, 在新发或复发患者中, 利妥昔单抗可有效替代环磷酰胺。已经使用的其它药物包括来氟米特、脱氧精胍菌素、肿瘤坏死因子阻断剂、钙调素抑制剂、霉酚酸酯和抗T细胞抗体。总体而言, 现有的对照试验均表明, 许多涉及肾损伤的病例使用TPE无获益。重要的例外情况是: (1)重度活动性肾脏疾病, 即需要透析治疗或血清肌酐浓度超过6 mg/dL的患者; (2)重度肺出血患者; 和(3)患有抗GBM病且ANCA阳性的患者。

## 治疗性血液成分单采的理论依据

有ANCA自身抗体提示体液成分参与了疾病的发病机制。已经在危及生命的病例(例如ANCA伴发DAH)和依赖透析的患者(或开始即将透析的患者)中加用了TPE。大部分使用TPE的经验包括各种类型的RPGN, 而不仅是GPA和MPA, 这使得数据的解读变得复杂。有6项试验研究了TPE在ANCA和免疫复合体肾小球肾炎中的作用。其中3项共包括87例患者的前瞻性对照研究发现TPE与标准治疗相比没有获益。后来对2项包括62例患者的试验进行亚集分析时发现, 对当前依赖透析的患者是有益的, 而并非那些轻度急性肾功能损伤患者。另1项包括14例患者的试验发现所有患者均获益。总之, 这些试验表明, TPE对于依赖透析(当前)的患者是最有益的, 而且与在轻度疾病中使用免疫抑制相比没有获益优势。

欧洲血管炎研究小组在MEPEX试验中说明了TPE在患有晚期肾损伤GPA/MPA患者中的作用。在这项前瞻性研究中, 137例患者初诊患有ANCA相关血管炎且血清肌酐> 5.7 mg/dL, 均接受口服皮质类固醇和环磷酰胺标准治疗, 并随机分组给予TPE或甲泼尼龙冲击疗法(1000 mg/天×3天)进行辅助治疗。平均基线血清肌酐为8.3 mg/dL, 而且69%的患者需要进行透析。第12个月时预测随机分配至治疗组(包括TPE, 14天内治疗7次)的透析独立性(54%和29%)。TPE还是已经依赖透析患者康复的阳性预测指标。两个组1年时的高死亡率(约25%)仍是个问题。MEPEX是对9项试验387例患者进行的最大荟萃分析研究, 这些患者的肌酐水平范围为3.2~13.5 mg/dL。在标准免疫抑制剂治疗过程中加用TPE与终末期肾病或死亡的风险降低相关。一些更新的长期研究(超过10年)结果显示, TPE治疗在短期内带来的改善可能无法长久维持。一项多中心国际随机对照试验正在进行中, 旨在确立在免疫抑制治疗和糖皮质激素之外加用TPE对降低ANCA阳性血管炎患者中死亡和终末期肾病的疗效(PEXIVAS)。尚无在RPGN和DAH患者中实施的TPE随机对照试验。但是, 回顾性病例系列报道了DAH对GPA/MPA的有效性。

## 技术说明

在DAH患者中, 建议使用血浆进行置换以避免稀释性凝血障碍。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 白蛋白; 血浆(存在DAH时)

## 持续时间和停用/操作次数

在暴发性病例或有DAH的患者中考虑每天1次, 然后每隔2~3天治疗1次, 共6~9次。

## 参考文献

\*截至2015年9月25日, 在PubMed中采用MeSH检索词语ANCA或抗中性粒细胞浆抗体和血浆分离或血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 抗肾小球基底膜病(古德帕斯彻氏综合征)

发生率: <1/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	依赖透析 <sup>+</sup> ; 无DAH	TPE	2B级	III
	DAH	TPE	1C级	I
	不依赖透析 <sup>+</sup>	TPE	1B级	I
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
	1(17)	0	19(468)	21

<sup>+</sup>此处, 定义为Cr> 6 mg/dL。DAH=弥漫性肺泡出血

### 疾病描述

古德帕斯彻氏综合征是一种罕见和器官特异自身免疫性疾病。抗肾小球基底膜抗体直接作用IV型胶原蛋白的 $\alpha 3(\text{IV})$ 链的某个区域, 激活补体, 发生II型变态反应, 导致肾脏损伤。仅肺泡和基底受累, 因此症状包括新月体形成或急进行肾小球肾炎(PRGN)和弥漫性肺泡出血(DAH)。高达30%~40%的患者报告仅有限肾受累。肺症状从呼吸急促至明显咯血不等。胸部X射线是证实DAH的有力工具, 但结果没有特异性。抗肾小球基底膜与特定HLA等位基因DRB1\*1501相关联。几乎所有患者在其血液可检测到抗肾小球基底膜抗体。此外, 30%的患者也具有可检测的ANCA。具有两种抗体的患者在短期内表现出更像抗肾小球基底膜, 而非ANCA相关RPGN, 但长期则更像ANCA相关RPGN。GS影响白人患者多于非裔美国人, 20~30岁和60~70岁为其两个发病高峰。GS的重要鉴别诊断包括韦格纳肉芽肿病、系统性红斑狼疮、显微镜下多血管炎、其他系统性血管炎及结缔组织病。如不治疗, GS会危及生命。识别患者中RPGN的特定类别很重要, 因为TPE治疗方案和疗效各不相同。GS的预后与尽早治疗强烈相关。三个原则是: 快速清除循环系统中的抗体, 阻止抗体的进一步产生, 避免暴露于碳氢化合物气体、金属粉尘、吸烟、感染(A型流感)、可卡因等。

### 日常管理/治疗

对于GS, 治疗为联合TPE、环磷酰胺和皮质类固醇。一般情况下, 在成功治疗的患者中该病不会复发, 因此不需要长期免疫抑制。有抗肾小球基底膜抗体和ANCA的患者则例外, 像抗肾小球基底膜肾小球肾炎一样, 这些患者经治疗后迅速缓解, 但是可复发, 如同ANCA相关的RPGN。这些患者需要长期的免疫抑制。进展为ESRD的患者在不能检测到抗肾小球基底膜抗体几个月后可进行肾移植治疗。虽然同种异体移植的肾的线性IgG染色复发率高(约50%), 但这些患者通常是无症状的且不需要TPE。

关键的是, TPE要在抗肾小球基底膜病程的早期实施。一系列研究已经证明大多数肌酐低于6.6 mg/dL的患者在经过治疗后恢复了肾功能。那些初始肌酐高于6.6 mg/dL的患者或开始TPE时依赖透析的患者, 由于不可逆的肾小球损伤, 通常不能恢复肾功能。这些患者不会从TPE中获益, 因此不应进行, 除非存在DAH。IA和DFPP在很少的一些病例中使用, 可有效清除抗GBM抗体。DAH可迅速致命, 或具有相对温和的临床表现, 且在90%的受影响患者中经过TPE可缓解。因此, 在存在DAH时, 如需要应及早开始TPE治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

由于认识到该疾病与自身抗体出现有关, 当时治疗的预后差(90%死亡或必需长期血透), TPE在20世纪70年代早期就应用于疾病治疗。一项涉及少量患者的单一随机化前瞻性试验已经报告并证实了对患者及其肾功能的改善作用。额外的益处包括迅速降低抗肾小球基底膜抗体以及缓解咯血。尽管如此, 死亡率仍然很高。综述显示, 40%~45%的患者可避免ESRD或死亡。依赖透析患者出现缓解的可能性非常低。抗肾小球基底膜主要为成年人的疾病, 但是在年龄低至12个月的儿童中也有报告受此疾病的影响, 治疗方案同成人一样, 但关于其预后的数据甚少。需注意的是, 一些研究已经发现, 患有DAH但不累及肾的患者无论是否使用TPE均缓解良好。



## 技术说明

在DAH背景下，血浆应用于置换液的最后部分。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白；当DAH存在时为血浆

## 持续时间和停用/操作次数

在大多数进行TPE和免疫抑制的患者中，抗肾小球基底膜抗体在2周内降至不可检测的水平，因此TPE的最短疗程应为10~20天。不能根据存在或不存在抗体来开始或结束治疗，因为在少数得病患者中抗体不明显并且在无活动性疾病的患者中抗体可能存在。在那些患活动性疾病的患者中，应持续进行TPE直到获得肾小球或肺损伤痊愈的证据。

## 参考文献

\*截至2015年11月，在PubMed中采用MeSH检索词血浆置换或血浆除去法和抗基底膜抗体疾病或good-pasture检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 再生障碍性贫血；纯红细胞再生障碍性贫血

发生率：AA：2 / 1,000,000；PRCA：罕见； 主要ABO不匹配干细胞移植后：8%~26%	适应证	程序	建议	类别
	AA	TPE	2C级	III
	PRCA	TPE	2C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
再生障碍性贫血	0	0	2(6)	5(5)
PRCA	0	0	2(7)	21(29)

AA=再生障碍性贫血；PRCA=纯红细胞再生障碍

## 疾病描述

再生障碍性贫血(AA)和纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)是罕见的造血干细胞(HSC)疾病。AA是在不存在肿瘤造血作用、异常细胞浸润或网状纤维化增加时，伴有全血细胞减少/网织红细胞减少以及骨髓细胞减少。PRCA特征为正常色素、正常红细胞性贫血、网织红细胞减少，很少或没有骨髓红细胞前体和正常骨髓细胞生成、血小板生成及淋巴细胞。大多数病例的AA和PRCA是获得性的，然而存在不寻常的遗传形式。获得性疾病可以是自发的或继发性于恶性肿瘤、胸腺瘤、自身免疫或感染性疾病或某些药物和化学物质有关。获得性再生障碍性贫血(aAA)，多为特发性，是由免疫介导的造血干细胞及源祖细胞功能障碍。aAA患者中可出现T细胞反应异常、端粒酶变短、骨髓恶性肿瘤相关的基因突变和炎症因子水平升高。

由IgG抗体、细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)和/或其可溶性抑制或凋亡细胞因子免疫介导的红系祖细胞损伤可能导致获得性PRCA(aPRCA)。超过200例获得性PRCA病例使用重组人促红细胞生成素制剂(诱导抗红细胞生成素抗体)对患者进行治疗。在8%~26%的主要ABO不匹配异基因造血干细胞移植患者中，aPRCA作为移植后并发症发生(参见关于ABO不匹配HSC移植的情况说明书)。获得性PRCA可能存在于任何年龄，伴有重度再生低下性贫血症状。相比之下，获得性AA最常发生于年龄15~25岁之间，在60岁之后出现第二次小高峰。大多数的AA病例症状突然发作或潜伏几周至几个月。患者发生出血和瘀伤(最常见)，伴有贫血和/或感染。AA根据外周全血细胞减少的程度进行分类。重度AA定义为骨髓细胞性<30%及3个外周血标准的其中2个：嗜中性粒细胞绝对计数(ANC)<0.5×10<sup>9</sup>/L、血小板计数<20×10<sup>9</sup>/L或网织红细胞<40×10<sup>9</sup>/L及无其他血液疾病。

### 日常管理/治疗

对于AA和PRCA，应寻找并治疗任何可能的潜在的触发病因，例如药物、恶性肿瘤或感染。停用所有潜在问题药物(包括PRCA中的促红细胞生成素)。IVIG的适应症为免疫功能低下PRCA患者的慢性活动性细小病毒B19感染。对于与胸腺瘤相关的PRCA，手术切除可能会治愈。<40岁的重度AA患者的治疗首选为HLA匹配HSC移植。经过配型、AA相关供体移植后的长期生存率在成年人中超过70%，而在年龄低于20岁的患者中超过90%可治愈。在儿童和年轻人中，HLA配型的不相关供体HSC移植报告了相似的存活率，然而，由于高比例的移植物抗宿主疾病，发生率更高，因此，在无同胞供体的患者中，更倾向进行非移植治疗。患有AA的老年患者或患有轻度疾病或缺乏匹配供体的年轻患者使用免疫抑制制剂进行治疗，通常为马抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和环孢霉素A。造血生长因子和雄激素有时用作辅助治疗。免疫抑制治疗的缓解率(恢复至正常或足够的血球计数)为60%~70%。获得性PRCA通常也对免疫抑制治疗有反应。单独使用皮质类固醇可获得40%的缓解率。如果AA或PRCA在初步免疫抑制治疗的2~3个月没有缓解，可使用补救性的替代免疫抑制制剂。这些包括环磷酰胺、咪唑硫嘌呤、兔ATG、利妥昔单抗、阿伦单抗和高剂量IVIG。对于PRCA，没有数据支持一种补救方案优于另一种。匹配的HSC移植已用于特定病例中的难治性PRCA。患有难治性重度AA的老年患者也应考虑匹配的HSC移植。对于患有难治性AA且无匹配供体的年轻患者，脐带血移植可能是一个选择。重组人红细胞生成素诱导PRCA患者很少联合使用TPE和免疫调节治疗。主要ABO不匹配背景下的移植后PRCA通常随着免疫抑制(环孢霉素)和支持性输血治疗的提早取消而恢复。顽固性病例在经外源性促红细胞生成素、利妥昔单抗、供体淋巴细胞输注和/或TPE后可能会有所缓解。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

AA患者中已鉴定出各种自身抗体，TPE可去除这些自身抗体和/或可溶性抑制因子。TPE用于合并自身免疫性疾病的PRCA和重度AA的获益单例报告表明，其可视为部分经过选择患者的一种辅助疗法，特别是对常规免疫治疗无反应且无HSC移植选择的患者。TPE也可能通过除去持续性宿主同种凝集素而改善主要ABO不匹配供体背景下的移植后PRCA，并通过除去抗红细胞生成素抗体而改善红细胞生成素诱导的移植后PRCA。

### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白，血浆

### 持续时间和停用/操作次数

直到造血功能恢复或产生足够的红细胞。不存在明确的治疗时间表，然而在文献中报告了1-24次治疗。

### 参考文献

\*截至2015年10月10日，在PubMed中采用MeSH检索词再生障碍性贫血、PRCA、血浆除去法和治疗性血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 特应性(神经性)皮炎(特应性湿疹), 顽固性

发生率：儿童 10%~30%；成人 1%~3%；顽固性：罕见		程序	建议	分类
		ECP	2C级	III
		IA	2C级	III
		TPE	2C级	III
#报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
ECP	0	0	9(104)	1(1)
DFPP	0	1(9)	0	0
IA	0	0	3(19)	0

### 疾病描述

特应性皮炎(AD)或湿疹, 是婴儿和儿童中最常见的慢性、复发性皮肤病, 影响全球10%~30%的儿童, 常见于有其他特应性疾病的家庭。AD患儿易在幼年时罹患过敏性鼻炎和/或哮喘, 这一过程被称为“过敏历程”。AD是一种复杂的遗传疾病, 出现皮肤屏障缺损, 皮肤免疫反应降低, 对外界过敏原和细菌的T细胞反应过度, 导致慢性皮肤炎症。持续皮炎可能与皮肤中的调节性T细胞相对缺乏有关。AD的特征是T细胞功能异常、嗜酸细胞增多和IgE水平升高, 后者是由皮肤淋巴细胞相关抗原原性的T细胞诱导导致IgE合成。通过IgE水平检测或点刺试验可鉴别出患者对何种抗原过敏。当患儿长大以后, AD经常缓解, 青少年或成人患者在暴露于外界刺激时, 皮肤易出现瘙痒和炎症, 但很少有AD患者终生有严重症状。

### 日常管理/治疗

AD需接受全身、多层次的治疗, 综合使用润肤剂、局部抗炎治疗(包括他克莫司)、鉴别并去除过敏原(尤其是食物), 如有必要给予全身治疗, 对于难治性的可用光疗(UVA-1、UVB或PUVA)。三线治疗或尚在研究阶段的治疗有干扰素- $\gamma$ 、奥马珠单抗、过敏原免疫治疗、益生菌、中草药、以及抗代谢物。对临床研究而言重要的是使用可靠的临床评分系统, 特应性皮炎评分量表(SCORing Atopic Dermatitis, SCOARD)已被广泛运用于评估AD的疗效。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

ECP：因免疫抑制剂和光疗等三线治疗有副作用, ECP是一种非毒性、无免疫抑制的替代方案。自1994年以来, 105例患者已接受ECP治疗, 其中70%对治疗有反应。推荐意见如下：如患者满足下列标准可考虑用ECP, 包括：诊断为重症AD, 且病程超过12个月, SCORAD评分>45, 过去一年内所有用于AD一线治疗的药物(如局部类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、一种光疗)无效, 或对全身类固醇或环孢霉素等二线治疗耐受。

TPE和DFPP：TPE和DFPP用于减少患者血液中的IgE和免疫复合物。有一项对照试验显示DFPP能带来显著的改善作用。

IA：IA可显著降低IgE的水平。IgE特异和非特异的吸附柱都有使用。值得一提的是, 血清IgE水平仅有短期的降低, 在停止IA治疗的三个月内IgE水平很快回升, 但皮肤活检表明, 表皮和真皮处的IgE水平一直到IA后的13周观察期结束都降低, 相应地可观察到皮肤炎症浸润减少, 皮肤结构改善。

### 技术说明

治疗体积：ECP：通常在处理1.5 L全血后获得MNC产物, 但处理的体积可以根据患者的体重和HCT来定。二步法收集并处理2倍TBV处理过程中获得的MNC；TPE和DFPP：1~2 TPV；IA：2~4 TPV

频率：ECP：每2周一次, 连续12周, 随后减量；TPE和DFPP：每周1次；IA：每4周连续5日, 最多5次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

ECP初始治疗应每2周1次循环(2次ECP), 持续12周后, 根据每3~4周个体的反应情况给予ECP, 随即每

6~12周减量直至停止。如复发，则恢复之前有效的治疗频次和间隔。

### 参考文献

\*截至2015年8月13日，使用特异性皮炎，免疫吸附，体外光化学疗法，血浆置换和血浆单采术等检索术语在PubMed和MeSH数据库中检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 自身免疫性溶血性贫血，严重

发生率：0.8/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	重度WAIHA	TPE	2C级	III
	重度CAD	TPE	2C级	II
报告的患者数*：<100	RCT	CT	CS	CR
WAIHA	0	0	3(14)	27(30)
CAD	0	0	2(6)	25(26)

WAIHA=温抗体型自身免疫性溶血性贫血；CAD=冷凝集素病

### 疾病描述

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是一组疾病，其中自身抗体或通过末端裂解复合物(C5b-C9)介导血管内溶血，或者，更多时候是通过巨噬细胞吞噬系统介导脾脏内血管外破坏。症状包括疲乏和黄疸。实验室结果为溶血表现(贫血、高胆红素症、血清LDH升高)，以及阳性的直接抗球蛋白(Coomb's)试验。AIHA可分为两大类，温抗体型自身免疫性溶血性贫血(WAIHA)和冷凝集素疾病(CAD)/冷抗体型自身免疫性溶血性贫血(CAIHA)。温型自身抗体包括最佳反应温度为37°C的IgG溶血素以及一些可能对红细胞抗原显示相对特异性的抗体。WAIHA的病因包括：特发性(30%病例)、继发性(与基础自身免疫疾病、淋巴增殖性疾病、感染有关、或者HSCT/实体器官移植之后)及药物诱导的(例如，甲基多巴头孢菌素，他克莫司)。在WAIHA中，抗IgG的直接抗球蛋白试验为阳性且抗C3也可能为阳性。CAD由最佳反应温度为0~5°C的IgM自身抗体导致，且可能直接抗红细胞I/i抗原。通常见于感染后背景下(如多克隆自身抗体)或淋巴增殖性疾病中(如单克隆自身抗体)。肺炎支原体感染后产生的冷反应性IgM自身抗体通常具有抗I特异性，而与Epstein-Barr病毒(传染性单核细胞增多症)相关的自身抗体显示出抗i特异性。已有少数几例他克莫司导致CAD的病例。在CAD中，仅抗C3的直接抗球蛋白试验为阳性。AIHA中溶血的严重程度可能受自身抗体效价、与相关RBC抗原的亲合力、固定补体能力的影响，对于冷型自身抗体最重要的是受热调幅的影响。热调幅定义为抗体与其同源抗原反应的最高温度。具有高热调幅的冷型自身抗体可在体内可达温度范围内激活。

### 日常管理/治疗

WAIHA的治疗通常从强的松(1~2 mg/kg/日)开始，持续至获得足够的缓解。强的松能抑制抗体产生并下调Fc受体介导的脾脏内溶血。脾切除术，尽管利用不足，也许是最有效和最佳的二线治疗，但是长期疗效的数据有限。利妥昔单抗是另一种二线疗法，报道了短期疗效，但是有关长期疗效的信息有限。其它在难治性病例中使用的治疗包括IVIg、环磷酰胺、长春新碱、咪唑硫嘌呤、将免疫抑制剂从钙依赖磷酸酶改为mTOR抑制剂以及更新的单克隆抗体，如阿仑单抗。

在患有CAD和重度溶血性贫血患者中，治疗主要是避免受寒。在患有重度疾病的患者中，最有效且最佳评估的治疗为标准淋巴瘤剂量的利妥昔单抗，现在已被推荐作为一线治疗，尽管获得完全和持久缓解并不常见。在最近的一项前瞻性研究(Berentsen, 2004)中，27例CAD患者中有20例对利妥昔单抗有反应。强的松通常无效，脾切除术也一样，因为肝脏是C3b敏感红细胞破坏的主要场所。最近，新药例如依库珠单抗和硼替佐米已显示出治疗的希望。患有继发性CAD的患者通常对抗淋巴瘤化疗反应良好。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可除去致病免疫复合物、活化的补体成分和循环的自身抗体。患有爆发性溶血且对RBC输血无反应的患者通常使用TPE。TPE治疗可缓和病程直至免疫抑制治疗起效，或如果其他治疗已经失败。几个病例报告/系列已显示出TPE治疗WAIHA的有利结果。然而在其他报告中未显示出效果。一例重度WAIHA背景下使用TPE的病例系列显示，RBC输血前接受TPE的患者与未接受TPE的患者相比，未显示出任何血红蛋白增加的差异。新近一项回顾性研究(Li, 2015)报道了用全血置换治疗重症AIHA。CAD中的IgM自身抗体主要在血管内，因此有可能会被TPE有效地清除。此外，对CAD患者在需低温手术前TPE或许有益(Barbara, 2013)。在任一情况下，TPE后的AIHA改善通常是暂时性的，取决于自身抗体的特征和生产速率，因此应与合并免疫抑制疗法联合使用。病例报告称，已成功将TPE用作IVIG或环磷酰胺治疗的“引物”(例如，三次日常TPE治疗后环磷酰胺和强的松脉冲治疗同步进行)。

### 技术说明

如果IgM冷型自身抗体的热调幅为室温下发生凝集，则红细胞凝集可能发生在细胞分离器和试管内。在这些情况下，治疗可能需要控制温度，室内和体外回路内的最高温度设定为37°C。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

直至溶血减少且输血需求降低或直至药物治疗起效。

### 参考文献

\*截至2015年11月2日，在PubMed中采用MeSH检索词温/冷自身免疫性溶血性贫血，冷凝集素病，血浆置换和血浆除去法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 巴贝西虫病

发生率：2011年在美国有1124例；美国东北部和五大湖地区流行	适应证 重度	程序 RBC交换	建议 2C级	类别 II
报告的患者数*：<100	RCT 0	CT 0	CS 3(14)	CR 15(16)

### 疾病描述

巴贝西虫病是由红细胞内原生动植物引起的蜱媒传染病。感染人类的4个最常见巴贝虫属原虫是*B. microti*(最主要的美国病原体)、*B. duncani*、双芽巴贝虫(*B. divergens*)、*B. venatorum*，和M01-Bsp。美国95%的病例是在CT、MA MI、NJ、NY、RI和WI等地区，但几乎每个州都有病例报道。

该病通常通过硬蜱叮咬由动物宿主传播给人类，流行季节是5月至10月。也可通过输注污染的血液制品(通常为无症状性献血者的RBC)和母婴传播而感染巴贝西虫病。潜伏期通常为1~3周，据报告，经输血传播时潜伏期更长(通常6~9周)。

有3种特殊类型的表现：1. 持续数月甚至数年的无症状性感染；血清阳性率(seroprevalence)是0.3%~17.8%，而CMS报告的病例数量是44/100,000。2. 轻中度疾病，最常见，其特点是不适和乏力缓慢出现，随后出现间断性发热和以下症状中的一种或多种：寒战、发汗、厌食、头痛、肌痛、关节痛和咳嗽。患者常有血小板减少和贫血。疾病通常持续几周至数月，少数情况下恢复期延长，不论是否治疗，可持续一年以上。3. 重度疾病，通常见于有潜在免疫抑制性情况的人，如HIV、恶性肿瘤、使用免疫抑制药物和脾切除术后。其它风险因素

包括：年龄 $\geq 50$ 岁和同时有莱姆病。重度疾病的症状包括急性呼吸衰竭、弥漫性血管内凝血(DIC)、充血性心力衰竭、急性肝功能和肾功能衰竭，以及溶血性贫血。据认为，细胞因子生成过多是引起重度巴贝斯病的主要原因，而且，细胞因子生成过多所致组织病理出现变化可引起明显的终末器官损害，还可导致持续性复发性疾病和死亡(临床病例全因死亡率 $< 1\%$ ，输血传播的病例约为 $10\%$ )。

诊断该病需要实验室检测。具体诊断方法包括用显微镜识别吉姆萨染色的薄血涂片中的生物，使用PCR和/或进行血清学检测。检测到IgM表示近期感染，IgG滴度 $1: 1024$ 或以上通常表明感染活动期或有近期感染。正常宿主内有 $1\% \sim 10\%$ 的红细胞被寄生，但很少超过 $5\%$ 。已有研究表明，免疫受损宿主中寄生虫血症高达 $85\%$ 。

### 日常管理/治疗

轻中度疾病的主要治疗包括抗生素用药。大多数人可以使用阿托伐醌和阿奇霉素 $7 \sim 10$ 天成功治疗。硫酸奎宁和克林霉素联合用药有效，但不良反应多。对于重度疾病，硫酸奎宁和克林霉素联合用药 $7 \sim 10$ 天。红置换适用于重度寄生虫血症的巴贝西虫病患者( $\geq 10\%$ )，或者有显著的伴随疾病如明显溶血、DIC、肺部、肾脏或肝脏功能低下的患者。对于持续性复发性疾病，抗生素治疗时间应至少 $6$ 周，最近一次血涂片出现阳性结果后至少 $2$ 周。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

红细胞置换治疗可能通过三种机制影响病程。首先，红细胞置换治疗通过物理方法清除感染的红细胞，同时用未感染的红细胞替换感染的红细胞，从而有助于降低寄生虫血症水平。其次，红细胞置换治疗通过清除僵硬的感染的细胞，减少红细胞与血管内皮粘附所引起的微循环阻塞和组织缺氧。最后，清除溶血过程产生的细胞因子，包括INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、一氧化氮和凝血活酶物质。这些化合物可诱发肾脏衰竭和DIC。红细胞置换治疗相比于抗生素治疗的最大优点是治疗效果迅速。对于重度病例，红细胞置换治疗的益处可能大于该治疗程序的风险(主要为暴露多次红细胞输液)。

### 技术说明

自动化的血液成分置换设备计算达到程序操作后所需血细胞比容、剩余红细胞百分数所需要的红细胞量，并推测最终寄生虫负荷估值。单次双倍血容量红细胞置换可减少患者剩余红细胞百分数至大约原水平的 $10\% \sim 15\%$ 。也有报告描述了抗生素治疗和/或红细胞置换失败的危重患者使用治疗性血浆置换(TPE)的情况。对于重度凝血病患者，可通过全血交换或TPE将血浆整合到置换液中。

治疗体积： $1 \sim 2$ 个RBC容积

频率：单次操作，但可重复

置换液：去白细胞的红细胞

### 持续时间和停用/操作次数

提示进行红细胞置换治疗的寄生虫血症的具体水平尚不清楚。最常用的原则是 $10\%$ ，还包括重度症状。为使治疗效果最大而必须达到的寄生虫血症水平尚不清楚。达到 $< 5\%$ 残余寄生虫血症后通常停止治疗。是否需要重复进行交换治疗取决于前一次交换治疗后寄生虫血症水平和临床情况(持续存在的症状和体征)。

### 参考文献

\*截至2015年9月25日，在PubMed中采用MeSH检索词巴贝西虫病和红细胞单采、红细胞交换、换血术检索用英语发表的文章。检索已识别的文章的参考文献，以查找是否有其它病例和试验。

## 烧伤休克的复苏

发生率：每年50000y烧伤入院		程序	建议	类别
		TPE	2B级	III
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
	1(17)	2(66)	6(102)	0

### 疾病描述

损伤面积超过体表总面积(TBSA)的25%的重度烧伤可引起临床上显著的潜在致死性结果。毛细血管通透性增加和血管内容量缺乏引起器官灌注减少，从而诱发细胞休克，释放大量炎症因子。细胞膜钠钾泵破坏导致钠离子内流，从而引起进行性低血容量。热损伤使炎症介质释放，随后出现血管扩张和毛细血管渗漏。心肌收缩力下降和心输出量不当可使血流动力学脆弱。因吸入性损伤或过度水肿可导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。白细胞趋化作用受抑制、淋巴细胞抑制和正常皮肤屏障的丧失可引起威胁生命的感染。

### 日常管理/治疗

烧伤后立即使用的治疗是经静脉液体复苏，给予大量晶体液。美国烧伤协会(ABA)的实践指南表明复苏时给予的液体容积通常在第一个24小时内给予2~4 mL/kg体重/%TBSA的晶体液。目标是维持尿量，同时平衡水肿、ARDS和器官低灌注风险。对于大多数烧伤患者，液体复苏是成功的治疗方法。对于皮肤全层烧伤、吸入性损伤或复苏延迟的患者，对液体的需求可能更大。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

理论上，急性烧伤休克中使用TPE的益处是可以清除参与引起烧伤的主要病理生理变化的循环因子如炎症介质或其它体液成分。用血浆替换促进了毛细血管通透性降低，改善血管内胶体渗透压，继而改善对液体复苏的反应，增加平均动脉压(MAP)和尿量，还可改善免疫功能。

在仅有的一项关于TPE用于烧伤复苏的随机化对照试验(Kravitz, 1989)中，17例患者(TPE组9例，对照组8例)TPE未改变烧伤休克的过程。但TPE组平均全层烧伤显著更高，TPE组较早完成复苏。TPE组出现3例死亡，对照组无1例死亡。一项包含40例患者的回顾性历史对照试验表明，治疗组TPE治疗后MAP和尿量增加，复苏所需血管内液体容量估值减少30%。组间生存率相同，但TPE治疗组烧伤更严重，预计死亡率更高。但这些生存率结果受到混杂因素即两组死亡率均比预期更高的影响。最后，一项对26例烧伤患者研究免疫参数的试验中比较了13例接受TPE的患者与未接受TPE的患者的各种免疫学标志物。除了接受TPE的患者其混合淋巴细胞反应受到的抑制更小之外，未见其它差异。TPE组烧伤程度更重，住院时间更长，但死亡率与疾病相对不太严重且未接受TPE的患者相同。已发表的有限的病例系列中报告了有关液体复苏、尿量、心功能和免疫益处的各种有利的生理作用。并非所有病例系列都有一致的临床结果数据。一个病例系列中，在5种临床环境中使用TPE(生存的患者数/接受治疗的患者总数)：液体复苏失败(9/10)、肌红蛋白尿(2/3)、呼吸衰竭ARDS(3/4)、代谢性“耗竭”(4/6)和明确的败血症(1/5)；但该研究中未定义临床随访的终点。无对照组对照时TPE治疗的总死亡率为33%。近期一项包含37例患者的病例系列研究表明，TPE治疗前3小时和TPE治疗后3小时时比较上述参数的结果显示尿量统计学上显著增加，所需晶体液容量统计学上显著减少。

需要设计良好的随机对照试验进一步调查以明确这种情况下使用TPE的疗效和安全性。美国烧伤协会认为，有时可凭经验使用TPE作为抢救治疗；因缺乏1级水平的证据，已考虑将TPE在烧伤复苏中的作用列为研究对象(Gibran, 2013)。

### 技术说明

烧伤后较早启用TPE，通常在烧伤后8~16小时即开始使用。大多数报告中接受TPE治疗的患者其烧伤面积大于20%~50%TBSA且液体复苏难以治疗。回顾性历史对照试验中，如果复苏所需总容积超过按改良的

Baxter公式( $3 \text{ cm}^3\text{LR/kg}/\%\text{TBSA}$ )预测的保持尿量 $>50 \text{ cm}^3/\text{小时}$ 和/或MAP $\geq 65 \text{ mmHg}$ 时所需容积的1.2倍的情况下启用TPE。置换液的选择取决于TPE的适应证、感染和出血风险。

治疗体积：1.5 TPV

频率：一次，见下文

置换液：血浆，白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

通常患者在烧伤后第一个24小时内(8~16小时)进行TPE治疗。对特殊的患者外加1次或2次TPE程序，如患者MAP和尿量未增加或静脉液体容积未下降至预测水平，则在第一次TPE治疗后6~8小时内接受第二次TPE。

### 参考文献

\*截至2015年8月31日，在PubMed中采用MeSH检索词烧伤和休克以及血浆置换或血浆分离检索用英语发表的文章。检索已识别的文章的参考文献，以查找是否有其它病例和试验。

## 新生儿红斑狼疮

发生率：2%抗SSA阳性的母亲		程序	建议	类别
		TPE	2C级	III
报告的患者数*：< 100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	4(20)	13(15)

### 疾病描述

新生儿红斑狼疮会导致皮肤、血液、肝脏、肌肉骨骼和中枢神经系统症状，如影响心血管系统则会出现先天性心脏传导阻滞(CHB)和心肌病。先天性心脏传导阻滞是一种获得性免疫疾病，在孕12周后母体抗体经胎盘进入胎儿体内。最常见的致病原因是抗Ro/SSA抗体，单独或合并抗La/SSB抗体，或抗RNP。这些抗体损伤胎儿心脏传导系统，引起炎症与纤维化，导致房室传导阻滞。主要是在孕18~24周，但也可以出现在整个妊娠期。抗SSA/SSB抗体作用于心肌细胞钙离子通道，心肌出现炎症和纤维化，导致心内膜弹性纤维增生，进展为心衰、胎儿水肿、及死亡。

2%的抗SSA阳性母亲和1%患系统性红斑狼疮(SLE)的母亲分娩的孩子有CHB，母亲可能无症状(22%~40%无症状；50%后期出现自身免疫症状)，或有SLE、干燥综合征、抗磷脂综合征、或其他的自身免疫性结缔组织病。41%的新生儿至少有一位兄弟姐妹也罹患该病，如母亲继续怀孕，生下的孩子有17%的概率会患病。遗传和环境在疾病的表现中起一定作用：异卵双生的双胞胎不一定都有CHB，在冬季的发病率更高。患者有2度或3度房室传导阻滞，91%新生儿存活，93%活过新生儿期，2/3在一岁后需要安装心脏起搏器。死亡与发病更高相关(<孕20周)、心室率 $\leq 50$ 次/分钟、及左心室功能损伤有关。胎儿/新生儿死亡率在非白种人和高龄孕妇在更高。产前诊断可通过胎儿心脏超声发现不同程度的CHB和心内膜弥漫性增厚，伴或不伴心室功能异常或积水。分娩后，新生儿可出现皮肤症状、持续心动过缓、心电图符合CHB表现，或仅有心电图改变。

### 日常管理/治疗

目前对妊娠期、SSA $\pm$ SSB抗体阳性患者的推荐意见是，从孕18~28周期间每2~3周评估胎儿心脏的节律和功能。如患者既往曾经有一个患病的胎儿或新生儿，可以进行预防性的治疗；如检测到CHB，则给予积极治疗。对母亲的主要治疗是氟化类固醇和 $\beta$ 受体激动剂；辅助治疗包括TPE、IVIG、奎宁和其他免疫抑制剂。最近的研究证明，对于抗SSA或抗SSB阳性且既往有个患儿的女性，早在孕10周就开始给予水基氯喹治疗，



或许能降低此次胎儿患CHB的风险。IVIG被发现可以将致病抗体的水平降低80%，不过母亲Id:抗Id比率高对疾病预防并无影响。先天性心脏传导阻滞IVIG预防性治疗研究纳入了20名母亲，从孕12~24周开始给予了剂量的IVIG(400 mg/kg每3周)，结果显示未能预防复发。

对母亲的治疗无法实现逆转胎儿的3度房室传导阻滞，不过病情趋稳。对于1或2度房室传导阻滞，在有些研究中可被逆转恢复正常的窦氏节律。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

鉴于CHB是因抗体所致，通过TPE清除这些抗体或可预防或扭转病情。已发表的多个病例系列和病例报道中，方案和成功率不一。治疗方案从每周3次，每周1次，每两周1次，到每月1次。所有患者都给予类固醇，治疗还经常给予IVIG或硫唑嘌呤。在一项在3例抗SSA抗体阳性的病患，胎儿轻度传导阻滞，在接受IVIG、TPE和类固醇治疗后，胎儿病变好转，都不需要按照心脏起搏器(Martinez-Sanchez, 2015)。另一项病例系列有6例患者，其中3例有2度房室传导阻滞，另3例为3度房室传导阻滞，治疗方案包括：先连续2天TPE治疗，然后每周1次直至分娩，用4%的白蛋白置换了70%~100%的体积；先倍他米松(4 gm/d)，然后是强的松，产后减量；在分娩前后给予IVIG(1 g/kg每日)，给药间隔15天；小剂量阿司匹林(Ruffatti, 2013)。有2度CHB的胎儿恢复正常房室传导，而3度CHB保持稳定或有所改善。这个研究组使用了类似的方案治疗2位既往(2度CHB逆转)和4例今后(2度或3度CHB未逆转)的孕妇，在那些有效的患者中，抗体滴度长期降低。一项病例系列中的4例患者采用IA治疗，显示IA可以预防该病，但无治疗作用。

#### 技术说明

有一例患者出现胎盘出血，可能是因为TPE过程中或之后的抗凝作用。

治疗体积：1TPV

频率：每周3次到每周一次每月一次

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

采用TPE方法多样。有些患者仅接受治疗直至抗体水平下降和保持低水平。

#### 参考文献

\*截至2015年9月19日，在PubMed中采用MeSH检索词心脏传导阻滞，新生儿红斑狼疮，血浆单采，血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 心脏移植

发生率：美国每年进行约2300例移植；排斥反应预防： 不常见；细胞排斥反应：移植后第一年21%~30%； 脱敏/AMR率：不详	适应症	程序	建议	类别
	细胞/复发性排斥反应	ECP	1B级	II
	排斥反应预防	ECP	2A级	II
	脱敏	TPE	1C级	II
	AMR	TPE	2C级	III
报告的患者数*：ECP：>300；TPE：>300	RCT	CT	CS	CR
排斥反应预防	1(60)	2(38)	1(2)	0
细胞排斥反应	0	0	4(58)	2(4)
脱敏	0	4(76)	8(124)	2(2)
AMR	0	0	>10(>199)	(8)

AMR=抗体介导的排斥反应

### 疾病描述

对于心脏移植患者，尽管感染、恶性肿瘤和同种异体移植排斥仍威胁长期生存率，免疫抑制方面的重要进展显著提高了生存率和生活质量。心脏同种异体排斥反应可能为超急性排斥反应(ABO或主要HLA不相容的情况)、急性抗体介导的排斥反应(AMR)、急性细胞排斥反应(ACR)(最常见)或慢性排斥反应(同种异体移植血管病变)。ACR由T细胞介导。AMR由针对同种异体移植物的抗体介导，很可能引起血液动力学不稳定，射血分数降低。AMR的预后比ACR的预后差，与早期出现同种异体移植血管病变高度相关。年龄小、女性、先天性心脏病史、HLA抗体滴度高、移植前交叉配型阳性、对OKT3敏感，或既往暴露巨细胞病毒增加AMR风险。

### 日常管理/治疗

在出现排斥反应时给予类固醇，如AMR进展，可考虑使用利妥昔单抗和TPE。既往关于脱敏的研究中使用的是旧药物，应考虑使用更新的制剂如硼替佐米来重新评估。

ECP已被用作改善顽固性/重度排斥反应的结果的治疗方法。在36例成人中进行的最大规模研究(Kirklin, 2016)中，ECP治疗显著减少了排斥反应风险。后续出现排斥反应或死亡的风险显著减少至低危无ECP治疗的患者的水平。一项调查ECP对预防排斥反应的作用的随机化对照试验(Barr, 1998)表明，6个月随访后，ECP组每个患者出现的急性排斥反应事件数显著更低。但至首例排斥反应发作的时间、与血液动力学受损的发生率，以及6个月和12个月时生存率方面无显著差异。在一项20例患儿的回顾性研究中，ECP后6个月内排斥反应降低的次数与开始治疗前6个月相比有差异(1.5 versus 0.5,  $P=0.002$ )。评估ECP治疗反应的指标包括调节T细胞(Tregs)、浆细胞样树突状细胞和细胞因子水平，这些可被ECP改变。一项针对等待心脏移植敏感患者的共识会议报告对这一过程进行了讨论(Colvin, 2015)。多个研究对移植前PRSSs>50%的患者进行了治疗，通常联合使用TPE、IVIG和利妥昔单抗。在一21例患者的回顾性分析中，发现HLA抗体水平从PRA 70.5%降到30.2%，患者因而可以接受移植，五年生存率和无血管病变的时间与敏感但未接受治疗的患者和非敏感患者相比类似。

所有使用TPE治疗AMR的研究都是观察性和回顾性的。为找到致病的供体特异性HLA抗体，可用C1a法去检查IgG抗体中能固定补体的亚类，或用更特异的检查方法。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

亟须心脏移植的高敏感性患者，面临着如何获得相容供体的挑战。血液分离置换技术有助于避免大量使用免疫抑制剂，提供去敏辅助治疗，预防排斥反应。尽管ECP的作用机制尚不完全清楚，近期数据表明，ECP治疗在增加Tregs的同时降低效应T细胞水平。Tregs是CD4+CD25+Foxp3 淋巴细胞，如同浆细胞样树突状细胞，Tregs可抗原特异性地抑制免疫系统。研究表明，接受ECP治疗的移植患者在接受ECP治疗后其循环Tregs的数量增加。ECP并未增加感染的风险。TPE治疗的目的是清除AMR中供体特异性抗体和/或炎症介质。因此，ECP用作免疫调节剂长期使用，而TPE则在排斥反应/脱敏的急性情况下使用。一个系列是连续日进行2次程序。

### 技术说明

对于低体重患者，ECP治疗可能需要调整方案以代偿程序操作期间体外容量。尽管尚不清楚是否需要处理一定最低剂量单核细胞(MNC)以介导ECP的益处，但建议最好确保有循环MNC。该患者群体中淋巴细胞减少症并不少见。

治疗体积：ECP：通常在处理1.5 L全血后获得MNC产物，但处理的体积可以根据患者的体重和HCT来定。二步法收集并处理2倍TBV处理过程中获得的MNC  
置换液：ECP：NA；TPE：白蛋白，血浆

频率：ECP：每周或每2~8周，于连续日进行2次程序(一个系列)并持续几个月(方案间有很大差异)；TPE：每日或每隔一日

### 持续时间和停用/操作次数

停止ECP治疗方面无明确标准，治疗通常持续至症状改善/稳定。对于TPE，通常根据心脏功能、活检结果和供体特异性抗体水平改善情况确定停止的时间。

### 参考文献

\*截至2015年10月3日，在PubMed中采用MeSH检索词心脏移植、细胞排斥反应、体液排斥反应、移植血管病变、光分离置换法、血浆分离、血浆置换、脱敏检索用英语发表的文章。检索已识别的文章的参考文献，以查找是否有其它病例和试验。

## 灾难性抗磷脂综合征

发生率：罕见(截至2013年9月，CAPS登记中433例)		程序	建议	类别
		TPE	2C级	II
报告的患者数：100~300*	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1(109)*	NA

\*包括既往报道的病例和CAPS登记数据(Cervera, 2014)

### 疾病描述

抗磷脂综合征(APS)是获得性高凝状态，表现为实验室检查显示有抗磷脂抗体如狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和/或抗 $\beta_2$ 糖蛋白I抗体的患者出现1次或多次静脉和/或动脉血栓形成事件和/或产科并发症。灾难性APS(-CAPS)被定义为有抗磷脂抗体的患者在数天或数周内至少3个器官系统急性形成多个血栓。血栓累及最常见部位是肾脏、肺部、大脑、心脏和皮肤的小血管，但也可出现大血管血栓。CAPS的常见表现包括肾功能不全、急性呼吸窘迫综合征、肺栓塞、脑损伤、卒中、心衰、心梗、网状青斑、和皮肤坏死。此外，全身炎症反应综合征(SIRS)是CAPS的急性期表现之一。CAPS可能是APS的第一个表现，也可能使已知有该综合征的患者的病程复杂化。少数APS患者表现为灾难性的原因尚不清楚，除了HLA II型基因和先天性易栓症，环境触发因素似乎也必不可少。CAPS登记的数据显示469次发病中的65%与CAPS前有促发因素有关：感染最常见，47%的发病与之有关，其次为肿瘤(18%)、手术操作(17%)、华法林停药或国际标准化比值(INR)低(11%)。82%以上的CAPS患者血清学检查显示有狼疮抗凝物(82%)、IgG抗心磷脂抗体(82%)、IgM(48%)、IgG anti- $\beta_2$ GPI(11%)、IgM anti- $\beta_2$ GPI(3%)。其他实验室检查特征包括血小板减少(出现在65%的患者中)和外周血裂红细胞(22%)。需与弥散性血管内凝血、血小板减少症、HELLP综合征、与其它血栓性微血管病如血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、溶血尿毒症综合征(HUS)、和脓血症等进行鉴别诊断。

### 日常管理/治疗

由于发病率低，尚无相关前瞻性研究，因此，CAPS的最佳治疗仍不清楚。但治疗方法有3个明确的目标：治疗任何促发因素、预防和控制持续存在的血栓，以及抑制过多的细胞因子生成。利用肝素抗凝既可抑制凝块生成，有能促进凝块纤溶。使用糖皮质激素(通常是甲基强的松龙1000 mg, 3~5天)以控制炎症。结合抗凝和糖皮质激素治疗，结合TPE和/或IVIG的治疗策略可降低死亡率。当前的推荐意见是，如对抗凝加糖皮质激素治疗无效，即开始TPE。对于重症患者和有微血管溶血性贫血的患者，TPE可作为一线治疗(Cervera, 2012)。如IVIG与TPE联用，应在最后一次TPE之后给药，以免被TPE清除。可考虑使用环磷酰胺，尤其是并发SLE的患者，或那些抗磷脂抗体水平高的患者，以避免TPE或IVIG后出现反弹。利妥昔单抗和eculizimab的疗效，尤其是对复发的预防作用，目前仍不清晰，研究正在进行当中。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE对CAPS治疗益处确切机制尚不清楚，清除抗磷脂抗体、细胞因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和补体很可能发挥重要作用。

### 技术说明

此血浆被用作置换液，以补充天然抗凝剂如抗凝血酶和蛋白C和S。两项使用白蛋白作为置换液的成功报告(Marson, 2008)称CAPS治疗中并非一定需要血浆。由于血浆抗凝血酶对介导肝素抗凝非常重要，只使用白蛋白作为置换液可妨碍肝素的有益作用，除非对抗凝血酶水平进行连续监测且实验室监测显示肝素抗凝充分。因此，血浆和白蛋白联合使用可使TPE发挥其必要的益处，同时将过度暴露血浆所引起的潜在的严重、不良副作用降低至最低限度。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日一次

置换液：血浆或血浆联合白蛋白(极少单用白蛋白)

### 持续时间和停用/操作次数

大多数已发表的病例中报告每日或隔日一次TPE，1~3周，但有些患者接受治疗的时间更长。根据临床反应确定TPE治疗持续时间；无单一临床参数或实验室参数用于确定何时停止治疗。可通过抗磷脂抗体水平来监测治疗的效果(Flamholz, 1999)。

### 参考文献

\*截至2015年11月3日，在PubMed中采用MeSH检索词灾难性抗磷脂综合征、抗磷脂综合征、狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、血浆置换和血浆分离检索用英语发表的文章。检索已识别的文章的参考文献，以查找是否有其它病例和试验。

## 慢性局灶性脑炎(拉斯穆森脑炎)

发生率：罕见，在18岁以下人群中 ~2/1,000,000		程序	建议	类别
		TPE	2C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2(9)	3(5)

### 疾病描述

这一慢性脑炎综合征最初于1958年由Theodore Rasmussen描述。该综合征的特点是顽固性局灶性癫痫发作且对抗惊厥药耐药，进行性单侧脑萎缩导致进行性偏瘫，受累大脑半球功能丧失，认知功能下降。患者可能出现癫痫持续状态反复发作。发病多在儿童期(平均年龄 $6.8 \pm 5.1$ 岁)，但也有报告称成人出现类似综合征。病因尚不清楚，但已表明存在Epstein-Barr病毒、单纯疱疹、肠道病毒或巨细胞病毒前期感染。已在三个拉斯穆森脑炎成人患者的切除皮质组织样本中找到巨细胞病毒基因组。脑脊液分析结果通常正常，但可能出现轻度脑脊液淋巴细胞增多和蛋白质水平升高。脑MRI表现已成为疾病诊断和随访的主要依据。

### 日常管理/治疗

治疗旨在减少惊厥的发作与频率，改善患者的运动和意识等功能的长期预后。有必要使用抗惊厥药，但这些药并非总是有效，而且也不能阻止疾病进展。对于大多数患者，功能上完全切除的大脑半球切除术可显著减少癫痫活动，但导致永久性对侧肢体偏瘫。免疫治疗可以延缓疾病进展，但无法阻止或治愈该病。静脉用甲泼尼龙和口服泼尼松治疗达24个月逐渐减量计划有助于减少发病第一年期间和出现偏瘫前的难治性癫

痫和运动障碍。IVIg 2 g/kg共2~5天，如果有效，则每月重复用药方案可在已确诊为该病的患者试验性类固醇治疗前尝试使用，可适度改善偏瘫。一些作者们建议如果需要进一步治疗则使用静脉用甲泼尼龙(第一年400 mg/m<sup>2</sup>，每隔一日，共3次输液，随后每月输注1次)和泼尼松治疗(2 mg/kg/日，1~2年期间逐渐减量)。研究中调查了经欧氏贮囊(Omay's Reservoir)将 $\alpha$ 干扰素注入脑室内、经静脉给予利妥昔单抗和他克莫司对控制拉斯穆森综合征的癫痫和神经系统方面症状的效果。此外，还使用更昔洛韦，结果显示对出现综合征后较早治疗(1~3个月)的患者有一定的治疗效果。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

患者可能对几个神经分子产生自身抗体，可能在细胞毒性T细胞介导的神经元损伤后中枢神经系统中出现。经研究证实，组织学上确认为拉斯穆森综合征的3例患者对谷氨酸受体GluR3有血清免疫反应性，据此，对1例9岁女孩使用TPE。初始7次单倍血容量TPE程序共3周与随后的每周1次TPE治疗共4周方案，GluR3免疫反应性显著降低且临床上出现显著改善(癫痫发作频率减少，重新开始玩玩偶，骑车)。随后的4周，血清GluR3免疫反应性自发升高，患儿的临床情况恶化，但重复给予治疗时出现短时反应。最近的报告表明，血清GluR3免疫反应性仅在很少一些拉斯穆森脑炎患者中发现，它是癫痫综合征的特点，而非拉斯穆森脑炎所特有，拉斯穆森脑炎患者中还发现其它大脑自身抗体。另外两例患者接受TPE治疗后癫痫发生的临床和EEG参数暂时性降低。1例有IgG抗GluR3抗体的16岁女孩每月给予葡萄球菌蛋白A血浆免疫吸附治疗共2年，该治疗降低了癫痫发作频率并停止认知功能恶化。1例20岁女性使用该治疗后癫痫持续状态得到控制。尽管相关临床报告少，可考虑进行有关包括治疗性单采在内的免疫治疗用于控制拉斯穆森脑炎患者的癫痫、减轻其功能降低并推迟对大脑半球切除术的需求的协同试验。

#### 技术说明

神经心理学评估可能有助于评估患有缓慢进展的疾病的患者以明确TPE是否对推迟手术治疗有效。未直接比较蛋白A免疫吸附柱疗法与TPE。TPE初始疗程后可给予2天IVIg 1 g/kg治疗。如果临床效果明显，随后的疗程中也可采用相似的治疗方法。

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV

频率：TPE：3~6次TPE共6~12天，每月重复；替代方案：TPE：每周一次

置换液：TPE：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

初始疗程后，随后的TPE疗程(伴或不伴IVIg)可按1~2周间隔给予，或根据维持临床稳定性和避免或推迟大脑半球切除术的需要的经验决定，治疗期可达2~3个月。免疫抑制药物可能增加疗程之间的间隔。

#### 参考文献

\*截至2015年11月7日，在PubMed中采用MeSH检索词拉斯穆森脑炎、血浆分离置换、血浆置换、血浆置换检索用英语发表的文章。检索已识别的文章的参考文献，以查找是否有其它病例和试验。

### 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根病

发生率：1~2/100,000	程序		建议	类别
	TPE		1B级	I
报告的患者数：>300	RCT 3(67)	CT 0	CS 32(1021)	CR 31(32)

### 疾病描述

慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根病(CIDP)的典型特征(50%的患者)为对称性近端和远端肌肉无力, 感觉减退, 反射减弱或消失, 病程进展和复发达两个月或两个月以上。相反地, 非典型CIDP特征为末梢神经病变或不对称/多灶性神经病变。脑脊液蛋白含量增高, 电生理检测显示脱髓鞘病变证据。CIDP可以与其他疾病, 例如艾滋病和糖尿病同时出现。患单克隆丙种球蛋白病的患者可出现相似检查结果(参见关于副蛋白血症性多发性神经病的情况说明书)。CIDP不同于吉兰-巴雷综合征(AIDP), 它是一种慢性而非急性疾病(参见AIDP的情况说明书)。遗传性、副肿瘤性和中毒性神经病、营养缺乏性相关神经病、卟啉症或重大疾病可出现类似临床表现。

### 日常管理/治疗

在对照临床试验中, 皮质类固醇、TPE和IVIG的治疗结局相似, 因此应根据成本、可用性和副作用选择治疗方式。治疗应及早开始, 以终止炎症脱髓鞘及预防继发性轴突变性, 避免导致终身残疾。不同个体对这些治疗的反应存在差异。通过神经系统症状的改善与稳定状况确定治疗反应情况, 进而逐渐减量或中止治疗。60%~80%的患者在初始治疗时即存在应答, 但长期预后差异较大。由于治疗中断可能导致疾病复发, 因此通常需要维持治疗, 包括持续使用糖皮质激素, 定期进行TPE, 或反复输注IVIG。维持治疗视患者的症状和临床检查情况而定。二级治疗包括利妥昔单抗、环孢素、干扰素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤以及其他可与免疫调节治疗同时进行的免疫抑制疗法。针对使用IVIG、糖皮质激素、和/或TPE的患者开展的长期研究表明, 40%~65%的患者需要不间断或维持治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

CIDP病因推测为由自体免疫攻击周围神经引起。已记录到由体液和细胞介导的免疫应答, 包括HGF、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MIP-1 $\alpha$ 和MIP1 $\beta$ 等炎症细胞因子升高。治疗旨在调节异常免疫反应。在首项双盲、假对照试验中, 接受TPE的患者(血浆置换平均为47 mL/kg)相对于接受假对照PE的患者(治疗均为每周两次共持续3周), 其症状改善显著。在一项随机双盲交叉试验中, 患者接受10次TPE(血浆置换40~50 mL/kg)或假对照PE操作超过4周, 经过5周的洗脱期后, 接受10次替代程序共4周: 80%患者神经功能有大幅改善, 但其中66%的患者疾病1~2周内复发, 但仍对TPE存在反应。在一项随机交叉试验中, 比较了TPE(每周两次, 连续3周, 然后每周一次, 连续3周)与IVIG(0.4 g/kg, 每周一次, 连续3周, 然后0.2 g/kg, 每周一次, 连续3周), 两种治疗方法均使患者病情明显改善, 无显著差异。

### 技术说明

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每周2~3次直至改善, 然后逐渐减少

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

TPE可提供短期获益, 但之后病情可能会迅速恶化。这可能需要使用TPE和/或其它免疫调节疗法进行维持治疗, 治疗方法根据患者的情况而定。维持TPE的频率可根据症状控制需要从每周一次至每月一次不等。

### 参考文献

\*截至2015年7月8日, 在PubMed中采用MeSH检索词慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根病和血浆置换以及血浆分离检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 凝血因子抑制物

发生率：A型血友病患者：20%~30%；B型血友病患者：3%~5%；自发性FVIII抑制物：0.2~1/1,000,000	适应证	程序	建议	类别
	同种抗体	TPE	2C级	IV
	自身抗体	TPE	2C级	III
	同种抗体	IA	2B级	III
	自身抗体	IA	1C级	III
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
TPE	0	0	7(83)	38(41)
IA	0	0	9(115)	45(64)

### 疾病描述

凝血因子抑制物抗体针对特定凝血因子，致使凝血因子失效可能导致出血。中度至重度先天性FVIII和IX缺乏的患者(分别为A型和B型血友病)在输入外源性因子(无论是重组或血浆来源)后可对替代因子产生异体抗体。在20%~30%的A型血友病患者和3%~5%的B型血友病患者可发生这种严重的并发症。

极少无先天性因子缺乏的患者暴露于外源性因子后产生抑制性抗体，这些抗体或是自身抗体、异嗜性异体抗体，或是与浆细胞病或骨髓增殖性肿瘤(MPN)相关的抗体。自身抗体通常抗FVIII，呈双相年龄分布(老人和产后期)。抗FV和凝血酶原(FII)的交叉反应性异嗜性异体抗体发生在暴露于牛源性纤维蛋白胶早期剂型的患者中。FV抗体的形成也与使用链霉素、头孢噻肟、他克莫司治疗和感染(结核病和艾滋病)有关。存在狼疮性抗凝物(LA)的患者偶尔可形成选择性FII自身抗体，可有出血及并发APS。IgG或IgM抗体与VWF结合可导致获得性血管性血友病综合征(AVWS)，引起血小板清除增加或粘附异常。单克隆蛋白也可能与凝血因子结合导致凝血因子出现获得性缺乏或功能性缺陷(实验室凝血功能检查可能无法准确地反应止血功能异常和出血风险)。由于FX可与淀粉样纤维选择性结合，因此获得性FX缺乏可伴有系统性轻链淀粉样变性。对于该疾病，实验室测定凝血功能和FX活性水平对出血风险的预测作用甚微。

凝血因子抑制物相关出血倾向是由于特定因子的清除和/或对特定因子的直接抑制所致。定量测定抑制抗体，以Bethesda单位(BU)表示，<5 BU被认为是低滴度。

### 日常管理/治疗

患者的抗凝剂治疗取决于诊断、是否存在出血、以及抑制物滴度。对存在免疫介导抑制物的患者，针对其出血目前可选择的治疗方法包括：对低滴度抑制物使用高剂量FVIII，对高滴度抑制物(>5 BU)使用活化凝血酶原复合物和重组因子VIIa等FVIII旁路因子。减少抑制物生成的可选治疗包括大剂量皮质类固醇、利妥昔单抗、环磷酰胺、环孢素或大剂量IVIG，经常联合用药。Zeitler等2014年进行了一项时间最长的获得性抑制物治疗研究，结果发现采用IA、IVIG、免疫抑制剂和FVIII 5天联合方案获得的1年缓解率为83%。对于A型血友病，每日输注FVIII可诱发免疫耐受。对有获得性FV抑制物的患者，通常采用免疫抑制治疗、IVIG和血小板或血浆输注。对AVWS和出血患者，通常使用去氨加压素、抗纤溶剂、因子替代疗法、FEIBA、IVIG或重组FVIIa治疗。对与狼疮抗凝物有关的低凝血酶原血症(FII)可以使用凝血酶原复合物及皮质类固醇治疗。骨髓增殖性肿瘤及浆细胞病治疗同上以控制出血，同时针对原患疾病进行治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

对使用IA经体外清除抗体比TPE研究得更多。两种IA技术均未获FDA批准使用，这两种技术包含一个琼脂糖凝胶结合的葡萄球菌A蛋白(SPA)柱(免疫吸附)或一个琼脂糖凝胶结合的多克隆羊抗人免疫球蛋白抗体(Ig-Therasorb)柱。多克隆羊抗体可结合所有类别的免疫球蛋白，导致IgG水平大幅下降。SPA结合特殊IgG亚型(1、2和4型)，可更有效地清除凝血因子抗体，主要为IgG<sub>4</sub>。SPA还具有其他免疫作用，例如激活补体和调节体内生物学反应，这被认为是其部分作用机制。病例系列和报告表明，IA可降低抗体滴度，改善血友病患者对因子置换的反应，减轻存在自发抑制物的患者发生的严重出血，但未在所有患者中观察到临床反应。

由于IA要求有专用设备，而这些设备仍未普及且价格昂贵，因此该技术往往只用于对其他治疗无反应、存在顽固性抑制物的患者。

尚无数据支持可在血友病患者或自身免疫性疾病患者存在临床特异性凝血因子抑制物时应用TPE。然而，对于患有浆细胞病或MPN的患者，若出现出血或对标准干预措施无反应，可考虑TPE，尤其是对IgM MGUS患者，因为它可高效清除IgM。有一例接受TPE的FV缺乏病例，该患者由于交叉反应性异嗜性抗体导致FV缺乏，但TPE效果不清楚。尚未发现TPE对伴有出血并发症的轻链淀粉样变性有效。

#### 技术说明

为了清除抑制物，免疫吸附时的血浆流量应为35~40 mL/min；三倍血浆体积治疗(10 L)需要20~30个吸附循环。抗凝剂用量应可能减少。

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV；IA：3 TPV

频率：TPE：每日；IA：每日

置换液：TPE：血浆；IA：不适用

#### 持续时间和停用/操作次数

对于抑制物，每日进行置换直至可通过其它治疗方式控制出血。

#### 参考文献

\*截至2015年5月27日，在PubMed中采用MeSH检索词凝血因子缺乏，凝血因子抑制物，凝血因子VIII抑制剂，免疫吸附，血浆分离和血浆置换检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 复杂性区域疼痛综合征

发生率：6~26/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	慢性	TPE	2C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2(39)	2(3)

#### 疾病描述

复杂性区域疼痛综合征(CRPS)患者受影响的四肢或身体其它部位出现血管舒缩、汗腺分泌、感觉异常，患者通常有疼痛和显著的交感神经和炎症改变，如极度痛觉过敏和痛觉异常、皮肤颜色与温度改变、出汗、水肿、以及毛发皮肤指甲生长变缓慢。患者还可能有器官异常导致的全身症状，如呼吸道、心血管(心动过速，直立性不耐受)、胃肠道(胃动力障碍)、泌尿生殖系统(尿潴留)、虚弱、疲劳等。

CRPS可能继发于外伤，如骨折、软组织损伤或手术，出现在4%~7%的四肢骨折或手术的患者。尽管大多数CRPS患者在数周至数月内好转(急性CRPS)，但部分患者病史更长，变成慢性CRPS(>1年)。急性患者通常在患病部位皮肤潮红温暖水肿，而慢性患者的皮肤则温低黯淡多汗；在部分患者皮肤组织活检中发现小纤维神经病变。CRPS在女性中更多见，据报道与HLA-DQ8或HLA-B62相关。也见于儿童，主要影响下肢，有家族性自主神经异常。

CRPS的病理生理学机制未完全阐明，最近发现针对 $\beta_2$ 肾上腺素受体、 $\alpha_1$ 肾上腺受体和毒蕈碱M2受体的自身抗体与次有关。当前还没有标准的检测或诊断方法。CRPS依然是一个排除了其它病因之后的一个临床诊断。



### 日常管理/治疗

慢性重症CRPS难以治疗,推荐采用多学科手段。多种药物曾被使用,部分有效,包括二磷酸盐、加巴喷丁、降钙素、氯胺酮、自由区清除剂、口服皮质类固醇、和脊髓电刺激。

因疾病可能是自身免疫性疾病(至少有一小部分),类固醇、IVIG和利妥昔单抗被尝试使用,效果不一。当前有项临床随机对照试验正研究小剂量IVIG在成人CRPS患者中的疗效。

仅有很少研究报道了TPE治疗CRPS的效果。37/44(84%)的CRPS患者接受TPE治疗(2~3周内,5~7次)后,疼痛和其他全身症状有改善。多数病患需要维持治疗,使用TPE和/或免疫抑制剂,以及辅助治疗,以维持症状的改善。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可清除针对 $\beta 2$ 肾上腺素受体、 $\alpha 1$ 肾上腺受体和毒蕈碱M2受体的自身抗体,从而缓解局部和全身症状。如同预料的一样,效果可能是短暂的,可能需要TPE维持治疗,并结合其他治疗手段。

### 技术说明

治疗体积:1~1.5 TPV

频率:2~3周内5到7次TPEs,之后按需维持治疗

置换液:白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

2~3周内5到7次TPEs,之后按需维持治疗(频率通常为每周)。

### 参考文献

\*截至2015年10月27日,在PubMed中采用MeSH检索词复杂性区域疼痛综合征、血浆置换、血浆单采或apheresis检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 冷球蛋白血症

发生率:约50%慢性丙型肝炎患者	适应证	程序	建议	类别
	重度/症状性	TPE	2A级	II
	重度/有症状	IA	2B级	II
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
TPE	1(57)	0	24(302)	NA
IA	1(17)	0	1(4)	0

### 疾病描述

冷球蛋白是一种在低于体温时可形成可逆性沉淀的免疫球蛋白。冷球蛋白聚集体可沉积于小血管,通过激活补体和招募白细胞而造成损伤。该疾病最常发生于暴露于低温的下肢皮肤。终末器官并发症从无到严重。冷球蛋白血症与多种疾病,包括淋巴增殖性疾病、自身免疫性疾病以及病毒感染(如乙型肝炎和丙型肝炎)相关。这些疾病可能由于BAFF增加(B细胞活化因子)或IgG结合HCV引起克隆扩增而导致B细胞增殖。轻度症状包括紫癜、关节痛、感觉性神经病变。重度症状包括肾小球肾炎、神经病变和全身性血管炎。如出现冷球蛋白血症血管炎,疾病被称为CryoVas。冷球蛋白分为三种类型:I型为单克隆免疫球蛋白,通常是由于多发性骨髓瘤(IgG)或Waldenström's巨球蛋白血症(IgM)所致,II型包含多克隆IgG和单克隆IgM类风湿因子,通常是由于丙型肝炎感染所致,III型含有多克隆IgG和IgM,通常是由于炎性疾病、自身免疫性疾病、或丙型肝炎感染所致。大约80%混合型冷球蛋白血症患者(II型和III型)患有丙型肝炎。冷球蛋白血症的诊断包括病史、

体检结果、低补体水平以及冷球蛋白的检测和特征(包括冷沉淀比容定量)。疾病的严重程度与冷沉淀比容之间无相关性。I型患者的冷沉淀比容高于II型或III型患者。

### 日常管理/治疗

根据症状的严重程度进行管理,同时治疗原患疾病。对于混合型冷球蛋白血症患者,筛查感染原极为重要。无症状者无需接受治疗。轻症患者避免受寒,可使用止痛药。更严重的疾病需要使用免疫抑制剂治疗,如皮质类固醇,环磷酰胺和利妥昔单抗。近期一项随机对照试验比较了利妥昔单抗(1 g/天,基线时和第14天)与常规治疗(皮质类固醇加硫唑嘌呤、环磷酰胺或TPE)在治疗59例严重混合型冷球蛋白血症性血管炎患者时的疗效,结果证明利妥昔单抗组患者改善更佳,12个月时生存率明显高于常规治疗组(64.3% vs 3.5%)。一个大型病例系列(CryoVas调查)分析显示,对于非感染性混合型冷球蛋白血症性血管炎患者,利妥昔单抗加皮质类固醇的疗效最佳,优于皮质类固醇单药治疗或与烷化剂联合治疗。一项在重症HCV相关的冷球蛋白血症血管炎患者的RCT显示,利妥昔单抗治疗组与传统治疗相比,缓解率显著升高(83% vs 8%)。HCV RNA水平不受利妥昔单抗治疗的影响。不过,最近的研究使用三联HCV治疗方案,使用聚乙二醇干扰素/病毒唑和抑制特异靶向抗病毒制剂(NS3/4A蛋白酶抑制剂,如博赛泼维或特拉泼维),可带来持久的病毒性应答(65%~70%),可被用于治疗基因1型HCV感染引起的冷球蛋白血症。当冷球蛋白血症伴有严重临床表现时,如皮肤溃疡、肾小球肾炎或神经病变,TPE可作为辅助治疗,通过直接清除冷球蛋白以控制疾病症状。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

在一些病例报道中TPE可有效清除冷球蛋白,显示70%~80%的患者病情有改善。TPE最常用于伴有肾损害(膜增生性肾小球肾炎)、神经病变、关节痛和/或溃疡性紫癜的活动性中重度冷球蛋白血症。TPE可单独使用或与免疫抑制联合应用。它已被用于短期和长期治疗管理。双重或多级过滤也被用于治疗冷球蛋白血症,一级过滤器从全血中分离出血浆,二级过滤器则清除高分子量蛋白(如IgM)。针对该疾病所采用的另一种血浆分离置换法为冷却过滤法或冷球蛋白分离法,该方法连续或分2步冷却体外循环中的血浆,以清除冷球蛋白,剩余的血浆在回输患者体内前加热到体温温度。冷却过滤法清除冷球蛋白的效果不如DFPP。一项随机平行对照研究中,免疫吸附血浆置换法被证实能有效地减少冷球蛋白(Stefanutti, 2009)。

### 技术说明

保持房间温暖,避光和/或置换体液以防止毛细血管腔内冷球蛋白沉淀。有报道发现在体外循环中出现冷球蛋白沉淀。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每隔1~3天

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

对于急性症状,进行3~8次置换操作,并考虑重新评估临床获益。TPE可迅速改善急性症状,可作为免疫抑制治疗前的桥接治疗。对TPE初始治疗有反应的患者,可每周至每月进行维持治疗以预防症状复发。由于冷沉淀比容不是疾病活动的标志,因而不能将其作为启动或终止TPE的标准。

### 参考文献

\*截至2015年9月23日,在PubMed中采用MeSH检索词冷球蛋白血症和单采术,或血浆置换,或免疫吸附检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 皮肤T细胞淋巴瘤；蕈样真菌病；Sézary综合征

发生率：MF：6/1,000,000/年；SS：0.8/1,000,000/年	适应证	程序	建议	类别
	红皮病型	ECP	1B级	I
	非红皮病型	ECP	2C级	III
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
III期(红皮病型)MF+SS	1(8)	4(64)	32(698)	1(2)
非红皮病型MF	1(8)	2(18)	13(91)	0

MF=蕈样真菌病；SS=Sézary综合征

### 疾病描述

蕈样真菌病(MF)及其白血病变体，Sézary综合征(SS)，分别占皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)病例的60%和5%。虽然MF和SS都累及克隆(恶性)嗜表皮CD3+/CD4+ T细胞，但基因和mRNA表达谱研究和免疫表型分析表明，它们所涉及的病理机制并不同。MF通常呈复发性鳞屑斑块(少见型红皮病)，可能进展为丘疹或结节、脱发和糜烂，伴有淋巴结和内脏器官浸润。相比之下，SS呈瘙痒性红皮病，全身淋巴结肿大，循环克隆CD4+ T细胞(Sézary细胞) $\geq 1 \times 10^9/L$ 或CD4+/CD8+细胞比值 $>10$ 。MF/SS的诊断和分期基于一个结合临床、组织病理学、分子和免疫病理学标准的正式算法。I期包括皮肤斑片和斑块(受累体表面积[BSA]：IA $<10\%$ ，IB $\geq 10\%$ )；II期为淋巴结肿大伴轻度病理性CD4+ T细胞浸润(IIA)或皮肤肿瘤(IIB)；III期为广泛性红皮病( $\geq 80\%$  BSA)；IV期包括SS(IVA<sub>1</sub>)和/或淋巴结高度受累(IVA<sub>2</sub>)和/或内脏疾病(IVB)。IA期通常是呈惰性病程，不会缩短寿命。IB和IIA期患者的中位生存期超过10~15年，而IIB，III和IV期为“晚期”，中位生存期 $<5$ 年。当 $>5\%$ 外周血淋巴细胞为Sézary细胞时，观察到早期MF呈恶化结局。由于晚期MF、SS及其治疗可导致免疫抑制，因而患者可能因皮肤病变引发感染并发症导致死亡。

### 日常管理/治疗

MF和SS目前尚无法治愈。治疗的目的是减轻症状，改善皮肤表现，控制皮肤外并发症并尽可能减轻免疫抑制。局限期患者(IA至IIA期)通常直接治疗皮肤，包括外用皮质类固醇、化疗、维甲酸、咪喹莫特、光疗(PUVA或UVB)和局部放疗产生应答。全身皮肤受累可采用全身皮肤电子束治疗。对于存在 $>5\%$ 外周血Sézary受累、难治性局限期或更晚期疾病的患者，通过逐渐增加全身治疗量——包括类视黄醇(贝沙罗汀，全反式维甲酸)、干扰素、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(伏立诺他，罗米地辛)、地尼白介素、全身化疗(甲氨蝶呤、阿霉素脂质体、吉西他滨、普拉曲沙、其他)、ECP，可使患者获益，对于选定的渐进性顽固性疾病患者，可使用阿来组单抗或进行异基因造血干细胞移植。主要干预治疗包括单独或联合免疫调节治疗，包含ECP、贝沙罗汀、干扰素 $\alpha$ 、低剂量甲氨蝶呤和/或地尼白介素，联合或不联合辅助皮肤治疗。对严重进展性SS，推荐全身化疗，对难治性疾病考虑使用阿来组单抗和进行干细胞移植。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

ECP涉及采集外周血循环恶性CD4+ T细胞，使用8-甲氧补骨脂素和长波紫外线体外处理后再将处理的细胞回输至体内。在MF和SS中的作用机制不明，可能是通过调节体内刺激抗肿瘤免疫。最近的报告显示，ECP诱导单核细胞成熟为树突状细胞。此外，ECP可能减少CD4+FOXP3+CD25-细胞，提高功能性CD8+ T细胞。CTCL中ECP治疗的总反应率为36%~73%，完全反应率14%~26%。ECP应答包括疾病病程缩短、血液Sézary细胞负荷降低和皮肤病变早期显著缓解(即6个月内消退 $>50\%$ )。ECP可与其他生物反应调节剂如维甲酸、干扰素等联合使用，以取得更充分的疗效。ECP的优点是免疫抑制相对较轻，并且感染风险较小。

### 技术说明

一个循环(连续2天每日一次ECP操作)，每月一次或两次的效果与更频繁或高强度的光分离置换法的效果相当。对于SS患者，推荐每月进行两个循环。

治疗体积：MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得，但处理体积可根据患者的身高和HCT进行调整。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC  
置换液：NA

频率：连续2天(一个循环)，每2~4周一次

### 持续时间和停用/操作次数

ECP达最大反应的中位时间为5~6个月，但联合用药方案可至提前缓解。有些患者可能需要治疗10个月才会出现反应。对ECP更迅速的反应与病程有关。应根据公布的指南对患者进行监测并记录缓解情况。当ECP达最大反应时，可减少治疗次数至每6~12周一个循环，之后如无复发可以停止ECP。如果MF/SS复发，可重新开始ECP，每月一次或者两次。如果ECP单独治疗3个月后无反应或疾病进展，应考虑采用联合治疗或替代药物。

### 参考文献

\*截至2015年9月24日，在PubMed中采用检索词皮肤T细胞淋巴瘤，Sezary综合征、体外光化学疗法和光分离置换法检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 皮炎/多发性肌炎

发生率：成人1/100,000/年；儿童0.4/100,000/年	程序		建议	类别
	TPE		2B级	IV
	ECP		2C级	IV
报告的患者数*：<100	RCT	CT	CS	CR
TPE	1(39)	0	1(3)	2(2)

### 疾病描述

皮炎(DM)/多发性肌炎(PM)是一类特发性炎症性肌病，即使进行标准治疗，其发病率和死亡率仍较高。这两个疾病的特点为肌肉无力，通常起病隐匿，随时间推移不断恶化。严重程度不一。出现肌酶(主要是磷酸肌酸激酶和醛缩酶)升高。相比于PM，DM可伴有皮肤表现。成人DM可能与癌症相关。根据最新修订的疾病分类标准，极少病例归类为PM。此外，其特征可能与其他结缔组织疾病部分重叠。

### 日常管理/治疗

最佳治疗方案仍不清楚。皮质类固醇、免疫抑制和免疫调节治疗常用于改善疾病症状，以减少皮质类固醇用量。大多数患者最初对皮质类固醇治疗有反应。复发或耐药性疾病可能需要更使用高剂量的糖皮质激素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、利妥昔单抗，或静脉注射免疫球蛋白。复发常见于患者接受数月的免疫抑制和强化支持治疗之后，尤其是在青少年DM中。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

该类疾病通常存在自身抗体，如ANA、抗Ro、抗La、抗Sm、抗核糖核蛋白或肌炎特异性抗体，但并非该疾病特有。DM被认为是一种抗体/补体介导的血管病变，伴有免疫复合物沉淀，包括膜攻击复合物C5b-9沉淀。对于PM，肌肉损伤似乎是由T细胞介导的，即细胞毒性CD8+ T细胞对肌纤维上的抗原产生应答。巨噬细胞参与血管浸润。在一项随机对照试验中(Miller,1992)，血浆置换在改善肌肉力量或功能量方面并不比假血浆分离对照更有效(尽管血清肌酶水平有所改善)。最近发表的病例报道中，有2例难治性DM和1例复发性DM，这些患者接受免疫抑制治疗(IVIG单用)未带来临床改善；随后增加了TPE(每周2次，持续一个月，随后减量至每周一次，数月)，作者视TPE为挽救治疗。数月内肌酶下降，肌肉力量增强，3例患者全部康复。

尽管结局较理想，仍不清楚TPE是如何促进病情缓解的。有2例患者的主要病变是巨噬细胞活化综合征，经治疗后进入临床缓解，但不清楚影响的究竟是巨噬细胞活化综合征，还是其他的潜在病症。

有一项孤立的病例报道，一位青少年DM患者接受了光分离置换和甲氨嘌呤治疗，在接受体外光化学疗法20个月之后，患者的皮损仍旧未变，但肌肉力量恢复到接近正常水平，肝功能检查正常，醛缩酶水平降低至正常。在最近发表的一项综述(Spratt, 2015)中，光照疗法并未被推荐治疗DM。

#### 参考文献

\*截至2015年10月4日，在PubMed中采用MeSH搜索词皮炎、多发性肌炎和炎性肌病和血浆分离，血浆置换，体外光化学疗法和光照疗法

### 特发性扩张型心肌病

发生率：36/100,000/年(美国)	适应证	程序	建议	类别
	NYHA II-IV	IA	1B级	II
	NYHA II-IV	TPE	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
IA	3(65)	10(400)	17(403)	NA
TPE	0	0	1(8)	2(2)

NYHA=纽约心脏病协会分级

#### 疾病描述

扩张型心肌病(DCM)的特征为心室进行性扩大伴心室收缩功能受损。临床上患者表现出充血性心衰的症状(呼吸困难，端坐呼吸，运动耐力下降，疲劳，外周水肿)和心律失常。50%病例为特发性(iDCM)。三分之一的iDCM是由于先天性肌节蛋白突变所致。其他的扩张型心肌病的发病机制似乎与病毒性心肌炎触发的自身免疫有关。高达67%的iDCM患者在心内膜心肌活检时可检测到病毒基因，80%患者可检测到针对心脏抗原( $\alpha$ 肌球蛋白， $\beta$ 1肾上腺素能受体，肌钙蛋白I，钠钾腺苷三磷酸水解酶，M2蕈毒碱型乙酰胆碱受体)的自身抗体。

#### 日常管理/治疗

iDCM的治疗通常包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、利尿剂、洋地黄、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂和维生素K拮抗剂。手术治疗包括植入左心室辅助装置(LVAD)，但最终治疗为心脏移植。使用免疫抑制剂和/或IVIG治疗iDCM报道的结果不同。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

迄今大部分关于治疗性单采治疗iDCM的研究中，使用IA来清除针对心脏抗原的自身性抗体。使用IA柱的试验和病例系列已证明，通过测定超声心动图、有创监测、氧耗量、运动耐量、氧化应激标记物、BNP水平和标准化症状评估后，患者病情可出现短期和长期改善。组织学改善包括心肌HLA表达、结蛋白基因表达下降、炎症减轻。除了存在心脏抑制性抗体之外，其它与IA治疗反应相关的因素包括疾病病程较短，存在多态性低免疫球蛋白亲和性Fc $\gamma$ 受体IIa以及左心室功能更严重的损害。

一项纳入34例患者的对照试验发现，接受抗人多克隆IgG治疗组在第12个月时 $\beta$ 1肾上腺素能受体抗体持续减少，LVEF改善，治疗组(82%)与对照组(41%)之间的5年生存率存在统计学显著差异( $P<0.0001$ )(Muller, 2000)。除了临床获益之外，经济学分析发现，对于接受IA治疗的患者，除IA治疗外，其治疗的年费用较少(Hessel, 2004)。另一项对照试验研究了108例存在 $\beta$ 1肾上腺素能受体抗体并接受免疫吸附治疗的患者的结局，将其与55例未接受IA的有抗体患者和19例接受IA的无抗体患者的结局进行比较。对于接受IA治疗的患者，5

年时心脏移植或无LVAD的概率为69%，与之相比，未接受IA治疗的患者为25%( $P<0.05$ )。对于接受IA治疗但缺乏 $\beta 1$ 肾上腺素能受体抗体的患者，5年时心脏移植或无LVAD的概率为47%( $P<0.05$ )。无论是在使用特异性针对 $\beta 1$ 肾上腺素能受体自身抗体的吸附柱，或是非特异性IA，都观察到了临床症状的改善和抗体水平的下降(Dandel, 2012)。

一项由8例患者组成的病例系列的数据证实，TPE治疗后可减少第6个月时心肌IgG沉积。通过标准化症状评估测定，患者在第3个月和第6个月时的LVEF和生活质量有显著改善(Torre-Amione, 2010)。

#### 技术说明

研究只探讨了症状>6个月的患者的最佳医疗管理。由遗传性细胞骨架异常而引起iDCM的患者尚未被治疗，预期不会产生反应。在大多数IA研究和TPE病例系列中，在最后一次治疗后给予IVIG(0.5 g/kg)。

羊抗人免疫球蛋白、SSPA、 $\beta 1$ 肾上腺素能受体和色氨酸聚乙烯醇等四种不同的胞外域柱已被应用。对这些研究进行比较，发现SPAA由于对致病性IgG3抗体的亲和力低，因而效果较差。改良的SPAA方案增强了IgG3清除能力，因而更加有效。TPE用于无法接受IA治疗或当IA装置体外处理体积对患者而言太大的情况。

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV；IA：2.5~5 L取决于柱的

频率：TPE：每日5次或隔日1次；IA：不同方案：最常为每日5次

饱和度和再生特性。

或隔日一次

置换液：TPE：白蛋白；IA：不适用

#### 持续时间和停用/操作次数

一项IA试验比较了连续5天单疗程治疗和连续5天4个疗程(每四周重复一次)的疗效，结果显示两种治疗模式在第3个月和第6个月时的LVEF无差异。报告显示反复进行IA和TPE对出现 $\beta 1$ 肾上腺素能受体抗体滴度增加和/或LVEF恶化的患者有效。

#### 参考文献

\*截至2015年11月3日，在PubMed中采用MeSH检索词扩张型心肌病和血浆置换或血浆分离或免疫吸附技术或免疫吸附检索已发表的英语文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。该份情况说明文书包含已发表报告的总结摘要，并在确定推荐等级和类别时会对这些内容加以考虑。

## 红细胞肝性原卟啉症

发生率：2~5/1,000,000	程序		建议	类别
	TPE		2C级	III
	RBC置换		2C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
TPE	0	0	1(3)	14(15)
RBC置换	0	0	1(3)	7(9)

#### 疾病描述

红细胞生成性原卟啉症(EPP)是一种罕见的常染色体显性遗传疾病，特征是亚铁螯合酶活性低下。亚铁螯合酶是线粒体内的一种酶，参与血红素的生物合成。大多患者是一种常见低表达的FECH等位基因的复合杂合子，导致FECH继发性功能丧失。该酶将铁离子催化插入原卟啉环，进而产生血红素。在红细胞生成细胞中亚铁螯合酶的活性下降，导致红细胞中的原卟啉沉积，进而引起血浆、皮肤、肝细胞、胆汁和粪便中的原卟啉水平升高。病理生理学与X连锁的ALAS2基因获得性突变类似，ALAS2基因编码血红素合成途径的第一个酶，该病名为X连锁原卟啉病(XLP)。EPP和XLP的临床表现一样，光敏感，日晒后疼痛，多见于儿童。

皮肤症状是由于原卟啉分子被可见光激活引起，主要是波长约400 nm的蓝紫色光，可产生活性氧，并与其他蛋白质、脂质和DNA等生物活性分子相互作用。

原卟啉亲脂性，难以水溶，不经尿液排泄，主要是通过肝脏清除经胆汁分泌。20%~30%的患者有轻度肝胆疾病。肝脏损伤主要归咎于不水溶的原卟啉在胆小管的沉淀，以及原卟啉引起的氧化应激。<5%的患者出现严重胆汁淤积肝衰竭，伴FECH双等位基因功能丧失的XLP或EPP的患者出现此并发症的风险更高。除少部分有晚期肝病的患者外，其他患者的预期寿命不会缩短。

#### 日常管理/治疗/treatment

治疗EPP和XLP患者的光敏感主要是避免日照、穿防护服和涂抹防晒霜，防止皮肤损伤。β胡萝卜素对部分患者有帮助，但会导致皮肤变黄。高灌注被用于治疗重症光敏患者，但不能作为长期治疗。最近，促黑素类似物Afamelanotide被证明可以提高患者的生活质量和延长患者在光照下的无痛时间，在欧洲已被EMA批复使用，但在美国FDA尚未批准。轻中度患者口服熊去氧酸以减少胆汁中原卟啉沉积，用消胆胺处理原卟啉的肝肠循环。此外，也可使用口服抗氧化剂(维生素C和N-乙酰基半胱氨酸)。

胆汁淤积性肝衰竭在EPP和XLP中少见，最佳治疗方式仍不明了。当前的治疗主要是降低血浆中原卟啉的水平或减少氧化应激损伤，可使用治疗轻中度肝病的药物。此外，高灌注可抑制内源性红细胞生成进而减少原卟啉的产生，有可能带来益处。血色素输入通过ALAS1的负反馈机制，可能有助于抑制非红细胞生成细胞中的血色素合成。所有这些治疗都非治愈性。对于伴肝功能衰竭的患者，肝移植可以重建肝功能，但并未纠正红细胞生成细胞中的酶缺陷，因此大多数受体出现复发。造血干细胞移植对于这些疾病而言是治愈性，可纠正部分患者的肝功能衰竭。已有病例报道介绍了造血干细胞移植单独或联合肝移植治疗成功。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

急性肝功能衰竭过程中进行TPE或RBC置换的目的是降低血浆中的原卟啉水平，防止在肝脏内沉积。TPE还可以清除胆汁酸从而缓解皮肤瘙痒。可采用多次TPE联合静脉内输入血色素。红细胞中的原卟啉水平降低，随机血浆内的水平也降低。有研究者推测红细胞或许可以像一个贮存池一样吸收过多的血浆原卟啉，因此可以考虑用RBC置换来降低血浆原卟啉水平。不管是TPE或RBC置换单独或合用，对晚期患者似乎都有帮助，而病例报道支持患者在OLT或HSCT前先接受TPE和/或RBC置换。这些治疗手段是否在疾病早期阶段和在原卟啉沉积导致广泛组织损伤之前就能带来益处，目前还不清楚，有待进一步的研究。

#### 技术说明

RBC置换中，自动化的血液成分置换设备计算达到程序操作后所需血细胞比容、剩余红细胞百分数所需要的红细胞量，患者剩余红细胞百分数至大约原水平的25%~30%，最终Hct为35%。过程中患者避免光照。

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV；RBC置换：1~1.5 RBC体积

频率：TPE：每1~3天；RBC置换：每周3次

置换液：TPE：白蛋白，血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

多样。

#### 参考文献

\*截至2015年9月23日，在PubMed中采用MeSH检索词红细胞生成性原卟啉症、X连锁的原卟啉病、血浆单采、治疗性血浆置换，肝移植，RBC置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 家族性高胆固醇血症

发生率：杂合子：200/100,000/年；纯合子：1/1,000,000/年	适应证	程序	建议	类别
	纯合子 <sup>+</sup>	LDL单采术	1A级	I
	杂合子	LDL单采术	1A级	II
	微量血纯合子 <sup>++</sup>	TPE	1C级	II
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
LDL单采术	6(228)	15(308)	22(401)	不适用
TPE	0	1(5)	14(62)	不适用

\*各国之间批准的适应症不同，请参见下面的技术说明。<sup>++</sup>相对于生产商针对可用选择性清除装置提出的建议

### 疾病描述

家族性高胆固醇血症(FH)是由于肝细胞载脂蛋白-B(apo-B)受体突变导致肝脏中LDL清除减少而引起的一种常染色体显性疾病。FH显示了基因剂量：纯合子型(HM)表现出650~1000 mg/dL胆固醇水平，4岁前患黄色瘤，20岁前死于冠心病。杂合子型(HT)表现出250~550 mg/dL胆固醇水平，20岁前患黄色瘤，30岁前患动脉粥样硬化。最近，前蛋白转化酶枯草溶菌素9获得功能的突变被发现可导致家族性高胆固醇血症这一常染色体显性遗传疾病，其特征是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高。

### 日常管理/治疗

HMG-CoA还原酶抑制剂、胆汁酸结合树脂、胆固醇吸附阻滞剂、烟酸和饮食调节能够显著地降低胆固醇水平。HMG-CoA还原酶抑制剂可以降低HM和HT中的LDL水平，降低量分别为仅10%和25%~49%。最近刚被批复使用的前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂是单克隆抗体，可显著降低LDL-C的水平。进展性/无应答疾病需要进行积极的治疗，如远端回肠旁路术、门腔静脉分流术和肝脏移植。1975年，在选择性清除系统的后续开发中首次使用TPE来避免有益血浆成分的损失。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

单次治疗能将LDL水平降低65%~70%。短期效果包括改善心肌和外周血流以及内皮功能。LDL单采术也会改变导致动脉粥样硬化的LDL亚类分布，降低载脂蛋白E4和细胞粘附分子表达(VCAM-1, E-选择素和ICAM-1)。由于治疗(1~2周)后LDL水平缓慢升高，时均胆固醇水平在重复治疗后降低。长期血管造影、超声和CT研究已证实了冠状动脉狭窄的稳定或消退、冠状动脉直径扩大、斑块面积减少以及斑块钙化减少。长期结局研究已证实冠状动脉事件显著减少。

目标是将时均总胆固醇自基线减少>50%，LDL自基线减少>60%。可按照下列方式计算时均胆固醇： $C_{\text{mean}} = C_{\text{min}} + K(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})$ ，其中， $C_{\text{mean}}$ =时均胆固醇， $C_{\text{min}}$ =血浆分离置换后当即胆固醇水平， $K$ =反弹系数， $C_{\text{max}}$ =邻近治疗前的胆固醇水平。HM型和HT型FH的K值分别确定为0.65和0.71。为了达到这些目标，每次操作必须实现总胆固醇减少量>65%或者LDL减少量>70%。部分患者治疗标准示例如下。FDA标准是：(1)功能性HM，伴LDL水平>500 mg/dL(>13 mmol/L)；(2)功能性HT，无已知心血管疾病但LDL水平>300 mg/dL(>7.8 mmol/L)；(3)功能性HT，患有已知心血管疾病且LDL水平>160 mg/dL(>5.2 mmol/L)。国际FH管理专家组(西班牙)提出的适应症为：(1)HM型；(2)伴症状性冠状动脉疾病的HT型FH，其中尽管接受最大程度医疗管理但LDL仍>4.2 mmol/L(162 mg/dL)或减少量<40%。联邦德国医生和健康保险基金委员会的标准是：(1)HM型和(2)重度高胆固醇血症患者，其接受最高水平饮食和药物治疗超过1年，但未能充分地降低胆固醇。HEART-UK标准是：(1)HM型患者，接受药物治疗过程中，其LDL减少量<50%和/或LDL水平>9 mmol/L(348 mg/dL)；(2)HT型FH患者或有冠状动脉疾病进展客观证据的“不良家族史”以及尽管进行药物治疗但LDL水平仍>5.0 mmol/L(193 mg/dL)或减少量<40%；(3)进展性冠状动脉疾病，重度高胆固醇血症和脂蛋白(A)>60 mg/dL(>3.3 mmol/L)的患者，尽管进行药物治疗但LDL仍持续升高。妊娠期间，FH累及个体的LDL水平能上升到极高水平(1000 mg/dL[55 mmol/L])，而可能损害子宫胎盘灌注。有病例报道显示通过TPE治疗使得妊娠顺利



完成。

TPE虽然有效，但由于已经有选择性清除系统且能清除胆固醇更有效地，使得TPE使用并不常见。幼龄儿童中，由于选择性清除系统的体外容量太大，因而TPE可能是唯一选择。建议在6岁或7岁开始采用血浆分离置换法，以预防纯合子型FH患者可能发生主动脉瓣狭窄。

#### 技术说明

目前已有多个清除系统，它们降低胆固醇的能力和副作用都相当。请参阅引言附录部分关于不同LDL胆固醇选择性清除系统的说明。血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂禁用于接受吸附性LDL单采的患者。吸附柱的功能是作为激肽释放酶的界面。ACE抑制可防止激肽酶-II对缓激肽的降解，缓激肽浓度增加引起血管舒张和血压下降。一些LDL单采系统会导致维生素B12、转铁蛋白和铁蛋白被显著清除，导致贫血，患者需要补充维生素B12和铁离子。

治疗体积：LDL单采术：因装置而异；TPE：1~1.5 TPV

频率：按需调整，将时均LDL胆固醇减少≥60%，通常为每1~2周一次。

置换液：LDL单采术：不适用；TPE：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

一直持续治疗并进行调整。

#### 参考文献

\*截至2015年10月20日，在PubMed中采用MeSH检索词高胆固醇血症和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 局灶性节段性肾小球硬化症

发生率：	适应证	程序	建议	类别
FSGS：7/1,000,000	移植肾内复发	TPE	1B级	I
	自体肾激素耐受	LDL单采	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
移植肾内复发	0	3(48)	49(224)	15(17)
自体肾激素耐受	0	0	1(11)	4(4)

FSGS=局灶性节段性肾小球硬化症

#### 疾病描述

局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)是肾活检组织中发现的一种组织学改变，特征是邻近其他完好肾小球的一些肾小球发生局灶性硬化。存在几种FSGS组织学变异型(细胞性，塌陷性，肾小球尖端病变，肾门周性和其它)，各有不同的临床表现和治疗反应。约80%的FSGS病例是原发性的(特发性)。其他的FSGS的发生原因包括特定足细胞基因的突变、药源性和血流动力学适应性反应。特发性或原发性FSGS推测是由起源不详的一个血浆因子引起，该因子可导致滤过屏障损伤和/或肾小球通透性增加。肾脏移植中FSGS可能会复发的观察结果支持这一假设。尽管研究结果不一致，但支持通透因子suPAR(一种尿激酶的膜结合受体)以不同大小的多个片段存在循环系统中。患者绝大多数预计会在3~7年内发展为终末期肾病。多达40%的肾移植患者会经历移植肾内复发。特发性FSGS是造成移植后复发的最高风险。复发的其它风险因素包括年龄更小、先天性肾病病程短、既往移植复发史、肾移植前严重蛋白尿、自体双肾切除、种族和活体供者移植肾。FSGS复发可早在移植后几个小时内发生，也可能晚至移植后两年。移植肾内FSGS复发可通过组织学检查诊断，或者出现肾病范围内蛋白尿时即可诊断。当有FSGS病史的患者在肾移植后头10天内出现不太严重但却

持续的蛋白尿(>0.5 克/天), 也可怀疑为FSGS。如不进行治疗, 复发的FSGS会在数月之内导致永久性移植肾失功。移植肾失功的患者即使随后再次移植, 也有>80%的可能出现因复发性FSGS。

#### 日常管理/治疗

蛋白尿水平>3 g/天的原发性FSGS患者不能从TPE中受益, 而应该选择皮质类固醇治疗。对于继发性FSGS, 应该对基础疾病进行治疗。FSGS复发治疗的主要目标是完全或部分缓解蛋白尿, 并预防同种异体移植肾功能丧失。尽管使用TPE治疗自体双肾FSGS的结果令人失望, 但是复发性FSGS常常对TPE、高剂量皮质类固醇、其它免疫抑制剂和/或一种血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)或一种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的联合应用有反应。最近, 利妥昔单抗、注射用免疫球蛋白、霉酚酸酯和TPE被联合应用进行治疗。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

FSGS复发患者显示有一种“通透性因子”, 该因子可通过TPE清除, 其血浆浓度降低, 同时蛋白尿好转。移植前TPE或许能阻止或延缓高风险患者中的复发, 但此发现并不常见。更多情况下, 一旦诊断复发即可开始TPE治疗。控制蛋白尿(FSGS的替代指标)需要的治疗次数差异较大。Garcia等2006年用10次TPE加高剂量环孢霉素、霉酚酸酯和泼尼松治疗了9例儿童, 均在蛋白尿诊断后48小时内开始治疗。据报告, 和未接受TPE治疗的5例儿童中无病情缓解相比, 接受治疗的儿童中55%完全缓解, 12%部分缓解。研究表明, 既需要TPE, 也需要免疫抑制。Sener等2009年的报道显示, 4例成人患者用TPE和霉酚酸酯治疗9~15次后, 其移植后肾功能一直维持到34个月。Moroni等2010年在FSGS成人患者中开展的一项近期回顾性研究表明, 在治疗结束时, TPE和血管紧张素转换酶抑制剂使得80%患者的蛋白尿完全缓解或部分缓解。Tsagalis等的报道显示, 在接受TPE联合利妥昔单抗治疗的4例复发性FSGS患者中, 50%的患者达到完全缓解, 50%达到部分缓解。葡萄球菌A蛋白柱免疫吸附法联合TPE使得一些复发性FSGS患者的治疗达到部分成功。

#### 技术说明

可通过动静脉瘘或移植物肾创建静脉通路, 用于透析。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 白蛋白、血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

一种方法是开始时连续3天每日一次TPE, 后续2周内至少6次TPE。另一种报道的加强/维持TPE治疗方案如下: 第一个3周, 每周3次; 接下来3周, 每周2次; 之后每周1次, 直到第3个月; 然后每月2次, 直到第5个月; 最后每月1次, 直到第9个月, 合并使用免疫抑制治疗。接受TPE治疗的患者的蛋白尿常常逐渐减少, 而在诊断为FSGS复发且肾脏清除率降低的患者中肌酐也逐渐减少。是否逐渐减少应视不同病例而定, 并用蛋白尿严重程度指导决定。临床缓解的时间变动较大, 蛋白尿完全消失可能需要几周几个月。一些患者需要每周一次到每月一次长期TPE治疗, 以预防蛋白尿复发。尚无临床特征或实验室检查可用于预测TPE治疗的反应。但建议一诊断为复发性FSGS即开始TPE, 以阻止复发和维持肾功能。

#### 参考文献

\*截至2015年9月18日, 在PubMed中采用检索词FSGS、复发性FSGS、血浆分离和TPE检索已发表的英文期刊。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 移植物抗宿主病

发生率：同种异体HSCT：II-IV级；急性GVHD： 10%~60%，中-重度慢性GVHD：6%~80%	适应证	程序	建议	类别
	皮肤(慢性)	ECP	1B级	II
	非皮肤(慢性)	ECP	1B级	II
	皮肤(急性)	ECP	1C级	II
	非皮肤(急性)	ECP	1C级	II
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
慢性二线治疗	1(95)	3(101)	19(629)	NA
急性二线治疗	0	2(116)	13(189)	NA

GVHD=移植物抗宿主病

### 疾病描述

造血干细胞移植(HSCT)后发生的移植物抗宿主病(GVHD)可分为急性(aGVHD)、慢性(cGVHD)或重叠综合征。典型aGVHD通常发生在HSCT后≤100天内，表现为炎性组织损伤和坏死伴皮疹、胃肠(GI)道上皮细胞炎症和剥蚀伴胆管肝损伤和胆汁淤积性黄疸。移植后>100天后发生、复发或持续的“迟发性”aGVHD有典型的aGVHD表现，无cGVHD的诊断性临床和组织学特征。典型cGVHD会累及皮肤、胃肠道、肝、双肺、口咽、双眼、生殖道和/或肌肉骨骼系统，无aGVHD特征。“重叠综合征”是aGVHD和cGVHD特殊或诊断特征同时存在的情况。供体T细胞被宿主抗原提呈细胞(APCs)激活后导致T细胞介导和细胞因子介导的组织损伤，进而造成急性GVHD。慢性GVHD是由于同种反应性或自身反应性T细胞、B细胞、抗原提呈细胞和自然杀伤细胞(NK)失调引起受累组织纤维化、炎症、硬化和萎缩而造成的。已开发的详细临床评价和严重程度评分系统可对GVHD亚型进行系统分级。由于终末器官并发症和/或感染的影响，对治疗无反应的重度GVHD有高死亡或严重发病风险。

### 日常管理/治疗

II-IV级GVHD的治疗是使用皮质类固醇和钙调神经磷酸酶抑制剂。大约50%的患者不会完全缓解，可能会发展为cGVHD。其他的免疫抑制剂治疗和ECP是抢救性治疗。中-重度cGVHD可用皮质类固醇和/或其他全身性免疫抑制剂予以管理。类固醇难治性或依赖型广泛cGVHD的治疗包括其他的免疫抑制剂治疗和ECP。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

ECP治疗GVHD的效果显示是由离体处理的淋巴细胞触发的，这些淋巴细胞凋亡后能调节一些体内免疫应答(树突细胞分化增强；自体反应型B细胞下调；T辅助细胞亚群和淋巴细胞归巢抗原表现的改变；从促发炎症细胞因子产生转变为抗炎细胞因子产生；生成调节性T细胞)。据报道，类固醇难治性aGVHD的总缓解率范围为52%~100%；在皮肤、胃肠道和肝脏中的缓解率范围分别为66%~100%、40%~83%和27%~71%。完全缓解和生存期改善常常报道于aGVHD队列中；然而，对于ECP的研究结果并不优于类固醇难治性aGVHD替代抢救方法所报告的结果。大约30%~65%的类固醇依赖型cGVHD患者使用ECP治疗后得到改善，大部分患者达到部分缓解。一项研究发现，与亚型aGVHD患者相比，在重叠或典型cGVHD患者中观察到更优的疾病结局。两种不同的二线治疗或抢救治疗做比较，ECP组( $n=57$ )的生存率明显更高(HR 4.6,  $P=0.016$ )，皮肤和胃肠改善，相比细胞因子治疗组(inolimab或etanercept)( $n=41$ )(Jagasia 2013)。

ECP治疗cGVHD，皮肤的反应率为48%~100%，肝脏0~90%，口腔粘膜21%~90%。重要的是，出现了肾上腺素节约效应，甚至是在无器官功能改善的情况下，因此提高了患者生活质量。cGVHD患者达到最大缓解常常需要治疗2~6个月。在采用ECP治疗类固醇抵抗型皮肤cGVHD的单一随机对照临床试验中，观察到ECP联合GVHD抢救治疗组的第12周皮肤总评分相比单用抢救治疗组没有统计学显著差异。然而，非盲评价结果显示，ECP治疗组中40%的患者达到完全缓解和部分缓解，而非ECP治疗组仅为10%( $P<0.001$ )。使用光分离置换法的患者观察到更快速皮肤改善，从而能够更快地逐渐减少皮质类固醇用量。在来自这项研究的

交叉接受24周ECP治疗难治性疾病的29例对照组患者中，皮肤和真皮外组织客观缓解率分别为33%和70%。有许多ECP用于GVHD的临床实践指南和共识声明，这些指南和共识均认为ECP是治疗类固醇难治性cGVHD是一种明确的二线治疗选择，特别是当累及皮肤时。一些团体建议考虑将ECP作为GVHD相关的BOS的一线辅助治疗方法。在cGVHD中，据报道患者的反应率为51%(CR 14%，PR 20%，改善17%)。

#### 技术说明

ECP采用内联法(所有步骤在一个系统内完成)、离线系统(白细胞单采系统以获得MNC细胞，加上一个单独的光源系统)、和MINI ECP (人工从全血中收集MNC细胞，含一单独的光源系统)。肝素是内联系统的标准抗凝剂，离线系统则采用ACD，如患者血小板计数较低和/或有消化道出血，应禁用肝素。

治疗体积：MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得，但处理体积

频率：aGVHD：每周2-3次，减为每周

可根据患者的身高和HCT进行调整。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC。

2次和每2周2次；cGVHD：2个连续日(1个循环)，每1~2周

置换液：不适用

#### 持续时间和停用/操作次数

对于aGVHD，每周进行一个周期治疗直至疾病缓解，然后在中止治疗前逐渐减少到隔周一次。对于cGVHD，每周进行一个周期治疗(或如果仅仅治疗皮肤黏膜cGVHD，可考虑两周一次)，一直到疾病缓解或持续8~12周，然后逐渐减少到每2~4周一次，一直到获得最大缓解。

#### 参考文献

\*截至2015年10月3日，在PubMed中采用MeSH检索词移植物抗宿主病、GVHD、体外光化学疗法、ECP和光分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 桥本氏脑病：自身免疫性甲状腺炎相关的激素敏感性脑病

发生率：罕见	程序 TPE	建议 2C级	类别 II	
报告的患者数：<100	RCT 0	CT 0	CS 0	CR 14(15)

#### 疾病描述

桥本氏脑病(HE)是一种罕见的神经精神综合征，病因不明、伴出现抗甲状腺抗体水平升高的脑病，排除中枢神经系统感染、肿瘤或卒中等其他诊断。临床表现迥异，但有两个表现非常典型。第一是急性发作，症状类似于卒中、惊厥、和精神错乱。此外，患者也可出现抑郁、认知下降、肌阵挛、震颤和意识水平波动。平均发作年龄是40~50岁，像大多数自身免疫性疾病一样，女性更易受影响(4:1)。影像、EEG和CSF检查通常为非特异，但有助于排除其他原因的脑病。尽管患者的抗甲状腺抗体水平升高，但在诊断时大多数患者的甲状腺功能正常。最多见的抗甲状腺抗体是甲状腺过氧化酶抗体，其次是抗甲状腺球蛋白抗体。这些抗甲状腺抗体是否是桥本氏脑病的主要致病因素，目前尚存争议，因抗体的水平并不与疾病的临床症状或严重程度相关。但是，这些抗体的水平持续升高似乎预示着疾病复发、病程更长、对类固醇无反应、以及预后更差。

#### 日常管理/治疗

一线治疗是大剂量皮质类固醇。一项系统综述显示在大部分患者中类固醇激素都有效，87.6%的患者获得完全缓解。皮质类固醇治疗是如此重要，因此有人将桥本氏脑病重新命名为自身免疫性甲状腺炎相关的激

素敏感性脑病(SREAT)。常见的类固醇治疗方案包括IV甲基强的松龙(500~1000 mg/d)，口服强的松(1~2 mg/kg/d)，可单用或联合(先IV，后口服)，根据治疗反应在数周或数月内逐步减量。对于类固醇起始治疗无效或出现复发，采用的二级治疗效果不一。在有些病例报道中，IVIG被成功用于治疗类固醇无反应的患者。在激素冲击治疗后给予咪唑嘌呤醇或环磷酰胺也有效。利妥昔单抗被用于减少桥本氏脑病中的病情骤变。大部分患者中，免疫抑制治疗后抗体水平下降，临床症状也相应得到改善。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

尽管发病机制不明，自身免疫被认为起一定作用。用类固醇和IVIG等免疫抑制剂后临床起效，间接地证明了自身抗体参与发病，应用血浆置换也有合理性。在迄今已发表的病例报道中，TPE被用于成人和青少年对类固醇治疗无效的患者。没有报道能证明TPE能清除抗甲状腺抗体，不过患者大都获得了全身症状的改善。

#### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

在病例报道中，程序3~9次，最常见使用5次。

#### 参考文献

\*截至2015年11月23日，在PubMed中采用MeSH检索词桥本氏脑病、血浆单采术、血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### HELLP综合征

发生率：0.2%~0.8%所有孕妇，11%~35%有先兆子痫的孕妇	适应证	程序	建议	类别
	产后	TPE	2C级	III
报告的患者数*：100~300	产前	TPE	2C级	IV
	RCT	CT	CS	CR
	0	1(29)	6(79)	9(10)

#### 疾病描述

HELLP(溶血、肝酶升高、血小板减少)综合征是一种围产期血栓性微血管病变，特征是出现溶血、血小板减少和肝功能异常。通常出现在孕期，但有1/4的在分娩后。在70%~80%的病例中，HELLP综合征伴随着先兆子痫，也可无高血压或蛋白尿。重症患者可能出现DIC和多器官功能衰竭。其他疾病可能会有类似临床特征，包括免疫性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、抗磷脂综合征、狼疮、妊娠急性脂肪肝，以及由重症低血容量性休克、脓毒血症和镰状细胞危像引起的HELLP样症状。与血栓性血小板减少性紫癜不同，HELLP患者中的ADAMST-13水平通常比较低，但仍可测(20%~50%)。发病仍未被完全阐明，目前认为可能是内皮功能异常和炎症反应，导致血栓性微血管病变。疾病的诊断是根据出现血栓性微血管病症状(如LDH水平增高，间接胆红素增高和外周血涂片出现裂红细胞)、血小板减少、及肝酶升高。患过HELLP综合征的妇女在下次妊娠时复发的风险较高(14%~24%)。

### 日常管理/治疗

HELLP明确的治疗是及时实施剖腹产，延长孕期可能导致母婴的死亡率升高。早产儿可用类固醇促进胎儿肺功能成熟，有些医疗中心常规使用大剂量的类固醇，但这一做法依旧有争议，因为最近一项Cochrane荟萃分析表明这对产妇的发病率或围产期死亡率并无益处。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

据推测TPE可清除血液中蛋白结合的血小板凝集和从激活的血小板及内皮细胞中释放的促凝因子。多个病例报道、病例系列和一项回顾对照性试验已显示了TPE有益于产后HELLP的治疗，血小板计数显著改善，血清中LDH和天冬氨酸转氨酶水平下降。患者如在产后48~72小时后症状无改善，即采用TPE。尽管TPE看似对重症产后病例有利，许多研究并未检测ADAMTS-13水平，因此可能纳入了TTP患者。TPE是TTP的首要治疗手段，一旦临床疑似TTP就应及早开始治疗(请参见TTP资料单)。一项小型的研究利用ADAMTS-13水平将TTP患者从HELLP中排除，发现4例未接受TPE的重症HELLP患者，在大剂量类固醇治疗后病情恢复(Pourrat, 2013)。产前HELLP不考虑TPE，因为会延迟分娩。

### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：如分娩后48~72小时后无改善，每日一次

置换液：血浆

### 持续时间和停用/操作次数

TPE治疗产后HELLP，通常到血小板计数恢复到 $>100 \times 10^9/L$ 或LDH水平恢复正常。

### 参考文献

\*截至2015年11月3日，在PubMed中采用MeSH检索词HELLP，妊娠，肝脏疾病，血浆置换和血浆分离性单采检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## ABO血型不合造血干细胞移植

发生率：20%~50%的同种异体供者移植	适应证	程序	建议	类别
	主要ABO血型不合HPC(M)	TPE	1B级	II
	主要ABO血型不合HPC(A)	TPE	2B级	II
	次要ABO血型不合HPC(A)	RBC置换	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
主要ABO血型不合	0	0	5(491)	NA
次要ABO血型不合	0	0	3(40)	0

### 疾病描述

主要ABO血型不合是指受者体内存在抗供者A和/或B血型抗原的天然抗体(同种凝集素)，可能引起移植造血祖细胞(HPC)制品中的红细胞出现急性溶血。通过血浆分离置换收集的HPC [HPC(A)]含有少量的红细胞(血细胞比容的2%~5%)，红细胞的总容量 $<20 \text{ mL}$ ，因此急性溶血征象/症状不常见。相比之下，骨髓HPC [HPC(M)]含有25%~35%的红细胞，当受者的同种凝集素滴度(IgG或IgM) $>16$ 时，急性溶血反应是一个主要的隐患。输入脐带血后出现急性溶血反应比较罕见，取自脐带血的冷冻HPC通常在低温贮藏前或解冻后需清洗以去除过多的红细胞，这个过程中也会将溶血产物清除，在此情况下少有急性溶血发生。在移植发生主要ABO血型不合后，达20%~30%的病例中红细胞植入可能延迟，而一些患者由于同种凝集素持续存在(破坏供

者红细胞前体)而发展为PRCA(请参见PRCA资料单)。移植前同种凝集素的滴度并非移植延迟或PRCA形成的预测因素。

在次要ABO血型不合中, HPC供者中的血浆存在抗受者A和/或B型抗原的抗体。如果供者同种凝集素滴度高(即>128)以及输注的血浆量超过200 mL(成年受者), 这些HPC可能引起受者红细胞发生急性溶血。另一次要ABO血型不合的临床风险为出现迟发性潜在致死性重度同种免疫性溶血, 通常发生在HPC输注后7~10天。过客淋巴细胞综合征(PLS)是由供者B淋巴细胞针对宿主A或B型抗原产生抗体应答引起的。

#### 日常管理/治疗

在主要血型不合中, 可通过清除HPC中的红细胞或者通过降低受者同种凝集素滴度来避免急性溶血。根据机构指南确定红细胞清除量(可能减少HPC), 通常将新鲜供者红细胞的总输注量限制到10~40 mL。患者大多通过TPE减少受者同种凝集素, 还可通过免疫吸附。在一些欧洲研究中心, 通过缓慢输注供者型的红细胞吸附体内抗体, 可减少受者同种凝集素的水平。

在供者同种凝集素滴度>128和HPC血浆量>200 mL的次要血型不合移植中, 减少血浆以预防受者发生红细胞溶血。血浆的减少并不会降低HPC中B淋巴细胞的含量, 也不会减少PLS的发生率。PLS不可预测, 因此希望通过积极的输血支持或使用O型红细胞进行RBC置换来管理, 以减少供者不相容RBC的体积。PLS曾偶尔利用TPE进行治疗, 以快速降低患者体内的同种凝集素滴度。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

对于主要血型不合移植, 在输入HPA前通过TPE减少受者的同种凝集素水平, 相当于减少HPC中的红细胞。

对于次要ABO血型不合移植, 预防性红细胞置换可有效减少宿主红细胞的数量。已发表报道表明移植前宿主残留红细胞量为35%或更低可显著减轻高风险患者发生的迟发性溶血。但一项小型的研究并未证明, 如果是在HPC输入4天后进行RBC置换, RBC置换在减少溶血反应方面有任何益处。

#### 技术说明

在输注主要ABO血型不合HPC前应进行TPE, 使用与供者和受者均相合的白蛋白或血浆加白蛋白作为置换液。自动红细胞置换使用O型红细胞替换患者自身1~1.5倍红细胞容量, 宿主残留红细胞保持在35%。

治疗体积: TPE: 1~1.5 TPV; 红细胞置换: 1~1.5倍红细胞容量

频率: 每日; 红细胞置换: 一次性

置换液: TPE: 白蛋白; 与供者和受者ABO血型相合的血浆; 红细胞置换: O型红细胞

#### 持续时间和停用/操作次数

对于主要血型不合, 推荐的TPE安全性终点为在HPC移植前立即将受者的IgM或IgG抗体滴度降低至 $\leq 16$ , 如果出现红细胞恢复延迟或PRCA, 可进行TPE。

#### 参考文献

\*截至2015年9月1日, 在PubMed中采用MeSH关键词ABO血型不合及干细胞和骨髓移植、血浆分离、血浆置换、PRCA、红细胞置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 造血干细胞移植, HLA脱敏

发生率: DSA* 3%~24%异基因HSCT	程序		建议	类别
	TPE		2C级	III
报告的患者数*: <100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2(13)	7(11)

\*供体特异性抗体(HLA)

### 疾病描述

造血干细胞移植(HSCT)目前是为许多疾病的重要治疗手段, 包括但不仅限于恶性血液系统疾病。HLA配型对HSCT至关重要, 但HLA相同的亲属供体仅占异体移植的三分之一。因此, 越来越多地使用其它来源的干细胞, 包括从脐带血或从HLA单倍体相合的亲属。在这些类型的移植中, HLA配型不合程度不一, 在单倍体相同的移植中最高。许多移植候选者, 尤其是一胎多子的妇女, 是HLA同种致敏的, 文献报道中HLA供体特异性抗体(DSA)的比例范围从3%至24%。越来越多HSCT人体和动物实验结果显示, 有HLA DSA的受体其移植物失功率更高。

### 日常管理/治疗

当前的治疗策略旨在发现和鉴定受体体内的HLA抗体, 以避免选择有同源抗原的供者。如上所述, 不是所有的受体都能寻求到抗原匹配的供体。根据最近众多的发现, 有HLA供体特异性抗体的移植预后更差, 多个研究小组使用TPE、IA、IVIG、利妥昔单抗和硼替佐米等清除患者体内升高的HLA抗体。使用TPE/IA的报道不多(<30), 相对最大的一项研究(Gladstone, 2013)在9例患者中使用了包含他克莫司、霉酚酸酯、TPE和IVIG的综合方案, 模仿的是在不相容肾移植中的常用的脱敏方案。在一项病例报道中, 输入HSCT供体(有DSA同源HLA I类抗原)的血小板, 加上利妥昔单抗, 结果发现DSA水平降低, 移植获得成功, 此方法仍需进一步的研究。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

清除或减少供体特异性抗体可改善移植结局。仅有的几项病例/病例系列采用脱敏治疗(主要使用TPE, 外加IVIG、利妥昔单抗或硼替佐米), 在充分脱敏后, 大部分脱敏患者都移植成功。长期的嵌合状态可能会引起B细胞和T细胞耐受, 这反过来可导致持续的HLA供体特异性抗体水平下降, 促进移植物的长期存活。最大的一项关于脱敏的病例系列(Gladstone, 2013), 研究含HLA供体特异性抗体的HSCT候选者, 脱敏方案包括隔日单次TPE, 随后给予小剂量(100 mg/kg)CMV高免疫IVIG, 脱敏治疗还包括他克莫司和霉酚酸酯, 在脱敏3~5个月前给予硼替佐米。采用这一方案, 所有接受治疗的9例患者, DSA水平下降(平均降低68.1%), 8/9患者的DSA水平低于通常流式细胞仪检测阳性的水平, 这8例患者进行了HSCT, 且移植成功。尽管还不清楚这100%的移植成功率是否归功于脱敏方案, 而相比之下, 通常情况下此类患者的移植失败率高达75%。仍需更大型的研究来明确这些脱敏方案对DSA阳性异体HSCT移植的影响。

### 技术说明

治疗体积: 1 TPV

频率: 隔日一次

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

根据流式细胞法或流式细胞术补体依赖淋巴细胞交叉配型法检测的DSA水平, 从而估计需要的TPE次数。在最大的病例系列研究(Gladstone, 2013)中, TPE不在移植前适应期间或与移植后使用了环磷酰胺的患者中使用, 而是在预适应前移植前一天给予额外一次治疗。流式细胞术配型阳性的患者接受4~5次治疗, 补体依赖淋巴细胞交叉配型法阳性的患者接受额外的治疗。此外, DSA反弹的患者可能需要在移植后阶段接



受更多的TPE治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年1月6日，在PubMed中采用MeSH关键词造血干细胞移植，脱敏，造血干细胞HLA抗体检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症；噬血细胞综合征；巨噬细胞活化综合征

发生率：1/800,000/年(儿童：1/1,000,000/年)	程序	建议	类别
	TPE	Grade 2C	III
报告的患者数：<100	RCT	CS	CR
	0	2(8)	4(4)

#### 疾病描述

嗜血细胞综合征(HS)或噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)是一种免疫介导的致命性疾病，因NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞功能异常所致，可能是原发性(遗传性，家族性噬血细胞综合征[FHLH])，或继发性，在病毒(EBV, CMV, H1N1, H5N1, 细小病毒B19, 流感病毒)、细菌(结核杆菌，立克次体，葡萄球菌，大肠杆菌)、或真菌和寄生虫(组织浆菌，疟原虫，弓形体，肺孢子虫)等感染后，以及肿瘤、疫苗、外科手术、妊娠或自身免疫性疾病(巨噬细胞活化综合征[MAS])。这导致细胞因子急性升高，进而触发严重的炎症反应，出现重度脓毒血症样的表现。这种严重炎症反应可引起致命症状的出现，如DIC、器官衰竭、全血细胞减少、全身炎症反应综合征，如不接受治疗，患者常在数周内死亡。如患者出现不明原因的连续高热、累及多个器官时，应考虑该病的可能。实验室检查和临床发现对HS的诊断并非为特异性，因此广泛采用了国际组织细胞协会的诊断指南。根据指南，HLH必须至少满足以下标准中的5种：(1)发热；(2)脾肿大；(3)血细胞减少；(4)高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症；(5)淋巴细胞浸润，或骨髓、脾、淋巴结或肝脏中噬红细胞作用；(6)NK细胞活性低或缺失；(7)高铁血红蛋白血症；(8)可溶性白细胞介素2受体水平升高。分子生物学诊断符合FHLH的有PRF1、UNC13D、STXBP1、RAB27A、STX11、SH2D1A或XIAP等HLH相关的基因突变。

#### 日常管理/治疗

HS需参照其病危患者的治疗标准给予支持性重症监护，去除诱因(类似于在HSCT后EBV相关的HS中清除利妥昔单抗)，抑制免疫性反应和细胞增生，或同时使用免疫抑制和细胞毒性药物(环孢菌素，肾上腺皮质激素，依托泊苷，IVIG，阿仑单抗)。对于儿童FHLH患者，在用肾上腺皮质激素免疫治疗后，HSCT是一个有效的治疗选择。尚无RCT研究根据各种致病原因何种治疗最佳。仅有一项回顾性试验显示，采用肾上腺皮质激素和IVIG单用，和/或联合依托泊苷、环孢菌素、和阿仑单抗，治疗继发性HS反应良好。在DIC、血小板减少症引起的出血和感染等病危情况下，血浆、重组人凝血因子FVII和细胞因子(G-CSF)被广泛使用。体外透析滤过和TPE也有助于支持和稳定器官功能。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

采用TPE主要是由于器官衰竭，尤其是肝衰竭，或是抑制高炎症反应综合征，清除过多的细胞因子和凝血障碍。在大型对照试验中，并不支持使用TPE。在一项针对儿童的临床试验中，23例高铁血症和继发性HLH/脓毒血症/MODS/MAS患病儿童被纳入，每位患者器官衰竭的中值是5个。这项研究证明使用TPE和甲基泼尼松龙或IVIG治疗( $n=17$ , 存活率100%)，改善了患者预后，优于TPE和地塞米松和/或环孢菌素和/或依托泊苷( $n=6$ , 存活率50%)( $P=0.02$ )。最近一项综述(Ramos-Casels, 2014)汇总了成人HS的临床病例报道和病例

系列, 显示在有癌症、感染、自身免疫性疾病的患者, 使用TPE后, 存活率高达77%(20/26, 其中肿瘤患者9/10, 自身免疫性疾病6/8, 感染5/7, 先天性0/1)。在一例TTP患者中, TPE被怀疑导致了HLH恶化。TPE已显示出良好的疗效, 仍有待进一步的随机对照临床试验证实。

### 技术说明

对于滤过系统和离心系统, 不清楚哪种技术更具优势。

治疗体积: 1~1.5~2 TPV

频率: 每日一次, 根据后续治疗目标来定

置换液: 白蛋白, 血浆

### 持续时间和停用/操作次数

对于使用的程序, 尚无明确的说明规范。应根据重症监护的实践和出现的并发症给予TPE治疗。

### 参考文献

\*截至2015年11月23日, 在PubMed中采用MeSH检索词淋巴细胞组织增生症, 血浆置换, 单采术, 家族性噬血细胞综合征检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 过敏性紫癜

发生率: 13.5~22.1/100,000, 1%发展为PRGN	适应证	程序	建议	类别
	新月体	TPE	2C级	III
	重度肾外临床表现	TPE	2C级	III
报告的患者数*: <100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	8(65)	17(20)

RPGN=急进性肾小球肾炎

### 疾病描述

过敏性紫癜(HSP)为童年最常见的全身性血管炎, 95%的病例发生在儿童。不同于大多其它类型的血管炎, HSP是一种自限性疾病, 尤其在儿童中。其表现为关节痛/关节炎、腹痛、肾脏疾病、以及无血小板减少症或凝血障碍时可触及性紫癜。其特点为发生在上呼吸道感染之后。HSP发病率最高的是白人, 而非裔美国人的发病率最低。HSP为一种全身性小血管炎, 特征为含IgA的免疫复合物在组织内沉积。所有患者均可出现可触及的紫癜。在皮肤中, 这些沉积物导致皮下出血及小血管坏死性血管炎, 从而产生紫癜。四分之一至一半的病例累及肾脏, 其中IgA沉积在肾小球系膜内, 其病变包括肾小球系膜增生和新月体生成以及PRGN(参见附录关于免疫复合物RPGN的情况说明书)。针对肾小球系膜抗原的IgG自身抗体在发病机制中也发挥作用。在其它器官中, 坏死性血管炎导致器官功能障碍或出血。在一项大型成人病例系列中, 60%的病例中血清IgA水平升高。尽管如此, IgA或其抗体在疾病发病机制中的确切作用尚不清楚。

在成人中, 临床表现更严重且结局更差。如果肾活检显示间质纤维化和肾小球硬化, 患者预后较差。15年内ESRD报告在15%~30%之间, 另一些病例进展为IV期慢性肾脏疾病。一小部分患者会出现显著肾外功能失调, 包括脑炎或重度胃肠道出血。

### 日常管理/治疗

治疗主要是支持治疗, 包括水化、休息和疼痛控制。在存在重度肾脏受累(即新月体性肾小球肾炎)或重度血管炎症状的患者中, 治疗还包括皮质类固醇伴或不伴免疫抑制剂, 例如环磷酰胺、硫唑嘌呤、或环孢素和IVIG。如果出现ESRD, 可能必须进行肾移植。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可清除含IgA的免疫复合物或IgG自身抗体。TPE治疗某些类型PRGN的早期积极经验致使TPE用于治疗HSP(当疾病进展为新月体性肾小球肾炎时)。此外,由于TPE用于治疗其它类型血管炎的严重后遗症也将其用于治疗HSP中的重度胃肠道或皮肤临床表现及脑炎。

有限但令人振奋的数据表明, TPE可能使病情严重的患者获益。7项病例报告和8项病例系列(共67例患者)采用TPE治疗HSP背景下的PRGN, 其中27例患者未同时接受免疫抑制治疗。在这些仅进行TPE的患者中, 21例的肾脏疾病完全缓解, 2例有持续性血尿, 1例有持续性蛋白尿, 2例进展为ESRD。剩余1例成人患者在进行TPE后肾脏疾病缓解, 但是停止TPE后复发。之后患者在接受TPE和环磷酰胺治疗后肾脏疾病完全缓解。在40例使用TPE和皮质类固醇和/或免疫抑制剂治疗的患者中, 均报告肾脏疾病缓解。在一个病例系列中, 1例患有HSP和肾功能减退(无新月体)的患者接受TPE治疗, 此患者对TPE无反应。

5例病例报告中TPE用于HSP中重度胃肠道受累的治疗(对皮质类固醇和免疫抑制剂无反应)。胃肠道受累包括胃肠道出血、长期性肠梗阻、或无法控制的疼痛。在这些报告中, 进行1~4次TPE之后出血、肠梗阻或疼痛缓解。在1例病例中, 完成TPE后6小时内疼痛好转, 但随后复发。该患者共进行了9次TPE, 每次TPE完成后疼痛均缓解, 末次TPE后未再复发。

3例病例报告和一个病例系列(共6例患者)检查了TPE用于治疗脑炎。在完成一次至两次TPE后, 报告患者的神经症状(包括癫痫发作、昏迷和视野障碍)缓解。

### 技术说明

置换液根据临床表现而不同, 如脑炎出现颅内出血或胃肠道出血时, 置换终末部分应含有血浆。DFPP也被用于治疗1例HSP患者的RPGN, 治疗后患者肾脏疾病缓解。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 21天内4~11次

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

在出现脑炎和重度胃肠道临床表现时, 疗程为每日1至6次TPE, 直至症状缓解才可停止TPE。治疗RPGN时的疗程更长, 直至肾功能改善(通过测定肌酐)才可停止治疗。

### 参考文献

\*截至2015年8月31日, 在PubMed中采用MeSH关键词血浆置换或血浆分离和过敏性紫癜检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。该份情况说明书包括已发表报告的总结摘要, 并在确定推荐等级和类别时对这些内容加以考虑。

## 肝素诱导性血小板减少症血栓形成

发生率: 0.2%~5%的患者暴露于肝素	适应证	程序	建议	类别
	在CPB前	TPE	2C级	III
	血栓症	TPE	2C级	III
报告的患者数*: <100	RCT	CT	CS	CR
在CPB前	0	0	1(11)	5(6)
血栓症	0	0	2(48)	6(6)

CPB=心肺转流术

## 疾病描述

在接受肝素治疗的患者中，肝素诱导性血小板减少症和血栓症是发病率和死亡率的主要原因。尽管有新近肝素使用史(通常为之前100天内)的个体可迅速出现血小板减少症(24小时内)，HIT引起的血小板减少症通常在免疫暴露5~10天内发生。肝素复合物特异性抗体或血小板第4因子(PF4)是HIT的标志。迟发性HIT，即HIT在停用肝素后开始或恶化，常因血栓症而被发现，伴有更频繁的弥漫性血管内凝血，微血管血栓的风险更高。最近还发现另外一种严重类型的HIT，即自发性HIT，出现血小板减少和血栓，免疫测定血液中抗PF4和肝素都强阳性，血小板活化，但患者之前数周并无肝素暴露的历史。

## 日常管理/治疗

在识别出HIT的可能病例后，应停用所有肝素。由于停用肝素后仍存在发生血栓症的风险，所有确诊或高度怀疑为HIT的患者应改用另一种药物进行抗凝治疗，通常为直接凝血酶抑制剂(DTI)、磺达肝癸(未按说明书用药)，或达那肝素(未按说明书用药)。在以下两种情况下HIT管理尤为困难：(1) 虽然应用非肝素抗凝剂进行最优管理，但血栓症仍恶化或新发血栓症伴有威胁生命或肢体的并发症；以及(2) 需紧急进行体外循环心脏手术(CPB)的患者存在持久性血小板激活的HIT抗体。CPB使用的标准抗凝剂为UFH，在此情况下一直长久使用，其半衰期较短且迅速可逆；如患者存在急性或亚急性持久性血小板激活HIT抗体，即使未出现血小板减少症，也禁用肝素。对于这种情况，共识指南建议使用比伐芦定，而不是其他非肝素抗凝剂和肝素加抗血小板药物。CPB期间使用DTI的主要问题是重度出血。

## 治疗性血液成分单采的理论依据

在CPB背景下，如患者有既往HIT病史但未检测出HIT抗体，CPB期间短时应用UFH通常可良好耐受。如患者在急性或亚急性HIT期间需行紧急手术，或患者存在持久性HIT抗体，在CPB期间使用术前TPE优于基于UFH的CPB，可作为DTI的替代疗法。在CPB术前使用TPE的大型回顾性病例系列中，单独TPE治疗使6/9例患者的HIT抗体滴度(通过PF4聚乙烯磺酸酶联免疫吸附(ELISA)测定)降低至阴性(<0.4 OD)，另3例患者的抗体滴度则显著下降(降低48%~78%)。9例患者中无1例患者在CPB(使用UFH)后出现临床HIT；1例患者出现足部缺血，但认为与HIT无关。TPE也曾用于HIT患者中发生的威胁生命或肢体的新发或进行性血栓症。在HIT患者(存在血栓症)中开展的TPE大型研究比较了三个患者实验组：(a)未接受TPE治疗的患者组( $n=16$ )；(b)在血小板减少症发生4天内接受TPE治疗的患者组(早期治疗组， $n=21$ )；以及(c)在发病4天后或更迟以后接受TPE治疗的患者组(较晚治疗组， $n=7$ )。一些患者通过PF4肝素ELISA中光学密度定量测定了HIT抗体水平降低情况，另一些患者则通过肝素诱导性血小板聚集(HIPA)试验测定了HIT抗体水平降低情况。TPE治疗治疗后超过75%的患者HIPA检测为阴性。早期治疗组、较晚治疗组和对照组30天死亡率分别为4.8%、57%和32%。早期治疗组和对照组间血小板恢复时间、血栓性事件发生率以及住院时长相似，而较晚治疗组中的这些参数较高。

## 技术说明

新近研究研究表明，在TPE治疗后，血小板活化HIT相关抗体水平快速下降(血清素释放试验)，即使是HIT免疫方法检测到已经出现了反应性抗体(Warkentin, 2015)。血小板活化法被认为可以检测临床相关的抗体，因此可能更有助于指导HIT患者接受TPE治疗。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白、血浆

## 持续时间和停用/操作次数

在CPB背景下，在术前使用TPE直至HIT抗体滴度呈阴性(采用检测法)。推荐使用一种血小板激活方法来指导治疗。在血栓症背景下，进行的操作次数不一致(1~5)，需根据临床疗效(即，血栓症相关组织缺血消退)

和开展TPE后HIT抗体水平降低情况。

### 参考文献

\*截至2015年9月1日，在PubMed中采用MeSH检索词肝素诱导性血小板减少症/血栓症、血浆置换、血浆分离和心肺转流术检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 遗传性血色病

发生率：1.4/100,000/年	程序 红细胞单采		建议 1B级	类别 I
报告的患者数*：100~300	RCT 2(100)	CT 2(98)	CS 13(122)	CR 1(1)

### 疾病描述

遗传性血色病包括多种可导致肝、心脏、胰腺和其他器官内铁沉积的遗传性疾病。该基因突变也被称为C282Y突变，占>90%的病例(以及几乎所有北欧血统白人病例)，为染色体6p21上HFE基因纯合性单个错义突变，导致氨基酸282上的半胱氨酸由缬氨酸替代，即1型遗传性血色病。白人中1型遗传性血色病的患病率约为1:200。HFE基因异常可导致肠上皮深层隐窝细胞出现铁感知障碍，因此尽管机体内大量贮存铁，但该种细胞仍无法适当地摄取铁。其他编码铁调素调节蛋白(HFE2, IIA型)、铁调素(HAMP, IIB型)、转铁蛋白受体(TFR2, III型)或膜铁转运蛋白(SLC40A1, IV型)的基因突变在极少数患有非HFE遗传学色素病。在遗传学血色病中，铁沉积可最终导致肝衰竭(肝硬化、肝细胞癌)、糖尿病、垂体功能减退症、关节病、心肌病和皮肤色素沉着。血清转铁蛋白饱和度持续≥45%和/或原因不明的血清铁蛋白≥300 ng/mL(男性)或≥200 ng/mL(绝经前妇女)提示血色病诊断。该疾病的临床外显率不同，仅70%的纯合子出现临床表现，仅10%出现终末器官并发症，0.04%出现全部并发症。

### 日常管理/治疗

由于遗传性血色病为铁超负荷疾病，因此通过治疗性放血清铁为主要治疗方法，即可清除过多的铁离子，同时增加红细胞的生成以消耗存储铁。在血清铁蛋白升高甚至未出现终末器官损害症状或体征时即建议进行放血治疗。通常在不引起贫血的情况下每周或每两周清除1个单位的全血，直至血清铁蛋白<50 ng/mL。存在血色素沉着病组织并发症的患者铁蛋白>1000 ng/mL，铁过量常高于20 g。因此，如每次放血清除250 mg铁，达到治疗性铁减少则需要两年。之后每年放血2~4次通常足以将铁蛋白维持在≤50 ng/mL。在治疗前几周内不适、无力、易疲劳和肝转氨酶升高等症状通常出现改善，但在最终改善(如存在)前关节症状在初始治疗时可能出现恶化。放血治疗可能会缓解心肌病和心脏心律不齐，但胰岛素依赖性糖尿病一般无法缓解。虽然进行铁减少治疗，但肝细胞癌风险与肝硬化及其持续时间明显相关。对于禁用放血疗法的患者，可采用铁螯合法作为替代治疗，但其花费较高且存在副作用。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

一项RCT(Rombout-Sestrienkova, 2012)在38例新诊断为HFE遗传性血色病的患者中比较了红细胞单采(每两周一次，清除350~800 mL红细胞，操作后Hct最低≥30%)和放血法(每周一次，清除500 mL血液)。与单次放血操作相比，每次红细胞提取操作可清除超过两倍的红细胞量和约2倍以上的铁，并且未诱发病状性贫血。红细胞单采治疗组患者达到铁蛋白≤50 ng/mL所需的平均操作次数和治疗时间分别为9次和20周，而放血治疗组则分别需要27次和34周( $P<0.001$ ,  $P<0.002$ )。两种结局存在统计学显著差异，证明红细胞单采优于放血法。

两组治疗总花费无显著差异,发生的不良事件也无差异(由于放血访视造成患者劳动生产率显著下降,因此可抵消红细胞单采较高的费用)。第二项RCT(Sundic, 2014)纳入30例患者,每两周单采一次(400 ml),另32例患者放血治疗每周一次(450 ml)。两者铁蛋白恢复至正常(50 ng/mL)的时间一样,但单采治疗的费用是其三倍。一项对照试验采用另一种单采方法清除300~550 ml的红细胞,患者Hct>37%,体重>50 kg,年龄在18~65岁,每次操作可使得铁平均减少405 mg。因此,快速降低铁蛋白和铁存储的成本和能力取决于每次单采减少红细胞的能力,而这又与单采技术和患者体重身高相关。

### 技术说明

治疗的体积和操作前的Hct因患者身高、体重和性别而异,操作前血红蛋白应 $\geq 12$  mg/dL或Hct $\geq 34\%$ 。每次操作需间隔3周,尤其是女性,应避免操作后Hct $< 30\%$ 。每次操作清除的实际红细胞量(VR)计算如下:

$$VR = [(起始HCT - 目标HCT) \div 79] \times [血容量(mL/kg) \times 体重(kg)].$$

治疗体积:红细胞单采清除800 mL红细胞

频率:每2~3周一次,保持操作前Hct $\geq 30\%$ ~36%和操作后Hct $\geq 30\%$

置换液:用生理盐水置换至少1/3~1/2清除的红细胞

### 持续时间和停用/操作次数

每2~3周(或在可耐受范围内)进行红细胞单采,直至血清铁蛋白 $< 50$  ng/mL。维持治疗可采用间歇性放血法或红细胞单采。

### 参考文献

\*截至2015年9月15日,在PubMed中采用MeSH检索词血色素沉着病和血浆分离置换法检索已发表的英文杂志。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 白细胞增多

发生率: AML: WBC $> 100 \times 10^9/L$ : 成人5%~18%, 儿童12%~18%; ALL: WBC $> 400 \times 10^9/L$ : $\leq 3\%$	适应证	程序	建议	类别
	白细胞淤滞	白细胞单采	1B级	I
	预防或继发	白细胞单采	2C级	III
报告的患者数*: $> 300$	RCT	CT	CS	CR
AML	0	6(437)	16(473)	14(16)
ALL	0	3(366)	6(57)	2(2)

ALL=急性淋巴细胞白血病; AML=急性髓性白血病

### 疾病描述

白细胞增多定义为循环白细胞(WBC)或白系母细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 。白细胞增多伴急性髓性白血病(AML)(WBC $> 100 \times 10^9/L$ )和急性淋巴细胞白血病(ALL)(WBC $> 400 \times 10^9/L$ )可能与肿瘤溶解综合征(TLS)、弥散性血管内凝血病(DIC)、白细胞淤滞及预后差有关。在AML中,白细胞增多经常与AML FAB分型M4和M5相关(骨髓原始细胞数 $< 50 \times 10^9/L$ )。白细胞淤滞指由微血管白细胞聚集、血液高粘滞度、组织缺血、梗死和出血引起的终末器官并发症。白细胞淤滞的发病机制与细胞刚性、大小、流变特性及细胞粘附相互作用有关。与淋巴母细胞相比,髓性母细胞较大,但变形性较差,其细胞因子产物更容易激活炎症反应和内皮细胞粘附分子表达。中枢神经系统(CNS)表现包括意识模糊、嗜睡、头晕、头痛、谵妄、昏迷及脑实质出血。肺部并发症包括血氧不足、弥漫性肺泡出血(DAH)以及呼吸衰竭。已建立白细胞淤滞临床分级量表,最高风险与重度肺脏、神经系统和其他终末器官表现及M4/M5 AML亚型有关。其他白血病极少出现白细胞淤滞并发症,但慢性粒单核细胞白血病以及WBC计数 $> 100 \times 10^9/L$ 伴高LDH时可发生此类并发症。慢性髓细胞白血病慢性期

可发生阴茎异常勃起，提示WBC计数 $>500 \times 10^9/L$ 。

### 日常管理/治疗

针对AML或ALL中白细胞增多，明确的治疗包括诱导化疗和积极的支持治疗。羟基脲和/或阿糖胞苷是针对AML有效的细胞减少药物。为治疗全身性的白细胞增多，要求快速减少细胞。AML中白细胞增多导致2~3倍的早期死亡率，与积极化疗和仅用支持性治疗相比，通过白细胞单采快速降低白细胞具有相对的优势，但原因仍不清楚。

白细胞单采已被用于治疗急性早幼粒性白血病(APL)/FAB分型M3型患者，但与接受诱导化疗的患者相比对预后并无改善。一项研究发现白细胞单采治疗APL可能会触发“致命性的后果”，促使患者早期死亡(Vahdat, 1994)。在APL患者的诱导缓解期，因大出血风险高，通常应避免使用中心静脉导管和有创性操作。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

通过白细胞单采快速地降低血管内的白细胞负担，可改善组织灌注，如肺通气功能和中枢神经系统症状快速恢复。尽管白细胞单采能比化疗更快地减少白细胞，有些研究报道了更高的早期死亡率。这可能部分原因是由于接受白细胞单采的患者本身死亡风险更高。可能无法观察到临床改善，尤其是患者出现严重终末器官损伤或大出血。

关于AML伴白细胞增多的多项队列回顾性研究表明，预防性白细胞单采(无症状)可降低患者早期死亡率(接受治疗时 $\leq 3$ 周)；但对晚期死亡率和总生存期或长期生存期无影响。其它研究报道白细胞单采并未带来益处，反而可能会延迟诱导化疗的开始。一项更新的关于AML患者的系统综述和meta分析中，患者初始WBC $\geq 100 \times 10^9$ ，结果发现AML白细胞增高相关的早期死亡并未受到白细胞单采的影响。主要研究缺陷包括，这些纳入的研究多为回顾性和观察性，患者数量较少，有中高度的混杂偏倚风险。对于重症淋巴细胞增多症患者或因白细胞淤滞引起终末器官损伤的患者，白细胞单采可能仍然有一定的治疗作用。不应延迟化疗，需要化疗来预防外周循环中的原始细胞再聚集。

在患AML的儿童和成人中，在WBC计数 $<400 \times 10^9/L$ 时不足10%的患者出现白细胞淤滞临床症状。因此，预防性白细胞去除疗法与积极诱导化疗和支持治疗相比无优势(包括出现TLS的患者)。患ALL的儿童在WBC计数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 时超过50%出现肺部和CNS并发症，表明预防性白细胞去除疗法在此情况下可能会有益处。

### 技术说明

单次白细胞去除疗法可将WBC计数降低30%~60%。AML或ALL无需使用红细胞沉降剂(例如，羟乙基淀粉)。存在重度贫血的选定成人可输注红细胞；但血液粘滞度过高的小龄儿童应避免输注红细胞。采用置换液以确保置换终末时可达净液体平衡，即确保总血容量(TBV) $\pm 15\%$ 。

治疗体积：1.5~2 TBV

频率：每日一次

置换液：晶体液、白蛋白、和/或血浆

### 持续时间和停用/操作次数

对于有白细胞淤滞的AML患者，当原始细胞数 $<50 \sim 100 \times 10^9/L$ 和临床表现好转后停止单采。对于AML患者的预防治疗，当其原始细胞计数 $<100 \times 10^9/L$ 时停止治疗(密切监测M4和M5亚型患者)。对于存在白细胞淤滞并发症的ALL患者，当原始细胞计数 $<400 \times 10^9/L$ 且临床好转时停止治疗。针对ALL患者的预防治疗，当其母细胞计数 $<400 \times 10^9/L$ 时停止治疗。

### 参考文献

\*截至2015年9月1日，在PubMed中采用MeSH检索词白细胞增多、白细胞淤滞、血浆分离置换法、白细胞去除疗法和急性白血病检索已发表的英文报告。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 高甘油三酯血症性胰腺炎

发生率：18/100,000/年	程序		建议	类别
	TPE		2C级	III
报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
	0	1(20)	16(235)	38(39)

### 疾病描述

高甘油三酯血症(HTG)因甘油三酯(TG)的脂蛋白生成增加和/或分解代谢减少所致。主要病因有高甘油三酯血症(FHTG)、家族性混合型高脂血症(FCHL)和家族性乙型脂蛋白异常血症(高脂血症类型III)。次要病因包括糖尿病(DM)、慢性肾衰竭、肾病综合征、甲状腺功能减退症、妊娠、缺乏锻炼、高碳水化合物饮食、饮酒过量以及用药,包括皮质类固醇、胆酸螯合剂、抗高血压药物、雌激素、类视黄醇、利尿剂和抗逆转录病毒药物。由于基因突变以及在先天甘油三酯代谢异常[如脂蛋白脂肪酶(LpL)或载脂蛋白C-II(apoC-II)]基础上叠加继发原因。在纯合子中可见甘油三酯极度升高。当甘油三酯水平>500~1000 mg/dL时可出现急性胰腺炎,因此导致的病死率高达30%。

### 日常管理/治疗

HTG治疗包括限制饮食和给予降脂药(贝特类和烟酸衍生物)。当HTG引起急性胰腺炎时,附加治疗包括全胃肠外营养(TPN)、完全避免经口摄食以及适度热量限制。如存在糖尿病,应给予胰岛素,可激活脂蛋白脂肪酶。肝素能释放内皮细胞贮存的LPL,从而增强TG清除率,但如存在胰腺炎使用肝素可加重胰床出血,因此其使用仍存在争议。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可以显著降低甘油三酯的水平,减少炎症因子,如用血浆作为置换液还可能替换有缺陷的脂蛋白脂肪酶或载脂蛋白。多项病例报道、病例系列和一项非随机对照试验研究了采用TPE治疗HTG相关性急性胰腺炎。胰腺炎的其他病因包括由药物引起的HTG,如异维甲酸、利托那韦、环孢素和门冬酰胺酶以及一例使用TPN的患者的脂肪乳剂过量病例报告。在单次TPE治疗后,49%~80%的病例出现甘油三酯水平的降低。治疗目标是使得甘油三酯降至<500~1000 mg/dL。注意,TPE可迅速有效地降低TG水平,但其作用时间短暂;因此需进行适当的降脂治疗以达到持久效应。贝特类药物是HTG治疗的主要治疗方法,因其有致畸作用,TPE还被成功用于治疗妊娠期妇女HTG相关的急性胰腺炎(Basar, 2013)。

已发表的一项使用历史对照的试验中,对于重症急性胰腺炎患者,TPE( $n=10$ )和标准治疗( $n=19$ )两组在死亡率、全身并发症和局部并发症等方面并无差异(Chen, 2004)。无法获得足够的信息来确定两组患者是否有可比性。而作者觉得之所以无差异是由于使用TPE被延误所致,建议尽早开始TPE,但未说明从诊断到开始治疗相隔多久。一项更新的病例系列观察了103例患者,发现TPE减少的甘油三酯是保守治疗的2倍,但甘油三酯的水平并不与病情严重程度(APACHE II评分)相关。早开始TPE(疼痛发作后<36小时)和晚开始TPE对于死亡率没有影响(Gubensek, 2014)。

几项病例系列中使用了TPE维持治疗,使甘油三酯的水平<150 mg/dL以避免胰腺炎再发作。

### 技术说明

离心和双膜过滤TPE均已用于治疗HTG引起的胰腺炎。对这两种方法进行比较发现离心法可清除较多的甘油三酯,因为双膜过滤中甘油三酯易堵塞滤过孔。

报告表明在进行这些程序时可使用肝素作为抗凝剂,因其能释放LPL进而增强降低甘油三酯的能力。许多报告采用ACD-A作为抗凝剂,该药物可产生相似的TG降低作用。最近一项大型病例系列发现,在TPE治疗中使用了枸橼酸抗凝的患者,其死亡率要低于使用肝素抗凝的患者(1% vs. 11%,  $P=0.04$ )(Gubensek, 2014)。



大多数报告使用白蛋白作为置换液。一些报告使用血浆作为置换液,因其含LPL,可增强清除TG的能力。无直接比较置换液的报告。通常在继发于HTG的胰腺炎早期病程时进行治疗,但一些作者建议仅当标准治疗后无改善时才采用TPE治疗。

治疗体积: 1~1.5 TPV 频率: 根据患者病程和甘油三酯水平每日一次,共1~3天;预防性: 每2~4周,维持甘油三酯水平<150 mg/dL  
置换液: 白蛋白、血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

对于急性胰腺炎患者,进行一次TPE足以改善其临床情况并降低甘油三酯水平,如需要可进行额外治疗。对于预防治疗患者,已有长期治疗达多年的报告。

#### 参考文献

\*截至2015年11月5日,在PubMed中采用MeSH检索词血浆置换或血浆分离和高甘油三酯血症和胰腺炎检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 单克隆丙种球蛋白病相关的血液高黏度

发生率: 5/1,000,000/年	适应证	操作	建议	类别
	症状性	TPE	1B级	I期
	利妥昔单抗用于预防治疗	TPE	1C级	I期
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
症状性	0	3(46)	19(263)	NA
利妥昔单抗用于预防治疗	0	0	3(45)	2(2)

#### 疾病描述

全血粘度随红细胞压积、红细胞聚集、血浆蛋白、以及血液和血管壁相互作用的功能而变化。全血粘度增加,尤其是在低初始切变率下在小血管切应力下呈非线性增加,将会损害眼器官和其他粘膜表面的脆弱微静脉内皮。高黏度综合征(HVS)指血液高粘状态生理学改变引起的临床后遗症,最常发生于瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM),一种与血浆中单克隆性免疫球蛋白IgM(M-蛋白)有关的淋巴浆细胞型淋巴瘤,还发生于多发性骨髓瘤(MM)中,与血浆中单克隆性IgA或单克隆性IgG<sub>3</sub>有关。高黏度综合征的体征和症状包括头痛、头晕、眼球震颤、听力损失、视觉损害(视网膜出血/脱落)、嗜睡、昏迷及惊厥发作。其他临床表现包括充血性心力衰竭(与血浆容量过度增加有关)、呼吸系统受损、凝血异常、贫血、疲劳、多发性周围神经病变及厌食。当瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症中IgM-蛋白浓度>4 g/dL时,血清粘度可超过4泊(cp)(相对于水:正常范围1.4~1.8泊),可导致高黏度综合征。个体患者间血清粘度测量值并不总是与临床症状相关,但是同一患者中,导致高黏度综合征出现的血清粘度通常是一致的(症状阈值),大多数患者在粘度为6~7 cp时出现症状。在多发性骨髓瘤中如血浆中单克隆性IgA≥6~7 g/dL或单克隆性IgG<sub>3</sub>≥4 g/dL,会出现高黏度综合征。

#### 当前管理/治疗

目前血液高黏度的标准治疗是通过TPE清除蛋白。通常可通过眼底检查早期诊断,这对预防疾病进展非常关键。一旦确诊,应当尽快给予TPE。TPE并不影响原有疾病的进程,因此在TPE之后不久就应该开始全身化疗或免疫治疗,血清IgM蛋白水平将在4~5周内恢复正常。瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者采用风险适应方法治疗。如患者有身体症状、血液学异常和巨大肿瘤,应考虑化疗和/或免疫治疗。一线治疗包括烷化剂(苯达莫司汀和长春新碱)、蛋白酶抑制剂(硼替佐米和卡非佐米)、核苷类似物(氟达拉滨)和依鲁替尼。在基于烷化剂的综合治疗方案上再加上利妥昔单抗,可以进一步提高患者的反应率,降低WM相关的死亡率,独立于其他

预测因子。对于那些保留血液学功能和IgM MGUS(淋巴浆细胞型骨髓浸润<10%)的患者,等待观察是最合适的处理方法。对于患有轻度贫血、血小板减少症和/或周围神经病和/或溶血性贫血且经皮质类固醇治疗无效的低风险患者,可给予利妥昔单抗单药作为一线治疗。不宜接受全身性疗法的妊娠患者可采用TPE。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE从20世纪50年代就已开始被使用,可迅速纠正高黏度综合征相关的视网膜病和其它临床症状。IgM 80%部分在血管内,随着IgM水平升高,血清黏度会急剧增加。因此,IgM浓度相对小的减少,也会对降低血清黏度有显著的影响。每次TPE治疗可以降低血清黏度20%~30%。

在开始治疗4周内,30%~70%的患者在利妥昔单抗治疗后会有一个短暂的IgM水平升高。如果血清黏度>3.5 cp或IgM水平>4 g/dL,则应该考虑在给予利妥昔单抗之前先进行TPE。据报道瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者中有获得性血管性血友病,低水平血管性血友病因子与更高浓度的IgM和高粘血症相关。如患者有自身免疫性或许的IgM蛋白,且随之出现免疫调节的器官损伤,对于这部分患者是否要给予更积极的TPE治疗,目前依旧未知。

#### 技术说明

由于出现血浆容量增加,在M蛋白性疾病中基于体重和红细胞压积的血浆容量的常规计算方法并不准确。每次手术1~1.5 TPV血浆容量的实验性置换似乎较为合理,因为血浆粘度随着M蛋白的去除而呈现快速下降趋势,因此相对较低的置换量即可有效。病例报告中已描述了多级过滤技术和膜过滤技术,但在去除M蛋白方面离心血浆分离置换法比多级过滤技术能更有效地去除M蛋白。

置换量: 1~1.5 TPV

频率: 每日1次

置换液: 白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

患者可每日接受治疗直至急性症状缓解(通常进行1~3次操作)。治疗期间,建议临床监测患者血清粘度以及IgM水平,以确定后续TPE是否必要。视网膜改变但无症状的瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者对单次血浆置换的反应非常好,出现明显逆转或完全逆转。如患者血清粘度维持在症状阈值以内,通常可以避免出现高黏综合征。可采用基于临床症状或视网膜改变的每1~4周1次血浆容量置换的方案,以稳定病情,直至化疗、靶向治疗等起效。在准备采用包括利妥昔单抗在内的治疗方案之前可实施降低IgM至5000 mg/dL的预防性TPE手术。

在利妥昔单抗治疗前可预防性TPE治疗,使IgM降至<4 g/dL。

#### 参考文献

\*截至2015年9月23日,采用PubMed和MeSH 检索已发表英文文章中的术语高粘度、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症及血浆分离。检索已识别文章的参考文献,以获取更多的病例和试验。

### 免疫性血小板减少症

发生率: 成人: 38/1,000,000/年; 儿童: 46/1,000,000/年	适应证	操作	建议	类别
	难治性	TPE	2C级	
	难治性	IA	2C级	III
报告的患者数*: 100~300	RCT	CT	CS	CR
TPE	0	0	4(30)	2(2)
IA	0	0	6(136)	0

## 疾病描述

免疫性血小板减少症(ITP)是最常见的自体免疫性血液疾病。自身抗体或免疫复合物与血小板表面抗原,主要为糖蛋白IIB/IIIA和/或糖蛋白IB/IX结合,可加速血小板破坏。原发性ITP,可排除诊断,表现为无已知起始或基础诱因的单纯血小板减少症。儿童期ITP通常为急性、良性、自限性疾病,典型特征为突然出现瘀斑、挫伤和/或鼻出血,之后发生病毒感染。发病年龄高峰期为2~5岁,且男女发病率持平。绝大部分患病儿童不需治疗,但是有20%的儿童不会立即缓解,而是演变为慢性血小板减少症。成人ITP主要发生于18~40岁女性中,通常起病隐匿,且40%~50%的患者最后转为慢性血小板减少症。高达10%的成人ITP继发于基础原发性疾病或刺激物,如SLE、淋巴组织增殖性疾病、药物摄入、原发性免疫缺陷或感染,尤其是肝炎和(人类免疫缺陷病毒)HIV。由于致死性出血风险随年龄增长而增加,因而成人ITP比儿童ITP更为严重。40岁以下、40~60岁和60岁以上患者的血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 风险分别为0.4%、1.2%和13%/患者年。通过共识会议讨论,ITP被分成新诊断ITP(0~3个月)、持续ITP(3~12个月)、慢性ITP(超过12个月)以及难治性ITP(标准治疗无效)。

## 日常管理/治疗

当血小板计数大于 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ 时,一般不给予治疗,除非发生出血事件。一线治疗包括口服皮质类固醇激素(1~2 mg泼尼松/kg/日)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)1 g/kg/日1~2天以及静脉注射抗-RhD(50~75  $\mu g/kg$ )。在成人中,皮质类固醇激素仍然是标准首选治疗。在RhD阳性患儿中,IVIG或单次抗RhD治疗可能会取代泼尼松以达到快速缓解。如果血小板减少症持续或复发,除了使用血小板生成素受体激动剂,通常会首选脾切除术作为二线治疗。在儿童中,延迟一年行脾切除术以避免脾切除术后出现暴发性感染并允许自行缓解。根据出血情况、临床风险及患者特异注意事项,也可能考虑采用利妥昔单抗和促血小板生成素模拟药物、达那唑、长春花生物碱、环磷酰胺、硫唑嘌呤及环孢霉素等抢救治疗。

## 治疗性血液成分单采的理论依据

曾有病例报告及小型慢性ITP患者病例系列报道,描述了TPE与其他挽救治疗如泼尼松、脾切除术、IVIG及细胞毒素药物联合使用时的潜在获益。但是,其他研究显示TPE无任何疗效。在一份报告中,观察到5例患者在脾切除术后行TPE术治疗难治性ITP未见任何好转。在另一份报告中,12例行TPE术联合泼尼松治疗的患者与7例经泼尼松单药治疗的患者在6个月缓解率和脾切除率方面无任何差异。对于患有难治性ITP、危及生命的出血或禁用脾切除术的患者,可考虑采用免疫吸附(IA)治疗。吸附柱对免疫球蛋白IgG和含IgG的循环免疫复合物具有高亲和力,可被选择性去除。对IA的研究显示出各种结局,包括未见任何改善至达到6个月以上的完全缓解。在一项大型研究中,给予72例患者6次IA治疗2~3余周,其中29例患者(40%)在IA治疗期间继续接受低剂量皮质类固醇激素治疗。约25%的患者中取得良好疗效(血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ ),而21%的患者中疗效一般(血小板计数 $50 \sim 100 \times 10^9/L$ )超过半数的患者(54%)达到疗效不佳。一些该领域/治疗共识指南的专家认为IA在治疗原发性ITP上无效。葡萄球菌蛋白A硅石体外免疫吸附治疗在2006年已退市,最近IA的研究使用的是其他可用的清除装置,大部分用的是TPE和IA联合其他治疗手段(糖皮质激素,IVIG),或在重症及难治性ITP患者中作为准备性治疗以便进行脾切除手术。

## 技术说明

采用金黄色葡萄球菌蛋白A硅石,该操作既可通过使用连续型流式细胞分离器在线完成也可通过实施静脉切开术放血离线完成。经色谱柱灌注处理血浆,然后以不超过20 mL/分钟的流速再次灌注。试验已证实这两种方法在安全性或有效性方面并无显著性差异。在儿童中,由于大量体外容量参与了该操作,因而必须给予特别关注以维持等容量血液。

置换量: 2~4 TPV

频率: IA: 每周1次或每2~3天1次

置换液: IA: 不适用

### 持续时间和停用/操作次数

尚无明确的治疗计划和持续治疗时间相关指南。通常在患者出现好转即血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 或6次治疗后未见好转时停止。

### 参考文献

\*截至2015年8月1日, 采用PubMed和MeSH 检索已发表英文文章中的术语免疫性血小板减少症、免疫吸附、Prosorba以及血浆置换或血浆分离。检索已识别文章的参考文献, 以获取更多的病例和试验。

## 免疫球蛋白A肾病

发生率: 4/100,000, 10%患者出现RPGN	适应证	操作	建议	类别
	新月体	TPE	2B级	III
	慢性进行性	TPE	2C级	III
报告的患者数*: <100	RCT	CT	CS	CR
	0	1(9)	7(64)	6(8)

RPGN=急进性肾小球性肾炎疾病描述

在发达国家中(尤其是在亚洲人和白种人中), 免疫球蛋白A肾病是肾小球肾炎最常见的类型。IgA肾病通常为无症状型疾病, 有一个无严重肾功能损伤的良性阶段, 但有报道高达50%的患者在20~25年内会逐渐进展至终末期肾病(慢性进行性), 较少见的是急进性新月体形成。IgA肾病的组织学表现为肾小球内IgA沉积。约10%的患者出现急进性新月体性肾小球肾炎(见免疫复合物性RPGN相关情况说明表)。如有症状, 该病的典型临床表现是上呼吸道感染后出现肉眼血尿, 或无症状性, 可见镜下血尿伴或不伴蛋白尿。疾病进展相关因素包括高血压、持续性蛋白尿超过1000 mg/d以及血清肌酐水平升高。新月体肾炎表现为急性肾损伤伴肉眼血尿。尽管尚未对病理生理学明确表征, 但目前的理论重点是粘膜免疫应答的调节异常: (1)粘膜B细胞迁移至骨髓中产生病理性IgA1, (2)产生针对该IgA1的IgG抗体, (3) IgA1-IgG和gA1-IgA1复合物在肾小球系膜沉积, (4)补体和肾小球系膜IgA受体激活, (5)肾小球系膜细胞损伤激活其他通路, (6)肾小球硬化症和肾间质纤维化。支持上述理论的证据包括血清IgA水平升高、血清中几乎无糖基化IgA及肾小球系膜内IgA沉积。但是, 仅血浆IgA水平升高不足以产生肾小球系膜内IgA沉积。

### 日常管理/治疗

治疗包括血压控制、采用血管紧张素转换酶抑制剂或血管受体阻滞剂控制蛋白尿、采用HMG-CoA抑制剂、 $\omega$ -3脂肪酸及糖皮质激素加或不加其他免疫抑制剂如环磷酰胺或硫唑嘌呤控制高胆固醇血症。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE治疗IgA肾病的依据是去除循环病理性IgA分子和相关免疫复合物。TPE治疗一些RPGN类型的早期正面经验, 促使TPE被用于治疗其他类型的RPGN(新月体)。此外, 早期研究证实TPE可降低循环IgA和IgA免疫复合物的水平。大多数已发表的报告仅着眼于RPGN本身的治疗而非慢性进行性疾病。

过去十年间的病例报告和病例系列研究了急进性肾小球性肾炎的治疗问题。大多数此类患者被给予TPE和皮质类固醇激素和/或免疫抑制剂联合用药, 治疗后出现肾功能改善和血清IgA水平下降。许多作者已发现, 改善仅发生于细胞性新月体中, 而非硬化性、瘢痕性肾小球中。2例早期报告涉及32例仅接受TPE不加其他治疗的患者, 观察到31例患者出现肾功能改善。一项对照试验(Roccatella, 2000)对3例经皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗的患者和6例也接受TPE治疗的患者进行了评估。3例仅经皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗的患者中有2例转为透析依赖性, 而6例接受TPE治疗的患者肾衰竭在治疗期间出现好转。但是, TPE治疗中止后, 所有6例患者均出现了疾病进展, 其中3例TPE治疗后第3年转为透析依赖性, 而剩余3例患者出现轻度至中度

的慢性肾脏疾病。该试验代表了在其他病例系列和病例报告中的使用试验。TPE在治疗期间可能会改善肾功能，延迟至透析依赖性发生的时间，但并不能阻止疾病进展。

3个病例系列对TPE治疗慢性进行性肾小球肾炎的疗效进行了研究，研究发现21例慢性进行性肾小球肾炎患者中有12例在TPE治疗期间和至ESRD发生的较长时间段内出现肾功能改善。所有患者均接受了皮质类固醇激素或免疫抑制剂联合治疗。但是，当TPE治疗中止后，疾病进展率恢复至TPE治疗之前观察到的进展率，并且所有患者最终均进展至ESRD。

### 技术说明

如上文所述，最大获益明显发生于RPGN患者中以及肾组织活检可见细胞性新月体的患者中。在慢性疾病中、如果活组织检查证实硬化性肾小球或如果急性肾衰竭发生后TPE治疗延迟，则显然不太可能出现缓解。

置换量：1~1.5 TPV

频率：6~9次治疗21天后3~6次治疗6周

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

已使用固定疗程治疗RPGN患者，对肌酐进行监测以确定缓解。在慢性进行性疾病中，已报告TPE、每周1次长达4个月的长期治疗。

### 参考文献

\*截至2015年8月27日，采用PubMed和MeSH 检索已发表英文文章中的术语血浆置换或血浆分离以及肾小球肾炎免疫球蛋白IgA。检索已识别文章的参考文献，以获取更多的病例和试验。该情况说明表包括已发表报告总结中的摘要，并且认为通过这些摘要可确定建议等级和类别。

## 炎症性肠病

发生率：UC：35~100/100,000； CD：27~48/100,000	适应证	操作	建议	类别
	UC	吸附性细胞单采法	1B <sup>+</sup> /2B <sup>++</sup> 级	III <sup>+</sup> /II <sup>++</sup>
	CD	吸附性细胞单采法	1B级	III
	CD	ECP	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
UC	12(724)	2(92)	23(1973)	NR
CD	2(258)	0	细胞单采法：5(125)；ECP：2(59)	NA

CD=克罗恩氏病；UC=溃疡性结肠炎

<sup>+</sup>美国的标准治疗包括TNF $\alpha$ 阻滞剂免疫抑制治疗，而<sup>++</sup>亚洲的传统疗法包括类固醇和氨基水杨酸单药疗法，这或许可以解释为何吸附性细胞单采法在亚洲研究中的结果较好，而非北美研究中结果不佳

### 疾病描述

溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(CD)是胃肠道的慢性炎症性疾病，统称为炎症性肠病(IBD)。这些疾病的表型多变，主要影响30多岁的个体。IBD在北美、欧洲和斯堪的纳维亚地区的发生率最高，但是该病在世界范围内都有分布。环境因素、肠道菌群和遗传因素可能会导致白细胞聚集至肠粘膜。白细胞、伴随性细胞因子和促炎性介质引起进行性组织损伤，并导致IBD临床表现。

### 日常管理/治疗

IBD的一线治疗包括抗炎药物类固醇和免疫抑制剂治疗。皮质类固醇激素和5-氨基水杨酸(5-ASAs)均可有效地获得缓解。此外，5-ASAs和免疫抑制剂可降低隐匿性疾病的后续复发风险。遗憾的是，慢性类固醇

给药会带来并发症包括类固醇耐药性、依赖性及长期使用类固醇的后遗症。对于患有难治性疾病的患者，可采用硫嘌呤类药物如硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤治疗。特别是在CD的治疗方面，英夫利西单抗和抗肿瘤坏死因子单抗可诱导缓解，且FDA已批准该药用于治疗CD。在一些患者中可能需要进行手术干预治疗。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

选择性单采可能是对IBD治疗有裨益的辅助手段，可清除活化的淋巴细胞或减轻促炎。新近一项meta分析汇总了9个随机对照临床试验的结果，使用Adacolumn进行粒细胞单采治疗UC(Yoshino, 2014)。与皮质类固醇相比，粒细胞单采有效地帮忙UC患者获得临床反应。强化治疗(每周>2次)比每周一次取得的缓解率更高。但是，其中的一项纳入的RCT结果显示，吸附性单采治疗组患者的缓解率与对照组的缓解率相比无差异(Sands, 2008)。对该研究的一项事后分析证实，治疗组中有镜下溃疡的患者其缓解率显著高于对照组(Kruijs, 2015)。可能影响UC对治疗反应的因素包括疾病活动程度、病程长短和对皮质类固醇的反应。

支持使用吸附性单采治疗CD的证据更少。尽管有几项非对照研究显示治疗活动性CD有效，但在最近发表的一项大型RCT中，吸附性单采治疗中重度CD患者，与对照组相比缓解率并无差异。

#### 技术说明

两种选择性血浆分离置换法装置包括 Cellsorba[(Asahi Medical, 日本东京)，一种含圆柱形无纺布聚酯纤维的管柱]以及Adacolumn[(JIMRO, 日本)，含醋酸纤维素珠]。两种装置均需抗凝作用(分别为肝素/ACD-A和肝素单用)，以过滤/黏附将粒细胞和单核细胞自静脉中去除。对于Cellsorba，静脉全血以50 mL/分钟通过该管柱处理60分钟。一些血小板和淋巴细胞也可通过该管柱去除。对于Adacolumn，静脉全血以30 mL/分钟处理60分钟。相对而言，Adacolumn可选择性去除活化的粒细胞和单核细胞。正服用ACE抑制剂的患者如果采用Adacolumn治疗可能会出现低血压。目前，Cellsorba和Adacolumn在欧洲和日本市售。已在前瞻性临床试验中比较了两种管柱，研究证实两种管柱在中度至重度活动期UC患者的疗效相等。

置换量：Adacolumn：1,800 mL；Cellsorba：3000 mL

频率：每周1次，可能需强化治疗每天1次至每周2次

置换液：不适用

#### 持续时间和停用/操作次数

通常，Adacolumn和Cellsorba的疗程分别为5~10周和5周。

#### 参考文献

\*截至2015年11月3日，采用PubMed和MeSH 检索已发表英文文章中的术语炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或IBD肌选择性血浆分离置换法、白细胞去除疗法、LCAP、粒细胞和单核细胞吸附置换或GMA。检索已识别文章的参考文献，以获取更多的病例和试验。

### Lambert-Eaton肌无力综合征

发生率：0.5/1,000,000	操作		建议	类别
	TPE		2C级	II
报告的患者数*：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	6(37)	5(6)

#### 疾病描述

Lambert-Eaton肌无力综合征(LEMS)是一种累及神经肌肉接头处突触前膜乙酰胆碱释放部位的自体免疫性疾病。该病的显著特征包括肌无力(尤其是下肢近端肌群无力)、反射减退以及自主神经功能障碍(如，口干、

便秘和男性阳痿)。与重症肌无力不同的是,脑干症状如复视及构音不良较罕见。约60%的患者会出现神经综合征发作后2~5年内X线可能无法检出的小细胞肺癌。其他淋巴瘤和恶性胸腺瘤据报道与该综合征有关。据估计3%~6%的小细胞肺癌患者患有LEMS。数周或数月内症状发病急和进展快应怀疑是否有原患恶性肿瘤。LEMS通常发生于50岁以上的男性人群,非瘤性LEMS在各个年龄组的患者,以35~60岁的女性多见,LEMS在儿童中罕见。

LEMS的确诊可通过经典电生理学检查和出现P/Q型压力门控钙通道(VGCC)的自身抗体(见于85%~90%的患者)。该抗体通过作用于达到运动神经末梢动作的电位引起乙酰胆碱量释放不足。重症肌无力的特征是突触后乙酰胆碱受体为抗体的靶器官,而VGCC抗体的靶器官为突触前结构。近100%的LEMS伴癌病例、以及50%的LEMS不伴任何癌症病例中发现了VGCC的抗体。抗体水平与严重程度无关联,但抗体水平可能会随着疾病对免疫抑制剂治疗反应的改善而下降。

### 日常管理/治疗

除了查找和治疗原患恶性肿瘤,LEMS的治疗主要是支持乙酰胆碱介导的神经传递以改善神经功能,以及免疫抑制治疗以控制攻击性抗体的产生。二氢吡啶或3,4-二氢吡啶(DAP)已经成为LEMS对症控制治疗的一种有效的药物和首选治疗。该药可阻滞快速压力门控钙通道,延长突触去极化和动作电位,从而导致乙酰胆碱释放增加,同时增加进入突触前神经元的钙离子。通常,该药的耐受性良好,但也出现了极少的心脏毒性报告。胆碱酯酶抑制剂如吡斯的明单药用于治疗重症肌无力的疗效普遍不佳,但联用其他药物如盐酸胍可使乙酰胆碱自突触前神经末梢释放增加。

如对3,4-DAP的反应不佳,必须考虑采用免疫抑制治疗。已有研究报道联合使用泼尼松龙和硫唑嘌呤能显著改善病情。此外,免疫抑制剂环孢霉素和环磷酰胺也被使用过。在一项纳入9例患者的随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验中,IVIG已显示出对LEMS的治疗效果。每月重复注射IVIG 2 g/kg,持续2~5日至2年可能有效。此外,利妥昔单抗在某些病例中也有效。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

鉴于LEMS是一种自身抗体介导的综合征,已多次尝试使用TPE进行治疗。尽管尚无有关TPE治疗LEMS的对照试验,但病例系列已表明有益。在一个病例系列中,9例患者在接受TPE和免疫抑制剂治疗期间有8例出现肌电图肌肉动作电位增加(Newsom-Davis, 1984)( $P < 0.01$ )。对于大部分LEMS患者,TPE可以带来相对快速的改善,尽管时间较短(~6周)。此外,患者在TPE治疗完成后如果不予以其他免疫抑制治疗,则该患者病情易于加重。对于神经功能障碍严重或快速进展的LEMS患者、或在无法等待免疫抑制剂或氨基吡啶药物起效者或IVIG治疗不耐受者,TPE可用作辅助管理治疗。

### 技术说明

报告的TPE方案不同,包括TPE每日1次治疗,5~15天至5~19天或每隔5~7天1次治疗8~10天。大多数报告显示置换量为1.25血浆容量。值得注意的是:血浆置换法治疗后2周或2周以上可能不会出现改善。这可能是相比于突触后乙酰胆碱受体,突触前压力门控钙通道转换较慢引起的。

置换量: 1~1.5 TPV

频率: 每日1次或隔日1次

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

应继续进行直至获得显著性临床和EMG缓解或至少至2~3周疗程已经完成。可能会采用重复疗程以防神经病学复发,但是若不采用免疫抑制剂治疗,则预计该疗效仅可持续最多6周。

## 参考文献

\*截至2015年8月3日, 采用PubMed和MeSH 检索已发表英文文章中的术语Lambert-Eaton肌无力综合征、血浆置换、血浆分离。检索已识别文章的参考文献, 以获取更多的病例和试验。

## 脂蛋白a高脂蛋白血症

发生率: 不详	程序 LDL单采术	建议 1B级	类别 II
报告的患者数*: 100~300	RCT 2(41)	CT 3(293)	CS 6(95) CR 2(2)

## 疾病描述

脂蛋白a(Lp(a))是一种血浆脂蛋白, 由一种含载脂蛋白B的LDL颗粒与一种载脂蛋白a通过二硫键共价连接形成。Lp(a)的正常水平为<30 mg/dL(1.6 mmol/L), 但是个体间差异可达1000倍。Lp(a)水平由遗传控制。Lp(a)与血纤溶酶原和纤溶酶具有结构同源性。它是血纤溶酶原激活物的竞争性抑制剂, 抑制纤维蛋白溶解。它还抑制组织因子途径抑制物, 这导致了凝血增强, 抑制纤维蛋白溶解, 最终产生血栓前状态。Lp(a)还可蓄积LDL胆固醇, 募集炎症细胞, 并促进促炎氧化磷脂进入动脉内膜, 促发动脉硬化症。血栓潜能与动脉硬化症加速联合导致血管疾病, 研究发现Lp(a)升高是冠状动脉疾病和缺血性中风的独立风险因素。Lp(a)的心血管效应阈值未知。

## 日常管理/治疗

Lp(a)不受饮食影响, 这一点在治疗中并无作用, 尽管在减少LDL胆固醇升高等并发风险因素中具有作用。高剂量烟酸(1~3 g/日)能降低Lp(a)达30%~40%, 并降低Lp(a)升高引起的心血管风险多达25%。研究发现能减少Lp(a)的其他药物包括HMGCoA还原酶抑制剂、阿司匹林、左旋肉碱、抗坏血酸、新霉素、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、雄激素、雌激素和鱼油。这些药物对Lp(a)的降低作用有限(不到10%), 因此对水平极高的患者几乎毫无益处。最近被批复使用的PCSK9是一种单克隆抗体, 可显著减低高胆固醇血症患者的Lp(a)水平, 但作用机制未明。

## 治疗性血浆成分单采的理论依据

研究发现所有目前市售的LDL血浆分离置换系统可降低Lp(a)40%~88%。用LDL单采术治疗心血管疾病的孤立性Lp(a)升高的病例系列报告, 经过3~5个月治疗后心绞痛缓解, 开始治疗后心脏事件和心脏介入治疗相比治疗前出现统计学显著性减少, 以及治疗期间动脉粥样硬化斑块的血管造影结果逆转。一项对照试验审查了120例Lp(a)升至无家族性高胆固醇血症的正常患者的第95百分位数及以上的患者。所有患者接受最大降脂疗法, 对于不再耐受该疗法或疾病进展的患者, 增加LDL单采术。对开始LDL单采术前(5.6±5.8年)与开始血浆分离置换法后(5.0±3.6年)的时间段内的Lp(a)水平和重大心脏事件的年发生率进行了比较。本研究发现, 治疗开始后Lp(a)显著降低, 心脏事件/患者/年发生率显著减少(1.056比0.144,  $P<0.0001$ )。一项包含21例出现孤立性Lp(a)升高和患有血管造影确诊的冠状动脉疾病的患者的随机对照试验对LDL单采术加标准医疗护理( $n=10$ )与标准医疗护理( $n=11$ )进行了比较。标准医疗护理组的Lp(a)在第12个月时升高了14.7%±36.5%, LDL单采术治疗组则降低了57.8%±9.5%。两组之间第12个月时的新发心脏事件和介入治疗未见差异。作者猜测12个月的短期随访可能还不足以表现出效果。第二项随机试验审查了LDL单采术在20例患有冠状动脉疾病和Lp(a)>60 mg/dL的患者(治疗组15例, 对照组5例)中的急性效应。Lp(a)经过单次治疗后降低55%。治疗24小时, 射血分数和心肌灌注均出现很小但具有统计学显著性的改善, 治疗96小时恢复至基线水平。



### 技术说明

现有的LDL单采术设备均能清除Lp(a)，且降幅相当。请参见引言部分附录，可了解有关目前可用的各种LDL选择性清除系统。尚无用TPE治疗Lp(a)升高的报告。ACE抑制剂禁用于接受以吸附为基础的LDL单采术治疗的患者。吸附柱可提供血浆激肽释放酶产生的表面，产生的激肽释放酶则将缓激肽原转化为缓激肽。ACE抑制可阻止激肽酶II灭活缓激肽，进而产生非对抗性的缓激肽效应、低血压和潮红。这是与HELP系统的不同之处。

关于利用LDL血浆分量置换系统治疗Lp(a)的临床指南各国不尽相同。欧洲动脉粥样硬化学会共识小组建议将Lp(a)降至<50 mg/dL。使用LDL单采术的HEART-UK标准包括进行性冠状动脉疾病患者、高胆固醇血症患者以及Lp(a)>60 mg/dL且LDL胆固醇经过药物治疗后仍然升高的患者。德国健康保险指南允许使用LDL单采术用于治疗Lp(a)>60 mg/dL的高脂蛋白血症患者，或是LDL-C在正常范围但存在进行性冠状动脉疾病的患者。

治疗体积：因设备而异

频率：每1~2周一次

置换液：不适用

### 持续时间和停用/操作次数

治疗无限期持续，调整保持Lp(a)<50 mg/dL(2.77 mmol/L)。

### 参考文献

\*截至2015年10月5日，在PubMed中采用MeSH检索词脂蛋白(A)和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 肝移植

发生率：	适应证	程序	建议	类别
ABOi LDLT：罕见	脱敏(ABOi LD)	TPE	1C级	I
ABOi DDLT：罕见	脱敏(ABOi DD)*	TPE	2C级	III
	AMR(ABOi & HLA)	TPE	2C级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
脱敏(LDLT)	0	0	14(1184)	1(1)
脱敏(DDLTL)	0	0	7(60)	9(9)
AMR	0	0	0	6(7)

ABOi=ABO配型不合；AMR=抗体介导的排斥反应；DDLTL=死亡供体；LD=活体供体；\*基于TPE的脱敏方案不适用于组A亚型(A<sub>2</sub>)移植入O DD型

### 疾病描述

由于匹配的移植用器官相对缺乏，ABO配型不合(ABOi)肝移植被越来越多地频繁使用。活体供体肝移植也日益增多，供体的部分肝脏被移植给受者。主要不相容性指的是受体存在供体A或/和B血型抗原的天然抗体，这些抗体能引起内皮受损引，导致超急性/急性体液器官排斥反应(A和B抗原暴露于血管内皮细胞)。ABO抗体介导的严重肝损伤常见文献报道，最近包括一项专家组报告(O'Leary, 2014)在内许多的文献报道了供体特异HLA抗体对肝移植短期和长期结局的影响，提示HLA抗体有可能参与了肝移植物的损伤，这在之前并未被意识到。

### 日常管理/治疗

ABOi DDLT中围手术期使用TPE和主要ABOi LDLT中使用TPE用于预处理/AMR治疗已取得显著进展。在DDLT环境中，为了尝试预防过急性排斥反应和急性AMR，TPE通常在移植前立即进行，有时同时在移植前后进行。在东亚，ABOi LDLT逐渐用于正在接受治疗利妥昔单抗、TPE、肝脏输注前列腺素E1和甲泼尼龙治疗的患者，移植物存活率较高。肠穿孔是局部血管输注这些药物的其中一种主要风险。与ABOi肾移植环境类似，利妥昔单抗与脾切除术在使用ABOi LDLT中同样有效。A<sub>2</sub>血型降低了内皮上A抗原(和RBCs)的表达。一项大型回顾性DDLT系列表明相似移植物的A<sub>2</sub>-O移植是安全的，总存活率与ABO相容性DDLT相当。对供体特异性HLA抗体导致的肝体液排斥反应，以往存在争议，但多项研究表明，肝移植中发生的超急性排斥反应、耐激毒性排斥反应、特发性/急性加重纤维化、和胆管狭窄都与供体特异性HLA抗体有关。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

没有ABOi肝移植中使用TPE的临床对照试验。考虑到超急性排斥反应和急性AMR均是ABOi肝移植中的决定性风险，TPE被用作降低围移植期抗A或抗B抗体滴度的关键治疗方法，目的是预防排斥反应并促进移植物存活。在ABOi LDLT移植中，移植手术前预处理方案广泛使用TPE来将抗体滴度降至临界点(不同滴定方法/技术各异)以下。在DDLT中，TPE常用于发现死亡ABOi同种异体移植物后的紧急情况，这使得难以对TPE的疗效进行分析。同样地，TPE还用于肝移植中的AMR环境来降低ABO和HLA抗体水平。越来越多的回顾性研提示，TPE联合其它的强化免疫抑制方案，或许能有效地逆转移植肝的体液免疫反应。最近有人提出了计算慢性AMR评分的特异诊断标准，似乎可以鉴别出失功风险最高的移植肝(O'Leary, 2015)。

### 技术说明

TPE的置换液为血浆或白蛋白和血浆(在ABOi移植中，血浆应与受体和供体ABO均相容)。考虑到肝衰竭易出现凝血病，肝移植中经常使用血浆。经常使用的抗凝剂是枸橼酸-葡萄糖抗凝溶液A，如肝功能太差可考虑使用基于肝素的抗凝剂。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白、血浆

### 持续时间和停用/操作次数

目标应为给患者ABOi肝移植前将ABO抗体滴度降至临界值以下。应该注意的是，考虑到滴度结果在不同滴定方法和技术下差异较大，该临界滴度须由此类移植的每个项目具体测定。所需的TPE操作数取决于患者的基线ABO滴度以及抗体产生/反弹的速率。与ABOi肾移植的情况不同，移植后滴度的预测值尚未完全研究清楚。停止TPE前应严密监测患者的移植物失功。如出现肝排斥反应，常用TPE直至肝功能恢复(肝酶和胆红素)。

### 参考文献

\*截至2015年10月15日，在PubMed中采用MeSH检索词ABO不相容、肝移植、血浆置换、血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 肺移植

发生率：BOS：移植后2.5年25%，移植后5.6年50%； AMR/脱敏：少见	适应证	程序	建议	类别
	BOS	ECP	1C级	II
	AMR	TPE	2C级	III
	脱敏	TPE	2C级	III
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
ECP	0	0	10(348)	5(5)
TPE	0	0	4(39)	3(4)
脱敏	0	0	1(8)	0

AMR=抗体介导性排斥反应；BOS=闭塞性细支气管炎综合征

### 疾病描述

接近一半的患者在移植后5年内出现闭塞性细支气管炎综合征(BOS)。慢性排斥反应表现为BOS，是一种累及小气道的病理过程。BOS难于通过经支气管活检诊断，因此诊断依据为持续性气流阻塞导致的移植物恶化，而非组织学证实。BOS诊断定义为呼气流速持续性(>3周)降低，条件是已排除肺功能障碍的其他诱因。根据定义BOS严重程度广泛使用的ISHLT体系，0期指的是无显著异常且FEV<sub>1</sub>(第一秒用力呼气量)>90%最佳术后值和FEF(用力呼吸中段气流)>75%基线值，潜在BOS(0-p)定义为FEV<sub>1</sub> 81%~90%且/或FEF ≤75%基线值，BOS 1期为FEV<sub>1</sub> 66%~80%，2期为FEV<sub>1</sub> 51%~65%，而3期指的是严重BOS(FEV<sub>1</sub> ≤50%)。气流骤减通常发生于BOS诊断后头6个月，但BOS发作时间和FEV<sub>1</sub>下降速率变化极大。单肺移植后BOS提前发作风险比双肺移植高，并且预后不良似乎与BOS快速发作、女性性别和移植前特发性肺纤维化有关。肺移植后是否存在抗体介导的排斥反应(AMR)一直有争议，但近期的病例报告和系列表明，AMR应视作移植物功能障碍的潜在诱因，尤其是在遇到皮质类固醇治疗抵抗时。

### 日常管理/治疗

如今，很多移植中心在移植时使用包括输注靶向性针对活化宿主淋巴细胞的抗体的诱导治疗方案。此类药物包括抗胸腺细胞球蛋白(ATG)等多克隆抗T细胞制剂或者CD3(OKT3)、IL-2受体/CD25(达利珠单抗、巴利昔单抗)或CD52(Campath-1H)等靶向作用于淋巴细胞表面分子的单克隆药物。肺移植后的免疫抑制维持治疗通常由包括神经钙蛋白抑制剂(环孢素或他克莫司)、某种抗代谢药物(硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯)和类固醇的三药治疗方案组成。短时间静脉脉冲式注射皮质类固醇后数周暂时性升高维持治疗剂量是无并发症的急性排斥反应的首选治疗。BOS的初步治疗通常包括重复脉冲式注射高剂量的甲泼尼龙。对于BOS治疗无效的患者，免疫抑制挽救治疗包括甲氨蝶呤、ATG或OKT3。

### 治疗性血浆成分单采的理论依据

起初，ECP用于难治性BOS(2-3期)环境，获益表现为FEV<sub>1</sub>初步稳定或改善。新近的研究表面，可将ECP用作稳定持续性急性移植排斥和早期BOS(0-p-1期)患者肺功能的有效治疗方法，从而阻止肺功能进一步丧失。ECP的作用机制仍不清楚。有人提出抗HLA和“肺相关自身抗原”(超抗原，tubulin和抗原)都介导了肺移植AMR(肺毛细血管炎)。在最近的一项研究中(Baskaran, 2014)，肺移植患者使用ECP治疗后，循环血中的DSA、Sags和促炎因子水平降低。在2012年，美国医疗保险和医疗补助服务中心确定，用ECP治疗肺移植后BOS的费用，仅在证据显示改善的情况下才可以报销。对于肺AMR(肺毛细管炎)的治疗，仅有几项研究报道使用了TPE(通常都是与IVIG和抗B细胞/浆细胞治疗联用)，结果各异。在高度异体免疫肺移植候选者的脱敏治疗方面，使用多模式脱敏方案(包括TPE、利妥昔单抗、硼替佐米和类固醇)治疗8例患者，并未显著降低移植前的HLA抗体水平，治疗组与对照组之间的生存率也差不多(Snyder, 2014)。

## 技术说明

一个治疗周期包括连续2日ECP治疗。在一项大型BOS患者ECP病例系列中，6月期内给予12个周期ECP治疗：第一个月给予5次治疗，后续2个月每两周给予一次(4次治疗)，然后剩余3个月每月给予一次(3次治疗)。

治疗体积：MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得，但处理体积可根据患者的身高和频率：ECP：见上文；TPE：每日或隔日一次

HCT进行调整。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC；TPE 1~1.5 TPV

置换液：ECP：NA；TPE：白蛋白、血浆

## 持续时间和停用/操作次数

治疗最佳持续时间尚未研究清楚。已发表的报告中，治疗的次数范围6~24。如果ECP治疗后临床稳定，可能需要长期用药来维持临床疗效。对于肺AMR，当排斥反应得到控制或治疗无效时，即停止TPE治疗。

## 参考文献

\*截至2015年9月22日，在PubMed中使用MeSH检索词肺移植、肺移植排斥、闭塞性细支气管炎综合征、BOS、体外光分离置换法、光分离置换法、血浆置换和血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 疟疾

发生率：2015年全球214百万病例；美国1500例	适应证	程序	建议	类别
	重度	RBC置换	2B级	II
报告的患者数*：<100 RBC置换；>300人工血浆置换	RCT	CT	CS	CR
RBC置换	0	1(415)*	9(37)	14(18)
人工血浆置换	0	8(279)	8(101)	13(13)

\*自动和人工RBC交换。

## 疾病描述

疟疾是一种由间日疟原虫、卵形疟、三日疟或恶性疟引起的经节肢动物媒介生物传播的原虫感染。尽管全球死亡率已有所降低，但每年疟疾所致死亡仍然有500,000例。非洲地区恶性疟患者、孕妇、未免疫的旅行者、HIV/AIDS患者以及5岁以下儿童中死亡率最高。疟原虫生命周期的红细胞内期导致了多种病理疾病表现。寄生虫血症导致红细胞僵硬和聚集、微血管阻塞、溶血症以及炎性细胞和细胞因子激活。恶性疟引起了大部分严重疟疾病例，表现为高度(>5%)寄生虫血症伴或不伴单器官或多系统功能障碍，包括意识受损、惊厥发作、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、休克、DIC、急性肾衰竭、血红蛋白尿、黄疸、重度贫血(Hgb<5 g/dL)、酸中毒和低血糖症。严重恶性疟疟疾的死亡率为5%~20%。不良预后特征包括高龄、休克、急性肾衰竭、酸中毒、意识受损、既往有慢性病、进行性终末器官功能障碍、贫血和高寄生虫血症>10%。因为多达10%的未免疫旅行者感染恶性疟后出现严重并发症，应立即评估和治疗有明确旅行史的有症状患者。

## 日常管理/治疗

疟疾治疗的依据为患者的临床状态、涉及的恶性疟种类和根据所在疫区预测的耐药模式。美国外来无并发症的疟疾的管理概述于疾病控制与预防中心(CDC)提供的指南文件中。严重疟疾应立即给予葡萄糖酸奎尼丁静脉注射治疗，病情稳定时改用口服奎宁-联合药物治疗。对于不耐受或禁忌奎尼丁的患者或者治疗48小时寄生虫血症>10%的耐药患者，可通过CDC获得静脉青蒿琥酯。伴更严重贫血、血氧不足、高寄生虫血症、神经系统表现或代谢功能紊乱的恶性疟，尤其是在儿童、脾切除或免疫低下的个体中，需要积极的胃肠外抗疟疾药治疗。通常需要重症监护支持。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

给予重症高寄生虫血症(>10%)患者RBC置换或人工置换输血(全血或红细胞置换),通过清除受感染的RBC从而减少寄生虫数量和调节细胞粘连,从而改善血液流变特性、毛细血管灌注和微循环血流量。全血置换在理论上还可减少致病性体液介质,例如寄生虫及宿主毒素、溶血性代谢产物和细胞因子,及补充替换功能受损的蛋白(ADAMTS13,凝血因子)。一些病例报道描述重度恶性疟疾患者合用RBC或人工置换输血与静脉奎尼丁疗法时出现快速临床改善和寄生虫清除时间改善。但是,青蒿琥酯单药治疗时寄生虫清除时间快速且与自动RBC置换的结果相似。重度疟疾患者中自动或人工红细胞置换的作用和潜在获益仍然存在争议,而且其依据为观察性回顾性临床数据。一项对8项病例对照试验279例患者的荟萃分析发现,人工置换输血并未带来比单独使用抗疟疾药和积极支持治疗更多的获益。特别地,置换输血法、输血组与非输血组间疾病严重程度和其他混淆变量存在重大差异,使人质疑此类比较与分析的准确性。CDC报道了101例重症疟疾患者接受血浆置换治疗,与314例对照患者相比,死亡率并未差别,因此不再推荐使用血浆置换。该研究的统计效力不足,缺陷是缺乏血浆置换的细节(人工置换还是自动置换,全血还是RBC),许多患者寄生虫水平缺失,缺乏血浆置换患者的存活率数据,排除了血浆交换治疗后存活的患者,治疗组与对照组的配对有瑕疵。死亡病例通常都是在病程的晚期才接受血浆交换治疗(CDC MMR报告)。此外,在这些研究中,有部分病情更严重的患者,这导致能以准确地解释死亡率数据。英国2007疟疾治疗指南建议寄生虫密度>10%的重症患者可考虑RBC置换。考虑到适应症、获益、危险和实用技术细节缺乏共识,WHO并未针对换血疗法提出任何建议。罕见病例报告描述使用辅助血浆分离联合自动RBC置换;但是缺乏已发表的经验妨碍了重度疟疾患者中该操作的评估。因此,除非将来有更有效的辅助治疗,看似预后不佳的患者,可以考虑进行RBC置换。

### 技术说明

自动血浆分离置换仪器计算达到操作后所需血细胞比容、剩余红细胞百分数所需要的RBC量,并推测最终寄生虫负荷估值。单次两倍血容量RBC置换可将剩余患者红细胞分数减少约10%~15%原始值。在发展中国家的其他风险因素包括血液媒介感染。

治疗体积: 1~2 RBC总体积

频率: 通常1~2次治疗

置换液: RBCs(考虑去白细胞)、血浆

### 持续时间和停用/操作次数

实现显著临床改善且/或<1%残余寄生虫血症后停止治疗。

### 参考文献

\*截至2015年6月5日,在PubMed中采用MeSH检索词疟疾、恶性疟、血浆分离置换法、RBC置换、红细胞单采、红细胞置换和高寄生虫血症检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 多发性硬化

发生率: 5~30/100,000/年(美国)	适应证	程序	建议	类别
	急性CNS炎性脱髓鞘疾病	TPE	1B级	II
	急性CNS炎性脱髓鞘疾病	IA	2C级	III
	慢性进行性	TPE	2B级	III
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
急性CNS炎性脱髓鞘疾病	3(306)	1(41)	10(169)	NA
慢性进行性	7(285)	0	10(165)	NA

## 疾病描述

多发性硬化(MS)是一种复发性且通常为进行性的中枢神经系统(CNS)白质脱髓鞘疾病。它出现于成年早期,预后好坏不一。80% MS为复发-缓解型MS(RRMS),其体征和症状数日产生,数周内稳定然后缓解。皮质类固醇可加速其好转,但是疗效随时间而降低。可能产生持续性症状,复发间隔期疾病可能进展,称作继发进展型MS。此外,20%MS患者为原发进展型,连续性进展而无改善。临床症状包括感觉障碍、单侧视神经炎、复视、肢无力、步态共济失调、神经性膀胱和肠症状。MRI显示众多累及大脑、脑干、小脑和脊髓白质的不同年龄病变。在MS损伤早期,有四种免疫病理学脱髓鞘模式,分别是:类型I, T细胞/巨噬细胞相关;类型II, 抗体/补体相关;类型III, 远端少突触胶质细胞病变;类型IV, 少突触胶质细胞退化。头2年内频繁复发、原发进行性、男性和早期永久性症状这些预示临床病程更加严重。急性CNS炎性脱髓鞘疾病通常继发于MS,但是包括急性横贯性脊髓炎和视神经脊髓炎(NMO或Devic综合征;参见有关NMO的情况说明书)。

## 日常管理/治疗

MS的发病机制仍未被完全阐明,一般认为MS是一种自身免疫疾病,同时涉及免疫系统的体液和细胞成分,遗传和环境因素也发病中起到作用。RRMS中的疾病缓解治疗包括:干扰素 $\beta$ , 拉太咪尔, 硫唑嘌呤、盐酸米托蒽醌、环磷酰胺、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、那他珠单抗、芬戈莫德和达伐吡啶,以及根据疾病严重程度和治疗反应选择的其他药物。MS恶化的标准治疗为静脉注射高剂量甲泼尼龙。如果无效,间隔10~14天后另外注射一剂类固醇。

## 治疗性血浆成分单采的理论依据

TPE可能通过清除自身抗体和/或免疫复合物或调节免疫反应来帮助MS患者。经高剂量类固醇初步治疗无效的MS急性严重发作患者, TPE可能有益。一项暴发性CNS炎性脱髓鞘疾病患者的研究表明, 10/10例II型患者、0/3例I型患者或0/6例III型患者的TPE有明显改善(Keegan, 2005)。临床症状的改善并不一定伴随着影像学表现上病灶消失(Meca-Lallana, 2013)。也有一些报道中使用了免疫吸附治疗MS患者, 疗效与TPE类似(Koziolek, 2013)。最近一项病例系列回顾性地评估了60例患者, 观察到88%的反应率(Heigl, 2013)。几项对照临床试验TPE治疗慢性进展性MS, 效果从极小到没有(Klingel, 2013)。有少数几项关于RR MS的回顾性研究, 证明在ECP治疗后患者有改善, 已建议将其作为进一步研究的领域。

还有报道将TPE用于接受那他珠单抗治疗并产生进行性多病灶白质脑病的MS患者, 目的是去除那他珠单抗(参见有关那他珠单抗相关进行性多灶性白质脑病的情况说明书)。

## 技术说明

迄今除了一项研究外, 用IA治疗MS时使用的是一次性色氨酸吸附剂。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 急性: 5~7次/14天; 慢性进行性: 每周一次

置换液: 白蛋白

## 持续时间和停用/操作次数

在对类固醇无效的急性MS复发中, 5~7次TPE操作的有效率约为50%。多项研究表明提前开始治疗(症状发作14~20天内)是疗效的预测因素。但是, 在症状发作60天后治疗的患者中仍然存在疗效。在慢性进行性MS中, 如果显示具有疗效, TPE可能为长期治疗, 耐受条件下逐渐减少剂量。

## 参考文献

\*截至2015年11月3日, 在PubMed中采用MeSH检索词多发性硬化和血浆置换或血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 重症肌无力

发生率: 1/100,000	适应证	程序	建议	类别
	中度-重度	TPE	1B级	I
	胸腺切除术前	TPE	1C级	I
报告的患者数: >300	RCT	CT	CS	CR
中度-重度	8(279)	8(2837)	30(556)*	不适用
胸腺切除前	0	5(342)	2(51)*	不适用

\*6(405)个病例系列同时含有两组患者; CS包括抗MuSK 110, 波纹肌肉病2(10)。

### 疾病描述

重症肌无力(MG)是一种以重复体力活动下无力和易疲劳(通常经过休息可改善)为特征的自身免疫疾病。常见表现包括上睑下垂和复视, 更加严重的病例累及脸部、延髓和四肢肌肉。该病最常见于20~40岁的妇女, 但也可见于其他年龄段患者, 包括青少年, 以及部分罕见新生儿病例(抗体从母亲转移至胎儿)。最常见的致病性抗体靶向运动终板突触后表面上的乙酰胆碱受体(抗AChR抗体)。通常, 运动神经在神经肌肉接头释放神经递质乙酰胆碱(ACh)。神经递质穿过突触间隙, 结合肌肉表面AChR, 然后刺激动作电位和肌肉收缩。抗AChR抗体可减少可用乙酰胆碱受体的数目, 从而降低动作电位; 抗AChR抗体水平与疾病严重程度无关, 严重疾病可在未检出抗体的情况下发生。约50%抗AChR抗体血清阴性疾病是肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体所致。MuSK介导神经肌肉接头的形成及AChR的诱导。低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)抗体也有记录, LRP4是一种聚集蛋白受体, 对于聚集蛋白引起的MuSK激活和AChR聚集及神经肌肉接点的形成至关重要。其他抗体包括抗肌联蛋白和抗聚集蛋白抗体。肌无力危象的表现是需要插管的急性呼吸衰竭、胸腺切除术后插管时间延长或者引起言语困难和误吸高风险的延髓无力。增生或胸腺瘤等胸腺异常通常与MG有关。

### 日常管理/治疗

现代治疗方案已使得MG致死率从30%大幅降至5%。4种主要的治疗手段包括胆碱酯酶抑制剂、胸腺切除术、免疫抑制以及TPE或IVIG。胆碱酯酶抑制剂(例如溴吡斯的明)延缓运动终板的ACh降解并增加其有效数量, 导致力量不同程度的改善。腹泻、腹部痉挛、唾液分泌过多、发汗和心动过缓等胆碱能副作用与剂量相关, 可导致治疗不依从。胸腺切除术导致很多不足65岁的患者临床改善, 但是见效可能需要数年。免疫抑制药物(皮质类固醇、硫唑嘌呤、环孢素和他克莫司)具有延迟效应, 因此在长期管理而非短期管理中起重要作用。利妥昔单抗在许多病例中证明有效, 尤其是MuSK-MG。其它可能有效的单克隆抗体包括贝利木单抗和依库单抗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE用于清除循环自身抗体, 尤其用于肌无力危象、胸腺切除术术前, 或辅助其他疗法维持最佳临床状态。TPE起效快, 24小时内可见明显临床效果, 但也可能需一周。如果没有开始免疫抑制疗法维持低水平的抗体, 2~4周后疗效可能减退。对于MuSK相关性MG患者, TPE可能比IVIG更有效。如果在疾病治疗早期开始, TPE可能会更有效。

一项随机对照临床试验随机分组87例重度恶化患者接受3次隔天一次1.5倍血容量TPE、0.4 g/kg/天 × 3天IVIG或0.4 g/kg/天 × 5天IVIG三结局组在第15天时相当。第二项纳入12例患有中度至重度疾病的稳定患者的RCT发现1周时TPE更好, 4周时改善相当, 16周时均无改善。第三项RCT纳入84例接受IVIG(1 g/kg/天 × 2天)或TPE(1 TPV, 隔天一次, 5次置换)的中度至重度的恶化患者, 第14天的改善相当(IVIG组69%, TPE组65%, IVIG组恶化18%, TPE组2%)。一项比较性有效性研究表明IVIG比TPE更合算, 住院时间更短, 但是结局相当。值得注意的是, 在本研究中, 接受TPE治疗的患者更可能被插管, 治疗开始前更可能存在呼吸衰竭(与IVIG相比)。因此, 在文献中IVIG与TPE似乎等效。

另外, RCT表明每日一次与隔天一次小容量置换(20~25 mL/kg)等效。有临床试验报告在胸腺切除术前使用TPE: 多数研究表明操作后插管时间延长高风险患者中常规使用TPE后患者结局改善, 但是其他研究表明选择性TPE使用后结局相当。

DFPP也被证明有效。此外, 目前正在研发更新的技术, 采用可特异性吸附MG自身抗体的吸附剂。

### 技术说明

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

典型的诱导治疗方案包括为期2周处理225 mL/kg血浆, 但是更小容量处理也是有益的。操作数和频率取决于临床状况。部分患者可能需要长期TPE维持治疗。

### 参考文献

\*截至2015年6月27日, 在PubMed中采用MeSH检索词重症肌无力、血浆分离和血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 骨髓瘤管型肾病

发生率: 1/100,000/年	程序		建议	类别
	TPE		2B级	II
报告的患者数*: 100~300	RCT	CT	CS	CR
	5(182)	0	8(102)	7(10)

### 疾病描述

多达50%多发性骨髓瘤患者患有肾病, 肾病缩减其生存期。骨髓瘤肾(也叫管型肾病)在此类病例中约占30%~80%(取决于M蛋白的种类)。活检研究表明, 远端肾小管被轻链(本-周氏蛋白)、白蛋白、Tamm-Horsfall蛋白及其他成分组成的层状管型所阻塞。随着肾小管阻塞的进展, 肾功能的衰减不可逆转。有关病理性远端肾小管管型形成机制的假说着重点关注远端肾小管中轻链浓度的增加。这可能是因为当肿瘤进展导致轻链生成增加时, 近端肾小管具有巨大的轻链处理能力。其他影响因素可能包括高钙血症、高尿酸血症、脱水、静脉内造影剂、轻链对远端肾小管上皮细胞的毒性作用等。

### 日常管理/治疗

治疗方法包括通过静脉注射生理盐水和碳酸氢钠联合或不联合髓祥利尿药诱导碱性尿来溶解带正电荷的轻链。包括烷化剂联合皮质类固醇的抗骨髓瘤化疗被用于减少M蛋白的生成。最近, 免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)和蛋白酶体抑制剂(硼替佐米)已经成为非常有效的疗法。在需要时使用血液透析或腹膜透析的支持性治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

尽管化疗和碱性静脉注射液是传统的主要疗法, TPE常用于紧急减少轻链运送给肾小球过滤, 尽早减少轻链水平已被证明与更好的肾脏功能和总生存率提高有关。腹膜透析和“高隔断膜”血液透析(而非传统的血液透析)也可清除轻链, 但是效率低于TPE。一项21例接受美法仑、泼尼松和强迫利尿联合或不联合TPE



治疗的活检证实骨髓瘤肾患者的随机试验表明结局并无统计学显著性差异(Johnson, 1990)。但是, 在一个透析依赖性亚组中, TPE组43%和对照组0%的患者恢复了肾功能。尤其是, 活检结果显示潜在逆转(所有受累的肾小球无纤维化), 这是治疗成功的重要预测因素。因此国际骨髓瘤基金会的科学顾问推荐TPE用于骨髓瘤肾治疗。最大的一项化疗和支持性治疗联合或不联合TPE的随机试验表明10天内5~7次TPE操作未能明显减少第6个月时的死亡、肾脏透析依赖或肾小球滤过率估值 $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的复合终点事件(Clark, 2005)。本研究对快速起效的化疗时代中使用TPE治疗骨髓瘤肾的作用提出了质疑。另一方面, 本研究还受到了以下方面的批评: 多数入选患者未经肾脏活检证实患有管型肾病; 可信区间较宽(提示研究把握度不足); 以及复合终点事件低估了很多患者的透析非依赖性最终结果。将6月生存率而非肾功能恢复更专属的终点纳入复合终点事件中同样受到质疑。最近的研究数据表明TPE对血清游离轻链仅有暂时性作用(由临床可获得的分析测量)。如果考虑TPE, 活检证实管型肾病可能是重要的支持性发现。在所有病例中, 最终的存活取决于对化疗是否有良好的反应。

尚无比较各种血浆分离置换治疗计划的研究, 但是上文引用的随机试验依赖于短期每日治疗。

### 技术说明

初步管理(尤其是非少尿患者的初步管理)应着重于体液复苏(2.5~4 L/天)、尿液碱化及化疗。如果数日后血清肌酐居高不下, 考虑联合TPE。对于轻链排泄 $\geq 10 \text{ g/24 h}$ 或血清肌酐 $\geq 6 \text{ mg/dL}$ 的少尿患者, 初步治疗可纳入TPE, 尤其是在轻链骨髓瘤的病例中。所有已发表的研究合用TPE与化疗和上述其他形式的支持性治疗。已发表的各项研究在治疗计划和TPE使用的置换液方面各异。如果TPE和血液透析要在同一天进行, 可一前一后(同时)进行, 不会影响血液透析操作的效率。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

对照试验使用为期2~4周的TPE作为化疗和体液复苏的短期辅助。在一些研究和报告中, 可根据患者的临床病程重复一个TPE疗程(10~12次操作, 2~3周)。

### 参考文献

\*截至2015年1月31日, 在PubMed中采用MeSH检索词多发性骨髓瘤、肾病和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 肾源性系统纤维化

发生率: 罕见	程序	建议	类别	
	ECP	2C级	III	
	TPE	2C级	III	
报告的患者数*: <100	RCT	CT	CS	CR
ECP	0	0	5(17)	2(3)
TPE	0	0	5(11)	2(3)

### 疾病描述

肾源性系统纤维化(NSF), 既往称为肾因性皮肤纤维化, 是一种急慢性肾病患者中罕见却严重的系统病变, 几乎都与注射含钆(Gd)的造影剂有关。它发生于0~18%接受Gd造影剂的肾病(低GFR)患者, 新的病例报道中最高风险组为GFR $<15 \text{ mL/min}$ 接受Gd的患者。很多慢性肾病病例发生于4期(GFR 10~29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)或5

期(透析依赖)慢性肾病患者。GFR >60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>的患者中未见发病。使用钆类造影剂与NSF发作之间的平均时间间隔为2天(范围：当天至18个月)。高剂量钆的风险比标准剂量高。NSF还可见于肝肾综合征患者及肝移植后围手术期。其他相关因素包括血栓栓塞、手术、全身感染、高凝状态、代谢性酸中毒、红细胞生成素水平升高以及钙、铁、锌、铜和磷酸盐升高。

NSF累及皮肤，包括对称性红斑性发疹、非凹陷性水肿、感觉错乱和四肢瘙痒。其他异常可能包括头发脱落、胃肠炎、结膜炎、双侧肺浸润和发热。经过6~12个月后，肿胀、瘙痒和感觉改变消退，而皮肤进展为一层增厚、变硬的真皮/皮下组织，表皮萎缩。纤维化导致关节挛缩，进而导致轮椅依赖，并且可能蔓延至骨骼肌、心脏、心包、胸膜、肺、横膈膜、食道、肾脏和睾丸等深层组织。在少数患者中，疾病在数周至数月内快速进展至死亡，而其他患者则进展较慢。罕有报道治愈。总致死率可高达30%。

疾病的病理生理尚不清楚。晚期肾病显著延长Gd造影剂排泄。消除时间延长导致Gd解离，后者可能在代谢性酸中毒下进一步得到增强。磷酸盐水平升高和炎症导致Gd磷酸盐在组织中蓄积。组织巨噬细胞摄取Gd磷酸盐，产生促炎和促纤维化细胞因子，导致循环CD34+纤维细胞浸润组织和胶原生成。Gd还可能直接刺激成纤维细胞。以活检为基础的审查报告了多器官Gd蓄积与纤维化。

### 日常管理/治疗

一些肾移植患者期肾功能可导致进展停止和逆转。应该注意的是，一旦症状确立，透析不会导致症状改善。Gd暴露后不久给予预防性血液透析可减少损伤。其他疗法包括类固醇、免疫抑制、甲磺酸伊马替尼、硫代硫酸钠螯合治疗、血浆置换和体外光分离置换法。对于GFR<30 mL/min的患者，如有可能，建议避免使用Gd造影剂；这导致新病例的报告减少。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

由于缺乏有效疗法以及NSF与硬化性粘液水肿具有相似性，TPE已被使用。患者症状好转，这包括皮肤软化(9/14)、关节活动度(ROM)增加(4/14)、步行改善(1)和轮椅依赖改善(1)。其他报告的变化包括肿胀、疼痛和感觉错乱减少。有报道称TPE与临床改善相关。

ECP已被用于NSF，因为NSF的症状与慢性移植物抗宿主病和硬化性粘液水肿的症状相似。患者症状好转，这包括皮肤软化(16/20)、ROM增加(12/20)、步行改善(4/20)和轮椅依赖改善(3/20)。其他报告的变化包括皮肤病损消退和瘙痒减少。

### 技术说明

治疗开始时间与改变逆转之间的关系尚不清楚。尚不清楚改变是否可逆，提早治疗是否比推迟治疗更有效。

治疗体积：ECP：MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC；TPE：1~1.5 TPV  
置换液：ECP：NA；TPE：白蛋白

频率：ECP：各种计划：包括从连续日的2次操作/2~4周到5次操作/隔日一次(周期)各周期间周数逐渐增加(1~4)，4周期为一轮；TPE：各种计划：从5次治疗，每日一次到10~14次治疗，每周两次

### 持续时间和停用/操作次数

多数接受TPE治疗的患者均未报告至起效时间。报告称一例患者的早期症状在治疗开始3天内改善。ECP疗法的至起效时间为4~16个月。

### 参考文献

\*截至2015年9月20日，在PubMed中采用MeSH检索词肾源性系统纤维化或肾源性纤维化皮肤病和血浆分离置换法、血浆分离、血浆置换或光分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。本情况说明书包括已发表报告总结中的摘要，并且在确定建议级别和类别时对其加以考虑。

## 视神经脊髓炎

发生率：罕见	适应症	程序	建议	类别
	急性	TPE	1B级	II
	维持治疗	TPE	2C级	III
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
急性	0	2(59)	12(104)	31(41)
维持治疗	0	0	1(7)	1(2)

### 疾病描述

视神经脊髓炎谱系疾病神经眼科(NMOSD)，既往命名为视神经脊髓炎(NMOSD)和Devic病，是一种以在脊髓和视神经中发作为特征的炎性脱髓鞘疾病。脊髓炎的症状包括下肢轻瘫及病变下感觉缺失、括约肌张力缺失、感觉缺失和神经根痛。视神经炎的症状包括眼部疼痛、视野缺乏和阳性征象。下丘脑和脑干受累(15%患者中可见)的症状包括呃逆、难治性恶心和呼吸衰竭。NMOSD与MS的差异在于它更常见于非白种人(非洲裔美国人、亚裔和印地安人)、妇女(男性：女性1:4~5)，而且发作年龄更大。与MS的其他差异为纵向脊髓病变( $\leq 3$ 脊椎节段)和缺乏脑脊液(CSF)寡克隆IgG带，但是存在CSF白细胞增多症。另外，脑部MRI不常用于MS。NMOSD与SLE、Sjögren综合征和重症肌无力等其他自身免疫疾病和病毒感染以及疫苗接种相关。NMOSD的病程可能为单相或复发型。单相病程发病年龄低且男女比例相等。单相病程的5年生存率为90%。约80% NMO患者的病程为复发型，预后较差：50%患者为法定盲人或轮椅依赖患者，30%患者5年内呼吸衰竭死亡。每次急性发作后恢复不完全导致疾病恶化。

有力证据表明抗水通道蛋白-4(AQP4；NMO-IgG)(血脑屏障星形胶质细胞足突上的主要水通道)自身抗体是NMOSD的致病因素。IgG结合AQP4可引起补体依赖性星形胶质细胞毒性、白细胞浸润、细胞因子释放及血脑屏障破裂，导致少突细胞死亡、髓鞘缺失和神经元死亡。NMO的组织病理包括IgG和补体在血管周围空间蓄积，粒细胞和嗜酸粒细胞浸润以及血管壁玻璃样变性。NMO-IgG的检测灵敏度取决于所用的分析方法，但是一项研究测定其灵敏度为91%，特异性为100%。

当前诊断标准为：视神经炎、急性脊髓炎以及以下3条支持性标准中至少2条：相邻的脊髓MRI病变蔓延 $\geq 3$ 脊椎节段，脑MRI不符合MS的诊断标准，以及NMO血清阳性状态。

### 日常管理/治疗

急性发作通过高剂量静脉注射类固醇(通常静脉脉冲式注射类固醇(甲泼尼龙1 g/24 h，5天，之后口服类固醇，逐渐减量))加以管理，而且如果症状未消退，联合使用TPE。复发通常类固醇治疗无效，而TPE可有助于急性发作恢复。阻止进一步急性发作的预防法包括免疫抑制药物和免疫调节，例如利妥昔单抗、甲氨蝶呤、干扰素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、泼尼松、IVIG和吗替麦考酚酯。更新的药物如IL-6拮抗剂(妥珠单抗)和补体抑制剂(依库丽单抗)在早期临床试验中表现较好。

复发风险因素包括：Sjögren综合征(SSA-Ab)、NMO-IgG血清阳性、女性、大龄( $> 30$ 岁)、脊髓炎发作后不太严重的运动受损、首次和第二次发作间隔时间长( $> 6$ 个月)和系统性自身免疫性。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

根据NMOSD发病机理，可推测认为TPE能用于治疗。很多病例报告表明TPE对皮质类固醇难治性NMOSD是有益的。一项随机对照研究表明，TPE联合皮质类固醇冲击疗法用于急性视神经炎和少数NMOSD类型比皮质类固醇单药冲击治疗更有效。与接受皮质类固醇单药治疗的19例患者相比，接受TPE和皮质类固醇治疗的16例患者最终视觉灵敏度更高，颞象限厚度更低。此外，回顾性病例审查表明，TPE作为长期治疗对于预防NMOSD复发可能也有效。一项研究表明，发作后及早( $< 20$ 天)接受TPE治疗并保留反射的患者更可能对TPE有效，但是开始TPE(包括添加或挽救治疗以及联合治疗)的最佳时间需要通过未来临床试验予以确

定。回顾性队列研究中，接受TPE治疗的患者的遗留残疾评分较低。在病例系列中，50%~70%患者经TPE治疗后有所改善。所有患者既往均接受过类固醇治疗。

还有报道称双重滤过血浆分离置换法成功用于控制NMOSD恶化。

### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：急性：每日或隔日一次；维持：可变

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

多数研究中，急性NMOSD恶化进行5次操作，但是范围为2~20次操作。在一个病例系列中，5/7例接受TPE维持治疗的患者(3/周，为期2周；2/周，为期2周；然后每周一次，为期3~5周)出现不同程度的改善和NMOSD恶化次数减少。

### 参考文献

\*截至2015年8月13日，在PubMed中采用MeSH检索词视神经脊髓炎和Devic病和脊髓炎和视神经炎和血浆置换和血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎

发生率：罕见	程序		建议	
	TPE		IC级	
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
	0	0	5(221)	39(41)

### 疾病描述

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种急性自身免疫性神经系统疾病，首先由Dalmau在2007年报道。特征是可检测出特异性针对NMDAR亚单位GluN1(NR1)的IgG抗体。约70%患者有流感样的前驱症状，持续5天至2周，然后出现神经系统症状和运动障碍、癫痫和认知下降。随着病情发展，出现意识水平下降，激惹兴奋与激动交替出现，自律调节异常，如血压控制不良、心律失常、呼吸紊乱、低热或高热。如果自主神经功能异常进展，患者可能死亡，尤其是未充分治疗或对治疗无效的患者。该病好发于青年和儿童，主要是女性。约50%的女性伴肿瘤，通常是卵巢畸胎瘤。可通过在血清和脑脊液中检测到特异性NMDAR自身抗体来确诊，影像学表现、EEG和脑组织活检通常为非诊断性。常被误诊为精神病或病毒性脑炎，导致确诊延迟。加利福尼亚脑炎项目发现抗NMDAR脑炎在儿童中比其它病毒脑炎更常见(Gable, 2011)。类似的，在英国的一项人群调查研究发现，抗NMDAR脑炎是第二常见的自身免疫性脑炎，仅次于急性脱髓鞘性脑脊髓炎。

### 日常管理/治疗

一旦确诊，应立即开始免疫治疗，同时检查是否有伴发肿瘤。如果伴肿瘤，对免疫治疗的最佳反应在肿瘤切除后，患者结局更佳，复发更少。一线免疫治疗包括静脉内大剂量类固醇(甲基强的松龙)、IVIG和/或TPE，近50%的患者一线免疫治疗有效，而其他50%的患者需要二线治疗，例如利妥昔单抗单用或联合环磷酰胺。约75%~80%的患者痊愈或病情改善(50%在治疗4周内)，但20%的患者残障或死亡。患者有序康复，症状按照出现的顺序反向开始消失。在最大的、含577例患者的队列研究(Titulaer, 2013)中，预测结局良好的因素包括及早治疗和未进重症监护病房。12%~20%病例出现复发，因为诊断及时，这些患者经常只出现部

分症状。接受二线免疫治疗的患者复发较少，因此有人一开始就使用利妥昔单抗治疗。如患者对治疗无反应或出现复发，应对患者重新进行评估，检查是否有对侧或复发的畸胎瘤。疾病的活动度似乎与抗体水平相关，如在缓解期抗体水平下降或在检测限下，在复发时升高，因此定量检查自身抗体的水平有助于患者管理和监测对免疫治疗的反应。发病时抗体水平高与畸胎瘤相关，神经学结局更差，对治疗反应的时间更晚。对抗NMDAR脑炎患者的精神症状，给予精神药物对症治疗。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可以清除致病的抗体，辅助免疫治疗以抑制抗体的产生，如存在畸胎瘤，手术切除后可消除抗体刺激。Dalmau在2011年提出一个治疗方案包括切除畸胎瘤(如果伴有)、皮质类固醇、和/或IVIG、和/或TPE(单用或联合)，用作一线治疗，无反应者使用利妥昔单抗和环磷酰胺作为二线治疗。皮质类固醇、IVIG和TPE治疗的确切次序未在报道中说明。此外，尚缺对这三种一线治疗药物之间的系统比较(Titulaer, 2013)。最近的病例系列(Pham, 2011; DeSena, 2015)提示，早期即给予TPE，或TPE加IVIG，可带来更好的结局。在给予类固醇后显示改善的患者要少于TPE后。值得一提的是，患者出现最大持续改善的时间点，恰好是TPE理论上应该起效的时间，即在第3次和第5次TPE之间(DeSena, 2015)。其他的病例报道或病例系列中采用TPE治疗抗NMDA脑炎的治疗结果不一致。在最近欧洲的一项病例系列(Kohler, 2015)，在9例患者中尝试了使用IA联合类固醇或IVIG治疗，IA治疗中值为6次，大部分患者有临床症状的改善。

#### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：隔日一次

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

IgG抗体的水平需在血管内外平衡。此外，在抗NMDAR脑炎中，抗体还需要在血浆和脑脊液中平衡。因此，最佳治疗是5~6次TPE，隔日进行。据报道，恢复是一个阶段性的过程，患者常需要长期住院治疗。因而在文献报道中，患者在TPE治疗后并不会很快就出现病情改善。

#### 参考文献

\*截至2015年11月18日，在PubMed中采用MeSH检索词抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎，NMDA和血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

#### 用药过量、毒液螫入和中毒

发生率：罕见	适应证	程序	建议	类别
	蘑菇中毒	TPE	2C级	II
	毒液螫入	TPE	2C级	III
	药物过量/中毒	TPE	2C级	III
报告的患者数>300	RCT	CT	CS	CR
蘑菇中毒	0	0	11(305)	4(4)
毒液螫入	0	0	3(77)	4(4)
药物过量/中毒	0	0	12(215)	>50

#### 疾病描述

药物用药过量(不管是意外、有意或是医源性)、毒液螫入、和中毒是因暴露于能产生组织损伤和/或器官

功能障碍的药物或毒物。食入、吸入和注射是常见的药物和毒物暴露途径。毒液螫入是因被蛇、蜘蛛、蝎子或其它有毒刺的昆虫叮咬。可能对人体有毒的药物列表繁多，难以定量它们引起的致病率和致死率。多数中毒事件是意外且发生于患者家里，最常涉及6岁以下的儿童。不过，严重损伤不属于此类。组织损伤的机制因问题物质的性质和进入身体的模式而各异。各种药物可能直接毒害人体组织，或者可能需要酶催化形成活性的伤害性代谢产物。暴露部位除局部表现外还可能伴有全身性效应，而且症状发作可能快速或延迟。初步治疗集中于支持性治疗和去除毒物。

### 日常管理/治疗

首要考虑的是气道、呼吸、循环和神经功能状态的评估与稳定化。立即给予毒素特异性抗体(如有)。可采用诱发呕吐、洗胃和活性炭口服给药来将摄入物质在胃肠道中的吸收降至最低。全肠灌洗是另一种可用于胃肠道净化的技术，对于去除活性炭无法吸收的难吸收物质极为有效。强迫酸碱利尿用于促进肾脏清除不与蛋白质强结合的离子化物质。体外清除技术也被用到。血液透析是一种可用于有效去除未紧密结合血浆蛋白质且可轻易扩散穿透半透膜的物质的技术。血液灌流是一种使血液直接通过吸附颗粒的操作，对于蛋白质结合药物和大分子比透析更有效。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

伞形毒菌中毒临床最常见，TPE被用于清除毒素，其他治疗包括活性炭吸附和利尿。大的病例系列显示，与历史对照相比，TPE治疗后患者的死亡率下降，尤其是儿童。推荐尽早(24~48小时内)开始TPE治疗。其他如蓖麻素中毒、杀虫剂/有机磷中毒等也采用TPE治疗。

TPE还被用于清除蛇和蜘蛛咬伤、蝎子蜜蜂蛰伤后产生的毒素。一项最近发表的病例系列报道了37例被蛇咬的患者，在给予抗毒血清和支持治疗之后，四肢肿胀未消退，随即接受TPE治疗，所有患者都存活下来出院，患肢得以保留(Zengin, 2013)。

关于成功使用单采术治疗各种用药过量和中毒的报道，都是仅根据一些病例报道和病例系列(Schutt, 2012)。TPE可能可用于清除一些低容积分布(<0.2 L/kg)和/或高血浆蛋白结合(>80%)的药物。其他重要的影响因素包括给药和开始TPE之间的时间，清除的药量和其生物效果之间的关系。TPE清除各种类型药物的效果已有相关报道(Ibrahim, 2013)。

### 技术说明

选择的置换液应含有足够的蛋白质以便将毒素吸入血液供清除，白蛋白正好符合要求，是一种有效的置换液。但是，一些有毒物质可能优先选择结合其他血浆成分，而非白蛋白。例如，已知双噬达莫、奎尼丁、丙咪嗪、普萘洛尔和氯丙嗪对 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白具有强亲和力；对于这些药物的用药过量，选择血浆可能更合适。一些毒液可能引起凝血病和微血管病变可能伴ADAMTS13水平降低，这种情况下因强烈考虑使用血浆。

治疗体积：1~2 TPV

频率：每日一次

置换液：白蛋白、血浆

### 持续时间和停用/操作次数

TPEs的开展和继续通常以每日一次为基础，直至临床症状改善。

### 参考文献

\*截至2015年11月5日，在PubMed中采用MeSH检索词用药过量、中毒、毒理学、蘑菇中毒、毒液毒液螫入和血浆分离置换法、血浆分离、检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 神经系统副肿瘤综合征

发生率：罕见	程序	建议	类别	
	TPE	2C级	III	
	IA	2C级	III	
报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
TPE	0	1(20)	11(100)	19(20)
IA	0	0	1(13)	0

### 疾病描述

神经系统副肿瘤综合征(PNS)是一系列肿瘤相关的神经系统功能障碍，与肿瘤神经抗体(ON-Abs)相关，这些抗体针对的抗原可同时表达在肿瘤和神经系统，主要识别细胞内抗原，如Hu、CV2/塌陷反应介导蛋白-5(CRMP5)、Yo、Tr和双载蛋白。这些抗原在细胞内，通常抗体无法直接接触，因此发病很可能是通过细胞毒性T细胞介导的免疫反应，导致神经细胞死亡。文献中还报道了许多其它针对细胞表面或突触的蛋白(如NMDAR, VGKC)、与中枢神经系统和周围神经系统副肿瘤综合症相关的抗体，在各具体的资料单中有说明。PNS比较罕见，影响0.1%~1%的癌症患者。典型PNS的表现是亚急性小脑变性，这是最常见的PNA综合征，其它还有边缘叶脑炎(LE)，副肿瘤性脑脊髓炎(PEM)，眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS，儿童PNS患者中最常见)，亚急性感觉神经病变(SSN)，慢性假性肠梗阻，Lambert-Eaton肌无力综合征(LEMS)，和皮肌炎。

最常见的PNS相关肿瘤是那些能表达神经内分泌蛋白的肿瘤(例如小细胞肺癌)，含神经组织的肿瘤(畸胎瘤)，以及会影响那些有免疫调节功能的器官的肿瘤(如胸腺瘤)。大部分PNS先于癌症发现之前被诊断，如患者被高度怀疑是PNS，但未检出肿瘤，患者应定期进行肿瘤筛查，至少持续5年。

对疑似PNS的患者，诊断检查包括证明是免疫性疾病，排除脑膜疾病、肿瘤转移、中毒或代谢的原因。如认为诊断为PNS的可能性很高，可进行ON-Abs抗体筛查，结果阳性或阴性有助于进一步预测潜在肿瘤的可能性和部位。最后，根据患者临床表现和抗体情况进行肿瘤筛查，症状和抗体提示了潜在肿瘤的发生率、是否年龄相关和最可能的部位。

如检测到ON-Abs，伴有相应的神经症状，对于诊断PNS有高度特异性。但是，在一项欧洲的合作研究中，即便是确诊为PNS的患者，也仅有80%的患者有ON-Ans。最近一项综述报道，60%的中枢神经系统症状和少于20%的周围神经系统症状与这些抗体相关。

### 常管理/治疗

PNS的治疗包括抗肿瘤和免疫抑制治疗。确诊后即开始抗肿瘤治疗有助于稳定病情。如果病情不稳定或未检查出肿瘤，可尝试免疫抑制(通常使用类固醇，TPE，IVIG或IA)。如果患者在检查出肿瘤之前已确诊PNS，推荐在早期就开始积极的免疫抑制治疗。IVIG(0.5 g/kg/天，5天，每4周一次，3个月；随后0.5 g/kg，一天，每月一次，3个月)可能改善存在抗-Hu或抗-Yo抗体患者(主要是症状局限于周围神经系统的患者)的症状。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

这些综合征与特定脑脊液和血清抗体的相关性，因而可考虑使用TPE和IA等免疫抑制疗法。多数接受TPE治疗的患者同样接受免疫抑制药物和抗癌疗法。如果患者尚未出现严重神经损害，且症状迅速进展，使用TPE等积极的免疫抑制治疗尝试阻止病程可能是合理的。小脑变性的患者有抗-Tr抗体更可能对TPE有效，但他们中很多患者并没有恶性肿瘤。TPE对治疗ON-Abs抗体阳性的患者未显示出疗效，如Hu和Yo，因其并非直接针对细胞介导的自身免疫。在一项病例系列中，13例OMS或小脑变性的患者接受血浆葡萄球菌A蛋白IA治疗，有3例神经系统完全缓解，3例部分缓解；后来全部复发。尽管葡萄球菌A蛋白IA治疗的确切作用机制不明，数据显示它可以降低血循环中的IgG抗体和免疫复合物的水平，提高NK细胞的活性。

## 技术说明

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV；IA：2~4TPV

频率：TPE：每日或隔日一次；IA：每周两次

置换液：TPE：白蛋白；IA：不适用

## 持续时间和停用/操作次数

TPE：5~6次操作，≤2周。在一项临床试验中，患者葡萄球菌A蛋白IA：每周2次，3周。

## 参考文献

\*截至2015年7月27日，在PubMed中采用MeSH检索词副肿瘤综合征和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 副蛋白血症性脱髓鞘性神经病/慢性获得性脱髓鞘性多发性神经病

发生率：抗-MAG神经病：罕见；MMN：罕见；MGUS：50岁以上人群<3%；多发性骨髓瘤：4~6/100,000/年	适应证	程序	建议	类别	
	抗MAG神经病	TPE	1C级	III	
	MMN	TPE	1C级	IV	
	IgG/IgA	TPE	1B级	I	
	IgM	TPE	1C级	I	
	多发性骨髓瘤	TPE	2C级	III	
	IgG/IgA/IgM	IA	2C级	III	
#报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR	
IgG/IgA	TPE	1(39)#	0	3(29)	NA
IgM	TPE	1(39)#	0	6(102)	NA
多发性骨髓瘤	TPE	0	0	1(4)	1(1)
IgG/IgA/IgM	IA	0	0	1(3)	4(5)
MMN	TPE	0	0	1(7)	8(10)
抗MAG*神经病	TPE	0	0	1919)	NA

#相同试验；\*因后来研究对疾病的定义有变，有些病例未纳入；MMN=多灶性运动神经病

## 疾病描述

神经病和单克隆丙种球蛋白病并存是一种常见的临床问题。多发性神经病可表现为急性、亚急性或慢性进展性，伴发初步感觉症状：刺痛感、刺痛、灼烧感或脚掌或脚趾尖带状感觉迟钝。这些症状通常是对称的并存在远侧分级。神经纤维受影响的程度取决于轴突长度，不考虑根或神经干的分布(例如，手套-袜套样分布)。多发性神经病在发病时间、严重程度、感觉复杂性和运动特征以及是否存在阳性症状方面具有多样性。IgA和IgG单克隆丙种球蛋白与慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、POEMS综合征、和其它与单克隆免疫球蛋白相关的神经综合征都相关。

慢性获得性脱髓鞘性多发性神经病(CADP)是一种更新的疾病分类，包括一系列因免疫介导的脱髓鞘引起的神经肌肉疾病：CIDP，多灶性运动神经病(MMN)，多灶性获得性脱髓鞘性感觉运动神经病(MADSAM)，IgM抗髓鞘相关糖蛋白神经病(MAG；抗-MAG神经病)，POEMS综合征，和单克隆丙种免疫蛋白相关的神经综合征。CADP的分类同时考虑了疾病的表现和病因，有助于解释如何有效地治疗。诊断首先是基于疾病的运动神经病或感觉运动神经病表现，对于有运动神经病的患者，结合传导阻滞和脱髓鞘可得出MMN的诊断，对于有感觉运动神经病的患者，在确认有脱髓鞘之后，再根据抗体特异性进行进一步的分类。

MMN的典型表现为慢性非对称性远端无力、萎缩和肌束震颤，影响上臂比腿更多见，通常沿着外周神经的分布，感觉低或无。男性多于女性，50多岁常见。尽管与MMN类似，MADSAM是另外一种疾病，是一种多灶性炎性脱髓鞘多发性神经病，也有人认为是一种多灶性CIDP。一旦排除MMN，在IgM单克隆免疫球蛋白



蛋白相关的神经病中如果检测到髓鞘相关糖蛋白抗体，则可诊断为抗髓鞘相关糖蛋白神经病。抗髓鞘相关糖蛋白神经病的典型表现包括远端、主要是周围感觉神经大纤维病变，部分患者有上肢震颤。除了抗髓鞘相关糖蛋白抗体，还检测到硫酸葡萄糖醛副红细胞糖苷脂抗体。疾病进展过程不一，有的人病程数年或几十年，有的人发病急病程短。抗髓鞘相关糖蛋白神经病与MGUS相关，但有12%~35%的病例与原发性和巨球蛋白血症或B细胞淋巴瘤相关。

#### 日常管理/治疗

副蛋白血症性脱髓鞘性神经病的最佳治疗尚不清楚。免疫抑制剂的疗效不同。皮质类固醇单药倾向于在IgG-和IgA-多发性神经病治疗中更有效，起效率为40%~60%。对MMN患者，联用皮质类固醇和TPE可能会获得不同的结果，有的是部分和短暂反应，有的没反应，或可能使病情恶化。环磷酰胺可带来短暂的改善，因有细胞毒性，使用受限。几项无对照和空白对照的研究证明，多达94%的患者对IVIG有反应，通常在数天内，并且可以持续数周到数月。IVIG还被用于预防疾病进展。IVIG已变成MMN的标准治疗。

对于抗MAG神经病，类固醇未显示有效，IVIG或TPE的作用比较短暂。使用细胞毒性药物可能会带来一些改善，需考虑其毒副作用。利妥昔单抗治疗可显著改善病情。在一项26例患者的RCT中，与对照组相比，接受利妥昔单抗治疗的患者其步行能力显著提高。在另外一项54例患者的试验中也观察到了类似的结果。通常在血清IgM降低至少50%之后，可见临床改善。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE的理论依据是清除抗-MAG抗体或其他抗体。有人(Cortese, 2011)建议TPE很可能对IgA和IgG MGUS相关性多发性神经病更有效，但对于IgM-MGUS相关性多发性神经病并非如此。对于MMN，结果可能是部分和短暂反应，有的没反应或可能使病情恶化。一项报告(Lehmann, 1998)中，7例患者中仅2例有功能改善，2例患者功能轻度恶化，而所有患者在TPE后电生理检查指标恶化。对于抗MAG神经病，TPE有短暂的反应。有一项报告(Gorson, 2001)中，19例抗MAG神经病患者接受TPE治疗，其中40%有短暂的疗效，但在TPE停止后大部分患者出现复发。

现在已经有对MMN和抗MAG神经病更有效的手段，TPE已很少在这种情况下使用。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：见下文

置换液：白蛋白、血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

典型疗程为在为期10~14天的疗程中进行5-6次治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年9月7日，在PubMed中采用MeSH检索词多病灶神经病、多发性神经病、抗-MAG、副蛋白血症性和MGUS、单采术、血浆置换术、血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 儿童链球菌感染相关性自身免疫性神经精神障碍；SYDENHAM舞蹈病

发生率：PANDAS：不详；SC：10%~15% ARF患者	适应证	程序	建议	类别
	PANDAS、恶化	TPE	1B级	II
	SC，重症	TPE	2B级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
PANDAS	1(29)	0	1(35)	4(4)
SC	1(18)	0	0	0

PANDAS=儿童链球菌感染相关性自身免疫性神经精神障碍；SC=Sydenham舞蹈病；ARF=急性风湿热

### 疾病描述

PANDAS和SC都是儿童感染后自身免疫性神经精神障碍，通常在A组β-溶血性链球菌(GABHS)感染后出现，两者具有相同的发病机理。产生的抗GABHS(尤其是链球菌M-蛋白)的抗体可与基底神经节神经元产生交叉反应，可能参与了这种家族性疾病的发病。GABHS感染与遗传易感个体中儿童发作神经精神疾病相关。PANDAS是此疾病的一个亚组，其中Swedo等人于1998年在50例儿童中第一次对PANDAS进行了描述。PANDAS的5个诊断标准包括：(1)出现OCD和/或抽动障碍，(2)青春期前发作，(3)突然发作或症状恶化，中间有一个复发-缓解的阶段，(4)症状与GABHS感染之间存在时间关联，和(5)与神经系统异常相关(舞蹈样运动)。PANDAS确诊需先排除SC和急性风湿热(ARF)。PANDAS的发作是急性和突然的，通常与合并神经精神症状相关，包括情绪不稳定、注意力缺乏-多动症、分离焦虑、触觉/感觉防御、遗尿以及紧张症。重度症状通常持续数周至数月或更长时间，然后逐渐消失。SC(风湿热的一种神经精神表现)发生在约10%~20%的急性风湿热患者中，通常发生在GABHS咽喉炎4~8周。主要临床表现包括舞蹈病、张力减低和情绪不稳。SC是一种自限性疾病，并在6~9个月后消退，但近40%的病例出现了复发性症状。PANDAS和SC的峰值发作年龄分别为6~7岁和8~9岁，其中PANDAS儿童中男童占多数(3:1)，SC儿童中女童占多数(2:1)。无具有特异性实验室检查可用于诊断及区分PANDAS和SC。通过咽喉培养和/或抗链球菌抗体滴度(例如，抗链球菌溶血素O)升高证实GABHS感染，支持这两种疾病的诊断。两种疾病均报告了抗神经元抗体和/或抗基底神经节抗体水平增加。MRI检查表明，两种疾病均出现基底神经节纹状体肿大。

### 日常管理/治疗

PANDAS的初步治疗包括认知行为治疗和/或抗强迫药物治疗。及时给与抗生素适用于具有扁桃体咽炎和阳性GABHS咽喉培养物的PANDAS患者。在一项双盲、随机、对照试验中，发现在PANDAS儿童中，青霉素和阿奇霉素预防用药在减少链球菌感染和症状恶化方面有效。如有临床指征，扁桃体切除术可能成为PANDAS患者的一种有效的预防治疗选择。重型SC患者接受地西洋、丙戊酸、卡马西平或氟哌啶醇治疗。如这些治疗均失败，可尝试皮质类固醇。与PANDAS儿童不同，SC儿童需要进行长期青霉素预防用药，以降低罹患风湿性心脏炎的风险。在重度症状性PANDAS或SC患者中，免疫调节疗法如IVIG(1 g/kg/日共2天)或TPE已表现出降低症状严重程度或缩短病程的疗效。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

由于抗神经元抗体参与发病，通过TPE清除抗体可能有效。一项在29例PANDAS儿童中进行的随机、安慰剂对照试验显示，两种疗法促使OCD在治疗后一个月出现显著改善，分别平均改善45%和58%，并同时促使焦虑和总体功能出现改善。疗效在治疗后1年仍能维持。相比于IVIG组，TPE组具有更大的OCD和抽动症状缓解。最近一项大型回顾性病例系列(Latimer, 2015)，35例PANDAS患者接受TPE治疗后，短期随访和长期随访中都显示症状显著改。出人意料的是，在这项研究中在TPE治疗前患者的病程长短与症状改善的程度并不相关。另一项在18例SC患者中进行的随机、对照研究显示，IVIG组、TPE组和泼尼松组平均舞蹈病严重程度评分分别降低72%、50%和29%，提示IVIG/TPE能带来临床益处，不过这些变化无显著统计学差异。

## 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

在该随机对照试验(RCT)中，1至2周期间进行了6次手术。缺乏反复治疗获益的相关数据。

### 参考文献

\*截至2015年8月12日，在PubMed中采用MeSH检索词PANDAS、Sydenham舞蹈病、神经精神障碍、强迫症、抽搐症、基底神经节疾病、链球菌感染、血浆置换术、血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 寻常型天疱疮

发生率：0.42/100,000/年(US)	适应证	程序	建议	类别
	重度	TPE	2B级	III
	重度	ECP	2C级	III
	重度	IA	2C级	III
报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
TPE	1(40)	0	8(87)	13(13)
ECP	0	0	1(4)	7(11)
IA	0	1(6)	6(35)	5(5)

### 疾病描述

寻常型天疱疮是一种罕见、潜在致命性、黏膜-皮肤自身免疫性大疱性疾病。不论男女都会受到影响，平均年龄在60~80岁间。患者出现皮肤病损，该病可能会反复发作或复发，水泡通常位于表皮或口腔黏膜。病损往往出现表皮剥落或容易脱落。大面积的皮肤可能会受到影响，导致出现类似重度烧伤的情况。寻常型天疱疮的病理特征是体内角化细胞表面自身抗体沉积，这种抗体针对桥粒芯蛋白1和3。组织学表明存在基底上表皮内分裂，伴皮肤棘层松解。病灶周围皮肤或黏膜中下部或全部表皮上皮角化细胞表面出现IgG和C3沉积。在一些报告中，IgG4抗角朊细胞抗体滴度与疾病活动性相关。在患者体内检测到了Dsg1和3自身反应性CD4+ T细胞。

### 日常管理/治疗

金硫丁二钠(尤其是其重度疾病)的治疗具有挑战性，既往这种疾病与高发病率和死亡率相关。使用皮质类固醇后死亡率由70%~100%降低至30%，但长期使用大剂量皮质类固醇可能引起严重不良反应。其他治疗方法选择包括氨苯砞、金硫丁二钠和全身用抗生素。这些药物经常与其他免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和环磷酰胺)联用。其他治疗方法中有些是实验性的，包括吗替麦考酚酯、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、TPE、ECP、IVIg、利妥昔单抗、胆碱能受体激动剂、桥粒芯蛋白3多肽和p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

在寻常型天疱疮治疗中使用TPE和IA的理论依据是因为存在循环致病性自身抗体。已在出现重度症状并接受高剂量常规药物和/或出现侵袭性和迅速进展疾病的患者中使用TPE。TPE被用于所有年龄组患者(13至80岁)。在使用TPE前，疾病的持续时间范围介于1个月至25年之间。TPE的目的是降低自身抗体水平，改

善临床症状。在一项小型随机对照试验中，患者被随机分组，在4周内接受泼尼松龙单药( $n=18$ )和泼尼松龙+10次大体积TPE( $n=22$ )治疗(Guillaume, 1988)。TPE组有4例感染性死亡病例，无类固醇样效应。随着接受治疗的患者数和临床疗效报告日渐增加，已在欧洲推广使用IA。单中心的比例报道和病例系列显示，血循环中的抗体水平下降，这与皮损改善和类固醇减量效应相关。

### 技术说明

寻常型天疱疮治疗的TPE方案差异很大，处理体积范围400~4000 mL，治疗频率不同，通常基于治疗后观察到的临床疗效来调整。尽管更多的近期报告指出血浆容量置换术在耐常规疗法的患者中疗效较好，患者在中止治疗后1~2周出现自身抗体水平反弹，因此类固醇被用于长期免疫抑制治疗。观察到接受ECP治疗的患者在2至7个疗程(每月进行2天手术)后，出现临床疗效。接受的总疗程数从2~51。1例报告中报告了100%的临床疗效和自身抗体滴度降低的情况。随访时间范围为4~51个月。多数患者的病情得到控制，类固醇可减量，但很少能够停药。

治疗体积：TPE：1~1.5 TPV；ECP：MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC。IA：2~4 TBV	频率：TPE：每日或隔日一次； ECP：每2周或4周连续2天(1个系列)； IA：每日1次长达3日随后每周1次
置换液：TPE：白蛋白、血浆；ECP：NA；IA：NA	

### 持续时间和停用/操作次数

应包括监测自身抗体滴度和临床症状。对于TPE和IA，在采用足够免疫抑制剂合并治疗的试验阶段后缺乏临床疗效，应足以中止治疗。对于ECP，治疗继续直至观察到临床疗效。

### 参考文献

\*截至2015年9月22日，在PubMed中采用MeSH检索词寻常型天疱疮和血浆分离置换法、血浆分离、免疫吸附和光分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 外周血管疾病

发生率：3%~10%人群(US)	程序 LDL单采	建议 1B级	类别 II
#报告的患者数：<100	RCT 1(42)	CT 0	CS 6(126) CR 2(2)

### 疾病描述

外周血管病(PVD)也称为外周动脉疾病(PAD)或外周动脉闭塞性疾病(PAOD)，是一种腿部或上肢供血动脉变窄和变硬的疾病。该病多由动脉硬化症引发，导致动脉壁更加僵硬且无法扩张。该病可导致血流量不足。该病常见于50岁以上的男性。其他风险因素包括吸烟、糖尿病、异常血脂症、高血压、冠状动脉疾病、需血液透析的肾疾病、和脑血管疾病。PAD是心血管疾病的一个强风险因素。PVD的病理生理涉及动脉粥样硬化、内皮细胞功能异常和NO代谢异常。

PAD的临床表现可以无症状或出现跛行(受影响的肌肉出现痛苦、疼痛、疲乏、灼烧感或不适，行走或锻炼会引发上述症状，且休息可缓解上述症状)、休息及夜间出现疼痛和痉挛、溃疡或伤口(缓慢痊愈或不会痊愈)、明显的颜色或体温变化、头发减少、以及受影响肢体和指头长出趾甲、阳痿，以及其他症状。先通过踝臂血压指数(ABPI/ABI)，然后通过下肢多普勒超声检查观察动脉硬化症位置和程度，做出PAD诊断。此外，还使用了血管造影术、CT扫描和MRI。PAD通常根据Fontaine分期进行分类：1期：行走(跛行)时出现轻度疼痛，非完全性血管阻塞；2期：行走(间歇性跛行)相对短距离时出现重度疼痛，行走距离>150米后(II-a期)，

行走距离<150米(II-b期)引发疼痛；3期：休息时疼痛(静息痛)，多位于足部，肢体抬高时疼痛增加；和4期：生物组织损失(坏疽)，且行走困难。

#### 日常管理/治疗

PAD管理包括降低风险(如戒烟、糖尿病适当管理、高血压和胆固醇)，使用抗血小板药物和定期进行平衡锻炼。西洛他唑或己酮可可碱已被用于缓解跛行症状。在一些重度病例中，可进行腿部血管成形术和外周动脉支架植入术或外周动脉旁路手术。

在日本，LDL单采术已被常规用于Fontaine分级系统II期或更高的患者，或在手术治疗不适用或常规治疗无效时使用。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

LDL单采术可降低低密度脂蛋白胆固醇、氧化低密度脂蛋白、C反应蛋白(CRP)和纤维蛋白原水平。脂质血浆分离置换法已显示具有增强外周微循环的作用，可能通过增加NO和缓激肽产量，降低血液粘度和粘附分子表达。

在男性原发性高胆固醇血症和广泛冠状动脉粥样硬化患者中开展了一项RCT，患者接受随机分组接受每两周一次LDL-血浆分离置换法+辛伐他汀( $n=21$ )或辛伐他汀( $n=21$ )单药治疗(Kroon, 1996)。相比于对照组，LDL-血浆分离置换法+辛伐他汀组显示降低了载脂蛋白B、总胆固醇和脂蛋白a的水平，减少颈动脉内膜中层厚度，预防下肢临床显著性狭窄症数量的增加。一项入组了28例接受10次LDL单采术(每周两次，共5周)治疗和3个月后随访的PAD患者研究(Kobayashi 2005)显示出现整体改善，包括足部发冷或麻木改善82.1%、间歇性跛行改善53.6%以及足部溃疡改善14.3%。另一项研究(Tsuchida, 2006)表明，31例PAD患者接受平均 $9.6 \pm 0.8$ 次LDL单采术后，生理参数[如ABI、最大耐受行走距离(MTWD)]和临床症状出现改善。另一项研究(Ebihara, 2007)还显示，18例患者在接受LDL单采术后，头部和下肢组织血流量出现显著增加。同样地，观察到在19例PVD患者接受10次LDL单采术治疗的患者中，有10例患者出现临床症状改善(绝对行走距离和ABI)(Tsurumi-Ikeya, 2010)。在有反应的患者中，LDL单采可导致总胆固醇和LDL胆固醇的短期下降，和血循环中氧化LDL、CRP和纤维蛋白原的水平长期下降。

#### 技术说明

血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂禁用于正接受吸附型脂质血浆分离置换法治疗的患者。这些系列起所产生血浆激肽释放酶的表面的作用，反过来会将缓激肽原转化为缓激肽。ACE抑制作用可预防缓激肽的激肽酶II失活，导致缓激肽效果、低血压和潮红。HELP系统中未见。

治疗体积：3000~5000 mL血浆

频率：每周一次或两次

置换液：NA

#### 持续时间和停用/操作次数

在不到8周的治疗期内进行10次治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年8月27日，在PubMed中采用MeSH检索词LDL单采术、血浆置换术或血浆分离和外周血管病检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 植烷酸累积病(雷弗素姆氏综合症)

发生率：罕见	程序	建议	类别
	TPE	2C级	II
	LDL单采术	2C级	II
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS
TPE	0	0	2(12)
LDL单采术	0	0	2(8)

### 疾病描述

植烷酸累积病(雷弗素姆氏综合症), 也称为遗传性共济失调性多发性神经炎样病, 是一种常染色体隐性遗传病, 由Sigvald Refsum(一位挪威神经学家)在1946年首次提出。患者在植烷酸(PA)代谢方面或植烷酰CoA水解酶具有显著缺陷。该分支脂肪酸来自外源性膳食来源。不能降解PA, 导致其在脂肪组织、肝脏、肾脏、髓鞘以及血浆脂蛋白中蓄积。临床结果多为神经系统疾病, 包括视网膜色素病变、周围神经病、小脑共济失调、感音神经性耳聋及嗅觉丧失。其他表现包括骨骼异常、心脏心律不齐和鱼鳞癣。临床进展通常为缓慢和渐进性的, 同时由于来自膳食来源的植烷酸蓄积, 导致在生命的第20年或第30年期间出现体征和症状。最常见的早期临床表现为夜盲症和视觉障碍。症状进展可导致视网膜色素病变并可能失明。具有心脏疾病表现的患者, 可能出现心律失常, 其可能为致命性或提示需要心脏移植。

### 日常管理/治疗

治疗的基础是通过饮食限制将PA摄入量限制为10 mg/日。PA主要来自动物来源, 如牛奶、黄油、奶酪、肉类和一些鱼类。单独饮食疗法可是很多患者获益, 并导致神经病和鱼鳞病发生逆转。采取护理措施以维持整体一般营养, 摄入热量以避免体重迅速下降, 其因肝脏和脂肪组织累积的PA突然转移导致出现临床复发。低PA饮食相对来说不可口, 从而限制了治疗依从性和膳食治疗的有效性。即使有充分的膳食, 但PA水平下降仍可能延迟, 推测原因是PA从脂肪组织累积中释放。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

在疾病急性发作或恶化以及进行维持治疗的背景下, TPE可迅速降低血浆PA水平。人体正常的血浆PA水平为33  $\mu\text{mol/L}$ 以下。雷弗素姆氏综合症患者中, 症状性PA水平范围介于700  $\mu\text{mol/L}$ 至8000  $\mu\text{mol/L}$ 之间。据一些小型的病例系列和独立报告描述, 采用TPE联合膳食控制的患者, 其体征和症状出现了临床改善。发现在多数但非全部治疗的患者中, TPE改善了多发性神经病、鱼鳞癣、共济失调和心功能不全。同样正如单独膳食治疗的结果, 对视觉、嗅觉和听觉缺陷无效。患者可能在疾病发作或体重下降期间, 如在膳食管理开始期间, 出现疾病重度恶化。PA水平显著增加, 可能是因为脂肪组织中累积的PA发生转移。病例报道和病例系列中使用TPE治疗此类发作, 症状显著快速改善。已描述长期TPE疗法, 其在膳食疗法开始后, 试图耗尽PA储存量, 或可较少限制饮食。PA同样可使血浆脂蛋白和甘油三酯水平反弹, 2例病例报告和2个病例系列(共8例患者)中, 报告了采用LDL单采术、使用双模过滤或硫酸葡聚糖血浆灌流LDL单采术可成功管理PA水平。在LDL单采中发现PA清除效率与TPE等效, 但IgG损失较少。在1个病例系列中, 患者接受每周一次或每两周一次LDL单采术治疗长达13年, 导致植烷酸水平降低、神经传导研究中出现改善, 以及视力稳定。

### 技术说明

虽然雷弗素姆氏综合症的治疗性血液成分单采方法不同, 但典型疗程包括每周1~2次TPE治疗, 共数周至一个月。在一些病例中, 继续使用维持性血浆置换术, 并在随后数周至数月期间减少频率。当LDL单采术被用作长期疗法时, 则进行每周一次治疗或隔周一次治疗。

治疗体积: TPE: 1~1.5 TPV; LDL单采术: 3 L

频率: 每日出现急性恶化; 长期治疗的指标

置换液: TPE: 白蛋白; LDL单采术: NA

### 持续时间和停用/操作次数

治疗策略最终通过监测患者的PA水平、临床指征和症状以及控制或预防疾病恶化的需求。如果开始了长期治疗，程序应终身进行。

### 参考文献

\*截至2015年9月25日，在PubMed中采用MeSH检索词雷弗素姆氏或植烷酸以及血浆分离置换法或血浆置换术或血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 真性红细胞增多症和红细胞增多症

发生率：PV：0.9/100,000/年 患病率：继发性红细胞增多症：0.3%	适应证	程序	建议	类别
	PV	红细胞单采	1B级	I
	继发性红细胞增多症	红细胞单采	1C级	III
#报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
PV	0	3(225)	6(612)	0
继发性红细胞增多症	0	29	6(307)	1(1)
PV=真性红细胞增多症				

### 疾病描述

绝对红细胞增多症定义为红细胞容量至少高出平均预测值的25%。红细胞比容(Hct)数值男性大于60%，女性大于56%提示为绝对红细胞增多症，单纯的血浆容量减少或其他原因不能造成这些改变。原发性红细胞增多症是指骨髓增生性疾病(MPD)真性红细胞增多症(PV)，其中异常的HSC克隆自主产生过多红细胞。PV的其他特征包括脾肿大、粒细胞增多症、血小板增多症和酪氨酸激酶JAK2基因突变(90%以上的病例)，以及肿瘤抑制因子TET2基因突变(22%)。继发性红细胞增多症是指先天性红细胞生成或血红素缺陷所致红细胞生产过剩、呼吸或心脏疾病相关性慢性缺氧、异位促红细胞生成素(Epo)生成增加或不伴原发性疾病或PV特征(即特发性红细胞增多症)。

由于Hct水平超过50%，全血粘度显著增加。高粘血症的症状包括头痛、头晕、缓慢型精神活动、意识模糊、疲乏、肌痛、心绞痛、呼吸困难和血栓症。Hct升高可导致罹患血栓症的风险增加，血流流变学改变，将血小板推至更窄的流路，增强了血管壁和VWF的相互作用。血栓症可能是由于抗纤维蛋白溶解的活性改变、内皮细胞功能异常和血小板功能导致，约5%~40%的PV患者出现动脉或静脉血栓形成。血栓并发症风险因素包括未控制的红细胞增多症(Hct>55%)、年龄>60岁、具有既往血栓症病史。转为骨髓纤维化或急性髓性白血病的危险因素是3%，十年风险是10%。

### 日常管理/治疗

低风险PV的管理包括静脉切开术，并维持红细胞比容≤45%，以及低剂量阿司匹林。静脉切开术导致铁缺乏症，减少红细胞生产过剩。在极度血小板增多症(血小板计数>1000×10<sup>9</sup>/L)相关PV患者中，因获得性von Willebrand综合征可能使得出血风险增加。高危患者应接受静脉切开术、阿司匹林和细胞减少剂(如羟基脲)的治疗。对于羟基脲治疗无效的患者，可以考虑其他治疗，如白消安和IFN-α。对于继发性红细胞增多症患者，优先要治疗基础病因；长期辅助供氧和/或连续性正压通气治疗改善缺氧；外科手术纠正因心肺分流、肾缺氧或产生Epo的肿瘤导致的继发性红细胞增多症；血管紧张素转换酶抑制剂I和血管紧张素II受体拮抗剂对肾移植后红细胞增多症患者有益。当基础疾病无法逆转时，症状性高粘血症可通过等容静脉切开术进行治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

红细胞单采,如同等容静脉切开术一样,导致RBC减少,通过降低红细胞比容来纠正高粘血症,降低毛细血管剪力,增加微循环血流量并改善组织灌注情况。红细胞单采术比简单的放血法能更有效地降低红细胞比容,提高过程间的时间,降低所需的操作次数。在决定采用自动的红细胞单采而非简单的放血,还应考虑到存在的风险。红细胞单采可减少缺血引起的血栓前因子释放。对于具有重度微血管并发症或明显出血情况的PV患者,治疗性红细胞单采可能为静脉切开术的替代疗法;尤其是当患者处于血流动力学不稳定状态时。红细胞单采可能也适用于Hct>55%的PV患者术前降低围手术期血栓并发症的高风险。一项RCT纳入365例PV患者(Marchioli, 2013)发现。红细胞比容维持在<45%要比45%~50%有更低的心血管病死亡率和大血栓,对于不良预后,目标红细胞似乎是最重要的危险因素。一项由Rusak等人在76例PV患者中开展的研究发现,在红细胞单采后,通过凝血弹性描记法(TEG)测量,结果显示血小板功能得到改善,表明术后实现的血液稀释可能会降低血栓形成的风险。血小板提取法以及红细胞单采,或许适用于出现未经控制的血小板增多症和红细胞增多症相关性急性血栓出血性事件的PV患者。

### 技术说明

自动化仪器可以让操作者选择术后红细胞比容的水平,并计算达到目标所需的血液清除体积。一项研究发现采用置换体积<15 mL/kg和入口速度<45 mL/min,尤其是50岁以上的患者可能会降低不良事件的发生率。Evers (2014)提出了一种数学模型,用以选择最合适的治疗参数。在手术过程中可能需要给予生理盐水,以降低循环中的血液粘度,并避免出现血压警报。

治疗体积:清除的血量依据总血量、起始红细胞压积和预期置换后红细胞压积而定。

频率:根据症状缓解的需要或达到期望Hct的需要(通常为一次)

置换液:白蛋白,生理盐水

### 持续时间和停用/操作次数

在PV患者中,目标是使Hct正常化(<45%)。对于继发性红细胞增多症患者,目标是缓解症状,但要保留利于组织灌注和氧输送的最佳剩余红细胞量。应设计单个手术以达到期望术后Hct水平。

### 参考文献

\*截至2015年10月4日,在PubMed中采用MeSH检索词红细胞增多症、真性红细胞增多症、红细胞单采、血浆分离置换法、高粘血症、骨髓异常增生和骨髓增殖性肿瘤检索已发表的英文报告。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 输血后紫癜

发生率: 2/100 000例输血	程序	建议	类别	
	TPE	2C级	III	
报告的患者数: <100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1(3)	15(23)

### 疾病描述

输血后紫癜(PTP)的特征为多产妇在输入任何血液成分(通常为红细胞)后5至10天内突发重度血小板减少症(血小板计数<10×10<sup>9</sup>/L)。最常见的PTP发生在缺乏HPA-1a血小板抗原的患者中,以及在妊娠期免疫接种或输血时产生了抗HPA-1a异种抗体的患者。可能还涉及其他血小板异种抗体。鉴别诊断需排除的临床疾病包括,药物引起的血小板减少症(包括肝素引起的血小板减少症),免疫性血小板减少症,脓毒血症,弥散性血管内凝血。PTP的发病机制仍未被完全研究清楚,但可以明确的是,不管是输入的血小板还是患者自身的血小板



都被破坏。关于PTP患者中自身抗原阴性的血小板被破坏，目前有四种假说：1)免疫补体介导的血小板破坏，通过结合Fc受体导致血小板被清除；2)可溶性血小板抗原，可能是来自血小板微粒，随着血制品进入患者体内后，称为自身抗体的靶标；3)存在一种同种异体抗体，也具有自身反应的活性；4)存在一种自身抗体，它可以和同种异体抗体联结在一起。在患者血清中检测出抗HPA-1a抗体(通常为高滴度)或其他血小板抗原支持PTP的诊断。在PTP发作后一年内仍可检测出高滴度抗体。PTP为自限性疾病，未接受治疗的患者通常也可以在20天左右完全恢复。PTP的死亡率为5%~10%。再次输血后PTP复发的情况不太常见。

#### 日常管理/治疗

目前治疗PTP的方法为给予高剂量IVIG(2 g/kg/日，共2~5天)，治疗后缓解率达90%。IVIG或许可以阻断网状内皮系统的Fc受体。应立即停止所有非必须的血液成分输注。出血患者应输注异体抗原阴性血小板(如有)。输注异体抗原阳性血小板通常无效，反而有可能刺激形成更多抗体。但是，如患者正在出血，输注血小板可能会减少出血倾向。可使用高剂量皮质类固醇，但似乎对病程无影响。仅有一病例报道显示在一例对IVIG、类固醇、TPE无反应的患者，采用了脾切除术。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

通过TPE清除血小板同种异体抗体可降低抗体滴度并清除残余的可溶异体抗原，从而增加血小板存活时间并逆转出血风险。基于有限的病例报告，TPE似乎可缩短血小板减少症的持续时间。如IVIG无效，可考虑将TPE作为对出血的治疗。

#### 技术说明

由于存在重度血小板减少症，AC比应进行相应调整。置换液通常为白蛋白，以避免进一步暴露于HPA-1a抗原。但是对于出血患者，可考虑在操作结束时补充血浆以维持凝血因子的水平。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日一次

置换液：白蛋白、血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

当血小板计数开始升高( $>20 \times 10^9/L$ )以及非皮肤出血停止时可中止TPE治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年11月4日，在PubMed中采用MeSH检索词输血后紫癜和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 预防输血后RhD同种免疫

发生率：15%美国人是RhD阴性	适应证	程序	建议	类别
	输注RhD阳性红细胞	RBC置换	2C级	III
报告的患者数：<20	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	6(8)

#### 疾病描述

红细胞同种免疫是一种多见于红细胞输注的并发症。一旦出现后，有红细胞同种抗体的患者将有溶血性输血反应的风险，难以找到交叉配血相容的红细胞。对于女性，同种免疫还会导致胎儿新生儿溶血病(HDFN)。HDFN可导致新生儿贫血、高胆红素血症、胎儿水肿和胎儿死亡。因红细胞同种抗体引起的HDFN患者临床

症状严重，病程快。

在大部分情况下，患者输注的是ABO和RhD相容的红细胞；进行RhD配型以预防同种免疫。在遇到危及生命的大出血，或因血库缺血的情况下，可能会在不知患者血型的情况下按照操作规范进行快速红细胞输注。因RhD阴性红细胞较少(15%白种人群，8%非洲裔美国人是RhD阴性)，操作规范中通常会选择O型血、RhD阳性的红细胞给男性和年长的女性(超过怀孕年龄，通常>50岁)，而将RhD阴性的红细胞留给可能怀孕分娩的妇女。

既往有RhD阴性的女性输入RhD阳性红细胞的报道，多因为在外伤后出现危及生命的出血。为缓解患者随后形成的同种抗体带来的风险，已采取了几种策略，包括红细胞置换，和/或注射RhIg抗体(Rh免疫球蛋白)。

#### 日常管理/治疗

在决定通过红细胞置换和注射RhIg抗体来清除和/或失活RhD阳性红细胞时，应权衡考虑RhD同种免疫的发生率。回顾性研究已经发现，RhD阴性患者在输入RhD阳性RBC后通常有10%~30%出现RhD同种免疫。在患者中的这个比率，远低于既往经常引用的80%，而该数据源于健康囚犯。对于RhD同种免疫的预防，应综合考虑治疗的风险、FDHN的风险、及今后妊娠的可能性。

有几项关于RhD阴性女性患者输注RhD阳性红细胞后预防免疫致敏的病例报道。报道都估算了输血的体积并使用RhIg抗体来预防免疫系统产生抗D抗体，绝大多数患者在注射RhIg抗体之前还通过RBC置换清除了大部分RhD阳性红细胞。参考孕期使用RhIg抗体的数据，治疗应在72小时内完成。在各报道中，RhIg抗体的剂量和途径(静脉注射或肌注)各异，虽无明确的指导意见，建议每1 mL RhD阳性RBC给予20  $\mu$ g。大部分患者都无明显的溶血，在RhD阳性患者因免疫性血小板减少在注射RhIg抗体后偶见。因RhIg抗体剂量较大，按8小时间隔多次给药，许多病例中使用了生理盐水支持治疗。在注射RhIg抗体后，报道的不良反应该包括荨麻疹、疼痛和呼吸衰竭。事先给予抗组胺药和生理盐水输注后利尿会有所帮助。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

RBC置换的目的是减少外周血中RhD阳性红细胞，从而可以安全地给予RhIg抗体。当RhD阳性红细胞数量较多( $\geq 20\%$ )，应考虑红细胞置换。部分报道中RhD阳性红细胞数量较少也进行了RBC置换。所有的病例报道中，不管是红细胞置换加注射RhIg抗体，或仅注射RhIg抗体，都进行了随访(数周至一年)，未发现有抗D抗体。

#### 技术说明

有些报道中并未进行红细胞置换，仅注射RhIg抗体。对于红细胞置换，设置的目标是使血液中RhD阳性红细胞的百分比降低至可以接受RhIg抗体治疗。置换的血液体积各报道中不一，通常是1 RCV。在成人患者中，红细胞置换液的体积为8~10个单位。

治疗体积：1~2 RCV

频率：一次

置换液：红细胞；白细胞减少，RhD阴性

#### 持续时间和停用/操作次数

一次RBC置换足以将血液中RhD阳性RBC的水平减少到可以接受RhIg抗体治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年10月4日，在PubMed中采用MeSH检索词红细胞同种免疫，红细胞置换，红细胞单采检索已发表的英文文章。

## 那他珠单抗相关进行性多灶性白质脑病

发生率：3.7/1000	程序	建议	类别	
	TPE	1C级	I	
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	4(49)	14(16)

### 疾病描述

进行性多灶性白质脑病(PML)是一种罕见的中枢神经系统脱髓鞘性疾病，常见免疫缺陷(HIV，淋巴瘤)或接受免疫抑制治疗的患者中。发病与多瘤JC病毒感染有关，外周潜在的病毒再激活后侵入中枢神经系统。不同患者临床症状迥异，通常有运动、语言、认知和视觉障碍。发病时有癫痫和阵发性发作，有助于与多发性硬化复发鉴别诊断。如用超敏PCR在患者脑脊液中检测到JC病毒DNA，可以确诊PML。

那他珠单抗被批准用于病情活跃程度高的复发-缓解型多发性硬化，是一种人源化抗整合素IgG4单抗，可特异性抑制 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 上的 $\alpha 4$ 亚基，阻止淋巴细胞黏附至血管内皮细胞，从而抑制淋巴细胞黏附和迁移到中枢神经系统等组织。那他珠单抗针对多发性硬化的特异作用，是通过阻断细胞黏附分子极迟抗原-4介导的免疫细胞黏附至血脑屏障的内皮细胞，阻止白细胞进入血脑屏障，减少中枢炎症。

那他珠单抗相关进行性多灶性白质脑病可能是由于淋巴细胞迁移被阻断后造成了大脑免疫监视功能受损，也有人认为是含JC病毒的细胞从骨髓中被激活。患病的危险因素包括JC病毒抗体水平、既往免疫抑制治疗、治疗时间长(>2年)。尽管比较少见，据报道进行性多灶性脑病还与其他单克隆抗体(依法利珠单抗和利妥昔单抗)有关。因此对使用了这些单抗的患者，须留意是否有PML。最近，对于单克隆抗体治疗相关的PML，有人提出了一个基于临床症状、影像学检查和实验室检测的临床诊断标准体系。

### 日常管理/治疗

须根据危险因素分层法(药物假日)来预防PML。一旦出现PML，免疫重建是唯一被证明有效的手段。对于接受那他珠单抗治疗的患者，免疫重建包括停药(临时或永久)和采用TPE加速清除药物，这两项措施都可以增加进入中枢神经系统的白细胞的数量和功能。基于体外研究结果，利用甲氟喹和米氮平来抑制病毒复制。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

那他珠单抗的半衰期长，延缓了免疫重建的进程，其生物半衰期可能是药代动力学预测的数倍长。在多发硬化患者中，那他珠单抗的的药动学半衰期是 $11\pm 4$ 天，但在患者血液中12周内仍可检测到，脑脊液中细胞计数在6个月内显著下降。此外，那他珠单抗受体的饱和度与其血清浓度相关，研究显示平均 $\alpha 4$ 整合素饱和水平在输入4周后仍然>70%。Khatri在2009年对同一患者给予TPE前后做比较，在最后一次PPE后一个星期，患者的那他珠单抗水平与基线相比平均降低了92%，比那他珠单抗给药4周后相比减少 $75\%\pm 28\%$ 。此外，但那他珠单抗水平小于 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (治疗浓度)时， $\alpha 4$ 整合素受体可被去饱和<50%。TPE还显著提高了白细胞体外迁移的能力。因此TPE能加快那他珠单抗的清除、减少受体饱和和恢复白细胞的迁移能力，这使得白细胞能黏附到血管内皮细胞，并快速恢复免疫功能，从而改善患者预后。

### 技术说明

快速免疫重建可能会引起极端的免疫反应，及免疫重建炎性综合征(IRIS)。在所有患者中，IRIS通常在TPE2~6周后出现(约停药后3个月)。IRIS与神经症状恶化相关，常导致患者死亡。那他珠单抗清除旨在恢复免疫监视功能和提高炎症，但随后出现大量白细胞进入中枢神经系统，促成IRIS。那他珠单抗患者在接受TPE后，如果突然出现神经系统症状加重，很可能是IRIS。推荐的IRIS治疗是使用大剂量皮质类固醇，停止TPE。趋化因子受体5阳性的T细胞有可能参与IRIS的发病，因此最近一项病例报道成功使用了趋化因子受体5抑制剂来预防IRIS。

有作者曾粗略地描述使用色氨酸聚乙烯柱进行免疫吸附作为TPE的替代治疗方案，但没有使用该方法的具体经验。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：隔日一次

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

在药代动力学研究中，隔日进行三个1.5 PV的程序。根据该研究结果的模型预测需要5次TPE才能使得>95%的患者那他珠单抗水平降低到治疗浓度以下。在已发表的病例报道中，大部分都采用了5次TPE。其中一项研究建议采用TPE操作前后的那他珠单抗的水平控制在<1 µg/mL来指导优化治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年5月10日，在PubMed中采用MeSH检索词进行性多灶性白质脑病，那他珠单抗，多发性硬化，血浆单采术和血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 肝胆疾病引起的瘙痒症

发生率：罕见	适应证	程序	建议	类别
	难治性	TPE	1C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2(7)	4(6)

#### 疾病描述

慢性瘙痒可出现在多种肝胆性疾病患者中，包括原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎、胆管上皮癌、先天性胆汁淤积症和妊娠肝内胆汁淤积。胆汁淤积可能因肝细胞分泌障碍、胆管损伤或梗阻导致。多达70%~80%的PBC和原发性硬化性胆管炎患者可能会出现瘙痒，而在胆管梗阻性胆汁淤积患者中瘙痒则很少见。

瘙痒程度可以是轻度无需抓痒，到重度难以忍受，日常活动受限，影响睡眠，引起抑郁，甚至自杀意念。瘙痒在夜晚变强烈，在四肢尤其是手心和脚掌症状更严重，但也可能是全身性。但是，未能查明原发性皮损。对于女性，瘙痒还受荷尔蒙影响，在月经周期的黄体酮阶段、妊娠期、和激素替代疗法过程中症状加剧。

胆汁淤积引起瘙痒的机制仍有待阐明。既往曾认为胆汁盐、内源性µ阿片样受体、组胺、5-羟色胺和类固醇被认为是致病原，但缺乏强有力的关联性证据。新近的研究已经证明溶血磷脂酸和自毒素(一种酶，可生成溶血磷脂酸)与瘙痒的严重程度及疗效相关。

#### 日常管理/治疗

医学治疗包括：1)一线治疗：轻度瘙痒，阴离子交换树脂考来烯胺用以清除肝肠循环中的致痒原；2)二线治疗：利福平用于调节中心瘙痒和/或疼痛信号通路；3)三线治疗：纳曲酮(µ阿片受体拮抗剂，中度瘙痒和/或疼痛途径)；4)四线治疗：舍曲林(中度瘙痒和/或疼痛途径)。对于治疗无效者，其它措施包括：1)鼻胆管和经皮引流或外胆道改道，以清除致痒原；2)阴离子吸附、TPE、或体外白蛋白透析治疗，清除全身血液中的致痒原；3)肝移植。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可能清除血液中可能的致痒原。在13项关于肝胆性慢性瘙痒的病例报道中，10(77%)TPE治疗有效。患者可能在第2次TPE后会感觉瘙痒程度降低。有些患者，效果可能持续数月，但有些患者可能需要长期

TPE维持治疗。

### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：起始3次(每周1次或每两周1次)，随后每月2~4次维持治疗

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

部分患者需要长期TPE治疗，根据患者病情个体化治疗。

### 参考文献

\*截至2015年11月11日，在PubMed中采用MeSH检索词瘙痒症和血浆置换，血浆单采或单采检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 银屑病

发生率：60~100/100,000；白人>非裔美国人	适应证	程序	建议	类别
		ECP	2B级	III
	泛发性脓疱型	吸附性细胞单采法	2C级	III
		淋巴细胞单采法	2C级	III
		TPE	2C级	IV
报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
吸附性细胞单采法	0	1(44)	4(25)	5(8)
淋巴细胞单采法	0	0	3(18)	0
ECP	0	1(52)	2(12)	0
TPE/级联血浆分离置换	0	1(6)	3(23)	0

### 疾病描述

银屑病是一种慢性皮肤病变，基因易感性较高。表皮过度增生和分化异常形成斑块和丘疹，进而导致该层增厚(棘皮症)。炎症细胞浸润包括真皮内树突状细胞、巨噬细胞和T细胞以及表皮内中性粒细胞及部分T细胞，这些炎症细胞遍布病灶全层(从薄斑块至厚斑块)。迂曲毛细血管数量增加导致病灶发红。银屑病的遗传因素复杂，至少涉及9处银屑病易感性(PSORS)染色体位点(即，PSORS1位于染色体6p21上的MHC区域内)。一些临床表现与PSORS明显相关(如，与PSORS1相关的点滴型银屑病)。该疾病病程的关键事件为Th1和Th17途径上调，将T细胞从真皮层运送至表皮。银屑病T细胞主要分泌干扰素 $\gamma$ 和白介素17。调节性T细胞活性下降(但数量未减少)及IL-10水平降低使平衡进一步遭到破坏。皮肤内T细胞再循环导致角质细胞增殖。角质细胞、树突状细胞、淋巴细胞和细胞因子间的这种相互作用在银屑病的形成中占据辅助作用。

银屑病临床类型包括斑块型、点滴型、脓疱型、反相型、指甲型以及红皮病型。除全身性脓疱型或红皮病型银屑病外，该疾病极少导致死亡，但其患病率高，每年仍报告数百例死亡。常采用银屑病面积和严重程度指数(PASI评分0~72)评价临床缓解情况，该评分法评价银屑病斑块的3个特征(发红、面积和厚度)以及各身体区域受累程度。

### 日常管理/治疗

针对银屑病可进行局部和全身治疗。通常依据疾病严重程度、合并症、患者偏好以及治疗依从性决定治疗方法。中至重度银屑病定义为5%~10%体表面积受累。局部用药包括软化剂、皮质类固醇、外用维生素D类似物(例如，卡泊三醇、骨化三醇)、外用类视黄醇、外用钙调磷酸酶抑制剂(如，他克莫司、吡美莫司)

以及焦油。采用不同模式的紫外线治疗,包括光疗(UVB光±焦油)、窄波段UVB、光化学疗法(PUVA、UVA照射后口服或浸淋补骨酯素)以及准分子激光治疗。

全身治疗包括甲氨蝶呤、类视黄醇、免疫抑制剂(如,环孢菌素)。近期,更常采用生物制剂治疗。TNF- $\alpha$ 抑制剂(依他西脱、英夫利西单抗、阿达莫单抗)和优特克单抗、抗IL-12和IL-23人单克隆抗体,均批准用于治疗中重度银屑病。进一步治疗可能针对Th17途径以及给予抗IL-17或IL-17受体的单克隆抗体,这些治疗方法目前正在进行临床评估。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

随着对银屑病病理生理学了解的不断加深,血浆分离置换操作的方法学和理论依据也不断演变。少数小型研究显示TPE对治疗银屑病中无益。这些研究的理论依据为置换操作可清除细胞因子和假定存在的“银屑病因子”,当时认为这些因子可促进疾病病程,但现在我们对TPE的理解并不是如此。通过吸附性粒细胞和单核细胞单采法(例如,粒细胞/单核细胞柱)选择性清除淋巴细胞具有合理的病理生理学理由,尤其对泛发性脓疱型银屑病。在一项近期研究中,15例患者除进行标准治疗外,还接受5次置换治疗(每周一次)。缓解率达85.7%,但由于同时进行了其他治疗,因此无法确定血浆置换的作用。多项小型研究证实治疗后患者临床症状改善。数项小型研究描述了淋巴细胞单采法的应用,其应用的理论依据与上述相似,报告的缓解率与采用吸附性粒细胞-单核细胞柱获得的缓解率相似。淋巴细胞单采法与吸附柱的作用可能相似,但未开展直接对比研究。但是,仅应在高选择性患者组中使用血浆分离置换,这些患者患有泛发性疾病且对其他全身治疗缺乏反应。

对银屑病病理生理学的进一步了解表明,在其治疗过程中可使用ECP。目前最大型对照研究中93例银屑病和银屑病性关节炎患者,显示ECP治疗组49/52(94%)的患者的皮肤和关节炎症状有显著改善,而对照组仅有27/41(66%)。数项较小型研究均显示患者疾病出现不同程度的缓解。

#### 技术说明

在美国无法使用粒细胞-单核细胞吸附柱。

治疗体积:吸附量:1,500~2,000 mL;淋巴细胞单采法:1,500~5,000 mL (1 TBV); ECP:1,000~3,000 mL(视方法而定)。MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得,但处理体积可根据患者的身高和HCT进行调整。2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC。

治疗体积:吸附:不适用;淋巴细胞单采法:不适用;ECP:不适用

频率:吸附:每周一次;淋巴细胞单采法:每周一次; ECP:每周一次,为期4周,随后逐步减量

#### 持续时间和停用/操作次数

吸附柱和淋巴细胞单采法通常进行5周(共5次治疗)。由于ECP的治疗时长各异(2~12周),根据患者临床表现和治疗目的进行调整。

#### 参考文献

\*截至2015年1月5日,在PubMed中采用MeSH检索词银屑病和血浆分离、光分离置换法和血浆分离置换法检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 妊娠期红细胞同种异体免疫

发生率：100/100,000新生儿/年(美国)	适应证	程序	建议	类别
	进行IUT前	TPE	2C级	III
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
	0	0	13(307)	27(30)

IUT=宫内输血

### 疾病描述

胎儿和新生儿溶血病(HDFN, 也称为胎儿成红细胞增多症或新生儿溶血病)发生于母体血浆内含抗胎儿红细胞抗原异体抗体的情况下。母体IgG通过胎盘进入胎儿体内引起胎儿红细胞溶血, 从而导致胎儿贫血, 如病情严重, 可出现胎儿水肿和/或胎儿死亡。重度HDFN最常继发于抗D抗体, 但可由多种红细胞异体抗体造成(例如, 抗K抗体、抗C抗体、抗PP1Pk抗体、抗E抗体、和抗M抗体)。红细胞异体免疫通常发生于母胎出血后或既往曾有红细胞输血。0.1 mL胎儿红细胞即可导致Rh致敏。HDFN的严重程度通常随之后妊娠次数的增加而加重。由于妊娠期间和产后常规预防性使用Rh免疫球蛋白, 因此继发于抗D抗体的HDFN发生率已显著下降。

### 日常管理/治疗

近期确定为存在临床明显异体抗体的妊娠妇女应接受以下管理。(1) 患者病史有助于确定暴露源, 例如既往妊娠或输血。(2)测定胎儿父亲的红细胞表型以评估HDFN风险。如胎儿父亲未携带红细胞抗原, 则无需作进一步检查。如父亲有红细胞抗原, 进一步检测确定他是否携带一种或两种基因。对部分红细胞抗原, 可使用血清来确定父亲的基因型。对于RhD, 必须确定父亲的基因结合型。如父亲抗原为纯合型, 则胎儿存在溶血风险; 如其抗原为杂合型, 则可以确定胎儿的基因型。3) 敏感的孕妇可通过超声检测大脑中动脉(MCA)血流速度评估胎儿是否有贫血, 并测定母体抗体滴度。抗体滴度越高, HDFN越严重。抗体滴度的临界阈值通常在8~32之间, 抗体滴度在临界阈值以下的孕妇应在每次计划产前产科访视时检测抗体滴度)。(4)如抗体滴度高于临界阈值或与之之前样本相比稀释度增加两倍, 应行连续超声检查以评估胎儿的状况。大多数机构早至孕18周即开始采用超声(而不是抗体滴定)检测MCA以确定胎儿健康。当MCA检测值高于孕龄平均值1.5倍(MoM)时, 可预计胎儿存在中至重度贫血。(5) 一旦发生这种情况, 需要行脐带穿刺已检测胎儿Hct; 如果<30%, 需要宫内输血(IUT)。通常在孕20周前不应进行IUT。IUT采用非母体抗体靶向的红细胞(该类抗原为阴性)。IUT相关胎儿死亡率为1至2%。可重复进行IUT, 直至准备分娩, IUT的频率取决于孕龄、上次IUT时的红细胞比容、和之前输血的次数。(6) 行羊膜穿刺评估胎肺成熟度以确定是否可安全分娩胎儿。(7)分娩后HDFN可导致新生儿高胆红素血症, 进而造成核黄疸以及永久性脑损伤。因此, 产后应密切监测新生儿以预防及治疗高胆红素血症。HDFN婴儿会有低增生性贫血, 需在出生后密切观察数周, 有可能需要输血治疗。

如根据超声检查或既往流产或孕早期抗体高滴度可得知胎儿发生水肿的风险较高, 早期妊娠期间有必要进行更积极的治疗方法。目前主要治疗方法为IUT, 但如果在孕20周前胎儿存在高死亡风险或水肿体征, 可进行TPE和/或IVIG治疗。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可清除母体红细胞异体抗体, 因此能降低母体抗体滴度, 继而减少转至胎儿体内的抗体量, 从而减轻红细胞破坏并改善HDFN疾病病程。进行IUT前采用TPE和/或IUT的HDFN病例约75%存活。大部分的病例报道和病例系列中的患者有抗D抗体或其它Rh抗体。通常在胎儿胎龄达到20周后可进行IUT。

### 技术说明

妊娠期间可安全实施TPE。随妊娠逐步发展, 孕妇血液和血浆量逐渐增加。在妊娠中后期, 患者应左侧卧避免妊娠子宫压迫下腔静脉。应避免出现低血压, 因其可导致胎儿血液灌注减少。

### 持续时间和停用/操作次数

应在妊娠早期应考虑进行TPE(从7周至20周)，直至可安全进行IUT(约在孕20周)。密切监测胎儿水肿体征有助于指导治疗。一种治疗方法是在孕12周后第1周进行TPE(3次操作)，之后每周进行IVIG(1 g/kg)直至第20周(Ruma, 2007)。

### 参考文献

\*截至2015年4月26日，在PubMed中采用MeSH检索词新生儿溶血病、红细胞同种异体免疫、血浆置换和血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 肾移植，ABO相容

发生率：AMR：10%肾移植受者，40%脱敏肾移植受者； HLA致敏：30%等待器官移植名单患者	适应证	程序	建议	类别
	AMR	TPE	1B级	I
	脱敏，LD	TPE	1B级	I
	脱敏，DD	TPE	2C级	III
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
AMR	3(61)	8(342)	37(727)	13(14)
脱敏	0	5(441)	29(466)	11(11)
PRA较高	0	0	1(20)	0(0)

AMR=抗体介导的排斥反应；DD=死亡供体；HLA=人类白细胞抗原；LD=活体供体；PRA=群体反应性抗体

### 疾病描述

由于器官短缺和候补患者致敏增加，免疫不相容肾脏的使用正逐渐增多。这些HLA抗体可能特异性针对供体特异性抗原(DSA)。HLA抗体来自既往输血、妊娠或移植，因超急性、急性或慢性AMR导致的移植失效风险增加。此外，HLA抗体筛查结果升高患者(高PRA)很难找到HLA相容供体，处于移植等候状态的时间显著长于未致敏患者。目前许多移植中心使用TPE和IA，通过脱敏和降低其HLA抗体滴度，从而使得更多患者能实施移植。

AMR已成为早期和晚期同种异体移植物损伤的首要原因。AMR诊断基于Banff分类，依赖于(1)排斥时的DSA检测；(2)同种抗体介导的急性炎性损伤的组织学证据，例如肾小球炎和管周毛细管炎，以及(3)管周毛细血管网经典补体片段C4d染色。AMR风险升高的受体包括具有既往移植史和PRA较高的患者。亚临床AMR导致慢性体液排斥和慢性移植物失功。

### 日常管理/治疗

正在不断开发新的免疫抑制药物预防和治疗移植肾急性排斥反应，以及降低抗体滴度。所有移植受体均接受免疫抑制疗法(环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤以及抗胸腺细胞球蛋白)。

脱敏方案通常包括IVIG、利妥昔单抗和/或其他免疫抑制剂。脱敏方案使用低或高剂量IVIG、TPE或IA、利妥昔单抗单独用药或联合用药以将阳性交叉配血在转换为阴性交叉配血，使移植得以进行。硼替佐米是一种针对浆细胞的蛋白酶抑制剂，已被纳入一些治疗方案中，看似能有效治疗顽固性AMR，但脱敏的结果不理想。基于TPE的治疗方案对于那些等待活体移植的患者似乎有效。高PRA患者脱敏后进行移植，这也适用于肾配对捐赠(kidney swaps)，预计这样的配对捐赠会越来越多。最近一项多中心研究( $n=1025$ )证明，不相



容供体移植中移植后1、3、5、8年后的存活率高于那些未接受移植或死亡供体移植。

AMR治疗包括以IVIG为基础的方案和使用TPE或IA、IVIG以及利妥昔单抗的联合治疗方案。临床试验已证明，TPE+IVIG治疗相较于TPE单独治疗或IVIG单独治疗以及TPE+利妥昔单抗相较于TPE单独治疗的移植物存活率更高。一项近期非随机研究比较了高剂量IVIG和TPE+IVIG+利妥昔单抗治疗，结果表明采用后者治疗时移植物存活率更佳且移植后DSA水平更低。然而，利妥昔单抗的使用可导致感染发生率升高。

#### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

在AMR中，DSA可通过TPE、DFPP以及IA去除。血浆分离置换术常与其他免疫抑制剂联合使用。20世纪80年代初的随机对照试验未显示，TPE与皮质类固醇类联合使用在检测出DSA的急性排斥反应和急性血管性排斥反应方面存在获益。自1985年以来的病例分析已经表明，TPE与多种抗排斥药物联合治疗用于急性血管性排斥反应患者时出现改善。这可能归咎于抗排斥药物的改善、DSA的改善以及使用Banff标准的AMR定义的改善。以往存在较高的移植失效率和急性血管性排斥反应；包含TPE的当前方案的移植物存活率为70%~80%(使用TPE、IVIG以及利妥昔单抗治疗的报告中为90%)。

TPE还可在移植前使用，以去除HLA抗体。TPE、DFPP、或IA在移植前与免疫抑制剂联合使用，直至交叉配血为阴性。TPE通常还在手术后继续使用，在发生AMR的病例中再次开始使用。达到阴性交叉配血的能力取决于DSA滴度。术后使用大约5次TPE将使 $\leq 32$ 的抗体滴度转为阴性。AMR的风险约为40%，1年移植物存活率约为90%。脱敏治疗方案应可用于高度选择性患者。

#### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：白蛋白，血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

针对AMR，某些方案采用固定次数的操作，通常为5或6次，每日或隔日一次。其他方案则根据肾功能改善和DSA滴度降低决定治疗次数。关于是否应在每次操作后使用低剂量IVIG(100 mg/kg)还是在一系列治疗结束时使用或是根本不使用，目前没有定论。

关于脱敏治疗方案，TPE根据方案每日或隔日一次进行，直至交叉配血为阴性。TPE也在手术后进行，至少3次。是否进一步治疗根据AMR风险、DSA滴度或AMR发生率而定。

#### 参考文献

\*截至2015年3月10日，在PubMed中采用MeSH检索词抗体介导的排斥反应、肾移植、HLA脱敏以及血浆分离和血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 肾移植，ABO血型不相容

发生率：不常见	适应证	程序	建议	类别
	脱敏，LD	TPE/IA	1B级	I
	体液排斥反应	TPE/IA	1B级	II
	A <sub>2</sub> /A <sub>2</sub> B-B移植，DD	TPE/IA	1B级	IV
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
	0	0	>21(>755)	>28(>45)

LD=活体供体；DD=死亡供体

## 疾病描述

由于肾移植相容器官相对短缺, ABO血型不相容(ABOi)活体供体的使用正增加。在美国器官共享网络(UNOS), 有> 100,000例患者等待肾移植, 2014年, 美国完成15,500例肾移植手术, 其中32%是来自活体供者。主要不相容性是指受体内存在抗供体A和/或B血型抗原的天然抗体。这些抗体可能因内皮损伤(A和B抗原在血管内皮上表达)导致器官超急性/急性体液性排斥反应。主要ABOi存在于约35%的随机供-受者中。

## 日常管理/治疗

大部分关于ABOi实体器官移植的报告使用TPE清除抗A或抗B抗体, 联合免疫抑制治疗, 包括他克莫司、吗替麦考酚酯以及泼尼松、例如达利珠单抗、利妥昔单抗、硼替佐米以及依库丽单抗。其他免疫治疗方法(包括IVIG和抗胸腺细胞球蛋白(ATG))在移植过程中具有重要作用。脾切除术, 虽然之前被认为是ABOi肾移植的绝对需求, 已不再必不可少。然而, 在重症难治性移植后排斥反应中脾切除术仍有帮助。近期发表的病例报告将利妥昔单抗/eculizumab/硼替佐米用于ABOi肾移植, 同时用于预防和治疗排斥反应, 但使用方法各有不同, 目前尚无任何普遍接受的关于这些药物在该背景下使用的方案。已成功使用这些脱敏策略进行A<sub>1</sub>、B以及A<sub>1</sub>B供体器官移植。最近一项报告(Masterson, 2014)提示, 如果继续ABO抗体水平比较低, 活体ABOi肾移植可能不需要TPE, 这仍需更大的研究中应用证实。ABOi肾移植也见于配对肾捐赠, 这样的配对捐赠预计会日益增加, 因O型受体等待移植的时间太长。BK病毒相关性肾病(BKVN)也是接受ABOi肾移植患者需注意的, 建议定期监测BK病毒。移植中利用A<sub>2</sub>血型的自然发生, 降低了RBC和内皮细胞上的A抗原表达; A<sub>2</sub>供体在O和B型受体的活体供体肾移植方面优于A<sub>1</sub>组供体, 因其移植物排斥反应的风险较低。如果在无需TPE的情况下能达到特定抗体滴度要求的话, 当前UNOS分配系统也允许A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub>B死亡供体向B型受体进行肾移植。已发表证据表明此类移植的结局与ABO相容死亡供体移植相当。

## 治疗性血浆分离置换法的理论依据

虽然尚无关于使用TPE促进ABOi肾移植的对照临床试验, 但存在大量的支持性证据。鉴于超急性排斥反应和急性AMR均为ABOi肾移植的确定风险, TPE已作为移植围手术期降低抗A和/或抗B抗体滴度的关键治疗方法, 以预防排斥反应和促进移植物存活。关于采用TPE治疗的ABO血型不相容移植患者器官存活率与ABO相容移植相当。在ABOi肾移植中, TPE用于在移植操作前降低抗体滴度至临界阈值以下(根据滴定方法/技术有所不同)。除TPE, DFPP和特异性和非特异性A或B抗原免疫吸附柱已在除美国之外的地区用于选择性去除抗ABO抗体。

## 技术说明

TPE置换液为球蛋白或血浆(血浆应同时与受体和供体ABO相容), 取决于是否存在凝血异常。在即将移植前, 通常使用血浆。Lentine 2014年报告在ABOi肾移植患者中早期出血的发生率更高, 建议密切观察患者的血凝状态。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 白蛋白, 血浆

## 持续时间和停用/操作次数

目标是在让患者接受移植前将抗体滴度降至低于临界阈值。鉴于滴度结果会因为检测方法和技术的不同而差别很大, 需确定该临界滴度。大部分报告中需要的TPE操作数取决于基线IgG滴度和抗体产生/反弹的比率。大部分AMR发作出现在移植后的最初2周内。移植后最初2周的滴度对ABOi肾移植情况下发生AMR的阳性预测值较低, 阴性预测值较高(Tobian, 2010)。若干ABOi项目在中止TPE前采用活检监测肾移植排斥的组织学特征, 但此举措并不多见。值得注意的是, C4d阳性在ABOi移植肾活检中非常常见, 然而这并不一定表明会出现体液排斥反应, 除非同时伴有提示排斥反应的光学显微镜下改变。

## 参考文献

\*截至2015年9月1日，在PubMed中使用MeSH检索词ABO血型不相容、肾移植、血浆置换和血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 硬皮病(系统性硬化病)

发生率：9~19/100,000/年；>9:1(女性:男性)	程序		建议	类别
	TPE		2C级	III
	ECP		2A级	III
报告的患者数*：>300	RCT	CT	CS	CR
TPE	0	3(75)	7(70)	20(21)
ECP	3(162)	0	5(87)	不适用

## 疾病描述

系统性硬化(SSc)是一种不明原因的全身结缔组织疾病，临床特征为皮肤和多种脏器内胶原和其他细胞外基质蛋白的累积。超过90%的SSc患者出现抗核抗体。局限皮肤型硬皮病(即，局限于远端肢体和面部的对称性皮肤增厚)通常表现CREST特征(钙质沉着、雷诺现象、食管运动功能障碍、肢端硬化以及毛细血管扩张)。弥漫性的特点是皮肤(硬皮病)和因纤维化导致的进行性脏器功能异常，例如，肺(间质性纤维化)、心、肝(胆汁性肝硬化)和/或肾(肾血管性高血压危象)。当前病理生理学认识提示细胞介导免疫涉及活化T细胞的参与，包括Th-17、T调节细胞、以及IL-2、循环CD4细胞与CD8细胞比值升高、以及巨噬细胞及其产物IL-1、IL-6、TNF $\alpha$ 、TGF $\beta$ 、PDGF以及纤连蛋白的广泛参与。

## 日常管理/治疗

D-青霉胺为最广泛使用的药物。一项回顾性研究表明该药与无治疗者相比可改善皮肤增厚症状和提高患者存活率。在疾病迅速进展时，可使用皮质类固醇、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺以及其他免疫抑制剂。钙通道阻滞剂对雷诺现象进行对症治疗可缓解全身症状。ACE抑制剂可显著改善肾性高血压危象不佳的结局。更新的治疗方法包括米诺环素、PUVA、肺移植、依他西脱、以及沙利度胺的使用。然而，似乎无任何药物对疾病加重患者真正有效。T细胞在病理生理学中的作用引发了对靶向疗法的更多关注，例如，巴利昔单抗、阿来组单抗、以及阿巴西普。

## 治疗性血浆分离置换法的基本原理

鉴于体液因子可能在SSc的发病中起重要作用，从20世纪80年代起TPE就已被用于治疗。一项对照试验中23例患者被随机分配至无血浆分离置换术、血浆置换或淋巴血浆置换组，两治疗组中在皮肤评分、物理疗法评估以及患者和医生全面评估方面均有统计学显著性改善。一项对照试验对长期TPE治疗(每周进行2~3次TPE，共2周；每周一次TPE，共3个月以及每隔一周进行一次TPE作为维持治疗)的作用进行了评价。所有血清学标志物均较对照组有所改善，但组间在临床结局方面无任何差异。在一项包含15例接受TPE与泼尼松和环磷酰胺联合治疗的患者的病例分析中，14例患者具有临床改善(Dau, 1981)。在关于硬皮病肾危象的病例系列(Cozzi, 2012)中，出现微血栓或对大剂量ACE抑制剂不耐受的患者，在ACE抑制剂的基础上加用TPE后，保持了肾功能，足以避免透析，并且提高了五年生存率。

在一项包含64例患者的假手术组对照随机试验中，ECP(每月2次)用于治疗硬皮病。本项研究统计效力不足，无法揭示两组间的统计学显著性，但各组内连续的检查显示，与对照组相比，ECP治疗后6和12个月皮肤评分和关节都有显著的改善。一项较早进行的包含79例硬皮病近期发作患者的多中心随机对照试验同样表明，68%接受ECP治疗的患者中皮肤和关节参数出现显著改善，与之相比，仅有32%接受D-青霉胺的患者有

改善。与此相反的是,另一项包含19例患者的随机交叉研究表明,ECP治疗与未治疗组相比,治疗1年后皮肤评分无明显差异。近期对16例接受12次ECP操作(每6周进行2次连续操作)的患者进行的病例分析观察到了皮肤厚度下降和关节活动度增加的临床改善。对这些病例系列随访观察其免疫调节效果,发现Th-17水平下降,从促炎状态转变为抗炎和抗纤维化,长期随访结果显示ECP治疗的免疫调节作用可以持续一年。

### 技术说明

治疗体积:TPE:1~1.5 TPV;ECP:MNC产品通常在处理1.5 L血液后获得,但处理体积可根据患者的身高和HCT进行调整。  
2步法收集并处理从2倍TBV处理过程中获得的MNC。  
置换液:ECP:NA;TPE:白蛋白

频率:TPE:1~3次/周;ECP:连续日的两次操作(一个疗程),每4~6周一次,至少6至12个月。

### 持续时间和停用/操作次数

TPE治疗周期存在很大差异。2~3周内的6次操作以完成一次治疗。在硬皮病肾危像研究中,在肾功能恢复(CR<300 μmol/L,血清尿素氮<15 mmol/L)且维持稳定至少一个月或患者需要肾透析时,停止TPE。ECP治疗期更长,临床试验至少需要6个月。如没有观察到反应,ECP的治疗间隔应加长或完全停止。

### 参考文献

\*截至2015年11月23日,在PubMed中采用MeSH检索词硬皮病、系统性硬化、进行性系统性硬化、血浆分离置换法、血浆分离、和血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 脓毒症伴多器官衰竭

发生率:300/100,000/年(美国)	程序	建议	类别	
	TPE	2B级	III	
报告的患者数:>300	RCT	CT	CS	CR
	4(194)	5(155)	12(231)	11

### 疾病描述

脓毒症是机体对感染的一种全身性炎症反应,其中多种毒性介质导致组织损伤、多器官功能不全综合征(MODS),常伴有DIC和相关免疫抑制。该病为非冠心病重症监护病房中死亡的最常见原因,死亡率为28%~50%;70%患有MODS。在美国最常见死亡原因中排在第10位,占有住院患者的2%~3%。脓毒症的发生率伴随着超级耐药细菌的出现。风险因素包括年龄、慢性病、免疫功能不全、留置导管及设备以及天然防御屏障的破坏。脓毒症是一个复杂的过程,包括多种宿主防御系统的激活。脓毒症中的细胞因子和其他介质包括TNF、白介素、白三烯、前列腺素、内毒素以及TGF-β,共同形成炎症状态。凝血病、微血管阻塞以及组织缺血似乎与ADAMTS13和血管假性血友病因子多聚体平衡紊乱有关。

### 日常管理/治疗

管理包括抗生素和控制感染源、血流动力学支持(包括补液和血管加压剂)、以及通气支持。其他治疗方法包括给予皮质类固醇、抗TNF、可溶性TNF受体的单克隆抗体、抗凝血酶以及组织因子途径抑制物。这些方法并未被广泛接受,仍需进一步的研究以寻求其他治疗。

### 治疗性血浆分离置换法的基本原理

TPE能改善器官功能, 通过去除菌血症综合征中多种炎性介质和抗纤维蛋白溶解介质, 补充抗凝蛋白和ADAMTS13, 从而逆转病理生理学过程和恢复凝血系统功能。关于TPE在脓毒症中使用的观察性研究发现, 与预测或历史对照比较(存活率为20%~40%), TPE治疗后的存活率为60%~87%。若干病例分析表明, 早期治疗与延迟治疗比较更为有利, TPE可以带来血液动力学的稳定。一项对42例儿童患者的回顾性分析发现, 在疾病严重度得到控制后, 28天死亡率下降。

观察性研究提示有效, 与此不同的是, 前瞻性随机研究的结果不一致。目前已发表了4项关于使用TPE随机试验, 包括10~106例患者。由最大型的随机试验(Busund, 2002)采用单次TPE, 如果与无TPE比较患者无任何改善则于次日进行一次额外的TPE。他们发现TPE组的28天死亡率为33%, 而对照组为53.8% ( $P<0.05$ )。采用多重logistic回归控制其他影响因素后发现, TPE对死亡率的影响有从显著性下降为非显著性的趋势 ( $P=0.07$ )。Reeves等人(1999)的试验在22例成人和8例儿童中采用连续性血浆滤过, 尽管在死亡率方面无任何差异, 但某些急性期反应物(例如, C3、CRP、结合珠蛋白以及 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶)出现降低。在一项纳入48例成人和儿童的RCT比较了血浆滤过与标准治疗, 两组间28天死亡率没有显著差别, 因未能招募足够患者该研究提前结束。在由Nguyen等人(2008)开展的试验中, 10例患有血小板减少症伴多器官衰竭的儿童被随机分配至TPE或标准治疗组, 患者均被诊断为培养阳性脓毒症。试验中, 活性 $<57\%$ 的患者被定义为ADAMTS13低水平。在患者接受中位时间12天的TPE治疗的TPE治疗组中, 观察到了器官严重程度评分(PELOD、PEMOD、OFI、 $P<0.001$ )的显著降低和28天存活率的改善(对照组中1/5存活, 治疗组中5/5存活,  $P<0.05$ ), 因为中期分析显示治疗组显著改善, 是以试验提前中止。尽管4项研究中有2项未能满足入组条件, 使得对结果难以解释, 它们都纳入一项meta分析, 发现TPE与总死亡率并无关联, 成人亚组的死亡率下降, 提示存在偏倚的风险较高。另一项meta分析纳入了各种血液净化技术, 也发现了死亡率下降, 但因为分析包括了血液滤过、血液灌注和TPE, 因此难以从汇总的数据中得出结论。

### 技术说明

TPE试验中, 基于离心和过滤的血浆分离置换仪器均有使用。除TPE外, 还对其他选择性清除层析柱进行了研究; 多粘菌素B和Matisse吸附柱均与内毒素结合, 随机对照试验表明分别可降低死亡率或减少ICU住院时间。采用这些吸附柱每天处理1~1.5倍的血容量, 共4天。这些设备均未在美国获得批准使用。因为这些患者症状较重伴有低血压和心血管状态不稳, 所以在ICU在进行治疗。一项研究(Dyer, 2014)使用串联装置, 并且联合体外膜肺氧合进行治疗, 尤其是在儿童患者。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日一次

置换液: 血浆

### 持续时间和停用/操作次数

Busund等人2002年开展的随机对照试验将治疗次数限制在1次至2次TPE。由Nguyen等人2008年的随机对照试验进行了多达14次的TPE。

### 参考文献

\*截至2015年10月4日, 在PubMed中采用MeSH检索词血浆置换或血浆分离以及脓毒症检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 急性镰状细胞病

发生率：273/100,000非洲裔美国人(HbSS活产婴儿：1/375；HbSC活产婴儿：1/835；HbS/β-地中海贫血活产婴儿：1/1,667)；89.8/100,000西班牙裔(主要来自加勒比群岛)	适应证	程序	建议	类别
	急性中风	红细胞置换	1C级	I
	急性胸腔综合征，重度	红细胞置换	1C级	II
	阴茎异常勃起	红细胞置换	2C级	III
	多器官衰竭	红细胞置换	2C级	III
	脾隔离症/肝隔离症；肝内胆汁淤积	红细胞置换	2C级	III
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
急性中风	0	1(52)	7(160)	8(10)
急性胸腔综合征	0	2(121)	13(145)	8(8)
阴茎异常勃起	0	0	1(5)	1(1)
多器官衰竭	0	0	3(10)	3(4)
肝隔离症/肝内胆汁淤积	0	0	1(52)	3(4)
脾隔离症	0	0	3(204)	0

\*报告的患者数包括接受RBC输注、人工RBC置换或自动化RBC置换的患者

### 疾病描述

美国约有100,000镰状细胞病(SCD)患者。该病因β链第6位上的谷氨酸被缬氨酸替代导致出现异常镰状血红蛋白(HbS)所致。HbS脱氧合后发生聚合，导致RBC僵硬变形(镰刀状RBC)，阻塞微血管，造成组织缺氧和梗死。HbS RBCs半衰期缩短(约10~20天)，导致慢性溶血性贫血。SCD总的死亡率为2.6% (0.5/100人年)，多在发病后1~3年，患者平均寿命≥50岁。死亡的首要原因为脓毒症、急性胸部综合征(ACS)、中风、急性多器官衰竭、及肺动脉高压症。使用了青霉素后，患者寿命得以延长。

主要急性症状为血管阻塞性危象(VOCs)，包括急性胸腔综合征(ACS)、中风、阴茎异常勃起和脾、肝胆以及肾功能不全。在无预防治疗的情况下，缺血性中风可发生于高达10%(有明显症状的中风)或20%~35%(静息性中风)的SCD患者中，复发率为46%~90%。HbSS和HbSβ<sup>0</sup>患者风险最高。ACS指的是血氧饱和度突然下降，胸片肺部浸润性改变，通常伴发热、呼吸急促、咳嗽和胸痛。在2~5岁幼儿中发病率最高。ACS可能是因肺部血管中出现镰刀状RBC所致，可以是特发性，或与感染、肺梗死或脂肪栓塞有关。近35%男性患者可出现阴茎异常勃起(疼痛性持续勃起>4小时)。SCD其它急性临床表现还包括多器官功能衰竭和一过性红细胞发育不全。

### 日常管理/治疗

中风一级和二级预防使得中风发生率明显降低，但存在剩余风险。当患者出现神经和精神症状，应进行紧急CT/MRI检查。如果证实为中风，应进行紧急RBC置换。ACS的治疗包括使用抗生素(头孢菌素，大环内酯类)、吸氧(氧饱和度≥95%)和密切监护。如Hb自基线降低≥1 g/dL，<9g/dL，可采取红细胞输注。如发病急骤或病情进展(氧饱和度≤90%)，可紧急进行RBC置换。阴茎异常勃起者可大量输液和麻醉，如症状未改善可请泌尿科医生会诊。如需手术，可在术前输注RBC。已有小型研究表明，RBC置换可在24~48小时内缓解阴茎异常勃起。如血管阻塞性危象影响肺部、肝脏和肾脏，可能会出现多器官功能衰竭危及生命。处理包括紧急病情评估和维持重要脏器功能(吸氧，血透)，RBC输注或置换。肝脂肪蓄积和肝内胆汁淤积的治疗包括输液、考虑外科手术、输血或RBC置换。在这些病例报道中，11例接受RBC置换的患者预后较好(死亡率0%，历史对照组为20%)。

### 治疗性血浆分离置换法的基本原理

在出现急性SCD临床表现后，应根据患者的病情、是否有条件进行治疗性单采、建立静脉通路、能否尽快获得血制品等来决定使用RBC输注或是RBC置换，同时考虑单采的风险。RBC置换可以更有效更快地清除含异常血红蛋白的RBC。如患者有初次卒中，RBC置换(人工或自动)与RBC输注相比，卒中复发率更低

[21%(8/38)比57%(8/14)]。一项对81例ACS患儿的回顾性分析发现,肺功能更差的儿童在接受RBC置换治疗后,其诊疗结果与那些肺功能好的患儿相当。RBC置换的副作用包括中心静脉导管相关性血栓和出血,这可通过颈内静脉而非股静脉导管来减少;副反应还包括罕见的超溶血反应。

### 技术说明

血浆分离置换设备计算置换RBC量,以达到所需的目标HbS(FCR;操作结束时需要的患者剩余RBC百分比)和血细胞比容水平。一般原则为:1)最终血细胞比容=30%±3%(≤33%~36%,以避免高粘血症)和2)HbS=30%(或HbS+HbC=30%)。血压不稳定的患者可能无法耐受RBC置换

治疗体积:达到目标HbS水平所必须的体积

频率:1次操作以达到目标HbS水平

置换液:RBC,不含HbS,去白细胞和抗原(如C, c, E, e, K)匹配

### 持续时间和停用/操作次数

严重情况下,通常需要1次操作以达到所需的HbS水平。

### 参考文献

\*截至2015年10月4日,在PubMed中采用MeSH检索词镰状细胞病、RBC换血术、以及红细胞单采检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 非急性镰状细胞病

发生率: 273/100,000非裔美国人(HbSS活产婴儿: 1/375; HbSC活产婴儿: 1/835; HbS/β-地中海贫血活产婴儿: 1/1,667); 89.8/100,000西班牙裔(主要来自加勒比群岛)	适应证	程序	建议	类别
	中风预防/铁超负荷预防	红细胞置换	1C级	I
	血管闭塞性疼痛危象	红细胞置换	2C级	III
	术前管理	红细胞置换	2A级	III
	妊娠	红细胞置换	2C级	III
报告的患者数* <sup>†</sup> : >300	RCT	CT	CS	CR
中风预防/铁超负荷预防	2(326)	1(36)	20(335)	3(3)
血管闭塞性疼痛危象	1(130)	1(21)	3(18)	1(1)
术前管理	3(1035)	4(184)	3(957)	0
妊娠	0	2(38)	1(5)	0

<sup>†</sup>报告的患者数包括接受红细胞输血、手动红细胞置换或自动红细胞置换的患者。

### 疾病描述

镰状细胞病的慢性并发症出现早,这些并发症包括复发性血管阻塞性危象(VOC)、终末器官损伤并发症、骨骼无血管性坏死、胆石病、以及输血并发症(如铁超负荷、同种异体免疫)。多达55%的SCD患者出现慢性VOC(>3个月)。

### 日常管理/治疗

RBC输注是SCD长期治疗的一个主要手段,这已被多个RCT支持。关于卒中预防有数项重要的研究。在STOP试验中,血液流速增加的高卒中风险的患者随机分为两组,一组给予标准护理无输血(对照组),另一组给予慢性每月输血用于预防原发性中风。由于慢性输血使得原发性中风明显降低(90%),试验提前终止。另一项试验也发现慢性输注在卒中的二级预防中有效,MRI检查示无症状性脑梗死。停止输注可能与复发性中风风险增加有关。在长期治疗中,输注前使用50% HbS和30% HbS的疗效可能相同。

外科手术与SCD相关并发症较高(高达19%)有关。TAPS RCT证明,术前输血与围手术期并发症降低相

关(输血组15% vs 对照组39%)。术前输血应达到Hb 10 gm/dL的目标。对于基线Hb水平高的患者,如HbSC或HbSB<sup>+</sup>,可采用RBC置换以避免血黏度升高,尤其是一些高危的手术(神经外科手术,长时麻醉,心脏搭桥)。

羟基脲可提高HbF水平,是SCD另一个主要治疗手段。羟基脲可减少VOC发作频率、ACS、和其他严重的并发症,减少输血和住院。对既往有卒中史的儿童患者,SWITCH RCT显示羟基脲和放血并不能代替长期RBC输注来预防卒中复发。造血干细胞移植是可能有效,但是适应证和治疗方案仍有待明确以优化患者预后。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

数项观察性研究已经表明,自动RBC置换比手工置换或RBC输注能更有效地清除/替代HbS RBCs。RBC置换还有利于降低血黏性和降低sVCAM-1等粘附分子的水平。尽管铁超负荷可用铁螯合剂进行治疗,但患者依从性差影响了其有效性。红细胞置换可清除或保持铁离子稳定(如果输血后Hct高于输血前,RBC置换可能会导致铁超负荷)。在一项病例系列研究中,14例患者接受慢性RBC置换,7例接受慢性单纯性输血,结果显示RBC置换减轻了铁超负荷,但增加了供者暴露。在36例儿童患者,长期RBC置换(平均5年)可提高生长速度,而不会增加铁超负荷的风险。

长期RBC置换在其他一些临床病况下也有报道。对妊娠期患者,RBC输注,有时候RBC置换,被报道可降低围产期和新生儿死亡率、胎儿生长停滞和其它致命并发症,以及减少母亲的并发症,这仍需要更大型的比较对照性研究证实。建议在RBC置换期间,密切关注胎儿(围产期羟基脲被禁用)。RBC置换还被用于治疗肺动脉高压症(伴或不伴腿部溃疡),缓解气促,提高SaO<sub>2</sub>和日常活动的的能力。RBC置换还可用于预防视网膜病的进展。

#### 技术说明

血浆分离设备计算达到目标HbS(操作结束时患者RBC的百分比)和血细胞比容水平所需的置换红细胞容积。通用指南为:(1)最终红细胞比容为30±3%(≤33%~36%,以避免血液高粘稠度);(2)30% HbS(HbS+30% HbC)。红细胞置换的改进方法使用了等容血液稀释法(由不含红细胞的0.9% NaCl置换液组成,随后给予标准红细胞置换),可减少置换红细胞容积从而减少潜在供者暴露。血压不稳定的患者可能对RBC置换不能耐受。静脉输液港Vortex也被成功用于成人,比临时中心静脉导管操作的时间更长,并发症更多。长期输血会增加感染和RBC异体免疫的风险。

治疗体积:达到目标HbS水平所需体积

频率:维持目标HbS水平所需频率

置换液:RBC,不含HbS,去白细胞和抗原(如C, c, E, e, K)匹配

#### 持续时间和停用/操作次数

红细胞置换持续时间和次数取决于临床适应证;术前为一次,慢性疼痛为多次,中风预防为终生治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年10月4日,在PubMed中采用MeSH检索词镰状细胞病、红细胞置换输血及红细胞单采检索已发表的英文文献。检索已识别文章的参考文献以识别其他病例和试验。

### 僵人综合征

发生率: 0.1/100,000	程序	建议	类别
	TPE	2级	III
报告的患者数: <100	RCT	CT	CS
	0	0	5(30)
			CR
			13(14)



### 疾病描述

僵人综合征是一种罕见慢性但进展较缓的疾病，其特征包括波动性躯干四肢肌肉僵硬以及对声音、触觉和感情痛苦的敏感度提高导致肌肉痉挛。出现主动肌和拮抗肌共同收缩以及静息时运动单位持续不自主放电。僵人综合征患者常呈异常弓背姿势，并且无法行走或移动。僵人综合征较更常见于女性，常与自身免疫疾病有关，包括格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、恶性贫血及1型糖尿病。据报道最小的发病年龄为1岁。高达90%的僵人综合征患者血清中检测到脑内和胰岛细胞内存在抗65 kDa谷氨酸脱羧酶(GAD65，负责合成GABA的酶)的自身抗体。这些抗体阻止了GABA合成。患者还可出现局部或迅速进展型疾病，即进行性脑脊髓炎伴强直及肌阵挛(PERM)。血清反应阴性的患者更可能合并癌症(25% vs. 4%)，包括乳腺癌、结肠癌、小细胞肺癌及霍奇金淋巴瘤。僵人综合征的副肿瘤型与抗128 kDa突触蛋白两性蛋白自身抗体有关。

### 日常管理/治疗

使用多种药物进行治疗，包括免疫治疗、抗焦虑药物、肌松药、抗惊厥药及镇痛药。地西洋是一种苯二氮卓类药物，通过抑制中枢儿茶酚胺能神经元及活化 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元减少持续运动单位的活性，从而减少肌肉僵硬和痉挛。还使用了巴氯芬，一种GABA-B受体激动剂，丙戊酸及氯硝西洋。通过恒量输液泵鞘内注射巴氯芬显示出疗效。高剂量IVIG(2 g/kg/月，连续两天给药，日剂量1 g/kg)可有效缓解僵硬和痉挛症状，并降低抗GAD65抗体滴度。其他免疫抑制治疗，如利妥昔单抗，疗效不确定。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

数例零星病例报告描述了特异性自身抗体与僵人综合征之间的联系，既有阳性结果也有阴性结果，一些小病例系列描述了血浆置换联合其他免疫抑制治疗的疗效。无随机试验数据。采用了相对较小的置换体积(2~3 L)，可能会对治疗的潜在有效性产生影响。一项病例报道证实了Ab水平下降与TPE时机之间的关联(Farooqi, 2015)，在所有44例接受TPE治疗的患者中，59%有不同程度的反应。

### 技术说明

当短时间内置换足够血浆体积，TPE可有效消耗IgG类抗体。如要给予僵人综合征患者TPE，患者应知晓其应用缺乏临床数据支持，IVIG可用作替代治疗。如IVIG不可用，则采用TPE较为合理。如患者常规治疗无效，则可考虑进行TPE。TPE应用作标准药物治疗的辅助治疗。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每1~3天1次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

8~14天内连续进行4~5次血浆置换(1~1.5血浆容积)，应可有效消耗IgG。如出现客观临床好转后症状复发，可按经验重复进行TPE。已有成功使用TPE用于长期治疗的报道。

### 参考文献

\*截至2015年3月12日，在PubMed中采用MeSH检索词僵人综合征和血液成分单采、治疗性血浆置换、或血浆置换检索已发表的英文文献。检索已识别文章的参考文献以识别其他病例和试验。

## 突发性感音神经性耳聋

发生率: 10~20/100,000	程序		建议	类别
	低密度脂蛋白(LDL)单采		2A级	III
	流变单采		2A级	III
	TPE		2C级	III
报告的患者数: >300	RCT	CT	CS	CR
LDL单采	3(360)	0	2(224)	1(1)
流变单采	1(240)	0	2(31)	0
TPE	0	0	1(21)	1(1)

### 疾病描述

突发性感音神经性耳聋(SSHL)是指≤3天内标准纯音听力图检查出现三个连续频率至少30 dB听力损失。不存在性别分布差异, 年龄分布较广, 平均发生年龄为50~60岁。5%的病例同时出现双侧听力损失。听力损失可伴有耳鸣(80%)、耳闷(80%)及眩晕(30%)。SSHL的自行缓解率为40%~65%。其病理生理学尚不确定, 提出了三种可能机制: (1)耳蜗或耳蜗神经病毒感染; (2)内耳抗原的自身免疫; 以及(3)末端迷路动脉血管闭塞或血管流量减少。

耳蜗末端的特征在血粘滞度增加或出现异常血管舒缩调节时, 可导致缺血和耳蜗损伤。SSHL的风险因素包括高胆固醇血症和高纤维蛋白原血症, 降低纤维蛋白原和/或胆固醇水平与听力恢复有关。此外, 血胆固醇水平升高可导致耳蜗外淋巴液中胆固醇升高, 导致侧壁膜胆固醇升高, 从而提高膜刚性并降低毛细胞功能。

### 日常管理/治疗

治疗主要为缓解炎症和改善血液流动。静脉注射(IV)高剂量皮质类固醇后口服减量皮质类固醇或内耳注射类固醇, 以治疗潜在炎症。给予己酮可可碱改善红细胞可塑性及降低血粘滞度。每日给予静脉注射右旋糖酐、羟乙基淀粉或甘油以降低全血血粘滞度。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

纤维蛋白原和LDL胆固醇升高已被视为风险因素, 用药使其降低可使听力恢复。可通过血浆置换迅速降低这些物质。但是, 最近的一个meta分析纳入6项病例对照的研究, 并未发现血脂水平和SSHL之间有关联。另一项研究证明, 纤维蛋白原和接受肝素诱导体外LDL单采(HELP)患者的复发之间无关联。

三项随机对照试验对(HELP)在治疗SSHL中的应用进行了评估。一项纳入27例患者的试验(Suckfull, 1999)显示, 应用HELP 24小时和6周时, 听力可极大恢复(但不具有统计学意义)。一项纳入201例患者的试验(Suckfull, 2002)显示了相似结果, 可改善听力但在统计学上不存在差异。最后一项试验(Bianchin, 2010)在LDL胆固醇和/或纤维蛋白原升高的患者中, 将标准治疗加HELP(72例患者)与标准治疗(60例患者)做了比较, 在标准治疗加HELP组中, 于24小时(75% vs. 41%)和10天(76% vs. 45%)测量4个频率, 平均测听结果显示患者相关临床听力恢复且具有统计学意义。一项纳入217例标准治疗未缓解患者的病例系列(Heigl, 2009)将HELP作为挽救治疗进行研究。在听力损失发作与HELP治疗后确定缓解期间, 61%显示好转。如症状发作两周后才给予治疗, 则缓解率下降71%。

一项多中心、随机、对照试验比较了流变单采(93例患者)、皮质类固醇(40例患者)及血液稀释(59例患者), 结果显示三种治疗疗效相同(Mosges, 2009)。流变单采组在标准化问卷中生存质量得分更高。与输注达10天治疗相比, 引起该结果的原因为疗程有限(1~2次治疗)。与其他治疗方案相比, 血粘滞度(>1.8 mPas)或血浆蛋白水平更高者(>74 g/dL)在48小时的听力恢复率更高。纳入25例标准治疗失败患者的病例系列发现在进行两次流变单采后68%的患者好转(40%听力完全恢复, 28%部分恢复)。

纳入33例SSHL患者的前瞻性病例系列使用了纤维蛋白原选择性分离柱(Ullrich, 2004)。其中16例在治疗

前出现自发听力恢复。其余患者在接受每日治疗操作直至达到目标纤维蛋白原水平(80%~100 mg/dL)后痊愈。

一个病例报道(Alpa, 2011)和病例系列(Luetje, 1997)报告了SSHL患者采用TPE, 在既往无SSHL患者中, TPE使听力得到恢复。在该病例系列中, 21例疑似因自身免疫(未检测抗体)所致的SSHL患者接受TPE治疗, 16例患者随访>2年, 结果证实50%出现好转或听力保持稳定, 16例患者中的4例需要持续接受类固醇治疗。

#### 技术说明

单采治疗后, LDL胆固醇或纤维蛋白原升高可更快缓解, 且好转更为明显。但未说明何时应开始单采治疗, 症状发作至开始治疗的间隔越长, 听力恢复越差。

治疗体积: LDL单采: 3 L; 流变治疗: 1 TPV; TPE: 1 TPV

频率: LDL单采: 1~2次; 流变治疗: 1~2次; TPE: 隔日3次

置换液: LDL单采: 不适用; 流变治疗: 不适用; TPE: 白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

对于HELP和流变治疗, 根据是否缓解(由标准测听结果确定)连续数日进行1~2次操作。在TPE病例系列中, 如患者在初始治疗后听力恶化则重复给予治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年9月3日, 在PubMed中采用MeSH检索词血液分离及突发性听力损失检索已发表的英文文献。检索已识别文章的参考文献以识别其他病例和试验。

### 系统性红斑狼疮

发生率: 15~50/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	重度	TPE	2C级	II
	肾炎	TPE	1B级	IV
报告的患者数: >300	RCT	CT	CS	CR
重度	1(20)	1(4)	14(128)	>50
肾炎	4(78)	2(114)	6(160)	6(11)

#### 疾病描述

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性炎性疾病, 血液中的自身抗体、免疫复合物及补体沉积导致细胞和组织损伤。该疾病主要见于育龄期女性(女男比10:1), 非洲裔美国人呈更严重型疾病。10年死亡率为70%, 通常由感染或肾衰导致。临床症状非特异性(如疲乏、不适、发热、厌食、恶心、体重下降)和/或有一个或更多器官系统受累所致。该疾病是不可治愈的慢性复发-缓解型疾病, 可累及任何器官。SLE肾脏受累(狼疮肾炎)与高死亡率有关, 但进展程度及进展率差异较大。SLE发病机制似乎更为复杂, 不仅由DNA-抗DNA复合物单纯沉积引起。近期观察研究认为核小体、可能的补体C1q因子为主要致病因素。在SLE中, 核小体作为自身抗原, 并呈递至致病性T辅助细胞和B细胞中。细胞凋亡缺陷也可出现。低补体水平和自身抗体高滴度提示存在活动性疾病。近期研究还强调了T调节细胞[CD4+CD25(高)FoxP3+]的潜在作用, 在SLE患者中显著下降。抗核抗体(ANA)的筛检常通常显示阳性, 可经过检测多种双链DNA(抗dsDNA)的特异性抗体和Sm抗体进一步确诊。

#### 日常管理/治疗

需接受免疫抑制治疗, 如环磷酰胺、硫唑嘌呤、泼尼松、甲氨蝶呤、环孢素及麦考酚酸酯。新药包括利妥昔单抗、依帕珠单抗及抗dsDNA耐受原LJP394, 可直接以异常免疫细胞为靶点。其他试验性的方法包

括抑制CD40-CD40配体途径, 抑制B7途径, 阻断IL-10以及抗肿瘤坏死因子治疗。贝利木单抗是一种完全人源化单克隆抗体(B淋巴细胞刺激因子(BlyS)抑制剂), 除狼疮肾炎或神经精神狼疮外近期还获批用于治疗SLE(Boyce, 2012)。此外, HSC移植当前作为挽救治疗, 产生长期免疫学缓解(Marmont, 2012)。一项研究报告5年生存率为76%。

SLE疾病活动指数(SLEDAI)和SLE活动性测量(SLAM)用于确定疾病活动度。SLEDAI包括19项, 每项评为存在或缺失, 代表9个器官系统。SLEDAI评分高于5.0定义为活动性疾病。SLAM包括9个器官系统24种临床表现以及8种评估器官的实验室指标。所有项评分为0~2分或0~3。SLE治疗疗效评估通常包括其中一种或两种评分方法。近期, 临床印象与SLEDAI评分的关联按进行评估: 突发(SLEDAI增加>3)、好转(SLEDAI减少>3)、持续性活动性疾病(SLEDAI变化 $\pm$ ≤3)以及缓解(SLEDAI为0)。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE最初用于治疗SLE是基于这一假设, 即清除致病性自身抗体和免疫复合物从而控制疾病活动度。但该理论依据未转化为明确的临床疗效。在20世纪80代早期, 据报告超过50%存在SLE多种临床表现的患者在进行TPE后好转。但在轻度SLE的首次RCT中, 患者在两周内进行6次置换, 每次4升, 出现预期的自身抗体和免疫复合物下降, 却未显示出临床改善(Wei, 1983)。在最近一项纳入28例发作患者的前瞻性试验中, 使用环孢素和TPE控制疾病症状, 结果症状消退更快且细胞毒性药物用量减少(Bambauer, 2000)。已发表了多份证据充分的病例报告, 证实TPE在SLE相关TTP、DAH、MG、粘滞度过高及冷凝球蛋白血症中的有益效果。26例SLE和CNS受累患者接受TPE或TPE/环磷酰胺联合治疗, 其审查结果显示, 74%的患者好转, 13%病情稳定, 13%病情进展(Neuwelt, 2003)。这些结果强调了对难治性或重症患者的潜在益处。在一项非对照试验中, 重度SLE患者( $n=5$ )接受TPE治疗, 在TPE疗程期间(4~6天)周围T调节细胞水平显著升高, 同时伴随着疾病活动度下降(经SLEDAI测量), 这可能是因为清除了干扰素 $\alpha$ 和淋巴细胞毒性抗体。

TPE在狼疮肾炎中归类为第IV类是基于一项对照试验, 因TPE加泼尼松和环磷酰胺治疗相对于泼尼松和环磷酰胺未显示出益处(Lewis, 1992)。随后的较小型试验支持了这些结果。一项近期有关重度狼疮肾炎的随机试验(Loo, 2010)表明, IA和TPE辅助治疗在降低SLEDAI评分方面一样有效。IA可通过不同高亲和柱实现, TPE和IA仍然都可用于治疗重症复发型的妊娠患者(Kronbichler, 2016)。

#### 技术说明

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 狼疮性脑炎或SLE伴DAH: 每日或隔日一次; 其他SLE: 1~3次/周

置换液: 白蛋白、血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

通常在狼疮性脑炎或DAH患者中进行3~6次TPE疗程足以观察到疗效。虽有长期治疗报告, 但其疗效和理论依据仍存在疑问。

#### 参考文献

\*截至2015年1月20日, 在PubMed中采用MeSH检索词SLE、血浆分离、血浆置换、血液成分单采及光分离置换法检索已发表的英文文献。检索已识别文章的参考文献以识别其他病例和试验。

## 血小板增多症

发生率: ET: 0.01~2.61/100,000/年; PV: 0.21~2.27/100,000/年	适应证	程序	建议	类别
	症状性	血小板单采	2C级	II
	预防性或继发性	血小板单采	2C级	III
报告的患者数: 100~300	RCT	CT	CS	CR
症状性	0	0	7(180)	25(30)
预防性或继发性	0	0	2(39)	3(4)

ET=原发性血小板减少症; PV=真性红细胞增多症

### 疾病描述

血小板增多症定义为循环血小板计数 $\geq 350\sim 400 \times 10^9/L$ , 最常由急性出血、溶血症、感染、炎症、无脾症、癌症或铁缺乏症所致反应引起。因为血小板功能正常, 所以正常血小板升高不会增加血栓症或出血倾向。相反, 骨髓增生性疾病(MPN), 包括原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、CML、早期原发性骨髓纤维化(PMF)及环状铁粒幼细胞性难治性贫血伴明显血小板增多, 其血小板明显增多且功能异常, 可伴有血栓出血事件。

ET是一种无性系MPN, 其特征为血小板为主的自发生成过多。约80%的ET患者中检测到基因突变, 包括JAK2基因点(JAK2V617F, 有约55%的患者)、钙网蛋白(CALR)、或MPL。动脉或静脉血栓栓塞事件, 包括微循环血栓症、脑血管意外、心肌梗死、静脉性血栓及孕前期流产, 可自发出现或高凝状态(如手术或妊娠)下出现。血栓栓塞的累积发生率为每例患者每年1.9%~3%。血小板绝对计数和血小板体外功能异常不一定预示血栓风险。ET也可导致出血, 常出现在粘膜皮肤部位(消化道罕见), 可累及2%~37%的患者。血小板聚集获得性缺陷被认为是导致出血风险的主要机制。研究证实, 出血与异常血小板计数(高于或低于正常范围)有关, 以及血小板计数急剧升高(大于 $1,500 \times 10^9/L$ )与获得性血管性血友病综合征(AVWS)有关。可通过测量胶原结合活性(CBA)、瑞斯托霉素辅因子活性及大型VWF多聚体损失证实。白细胞计数升高时, 出血风险可能增加。脾切除术在晚期MPD中用于缓解疼痛和血细胞减少, 5%的病例可能伴有血小板增多症极度反弹(如 $>1000 \times 10^9/L$ ), 10%的病例伴有术后血栓症, 14%的病例伴有出血; 但血小板计数不一定预示血栓出血并发症。

### 日常管理/治疗

低剂量阿司匹林适用于低风险患者的血栓预防, 也用于减轻血管舒缩症状如头痛、耳鸣、眼部障碍及红斑性肢痛病。低剂量阿司匹林还适用于治疗瑞斯托霉素辅因子活性 $\geq 30\%$ (如 $<30\%$ , 可能导致出血过多)的重度血小板增多症患者。高风险患者可使用羟基脲进行血小板正常化治疗, 当不能耐受或羟基脲耐药时可用干扰素 $\alpha$ 。术前血小板计数应恢复正常, 尤其是脾切除术, 以最大程度减少并发症及避免血小板增多症反弹。治疗可选降血小板药包括阿那格雷, 但在高风险患者这导致了ET后骨髓纤维化的风险增加。干扰素 $\alpha$ 用于妊娠期间的治疗。依照国际指南治疗静脉和动脉血栓栓塞并发症。对于重度血小板增多症和出血的患者应给予药物治疗或血小板单采以降低其血小板计数。JAK-2抑制剂在ET治疗中的作用目前还未确定。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

血小板单采可用于MPN和不受控制的血小板增多症患者以预防血栓栓塞复发或治疗急性血栓栓塞和出血。病例报告描述了在抗血小板药无效时接受置换治疗后重度微血管缺血并发症获得迅速改善。血小板单采还用于治疗脾切除术后及妊娠期间发生的重度血小板增多症反弹, 以防止高风险患者再次流产, 不过该方法并非标准风险妊娠妇女的适应症或对其有益。虽然未明确治疗机制, 但认为快速细胞迅速减灭可改善与血小板功能障碍相关的血栓前因素。ET中, 恢复正常血小板计数可纠正大型VWF多聚体较短的血浆半衰期; 尤其是对于血小板计数 $>1,500 \times 10^9/L$ 的AVWS患者。如禁用羟基脲(如妊娠, 或羟基脲细胞减灭起效太慢如需要急诊手术)时, 存在严重出血风险升高的患者还可考虑行择期血小板单采以进行细胞减灭。只要可能, 应给予降血小板药以预防循环血小板快速再聚集。虽然未经证实的病例报告描述了血小板单采可能有益于继发性

血小板增多症，但尚未明确其理论依据，其疗效有待证实。

#### 技术说明

每次操作时血小板计数下降30%~60%。全血抗凝剂比率：抗凝剂应为1:6~12；应避免使用肝素防止体外血小板聚集。

治疗体积：1.5~2 TBV

频率：每日一次或按说明达到/维持目标值

置换液：生理盐水

#### 持续时间和停用/操作次数

急性血栓栓塞中，目标为使血小板计数恢复正常并维持正常计数直至细胞减灭治疗起效。对于高风险患者(妊娠、行手术或脾切除术后)的预防目标，应以患者个体化为基础(如在具体血小板计数下考虑患者血栓病史或出血史)。如无详细临床病史，可将血小板计数限制在 $600 \times 10^9/L$ 以下。

#### 参考文献

\*截至2015年9月23日，在PubMed中采用MeSH检索词血小板增多症、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、血小板单采、血小板分离置换、血液成分单采、骨髓增生性疾病及骨髓增生性肿瘤检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以识别其他病例和试验。

### 凝血相关性血栓性微血管病

发生率：罕见	适应证	程序	建议	类别
	THBD基因突变	TPE	2C级	III
报告的患者数：<50	RCT	CT	CS	CR
THBD突变	0	0	1(6)	2(2)

#### 疾病描述

血栓性微血管病(TMA)指的是组织病理学发现微小动脉血栓，伴内膜肿胀和血管壁纤维素样坏死，现已鉴定出该病的多个病因。非典型溶血尿毒综合征(aHUS)主要是由于补体和补体调节分子的异常突变所致，导致不受控制的旁路补体途径激活，进而引起组织中C3沉积，补体C5b-9复合物损伤内皮细胞功能，肾脏损伤和高血压。在对aHUS的研究过程中，科研人员已经了解并非所有的病例都有补体基因的突变，有些人虽有基因突变但并未发病，提示该病为不完全外显和/或存在其他调节基因。此外，凝血因子的突变似乎与aHUS的临床症状相关，可能是由于HUS的病理生理学改变是由小血管血栓引起，因此这些凝血因子的基因突变或许会增加出现TMA的风险。

甘油激酶ε是一种脂质激酶，将含磷脂酸的花生四烯酸催化磷酸化从而抑制蛋白激酶C。该基因突变后可能致使血栓容易形成。一岁之前aHUS患儿中近50%存在甘油激酶ε基因突变。血栓调节蛋白是一种凝血蛋白辅因子，具有抗凝作用，也可降低急性肾损伤引起C3B失活。在7位无血缘关系的aHUS血栓性微血管病患者中，已经发现了6种不同的血栓调节蛋白基因突变，aHUS定义为肾衰竭相关的THA发作至少一次，且排除了志贺毒素相关的HUS。这些突变导致血栓调节蛋白功能受损，约5%的aHUS患者由此引起发病。血栓调节蛋白基因突变患者的年龄范围4~24岁，多有HUS复发，部分人C3和C4水平正常。纤维蛋白溶酶原能被转化为胞浆素，而胞浆素是抗纤溶药物丝氨酸蛋白酶，可以溶解纤维蛋白。在4例aHUS患者中发现了4种不同的纤维蛋白溶解酶原基因突变，造成纤维蛋白溶解酶原功能异常，蛋白功能受损。部分患者有不止一种恶性基因突变。在aHUS患者中发现的其他恶性基因突变包括凝血因子突变(FXII, c1681-1G>A)和血管性血友病因子(c4165G>C及其它)。

### 日常管理/治疗

对于凝血相关蛋白基因突变诱导的HUS/TMA其管理与其它的HU有所不同，因为这些基因突变并非都对补体级联反应有直接影响，使用人源型抗补体C5单克隆抗体依库丽单抗可能不起作用。实际上，甘油激酶ε基因突变的患者使用依库丽单抗治疗并未显示有效，有一些患者在治疗时出现急性复发。肾移植对甘油激酶ε基因突变的患者可能有效，在移植术后未见复发(与补体调节的aHUS患者相反)。对伴血栓调节蛋白和纤维蛋白溶酶原基因突变患者，尚无有效治疗的报道。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

在患者中TPE或血浆输注带来的益处不明确。尽管理论上血浆内包含了患者缺失或降低的凝血因子，仍需进一步的使用经验以明确血浆输注可用于治疗。最大的一项病例系列包含了6例THBD基因突变的患者，他们8次发病后接受治疗，其中7次获得缓解(88%，5次完全缓解，2次部分缓解)。1例患者死亡，1例出现终末期肾病。作者提出血浆输入与TPE相比无差异，不过这包括所有的非典型HUS，不只是THBD基因突变者。

### 技术说明

具体的TPE置换液策略及频率未说明。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：血浆

### 持续时间和停用/操作次数

因无标准的程序，既往多凭经验制定TPE治疗的时间与计划，有时患者可能还未确诊。

### 参考文献

截至2015年10月3日，在PubMed中采用MeSH检索词 血栓性微血管病，非典型HUS检索已发表的英文文章，并从其它参考文献中通过人工查找选择部分相关文献(DGKE, THBD, PLG)。

## 补体相关性血栓性微血管病

发生率：3.3/1,000,000/年(<18岁), 7/1,000,000/年(欧洲地区的儿童)	适应证	程序	建议	类别
	补体因子基因突变	TPE	2C级	III
	H因子自身抗体	TPE	2C级	I
	MCP突变	TPE	1C级	III
报告的患者数*：100~300	RCT	CT	CS	CR
补体因子基因突变	0	0	6(88)	N/A
H因子自身抗体	0	0	4(115)	N/A

### 疾病描述

新见解认为，非典型溶血尿毒综合征(aHUS)是因不受控制的补体旁路激活所致，现已被称为补体相关性血栓微血管病。其表现与HUS相似，但有一个长期的渐进过程，中间出现急性肾功能衰竭、视网膜血栓、卒中、肝炎和胰腺炎、腹泻、肺出血、以及外周血栓(Noris, 2009)。约20%的患者有部分轻度或非典型的血液学表现，40%病例出现在青年。

现在，越来越多的基因突变和多态性被认为参与了补体相关性血栓性微血管病，主要涉及一些补体调节蛋白，导致补体介导的内皮细胞损伤。内皮细胞损伤后，形成血小板-纤维素透明微血栓，导致小动脉和毛细血管堵塞。近60%的病例中发现补体调节因子(H因子，补体膜辅蛋白，I因子)，或补体激活因子(B因子)，

C3)。H因子基因突变最为常见(20%~30%)。5%的病例数由于血栓调节蛋白的突变,导致补体调节缺陷(请参见凝血相关性TMA的资料单)。在6%~10%的患者中有因抗补体因子H自身抗体导致的获得性补体功能异常。基因外显率约50%。其他患者可能有仍未识别的补体基因突变。感染、妊娠或药物可能会促使携带这些突变基因的患者发病。如患者有链球菌或其他包膜性细菌(脑膜炎奈瑟菌或流感嗜血杆菌)反复感染历史,应考虑是否为家族性原因。疾病可在任何年龄隐匿发病,但多在出生五个月内发病。特征是显著的高血压,频繁复发,终末期肾病,死亡率25%。在因补体因子H和因子I突变所致的病例中,C4水平正常,C3功能不足水平下降(在MCP突变中,两者均正常)。在家族性中,因补体因子功能缺乏,导致过度的补体旁路激活,致使肾小球损伤。疾病诊断依赖于:1)无相关疾病;2)排除志贺毒素相关性HUS,即粪便培养和PCR检测志贺毒素阴性;及3)排除TTP(ADAMTS13活性>10%)。在第一年内,65%患者死亡、需要透析治疗或出现终末期肾病。

### 日常管理/治疗

在PCR检测志贺毒素、ADAMTS13、补体因子H抗体或基因检测等结果出来之前,仍推荐经验性地采用血浆置换治疗补体相关性血栓性微血管病。一旦TTP、HUS、药物或HSCT相关性TMA被排除诊断,立即转为依库珠单抗治疗。依库珠单抗是抗C5单克隆抗体,可抑制C5的激活,研究显示其能抑制补体相关性血栓性微血管病,对于有或没有基因突变的患者都有效。与TPE不同,依库珠单抗不仅能恢复血液学指标,还能促进肾功能恢复。

利妥昔单抗和其它的免疫可与TPE一起联合用于治疗因FHAA引起的补体相关性血栓性微血管病,目前相关数据有限。

可考虑肾移植,但在移植后存在复发风险,常导致移植失功。如使用依库珠单抗,或可无需肾移植。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE能有效清除患者血液中的自身抗体或突变的补体调节因子,并替换那些缺失或功能不足的补体调节因子。如今随着对疾病发病机制的了解加深以及依库珠单抗的广泛使用,TPE应用减少。不过,在确诊之前,仍然考虑将TPE作为疑似TTP患者的标准治疗。尽管证据显示依库珠单抗更有效,但在不能使用依库珠单抗的情况下,TPE依旧是备选方案之一。对于FHAA相关性血栓性微血管病,TPE和免疫抑制剂联用有效。TPE对于伴补体辅膜蛋白突变的患者可能不起作用,因该因子并不存在血液中,血浆置换未能影响患者的预后(Saland, 2009)。不过,有两项关于TPE成功使用的报道。

### 技术说明

许多患者是儿童,需特别注意建立血管通路、RBC为主以及补充细胞钙。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日一次

置换液: 血浆, 白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

因缺乏标准的程序,既往多凭临床经验制定TPE的时长与程序来治疗补体相关性血栓性微血管病,根据患者对治疗的反应和病情来决定是TPE的持续时间或是否停用。在确诊之前,可开始TPE治疗,同时尽快进行相关的检查,如PCR检测志贺毒素、ADAMTS13、和补体因子H抗体,一旦确诊后即调整相应治疗。

### 参考文献

\*截至2015年10月7日,在PubMed中采用MeSH检索词尿毒综合征,非典型尿毒综合征,血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。



## 药物相关血栓性微血管病

发生率：氯吡格雷/噻氯匹定：0.001%~0.0625%；环孢素/他克莫司： 罕见；吉西他滨：0.015%~1.4%；丝裂霉素2%~15%；奎宁：罕见	适应证	程序	建议	类别
	噻氯匹定	TPE	2B级	I
	氯吡格雷	TPE	2B级	III
	CNI <sub>s</sub>	TPE	2C级	III
	吉西他滨	TPE	2C级	IV
	奎宁	TPE	2C级	IV
报告的患者数：>300	RCT	CT	CS	CR
噻氯匹定/氯吡格雷	0	0	5(174)	7(7)
环孢素/他克莫司 <sup>a</sup>	0	0	7(94)	9(9)
吉西他滨	0	0	3(39)	15(17)
贝伐单抗	0	0	1(6)	3(3)
奎宁	0	0	3(32)	8(8)

CNI<sub>s</sub>=钙调神经磷酸酶抑制剂

### 疾病描述

新近的综述发现，据报告已有78种物质可引起血栓性微血管病(TMA)，其中22种有确切证据证明存在因果关联。而其中9种(氯吡格雷，环孢霉素，雌激素/黄体酮，吉西他滨，干扰素，丝裂霉素，奎宁，他克莫司和噻氯匹定)引起的TMA占报告的76%。TMA可由急性免疫反应所致，突然出现严重全身症状，常伴少尿性急性肾衰。例子之一是奎宁依赖性血小板糖蛋白、淋巴细胞和内皮细胞抗体。TMA也可能是剂量相关的药物反应，如毒性剂量药物引起的急性反应，或是数周/数月给药后造成的慢性反应。剂量相关、药物毒性引起的TMA也常伴急性肾衰。许多药物，包括免疫抑制剂、化疗药物和血管内皮生长因子抑制剂，因其剂量和时间依赖的药物毒性，都能导致TMA。随着HSCT术后雷帕霉素和钙调神经磷酸酶抑制剂的使用增加，有报道提示TMA的发生率升高，不过最近的一项meta分析并不支持此关联。

### 日常管理/治疗

初始管理包括立即停用可疑药物或无法停药的情况下减少剂量。除TPE外，用于支持治疗和其他干预的具体药物包括：吉西他滨——透析、降压药、皮质类固醇、利妥昔单抗；以及奎宁——皮质类固醇、抗血小板药；贝伐单抗——停类固醇、环磷酰胺；环孢素/他克莫司/雷帕霉素——改用其他免疫抑制。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

采用TPE是因其对特发性TTP治疗有效，不过与特发性TTP不同，药物相关性TMA罕见严重ADAMTS13缺陷或出现抑制剂。发病机制是多方面的，包括自身免疫，药物相关性抗体和内皮细胞毒性。其它致病因素还包括既往患有恶性肿瘤、急性肾衰或高血压。因而TPE治疗的依据还不清楚，其临床研究报道的结果也不一致。

**噻吩并吡啶：**与其它药物引起的TMA不同，噻氯匹定相关TMA中ADAMTS13的活性通常会显著降低(<10%)，并存在其抑制物。大部分患者在初始药物暴露>2周后出现TMA，多数患者TPE治疗有效。

**氯吡格雷：**ADAMTS13活性多为正常，患者多在初始药物治疗≤2周内发病。大部分氯吡格雷病例血液学表现轻微，肾功能明显异常，对TPE治疗无反应。该药物的毒性似乎通过两条不同的途径起作用，区别在于TMA出现在氯吡格雷给药2周以前还是2周以后。如TMA出现在给药>2周以后，TPE可提高生存率(84% vs. 38%， $P<0.05$ )。如出现在给药≤2周内出现TTP，使用TPE对生存率的影响不大(77% vs. 78%，Bennett, 2007)。在更近的一项氯吡格雷相关TMA病例系列中，在TMA出现后1~5天内接受TPE治疗(中值3天)，TMA在3~28天内得以治愈(中值8天)。有4例患者在TPE治疗<20天内TMA消失，ADAMTS13: INH检测活性为2、4.4、17和20 BU/mL。12例患者在TPE治疗<20天内TMA缓解，没有一例ADAMTS13: INH检测活性>4 BU/mL。两例氯吡格雷相关性TMA患者死亡，均未接受TPE。

**CNI<sub>s</sub>：**因CNI<sub>s</sub>引起的TMA患者常无全身症状，即便延长TPE持续时间，也无法预测TPE疗效。在一例

记录有抗ADAMTS13抑制物及活性下降(17%)的病例报告中, TPE可使疾病改善。

**吉西他滨:** ADAMTS13水平通常正常。文献复习发现, 26例未接受TPE的患者中, 56%例TMA痊愈; 18例接受TPE的患者中, 30%例痊愈。然而, TPE治疗组病情似乎更为严重, 更可能接受透析治疗。

**贝伐单抗:** ADAMTS13水平通常正常。一例报告描述了6例接受治疗的癌症患者出现TMA。一例患者接受5次TPE, 其肾功能稳定。观察到一例兰尼单抗(用于黄斑变性, 玻璃体内给药)导致的TMS病例。

**奎宁:** ADAMTS13水平通常正常。TPE对于清除血液中的奎宁不起作用。在奎宁相关TMA中, 发病率和死亡率与TPE显著相关。一例对照病例系列在接受TPE的患者中比较了奎宁相关TMA与非奎宁相关TTP-HUS, 死亡率分别为21%和41%, 而终末期肾病的发生率为57%和16%。与最佳监护相比, 迄今尚无足够的证据可推荐TPE用于清除奎宁相关的抗体。

#### 技术说明

关于TPE置换液策略和频率的资料有限。操作注意事项与接受TPE治疗TTP时相似, 但患者实验室检查结果与临床反应可能差别较大。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日或隔日一次

置换液: 血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

通常每日一次直至血液学参数恢复, 之后停用或减量, 与治疗特发性TTP相似。

#### 参考文献

\*截至2015年9月1日, 在PubMed中采用MeSH检索词血栓性微血管病或HUS 或TTP、血浆分离或血浆置换及相应药物: 吉西他滨、奎宁、环孢素、他克莫司、噻氯匹定、氯吡格雷、噻吩吡啶、雷帕霉素、贝伐单抗检索已发表的英文报告。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 造血干细胞移植相关性血栓性微血管病

发生率: 1年累计13%(非骨髓移植), 15%(骨髓移植)	程序 TPE	建议 2C级	类别 III
报告的患者数: >300	RCT 0	CT 0	CS 24(355) CR 7(8)

#### 疾病描述

异基因HSC移植后产生的血栓性微血管病(也称作骨髓移植相关性TMA)主要由内皮细胞损伤机制触发, 包括高剂量控制化疗、放射、GVHD、mTOR和钙调磷酸酶抑制剂药物(用于预防和治疗GVHD)及感染。损伤和凋亡的内皮细胞产生炎症因子和微粒, 释放VWF, 并诱导血小板粘附/聚集和促凝血状态。与特发性TTP相比, 血浆ADAMTS13蛋白酶水平没有严重缺乏, 也未检测到ADAMTS13抑制物活性。此外, 新近一项研究表明补体功能异常也参与其中。

诊断标准和移植相关性风险因素不同, TA-TMA的发生率也各异。既往研究中发生率为0.5%~63.6%; 但是, 较近期研究中发生率为3%~15%, 多数大型回顾性研究报告患病率为10%~25%。肾脏是TA-TMA的主要靶器官。肾功能异常多见, 肾衰竭为预后不良的特征。诊断标准不统一, 但需存在微血管病性溶血性贫血(MAHA)(高LDH或低结合珠蛋白)伴或不伴不明原因血小板减少症、肾脏和/或神经系统功能障碍。因为MAHA还可能由其他诱因和药物引起, 已发表的TA-TMA诊断标准相对不敏感。TA-TMA可发生于移植后几周内, 或者成为晚期并发症(长达8个月)。HSCT-TMA的预后差。死亡率为44%~90%, 包括对治疗有反应的患者,

可因肾衰竭、心脏或脑缺血、出血和GVHD合并症和/或感染导致死亡。

### 日常管理/治疗

HSCT-TMA的初始治疗涉及减少或中止mTOR以及钙调磷酸酶抑制剂药物(尤其是合用时), 如可能, 同时积极治疗潜在GVHD和感染。其它的治疗选项包括利妥昔单抗、去纤维蛋白多核苷酸、长春新碱、普伐他汀、依库单抗和TPE。尚无随机临床试验研究TPE治疗HSCT-TMA时的疗效。病例系列报告TPE(通常在停药后)的总缓解率为0~72%, 但是包括频繁的部分缓解、复发和多达15%不良事件。一项纳入63例患者的近期研究发现, TPE仅对GVHD和/或感染治疗见效的患者有效, 这提示单独使用血浆置换无法逆转TMA病理生理。George等人对2004年发表的系统综述发现, 176例接受TPE治疗的TA-TMA患者中死亡率为82%, 与之相比, 101例未接受TPE治疗的患者中死亡率为50%。血液和骨髓移植临床试验网络(BMT CTN)毒性委员会2005年共识声明建议, TPE不宜用作HSCT-TMA的标准治疗, 声明中引用了同样高的累计死亡率。因为一些患者对TPE有反应, 可考虑将血浆置换作为持续性/进展性TA-TMA(尽管感染和GVHD缓解)部分患者的挽救疗法。最近一项研究回顾性分析了10例儿童TA-TMA患者, 早期开始TPE治疗可能有效, 甚至是在有多器官功能衰竭的患者。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

用TPE治疗HSCT-TMA是基于它可有效治疗特发性TTP。但是, 许多研究已证实TA-TMA患者中血浆ADAMTS13蛋白酶水平未严重缺乏, 也未检测到ADAMTS13抑制物。因此, TPE的治疗依据不明确, 其临床疗效也不确定。

### 技术说明

TA-TMA患者接受TPE时常并发血小板减少症、贫血和GVHD及感染相关性合并症(包括出血和低血压)。因此, 与接受TPE治疗特发性TTP的患者相比, TA-TMA治疗患者疗效可能是多变且不完全的。此外, 操作注意事项与接受TPE治疗TTP时相似。

治疗体积: 1~1.5 TPV

频率: 每日一次, 或当存在长期治疗指征时

置换液: 血浆

### 持续时间和停用/操作次数

与治疗特发性TTP相似, TPE治疗TA-TMA时通常每日一次直至出现疗效, 然后停止或逐渐停止。TPE还有其它方案, 如开始时每日一次, 接下来隔日一次持续2周, 如何每周2次。

治疗终点可能难以确定, 因为血小板计数和LDH水平可能受到不完全移植和移植后并发症的影响。因为在移植后MAHA可能由其他疾病和药物引起, 在没有其他TMA临床表现的情况下, 外周血涂片上持续存在孤立裂细胞不会妨碍停止治疗。

### 参考文献

\*截至2015年9月21日, 在PubMed中采用MeSH检索词血栓性微血管病、干细胞移植、移植相关性TMA、移植相关性微血管病搜索已发表的英语报告。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 志贺毒素相关性血栓性微血管病

发生率: STEC-HUS: 一般人群 0.5~2/100,000; pHUS: 继发于肺炎链球菌感染 0.4%~0.6%	适应证	程序	建议	类别
	严重神经系统症状	TPE/IA	2C级	III
	pHUS	TPE	2C级	III
	无严重神经系统症状	TPE	1C级	IV
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
STEC	1(35)	1(37)	56(1403)	103(118)
pHUS	0	0	2(12)	3(3)

STEC-HUS=血栓性微血管病, 志贺毒素

pHUS=血栓性微血管病, 链球菌肺炎

### 疾病描述

作为最常见的血栓性微血管病之一, 溶血性尿毒症综合征(HUS)常导致肾功能衰竭, 危及患者生命。90%的HUS患者是由于志贺毒素作用于肾血管内皮细胞所致, 也被称为志贺毒素相关性溶血性尿毒症综合征(STEC-HUS)。STEC-HUS多发生于幼儿, 前驱期2~10天, 前驱症状有血便, 因产志贺毒素的细菌感染所致, 主要是大肠杆菌O157:H7。不断有其它类型大肠杆菌、志贺氏菌或微生物导致爆发或偶发病例的报道。大部分的病例中, 5%~15%的患者常因志贺毒素引起溶血性尿毒症综合征。在2011年, 欧洲经历了最大的一次STEC-HUS爆发, 共有3842例患者被一种致命的罕见大肠杆菌(O104:H4)感染, 855(80%)患者出现HUS, 54例死亡。志贺毒素对血管内皮细胞有促炎和促血栓形成的作用, 可刺激内皮细胞释放“超大”血管性血友病因子, 后者激活并促进血小板的黏附与集聚。志贺毒素与肾脏内多种细胞结合, 引起一系列的肾损伤, 包括血管内皮细胞损伤、毛细血管内血栓、肾小球、肾小管的血管内皮细胞肿胀凋亡, 肾皮质出现广泛坏死。约三分之一的患者需透析治疗。肾损伤可反复出现, 大脑内皮细胞和神经细胞也会累及。急性发病的严重程度, 尤其是中枢神经系统损害, 以及需透析治疗, 都与临床长期预后不佳强烈相关。死亡率为1%~5%, 但多达30%的患者有长期的并发症, 包括高血压、终末期肾病有待肾移植、糖尿病和神经系统症状。

另一种感染引起的HUS是因肺炎双球菌感染导致的脓毒症、肺炎、或脑膜炎(pHUS), 常见于<2岁的儿童, 平均死亡率为25%(19%~50%)。肺炎双球菌, 以及其它细菌和病毒, 产生一种神经氨酸酶可催化水解细胞表面的糖蛋白, 从而暴露Thomsen-Freidenreich抗原。体内IgM和抗T抗体与红细胞、血小板和内皮细胞上暴露的T抗原结合后, 可引起pHUS。死亡率高达50%。

### 日常管理/治疗

以支持性治疗为主, 包括液体管理、治疗高血压和肾脏替代治疗。无证据显示糖皮质激素治疗有益, 亦无强有力的文献证据可证明TPE对STEC-HUS患者有益, 不过有严重血便或神经系统症状的患者如及时采用TPE治疗可能有效。在2011年, 德国STEC-HUS爆发(Menne, 2012)中251例患者接受TPE后未见效果。但在德国的这次爆发中, 5例有急性肾损伤和中枢神经系统功能异常患者在丹麦接受治疗后, TPE似乎改善了病程(Colic, 2011)。此外, 在德国一项前瞻性试验(Greinacher, 2011), 12例对TPE或人源型抗补体蛋白C5单克隆抗体(Eculizumab)无反应的患者, 在接受IA后, 快速改善了其严重的神经症状。既往曾有一项来自法国的回顾性研究发现STEC-HUS中有急性神经系统的改变, 其中一半的患者TPE治疗有效(Nathanson, 2010), 说明TPE在某些特定的状况下有益。

志贺毒素在体内外可激活补体旁路途径。在2011年STEC-HUS爆发中, 依库丽单抗治疗与接受TPE的患者相比结局无明显改善(Menne, 2012)。同样地, 一个法国的研究组也发现依库丽单抗并未改善结局, 不过建议重症患者可考虑用依库丽单抗, 结局好于未接受治疗的患者, 这提示依库丽单抗至少对重症患者可能有益(Delmas, 2014)。

### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE或可降低多种细胞因子、“超大”血管性血友病因子和志贺毒素的浓度, 但相关支持证据有限。血

清中并未检测到游离的志贺毒素，仍不清楚它是如何由胃肠道转移到靶器官。对于pHUS，TPE可能清除针对被暴露的T抗原的抗体，以及血液中的神经氨酸酶。使用TPE治疗pHUS的经验较少，无报道中的那些副作用。

#### 技术说明

但TPE用于pHUS患儿时，应避免使用含血液成分的血浆，以避免被动转运正常血浆中的抗T抗原抗体，以及因此产生的多凝集反应。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日一次

置换液：STEC-HUS：血浆；pHUS：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

无标准化的方案，将TPE治疗TTP的时长和计划凭经验修改后以治疗HUS。应根据患者的治疗反应和病情来决定治疗的时长，及是否该停止。

#### 参考文献

\*截至2015年9月1日，在PubMed中采用MeSH检索词STEC, HUS, D+HUS, pHUS, 血浆单采和血浆交换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 血栓性血小板减少性紫癜

发生率：0.37/100,000/年(美国)	程序		建议	类别
	RCT	CT	1A级	I
#报告的患者数：>300	7(301)	2(133)	CS 38(1541)	CR NA

#### 疾病描述

TTP又称TMA-ADAMTS13缺陷，是一种全身性血栓性疾病，主要影响小血管。特征包括：血小板减少症，微血管病性溶血性贫血(MAHA)，精神状态变化，肾衰竭和发热。目前，不明原因的血小板减少症和MAHA足以诊断为TTP。TTP如不治疗可能危及生命，因此，如疑似TTP就应着手治疗。在排除其他全身性血栓性微血管病(TMA)病因，例如DIC、重度恶性高血压、恶性贫血(维生素B12缺陷)、HUS和移植后TMA，通常在临床考虑为TTP后4~8小时内启动紧急治疗。TTP与重度(<10%)血浆ADAMTS13酶缺乏活性有关。如有严重ADAMTS13缺陷基本上可以确诊TTP，不过没有ADAMTS13缺陷也不能排除TTP。先天性TTP是由于特定基因突变导致严重ADAMTS13功能缺陷。在多数特发性获得性TTP患者中存在已识别自身抗体和重度ADAMTS13缺陷，提示TTP是一种获得性自身免疫疾病。IgG4是最常见的抗ADAMTS13 IgG子集，且似乎与疾病复发有关。妊娠、结缔组织病、药物、感染、肿瘤、移植与TTP、HUS和TMA综合征相关。区分TTP与HUS(特征为TMA、血小板减少症和肾衰竭)的诊断标准仍有待确定。

#### 日常管理/治疗

TPE使特发性TTP的总死亡率由始终致死降至<10%。一旦识别为TTP，应立即开始TPE。如果无法立即进行TPE，可输注血浆直至接受TPE治疗。通常使用1 mg/kg/日的皮质类固醇作为辅助治疗，但尚无明确试验可证明其疗效。目前利妥昔单抗常用于治疗难治性或复发性TTP，近期研究描述了合并使用利妥昔单抗作为初始TPE的辅助药物。由于利妥昔单抗立即与CD20耐受淋巴细胞结合，实际应用中通常使利妥昔单抗输液与TPE之间间隔18~24小时。其他辅助治疗包括环孢霉素、硫唑嘌呤、长春新碱和其他免疫抑制药物。过去曾使用脾切除术。尽管血小板计数可能极低，但TTP患者具有血栓形成而非出血倾向。如果出现出血，通

常仅限于皮肤和粘膜。仅在可能有致命性出血时，才给予血小板输血。因为先天性TTP特征为在不适用抑制剂时构成上缺乏ADAMTS13活性，所以使用了简单的血浆(10~15 mL/kg)或冷沉淀(含有ADAMTS13)或来源于血浆的VWF浓缩液(用于治疗冯维勒布兰德氏病)。

#### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

TPE及血浆置换显著改善了患者的临床结局。一种假说称TPE消除了抗ADAMTS13自身抗体，从而恢复了ADAMTS 13蛋白酶活性。但临床疗程并非始终与血浆ADAMTS13活性或ADAMTS13抑制剂水平一致。

#### 技术说明

可在医疗上必要时紧急给予RBC输血。在要求大量血浆时，过敏反应和枸橼酸反应更为频繁。由于血浆中含有抗凝剂枸橼酸，可使用较高比例(相对全血而言)的ACD-A使枸橼酸反应最小化，尤其是在中度至重度血小板减少症患者中。在一系列TPE操作并使用冷沉淀贫血血浆作为置换液之后，纤维蛋白原水平可能降低。最近一研究显示，使用冷沉淀作为置换液可能与更频繁的发作相关。在对血浆蛋白或提供的有限ABO相容血浆出现重度过敏反应的患者中，可使用5%白蛋白替代初始替换比例(最高50%)。洗涤剂处理过的血浆可用于有严重过敏反应的患者。此外，联合使用50%的白蛋白和50%的血浆，与使用100%血浆的效果类似(O'Brien, 2013)。但如无血浆置换或输血，单独使用白蛋白无疗效。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日一次

置换液：血浆

#### 持续时间和停用/操作次数

通常每天进行TPE直至血小板计数高于 $150 \times 10^9/L$ ，LDH在2~3天治疗后接近正常。尽管在较长时间内TPE的作用逐渐加重，且尚未对作用进行前瞻性研究，但临床上仍频繁应用。在无其他TTP临床特征的情况下，外周血液涂片中单独存在破碎红细胞并不妨碍停止治疗。

#### 参考文献

\*截至2015年9月21日，在PubMed中采用MeSH检索词TTP、血浆置换、血浆分离、apheresis和利妥昔单抗报告检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 甲状腺危象

发生率：1/100,00(约1%甲亢个体)	程序		建议	类别
	TPE		2C级	III
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	4(23)	20(25)

#### 疾病描述

甲状腺危象或加速甲状腺功能亢进症是甲状腺毒症的极端表现。甲状腺毒症是一种不常见但严重的并发症，主要出现在格雷夫斯病中，毒性甲状腺多发性结节背景下较为少见。症状通常为感染、外伤、紧急手术、激素撤药、手术(尤其是甲状腺切除术)、放射性甲状腺炎、糖尿病酮症酸中毒、严重情绪紧张、脑血管疾病、酪氨酸激酶抑制剂、妊娠期毒血症或分娩。在缺碘地理区域，胺碘酮诱导的甲状腺危象较为普遍。该危象通常突发于患有部分或未治基础甲状腺功能亢进症的患者中。Burch和Wartofsky创建了一个评分系统，利用以下参数使甲状腺危象的诊断标准化：体温、是否累及CNS、GI-肝功能障碍、心率和是否存在充血性心力衰竭和/或房颤。临床表现属于重度代谢亢进：发热(可能超过 $40^{\circ}C$ )，显著心动过速和心律失常，潜在伴有肺水

肿或充血性心力衰竭，存在发抖和躁动；谵妄或弗兰卡精神病；过程早现恶心、呕吐和腹痛；随着疾病进展逐渐出现情感淡漠、木僵和昏迷，并发生低血压。在具有基础甲状腺毒症病史或伴有甲状腺肿或突眼症的患者中，临床表现足以确诊，无需等待实验室结果确认即可给予紧急治疗。重度甲状腺毒症和甲状腺危象之间的血清 $T_3$ 或 $T_4$ 浓度无差异。最受认同的发病机理是，肾上腺素能受体增加，而甲状腺激素与甲状腺激素结合球蛋白(TBG)的结合减少，导致大量儿茶酚胺释放至循环血中，引起甲状腺危象。如果未识别，该病可危及生命。但即便接受治疗，死亡率仍有10%~30%。

#### 日常管理/治疗

美国临床内分泌医师协会建议对甲状腺危象进行综合治疗。包括抑制合成(丙基硫氧嘧啶或甲巯咪唑)，释放(碘)，阻断 $T_4$ 转化为 $T_3$ (地塞米松)，增强清除(消胆胺)，抑制甲状腺激素外周作用(普萘洛尔等 $\beta$ 受体阻滞剂)，治疗高热(对乙酰氨基酚、冰毯)或低血压(氢化可的松)。如果出现并发症，则应同时给予治疗。治疗顺序很重要，为了预防先给予碘时可能刺激甲状腺激素生成增多，应在开始给予碘之前给予丙基硫氧嘧啶(首选药物)。根据患者的临床状态，两种药物的给药间隔尽可能为30~60分钟。患者口服或经胃管接受大剂量抗甲状腺药物(500~1000 mg负荷剂量的丙基硫氧嘧啶，随后每4小时250 mg。美沙酮60~80 mg/d，分次给药)，必要时还可经直肠给药。丙基硫氧嘧啶优于甲巯咪唑的原因在于抑制周围组织和甲状腺中由 $T_4$ 生成 $T_3$ 。控制甲状腺危象的心血管表现非常重要，常见发现为窦性心动过速、房颤和充血性心力衰竭，可单独出现或联合出现。由于普萘洛尔代谢较快且可能由于心脏 $\beta$ 肾上腺素受体数量增多，通常要求相对较高剂量(60~80 mg每4个小时)。禁用阿司匹林或其它水杨酸盐，因其会引起血清激素水平升高。

#### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

当甲状腺危象患者症状严重而上述一线治疗失败或由于毒性无法继续使用时，可考虑TPE，情况类似于因PTU导致的白细胞减少症。由于部分 $T_3$ 和 $T_4$ 与血浆蛋白紧密结合，理论上TPE应有效降低其循环累积。尽管文献报告结果相互矛盾，但多数患者均出现激素浓度降低。在1例报告中，相比标准药物治疗，TPE使总 $T_4$ 的消除速率提高了大约30倍。该作用取决于 $T_4$ 的血清水平，这提示如果及早使用TPE将会更加有效。在胺碘酮相关甲状腺毒症患者中，同样使用TPE降低长期治疗患者中半衰期达数月的药物的血浆浓度。在该情况下，TPE尤其适用于具有基础甲状腺疾病且出现药物诱导破坏性甲状腺炎的患者。TPE治疗获益也是清除甲状腺危象中的潜在物质的结果，这些物质包括自身抗体(格雷夫斯病)、儿茶酚胺(由交感神经系统释放)和细胞因子。在罕见病例中，在甲状腺切除术前使用TPE使患者甲状腺功能正常。TPE的作用短暂，通常甲状腺激素水平在次日会再次升高。有一病例使用持续徐缓式血液透析，置换液中含4%人血清白蛋白，能改善症状，而且能比TPE清除更多的甲状腺激素。

#### 技术说明

血浆作为置换液具有增加与游离甲状腺激素结合的甲状腺球蛋白浓度的优势。但是，白蛋白增加对甲状腺激素亲合力的。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或每3天一次

置换液：血浆、白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

TPE应继续使用至发现临床好转。

#### 参考文献

\*截至2015年2月21日，在PubMed和已发表的英文期刊中使用检索词甲状腺毒症、甲状腺危象、甲状腺功能亢进症、TPE和血浆分离进行检索。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 中毒性表皮坏死溶解

发生率：2/1,000,000/年	适应证	程序	建议	类别
	难治性	TPE	2B级	III
报告的患者数：100~300	RCT	CT	CS	CR
	0	0	11(126)	9(11)

### 疾病描述

史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死溶解(TEN)(也称为莱氏综合征)临床出现一系列重度特质性反应, 药物是最常见的诱因。其特征为导致坏死和表皮脱落的黏膜皮肤病损。SJS和TEN主要根据严重程度和体表累及百分比进行分类。SJS病情较轻, 其中皮肤脱落仅限于体表面积(BSA)的10%以下, 且患者90%以上的粘膜均受到影响。TEN中脱皮累及BSA的30%以上, 且累及几乎100%的粘膜。在SJS/TEN重叠综合征中, 患者受累BSA>10%但<30%。在药物相关病例中, 发生症状前1~3周普遍存在刺激性药物暴露。再次暴露时, 可能在48小时内即出现症状。通常存在发热和流感样症状等先兆症状。在疾病早期阶段, 皮肤疼痛可能尤为突出且超出临床发现的比例。皮肤病损分布较为对称, 始于面部和胸部, 随后向其他区域扩散。数日内形成囊泡和大疱, 且皮肤开始脱落。预后与累积皮肤的严重程度有关, 通常在1~3周内上皮重新生成。既往描述了异常顽固的TEN暴发病例。皮肤活检显示全厚度表皮坏死, 皮下分离, 以及真皮表皮连结处轻微的淋巴细胞炎症浸润。SJS的死亡率为1%~3%, 而TNE死亡率范围25%~30%。SJS/TEN的发病机制仍未被完全阐明。粒溶素(细胞毒性T细胞和NK细胞分泌的一种蛋白质)、fas/fas配体介导的角化细胞凋亡、穿孔素、活性氧和TNF- $\alpha$ 介导的角化细胞死亡。HLA-B\*1502等位基因和卡马西平诱导的TEN强相关。

### 日常管理/治疗

对于药物诱导SJS/TEN, 应立即停用病因药物。推迟排除致病药物和长半衰期药物可能导致预后不良。基于临床和实验室参数建立了预后评分系统(SCORTEN), 已在TEN住院治疗中使用验证。支持性护理是主要治疗手段, 通常在重症监护室或烧伤中心, 包括皮肤病损护理、体液和电解质管理、营养支持、眼部护理、体温管理、适当镇痛和治疗感染(Seczynska, 2013)。大面积粘膜皮肤病损可能导致体液和电解质损失。SJS/TEN患者具有高感染风险, 且脓毒症是这些患者的主要死因。侵入性细菌培养和无菌预防措施是重要的风险最小化措施。不建议预防性使用抗生素。除支持性护理外, 该疾病尚无普遍接受的治疗方案。糖皮质激素、环孢霉素、IVIG、TPE、生物制品和其他药物的疗效仍不确定。

### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

TPE治疗的理论依据是清除患者体内毒素包括药物/药物、代谢产物、细胞因子或其他角化细胞毒性介质。一项病例系列已证实TPE治疗后血清中细胞因子水平降低TPE(Narita, 2011)。TPE通常不用于SJS患者, 不过最近有一项病例报道中使用TPE治疗SJS, 该患者并发了肝性脑病(Hung, 2014)。

许多病例系列在难治性TEN重度患者中使用TPE。绝大多数病例系列均显示TPE有效, 但一项含8例患者的病例报道显示, 与支持性治疗相比TPE治疗并无差异(Furubacke, 1999)。考虑到这些研究开始TPE治疗时患者病情的异质性、采用的TPE治疗数量、这些患者正在接受的不同合并用药以及不同的疾病严重程度, 难以严格评估去TPE在TEN中的疗效。最近发表的病例报道中TPE和其他治疗方法一同使用(White, 2014; Balint, 2014)。

### 技术说明

多数病例使用了TPE治疗难治性TEN, 来自日本的部分团队还使用了DFPP, 这在美国尚无法获得。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：血浆、白蛋白



### 持续时间和停用/操作次数

TPE治疗数差异比较大,有的1次,有的>5次。需根据临床好转来决定停用,包括疼痛缓解、无新的皮损、及皮肤愈合)。

### 参考文献

\*截至2015年11月5日,在PubMed中采用MeSH检索词史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死溶解、莱氏综合征、血浆置换和血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## 血管炎

发生率: PAN: <5~77/1,000,000; EGPA: 2~13/1,000,000	适应证	程序	建议	类别
	HBV-PAN	TPE	2C级	II
	特发性PAN	TPE	1B级	IV
	EGPA	TPE	1B级	III
	白塞病	吸附性粒细胞单采	1C级	II
	白塞病	TPE	2C级	III
报告的患者数*: >300	RCT	CT	CS	CR
PAN/EGPA	2(140)	1(342)	2(76)	NA
HBV-PAN	0		1(115)	NA
白塞病/TPE	0	0	1(4)	3(3)
白塞病/吸附性粒细胞单采	0	0	2(18)	2(3)

PAN=结节性多动脉炎; HBV=乙型肝炎; EGPA=嗜酸性肉芽肿性多血管炎

### 疾病描述

血管炎涉及动脉、静脉和毛细血管炎症,有多种类型。结节性多动脉炎(PAN)主要累及中小动脉,经常出现周围神经病变、皮肤、肾脏、其他器官和全身表现,有些症状非特异性,如体重减轻、发热、肌痛、皮疹、神经症状、或肠系膜血管缺血。较少累及肺动脉和肾脏动脉,也可能仅仅影响单个器官或只是皮肤。结节性多动脉炎与抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)无关,可为特发性,或与感染有关(如乙型肝炎病毒)。最多见于40~60岁人群,尚无特异的诊断检测。

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA, 亦即Churg Strauss综合征)是一种罕见的、与ANCA相关的血管炎,累及中、小动脉和静脉。几乎都与哮喘和嗜酸细胞增加相关,在近40%的患者中检测到了髓过氧化物酶抗体(MPO)和抗中性粒细胞胞质抗体。可影响周围神经和皮肤,其他器官如心脏、肾脏、和胃肠道也会受累。抗MPO ANCA阳性的患者其血管炎症状更严重,如血管球性肾炎、多发性单神经炎和肺泡出血。患者年龄多在50岁以上。

白塞病是一种罕见的全身免疫性疾病,可损害所有大小的动脉和静脉。是一种慢性、复发/缓解交替的免疫炎症性疾病,临床表现多样,包括口腔阿弗它溃疡、眼睛、血管、中枢神经系统、关键、皮肤粘膜和消化道症状。发病主要在亚洲人群中,多见于HLA B51阳性个体。大部分症状自限性,但葡萄膜炎反复发作,是导致患者失明的一个重要原因。

### 日常管理/治疗

对于HBV导致的结节性多动脉炎,可采用糖皮质激素、抗病毒药物和TPE进行治疗。因乙肝疫苗的有效预防作用,HBV感染引起的结节性多动脉炎已不常见。对于特发性结节性多动脉炎,治疗手段包括糖皮质激素和免疫抑制剂(环磷酰胺)。

嗜酸性肉芽肿性多血管炎的治疗主要使用糖皮质激素。此外，环磷酰胺也被用于对于重症患者。超过90%的患者在接受类固醇治疗后，病情得以缓解。5因子评分(FFS)被用于评估PAN和EGPA的疾病严重程度和预后。如有肾损害、胃肠道症状、心肌病、中枢神经系统改变、体重减轻超过10%、以及年龄大于50岁，患者可能预后较差，需要维持治疗。

当前对白塞病的治疗包括局部用药、全身使用类固醇、抗生素、免疫抑制剂和抗炎药。也有部分患者超过使用TPE和粒细胞、单核细胞单采进行治疗。

#### 治疗性血液成分单采的理论依据

TPE可清除HBV感染形成的免疫复合物。多个病例报道中，TPE结合类固醇和抗病毒药物治疗可有效治疗HBV-PAN。其中一项病例报道(Guillevin, 2005)中，115例患者接受TPE和免疫抑制治疗，部分患者还使用了抗病毒药物，平均随访期69个月，93(80.9%)的患者病情缓解，22(19.1%)病情无缓解后死亡。

数项RCT的结果表明，对于特发性PAN和EGPA，糖皮质激素加上TPE并不能明显减少复发率。Guillevin等1992年开展的一项RCT，纳入78例PNA患者(除外HBV-PAN有60例)和18例EGPA患者，结果证明泼尼松联合TPE与单用糖皮质激素相比，并不能有效地减少长期复发。类似地，TPE对于伴有血管球性肾炎的PAN或EGPA患者亦无获益。但是，根据嗜酸性肉芽肿性多动脉炎诊治共识和推荐意见，对于经选择的ANCA和PRGN或肺出血-肾炎综合征患者，可考虑使用TPE。

TPE或许可以清除白塞病患者体内的免疫复合物。与白塞病相关的NK细胞或其他细胞，可通过吸附性粒细胞单采术去除。一项研究(Namba, 2006)中，9/14(64%)顽固性眼色素膜炎白塞病患者在吸附性粒细胞单采后显示病情改善，病情长的患者反应更佳。

#### 技术说明

治疗体积：1 TPV

频率：如下

置换液：白蛋白

#### 持续时间和停用/操作次数

HBV-PAN患者，在2~3周内9~12次TPE。白塞病患者，每周5次吸附性粒细胞单采，连续5周。

#### 参考文献

\*截至2015年10月17日，在PubMed中采用MeSH检索词结节性多动脉炎，结节性多动脉炎，Churg-Strauss综合征，白塞病，血浆单采术，血浆置换，吸附性粒细胞单采术，或apheresis检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

### 抗电压门控性钾通道抗体相关疾病

发生率：罕见	程序	建议	类别
	TPE	2C级	II
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS
	0	0	6(31)
			27(29)

#### 疾病描述

抗电压门控性钾通道(VGKC)是膜蛋白，属于电压门控性Shaker样钾通道家族。这些膜蛋白由四聚体(通常为不同亚型的异源四聚体)组成。大范围细胞内均存在VGKC表达，但最重要的是在神经系统中控制膜兴奋性的VGKC。VGKC抗体最早在成人边缘叶脑炎(LE)患者中。最近，一些与钾离子通道紧密联结的蛋白质

被认为是VGKC抗体的抗原，富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGI1)、接触蛋白相关性蛋白2(CASPR2)、和接触蛋白2。大部分检测到VGKC自身抗体阳性的成人患者，一个或多个上述抗原也呈阳性。

大范围急性和亚急性神经学病例中报告了最初认为是副肿瘤性的VGKC自身抗体的存在，包括先天性损害、惊厥发作、家族性植物神经失调综合征、肌阵挛、入睡障碍、周围神经功能障碍、锥体外系功能障碍、脑干/颅神经功能障碍和惊吓综合征以及某些肿瘤患者(罕见<20%)。三种神经学情况与VGKC自身抗体的出现显著相关，包括边缘性脑炎(LE)、获得性神经肌强直(NMT)和Morvan综合征(MVS)。LE特征为近期记忆损害、幻觉、行为异常、惊厥发作和睡眠障碍。神经肌强直定义为外周神经元自发激动，导致僵硬、肌肉难以松弛和肌束颤动。在这两种情况下，男性尤其受到影响。首次NMT倾向于发生在患者人生的第5个十年，首次LE倾向于发生在患者人生的第6/7个十年。最终，除LE和NMT症状外，将出现MVS伴自主神经功能不良。总体而言，长期预后可能为不良或自发缓解(出现于极少数病例)。

### 日常管理/治疗

临床表现差异非常大，导致鉴别诊断困难，许多患者的诊断出现延迟(可达数月甚至数年)。此外，部分患者伴有肿瘤性疾病，使诊断评估和确诊变得疑难。由于发现VGKC抗体，既往部分病情仅能依靠经验治疗，现在已对发病机制已了解更加清楚。疾病发生主要是自身抗体与VGKC受体在中枢和周围神经系统细胞膜上的相互作用。除对症治疗(例如抗癫痫药)外，还使用了不同的免疫治疗用于LE、NMT和MVS，包括类固醇、IVIG和TPE、环孢霉素、吗替麦考酚酯、及利妥昔单抗。紧急治疗通常包括类固醇和/或IVIG，如患者无反应，可加上TPE。值得注意的是，大部分新近的病例系列都报告早期诊断和及早开始免疫调节治疗能更好地控制症状，如惊厥(惊厥常对传统的抗惊厥治疗耐受)。

### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

多例病例报告中TPE治疗后VGKC抗体水平下降，且出现临床好转。Wong等人2010年在开放标签前瞻性研究中，使用的免疫治疗方案包括静脉注射甲泼尼龙(1 g/d，持续3天)、TPE(7~10天内给予5次治疗，通常在完成静脉注射甲泼尼龙后开始，但有时也合并使用)，随后给予IVIG(2 g/kg，持续5天)和口服泼尼松龙(1 mg/kg)维持治疗。在9例患者(前3例同时接受2 g/d的MMF)中使用该方案，所有患者均报告好转，临床缓解时间为4至40个月，MRI表现恢复正常，伴有VGKC抗体水平显著降低。Vincent等人2004年在两个中心的回顾性分析中报告了10例LE患者，在7例患者中给予TPE，伴有类固醇和IVIG，4/7患者患者明确好转，2/7患者轻微好转。注意到早期给予类固醇伴有抗体水平快速降低。Jaben等人2012年回顾性报告了5例具有神经学症状和VGKC抗体并接受TPE治疗的患者，60%出现持续性临床缓解。这些数据显示TPE存在获益，且在有些神经学情况背景下TPE和类固醇可能具有协同作用。此外，在有些报道中，TPE被用于长期治疗以维持抗体的低水平和控制症状。长期TPE治疗的频率从5周10次，到每3周1次，每3个月1次。

### 技术说明

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：隔日一次

置换液：白蛋白

### 持续时间和停用/操作次数

通常在7~14天内进行5至7次TPE操作。抗VGKC水平经常与症状的严重程度相关，因此建议在系列治疗后连续检测VGKC抗体水平，以监控病情和评估疗效。

### 参考文献

截至2015年7月6日，在PubMed中采用MeSH检索词抗电压门控性钾通道抗体、边缘性脑炎、获得性神经肌强直、Morvan综合征、血浆分离或血浆置换检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜

索其他病例和试验。

## 威尔森病

发生率：罕见	程序		建议	类别
	TPE		1C级	I
报告的患者数：<100	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2(6)	22(23)

### 疾病描述

威尔森病是一种 $ATP7B$ 基因突变所致的常染色体隐性基因疾病，该基因编码一种铜转运ATP蛋白酶，导致肝脏、大脑、角膜和肾脏铜累积。铜被结合为铜蓝蛋白的过程同样受到损害。新生儿发病率1/30,000~40,000，据估计约1%人群是携带者。该疾病通常发生在5~35岁患者中。在婴儿和儿童中，最常见的是无症状肝脏铜沉积，青少年中出现较多的是肝病，而成人则是神经病学症状。肝病范围包括无症状肝功能检查异常、肝炎、肝硬化和急性肝衰竭。神经病学症状包括帕金森综合征、张力障碍、小脑和锥体外系症状。半数患有神经学症状的患者均具有行为障碍病史。K-F环(角膜外缘痛沉积)外观和直接抗球蛋白试验(DAT)阴性溶血性贫血相对较为常见。溶血症主要是由于铜诱导的红细胞氧化应激途径和对红细胞膜的损伤。肝衰竭暴发常伴溶血象和多器官功能衰竭，病情很快恶化，患者来不及肝移植即死亡。实验室检查包括血清铜蓝蛋白水平较低、24小时尿铜排泄增加、血清铜升高，这些检查不是确诊性的，只是提示性结果。诊断金标准是肝脏活检发现肝铜含量增加。目前可利用分子遗传学检测 $ATP7B$ 来诊断。

### 日常管理/治疗

所有无症状患者均应进行预防性治疗。推荐低铜饮食。乙酸锌无毒，可刺激金属硫蛋白，降低饮食铜和肝肠循环中的铜。对于肝炎或肝硬化但无肝代偿失调或神经/精神症状的患者，可用锌进行治疗。锌也是儿科和妊娠患者的首选。螯合治疗(青霉胺，曲恩汀)可能导致尿排泄铜增加。曲恩汀是一种毒性较弱的螯合剂，已取代青霉胺成为主要的铜螯合剂。如给予青霉胺，则应同时给予25 mg/d的吡哆醇。这些螯合剂可作为肝衰竭暴发伴肾衰竭时大量铜释放进入血液的拖延药物；但需至少1~3个月才可移除大量铜。为使患者病情稳定，采取了其他方法降低铜负载，包括血液滤过、白蛋白透析和分子吸附再循环系统(MARZ)。对于初始神经治疗，四硫钼酸盐由于其快速作用、保护神经功能和低毒性等优点而成为药物选择。抗铜治疗必须持续一生。肝移植可能治愈该病，是伴急性肝功能衰竭患者最重要的治疗手段。利用预后评分来评估疾病的严重程度，该评分主要基于肝功能和凝血状态(INR/PT)等实验室检查指标。肝移植可以在数月内纠正该病的大部分临床症状和病理改变。

### 治疗性血浆分离置换法的理论依据

患者并非总是可以及时获得捐献器官，延缓治疗必须以清除循环中的大量铜为目标。有鉴于此，TPE治疗会有帮助，因它能快速移除血液中大量铜，平均每次20 mg。血清铜降低可减少溶血、预防肾衰竭进展和达到临床稳定。TPE还能清除大分子毒素(芳香族氨基酸，内毒素)和其它可能导致肝昏迷的物质。因此，在多数报告病例中均使用TPE作为肝移植的准备。有趣的是，近期报告中，使用TPE和螯合剂改善急性肝功能衰竭，患者无需再肝移植。此外，TPE的使用要比MARS或其它类似技术更加广泛，这使得TPE成为一种更方便合理的治疗手段。

### 技术说明

血浆置换可快速纠正凝血病。血浆与白蛋白联用同样可行。单独使用白蛋白将导致凝血病恶化。

治疗体积：1~1.5 TPV

频率：每日或隔日一次

置换液：血浆、白蛋白

---

### 持续时间和停用/操作次数

在多数病例中均快速完成血清铜的减少并在前两个月内维持。但TPE的总次数差异较大(1~11)，根据是否可行肝移植或恢复情况。该疾病特异性的实验室检查(例如24小时尿铜排泄)并非常规检查，因此无法评估疗效和调整治疗。在多数病例中可根据临床参数和常规检查进行判断，即脑病好转、LFTs & 控制良好的溶血等。

### 参考文献

\*截至2015年11月18日，在PubMed中采用MeSH检索词威尔森病和TPE、血浆分离检索已发表的英文文章。检索已识别文章的参考文献以搜索其他病例和试验。

## ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS

## References

as of September 9th, 2015 using PubMed and the MeSH search terms acute disseminated encephalomyelitis, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2012;27(11):1408-25.
- Bigi S, Banwell B, Yeh EA. Outcomes after early administration of plasma exchange in pediatric central nervous system inflammatory demyelination. *J Child Neurol* 2015;30(7):874-80.
- Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11-17.
- İncecik F, Hergüner MÖ, Altunbaşak Ş. Acute disseminated encephalomyelitis: an evaluation of 15 cases in childhood. *Turk J Pediatr* 2013;55(3):253-9.
- Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, Turgut B, Kocyigit I, Hacıoglu SK, İsmailoğulları S, Turgut N, Erkurt MA, Sari I, Öztekin M, Solmaz M, Eser B, Ersoy AO, Unal A, Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: Retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2008;38:109-115.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodrigues M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
- Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, Faerber EN, Legido A. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005;116:431-436.
- Konikkara JJ, Perurena OH, Warach S, Bauserman SC. A 62-year-old man with fluctuating neurological deficits and skin lesions. *JAMA Neurol* 2013;70(1):120-4.
- Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *J Clin Apher* 2004;19:154-159.
- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabria J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949-53.
- Machicado JD, Bhagya-Rao B, Davogussto G, McKelvy BJ. Acute disseminated encephalomyelitis following seasonal influenza vaccination in an elderly patient. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(9):1485-6.
- Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stuve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007;20:247-254.
- RamachandraNair R, Rafeequ M, Girija AS. Plasmapheresis in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Indian Pediatrics* 2005;42:479-482.
- Rodríguez-Porcel F, Hornik A, Rosenblum J, Borys E, Biller J. Refractory fulminant acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in an Adult. *Front Neurol* 2014;23:270.
- Sarioglu B, Kose SS, Saritas S, Kose E, Kanik A, Helvacı M. Severe acute disseminated encephalomyelitis with clinical findings of transverse myelitis after herpes simplex virus infection. *J Child Neurol* 2014;29(11):1519-23.
- Schwartz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-1318.
- Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakamura S, Hattori N, Hirano S, Hattori T, Hirasawa H. A Case Report of Plasmapheresis in the Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Ther Apher Dial* 2008;12:401-405.
- Sonnenville R, Klein IF, Wolff M. Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:300-304.
- Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68 (suppl 2):S23-S36.
- Yi CH, La Vega-Talbot M, Friedman MT. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with plasmapheresis in a 16-year-

old female, a case report and literature review. *J Clin Apher* 2014;29(6):339-40.

## ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY/GUILLAIN-BARRE SYNDROME

## References

as of September 7, 2015 using PubMed and the MeSH search terms acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy or Guillain Barre and plasmapheresis, plasma exchange, or apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre syndrome Study Group. *Neurology* 1985;35(8):1096-1104.
- Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997;349(9047):225-230.
- Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1987;22(6):753-761.
- Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92(6):161-168.
- Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology* 2008;70(18):1608-1613.
- Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996;46:100-103.
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76(3):294-300.
- Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial* 2004;8(5):409-412.
- Ejma M, Waliszewska-Prośól M, Hofman A, Budrewicz S, Podemski R, Bilińska M, Koszewicz M. *Neurol Neurochir Pol* 2015;49(2):137-8
- Furiya Y, Hirano M, Kusunoki S, Ueda M, Sugie K, Nishiwaki T, Ueno S. Complete recovery of an aged patient with Guillain-Barre syndrome associated with multiple IgM anti-ganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 2008;38(6):1630-1633.
- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002063.
- Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, Turgut B, Kocyigit I, Hacıoglu SK, İsmailoğulları S, Turgut N, Erkurt MA, Sari I, Öztekin M, Solmaz M, Eser B, Ersoy AO, Unal A, Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2008;38(2):109-115.
- McGillicuddy DC, Walker O, Shapiro NI, Edlow JA. Guillain-Barre syndrome in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;47(4):390-393.
- Nomura T, Hamaguchi K, Hosakawa T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome. *Neurol Ther* 2001; 18:69-81.
- Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 12(2):55-61.
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD001798.

17. Szczeklik W, Jankowski M, Wegrzyn W, Krolikowski W, Zwolinska G, Mitka I, Seczynska B, Nizankowski R. Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barre syndrome and myasthenic crisis treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(4):239-242.
18. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012 Jun 14;366(24):2294-304
19. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIG in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res* 2011;11:101.
20. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(17):1123-1129.
12. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross D, Eefsen M, Bjerring PN, Clemmesen JO, Hockerstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniadis CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64(1):69-78.
13. Li M-Q, Li J-Q, Shi Z-X, Xu J-Y, Zhang Z, Lu F, Li L, Xu Y-J, Mo X, Lu B, Wang X-M, Ma L-L, Zhang X-J, Cheng S-L. Efficacy of various combined blood purification techniques for treating patients with non-viral acute liver failure. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:571-575
14. Maiwall R, Moreau R. Plasma exchange for acute on chronic liver failure: is there a light at the end of the tunnel? *Hepatol Int* 2016 epub.
15. Mao WL, Chen Y, Chen YM, Li LJ. Changes of serum cytokine levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(6):551-5.
16. Mao WL, Lou YF, Ye B, Lin S, Chen YM, Chen Y. Changes in peripheral CD4+CD25(high) regulatory T cells in the acute-on-chronic liver failure patients with plasma exchange treatment. *Inflammation* 2012;35(2):436-44.
17. Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(1):17-26.
18. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:65-71.
19. Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, Hirano T. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001;29(7):1386-92.
20. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, Schmitt CP. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26(11):3633-9.
21. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001;234:418-424.
22. Struecker B, Raschok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11, 166-176
23. Vanholder R, del Canizo JF, Sauer IM, Stegmayr B. The European artificial organ scene: present status. *Artif organs* 2005; 29:498-506.
24. Yue-Meng W, Yang LH, Yang JH, Xu Y, Yang J, Song GB. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic de-compensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2016;10:462-9.
25. Wiersema UF, Kim SW, Roxby D, Holt A. Therapeutic plasma exchange does not reduce vasopressor requirement in severe acute liver failure: a retrospective case series. *BMC Anesthesiol* 2015 ;15:30.

## ACUTE LIVER FAILURE

### References

as of February 7, 2016 using PubMed and the MeSH search terms acute hepatic/liver failure, fulminant liver/hepatic failure and plasmapheresis/plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Akdogan M, Camci C, Gurakar A, Gilcher R, Alamian S, Wright H, Nour B, Sebastian A. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher* 2006;21: 96-99.
2. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
3. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1217-1223.
4. De Silvestro G, Marson P, Brandolese R, Pittoni G, Ongaro G. A single institution's experience (1982-1999) with plasma exchange therapy in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 2000;23:454-461.
5. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-667; discussion 667-670.
6. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res*. 2008;38(7):646-57.
7. Horikoshi Y, Itoh H, Kikuchi S, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Mori A, Uemoto S. Successful living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure that manifested immediately after cesarean delivery. *ASAIO J* 2012;58(2):174-6.
8. Huang YK, Tan DM, Xie YT, Fan XG, Huang Y, Liu ZB, Li SL. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 2012;59(117):1323-6.
9. Ide K, Muguruma T, Shinohara M, Toida C, Enomoto Y, Matsumoto S, Aoki K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M. Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Plasma Exchange in Infantile Acute Liver Failure. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(8):e268-74.
10. Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshida M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(10):4109-12.
11. Kandiah PA, Olson JC, Subramanian RM. Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure. *Curr Opin Crit Care* 2016 Feb 4.

## AGE RELATED MACULAR DEGENERATION, DRY

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms macular degeneration and apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-15.
2. Blaha M, Rencova E, Langrova H, Studnicka J, Blaha V, Rozsival P, Lanska M, Sobotka L. Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):179-84.
3. Evans JB, Syed BA. New hope for dry AMD? *Nat Rev Drug Discov*

- 2013;12(7):501-2.
4. Finger RP, Krohne TU, Charbel Issa P, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Plasmapheresis for dry age-related macular degeneration—evidence based? *Retina* 2009;29(5):569-72.
  5. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Göhlen B. Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfus Apher Sci* 2003;29(1):71-84.
  6. Klingel R1, Fassbender C, Heibges A, Koch F, Nasemann J, Engelmann K, Carl T, Meinke M, Erdtracht B. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial* 2010;14(3):276-86.
  7. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379(9827): 1728–1738.
  8. Otto J. Rheohaemapheresis. *Transfus Apher Sci* 2010;43(2):217-22.
  9. Pulido J, Sanders D, Winters JL, Klingel R. Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age-related macular degeneration (AMD). *J Clin Apher* 2005;20(3):185-94.
  10. Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans AM Ophthalmol Soc* 2006;104:221-231.
  11. Rencová E, Bláha M, Studnička J, Bláha V, Brožík J, Pazderová M, Rozsival P, Langrová H. Reduction in the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area in the dry form of age-related macular degeneration 2.5 years after rheohemapheresis. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):e406-8.

## AMYLOIDOSIS, SYSTEMIC

### References

as of September 20, 2015 using PubMed and the MeSH search terms systemic amyloidosis, amyloidosis, light chain amyloidosis, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange, apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Abe T, Uchita K, Orita H, Kamimura M, Oda M, Hasegawa H, Kobata H, Fukunishi M, Shimazaki M, Abe T, Akizawa T, Ahmade S. Effect of  $\beta$ 2-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney International*. 2003;64:1522–1528
2. Barker, B, Altuntas F, Paranjape G, Sarode R. Presurgical plasma exchange is ineffective in correcting amyloid associated factor X deficiency. *J Clin Apher* 2004;19(4):208-210.
3. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher* 2002;6(1):45-52.
4. Furuyoshi S, Nanko T, Fujiwara S et al. Development of Beta-2-microglobulin adsorbent for direct hemoperfusion. *Jpn JAphe* 1994;13:152–3.
5. Gejyo F, Amano I, Ando T, Ishida M, Obayashi S, Ogawa H, Ono T, Kanno Y, Kitaoka T, Kukita K, Kurihara S, Sato M, Shin J, Suzuki M, Takahashi S, Taguma Y, Takemoto Y, Nakazawa R, Nakanishi T, Nakamura H, Hara S, Hiramatsu M, Furuya R, Masakane I, Tsuchida K, Motomiya Y, Morita H, Yamagata K, Yoshiya K, Yamakawa T; Society of  $\beta$ 2-Microglobulin Adsorption Therapy. Survey of the effects of a column for adsorption of  $\beta$ 2-microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):40-7.
6. Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M, and Hara M. Arresting dialysis-related amyloidosis: A Prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta$ 2-microglobulin adsorption column. *Artificial Organs*. 2004;28(4):371–380
7. Hazenburg B. Amyloidosis: A clinical overview. *Rheum Dis Clin N Am* 2013;39:323-345
8. Katayama I, Sawada Y, Yokozeki H, Nishioka K, Akiba T, Successful treatment of systemic amyloidosis by combination chemotherapy and plasmapheresis. Effect on plasma IL6 and serum amyloid protein A. *Int J Dermatol* 1994;33(9):672-673.
9. Kuragano T, Inoue T, Yoh K, Shin J, Fujita Y, Yoshiya K, Kim JI,

Sakai R, Sekita K, Goto T, Fukagawa M, Nakanishi T. Effectiveness of  $\beta$ (2)-microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis: a multicenter study. *Blood Purif*2011;32(4):317-22.

10. Mahmood A, Sodano D, Dash A, Weinstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem with hemodialysis for patients with M-protein disorders. *J Clin Apher* 2006;21(2):100-104.
11. Siami G and Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher* 1999;3(1):8-19.
12. Vernier I, Pourrat JP, Mignon-Conte MA, Hemery M, Dueymes JM, Conte JJ. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with amyloidosis: efficacy of plasma exchange. *J Clin Apher* 1987;3(4):226-229.

## ANCA-ASSOCIATED RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS (GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS AND MICROSCOPIC POLYANGIITIS)

### References

as of September 25, 2015 using PubMed and the MeSH search terms ANCA or anti-neutrophil cytoplasmic antibody and plasmapheresis or plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):532-9.
2. deLind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldher R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-Associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-2274.
3. deLind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek r et al. Chances for renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2189-2197.
4. Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S. Plasma exchange treatment improves prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Ther Apher Dial* 2003;7(6):540-546.
5. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):42-47.
6. Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-85.
7. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):955-60. 8. Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):211-4.
9. Iwatani H, Uzu T, Kakihara M, Nakayama Y, Kanasaki K, Yamato M, Hirai Y, Umimoto K, Yamauchi A. A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). *Clin Exp Nephrol* 2004;8(4):369-374.
10. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillemin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-2188.
11. Kitaura K, Miyagawa T, Asano K, Oouchi S, Miki T, Fujisawa T, Ishida K. Mixed connective tissue disease associated with MPO-ANCA-positive polyangiitis. *Intern Med* 2006;45(20):1177-1182.



12. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1149-1153.
13. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68(3):310-317.
14. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, Olander R, Sterner G, Thysell H, Wikstrom B, Wiren JE. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999;22(2):81-87.
15. Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A. Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality. *J Clin Apher* 2015 epub.
16. Tang W, Bose B, McDonald SP, et al. The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated vasculitis in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):773-80.
17. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013;84(2):397-402.
18. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566.
19. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:73.
20. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 2005;20(4):244-251.
21. Zauner I, Bach D, Braun N, Kramer BK, Funfstuck R, Helmchen U, Schollmeyer P, Bohler J. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):28-35.
- Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(2):392-5.
7. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranet J, Decaux O, Fellrath JM, Cordier JF. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine* 2007;86(3):181-193.
8. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134(11):1033-1042.
9. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003;64(4):1535-1550.
10. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA, Herdson PB, Wilson CB. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982;2(6):301-311.
11. Walker RG, Scheinkestel C, Becker GJ, Owen JE, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. *Q J Med* 1985;54(213):75-89.

## APLASTIC ANEMIA; PURE RED CELL APLASIA

### References

as of October 10, 2015 using PubMed and the MeSH search terms aplastic anemia, pure red cell aplasia, plasmapheresis and therapeutic plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Berlin G, Liedén G. Long-term remission of pure red cell aplasia after plasma exchange and lymphocytapheresis. *Scand J Haematol* 1986;36(1):121-122.
2. Choi BG, Yoo WH. Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2002;43(2):274-278.
3. Curley C, Pillai E, Mudie K, Western R, Hutchins C, Durrant S, Kennedy GA. Outcomes after major or bidirectional ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation after pre-transplant isoagglutinin reduction with donor-type secretor plasma with or without plasma exchange. *Transfusion* 2012;52(2):291-297.
4. Dellacasa CM, D'Ardia S, Allione B, Aydin S, Tassi V, Francisci T, Pecoraro C, Busca A. *Transfusion* 2015; 55:2979-82.
5. Freund LG, Hippe E, Strandgaard S, Pelus LM, Erslev AJ. Complete remission in pure red cell aplasia after plasmapheresis. *Scand J Haematol* 1985;35(3):315-318.
6. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wonjar J, Krawczyk M, Krzemien S, Wojciechowska-Sadus M, Markiewicz M, Wylezol I, Kopera M, Holowiecki J. Pure red cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2007;86(6):677-683.
7. Hunter C, Jacobs P, Richards J. Complete remission of idiopathic pure red cell aplasia. *Case reports. S Afr Med J*. 1981;60(2):68-69.
8. Kiss JE. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. In: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 3<sup>rd</sup> edition. Bethesda, MD: AABB press, 2010. p. 331-332.
9. Messner HA, Fauser AA, Curtis JE, Dotten D. Control of antibody-mediated pure red-cell aplasia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1981;304(22):1334-1338.
10. Ohta S, Yokoyama H, Ise T, Takasawa K, Wada T, Nakao S, Matsuda T, Kobayashi K. Apheresis therapy for prolonged red cell aplasia after major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Intern Med* 1997;36(7):487-491.
11. Or R, Naparstek E, Mani N, Slavin S. Treatment of pure red-cell aplasia following major ABO-mismatched T-cell-depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transpl Int* 1991;4(2):99-102.
12. Ramagov JK, Hale A, Gane E, Cohen B, Boyle M, Mufti G, Williams R. Parvovirus B19-Induced red cell aplasia treated with plasmapheresis

## ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE (GOODPASTURE'S SYNDROME)

### References

as of November 2015 using PubMed and the MeSH search terms plasma exchange or plasmapheresis and anti-basement antibody disease or goodpasture for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Cameron JS. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982; 34:237.
2. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, Martellucci S, Turchetta R, Longo L, De Vincentiis M. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):246-53.
3. Hajime N, Michiko A, Atsunori K, Tatsuo K, Yuko N, Naoki O, Katsuhiko S. A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial*. 2009;13(4):373-7.
4. Johnson JP, Moore J, Jr., Austin HA, 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(4):219-227.
5. Kotanko P, Pusey CD, Levy JB. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63:1045.
6. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Hörl WH, Druml W.

- and immunoglobulin. *Lancet* 1994;343(8898):667-668.
13. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):249-259.
  14. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012 ;120(6):1185-1196.
  15. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Vali PV, Sebach L, Gmür J, Gratwohl A, Schanz U, Passweg JR, Seebach JD. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009;94(2):239-248.
  16. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004;363(9423):1768-1771.
  17. Verhopen F, Stadler M, Helg C, Chalandon Y. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *Eur J Haematol* 2004;73(6):441-446.
  18. Worel N, Greinix HT, Scheinder B, Kutz M, Rabitsch W, Knobl P, Reiter E, Derfler K, Fischer G, Hinterberger W, Hocker P, Kalhs P. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40(5):543-550.
  19. Young NS, Klein HG, Griffith P, Nienhuis AW. A trial of immunotherapy in aplastic anemia and pure red cell aplasia. *J Clin Apheresis* 1983;1(2):95-103.
  20. Zhu KE, Li JP, Zhang T, Zhong J, Chen J. Clinical features and risk factors of pure red cell aplasia following major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology* 2007;12(2):117-121.
  21. Tsai H-J, Lin S-F, Liu T-C, Chang C-S, Hsiao H-H, and Chen T-P. Pure red cell aplasia after ABO major-mismatch allogeneic peripheral blood stem cell transplantation successfully treated with plasma exchange and low-dose steroid: Two case reports. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20:128-32.
  22. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, and Ogawa S. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:35-47.
  23. Zeng Y and Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clinical and Experimental Immunology* 2015;180:361-370

## ATOPIC (NEURO-) DERMATITIS (ATOPIC ECZEMA), RECALCITRANT

### References

as of August 13, 2015, 2015 using PubMed and the MeSH search terms atopic dermatitis, immunoadsorption, extracorporeal photochemotherapy, and plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Chiricozzi A, Faleri S., Lanti A, Adorno G, Lore B, Chimenti S, Saraceno R. Apheresis in the treatment of recalcitrant atopic dermatitis: case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2014; 24(5): 545-550.
2. Daeschlein G, Scholz S, Lutze S, Eming R, Arnold A, Haase H, Hertl M, Jünger M. Repetitive Immunoadsorption cycles for treatment of severe atopic dermatitis. *Ther Apher Dial* 2015; 19(3):279-287.
3. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M, Falk TM, Reich K, Ludwig RJ, Zillikens D. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: A pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127, (1): 267 – 270.
4. Kasperkiewicz M, Sufke S, Schmidt E, Zillikens D. IgE-Specific Immunoadsorption for Treatment of Recalcitrant Atopic Dermatitis.

*JAMA Dermatology* 2014; 150, (12): 1350-1351.

5. Kim JY, Park JS, Park JC, Kim ME, Nahm DH. Double-Filtration Plasmapheresis for the Treatment of Patients With Recalcitrant Atopic Dermatitis. *Ther Apher Dial* 2013; 17(6):631-637.
6. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglini P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1-37.
7. Leung DYM. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema) Chapter 139, p.801-807 in Kliegman RM, Stanton B.F., St.Geme J.W., Schor N.F., Behrman R.E. editors, *Nelson Textbook of Pediatrics* 19<sup>th</sup> edition, 2011, Elsevier, Philadelphia.
8. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M. Immunoadsorption in Dermatology Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(4):311-320.

## AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA, SEVERE

### References

as of November 2, 2015 using PubMed and the MeSH search terms warm/cold autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease, plasma exchange/plasmapheresis for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Aglieco F, Manickaratnam S, Bona R, Kaplan AA. A case report of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with plasmapheresis and rituximab. *Ther Apher Dial*. 2008 ;12(2):185-9.
2. Acquazzino MA, Fischer RT, Langnas A, Coulter DW. Refractory autoimmune hemolytic anemia after intestinal transplant responding to conversion from a calcineurin to mTOR inhibitor. *Pediatr Transplant*. 2013;17(5):466-71.
3. Barbara DW, Mauermann WJ, Neal JR, Abel MD, Schaff HV, Winters JL. Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(3):668-80.
4. Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Semin Hematol*. 2015;52(4):304-12.
5. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011;153(3):309-17.
6. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammas FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004;103(8):2925-2928.
7. Brauer DL, Edelman B, Rapoport AP, et al. Plasma exchange and rituximab treatment for lenalidomide-associated cold agglutinin disease. *Transfusion* 2012;52:2432-5.
8. Carson KR, Beckwith LG, Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood* 2010;115(4):915.
9. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2014;100(5):494-7
10. Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A, Barcellini W. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol*. 2015;90(8):E149-51.
11. Janvier D, Lam Y, Galicier L, Bierling P. A new cold autoagglutinin specificity: the third external loop of band 3. *Transfusion*. 2010;50(1):47-52.
12. Koepsell SA, Grant W, Landmark JD. Autoantibodies to red blood cell antigens occur frequently with hemolysis among pediatric small bowel transplant recipients: clinical implications and management.

- Pediatr Transplant. 2015;19(1):62-7.
13. Lauro A, Stanzani M, Finelli C, Zanfi C, Morelli MC, Pasqualini E, Dazzi A, Ravaioli M, Di Simone M, Giudice V, Pironi L, Pinna AD. Alemtuzumab plus cyclosporine treatment of the autoimmune hemolytic anemia in an adult bowel transplant. *Case Rep Transplant.* 2014;2014:262953.
  14. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010 ;116(11):1831-1838.
  15. Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li, Shu XW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion.* 2015;55(9):2231-7.
  16. Li M, Goldfinger D, Yuan S. Autoimmune hemolytic anemia in pediatric liver or combined liver and small bowel transplant patients: a case series and review of the literature. *Transfusion.* 2012;52(1):48-54.
  17. Lucchini G, Masera N, Foti G, et al. A life-threatening paediatric case of acute autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) successfully cured by plasma-exchange and combined immunosuppressive treatment. *Transfus Apher Sci* 2009;40:115-8.
  18. McLeod BC. Evidence based therapeutic apheresis in autoimmune and other hemolytic anemias. *Current Opin Hematol* 2007;14:647–654.
  19. Powers A, Silberstein LE. Autoimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology, basic principles and practice.* Philadelphia, PA: Elsevier. 2009. p 645–657.
  20. Roth A, Hüttmann A, Rother RP, Dührsens U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009;113(16):3885-3886.
  21. Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, Fouilhac AC, Quainon F, Lenat A, Travade P, Philippe P. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. *J Clin Apher* 2006;21:202–206.
  22. Semple JW, Freedman J. Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:122–130.
  23. Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, Ar MC, Yel K, Ergen A, Dogan EE, Karadag S, Cebeci E, Toptas M, Kazancioglu R, Ozturk S. Patients treated with therapeutic plasma exchange: a single center experience. *Transfus Apher Sci* 2014;51(3):83-9.
  24. von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003;7:127–140.
  25. Wong W, Merker JD, Nguyen C, Berquist W, Jeng M, Viele M, Glader B, Fontaine MJ. Cold agglutinin syndrome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2007;11(8):931-6.
  26. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99(10):1547-54.
  27. babesiosis in Long Island: Review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001 ;32:1117-1125.
  6. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection* 2013;41:1057-72.
  7. Powell V, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev.* 2002;16(3):239-50
  8. Spaete J, Patrozou E, Rich JD, Sweeney JD. Red cell exchange transfusion for babesiosis in Rhode Island. *J ClinApher* 2009;24:97-105.
  9. Stowell CP, Gelfand JA, Shepard JA, Kratz A. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 17-2007. A 25-year-old woman with relapsing fevers and recent onset of dyspnea. *N Engl J Med* 2007;356:2313-2319.
  10. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:469-488.
  11. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med* 2012;366:2397-2407.
  12. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strie F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-1134.

## BURN SHOCK RESUSCITATION

### References

as of August 31, 2015 using PubMed and the MeSH search terms burn and shock and plasma exchange or plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Dobke M, Hunt JL, Purdue GF, Baxter CR. Effect of plasma exchange therapy on circulating fibronectin in burned patients. *J Burn Care Rehabil* 1985;6:239-242.
2. Donati L, Signorini M, Busnach G, Noe L, Mazza E. Prophylactic plasma exchange in burn treatment. *Int J Tissue React* 1987;9:215-218.
3. Gibran NS, Wiechman S, Meyer W, Edelman L, Fauerbach J, Gibbons L, Holavanahalli R, Hunt C, Keller K, Kirk E, Laird J, Lewis G, Moses S, Sproul J, Wilkinson G, Wolf S, Young A, Yovino S, Mosier MJ, Cancio LC, Amani H, Blayney C, Cullinane J, Haith L, Jeng JC, Kardos P, Kramer G, Lawless MB, Serio-Melvin ML, Miller S, Moran K, Novakovic R, Potenza B, Rinewalt A, Schultz J, Smith H, Dylewski M, Wibbenmeyer L, Bessey PQ, Carter J, Gamelli R, Goodwin C, Graves T, Hollowed K, Holmes J 4th, Noordenbas J, Nordlund M, Savetamal A, Simpson P, Traber D, Traber L, Nedelec B, Donelan M, Baryza MJ, Bhavsar D, Blome-Eberwein S, Carrougher GJ, Hickerson W, Joe V, Jordan M, Kowalske K, Murray D, Murray VK, Parry I, Peck M, Reilly D, Schneider JC, Ware L, Singer AJ, Boyce ST, Ahrenholz DH, Chang P, Clark RA, Fey R, Fidler P, Garner W, Greenhalgh D, Honari S, Jones L, Kagan R, Kirby J, Leggett J, Meyer N, Reigart C, Richey K, Rosenberg L, Weber J, Wiggins B. Summary of the 2012 ABA Burn Quality Consensus conference. *J Burn Care Res* 2013;34(4):361-85.
4. Klein MB, Edwards JA, Kramer CB, Nester T, Heimbach DM, Gibran NS. The beneficial effects of plasma exchange after severe burn injury. *J Burn Care Res* 2009;30:243-248.
5. Kravitz M, Warden GD, Sullivan JJ, Saffle JR. A randomized trial of plasma exchange in the treatment of burn shock. *J Burn Care Rehabil* 1989;10,17-26.
6. McManus WF. Is there a role for plasmapheresis/exchange transfusion in the treatment of the septic burn patient? *J Trauma* 1984;24:S137-S145.
7. Neff LP, Allman JM, Holmes JH. The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in the setting of refractory burn shock. *Burns* 2010;36:372-378.
8. Ninnemann JL, Stratta RJ, Warden GD, Saffle JR, Weber ME. The effect of plasma exchange on lymphocyte suppression after burn. *Arch Surg* 1984;119,33-38.

## BABESIOSIS

### References

as of September 25, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Babesiosis and erythrocytapheresis, red cell exchange, exchange transfusion for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Center for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/> (accessed May 19, 2015)
2. European Centre for Disease Prevention and Control. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/babesiosis/Pages/Factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/babesiosis/Pages/Factsheet_health_professionals.aspx)(accessed May 21, 2015).
3. Dorman SE, Cannon ME, Telford SR, Frank KM, Churchill WH. Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion. *Transfusion* 2000;40(3):375-380.
4. Evenson DA, Perry E, Kloster B, Hurley R, Stroncek DF. Therapeutic apheresis for babesiosis. *J ClinApher* 1998;13:32-36.
5. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe

9. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29:257-266.
10. Rotondo M, Cribari C, Smith RS. Resources for Optimal Care of the Burn Patient. American College of Surgeons. 2014. 215pp
11. Schnarrs RH, Cline CW, Goldfarb IW, Hanrahan JB, Jacob HE, Slater H, Gaisford JC. Plasma exchange for failure of early resuscitation in thermal injuries. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:230-233.
12. Stratta RJ, Warden GD, Saffle JR, Kravitz M. Plasma-exchange therapy during burn shock. *Curr Surg* 1983;40:429-432.
13. Stratta RJ, Warden GD, Ninnemann JL, Saffle JR. Immunologic parameters in burned patients: Effects of therapeutic interventions. *J Trauma* 1986;26:7-17.
14. Warden GD, Mason AD, Pruitt BA. Suppression of leukocyte chemotaxis in vitro by chemotherapeutic agents used in the management of thermal injuries. *Ann Surg* 1975;181:363-369.
15. Warden GD, Ninnemann J, Stratta RJ, Saffle JR. The effect of exchange therapy on postburn lymphocyte suppression. *Surgery* 1984;96:321-329.
16. Warden GD, Stratta RJ, Saffle JR, Kravitz M, Ninnemann JL. Plasma exchange therapy in patients failing to resuscitate from burn shock. *J Trauma* 1983;23:945-951.
17. Mosier MJ, DeChristopher PJ, Gamelli RL. Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit: a review of the literature. *J Burn Care Res*. 2013; 34, 289-298

## CARDIAC NEONATAL LUPUS

### References

as of September 19, 2015 using PubMed and the MeSH search terms congenital heart block, neonatal lupus, plasmapheresis, plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Aslan E, Tarim E, Kilicdag E, Simsek E. Sjogren's syndrome diagnosed in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2005;50: 67-70.
- Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94: 369-71.
- Buyon J, Roubey R, Swersky S, Pompeo L, Parke A, Baxi L, Winchester R. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol* 1988;15: 1104-8.
- Claus R, Hickstein H, Kulz T, Lenschow U, Meiske D, Kotitschke A, Thiesen HJ, Lorenz P. Identification and management of fetuses at risk for, or affected by, congenital heart block associated with autoantibodies to SSA (Ro), SSB (La), or an HsEg5-like autoantigen. *Rheumatol Int* 2006;26: 886-95.
- Di Mauro A, Caroli Casavola V, Favia Guarnieri G, Calderoni G, Cicinelli E, Laforgia N. Antenatal and postnatal combined therapy for autoantibody-related congenital atrioventricular block. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13: 220.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC Sr, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(21):2183-242.
- Finkelstein Y, Adler Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies and complete congenital heart block. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148: 205-8.
- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni C, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, Friedman D, Llanos C, Piette JC, Buyon JP. Maternal Use of Hydroxychloroquine is Associated with a Reduced Risk of Recurrent Anti-SSA/Ro Associated Cardiac Manifestations of Neo-

- natal Lupus. *Circulation* 2012;126:76-82.
- Johnson B. Overview of neonatal lupus. *J Pediatr Health Care* 2014;28: 331-41.
- Knolle P, Mayet W, Lohse AW, Treichel U, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. Complete congenital heart block in autoimmune hepatitis (SLA-positive). *J Hepatol* 1994;21: 224-6.
- Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjogren's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86: 1145-6.
- Martinez-Sanchez N, Robles-Marhuenda A, Alvarez-Doforno R, Viejo A, Antolin-Alvarado E, Deiros-Bronte L, Bartha JL. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. *Autoimmun Rev* 2015;14: 423-8.
- Olah KS, Gee H. Antibody mediated complete congenital heart block in the fetus. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16: 1872-9.
- Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, Sanchez-Roman J, Garcia-Hernandez FG, Tincani A, Bertero MT, Doria A, Hughes GR, Khamashta MA. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62: 1147-52.
- Ruffatti A, Marson P, Svaluto-Moreolo G, Marozio L, Tibaldi M, Favaro M, Calligaro A, Grava C, Hoxha A, Pengo V, Punzi L. A combination therapy protocol of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro/La-related congenital atrioventricular block. A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12: 768-73.
- Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev* 2014;22: 263-7.
- Scarsi M, Radice A, Pregnotato F, Ramoni V, Grava C, Bianchi L, Gerosa M, Mosca M, Ghirardello A, Tani C, Motta M, Quinzanini M, Tincani A, Ruffatti A, Migliorini P, Doria A, Meroni PL, Brucato A. Anti-Ro/SSA-p200 antibodies in the prediction of congenital heart block. An Italian multicentre cross-sectional study on behalf of the 'Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA) Group'. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32: 848-54.
- Tonello M, Ruffatti A, Marson P, Tison T, Marozio L, Hoxha A, De Silvestro G, Punzi L. Plasma exchange effectively removes 52- and 60-kDa anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in pregnant women with congenital heart block. *Transfusion* 2015;55: 1782-6.
- Yang CH, Chen JY, Lee SC, Luo SF. Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus and anti-Sjogren's syndrome A/Ro antibody. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38: 365-9.
- Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, Cerutti A, Gervasi MT, De Silvestro G, Pengo V, Punzi L. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block: a strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus* 2012;21: 666-71.
- Ruffatti A, Favaro M, Cozzi F, Tonello M, Grava C, Lazzarin P, Milanese O, Marson P, Balboni A, Brucato A. Anti-SSA/Ro-related congenital heart block in two family members of different generations: Comment on the article by Clancy et al. *Arthritis Rheum* 2005;52: 1623-5; author reply 5-6.
- van der Leij JN, Visser GH, Bink-Boelkens MT, Meilof JF, Kallenberg CG. Successful outcome of pregnancy after treatment of maternal anti-Ro (SSA) antibodies with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Prenat Diagn* 1994;14: 1003-7.

## CARDIAC TRANSPLANTATION

### References

as of October 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms heart/ cardiac transplantation, cellular rejection, humoral rejection, transplant vasculopathy, photopheresis, plasmapheresis, plasma exchange, desensitization for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Asante-Korang A, Amankwah EK, Lopez-Cepero M, Ringewald J, Carapellucci J, Krasnopero D, Berg A, Quintessenza J, Jacobs JP. Outcomes in highly sensitized pediatric heart transplant patients using current management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(2):175-81.
2. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, Rose EA. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. *Clin Transplant* 2000;14:162-166.
3. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancevic B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC;Photopheresis Transplantation Study Group. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:1744-1751.
4. Carlo WF, Pearce FB, George JF, Tallaj JA, McGiffin DC, Marques MB, Adamski J, Kirklin JK. Single-center experience with extracorporeal photopheresis in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(6):624-8.
5. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, Lindenfeld J, Masri SC, Miller D, O'Connell J, Rodriguez ER, Rosengard B, Self S, White-Williams C, Zeevi A; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(18):1608-39.
6. Chih S, Tinckam KJ, Ross HJ. A survey of current practice for antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(4):1069-74.
7. Chou HW, Chi NH, Lin MH, Chou NK, Tsao CI, Yu HY, Chen YS, Wang SS. Steroid pulse therapy combined with plasmapheresis for clinically compromised patients after heart transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(4):900-2.
8. Dieterlen MT, Bittner HB, Pierzchalski A, Dhein S, Mohr FW, Barten MJ. Immunological monitoring of extracorporeal photopheresis after heart transplantation. *Clin Exp Immunol* 2014;176(1):120-8.
9. Giunti G, Schürfeld K, Maccherini M, Tanganelli P, Rubegni P, Alfani D, D'Ascenzo G, Diciolla F, Bernazzali S, Fimiani M, Toscano M, Sani G. Photopheresis for recurrent acute rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(1-2):128-9.
10. Kobashigawa JA<sup>1</sup>, Patel JK, Kittleson MM, Kawano MA, Kiyosaki KK, Davis SN, Moriguchi JD, Reed EF, Ardehali AA. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant* 2011;25(1):E61-7.
11. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, Naftel DC, Hubbard SM, Rayburn BK, McGiffin DC, Bourge RB, Benza RL, Tallaj JA, Pinderski LJ, Pamboukian SV, George JF, Marques M. Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 283-288.
12. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, DiChiara L, Weston M, Furukawa S, Macha M, Singhal A, Wald JW, Nikolaidis LA, McClurken JB, Bove AA. Management of the sensitized cardiac recipient: The use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006;20:476-84.
13. Lick SD, Vaidya S, Kollar AC, Boor PJ, Vertrees RA. Peri-operative alemtuzumab (Campath-1H) and plasmapheresis for high-PRA positive lymphocyte crossmatch heart transplant: A strategy to shorten left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1036-9.
14. Maccherini M, Diciolla F, Laghi Pasini F, Lisi G, Tanganelli P, D'Ascenzo G, Mondillo S, Carone E, Oricchio L, Baraldi C, Capecci PL, Lazzerini PE, Toscano T, Barretta A, Giunti G, Schuerfeld K, Fimiani M, Papalia U. Photopheresis immunomodulation after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1591-4.
15. Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT, Harville TO, Pye SE, Knecht KR, Howard EL, Smith RN, Saylor RL, Garcia X, Jaquiss RD, Woodle ES. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. *Transplantation* 2012;93(3):319-24.
16. Patel J, Everly M, Chang D, Kittleson M, Reed E, Kobashigawa J. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(12):1320-6.
17. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, Lawless CE, Mendez J, Silver MA, Radvany R, Robinson JA. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:701-706.
18. Robinson JA, Radvany RM, Mullen MG, Garrity ER. Plasmapheresis followed by intravenous immunoglobulin in presensitized patients awaiting thoracic organ transplantation. *Thera Apher* 1997;1:147-151.
19. Rummeler S, Maier K, Barz D. Therapeutic apheresis in transplantation medicine, experience with cardiac and lung transplantation in Jena. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):33-8.
20. Wang SS, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Hung SC, Hsu RB, Yu HY, Chen YS, Chu SH, Tsao CI, Shun CT. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:3692-3694.
21. Singh N, Vanlandingham S, Halverson C, Marques MB, Tallaj J, Kirklin J, Adamski J. Therapeutic plasma exchange rapidly improves cardiac allograft function in patients with presumed antibody-mediated rejection. *J Clin Apher* 2014;29(6):316-21.

## CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and journals published in English language using the search terms catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, therapeutic plasma exchange, plasmapheresis. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, Shoenfeld Y, Espinosa G; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1085-90.
2. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CE, Aikawa NE, de Carvalho JF, Springer J, Niedzwiecki M, Espinosa G; Catastrophic Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):157-62.
3. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Shoenfeld Y, Ingelmo M, Espinosa G; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):240-5.
4. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):333-8.
5. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Ferrão C, Faria R, Vasconcelos C, Signorelli F, Espinosa G. 14th International Congress

- on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707.
6. Costa R, Fazal S, Kaplan RB, Spero J, Costa R. Successful plasma exchange combined with rituximab therapy in aggressive APS-related cutaneous necrosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32 Suppl 1:S79-82.
  7. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):417-23.
  8. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauzer AM, Olapade OI, Ellman MH; Mc Kinsey JF, Jeon H-R, Baron JM, Baron BW. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: B2- glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apher*. 1999;14(4):171-6.
  9. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, Tison T, De Silvestro G, Fabris F, Pengo V, Ruffatti A. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med*. 2008;264(2):201-3.
  10. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2719-23.
  11. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(1):11-7.

## CHRONIC FOCAL ENCEPHALITIS (RASMUSSEN'S ENCEPHALITIS)

### References

as of November 7, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Rasmussen's Encephalitis and apheresis, plasmapheresis, plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Alvarez-Baron E, Bien CG, Schramm J, Elger CE, Becker J, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Res* 2008;80:93-97.
2. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, McNamara JO. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996;46:242-246.
3. Andrews PI, McNamara JO. Rasmussen's encephalitis: an autoimmune disorder? *Curr Opin Neurol* 1996;9:141-145.
4. Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia* 1997;38:189-194.
5. Antozzi C, Granata T, Aurisano N, Zardini G, Confalonieri P, Airaghi G, Mantegazza R, Spreafico R. Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1998;51:302-305.
6. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128(Pt 3):454-471.
7. Capovilla G, Vigeveno F, Bernardina BD, Spreafico R, Antozzi C. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003;61:1807-1810.
8. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, Mantegazza R, Giordano L, Villani F, Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8:435-445.
9. Khurana DS. Focal epilepsies: Immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol* 2014;21:207-213.
10. McLachlan RS, Diosy D, Levin S. Early treatment of a progressive Rasmussen's like syndrome with ganciclovir. *Can J Neurol Sci* 2011;38:296-298.
11. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K,

Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-651.

12. Varadkar S, bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Prdo CA, Vincent A, Mathern GW, Gross HJ. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014;13:195-205.

## CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY

### References

as of July 8, 2015 using PubMed and the MeSH search terms chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2015;279:7-10.
2. Brannagan TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009;39:563-578.
3. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461-5.
4. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals Neurol* 1994;3:838-845.
5. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1055-1066.
6. Kaya E, Keklik M, Sencan M, Yilmaz M, Keskin A, Kiki I, Erkurt MA, Sivgin S, Korkmaz S, Okan V, Doğu MH, Unal A, Cetin M, Altuntaş F, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis. *Transfus Apher Sci* 2013;48(3):349-352.
7. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(13):1343-1356.
8. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:66-70.
9. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat. Rev. Neurol*. 2014;10:435-446.
10. Mehndiratta MM, Hughes RA. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD003906.

## COAGULATION FACTOR INHIBITORS

### References

as of May 27, 2015 insert dates using PubMed and the MeSH search termscoagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitors, factor VIII inhibitors, immuno-adsorption, plasmapheresis and plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Amulya A, Nageswara Rao AA, Rodriguez V, Long ME, Winters JL, Nichols WL, Pruthi R. Transient Neonatal Acquired von Willebrand Syndrome Due to Transplacental Transfer of Maternal Monoclonal Antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:655-657.
2. Barker B, Altuntaş F, Paranjape G, Sarode R. Presurgical plasma exchange is ineffective in correcting amyloid associated factor X deficiency. *J Clin Apher* 2004;19(4):208-210.

3. Cheng CM, Meyer-Masseti C, Kayser SR. A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis. *Clin Ther* 2009;31:32-41.
4. Clark JA, Humphries JE, Crean S, et al. Topical bovine thrombin: a 21-year review of topical bovine thrombin spontaneous case safety reports submitted to FDA's Adverse Event Reporting System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:107-114.
5. Eby C, Blinder M. Hemostatic complications associated with paraproteinemias. *Curr Hematol Rep* 2003;2:388-394.
6. Franchini M, Sassi M, Dell'Anna P, et al. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of coagulation inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:76-80.
7. Freedman J, Garvey MB. Immunoadsorption of factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2004;11(5):327-333.
8. Gjorstrup P, Berntorp E, Larsson L, Nilsson IM. Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoadsorption. *Vox Sang* 1991;61(4):244-250.
9. Hequet O, Lienhart A, Jaeger S, et al. Adaptability of protein A-immunoadsorption allows temporary reduction of anti-VIII antibodies and realisation of high-risk haemorrhagic surgery. *Transfus Apher Sci* 2007;36:255-258.
10. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, Horl WH, Knobl P. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112(1):91-97.
11. Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sauer IM, Becker S, Funk M, Heller C, Klarmann D, Klingebiel T. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003;88(6).
12. Rosse WF. Autoimmune hemolytic anemia. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors. *Blood: Principles and Practice of Hematology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins. 2002. p 1859-1885.
13. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion* 2002;42:18-26.
14. Sunagawa T, Uezu Y, Kadena K, et al. Successful treatment of a non-haemophilic patient with inhibitor to factor VIII by double-filtration plasmapheresis. *Br J Haematol* 1999;104:465-467.
15. Tiede A, Rand JH, Budde U, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-6785.
16. von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003;7(1):127-140.
17. Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, et al. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992;13:233-253.
18. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired Hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2012;39(4):264-270.
19. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, et al. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043-4049.
20. Sugiyama H, Uesugi H, Suzuki S, Tanaka K, Souri M, Ichinose A. Aggressive fatal case of autoimmune hemorrhaphilia resulting from anti-Factor XIII antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(1):85-9.
21. Ambaglio C, Lodo F, Trincherio A, Ghidelli N, Perotti C, Del Fante C, Gamba G. Plasma exchange and immunosuppressive therapy in a case of mild hemophilia A with inhibitors and a life-threatening lower limb haemorrhage. *Blood Transfus* 2014;12(1):119-23.
22. Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, Kido R, Shibagaki Y, Ishikawa A, Enomoto Y, Fujita T, Noiri E, Nangaku M. The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. *Transfus Apher Sci* 2013;49(2):254-8.

## COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

### References

as of October 27, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Complex Regional Pain Syndrome and plasma exchange, plasmapheresis or apheresis for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Aradillas E, Schwartzman RJ, Grothusen JR, Goebel A, Alexander GM. Plasma Exchange Therapy in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician* 2015;18(4):383-94.
2. Blaes F, Dharmalingam B, Tschernatsch M, Feustel A, Fritz T, Kohr D, Singh P, Kaps M, Szalay G. Improvement of complex regional pain syndrome after plasmapheresis. *Eur J Pain* 2015; 19(4): 503-507.
3. Bruehl, S. Complex regional pain syndrome. *BMJ* 2015; 351:h2730
4. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, Blaes F, Maihofner C, Greensmith D, Vincent A, Shenker N, Kuttikat A, Leuwer M, Goebel A. Long-standing complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain* 2014;155(11):2408-17.
5. Goebel A, Jones S, Oomman S, Callaghan T, Sprötte G. Treatment of long-standing complex regional pain syndrome with therapeutic plasma exchange: a preliminary case series of patients treated in 2008-2014. *Pain Medicine* 2014; 15(12): 2163-2164.
6. Goebel A, Shenker N, Padfield N, Shoukrey K, McCabe C, Serpell M, Sanders M, Murphy C, Ejibe A, Milligan H, Kelly J, Ambler G. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for complex regional pain syndrome (LIPS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]*2014; 15:404.
7. Hendrickson JE, Hendrickson ET, Gehrie EA, Sidhu D, Wallukat G, Schimke I, Tormey CA. Complex regional pain syndrome and dysautonomia in a 14-year-old girl responsive to therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2015 epub.

## CRYOGLOBULINEMIA

### References

as of September 23, 2015 using PubMed and the MeSH search terms cryoglobulinemia and apheresis or plasma exchange or immunoadsorption or articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Auzevie V, Chiali A, Bussel A, Brouet JC, Fermand JP, Dubertret L, Senet P. Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol* 2003;13:391-393.
2. Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion*1980;20:171-178.
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Sève L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015 S0002-9343(15)00252-1. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035-1045.
4. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pieterogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccato D, Zignego AL, Pioletti PK, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*2012;64:843-853.
5. Dominguez JH, Sha E. Apheresis in cryoglobulinemia complicating hepatitis C and in other renal diseases. *Ther Apher* 2002;6:69-76.
6. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:93-108.
7. Hildebrand AM, Huang SH, Clark WF. Plasma exchange for kidney disease: what is the best evidence? *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:217-227.
8. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulin-

- emia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci* 2010;42:247-251.
9. Siami GA, Siami FS, Ferguson P, Stone WJ, Zborowski M. Cryofiltration apheresis for treatment of cryoglobulinemia associated with hepatitis C. *Asaio J* 1995;41:M315-M318.
  10. Sneller MV, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835-842
  11. Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Ferraro PM, Masala C. Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2009;24:241-246.
  12. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hirschberger O, Rullier P, Diot E, Lazaro E, Bridoux F, Zenone T, Carrat F, Hermine O, Leger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012;119:5996-6004.
  13. Terrier B, Marie I, Lacraz A, Belenotti P, Bonnet F, Chiche L, Graffin B, Hot A, Kahn JE, Michel C, Quemeneur T, de Saint-Martin L, Hermine O, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun* 2015;65:74-81.
  14. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, Fabbri A, Monti M, Fognani E, Boldrini B, Ranieri J, Zignego AL. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. *Case reports in immunology*. 2015;2015:816424
  - Kuzel T, Campbell K, Geskin L. Long-term follow-up and survival of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28(5):250-7.
  8. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003;28(1):81-89.
  9. McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(3):174-184.
  10. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Brit J Dermatol* 2006;154(1):7-20.
  11. Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS, Scull H, Jekutiis B, Dallas M, Cooper KD, Baron ED. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23(5):163-171.
  12. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre MF, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, Knobler R, Sanches JA, Iwatsuki K, Sugaya M, Dummer R, Pittelkow M, Hoppe R, Parker S, Geskin L, Pinter-Brown L, Girardi M, Burg G, Ranki A, Vermeer M, Horwitz S, Heald P, Rosen S, Cerroni L, Dreno B, Vonderheid EC; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-2607.
  13. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre MF, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M. Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):352-404.
  14. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114(20):4337-4353.
  15. Raphael BA, Shin DB, Suchin KR, Morrissey KA, Vittorio CC, Kim EJ, Gardner JM, Evans KG, Introcaso CE, Samimi SS, Gelfand JM, Rook AH. High clinical response rate of Sézary syndrome to immunomodulatory therapies. *Arch Dermatol* 2011;147(12):1410-1415.
  16. Sanli H, Akay BN, Anadolu R, Ozcan M, Saral S, Akyol A. The efficacy of vorinostat in combination with interferon alpha and extracorporeal photopheresis in late stage mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Drugs Dermatol* 2011;10(4):403-408.
  17. Shiue LH, Couturier J, Lewis DE, Wei C, Ni X and Duvic M. The effect of extracorporeal photopheresis alone or in combination therapy on circulating CD4+Foxp3+CD25- T cells in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 184-194
  18. Siakantaris MP, Tsirigotis P, Stavroyianni N, Argyropoulos KV, Girkas K, Pappa V, Chondropoulos S, Papadavid E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Antoniou C, Dervenoulas J. Management of cutaneous T-Cell lymphoma patients with extracorporeal photopheresis. The Hellenic experience. *Transfus Apher Sci* 2012;46(2):189-193.
  19. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1014-1030.
  20. Wain EM, Whittaker SJ, Russell-Jones R. A randomized, open, crossover study to compare the efficacy of extracorporeal photopheresis with methotrexate in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* 2005;153(Suppl. 1):10.

## CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA; MYCOSIS FUNGOIDES; SEZARY SYNDROME

### References

as of September 24, 2015 using Pub Med and journals published in the English language using the search terms cutaneous T-cell lymphoma, Sezary syndrome, extracorporeal photochemotherapy, and photopheresis. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, McCormack C. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sezary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):589-595.
2. Bisaccia E, Vonderheid EC, Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* 2009;161(1):167-169.
3. Durazzo TS, Tigelaar RE, Filler R, Hayday A, Girardi M, and Edelson RL. Induction of monocyte-to-dendritic cell maturation by extracorporeal photochemotherapy: Initiation via direct platelet signaling. *Transfusion and Apheresis Science* 2014;50:370-378.
4. Edelson RL. Transimmunization: the science catches up to the clinical success. *Transfus Apher Sci* 2002;26(3):177-180.
5. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Am Acad Dermatol* 2014;70(2):223.e1-17
6. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. J Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1-37
7. Knobler R, Duvic M, Querfeld C, Straus D, Horwitz S, Zain J, Foss F,



## DERMATOMYOSITIS/POLYMYOSITIS

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms dermatomyositis, polymyositis, and inflammatory myopathies and plasmapheresis, plasma exchange, extracorporeal photochemotherapy and phototherapy.

1. Bustos BR, Carrasco AC, Toledo RC. Plasmapheresis for macrophage activation syndrome and multiorgan failure as first presentation of juvenile dermatomyositis. *An Pediatr Barc* 2012;77:47-50.
2. Cozzi F, Marson P, Pigatto E, Tison T, Polito P, Galozzi P, De Silvestro G, Punzi L. Plasma-exchange as a “rescue therapy” for dermatomyositis in acute phase. Experience in three young patients. *Transfus Apher Sci* 2015;53(3):368-72.
3. Gordon Spratt EA, Gorcey LV, Soter NA, Brauer JA. Phototherapy, photodynamic therapy and photopheresis in the treatment of connective-tissue diseases: a review. *Br J Dermatol* 2015;173(1):19-30.
4. Kaieda S, Yoshida N, Yamashita F, Okamoto M, Ida H, Hoshino T, Fukuda T. Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Mod Rheumatol* 2015;25(6):962-6.
5. Le Guern V, Guillemin L. Therapeutic apheresis for myositis. *Transfus Apher Soc* 2007; 36(2): 169-172.
6. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, Fraser DD, Dalakas M, Plotz PH. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1380-1384.
7. Spratt EAG, Gorcey LV, Soter NA, Brauer JA. Phototherapy, photodynamic therapy and photopheresis in the treatment of connective-tissue diseases: a review. *Br J Dermatol* 2015;173:19-30.
8. Vermaak E., Tansley SL, McHugh NJ. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systemic review. *Clin Rheumatol* 2015;34(12):2089-95.

## DILATED CARDIOMYOPATHY, IDIOPATHIC

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms dilated cardiomyopathy and plasma exchange or plasmapheresis or immunosorbent technique or immunosorbent or immunoadsorption for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Ameling S, Herda LR, Hammer E, Steil L, Teumer A, Trimpert C, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy. *Eur Heart J* 2013;34(9):666-75.
2. Bulut D, Scheeler M, Niedballa LM, Miebach T, Mugge A. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2011;100(7):603-10.
3. Dandel M, Wallukat G, Englert A, Lehmkühl HB, Knosalla C, Hetzer R. Long-term benefits of immunoadsorption in beta(1)-adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14(12):1374-88.
4. Dandel M, Englert A, Wallukat G, Riese A, Knosalla C, Stein J, Hetzer R. Immunoadsorption can improve cardiac function in transplant candidates with non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with diabetes mellitus. *Atheroscler Suppl* 2015;18:124-33.
5. Felix SB, Staudt A, Dorffell WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1590-8.
6. Felix SB, Beug D, Dörr M. Immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(2):145-52.

7. Gesinde MO, Tan LB, Gooi HC. Plasma exchange treatment to reduce anti-beta1-adrenergic receptor antibody in a patient with dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2007;22(4):241-2.
8. Herda LR, Trimpert C, Nauke U, Landsberger M, Hummel A, Beug D, et al. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010;159(5):809-16.
9. Hessel FP, Wegner C, Muller J, Glaveris C, Wasem J. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Health Econ* 2004;5:58-63.
10. Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Eberhard N, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:385-391.
11. Reinthaler M, Empen K, Herda LR, Schwabe A, Ruhl M, Dorr M, et al. The effect of a repeated immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms. *J Clin Apher* 2015;30(4):217-23.
12. Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001;103(22):2681-6.
13. Staudt A, Hummel A, Ruppert J, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Staudt Y, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. *Am Heart J* 2006;152(4):712.e1-6.
14. Staudt A, Staudt Y, Hummel A, Empen K, Dorr M, Trimpert C, et al. Effects of immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *Ther Apher Dial* 2006;10(1):42-8.
15. Sugiyama H, Hoshiai M, Sugita K, Matsuda K. Plasma exchange for removal of antibeta1-adrenergic receptor antibody in a small child with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2009;30(3):374-6.
16. Torre-Amione G, Orrego CM, Khalil N, Kottner-Assad C, Leveque C, Celis R, et al. Therapeutic plasma exchange a potential strategy for patients with advanced heart failure. *J Clin Apher* 2010;25(6):323-30.
17. Winters JL. Apheresis in the treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2012;27(6):312-9.
18. Winters JL, Cooper LT, Ratcliffe NR, Wu Y, Moriarty PM. National heart, lung, and blood institute state of the science symposium in therapeutic apheresis—Therapeutic apheresis in cardiovascular disease. *J Clin Apher* 2015;30(3):183-7.

## ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA, LIVER DISEASE

### References

1. Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut* 2007;56:1009-1018.
2. Balwani M, Bloomer J, Desnick R. Erythropoietic Protoporphyria, Autosomal Recessive. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2012 [updated 2014]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/> (accessed April 8, 2016)
3. Balwani M, Bloomer J, Desnick R. X-Linked Protoporphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. [updated 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/> (accessed April 8, 2016)
4. Casanova-Gonzalez MJ, Trapero-Marugan M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4526-4531.
5. Dellon ES, Szczepiorkowski ZM, Dzik WH, Graeme-Cook F, Ades A, Bloomer JR, Cosimi AB, Chung RT. Treatment of recurrent allograft dysfunction with intravenous hematin after liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 2002;73:911-915.

6. Do KD, Banner BF, Katz E, Szymanski IO, Bonkovsky HL. Benefits of chronic plasmapheresis and intravenous hemealbumin in erythropoietic protoporphyria after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:469-472.
7. Eefsen M, Rasmussen A, Wulf HC, Brock A, Hansen BA. Erythropoietic protoporphyria and pretransplantation treatment with nonbiological liver assist devices. *Liver Transpl* 2007;13:655-657.
8. Eichbaum QG, Dzik WH, Chung RT, Szczepiorkowski ZM. Red blood cell exchange transfusion in two patients with advanced erythropoietic protoporphyria. *Transfusion* 2005;45:208-213.
9. Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:19.
10. Negrini S, Zoppoli G, Setti M, Cappellini MD, Indiveri F. Paralytic ileus and liver failure--an unusual presentation of advanced erythropoietic protoporphyria. *Dig Dis Sci*. 2009;54:411-415.
11. Oshikawa Y, Fukushima S, Miyake T, Kawaguchi T, Motomura K, Nakashima Y, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H. Photosensitivity and acute liver insufficiency in late-onset erythropoietic protoporphyria with a chromosome 18q abnormality. *Case Rep Dermatol* 2012;4:144-149.
12. Pagano MB, Hobbs W, Linenberger M, Delaney M. Plasma and red cell exchange transfusions for erythropoietic protoporphyria: a case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2012;27:336-341.
13. Pham HP, Schwartz J, Tanheco Y. Therapeutic plasma exchange in a patient with erythropoietic protoporphyria status post orthotopic liver transplantation as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2014;29:341-342.
14. Reichheld JH, Katz E, Banner BF, Szymanski IO, Saltzman JR, Bonkovsky HL. The value of intravenous heme-albumin and plasmapheresis in reducing postoperative complications of orthotopic liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1999;67:922-928.
15. Spiva DA, Lewis CE. Erythropoietic protoporphyria: therapeutic response to combined erythrocyte exchange and plasmapheresis. *Photodermatol* 1984;1:211-220.
16. van Wijk HJ, van Hattum J, Baart de la Faille H, van den Berg JW, Edixhoven-Bosdijk A, Wilson JH. Blood exchange and transfusion therapy for acute cholestasis in protoporphyria. *Dig Dis Sci* 1988;33:1621-1625.
17. Wahlin S, Harper P. The role for BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:393-394.
18. Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D, Gunson BK, Hillingsø J, Klempnauer JL, Schmidt J, Alexander G, O'Grady J, Clavien PA, Salizzoni M, Paul A, Rolles K, Ericzon BG, Harper P. European Liver and Intestine Transplant Association. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl* 2011;17:1021-1026.
- Nomura M. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology* 1993;44:222-227.
5. Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. *Artif Organs* 2002;26:133-139.
6. Barter PJ. Coronary plaque regression: Role of low density lipoprotein-apheresis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:228-30.
7. Beigel R, Beigel Y. Homozygous familial hypercholesterolemia: Long term clinical course and plasma exchange therapy for two individual patients and review of the literature. *J Clin Apher* 2009;24:219-224.
8. Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:603-608.
9. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem* 2006;43:441-456.
10. Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, Thomas HP, Abdel-Aty H, Klingel R, Marcovina S, Dietz R, Steinhagen-Thiessen E, Schulz-Menger J, Vogt A. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): Detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial* 2009;13:129-137.
11. Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: Beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial* 2003;7:341-344.
12. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: Technique and effects. *Ther Apher* 2001;5:239-243.
13. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: In vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640-652.
14. Burgstaler E, Pineda A. Plasma exchange versus an affinity column for cholesterol reduction. *J Clin Apheresis* 1992;7:69-74.
15. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;104:111-26.
16. Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, Jacobs C. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: A comparison of two different techniques. *Infus Ther* 1998;23:152-159.
17. Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(15-16):655-663.
18. Dräger LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, Otto V, Steinhagen-Thiessen E. DALI – the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998;28:994-1002.
19. Gordon B, Kelsey S, Dau P, Gotto A, Graham K, Illingworth D, Isaacsohn J, Jones P, Leitman S, Saal S, Stein E, Stern T, Troendle A, Zwiener R. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1998;81:407-411.
20. Gordon B. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:308-313.
21. Gordon B, Saal S. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:381-384.
22. Gordon B, Saal S. Low-density lipoprotein apheresis using the liposorber dextran sulfate cellulose system for patients with hypercholesterolemia refractory to medical therapy. *J Clin Apheresis* 1996;11:128-131.
23. Gordon B. LDL apheresis in the treatment of severe hyperlipidemia. *Primary Cardiology* 1993;19(5):53-56.
24. Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Ripoli A, Dal Pino B, Pasanisi EM, Petersen C, Cocci M, Luciani R, Pianelli M. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:268-72
25. Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipopro-

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

### References

as of October 20, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hypercholesterolemia and apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Adamski J, Jamensky L, Ross J, Siegel DL, Sachais BS. Anaphylactoid-like reactions in a patient with hyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption and herbal therapy with the spice turmeric. *J Clin Apher* 2010;25:354-357.
2. Aengevaeren WRM, Kroon AA, Stalenhoef AFH, Uijen GJH, Van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *JACC* 1996;28:1696-704.
3. Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, Miura A, Murakami J, Minagawa H, Ban K. Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1989;35:349-351.
4. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K,

tein cholesterol. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(4):1007-33.

26. Tasaki H, Yamashita K, Saito Y, Bujo H, Daida H, Mabuchi H, Tomimaga Y, Matsuzaki M, Fukunari K, Nakazawa R, Tsuji M, Kawade Y, Yamamoto S, Ueda Y, Takayama K. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. *Ther Apher Dial* 2006;10(1):32-41.
27. van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, van der Valk FM, MacNabb MH, Hemphill LC, Schulte DM, Koopman MG, Lobatto ME, Verberne HJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, Mulder WJ, Hovingh GK, Tawakol A, Stroes ES. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(14):1418-26.

## FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

### References

as of September 18, 2015 using PubMed and journals published in English language using the search terms FSGS, recurrent FSGS, plasmapheresis, and therapeutic plasma exchange. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Alachkar N, Wei C, Arend LJ, Jackson AM, Racusen LC, Fornoni A, Burke G, Rabb H, Kakkad K, Reiser J, Estrella MM. Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation* 2013 Oct 15;96(7):649-56.
2. Araki H1, Ono S, Nishizawa Y, Deji N, Nakazawa J, Morita Y, Kume S, ChinKanasaki M, Isshiki K, Araki S, Arimura T, Maegawa H, Uzu T. Focal Segmental Glomerular Sclerosis Ameliorated by Longterm Hemodialysis Therapy with Lowdensity Lipoprotein Apheresis. *Intern Med* 2015;54(17):22137.
3. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012 May;25(5):e62-6.
4. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Rislis T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD003233.
5. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, Gaha K, Thervet E, Lefrère F, Cavazzana-Calvo M, Noël LH, Méjean A, Legendre Ch, Martinez F. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009, 9(5):1081-6.
6. Chikamoto H, Hattori M, Kuroda N, Kajiho Y, Matsumura H, Fujii H, Ishizuka K, Hisano M, Akioka Y, Nozu K, Kaito H, Shimizu M. Pretransplantation combined therapy with plasmapheresis and rituximab in a second living-related kidney transplant pediatric recipient with a very high risk for focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Pediatr Transplant* 2012;16(7):E286-90.
7. Cho JH, Lee JH, Park GY, Lim JH, Kim JS, Kang YJ, Kwon O, Choi JY, Park SH, Kim YL, Kim HK, Huh S, Kim CD. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a low dose rituximab in a kidney transplant recipient. *Ren Fail* 2014;36(4):623-6.
8. Clark WF. Plasma exchange for renal disease: evidence and use 2011. *J Clin Apher* 2012;27(3):112-6.
9. D'Agati, Vivette D. Kaskel, Frederick J. Falk, Ronald J. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(25):2398-411.
10. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, Artero M, Ghio L, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Montini g, Rivabella L, Cardillo M, Scalapogna M, Ginevri F. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-1055.
11. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008;66(1):3-12.
12. Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, Antonello JS, Malheiros D, Garcia VD. Plasmapheresis for recurrent posttransplant focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006;38(6):1904-1905.
13. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(12):2907-2912.
14. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, Tsai E, Malekzadeh M. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15(5):495-501.
15. Grenda R, Jarmuzek W, Piatosa B, Rubik J. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation - case report. *Pediatr Transplant* 2011; 15(6):E121-5.
16. Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, Hoscoskun C, Ok E, Toz H. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc* 2011; 43(3):853-7.
17. Hattori M1, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, Fukazawa A, Miyakawa S, Khono M, Kawaguchi H, Ito K. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):112130.
18. Hunt EA, Jain NG, Somers MJ. Apheresis therapy in children: an overview of key technical aspects and a review of experience in pediatric renal disease. *J Clin Apher* 2013;28(1):36-47.
19. Kanai T, Shiraiishi H, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, Ueda Y, Momoi MY. Plasma exchange and tacrolimus therapy for focal segmental glomerulosclerosis collapsing variant and the cytokine dynamics: a case report. *Ther Apher Dial* 2010; 14(6):603-611.
20. Kawasaki Y1, Suzuki S, Matsumoto A, Takano K, Suyama K, Hashimoto K, Suzuki J, Suzuki H, Hosoya Longterm efficacy of lowdensity lipoprotein apheresis for focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(6):88992.
21. Keith DS. Therapeutic apheresis rescue mission: recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Semin Dial* 2012;25(2):190-2.
22. Kumar J, Shatat IF, Skversky AL, Woroniecki RP, Del Rio M, Perelstein EM, Johnson VL, Mahesh S. Rituximab in post-transplant pediatric recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2013;28(2):333-8.
23. Leroy S, Guignon V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschenes G, Bensman A, Ulinski T. Successful anti-TNFalpha treatment in a child with posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 9(4):858-61, 2009.
24. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, Greenstein S, Schechner R, Tellis V, Kaskel F. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2008;12(6):682-8.
25. Masutani K1, Katafuchi R, Ikeda H, Yamamoto H, Motoyama K, Sugitani A, Kanai H, Kumagai H, Hirakata H, Tanaka M, Iida M. Recurrent nephrotic syndrome after livingrelated renal transplantation resistant to plasma exchange: report of two cases. *Clin Transplant* 2005;19 Suppl 14:5964.
26. McCarthy T, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephritic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115-2121.
27. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9):1539-1549.
28. Miyazono M1, Tomiyoshi Y, Kishi T, Ikeda Y, Sakemi T, Sanai T, Node K. A case report of nephrotic syndrome due to collapsing focal segmental glomerulosclerosis treated with lowdensity lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2008;12(4):3336.
29. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2010;23:208-216.
30. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 6:vi68-74.
31. Oto J1, Suga K, Matsuura S, Kondo S, Ohnishi Y, Inui D, Imanaka H, Kagami S, Nishimura M. Lowdensity lipoprotein apheresis in a pediatric patient with refractory nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. *J Anesth* 2009;23(2):2847.

32. Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, Ariceta G, Fischbach M, Klaus G, Holta T, Bakkaloglu SA, Zurawska A, Jankauskiene A, Vande Walle J, Schaefer B, Wright E, Connell R, Edefonti A. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):103-11.
33. Park HS, Hong Y, Sun IO, Chung BH, Kim HW, Choi BS, Park CW, Jin DC, Kim YS, Yang CW. Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2014;29(4):482-8.
34. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1053-1059.
35. Sakai K, Takasu J, Nihei H, Yonekura T, Aoki Y, Kawamura T, Mizuiri S, Aikawa A. Protocol biopsies for focal segmental glomerulosclerosis treated with plasma exchange and rituximab in a renal transplant patient. *Clin Transplant* 2010;24 Suppl 22:60-5.
36. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial* 2012;25(2):119-31.
37. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334(14):878-883.
38. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA. Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant* 2009;23(1):96-100.
39. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. "The FSGS factor": enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):552-561.
40. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, Iorembere F, Aviles D, Bamgbola O, Carson T, Florman S, Vehaskari MV. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2014;18(1):29-34.
41. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69(5):920-926.
42. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011; 35(4):420-5.
43. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jimenez F, Algarra G, Pereira P, Rivera M, Suner M, Cabello V, Toro J, Mateos J. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 2005;37(3):1473-1474.
44. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maignel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011;17(8):952-60.
- Renfroe HM, Roback JD, Tighiouart M, Vaughn L, Waller EK. Receiver operating characteristic curve analysis of circulating blood dendritic cell precursors and T cells predicts response to extracorporeal photopheresis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2010;50(11):2424-2431.
2. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Scarborough R, Goldberg SL, Rowley SD. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apher* 2006;21(3):181-187.
3. Calore E, Calo A, Tridello G, Cesaro S, Pillon M, Varotto S, Gazzola MV, Destro R, Marson P, Trentin L, Carli M, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(6):421-425.
4. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, Cavenagh J, Oakervee H, Apperley JF, Fielding AK, Pagliuca A, Mufti G, Raj K, Marks DI, Amrolia P, Peniket A, Medd P, Potter MN, Shaw BE, Scarisbrick JJ. Efficacy of bi-monthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):824-830.
5. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112(7):2667-2674.
6. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1187-1193.
7. Gonzalez-Vicent M, Ramirez M, Perez A, Lassaletta A, Sevilla J, Diaz MA. Extracorporeal photochemotherapy for steroid-refractory graft-versus-host disease in low-weight pediatric patients. Immunomodulatory effects and clinical outcome. *Haematologica* 2008;93(8):1278-1280.
8. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, Mitterbauer M, Rabitsch W, Schulenburg A, Kalhs P. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91(3):405-408.
9. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, Parenti D, Reddy V, Theunissen K, Michallet M, Flowers ME; UVADEX Chronic GVHD Study Group. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis – results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1775-1782.
10. Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2014;50(3):349-357.
11. Hackstein H, Amoros JJ, Bein G, Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion* 2014;54(8):2022-2027.
12. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, Pavletic SZ, Holler E, Wolff D. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(10):1283-1295.
13. Ilhan O, Arat M, Arslan O, Ayyildiz E, Sanli H, Beksac M, Ozcan M, Gurman G, Akan H. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2004;30(3):185-187.
14. Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, Engelhardt B, Kassim A, Dixon S, Chen H, Chinratanalab W, Goodman S, Greer JP, Schuening F. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1288-1295.
15. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy

## GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

### References

as of October 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms graft-versus-host disease, GVHD, extracorporeal photochemotherapy, ECP, photopheresis, for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Akhtari M, Giver CR, Ali Z, Flowers CR, Gleason CL, Hillyer CD, Kaufman J, Khoury HJ, Langston AA, Lechowicz MJ, Lonial S,

as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(7):1129-1133.

16. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, Evrard B, Berger C, Stephan JL, Galambrun C, Piguat C, D'Incan M, Bordigoni P, Demeocq F. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007;47(12):2276-2289.
17. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, Vaughan LA, Kassim A, Schuening F, Jagasia M. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):426-429.
18. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(8):1150-1163.
19. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154(1):7-20.
20. Motolese E, Rubegni P, Poggiali S, Motolese PA, Marotta G, Russo L, D'Ascenzo G, Carcagni MR, Fruschelli M, Motolese I, Fimiani M. Ocular manifestations of chronic graft-versus-host disease in patients treated with extracorporeal photochemotherapy. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(6):961-969.
21. Nedelcu E, Ziman A, Fernando LP, Cook K, Bumerts P, Schiller G. Exclusive use of acid citrate dextrose for anticoagulation during extracorporeal photopheresis in patients with contraindications to heparin: an effective protocol. *J Clin Apher* 2008;23(2):66-77.
22. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, Ibatici A, Lamparelli T, Bruno B, Raiola AM, Dominietto A, Di Grazia C, Bregante S, Zia S, Ferrari GM, Stura P, Pogliani E, Bacigalupo A. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(9):609-617.
23. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, Locatelli F, Salvaneschi L. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50(6):1359-69.
24. Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A, Bonanomi S, Baldini V, Rovelli A, Dassi M, Rambaldi A, Castagna L, Corti P, Pogliani EM, Uderzo C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Ther Apher Dial* 2007;11(2):85-93.
25. Tsirogitis P, Kapsimali V, Baltadakis I, Kaloyannidis P, Karakasis D, Papalexandri A, Psarra E, Nosi E, Konsta E, Vikentiou M, Pappageorgiou S, Sakellari I, Pappa V, Harhalakis N, Anagnostopoulos A, Dervenoulas J. Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. The Hellenic experience: A study by the Hellenic association of hematology. *Transfus Apher Sci* 2012;46(2):181-8.
26. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kober G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1):1-17.

## HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY; STEROID-RESPONSIVE ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

### References

as of November 23, 2015 using PubMed and the MeSH search term-

sHashimoto's encephalopathy and plasmapheresis; plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Afshari M, Afshari ZS, Schuele SU. Pearls & Oy-sters: Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2012;78:e134-e137.
2. Bektas Ö, Yılmaz A, Kendirli T, Sıklar Z, Deda G. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2012;46(2):132-135.
3. Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:132.
4. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60(2):164-71.
5. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: A case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2015;30:188-192.
6. Erol I, Saygi S, Alehan F. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2011;45(6):420-422.
7. Gul Mert G, Horoz OO, Herguner MO, Incecik F, Yildizdas RD, Onenli Mungan N, Yuksel B, Altunbasak S. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Int J Neurosci* 2014;124(4):302-306.
8. Gupta A, Shelton W, Singh R, Pandey A. Altered mental status: what is the diagnosis? *BMJ Case Rep* 2015 Feb 12;2015.
9. Huang W, Xia C, Chatam M. Infectious disease or Hashimoto encephalopathy flares: A case report. *Seizure* 2011;20:717-719.
10. Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005;64:65-66.
11. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010;288:194-196.
12. Nieuwenhuis L, et al. Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg* 2004;104:80-83.
13. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: Response to plasma exchange. *Neurology India* 2004;52:245-247.
14. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013;331:67-71.
15. Pari E, Rinaldi F, Premi E, Codella M, Rao R, Paghera B, Panarotto MB, De Maria G, Padovani A. A follow-up <sup>18</sup>F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol* 2014;261(4):663-667.
16. Podberezin M, Meriggioli MN, Locante A, Voros A, Valyi-Nagy T, Kajdacsy-Balla A. Hashimoto encephalopathy with fulminant myocarditis. *Pathol Res Pract* 2010;206:720-722.

## HELLP SYNDROME

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms HELLP, pregnancy, liver disease, plasma exchange, and apheresis for articles published in the English language. References in identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166(2):117-23.
2. Bayraktaroglu Z, Demirci F, Balat O, Kutlar I, Okan V, Ugur G. Plasma exchange therapy in HELLP syndrome: a single-center experience. *Turk J Gastroenterol* 2006;17(2):99-102.
3. Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakırhan FA, Ozgul M. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015;52(2):194-8.
4. Erkurt MA, Kuku I, Kaya E, Ozgen U, Berber I, Koroglu MOzgül M. Therapeutic plasma-exchange in hematologic disease: results from a

- single center in Eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci* 2013;48(3):335-9.
5. Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R, Altuntas F, Sungur M, Serin IS, Sari I, Cetin M. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):211-7.
  6. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(2):151-62.
  7. Julius CJ, Dunn ZL, Blazina JF. HELLP syndrome: laboratory parameters and clinical course in four patients treated with plasma exchange. *J Clin Apher* 1994;9(4):228-35.
  8. Martin JN, Files JC, Blake PG, Perry KG, Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1107-25; discussion 1125-7.
  9. Martin JN. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121(3):202-7.
  10. Owens MY, Martin JN, Wallace K, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, Martin RW. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2013;48(1):51-7.
  11. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol* 2013;163(3):409-10.
  12. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:68-72.
  13. Simecka O, Klat J, Gumelec J, Dolezalkova E, Salounova D, KAceroovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci* 2015;52(1):54-9.
  14. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD008148.
  6. Daniele N, Scerpa MC, Rossi C, Lanti A, Adorno G, Isacchi G, Zinno F. The processing of stem cell concentrates from the bone marrow in ABO-incompatible transplants: how and when. *Blood Transfus* 2014;12:150-158.
  7. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion* 2011;51:1143-1149.
  8. Lee JH, Lee KH, Kim S, Lee JS, Kim SH, Kwon SW, Kim WK. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:179-184.
  9. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000;96:1150-1156.
  10. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1167-1185.
  11. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gm€ur J, Gratwohl A, Schanz U, Passweg JR, Seebach JD. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009;94:239-248.
  12. Worel N, Greinix HT, Supper V, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Fischer G, Rosenmayr A, H€ockler P, Kalhs P. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2007;47:1494-1502.
  13. Wu A, Buhler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation: current status. *Transpl Int* 2003;16:291-299.

## HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT, ABO INCOMPATIBLE

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms ABO incompatible stem cells and bone marrow transplantation, plasmapheresis, plasma exchange, PRCA, RBC exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol* 2001;112:787-795.
2. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF, Barrett AJ, Childs RW. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:1687-1694.
3. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1152-1158.
4. Cunard R, Marquez II, Ball ED, Nelson CL, Corringham S, Clopton P, Sanchez AP, Lane T, Ward DM. Prophylactic red blood cell exchange for ABO-mismatched hematopoietic progenitor cell transplants. *Transfusion* 2014;54:1857-1863.
5. Curley C, Pillai E, Mudie K, Western R, Hutchins C, Durrant S et al. Outcomes after major or bidirectional ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation after pretransplant isoagglutinin reduction with donor-type secretor plasma with or without plasma exchange. *Transfusion* 2012; 52: 291-297.

## HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT, HLA DESENSITIZATION

### References

as of January 6, 2016 using PubMed and the MeSH search terms desensitization hematopoietic stem cell transplantation, HLA antibodies HSCT, Allogeneic HSCT HLA antibodies for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Barge AJ, Johnson G, Witherspoon R, Torok-Storb B. Antibody-mediated marrow failure after bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1477-1480.
2. Braun N, Faul C, Wernet D, Schnaidt M, Stuhler G, Kanz L, Risler T, Einsele H. Successful transplantation of highly selected CD34+ peripheral blood stem cells in a HLA-sensitized patient treated with immunoadsorption onto protein A. *Transplantation* 2000;69:1742-1744.
3. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W, Chen H, Wang FR, Mo XD, Zhang YY, Huo MR, Zhao XS, Y K, Liu KY, Huang XJ. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol* 2015 Jul 10;8:84.
4. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, L6pez AA, Yap DY, Popat U, Rondon G, Lichtiger B, Aung F, Afshar-Kharghan V, Ma Q, Fern6ndez-Vi˜na M, Champlin RE, Cao K. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(8):1392-8
5. Ciurea SO. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88:1019-1024.
6. Costa LJ, Moussa O, Bray RA, Stuart RK. Overcoming HLA-DPBI donor specific
7. antibody-mediated hematopoietic graft failure. *Br J Hematol* 2010;151:84-109.

8. Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, Brodsky RA, Jones RJ, Leffell MS. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(4):647-52.
9. Maruta A, Fukawa H, Kanamori H, Harano H, Noguchi T, Kodama F, Kase N, Matsuzaki M, Miyashita H, Motomura S, et al. Donor-HLA-incompatible marrow transplantation with an anti-donor cytotoxic antibody in the serum of the patient. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:397-400.
10. Norlander A, Uhlin M, Ringden O, Kumlien G, Hausenberger D, Mattsson J. Immune modulation to prevent antibody-mediated rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Immunol* 2011;25:153-158.
11. Pollack M, Ririe D. Clinical significance of recipient antibodies to stem cell donor mismatched class I HLA antigens. *Hum Immunol* 2004;65:245-247.
12. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H, Ogawa H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:508-515.
13. Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev* 2014;258(1):183-207.

## HEMOPHAGOCYTTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS; HEMOPHAGOCYTTIC SYNDROME; MACROPHAGE ACTIVATING SYNDROME

### References

as of November 23, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hemophagocytic lymphohistiocytosis, plasma exchange, apheresis, familial lymphohistiocytosis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Demirkol D, Yildzdas D., Bayrakci B., Karapinar B., Kendirli T., Koroglu TF, Dursun O, Erkek N, Gedik H, Citak A, Kesici S, Karabocuoğlu M, Carcillo JA, for Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/ macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Critical Care* 2012; 16:R52
2. Freeman H R, Ramanan A V Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis *Arch Dis Child* 2011;96:688-693
3. Gokce M., Unal O, Hismi B, Gumruk F, Coskun T, Balta G, Unal S, Cetin M, Kalkanoglu Sivri HS, Dursun A, Tokatl A. Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic academia involving propionate metabolism. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(1):928
4. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, Harada M. Success with Infliximab in Treating Refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology* 2006; 81:59-61
5. Kfoury Baz EM, Mikati ARA, Kanj N. Reactive hemophagocytic syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura during therapeutic plasma exchange. *Therapeutic Apheresis* 2002;6(2):159-162
6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X- Adult haemophagocytic syndrome *Lancet* 2014; 383 26, 1503-1516
7. Raschke RA; Garcia-Orr R. A potentially underrecognized association with systemic inflammatory Response Syndrome, Severe Sepsis, and Septic Shock in Adults. *Chest* 2011; 140(4):933-938
8. Tumian NR, Wong CL. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(4):4327
9. Zhang X-Y, Ye X-W, Feng D-X, Han J, Li D, Zhang C, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Induced by severe pandemic Influenza A (H1N1) 2009 virus infection: A Case Report. Hindawi Publishing

Corporation Case Reports in Medicine Volume 2011, Article ID 951910, 3 pages doi:10.1155/2011/951910

## HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

### References

as of August 31, 2015 using PubMed and the MeSH search terms plasma exchange or plasmapheresis and Henoch-Schönlein purpura for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials. This fact sheet includes abstracts in the summary of published reports and considers them in determining the recommendation grade and category.

1. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015;8(2):143-50.
2. Acar B, Arıkan FI, Alioglu B, Oner N, Dallar Y. Successful treatment of gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2103.
3. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, Croue A, Tollis F, Cousin M, Subra JF. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: A case series. *Am J Kidney Dis* 2012;59:663-669.
4. Chalopin JM, Rife G, Tanter Y, Cabanne JF, Justrabo E. Treatment of IgA nephropathies with plasma exchanges alone. *Kid Int* 1980;18:135.
5. Chauplannaz G, Wintzen AR, van Dijk JG, Newsom-Davis J. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K1 channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714-722.
6. Chen CL, Chiou YH, Wu CY, Lai PH, Chung HM. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: A case report with sequential magnetic resonance imaging changes treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2000;15:276-278.
7. Chen TC, Chung FR, Lee CH, Huang SC, Chen JB, Hsu KT. Successful treatment of crescentic glomerulonephritis associated with adult-onset Henoch-Schönlein purpura by double-filtration plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2004;61:13-216.
8. Donghi D, Schanz U, Sahrbacher U, Recher M, Trueb RM, Mullhaupt B, French LE, Hafner J. Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schönlein purpura: Plasmapheresis saves lives and limit organ damage. *Dermatology* 2009;219:167-170.
9. Eun SH, Kim SJ, Cho DS, Chung GH, Lee DY, Hwang PH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int* 2003;45:484-487.
10. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe TM, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arh Dis Child* 1996;75:186-190.
11. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kid Dis* 1999;33:427-433.
12. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:920-923.
13. Lee J, Clayton F, Shihab F, Goldfarb-Rumyantzev A. Successful treatment of recurrent Henoch-Schönlein purpura in a renal allograft with plasmapheresis. *Am J Transplant* 2008;8:228-231.
14. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 1979;2:1100-1103.
15. Rech J, Fuchs F, Kallert S, Hueber AJ, Requadt C, Manger B, Kalden JR, Amann K, Strauss R, Schulze-Koops H. Plasmapheresis therapy in an elderly patient with rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura with disseminated organ involvement. *Clin Rheumatol* 2007;26:112-114.
16. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: A review article. *South Med J* 2007;100:821-824.
17. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein purpura and IgA nephritis with plasmapheresis alone.

- Pediatr Nephrol 2007;22:1167-1171.
18. Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:223-225.
  19. Wortmann SB, Fiselier TJ, Van De Kar NCAJ, Aarts RA, Warris A, Draaisma JMT. Refractory severe intestinal vasculitis due to Henoch-Schönlein Purpura: Successful treatment with plasmapheresis. *Acta Paediatrica* 2006;95:622-633.
  20. Wong SH, Saunders MD, Larner AJ, Das K, Hart IK. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1167-1169
  21. van den Berg JSP, van Engelen BGM, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623-625.
  22. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-712.
  23. Vernino S, Kryzer TJ, Lennon AV. Autoimmune autonomic neuropathy and neuromuscular hyperexcitability disorders. In: Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, editors. *Manual of Clinical and Laboratory Immunology*, 6th ed. Washington DC: ASM Press. 2002. Chapter 114, pp1013-1017.

## HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA & THROMBOSIS

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms heparin induced thrombocytopenia/thrombosis, plasma exchange, plasmapheresis and cardiopulmonary bypass for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Bouvier JL, Lefevre P, Villain P, Elias A, Durand JM, Juhan V, Serradimigni A. Treatment of serious heparin-induced thrombocytopenia by plasma exchange: report on 4 cases. *Thromb Res* 1988;1;51(3):335-336.
2. Despotis GJ, Avidan MS. Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia: is there enough evidence? *Anesth Analg* 2010;110(1):7-10.
3. Jabon EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher*. 2011;26(4):219-224.
4. Kajitani M, Aguinaga M, Johnson CE, Scott MA, Antakli T. Use of plasma exchange and heparin during cardiopulmonary bypass for a patient with heparin induced thrombocytopenia: a case report. *J Card Surg* 2001;16(4):313-318
5. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007 ;83(2):572-577.
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M, American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S.
7. McMeniman WJ, Chard RB, Norrie J, Posen J. Cardiac surgery and heparin induced thrombocytopenia (HIT): a case report and short review. *Heart Lung Circ* 2012 ;21(5):295-299.
8. Oh JJ, Akers WS, Lewis D, Ramaiah C, Flynn JD. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding after cardiac surgery secondary to anticoagulation with the direct thrombin inhibitor lepirudin. *Pharmacotherapy* 2006 ;26(4):569-577.

9. Pötzsch B, Klöveborn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2000; 343:515.
10. Poullin P, Pietri PA, Lefèvre P. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: successful treatment with plasma exchange. *Br J Haematol* 1998 ;102(2):630-631.
11. Robinson JA, Lewis BE. Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999 ;36(1 Suppl 1):29-32.
12. Selleng S, Haneya A, Hirt S, Selleng K, Schmid C, Greinacher A. Management of anticoagulation in patients with subacute heparin-induced thrombocytopenia scheduled for heart transplantation. *Blood* 2008; 112:4024.
13. Voeller RK, Melby SJ, Grizzell BE, Moazami N. Novel use of plasmapheresis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia requiring urgent insertion of a left ventricular assist device under cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(3):e56-e58.
14. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2010 ;110(1):30-35.
15. Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood* 2015;125(1):195-8
16. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344 (17): 1286-1292.
17. Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y, Aster RH, Chong BH; Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (12): 2498-2500.
18. Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2010;24 (4): 755-775
19. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* 2014; 123 (23): 3651-3654.
20. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 340S-380S.

## HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

### References

as of September 15, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hemochromatosis and apheresis for journals published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Ekanayake DI, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update : a summary of proceedings of the 2014 conference held under the auspices of Hemochromatosis Australia. *Hepatol Int* 2015;9(2):174-82.
2. Fernandez-Mosteirin N, Salvador-Osuna C, Garcia-Erce JA, Orna E, Perez-Lungmus G, Giral M. Comparison between phlebotomy and erythrocytapheresis of iron overload in patients with HFE gene mutations. *Med Clin (Barc)* 2006;127(11):409-12.
3. Grabmer C, Schmid D, Mayer G, Aigner E, Wagner A, Streif D, Schallmoser K, Rohde E. Iron depletion with a novel apheresis system in patients with hemochromatosis. *Transfusion* 2015;55:996-1000.
4. Kohan A, Niborski R, Daruich J, Rey J, Bastos F, Amerise G, Herrera R, Garcia M, Olivera W, Santarelli MT, Avalos JS, Findor J. Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: a new alternative. *Vox Sang* 2000;79(1):40-5.
5. Mariani R, Pelucchi S, Perseghin P, Corengia C, Piperno A. Erythro-



cytapheresis plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. *Haematologica* 2005;90(5):717-8.

6. Muncunill J, Vaquer P, Galmes A, Obrador A, Parera M, Bargay J, Besalduch J. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apher* 2002;17(2):88-92.
7. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350(23):2383-2397.
8. Rombout-Sestriekova E, van Noord PA, van Deursen CT, Sybesma BJ, Nillesen-Meertens AE, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis - A pilot study. *Transfus Apher Sci* 2007;36(3):261-267.
9. Rombout-Sestriekova E, van Noord PA, Reuser E, Heeremans J, van Deursen CT, Janssen M, Koek GH. Therapeutic Erythrocytapheresis (TE) versus Phlebotomy (P) in the treatment of Hereditary Hemochromatosis (HH) patients: Preliminary results from an ongoing randomized clinical trial (NCT 00202436). *Transfus Apher Sci* 2009;40:135-136.
10. Rombout-Sestriekova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Bos LP, Rombout F, van den Braak R, de Leeuw PW, Koek GH. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* 2012;52(3):470-7.
11. Sundic T, Hergiv T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausen RW, Berentsen S. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus* 2014 ;12 Suppl 1:s84-9.

## HYPERLEUKOCYTOSIS

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hyperleukocytosis, leukostasis, apheresis, leukapheresis, leukocytapheresis and acute leukemia for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Tukic L, Radovic M. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transfus Apher Sci* 2006;35:25-31.
2. Castagnetti M, Sainati L, Giona F, Varotto S, Carli M, Rigamonti W. Conservative management of priapism secondary to leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:420-423.
3. Chang MC, Chen TY, Tang JL, Lan YJ, Chao TY, Chiu CF, Ho HT. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2007;82:976-980.
4. Cohen Y, Amir G, Da'as N, Gillis S, Rund D, Polliack A. Acute myocardial infarction as the presenting symptom of acute myeloblastic leukemia with extreme hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 2002;71:47-49.
5. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, Pierce S, Brandt M, Dinardo C, Pemmaraju N, Garcia-Manero G, O'Brien S, Ferrajoli A, Verstovsek S, Popat U, Hosing C, Anderlini P, Borthakur G, Kadia T, Cortes J, Ravandi F. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleukocytosis. *Br J Haematol* 2015;168:646-53.
6. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992;79:871-875.
7. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-122.
8. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr* 2009;221:374-378.
9. Inaba H, Fan Y, Pounds S, Geiger TL, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Pui CH, Razzouk BI. Clinical and biologic features and treatment out-

come of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113:522-529.

10. Karafin MS, Sachais BS, Connelly-Smith L, Field JJ, Linenberger ML, Padmanabhan A. NHLBI state of the science symposium in therapeutic apheresis: Knowledge gaps and research opportunities in the area of hematology-oncology. *J Clin Apher* 2015 May 4.
11. Kasner MT, Laury A, Kasner SE, Carroll M, Luger SM. Increased cerebral blood flow after leukapheresis for acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2007;82:1110-1112.
12. Kuo KH, Callum JL, Panzarella T, Jacks LM, Brandwein J, Crump M, Curtis JE, Gupta V, Lipton JH, Minden MD, Sher GD, Schimmer AD, Schuh AC, Yee KW, Keating A, Messner HA. A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleukocytosis. *Br J Haematol* 2015;168:384-94.
13. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:10-15.
14. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, Bleyer WA, Hammond GD. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:1425-1432.
15. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhren U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:501-510.
16. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38:460-468.
17. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One* 2014;9:e95062.
18. Pham HP, Schwartz J. How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. *Transfusion* 2015;55:2306-11.
19. Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Bianchi M, De Matteis S, Pagano L, Zini G, D'Onofrio G, Leone G, Sica S. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 2009;84:381-382.
20. Ponniah A, Brown CT, Taylor P. Priapism secondary to leukemia: effective management with prompt leukapheresis. *Int J Urol* 2004;11:809-810.
21. Shafique S, Bona R, Kaplan AA. A case report of therapeutic leukapheresis in an adult with chronic myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis. *Ther Apher Dial* 2007;11:146-149.
22. Stemmler J, Wittmann GW, Hacker U, Heinemann V. Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome: elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1427-1430.
23. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121-2129.
24. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, Warrell RP Jr. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84:3843-3849.

## HYPERTRIGLYCERIDEMIC PANCREATITIS

### References

as of November 5, 2015 using PubMed and the MeSH search terms plas-

ma exchange or plasmapheresis and hypertriglyceridemia and pancreatitis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 May;287(5):839-43.
- Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 1;10(15):2272-4.
- Costantini N, Mameli A, Marongiu F. Plasmapheresis for Preventing Complication of Hypertriglyceridemia: A Case Report and Review of Literature. *Am J Ther* 2016;23(1):e288-91.
- Gubensek J, Buturović-Ponikvar J, Marn-Pernat A, Kovac J, Knap B, Premru V, Ponikvar R. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. *Ther Apher Dial*. 2009 Aug;13(4):314-7.
- Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e102748.
- Markota A, Knehtl M, Sinkovic A, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Plasma exchange treatment for acute hyperlipidemic pancreatitis with falsely low levels of serum triglycerides - a case report. *Transfus Apher Sci*. 2014 Oct;51(2):178-80.
- Ramírez-Bueno A, Salazar-Ramírez C, Cota-Delgado F, de la Torre-Prados MV, Valdivielso P. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014 Feb;25(2):160-3.
- Seth A, Rajpal S, Saigal T, Bienvenu J, Sheth A, Alexander JS, Boktor M, Manas K, Morris JD, Jordan PA. Diabetic Ketoacidosis-induced Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis Treated with Plasmapheresis-Recipe for Biochemical Disaster Management. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Oct 12;7:51-3.
- Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs*. 2009 Dec;33(12):1096-102.
- Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. *Ther Apher Dial*. 2013 Apr;17(2):130-7.
- Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):689-94.
- Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003;18:181-185.
- Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma exchange and double-filtration variants. *J Clin Apher* 2003;18:32-36.
- Zeitler H, Balta Z, Klein B, Strassburg CP. Extracorporeal Treatment in Severe Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2015;19:405-410.

## HYPERVISCOSITY IN MONOCLONAL GAMMOPATHIES

### References

as of September 23, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hyperviscosity, Waldenström's macroglobulinemia, myeloma and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Adams WS, Bland WH, Bassett SH. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80:377-379.
- Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV,

Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010;85: 824-833.

- Dimopoulos MAI, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis MC, Michalis E, Kartasis Z, Leleu X, Palladini G, Tedeschi A, Gika D, Merlini G, Kastritis E, Sonneveld P. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276-382.
- Hoffkes HG, Heemann UW, Teschendorf C, Uppenkamp M, Philipp T. Hyperviscosity syndrome: efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenström's type. *Clin Nephrol* 1995;43:335-338.
- Hodge LS, Ansell SM. Waldenström's macroglobulinemia: treatment approaches for newly diagnosed and relapsed disease. *Transfus Apher Sci*. 2013;49:19-23.
- Kastritis E, Kyrtonis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, Vassou A, Repousis P, Delimpasi S, Sioni A, Michalis E, Michael M, Vervessou E, Voulgarelis M, Tsatalas C, Terpos E, Dimopoulos MA. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015;100:e446-9.
- Kwaan HC. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;55:75-83.
- Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1157-1160.
- Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger UR, Mahler F, Straub PW. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992;119:69-76. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;119:2205-2208.
- Stone MJ, Bogen SA. Role of plasmapheresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:238-240.
- Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015;126:721-732.
- Valbonesi M, Montani F, Guzzini F, Angelini G, Florio G. Efficacy of discontinuous flow centrifugation compared with cascade filtration in Waldenström's macroglobulinemia: a pilot study. *Int J Artif Organs* 1985;8:165-168.

## IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

### References

as of August 1, 2015, using PubMed and the MeSH search terms immune thrombocytopenia, immunoadsorption, ProSORBA, and plasma exchange or plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989;74(7):2309-2317.
- Bertram JH, Snyder HW Jr, Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D, Kiprov DD. Protein A immune-adsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. *Artif Organs* 1988;12(6):484-490.
- Bilgic O, Bilgic F, Calan M, Kebapcilar L, Kula E. Immunoadsorption method using immunoglobulin Adsopak in adult cases with ITP resistant to splenectomy and other medical therapies. *Transfus Apher Sci* 2008;39:109-113
- Blanchette VS, Hogan VA, McCombie NE, Drouin J, Bormanis JD, Taylor R, Rock GA. Intensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1984;24(5):388-394.
- Buskard N, Rock G, Nair R. The Canadian experience using plasma

- exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Transfus Sci* 1998;19:295–300.
6. Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. *Br J Haematol* 1998;100(2):358–364.
  7. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244–2251.
  8. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630–1638.
  9. Finn L, Tun H. Combined plasma exchange and platelet transfusion in immune-mediated thrombocytopenic emergencies. *Transfus Apher Sci* 2013;49: 661–664.
  10. Flick JT, Grush O, Morgan S, Walls C, Lazarchick J. The role of apheresis in the support of life-threatening ITP relapse. *Transfus Apher Sci* 1987;294(6):444–447.
  11. Handelsman H. Protein A columns for the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and other indications. *Health Technol Assess Rep* 1990(7):1–8.
  12. Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenia purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. *Semin Hematol* 1989;26(2 Suppl 1):3–9.
  13. Hoots WK, Huntington D, Devine D, Schmidt C, Bracey AA. Aggressive combination therapy in the successful management of life-threatening intracranial hemorrhage in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 1986;8(3):225–230.
  14. Kurtoglu E, Karakus V, Deveci B. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with immunoadsorption using tryptophan column. *Transfus Apher Sci* 2013;48: 311–312.
  15. Leitner GC, Stiegler G, Horvath M, Hoecker P, Sagaster P, Panzer S. Idiopathic autoimmune thrombocytopenia: evidence for redistribution of platelet antibodies into the circulation after immunoadsorption treatment. *Am J Hematol* 2003;73:44–47.
  16. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 1984;24(5):388–94. 1981;21(3):291–298.
  17. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol* 2013; 50:S50–S54.
  18. Milnik A, Roggenbuck D, Conrad K, Bartels C. Acute inflammatory neuropathy with monoclonal anti-GM2 IgM antibodies, IgM-κ paraprotein and additional autoimmune processes in association with a diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma *BMJ Case Reports* 2013. doi:10.1136/bcr-11-2011-5087
  19. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(2):136–144.
  20. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207.
  21. Pettersson T, Riska H, Nordström D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Haematol* 1987;39(1):92–93.
  22. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–86.
  23. Sigdel MR, Shah DS, Kaffle MP, Raut KB. Severe immune thrombocytopenic purpura treated with plasma exchange. *Kathmandu Univ Med J*. 2012;10(37):857
  24. Silverman GJ, Goodyear CS, Siegel DL. On the mechanism of staphylococcal protein A immunomodulation. *Transfusion* 2005;45:274–280.
  25. Snyder HW, Bertram JH, Henry DH, Kiproff DD, Benny WB, Mittelman A, Messerschmidt GL, Cochran SK, Perkins W, Balint JP Jr, et al. Use of protein A immunoadsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. *AIDS* 1991;5(10):1257–1260.
  26. Snyder HW, Cochran SK, Balint JP, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie TH, Jones FR. Experience with protein A immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:2237–2245.
  27. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003;7:127–140.
  28. Weir AB 3rd, Poon MC. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1980;140(8):1101–1103.

## IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY

### References

as of August 27, 2015 using PubMed and the MeSH search terms plasma exchange or plasmapheresis and glomerulonephritis, IgA for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials. This fact sheet includes abstracts in the summary of published reports and considers them in determining the recommendation grade and category.

1. Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: What is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis* 2011;58:992–1004.
2. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Mochizuki H, Murakami H, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. Plasma exchange combined with immunosuppressive treatment in a child with rapidly progressive IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007;22:899–902.
3. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015;8(2):143–50.
4. Hene RJ, Valentijn RM, Kater L. Plasmapheresis in nephropathy of Henoch-Schönlein purpura and primary IgA nephropathy. *Kid Int* 1982;22:409–411.
5. Nicholls K, Becker G, Walker R, Wright C, Kincaid-Smith P. Plasma exchange in progressive IgA nephropathy. *J Clin Apheresis* 1990;5:128–132.
6. Nicholls K, Waler RG, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Malignant IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 1985;5:42–46.
7. Roccatello D, Ferro M, Cesano G, Rossi D, Berutti S, Salomone M, Piccoli G, Sena LM. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jun;15(6):833–5
8. Simon P, Ramee MP, Ang KS. Disappearance of the mesangial IgA in IgA nephropathies after plasma-exchanges (PE) *Eur J Clin Invest* 1983;13:A45.

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis or inflammatory bowel disease and selective apheresis, leukocytapheresis, LCAP, granulocyte and monocyte adsorption apheresis, or GMA for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, Kaatz M, Van Assche G, Rutgeerts P, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: results of an open-label pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):829–36.
2. Bamba T, Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Effects of preoperative leukocytapheresis on inflammatory cytokines following surgery for ulcerative colitis: a prospective randomized study. *J Clin Apher* 2014;29(2):107–12.
3. Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Ohmori K, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apher-

- esis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):803-11.
4. Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, Nagase K, Nakamura S, Miwa H, Matsumoto T. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Gut Liver* 2012;6(4):427-33.
  5. Kruijs W, Nguyen P, Morgenstern J. Granulocyte/Monocyte Adsorptive Apheresis in Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Effective or Not? *Digestion* 2015;92(1):39-44.
  6. Nakano R, Iwakiri R, Ikeda Y, Kishi T, Tsuruoka N, Shimoda R, Sakata Y, Yamaguchi K, Fujimoto K. Factors affecting short- and long-term effects of leukocyte removal therapy in active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2):303-8.
  7. Ratcliffe N, Dunbar NM, Adamski J, Couriel D, Edelson R, Kitko CL, Levine JE, Morgan S, Schneiderman J, Sloan S, Wu Y, Szczepiorkowski ZM, Cooling L; American Society for Apheresis. National Institutes of Health State of the Science Symposium in Therapeutic Apheresis: scientific opportunities in extracorporeal photopheresis. *Transfus Med Rev* 2015;29(1):62-70.
  8. Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, Ochsenkuhn T, Anderson F, von Tirpitz C, Kaatz M, Janneke van der Woude C, Parenti D, Mannon PJ. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):293-300.
  9. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, Bertini M, Federici G, Metrangola S, Parisi G, Nencini C, Giampietro C, Bertoni M, Tumino E, Scatena F, Bresci G. Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):e692-7.
  10. Sacco R, Tanaka T, Yamamoto T, Bresci G, Saniabadi AR. Adacolumn leucocytapheresis for ulcerative colitis: clinical and endoscopic features of responders and unresponders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(3):327-33.
  11. Sands BE, Katz S, Wolf DC, Feagan BG, Wang T, Gustofson LM, Wong C, Vandervoort MK, Hanauer S. A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2013;62(9):1288-94.
  12. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Lofberg R, Hibi T, Wang T, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135(2):400-9.
  13. Saniabadi AR, Tanaka T, Ohmori T, Sawada K, Yamamoto T, Hanai H. Treating inflammatory bowel disease by adsorptive leucocytapheresis: a desire to treat without drugs. *World J Gastroenterol* 2014;20(29):9699-715.
  14. Tominaga K, Nakano M, Hoshino M, Kanke K, Hiraishi H. Efficacy, safety and cost analyses in ulcerative colitis patients undergoing granulocyte and monocyte adsorption or receiving prednisolone. *BMC Gastroenterol* 2013;13:41.
  15. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis* 2014;8(9):981-91.
  16. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy* 2015;17(5):680-8.
  17. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014;46(3):219-26.
- ton Myasthenic Syndrome and plasma exchange, plasmapheresis for journals published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.
1. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, Vincent A, Lang B. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678-683.
  2. Bekircan-Kurt CE, Derle Çiftçi E, Kurne AT, Anlar B. Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases* 2015;3(3):293-300.
  3. Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:570-575.
  4. Evoli A, Liguori R, Romani A, Mantegazza R, Di Muzio A, Giometto B, Pegoraro E, Rodolico C, Vigliani MC; Italian Working Group on Myasthenic Syndromes. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014;35(4):515-20.
  5. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012;27(3):138-45.
  6. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 2014;125(12):2328-36.
  7. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD003279.
  8. Kes P, Basić-Kes V, Basić-Jukić N, Demarin V. Therapeutic plasma exchange in the neurologic intensive care setting recommendation for clinical practice. *Acta Clin Croat* 2012;51(1):137-53.
  9. Kranz H, Caddy DJ, Williams AM, Gay W. Myasthenic syndrome: effect of choline, plasmapheresis and tests for circulating factor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:483-488.
  10. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, Miljanich GP, Lambert EH. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-1474.
  11. Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1275:78-84.
  12. Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:817-822.
  13. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984;34:480-485.
  14. Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, Lang B, Prior C, Gwilt M, Vincent A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electro-physiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982;5:S17-S20.
  15. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17(7):893-902.
  16. Tarr TB, Wipf P, Meriney SD. Synaptic Pathophysiology and Treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Mol Neurobiol* 2015;52(1):456-63.
  17. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:823-826.
  18. Titulaer MJ, Lang B, G M Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10:1098-1107
  19. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, Titulaer MJ, Tjaden UR, den Hartigh J, van Gerven JM. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:44-48.
  20. van Sonderen A, Wirtz PW, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options

## LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME

### References

as of August 3, 2015, using PubMed and MeSH search terms Lambert-Ea-

in myasthenia gravis, lambert-eaton myasthenic syndrome, and neuromyotonia. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15(2):224-39.

## LIPOPROTEIN (A) HYPERLIPOPROTEINEMIA

### References

as of October 5, 2015 using PubMed and the MeSH search terms lipoprotein (a) and apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Latza R. LDL-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Int J Artif Organs* 1995;18:286-290.
- Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein(a) levels. *J Clin Apheresis* 1996;11:78-80.
- Bambauer R, Schiel R, Latzo R, Klinkmann J. LDL-apheresis in treatment of two patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Transfus Sci* 1995;16:375-381.
- Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, Thomas HP, Abdel-Aty H, Klingel R, Marcovina S, Dietz R, Steinhagen-Thiessen E, Schutz-Menger J, Vogt A. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): Detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial* 2009;13:129-137.
- Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:655-663.
- Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013;128(9):962-969.
- Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D, Osterkorn K, Klingel R. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl* 2015;18:163-169.
- Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappégard KT. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles. *Transfus Apher Sci* 2012;46:73-76.
- Ibrahim M, Ussen B, Pottle A, Barbir M. Low-density lipoprotein apheresis is effective in reducing lipoprotein(a) levels and in improving symptoms in a patient with refractory angina secondary to accelerated coronary artery disease. *J Clin Lipidol* 2012;6:192-194.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seidel D. Longitudinal cohort study of the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229-239.
- Kassner U, Vogt A, Rosada A, Barz F, Giannakidou-Jordan E, Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atheroscler Suppl* 2009;10:85-88.
- Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a) - An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl* 2015;18:263-267.
- Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): A review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial* 2007;11:2-8.

- Khan T, Pottle A, Pennell D, Barbir M. The impact of lipoprotein apheresis in patients with refractory angina and raised lipoprotein(a): Objectives and methods of a randomised controlled trial. *Atherosclerosis Suppl* 2015;18:103-108.
- Kurt B, Soufi M, Sattler A, Schaefer JR. Lipoprotein(a)-clinical aspects and future challenges. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;10:26-32.
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, et al. for the Pro(a)LiFe-study group. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid lowering therapy, Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease -prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;128:2567-76.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853.
- Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994;67:323-330.
- Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(13):1278-1288.
- Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs* 2014;38:135-41.
- Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci* 2010;42:21-26.
- Straube R, Kingreen H. Lipoprotein(a) immunoadsorption in the treatment of familial lipoprotein(a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998;2:243-245.
- Tselmin S, Muller JG, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein(a) - Retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl* 2009;10:79-84.
- Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1998;17:511-517.

## LIVER TRANSPLANTATION

### References

as of October 15, 2015 using PubMed and the MeSH search terms search terms ABO incompatible, liver transplantation, plasma exchange/plasma-pheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008;47(1):143-52.
- Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, Kawagishi N, Ohdan H, Kasahara M, Umeshita K. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* 2014;14(1):102-14.
- Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, Okuno T, Koyanagi I, Takada Y, Manabe T. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(3):457-64.
- Iso Y, Sawada T, Kita J, Shiraki T, Sakuraoaka Y, Kato M, Shimoda M, Kubota K. Discrepancy of B cell frequency between periphery and spleen after rituximab treatment in ABO-incompatible liver trans-

- plantation. *Hepatology* 2013;60(127):1624-6.
5. Kawagishi N, Satomi S. ABO-incompatible living donor liver transplantation: new insights into clinical relevance. *Transplantation* 2008;85(11):1523-5.
  6. Kim BW, Park YK, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. *Transplant Proc* 2008;40(10):3772-7.
  7. Kluger MD, Guarrera JV, Olsen SK, Brown RS Jr, Emond JC, Cherqui D. Safety of Blood Group A<sub>2</sub>-to-O Liver Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing Database. *Transplantation* 2012;94(5):526-531.
  8. Lee J, Lee JG, Lee JJ, Kim MS, Ju MK, Choi GH, Choi JS, Kim SI, Joo DJ. Results of ABO-incompatible liver transplantation using a simplified protocol at a single institution. *Transplant Proc* 2015;47(3):723-6.
  9. Maitta RW, Choate J, Emre SH, Luczycki SM, Wu Y. Emergency ABO-incompatible liver transplant secondary to fulminant hepatic failure: Outcome, role of TPE and review of the literature. *J Clin Apher* 2012;27(6):320-9.
  10. Morioka D, Sekido H, Kubota K, Sugita M, Tanaka K, Togo S, Yamanaka S, Sasaki T, Inayama Y, Shimada H. Antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible liver transplantation remedied by gamma-globulin bolus infusion combined with plasmapheresis. *Transplantation* 2004;78(8):1225-8.
  11. Okada N, Sanada Y, Hirata Y, Yamada N, Wakiya T, Ihara Y, Urahashi T, Miki A, Kaneda Y, Sasanuma H, Fujiwara T, Sakuma Y, Shimizu A, Hyodo M, Yasuda Y, Mizuta K. The impact of rituximab in ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. *Pediatr Transplant* 2015;19(3):279-86.
  12. O'Leary LG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, Knechtle SJ, McDiarmid SV, Shaked A, Terasak PI, Tinckam KJ, Tomlanovich SJ, Wood KJ, Woodle ES, Zachary AA, Klintmalm GB. The Role of Donor-Specific HLA Alloantibodies in Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 779-787
  13. O'Leary LG, Cai J, Freeman R, Banuelos N, Hart B, Johnson M, Jennings LW, Kaneku H, Terasaki PI, Klintmalm GB, Demetris AJ. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts. *Am J Transplant* 2016;16:603-14.
  14. Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Taku I, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata T, Yagi S, Egawa H, Uemoto S. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation* 2012;93(1):99-105.
  15. Soejima Y, Muto J, Matono R, Ninomiya M, Ikeda T, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Shirabe K, Maehara Y. Strategic breakthrough in adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: preliminary results of consecutive seven cases. *Clin Transplant* 2013;27(2):227-31.
  16. Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Kim WJ, Sin MH, Yoon YI, Kang WH, Kim SH, Tak EY. ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under the desensitization protocol with rituximab. *Am J Transplant* 2016;16:157-70.
  17. Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Kang SH, Jung BH, Yoon YI, Kim N. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. *J Hepatol* 2014;61(3):575-82.
  18. Tiwari AK, Pandey P, Aggarwal G, Dara RC, Rawat G, Raina V, Soin AS. Cascade plasmapheresis (CP) as a preconditioning regime in ABO-incompatible live related donor liver transplants (ABO-i-LDLT). *Transplant Res* 2014 Sep 12;3:17.
  19. Troisi R, Noens L, Montalti R, Ricciardi S, Philippé J, Praet M, Conoscitore P, Centra M, de Hemptinne B. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transpl* 2006 Sep;12(9):1412-7.
  20. Yilmaz S, Aydin C, Isik B, Kayaalp C, Yilmaz M, Ara C, Kutlu R, Bayindir Y, Ersan V. ABO-incompatible liver transplantation in acute and acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2013;60(125):1189-93.

## LUNG TRANSPLANTATION

### References

as of September 22, 2015 using PubMed and the MeSH search terms pulmonary/lung transplantation, pulmonary/lung rejection, extracorporeal photopheresis, photopheresis, plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Astor TL, Weill D, Cool C, Teitelbaum I, Schwarz MI, Zamora MR. Pulmonary capillaritis in lung transplant recipients: treatment and effect on allograft function. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2091-2097
2. Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, Weill D, Tuder R, Grover F, Schwarz MI. Pulmonary capillaritis: a possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:415-422
3. Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, Aloush A, Grossman B, Hachem R, Mohanakumar T. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(9):950-6.
4. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2008;86:1625-1627.
5. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolman MR, Park SJ. Hyperacute rejection in single lung transplantation—case report of successful management by means of plasmapheresis and antithymocyte globulin treatment. *Transplantation* 2001;71:649-651
6. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28: 1031-1049.
7. Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series. *Transpl Immunol* 2013;28(1):1-5
8. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 2010;29(4):395-400.
9. Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(4):911-8.
10. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, Nahavandi H, Klepetko W, Knobler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(9):950-7.
11. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, Cenci F, Bottazzo GF, Carsetti R. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005;79:846-850.
12. Magro CM, Deng A, Pope-Harman A, Waldman WJ, Bernard Collins A, Adams PW, Kelsey M, Ross P. Humorally mediated posttransplantation septal capillary injury syndrome as a common form of pulmonary allograft rejection: a hypothesis. *Transplantation* 2002;74(9):1273-80.
13. Meloni F, Cascina A, Miserere S, Perotti C, Vitulo P, Fietta AM. Peripheral CD4(1)CD25(1) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:213-217.

14. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:424–431.
15. Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:96–100.
16. Otani S, Davis AK, Cantwell L, Ivulich S, Pham A, Paraskeva MA, Snell GI, Westall GP. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. *Transpl Immunol* 2014;31(2):75–80.
17. Salerno CT, Park SJ, Kreykes NS, Kulick DM, Savik K, Hertz MI, Bolman RM, III. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1063–1069.
18. Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction. *Ann Pharmacother* 2012;46(1):e2.
19. Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, Arepally GM, Bedoya A, Hartwig MG, Davis RD, Lopes KE, Wegner WE, Chen DF, Palmer SM. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14(4):849–56.
20. Villanueva J, Bhorade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. *Ann Transplant* 2000;5:44–47.

## MALARIA

### References

as of June 5, 2015 using PubMed and the MeSH search terms malaria, falciparum, apheresis, RBC exchange, erythrocytapheresis, red cell exchange, and hyperparasitemia for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. [http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html) (accessed May 19, 2015)
2. [http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria\\_gf\\_proposal\\_dev\\_who\\_policy\\_brief\\_201106.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria_gf_proposal_dev_who_policy_brief_201106.pdf)(accessed May 19, 2015)

### RBC exchange

3. Auer-Hackenberg L, Staudinger T, Bojic A, Locker G, Leitner GC, Graninger W, Winkler S, Ramharter M, Worel N. Automated red blood cell exchange as an adjunctive treatment for severe Plasmodium falciparum malaria at the Vienna General Hospital in Austria: a retrospective cohort study. *Malar J* 2012;11(1):158.
4. Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Tukic L, Radovic M. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transfus Apher Sci* 2006;35(1):25–31.
5. Fraser IP, Cserti CM, Dzik WH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32–2006. A 3-year-old girl with fever after a visit to Africa. *N Engl J Med* 2006;355(16):1715–1722.
6. Molla S, de La Rubia J, Arriaga F, Fernandez MJ, Carpio N, Marty ML. Role of exchange transfusion in patients with severe Falciparum malaria: report of six cases. *Haematologica* 2001;86(2):208–209.
7. Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, van der Werf TS. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: A critical appraisal. *Acta Trop* 2006;98(3):201–206.
8. Siegenthaler N, Giraud R, Bendjelid K. Erythrocytapheresis and sublingual micro-vascular flow in severe malaria. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;46(4):299–304.
9. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis* 2013;57:923–8.

### Manual exchange transfusion

10. Burchard GD, Kroger J, Knobloch J, Hartmann WJ, Eichenlaub D, Moling O, Fleischer K, Van den Ende J, Demey H, Weber R, Pichler H, Francioli P, Luthy R, Nothdurft HD, Wejncke T, Schmutzhard E,

- Kretschmer H, Dietz K. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria: retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without, exchange transfusion. *Trop Med Int Health* 1997;2(8):733–740.
11. Kumar S, Kothari S, Karnad DR. Predicting the reduction of parasitaemia following exchange transfusion in severe Plasmodium falciparum malaria: comparison of two mathematical formulae. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(5):489–492.
12. Kumar S, Karnad DR, Vaingankar J, Thatte UM, Krishnan A, Rege NN. Serum tumour necrosis factor alpha levels in severe malaria: effect of partial exchange transfusion. *Intensive Care Med* 2003;29(10):1857–1858.
13. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, Hill DR, Warrell DA, Bannister BA. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007;54(2):111–121.
14. Looareesuwan S, Phillips RE, Karbwang J, White NJ, Flegg PJ, Warrell DA. Plasmodium falciparum hyperparasitaemia: use of exchange transfusion in seven patients and a review of the literature. *Q J Med* 1990;75(275):471–481.
15. McCaslin RI, Pikis A, Rodriguez WJ. Pediatric Plasmodium falciparum malaria: a ten-year experience from Washington, DC. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(8):709–715.
16. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 1989;321(2):65–70.
17. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev* 2002;16(3):239–250.
18. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;34(9):1192–1198.
19. Salord F, Allaouchiche B, Gaussorgues P, Boibieux A, Sirodot M, Gerard-Boncompain M, Biron F, Peyramond D, Robert D. Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med* 1991;17(8):449–454.
20. Srichaikul T, Leelasiri A, Polvicha P, Mongkonsritragoon W, Prayoonwiwat W, Leelarsupasri S, Puetpol S. Exchange transfusion therapy in severe complicated malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24 Suppl 1:100–105.
21. Van den Ende J, Moorkens G, Van Gompel A, Demey H, Lins R, Maldague P, Pelfrene E, Van den Enden E, Taelman H, Van der Stuyft P, et al. Twelve patients with severe malaria treated with partial exchange transfusion. Comparison between mathematically predicted and observed effect on parasitaemia. *Trop Geogr Med* 1994;46(6):340–345.
22. van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe Plasmodium falciparum malaria in nonimmune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. *Transfusion* 2010;50(4):787–94.

## MULTIPLE SCLEROSIS

### References

as of November 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms multiple sclerosis and plasma exchange or plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441e6.
2. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294–300.
3. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *J Clin Apher* 2014;29(4):211–9.
4. Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immu-

- noadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):167-73.
5. Keegan M, Konig F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366(9485):579-82.
  6. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies--perspectives for immunoadsorption. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):161-5.
  7. Koziolok MJ, Kitz B, Muhlhausen J, Muller GA. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):175-8.
  8. Meca-Lallana JE, Hernandez-Clares R, Leon-Hernandez A, Genoves Alexandre A, Cacho Perez M, Martin-Fernandez JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther* 2013;35(4):474-85.
  9. Morgan SM, Shaz BH, Pavenski K, Meyer EK, Delaney M, Szczepiorkowski ZM. The top clinical trial opportunities in therapeutic apheresis and neurology. *J Clin Apher* 2014;29(6):331-5.
  10. Muhlhausen J, Kitz B, Huppke P, Müller GA, Koziolok MJ. Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atheroscler Suppl* 2015;18:251-6.
  11. Ratcliffe N, Dunbar NM, Adamski J, Couriel D, Edelson R, Kitko CL, et al. National Institutes of Health State of the Science Symposium in Therapeutic Apheresis: scientific opportunities in extracorporeal photopheresis. *Transfus Med Rev* 2015;29(1):62-70.
  12. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143e9.
  13. Weinshenker BG, O'Brian PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878e86.

## MYASTHENIA GRAVIS

### References

as of June 27, 2015 using PubMed and the MeSH search terms myasthenia gravis and plasmapheresis and plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
2. El-Bawab H, Hajjar W, Rafay M, Bamousa A, Kahalil A, Al-Kattan K. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:392-397.
3. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41: 789-96.
4. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD002277.
5. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002275.
6. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study. *Presse Med* 1983;12: 939-42.
7. Kohler W, Bucka C, Klinger R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenia crisis. *J Clin Apher* 2011;26:347-55.
8. Lazaridis K, Evaggelakou P, Benteinidi E, Sideri A, Grapsa E, Tzartos SJ. Specific adsorbents for myasthenia gravis autoantibodies using mutants of the muscle nicotinic acetylcholine receptor extracellular domains. *J Neuroimmunol* 2015; 278:19-25
9. Mandawat A, Kaminski H, Cutter G, Katirji B, Alsheklee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis.

- Ann Neurol* 2010;68:797-805.
10. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25: 967-73.
  11. Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis- a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:1007-1010.
  12. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology* 2013, 175: 408-418
  13. Trikha I, Singh S, Goyal V, Shukla G, Bhasin R, Behari M. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomized trial. *J Neurol* 2007;254:989-95.
  14. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999;99:147-151.
  15. Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247: 510-3.
  16. Zhang L, Liu J, Wang H, Zhao C, Lu J, Xue J, Gu Y, Hao C, Lin S, Lv C. Double filtration plasmapheresis benefits myasthenia gravis patients through an immunomodulatory action. *J Clin Neurosci* 2014;21:1570-1574.

## MYELOMA CAST NEPHROPATHY

### References

as of January 31, 2016, using PubMed and MeSH search terms multiple myeloma, renal disease and apheresis for journals published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Ahmad M. Myeloma cast nephropathy presenting as acute onset bilateral reversible hearing loss. *Int Urol Nephrol* 2007;39(3):963-5.
2. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(11):777-784.
3. Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007;47(3):511-514.
4. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4(6):379-398.
5. El-Achkar TM, Sharfuddin AA, Dominguez J. Approach to acute renal failure with multiple myeloma: role of plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):417-422.
6. Feest TG, Burge PS, Cohen SL. Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmapheresis. *Br Med J* 1976;1(6008):503-504.
7. Goel SK, Granger D, Bellovich K, Marin M, Qu H, El-Ghoroury M. Myelomacastnephropathy: a rare cause of primary renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2011;43(7):2784-8.
8. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apher* 2000;15(1-2):28-52.
9. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int* 2010 Oct;14(4):355-63.
10. Hay SN, Jones HG, Brecher ME. Plasma exchange for rapidly progressive myeloma kidney. Abstract. *J Clin Apher* 2002;17:142.
11. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, Oehrlein K, Kanz L, Häring HU, Weisel KC. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients



- with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol* 2012 May;91(5):729-735.
12. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1129-36.
  13. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150(4):863-869.
  14. Khalafallah AA, Loi SW, Love S, Mohamed M, Mace R, Khalil R, Girgs M, Raj R, Mathew M. Early Application of High Cut-Off Haemodialysis for de-Novo Myeloma Nephropathy is Associated with Long-Term Dialysis-Independency and Renal Recovery. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5(1):e2013007.
  15. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000;65(3):175-181.
  16. Locatelli F, Pozzi C, Pedrini L, Marai P, Di Filippo S, Pontani R, Costanzo R. Steroid pulses and plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980;17:690-694.
  17. Mahmood A, Sodano D, Dash A, Weinstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem with hemodialysis for patients with M-protein disorders. *J Clin Apher* 2006;21(2):100-104.
  18. Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-de Rueda Á, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L, Fuentes-Sánchez L, Martínez-Esteban MD, Díez-de los Ríos MJ, Bailén-García A, González-Molina M, García-González I. Haemodialysis using high cut-off dialysers for treating acute renal failure in multiple myeloma. *Nefrologia* 2012;32(1):35-43.
  19. Misiani R, Tiraboschi G, Mingardi G, Mecca G. Management of myeloma kidney: an anti-light-chain approach. *Am J Kidney Dis* 1987;10(1):28-33.
  20. Misiani R, Remuzzi G, Bertani T, Licini R, Levoni P, Crippa A, Mecca G. Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Am J Med* 1979;66(4):684-688.
  21. Moist L, Nesrallah G, Kortas C, Espirtu E, Ostbye T, Clark WF. Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series. *Am J Nephrol* 1999;19(1):45-50.
  22. Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C, Rigotti A, Zucchelli P. Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int J Artif Organs* 1985;8 Suppl 2:27-30.
  23. Paul M, Walker F, Bear RA. Plasmapheresis therapy in a patient with multiple myeloma. *Can Med Assoc J* 1982;127(10):956.
  24. Pillon L, Sweeting RS, Arora A, Notkin A, Ballard HS, Wiecek RL, Leung N. Approach to acute renal failure in biopsy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis? *Kidney Int* 2008;74(7):956-961.
  25. Raje NS, Steele DJ, Lawrimore TM, Johri AM, Sohani AR. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 29-2011: A 66-year-old woman with cardiac and renal failure. *N Engl J Med* 2011; 22;365(12):1129-38.
  26. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33(6):1175-1180.
  27. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C. Plasma exchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:36-39.

## NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS

### References

as of September 20, 2015 using PubMed and the MeSH search terms nephrogenic systemic fibrosis or nephrogenic fibrosing dermopathy and apheresis, plasmapheresis, plasma exchange, or photopheresis for articles published in the English language. References of the identified articles

were searched for additional cases and trials. This fact sheet includes abstracts in the summary of published reports and considers them in determining the recommendation grade and category.

1. Bardin T, Richette P. Nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:54–58.
2. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003;25: 204–209.
3. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005;152:531–536.
4. Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1095-106.
5. Gremmels JM, Kirk GA. Two patients with abnormal skeletal muscle uptake of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate following liver transplant: nephrogenic fibrosing dermopathy and graft vs host disease. *Clin Nucl Med* 2004;29: 694–697.
6. Hofmann JC, Reynolds SL, Kiproff DD. Nephrogenic fibrosing dermopathy: response to plasma exchange. *J Clin Apher* 2005;20:12–13.
7. Hubbard V, Davenport A, Jarmulowicz M, Rustin M. Scleromyxoidema-like changes in four renal dialysis patients. *Br J Dermatol* 2003;148:563–568.
8. Lauchli S, Zortea-Caffisch C, Nestle FO, Burg G, Kempf W. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2004;208:278–280.
9. Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxoidema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol* 2003;48:55–60.
10. Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, Jain A, Pentland A, Scott G, Bozorgzadeh A. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212–2217.
11. Mathur K, Morris S, Deighan C, Green R, Douglas KW. Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature. *J Clin Apher* 2008;23:144–150.
12. Pesek GD, Tyler L, Theus J, Nakagawa M, Pellowski D, Cottler-Fox M. Extracorporeal photopheresis (ECP), a promising treatment for nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD). *J Clin Apher* 2006;21:13.
13. Poisson JL, Low A, Park YA. The treatment of nephrogenic systemic fibrosis with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2013;28(4):317-20.
14. Richmond H, Zwerner J, Kim Y, Fiorentino D. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis. *Arch Dermatol* 2007;143:1025–1030.
15. Sanford KW, Balogun RA. Extracorporeal photopheresis: clinical use so far. *J Clin Apher*. 2012;27(3):126-31.
16. Schieren G, Wirtz N, Altmeyer P, Rump LC, Weiner SM, Kreuter A. Nephrogenic systemic fibrosis--a rapidly progressive disabling disease with limited therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(5):868-874.
17. Tsagalis G, Psimenou E, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and sirolimus does not seem to benefit nephrogenic systemic fibrosis. *Int J Artif Organs* 2008;31:913–914.
18. Zou Z, MD, Zhang HL, Roditi, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Review of 370 Biopsy-Confirmed Cases. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:1206–1216.

## NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS

### References

as of August 13, 2015 using PubMed and the MeSH search terms neuromyelitis optica, neuromyelitis optica spectrum disorders, and Devic's and myelitis and optic neuritis and plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2008;118:209–217.
2. Awad A, Olaf Stüve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr Neuroparmacol* 2011; 9: 417-428.
3. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2011; 2012:1155-1164.
4. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487–492.
5. Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(9):483.
6. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012;27(3):138-45.
7. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–146.
8. Khatri BO, Kramer J, Dukic M, Palencia M, Verre W. Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica. *J Clin Apher* 2012;27(4):183-92.
9. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:120–138.
10. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, Lozano M, Castella MD, Calabia J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–953.
11. Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, Rodriguez M, Thomsen K, Weigand S, Mandrekar J, Linbo L, Lucchinetti CF. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68(7):870-8.
12. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, Donnio A, Hage R, Richer R, Smadja D, Cabre P. Treatment of Optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130(7):858-862
13. Miyamoto K and Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009; 13(6):505-508.
14. Morgan SM; Zantek ND; Carpenter AF. Therapeutic plasma exchange in neuromyelitis optica: a case series. *J Clin Apheresis* 2014;29(3):171-7.
15. Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, Hasuike Y, Kuragano T, Yoshikawa H, Nonoguchi H, Nakanishi T. Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 478–480
16. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081–1083.
17. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77:2128–2134
18. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314–322
19. Wang KC, Wang SJ, Lee CL, Chen SY, Tsai CP. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011;18(1):43-6.
20. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128–132.
21. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55–66.
22. Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, Nishimura T, Shinde A, Masaki H, Takahashi K, Takagi M, Tanaka K. Anti-Aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26: 381-385.

## N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTIBODY ENCEPHALITIS

### References

as of November 18, 2015 using PubMed and the MeSH search terms *N-Methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis*; *NMDA and plasmapheresis*; *plasma exchange* for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason V, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
2. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR and Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neuro* 2011;110: 63-74.
3. DeSena AD, Greenberg BM, Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis. *Pediatr Neurol* 2014;51(4):542-9.
4. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, King K, Phillips L, Qureshi SS, Greenberg BM, Graves D. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-n-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apher* 2015;30(4):212-6.
5. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
6. Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin JP, Pike M, Pullaperuma S, Siddiqui A, Wassmer E, Waters P, Irani SR, Buckley C, Vincent A, Lim M. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(1):e2.
7. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The rehabilitation of children with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: a case series. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91(5):435-41.
8. Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C, Haubitz M, Hoffmann F, Schmidt S, Klingel R, Kraft A, Neumann-Haefelin T, Topka H, Stich O, Baumgartner A, Fassbender C. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015 ;22(1):203-6.
9. Lazar-Molnar E, Tebo AE. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clin Chim Acta*. 2015;438:90-7.
10. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1338:94-114.
11. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:517-25.
12. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 2011 ;26(6):320-5.
13. Sinmaz N, Amatory M, Merheb V, Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies in movement and psychiatric disorders: updated concepts in detection methods, pathogenicity, and CNS entry. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1351(1):22-38
14. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(5):431-40.
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C,

Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florange N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J.: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(2):157-65.

16. Ziaieian B, Shamsa K. Dazed, confused, and asystolic: possible signs of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Tex Heart Inst J* 2015;42(2):175-7.
17. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, Deiva K, Rogemond V, Mathias E, Picard G, Tardieu M, Antoine JC, Delattre JY, Honnorat J. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015;262(8):1859-66.

## OVERDOSE, ENVENOMATION, AND POISONING

### References

as of November 5, 2015 using PubMed and the MeSH search terms overdose, poisoning, toxicology, mushroom poisoning, envenomation, apheresis, and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Abraham M, Tilzer L, Hoehn KS, Thornton SL. Therapeutic Plasma Exchange for Refractory Hemolysis After Brown Recluse Spider (*Loxosceles reclusa*) Envenomation. *J Med Toxicol* 2015;11(3):364-7
2. Dişel NR, Akpınar AA, Sebe A, Karakoç E, Sürer S, Turhan FT, Matyar S. Therapeutic plasma exchange in poisoning: 8 years' experience of a university hospital. *Am J Emerg Med* 2015;33(10):1391-5.
3. Ho WK, Verner E, Dauer R, Duggan J. ADAMTS-13 activity, microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia following snake bite envenomation. *Pathology* 2010;42(2):200-2.
4. Ibrahim RB, Balogun RA. Medications and therapeutic apheresis procedures: are we doing our best? *J Clin Apher* 2013;28(1):73-7.
5. Ibrahim RB, Balogun RA. Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial* 2012;25(2):176-89.
6. Pahwa N, Bharani R, Jain M, Aargal S, Soni H, Kosta S, et al. Therapeutic plasma exchange: an effective treatment in ethylene dibromide poisoning cases. *J Clin Apher* 2013;28(5):374-7.
7. Pantanowitz L, Andrzejewski C. Plasma exchange therapy for victims of envenomation: is this reasonable? *J Clin Apher* 2006;21(4):215-8.
8. Patel N, Bayliss GP. Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;90:3-11.
9. Sari I, Turkcuer I, Erurker T, Serinken M, Seyit M, Keskin A. Therapeutic plasma exchange in amitriptyline intoxication: case report and review of the literature. *Transfus Apher Sci* 2011;45(2):183-5.
10. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial* 2012;25(2):201-6.
11. Valavi E, Ahmadzadeh A, Amoori P, Daneshgar A. High frequency of acquired ADAMTS13 deficiency after hemolysis in Hemiscorpius Lepturus (scorpion) sting children. *Indian J Pediatr* 2014;81(7):665-9.
12. Wang CF, Nie XJ, Chen GM, Yu ZH, Li Z, Sun ZW, Weng ZF, Yang YY, Chen SL, Zheng SR, Luo YY, Lu YT, Cao HQ, Zhan HX. Early plasma exchange for treating ricin toxicity in children after castor bean ingestion. *J Clin Apher* 2015;30(3):141-6.
13. Yesilbas O, Kihitir HS, Altiti M, Petmezci MT, Balkaya S, Bursal Duramaz B, Ersoy M, Sevketoglu E. Acute severe organophosphate poisoning in a child who was successfully treated with therapeutic plasma exchange, high-volume hemodiafiltration, and lipid infusion. *J Clin Apher* 2015 epub.
14. Yildirim C, Bayraktaroglu Z, Gunay N, Bozkurt S, Kose A, Yilmaz M. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned and snake bite victims: an academic emergency department's experiences. *J Clin Apher* 2006;21(4):219-23.
15. Zengin S, Yilmaz M, Al B, Yildirim C, Yarbil P, Kilic H, et al. Plas-

ma exchange as a complementary approach to snake bite treatment: an academic emergency department's experiences. *Transfus Apher Sci* 2013;49(3):494-8.

## PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES

### References

as of July 27, 2015, using PubMed and the MeSH search terms Paraneoplastic Syndromes and apheresis, and plasmapheresis for journals published in English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Alavi S. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in Children: A Review Article. *Iran J Child Neurol* 2013; 7(3): 6- 14.
2. Anderson NE, Posner JB. Antineuronal autoantibodies in neurologic paraneoplastic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1988; 540:440-441.
3. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38:1391-1398.
4. Armstrong MB, Robertson PL, Castle VP. Delayed, recurrent opsoclonus-myoelonus syndrome responding to plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2005;33:365-367.
5. Broadfoot JR, Archer HA, Coulthard E, Appelman AP, Sutak J, Braybrooke JP, Love S. Paraneoplastic tumefactive demyelination with underlying combined germ cell cancer. *Pract Neurol*. 2015;15(6):451-5.
6. Batchelor TT, Platten M, Hochberg FH. Immunoabsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 1998;40:131-136.
7. Blaes F. Paraneoplasticneurological syndromes--diagnosis and management. *Curr Pharm Des* 2012;18(29):4518-25.
8. Cher LM, Hochberg FH, Teruya J, Nitschke M, Valenzuela RF, Schmahmann JD, Herbert M, Rosas HD, Stowell C. Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoabsorption. *Cancer* 1995;75:1678-1683.
9. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
10. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72.
11. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994;44:2241-2246.
12. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 1997;24:318-328.
13. David YB, Warner E, Levitan M, Sutton DM, Malkin MG, Dalmau JO. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin. A case report. *Cancer* 1996;78:2153-2156.
14. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1159-79.
15. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Vedeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007625.
16. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, GiomettoB, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
17. Graus F, Abos J, Roquer J, Mazzara R, Pereira A. Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1621-1623.
18. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2012;25:795-801.
19. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Rene R, Arbaiza D, Tolosa E. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):536-540.
20. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuro-myotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000;181:38-43.

21. Hoftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic disorders. *Curr Opin Oncol* 2015;27(6):489-95.
22. Kaestner F, Mostert C, Behnken A, Boeckermann I, Ternes F, Diedrich M, Zavorotnyy M, Arolt V, Weckesser M, Rothermundt M. Therapeutic strategies for catatonia in paraneoplastic encephalitis. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:236-240.
23. Landtblom AM, Lindvall B, Ledin T, Berlin G. A case report of plasmapheresis treatment in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and high anti-yo antibody titers. *Ther Apher Dial* 2008;12:82-85.
24. Leyboldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 2014 Mar;175(3):336-48
25. R SS, Mani PJ. Opsoclonus myoclonus syndrome: response to plasmapheresis. *Indian Pediatr* 2004;41:499-502.
26. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Delattre JY, Ramon JM, Dalmau J, Posner JB. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-715.
27. Rickman OB, Parisi JE, Yu Z, Lennon VA, Vernino S. Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1321-1326.
28. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(4):528-38.
29. Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, van Putten W, Hooijkaas H, Vecht C. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *J Neurol* 2002;249:745-753.
30. Sorgun MH, Erdogan S, Bay M, Ayyıldız E, Yüçemen N, Iihan O, Yücesan C. Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: review of 92 cases. *Transfus Apher Sci* 2013;49(2):174-80.
31. Taniguchi Y, Tanji C, Kawai T, Saito H, Marubayashi S, Yorioka N. A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-Tr antibody. *Ther Apher Dial* 2006;10:90-93.
32. Uchuya M, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.
33. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623-625.
34. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004;6:55-62.
35. Weissman DE, Gottschall JL. Complete remission of paraneoplastic sensorimotor neuropathy: a case associated with small cell lung cancer responsive to chemotherapy, plasma exchange, and radiotherapy. *J Clin Apher* 1989;5:3-6.
36. Yiu VW, Kovithavongs T, McGonigle LF, Ferreira P. Plasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:72-74.
- A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76: 294-300.
3. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle & Nerve* 2001; 24(6):778-86.
4. Latov, N. *Nat. Rev. Neurol* 2014;10: 435-446.
5. Lehmann HC, Hoffmann FR, Fuschschoeller A, Meyer zu Horste G, Hetzel R, Hartung HP, Schroeter M, Kieseier BC. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;271(1-2):34-9.
6. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunopathy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; May 16; 5: CD002827.
7. Rajabally UA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1291-1298.
8. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 102-110.
9. Umaphathi T; Hughes RA; Nobile-Orazio E; Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD003217; Cochrane Database of Systematic Reviews. 3:CD003217, 2015.

## PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS; SYDENHAM'S CHOREA

### References

as of August 12, 2015 using PubMed and the MeSH search terms: PANDAS, Sydenham's chorea, neuropsychiatric disorder, obsessive-compulsive disorder, tics, basal ganglia disease, streptococcal infection, plasma exchange, plasmapheresis, for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76(3):294-300.
2. Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA, Pati S. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(11):1145-1150.
3. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005;20(5):424-429.
4. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(7):913-915.
5. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268(15):2069-2073.
6. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections--an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(8):837-840.
7. Khalifa N, von Knorring AL. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Developmental medicine and child neurology* 2003;45(5):315-319.
8. Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015

## PARAPROTEINEMIC DEMYELINATING NEUROPATHIES/CHRONIC ACQUIRED DEMYELINATING POLYNEUROPATHIES

### References

as of September 7, 2015, using PubMed and the MeSH search terms multifocal motor neuropathy, polyneuropathy, anti-MAG, paraproteinemic polyneuropathy, MGUS, and apheresis, plasma exchange, plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Carpo M, Cappellari A, Mora G, Pedotti R, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50(5):1480-2.
2. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant

- Feb;25(1):70-5
9. Lopez Y, Siebeling P, Johnson L, Tenorio G. Therapeutic plasma exchange (TPE) in a patient with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Clin Apher* 2007;22:82.
  10. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(4):356-361.
  11. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354(9185):1153-1158.
  12. Sadhasivam S, Litman RS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections - anesthetic implications and literature review. *Paediatr Anaesth* 2006;16(5):573-577.
  13. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005;57(7):788-792.
  14. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, Levitt SJ, Bates LR, Garvey MA, Swedo SE. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):331-336.
  15. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012, 2:2.
  16. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-271.
  17. Teixeira Jr AL, Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(5):327-330.
  18. van Toorn R, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(4):211-216.
  19. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* 2015;1617:144-54
  20. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry* 2010;15(7):712-26
  5. Roujeau JC, Andre C, Joneau Fabre M, Lauret P, Flechet ML, Kalis B, Revuz J, Touraine R. Plasma exchange in pemphigus. Uncontrolled study of ten patients. *Arch Dermatol* 1983;119(3):215-221.
  6. Ruocco V, Astarita C, Pisani M. Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus. *Dermatologica* 1984;168(5):219-223.
  7. Stanley JR. Pathophysiology and therapy of pemphigus in the 21st century. *J Dermatol* 2001;28(11):645-646.
  8. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(6):1058-1064.
  9. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):122-124.
  10. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198(2):140-144.
  11. Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci Sciences* 2009;1173:203-210.
  12. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006263.
  13. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30(1):84-94.
  14. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2010 May;302(4):241-53.
  15. Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, Anadolu R, Ilhan O. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):353-9.
  16. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1-37
  17. Pfütze M, Eming R, Kneisel A, Kuhlmann U, Hoyer J, Hertl M. Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoabsorption or rituximab. *Dermatology* 2009;218(3):237-245
  18. Luftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoabsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol* 2003;149(3):598-605
  19. Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, Anadolu R, Ilhan O. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):353-359.

## PEMPHIGUS VULGARIS

### References

as of September 22, 2015 using PubMed and the MeSH search terms pemphigus vulgaris and apheresis, plasmapheresis, immunoabsorption, and photopheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154(1):7-20.
2. Auerbach R, Bystryk JC. Plasmapheresis and immunosuppressive therapy. Effect on levels of intercellular antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1979;115(6):728-730.
3. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert [1]D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124(11):1659-1663.
4. Meurer M, Braun-Falco O. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1979;100(2):231-232.

## PERIPHERAL VASCULAR DISEASES

### References

as of August 27, 2015 using PubMed and the MeSH search terms LDL apheresis, plasma exchange or plasmapheresis and peripheral vascular diseases for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Ebihara I, Sato T, Hirayama K, Seki M, Enami T, Kawahara H, Niwayama J, Miyahara T, Shibata M, Maeda N, Kurosawa T, Yamagata K, Sanaka T. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. *Ther Apher Dial* 2007; 11(5):325-330.
2. Kawashima A. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of peripheral arterial disease. *Ther Apher Dial* 2003; 7(4):413-418.
3. Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, Yano M, Matsumoto K, Miyake S, Tominaga Y, Eguchi K, Yano K. Does the production of nitric ox-

- ide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(6):341-9.
4. Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Maesato K, Ohtake T. LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apher* 2003; 18(3): 115-9.
  5. Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apheresis* 2005; 20(4):239-43.
  6. Kojima S, Ogi M, Sugi T, Matsumoto Y, Yoshitomi Y, Kuramochi M. Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1997;1:356-61.
  7. Kojima S, Harada SM, Yamamoto A. Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by dextran-sulfate column. *Ther Apher* 1997;1:309-13.
  8. Kojima S, Ogi M, Yoshitomi Y, Kuramochi M, Ikeda J, Naganawa M, Hatakeyama H. Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* 1997;20:178-83.
  9. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125(12):945-54.
  10. Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K, Iwasaka T. Efficacy of low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2007;27(6):643-8.
  11. Nishimura H, Enokida H, Tsuruta M, Yoshino Y, Yamada Y, Sugita S, Hayashi S, Arata K, Hayami H, Nishiyama K, Nakagawa M. Combination treatment using percutaneous transluminal angioplasty and low-density lipoprotein apheresis in a patient with peripheral arterial disease and a history of chronic hemodialysis. *J Clin Apher* 2013 Aug;28(4):330-4.
  12. Setacci C, de Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Dick F, Davies AH, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovascular Surg* 2011;42 Suppl 2:S43-59.
  13. Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Haku S, Azuma K, Mitsuhashi H, Tamura N, Toya Y, Tokita Y, Kokuho T, Umemura S. Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2013;17(2):185-92.
  14. Tsuchida, H, Shigematsu, H, Ishimaru, S, Iwai, T, Akaba, N, Umezui, S. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. *Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS)*. *Int Angiol* 2006; 25(3):287-92.
  15. Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, Azuma K, Mitsuhashi H, Wakui H, Nakazawa I, Sugano T, Mochida Y, Ebina T, Hirawa N, Toya Y, Uchino K, Umemura S. Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(5):1058-65.
  16. Weiss, N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial* 2012; 25(2): 220-7.
  - A child with Refsum's disease: successful treatment with diet and plasma exchange. *Dev Med Child Neurol* 1989;31(1):92-97.
  2. Gibberd FB, Billimoria JD, Page NG, Retsas S. Heredopathia atactica polyneuritiformis (refsum's disease) treated by diet and plasma-exchange. *Lancet* 1979;1(8116):575-578.
  3. Gibberd FB, Billimoria JD, Goldman JM, Clemens ME, Evans R, Whitelaw MN, Retsas S, Sherratt RM. Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1985;72(1):1-17.
  4. Gibberd FB. Plasma exchange for Refsum's disease. *Transfus Sci* 1993;14(1):23-26.
  5. Gutsche HU, Siegmund JB, Hoppmann I. Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;94(3):190-193.
  6. Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(7):614-617.
  7. Hungerbuhler JP, Meier C, Rousselle L, Quadri P, Bogousslavsky J. Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985;24(3):153-159.
  8. Leppert D, Schanz U, Burger J, Gmur J, Blau N, Waespe W. Long-term plasma exchange in a case of Refsum's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241(2):82-84.
  9. Lou JS, Snyder R, Griggs RC. Refsum's disease: long term treatment preserves sensory nerve action potentials and motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(6):671-672.
  10. Lundberg A, Lilja LG, Lundberg PO, Try K. Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's disease). Experiences of dietary treatment and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1972;8(6):309-324.
  11. Moser HW, Braine H, Pyeritz RE, Ullman D, Murray C, Asbury AK. Therapeutic trial of plasmapheresis in Refsum disease and in Fabry disease. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1980;16(1):491-497.
  12. Pabico RC, Gruebel BJ, McKenna BA, Griggs RC, Hollander J, Nusbacher J, Panner BJ. Renal involvement in Refsum's disease. *Am J Med* 1981;70:1136-1143.
  13. Penovich PE, Hollander J, Nusbacher JA, Griggs RC, MacPherson J. Note on plasma exchange therapy in Refsum's disease. In Kark RAP, Rosenberg RN, Schut LJ, editors. *Advances in Neurology*, vol 21. New York: Raven Press; 1978 p 151-153.
  14. Siegmund JB, Meier H, Hoppmann I, Gutsche HU. Cascade filtration in Refsum's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(1):117-119.
  15. Smeitink JAM, Beemer FA, Espeel M, Donckerwolcke RAMG, Jakobs C, Wanders RJA, Schutgens RBH, Roels F, Duran M, Dorland L, Berger R, Poll-The BT. Bone dysplasia associated with phytanic acid accumulation and deficient plasmalogen synthesis: A peroxisomal entity amenable to plasmapheresis. *J Inher Metab Dis* 1992;15:377-380.
  16. Straube R, Gackler D, Thiele A, Muselmann L, Kingreen H, Klingel R. Membrane differential filtration is safe and effective for the long-term treatment of Refsum syndrome – an update of treatment modalities and pathophysiological cognition. *Transfus Apher Sci* 2003;29:85-91.
  17. van den Brink DM, Wanders RJ. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(15):1752-1765.
  18. Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. *J Clin Apheresis* 1999;14(4):181-184.
  19. Wills AJ, Manning NJ, Reilly MM. Refsum's disease. *Q J Med* 2001;94(8):403-406.
  20. Zolotov D, Wagner S, Kalb K, Bunia J, Heibges A, Klingel R. Long-term strategies for treatment of Refsum's disease using therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2012;27:99-105.

## PHYTANIC ACID STORAGE DISEASE (REFSUM'S DISEASE)

### References

as of September 25, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Refsum's or phytanic acid and apheresis or plasma exchange or plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Dickson N, Mortimer JG, Faed JM, Pollard AC, Styles M, Peart DA.

## POLYCYTHEMIA VERA; ERYTHROCYTOSIS

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms erythrocytosis, polycythemia vera, erythrocytapheresis, apheresis, hyperviscosity, myeloproliferative disorder and myeloproliferative neoplasm for reports

published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Tukic L, Radovic M. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transfus Apher Sci* 2006;35(1):25-31.
- Blaha M, Skorepova M, Masin V, Spasova I, Parakova Z, Maly J, Zak P, Belada D, Turkova A. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorrhol Microcirc* 2002;26(4):273-275.
- Bai J, Zhang L, Hu X, Xue Y, Long F, Zhang B, Yan S. Investigation of the influence of body weight index to the result of therapeutic erythrocytapheresis in patients with polycythemia vera. *Transfus Apher Sci* 2012;S1473-0502(12)00212-1.
- Choe WH, Park BG, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kwon SW. Automated double red-cell phlebotomy for the treatment of erythrocytosis. *J Clin Apher* 2012;27(5):255-9.
- Elliott MA, Tefferi A. Pathogenesis and management of bleeding in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2004;3:344-351.
- Evers D, Kerkhoffs JL, Van Egmond L, Schipperus MR, Wijermans PW. The efficiency of therapeutic erythrocytapheresis compared to phlebotomy: a mathematical tool for predicting response in hereditary hemochromatosis, polycythemia vera, and secondary erythrocytosis. *J Clin Apher* 2014;29(3):133-8.
- Kaboth U, Rumpf KW, Liersch T, Vehmeyer K, Krieter D, Kaboth W. Advantages of isovolemic large-volume erythrocytapheresis as a rapidly effective and long-lasting treatment modality for red blood cell depletion in patients with polycythemia vera. *Ther Apher* 1997;1:131-134.
- Marchioli R, Vannucchi AM, Barbui T. Treatment target in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(16):1556.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloini D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T; CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33.
- McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130(2):174-195.
- Rusak T, Ciborowski M, Uchimiak-Owiczko A, Piszcz J, Radziwon P, Tomasiak M. Evaluation of hemostatic balance in blood from patients with polycythemia vera by means of thromboelastography: The effect of isovolemic erythrocytapheresis. *Platelets* 2012;23(6):455-62.
- Rusak T, Piszcz J, Misztal T, Brańska-Januszewska J, Tomasiak M. Platelet-related fibrinolysis resistance in patients suffering from PV. Impact of clot retraction and isovolemic erythrocytapheresis. *Thromb Res* 2014;134(1):192-8.
- Sonmez M, Saglam F, Karahan SC, Erkut N, Mentese A, Sonmez B, Ucar F, Topbas M, Ovali E. Treatment related changes in antifibrinolytic activity in patients with polycythemia vera. *Hematology* 2010;15(6):391-6.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3):284-93.
- Todorovic M, Balint B, Suvajdzic N, Jevtic M, Pavlovic M, Petrovic M, Krstic M, Popovic V, Ivanovic B, Elezovic I, Milenkovic R, Colovic M. Triple-way therapeutic approach for paraganglioma-dependent erythrocytosis: drugs and surgery plus “multi-manner” apheresis. *Med Oncol* 2008;25(2):148-153.
- Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci* 2000;22(3):183-194.
- Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, D’Ettoris AR, Geremicca W. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and

with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus* 2007;5(1):20-23.

- Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(5):535-542.

## POST TRANSFUSION PURPURA

### References

as of November 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms post transfusion purpura and apheresis for articles published in the English language. References in identified articles were searched for additional cases and trials.

- Abramson N, Eisenberg PD, Aster RH. Post-transfusion purpura: immunologic aspects and therapy. *N Engl J Med* 1974;291(22):1163-6.
- Berney S, Metcalfe P, Wathen NC, Waters AH. Post-transfusion purpura responding to high dose intravenous IgG: further observations on pathogenesis. *Br J Haematol* 1985;61(4):627-32.
- Cunningham CC, Lind SE. Apparent response of refractory post-transfusion purpura to splenectomy. *Am J Hematol* 1989;30(2):112-3.
- Erichson RB, Viles H, Grann V, Zeigler Z. Posttransfusion purpura. Case report with observation on antibody detection and therapy. *Arch Intern Med* 1978;138(6):998-9.
- Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apher* 2000;15(1-2):28-52.
- Laursen B, Morling N, Rosenkvist J, Sørensen H, Thyme S. Post-transfusion purpura treated with plasma exchange by haemonetics cell separator. A case report. *Acta Med Scand* 1978;203(6):539-43.
- Loren AW, Abrams CS. Efficacy of HPA-1a (PIA1)-negative platelets in a patient with post-transfusion purpura. *Am J Hematol* 2004;76(3):258-62.
- McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apher Sci* 2003;28(3):297-305.
- Menis M1, Forshee RA, Anderson SA, McKean S, Gondalia R, Warnock R, Johnson C, Mintz PD, Worrall CM, Kelman JA, Izurieta HS. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. *Transfusion* 2015;55(2):284-95.
- Mueller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1986;64(3):419-24.
- Padhi P, Parihar GS, Stepp J, Kaplan R. Post-transfusion purpura: a rare and life-threatening aetiology of thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
- Roubinian NH, Leavitt AD. Shedding a little light on posttransfusion purpura. *Transfusion* 2015;55(2):232-4.

## PREVENTION OF RHD ALLOIMMUNIZATION AFTER RBC EXPOSURE

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms red cell alloimmunization, red cell exchange, erythrocytapheresis and hand searching for related articles published in the English language.

- Anderson B, Shad AT, Gootenberg JE, Sandler SG. Successful prevention of post-transfusion Rh alloimmunization by intravenous Rho (D) immune globulin (WinRho SD). *Am J Hematol* 1999;60(3):245-7.
- Ayache S, Herman JH. Prevention of D sensitization after mismatched transfusion of blood components: toward optimal use of RhIG. *Transfusion* 2008;48(9):1990-9.
- Bowman HS, Mohn JF, Lambert RM. Prevention of maternal Rh immunization after accidental transfusion of D(Rh0)-positive blood. *Vox Sang* 1972;22(5):385-96.
- Laspina S, O’riordan JM, Lawlor E, Murphy WG. Prevention of post-transfusion RhD immunization using red cell exchange and in-

- travenous anti-D immunoglobulin. *Vox Sang* 2005;89(1):49-51.
5. Nester TA, Rumsey DM, Howell CC, Gilligan DM, Drachman JG, Maier RV, Kyles DM, Matthews DC, Pendergrass TW. Prevention of immunization to D+ red blood cells with red blood cell exchange and intravenous Rh immune globulin. *Transfusion* 2004;44(12):1720-3.
  6. Werch J, Todd C. Resolution by erythrocytapheresis of the exposure of an Rh-negative person to Rh-positive cells: an alternative treatment. *Transfusion* 1993;33(6):530-2.
  7. Werch JB. Prevention of Rh sensitization in the context of trauma: two case reports. *J Clin Apher* 2010;25(2):70-3.

## PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH NATALIZUMAB

### References

as of May 10, 2015 using PubMed and the MeSH search terms , Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Natalizumab, Multiple sclerosis and plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med* 2011;78 Suppl 2:S38-41.
2. Chalkley JJ, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(12):408.
3. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9(4):438-446.
4. Fox R. Advances in the management of PML: Focus on natalizumab. *Cleve Clin J Med* 2011;78 Suppl 2:S33-37.
5. Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, Araujo D, Arbour N, Bar-Or A. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med* 2014; 30;370(5):486-488.
6. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012;27(3):138-145.
7. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and side effects of Natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014; 28(6):41-49.
8. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with Natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012 ;71(7):604-617.
9. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, Lynn F, Jurgensen S, Woodworth J, Goelz S, Duda PW, Panzara MA, Ransohoff RM, Fox RJ. Effect of plasma exchange in accelerating Natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009 ;72(5):402-9.
10. Lindå H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, Martin C. Progressive multifocal leukoencephalopathy after Natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361(11):1081-1087.
11. Mentzer D, Prestel J, Adams O, Gold R, Hartung HP, Hengel H, Kieseier BC, Ludwig WD, Keller-Stanislawski B. Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:927-933.
12. Rossi F, Newsome SD, Viscidi R. Molecular diagnostic tests to predict the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Mol Cell Probes* 2015;29(1):54-62.
13. Subramanyam M, Plavina T, Khatri BO, Fox RJ, Goelz SE. The effect of plasma exchange on serum anti-JC virus antibodies. *Mult Scler* 2013;19(7):912-919.
14. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in Natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011;77(11):1061-1067.
15. Vennegoor A, Rispens T, Van Oosten BW, Wattjes MP, Wondergem

- MJ, Teunissen CE, Van der Kleij D, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Application of serum Natalizumab levels during plasma exchange in MS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2015;21(4):481-4.
16. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, Gold R. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with Natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1075-1080.

## PRURITUS DUE TO HEPATOBIILIARY DISEASES

### References

as of November 11, 2015 using PubMed and the MeSH search terms pruritus and plasma exchange, plasmapheresis or apheresis for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2008;22(5):505-7.
2. Axelsson CG, Hallback DA. Twenty-six years of plasma exchange for symptomatic treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Transfus Apher Sci* 2013;49(3):652-4.
3. Geerdink P, Snel P, van Berge Henegouwen GP, Huybregts A, Tangerman A, Kunst VA, van Tongeren JH. Treatment of intractable pruritus in patients with cholestatic jaundice by plasma exchange and plasmapheresis. *Neth J Med* 1978;21:239-44.
4. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis* 2014;32(5):637-45.
5. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, Amaro R, Rodriguez MJ, Chase V, Jeffers L, Schiff E. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2117-9.
6. Pustl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45:887-91.

## PSORIASIS

### References

as of January 05, 2016 using PubMed and the MeSH search terms psoriasis and plasmapheresis, plasma exchange, extracorporeal photopheresis and apheresis.

### TPE

1. Clemmensen OJ, Andresen R, Andersen E. Plasmapheresis in the treatment of psoriasis. A controlled clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(2):190-192.
2. Dau PC. Resolution of psoriasis during plasmapheresis therapy. *Arch Dermatol*. 1979;115(10):1171Jørstad S, Bergh K, Iversen OJ, Johnsson M, Lysvand H, Fjaertoft H, Widerøe TE, Rødsjø JA, Naess T, Bolsø M, Kvaernes S. Effects of cascade apheresis in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy. *Blood Purif* 1998;16(1):37-42.
3. Liedén G, Skogh M. Plasma exchange and leukapheresis in psoriasis--no effect? *Arch Dermatol Res* 1986;278(6):437-440.
4. Liedén G, Skogh M. Plasma exchange and leukapheresis in psoriasis--no effect? *Arch Dermatol Res* 1986;278(6):437-40.

### Adsorptive cytapheresis

5. Fujisawa T, Murase K, Kanoh H, Takemura M, Ohnishi H, Seishima M. Adsorptive depletion of CD14(+) CD16(+) proinflammatory monocyte phenotype in patients with generalized pustular psoriasis: clinical efficacy and effects on cytokines. *Ther Apher Dial* 2012;16(5):436-444.
6. Fujisawa T, Suzuki S, Mizutani Y, Doi T, Yoshida S, Ogura S, Seishi-



- ma M. Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Generalized Pustular Psoriasis: Therapeutic Outcomes in Three Refractory Patients. *Ther Apher Dial* 2015;19(4):336-341.
7. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:609-17.
  8. Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils. *Ther Apher Dial* 2006 ;10(3):247-256
  9. Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T. Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):242-246.
  10. Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, Kawabata H, Saruwatari H, Kanzaki T. Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):329-32.
  11. Mabuchi T, Manabe Y, Yamaoka H, Ota T, Kato M, Ikoma N, Kusakabe Y, Komaba H, Ozawa A. Case of generalized pustular psoriasis with end-stage renal disease successfully treated with granulocyte monocyte apheresis in combination with hemodialysis. *J Dermatol* 2014;41(6):521-524.
  12. Sakanoue M, Takeda K, Kawai K, Kanekura T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin diseases due to activated neutrophils, psoriasis, and associated arthropathy. *Ther Apher Dial* 2013;17(5):477-483.
  13. Sugiura K, Haruna K, Suga Y, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1835-1836.
  14. Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, Kuwae Y, Ono Y, Okumura K, Negi O, Kon Y, Takeuchi K, Takamori K, Ikeda S, Suga Y. Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2012;16(5):445-448.
  15. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of Old Age-Onset Generalized Pustular Psoriasis with a Deficiency of IL-36RN (DITRA) Treated by Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol* 2015;7(1):29-35.

#### Lymphocytapheresis

16. Gliński W, Barszcz D, Jabłońska S, Zarebska Z, Tigalónowa M, Janczura E. Leukopheresis for treatment of psoriasis: is therapeutical benefit related to reduced activities of neutral proteinases of polymorphonuclear leukocytes? *Arch Dermatol Res*. 1985;278(1):6-12. Li-umbro GM, Centoni PE, Molfettini P, Ceretelli S, Ceccarini M, Bachini L, Pomponi A, Bagnoni G, Vitolo M, Eberle O, Biondi A, Sodini ML. Lymphocytapheresis in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Clin Apher* 2006;21(3):158-164.

#### ECP

17. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci* 2015;52(2):171-182

### RED CELL ALLOIMMUNIZATION IN PREGNANCY

#### References

as of April 26, 2015 using PubMed and the MeSH search terms hemolytic disease of the newborn and red cell alloimmunization and plasma exchange and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Angela E, Robinson E, Tovey LA. Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. *Br J Haematol* 1980;45(4):621-631.

2. Fraser ID, Bothamley JE, Bennett MO, Airth GR. Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1976;1(7949):6-8.
3. Graham-Pole J, Barr W, Willoughby ML. Continuous-flow plasmapheresis in management of severe rhesus disease. *Br Med J* 1977;1(6070):1185-1188.
4. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:843-848.
5. Kirsten GF, Steyn DW, Muller L, Geerts L, Riphagen S, de Beer R, Kriel J, Smith J, Odendaal HJ. The outcome of babies of mothers with severe rhesus incompatibility treated at Tygerberg Hospital, 1980-1993. *S Afr Med J* 1995;85(10 Suppl):1091-1096.
6. Ruma MS, Moise KJ, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, Lubarsky SL. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:138.e1-6.
7. Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 1997;25(1):85-88.

### RENAL TRANSPLANTATION, ABO COMPATIBLE

#### References

as of March 10, 2016 using PubMed and the MeSH search terms antibody mediated rejection, renal transplant, kidney transplant, HLA desensitization, plasmapheresis, and plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant* 2014;28:494-507.
2. Bartel G, Schwaiger E, Bohmkgig GA. Prevention and treatment of alloantibody-mediated transplant rejection. *Transplant Int* 2011; 24: 1142-1155.
3. Becker LE, Süsal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18(4):445-54.
4. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant* 2015;29:118-123
5. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy* 2014;34(7):733-744.
6. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Neph* 2010; 21: 1398-1406.
7. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, Hill GS, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Comparison of combination plasmapheresis/IVIG /Anti-CD20 versus high-dose IVIG in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 1099-1107.
8. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CE, Dagher NN, Singer AL, Zachary AA, Segev DL. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365: 318-326.
9. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016; 374: 940-950.
10. Padmanabham A, Ratner LE, Jhang JS, Duong JK, Markowitz GS, Vasilescu Er, Crew RJ, Schwartz J. Comparative outcome analysis

of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009; 87: 1889-1896.

11. [Ruangkanchanasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S, Namkhanisorn K, Suaywan K, Nimkietkajorn V, Luesutthiviboon L.](#) Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12(4):328-33.
12. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific antibody. *Am J Transplant* 2006; 6: 346-351.
13. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai C-H, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 242-251.

## RENAL TRANSPLANTATION, ABO INCOMPATIBLE

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms ABO incompatible, kidney transplantation, plasma exchange/plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. AuBuchon JP, de Wildt-Eggen J, Dumont LJ; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative; Transfusion Medicine Resource Committee of the College of American Pathologists. Reducing the variation in performance of antibody titrations. *Vox Sang* 2008;95(1):57-65.
2. Bryan CF, Nelson PW, Shield CF, Warady BA, Winkhofer FT, Murrillo D, Wakefield MR. Long-term survival of kidneys transplanted from live A2 donors to O and B recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1181.
3. Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001;71:652-658.
4. Donauer J, Wilpert J, Geyer M, Schwertfeger E, Kirste G, Drognitz O, Walz G, Pisarski P. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. *Xenotransplantation* 2006;13:108-110.
5. Ferrari P, Hughes PD, Cohn SJ, Woodroffe C, Fidler S, D'Orsogna L. ABO-incompatible matching significantly enhances transplant rates in kidney paired donation. *Transplantation* 2013;96(9):821-6.
6. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, Koyama I, Kubota K, Tojimbara T, Nakajima I, Teraoka S. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91: 853-857.
7. Garonzik Wang JM, Montgomery RA, Kucirka LM, Berger JC, Warren DS, Segev DL. Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2041-6.
8. Gaston RS. Addressing minority issues in renal transplantation: Is more equitable access an achievable goal? *Am J Transplant* 2002
9. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, Tuttle-Newhall JE, Dharnidharka VR, Brennan DC, Segev DL. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation* 2014;98(1):54-65
10. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, King KE, Kraus E, Lees LM, Melancon JK, Stewart ZA, Warren DS, Zachary AA, Montgomery RA. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:231-235.
11. Masterson R, Hughes P, Walker RG, Hogan C, Haeusler M, Robertson AR, Millar R, Suh N, Cohn SJ. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant* 2014;14(12):2807-13.

12. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010;10(3):449-57.
13. Nelson, PW, Bryan, CF. When Will Real Benefits for Minority Patients Be Realized With A2->B Transplants? *Transplantation* 2010;89:1310-1.
14. Padmanabhan A, Ratner LE, Jhang JS, Duong JK, Markowitz GS, Vasilescu ER, Crew RJ, Schwartz J. Comparative outcome analysis of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;87:1889-1896.
15. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001;11:325-342.
16. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, Arend L, Racusen L, Montgomery R, Kraus E. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8):1320-7.
17. Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, Peng A, Jordan SC, Pepkowitz SH, Klapper EB. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. *J Clin Apher* 2009;24:155-160.
18. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, King KE. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(5):1247-53.
19. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Tisch DJ, Ness PM, King KE. Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009;49:1248-1254.
20. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145-148.

## SCLERODERMA (SYSTEMIC SCLEROSIS)

### References

as of November 23, 2015, using PubMed and the MeSH search terms scleroderma, systemic sclerosis, progressive systemic sclerosis and apheresis and plasmapheresis and plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M, Pigatto E, De Silvestro G, Punzi L, Doria A. Prognosis of scleroderma-renalcrisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ;27(12):4398-403.
2. Cozzi F, Marson P, Rosada M, De Silvestro G, Bullo A, Punzi L, Todesco S. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci* 2001;25(1):25-31.
3. Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1981;24(9):1128-1136.
4. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R, de Rie MA, Schellekens PT, ten Berge IJ, de Borgie CA, Bos JD. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):915-922.
5. Guillevin L, Amoura Z, Merviel P, Pourrat J, Bussel A, Sobel A, Khuy T, Houssin A, Alcalay D, Stroumza P, et al. Treatment of progressive systemic sclerosis by plasma exchange: long-term results in 40 patients. *Int J Artif Organs* 1990;13(2):125-9.
6. Jacobs MJ, Jörning PJ, Van Rhede van der Kloot EJ, Kitslaar PJ, Lemmens HA, Slaaf DW, Reneman RS. Plasmapheresis in Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a microcirculatory study. *Int J Microcirc Clin Exp* 1991 ;10(1):1-11.
7. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglini P, Reinisch W, Scarisbrick J,

- Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1-37.
8. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH, Braverman I. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5):793-799.
  9. McCune MA, Winkelmann RK, Osmundson PJ, Pineda AA. Plasma exchange: a controlled study of the effect in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Clin Apher* 1983;1(4):206-214.
  10. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154(1):7-20.
  11. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Current Opinion in Rheumatology* 2009;21(6):636-641.
  12. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2012;142(2):150-9.
  13. Papp G, Horvath IF, Gyimesi E, Barath S, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. *Immunol Res* 2016;62:404-11.
  14. Ratcliffe N, Dunbar NM, Adamski J, Couriel D, Edelson R, Kitko CL, Levine JE, Morgan S, Schneiderman J, Sloan S, Wu Y, Szczepiorkowski ZM, Cooling L; for the American Society for Apheresis. *Transfus Med Rev* 2015;29(1):62-70.
  15. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128(3):337-346.
  16. Szekanez Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végyvári A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szűcs G. Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol* 2009;28(3):347-50.
  17. Weiner SR, Kono DH, Osterman HA. Preliminary report on a controlled trial of apheresis in the treatment of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1987;30:S24.
- Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:399-400.
5. Dyer M, Neal MD, Rollins-Raval MA, Raval JS. Simultaneous extracorporeal membrane oxygenation and therapeutic plasma exchange procedures are tolerable in both pediatric and adult patients. *Transfusion* 2014;54(4):1158-65.
  6. Hamishehkar H, Beigmohammadi MT, Abdollahi M, Mousavi S, Ziaie S, Sharifian RA, Davoudi S, Mojtahedzadeh M. Pro-inflammatory cytokine profile of critically ill septic patients following therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2013;48(1):75-8.
  7. Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, Welte T, Hoepfer MM, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiology* 2014;14: 24.
  8. Hanasawa K. Extracorporeal treatment for septic patients: new adsorption technologies and their clinical application. *Ther Apher* 2002;6(4):290-295.
  9. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collyns TA, Davison AM. Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:484-487.
  10. Long EJ, Shann F, Pearson G, Buckley D, Butt W. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit Care Resusc* 2013, 15:198-204.
  11. McMaster P, Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(1):2-7.
  12. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, Orr RA, Janosky J, Carcillo JA. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Critical care medicine* 2008;36(10):2878-2887.
  13. Patel P, Bangalore VG, Cantwell WS, Troclair S, Scott KL, Conrad S. Fulminant meningococcal sepsis: localized outbreak of three patients treated with therapeutic plasma exchange by membrane filtration. *Blood Purif* 2010;30:108-110.
  14. Qu L, Kiss JE, Dargo G, Carcillo JA. Outcomes of previously healthy pediatric patients with fulminant sepsis-induced multisystem organ failure receiving therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2011;26:208-213.
  15. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. *Plasmfiltration in Sepsis Study Group. Critical care medicine* 1999;27(10):2096-2104.
  16. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, Rock G, Turgeon AF, Cook DJ, Houston DS, Zarychanski R. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(6):699.
  17. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26(5):532.
  18. Stegmayr BG. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Ther Apher* 2001;5(2):123-127.
  19. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydval A, Vikersfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003;31(6):1730-1736.
  20. Sevketoglu E, Yildizdas D, Horoz OO, Kihitir HS, Kendirli T, Bayraktar S, Carcillo JA. Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(8):e354-9.
  21. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(9):2209-20.

## SEPSIS WITH MULTIORGAN FAILURE

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms plasma exchange or plasmapheresis and sepsis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional publications.

1. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28(10):1434-1439.
2. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D, Kevy SV. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995;10:171-177.
3. Demirkol D, Yildizdas D, Bayraktar B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, Dursun O, Erkek N, Gedik H, Citak A, Kesici S, Karabucuoglu M, Carcillo JA; Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary HLH/sepsis/MODS/MAS: what is the treatment? *Crit Care* 2012;16(2):R52.
4. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, Cannon JG, Dinarello CA.

## SICKLE CELL DISEASE, ACUTE

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms sickle cell disease, red blood cell exchange transfusion, and erythrocytapheresis for articles published in the English language. References of identified articles were searched for additional cases and trials.

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
- Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer* 2005;45:184–190.
- Ballas SK, Lyon D. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apher* 2016;31:5–10.
- Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odièvre MH, Lesprit E, Bernaudin F, Grimaud M, Guittou C, Quinet B, Dangiolo S, de Montalembert M. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Br J Haematol* 2012;156(5):643–8.
- US Department of Health and Human Services. Evidence Based Management of Sickle Cell Disease, Expert Panel Report, 2014. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines> (accessed March 24, 2016).
- Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002;6:24–31.
- Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, Fallon R, Chu JY, Wang W, Casella JF, Resar L, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Smith-Whitley K, Mahoney D, Woods G, Watanabe M, DeBaun MR. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710–712.
- Kalff A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol* 2011;154(5):656–9.
- Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985;7(3):298–301.
- Salamah MM, Mallouh AA, Hamdan JA. Acute splenic sequestration crises in Saudi children with sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr* 1989;9(2):115–7.
- Shao SH, Orringer EP. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol* 1995;90(11):2048–50.
- Stéphan JL, Merpit-Gonon E, Richard O, Raynaud-Ravni C, Freycon F. Fulminant liver failure in a 12-year-old girl with sickle cell anaemia: favourable outcome after exchange transfusions. *Eur J Pediatr* 1995;154(6):469–71.
- Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863–868.
- Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatric Blood Cancer* 2009;53:1060–1063.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855–1865.
- Santos B, Portugal R, Nogueira C, Loureiro M. Hyperhemolysis syndrome in patients with sickle cell anemia: report of three cases. *Transfusion* 2015; 55:1394–8.
- Saylors RL, Watkins B, Saccente S, Tang X. Comparison of automated red cell exchange transfusion and simple transfusion for the treatment of children with sickle cell disease acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(12):1952–6.
- Yeral M, Boga C, Oguzkurt L, Asma S, Kasar M, Kozaoglu I.

Short-term central venous catheter complications in patients with sickle cell disease who undergo apheresis. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37(2):97–101.

## SICKLE CELL DISEASE, NON-ACUTE

### References

as of October 4, 2015 using PubMed and the MeSH search terms sickle cell disease, red blood cell exchange transfusion, and erythrocytapheresis for articles published in the English language. References of identified articles were searched for additional cases and trials.

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
- Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer* 2005;45:184–190.
- Al-Samak ZM, Al-Falaki MM, Pasha AA. Assessment of perioperative transfusion therapy and complications in sickle cell disease patients undergoing surgery. *Middle East J Anesthesiol* 2008;19:983.
- Bavle A, Raj A, Kong M, Bertolone S. Impact of long-term erythrocytapheresis on growth and peak height velocity of children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):2024–30.
- US Department of Health and Human Services. Evidence Based Management of Sickle Cell Disease, Expert Panel Report, 2014. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines> (accessed March 24, 2016).
- Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood* 2013;122(6):1062–71.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, Meier ER, Howard TH, Majumdar S, Inusa BP, Telfer PT, Kirby-Allen M, McCavit TL, Kamdem A, Airewele G, Woods GM, Berman B, Panepinto JA, Fuh BR, Kwiatkowski JL, King AA, Fixler JM, Rhodes MM, Thompson AA, Heiny ME, Redding-Lallinger RC, Kirkham FJ, Dixon N, Gonzalez CE, Kalinyak KA, Quinn CT, Strouse JJ, Miller JP, Lehmann H, Kraut MA, Ball WS Jr, Hirtz D, Casella JF. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014; 371(8):699–710.
- Duclos C, Merlin E, Paillard C, Thuret I, Demeocq F, Michel G, Kanold J. Long-term red blood cell exchange in children with sickle cell disease: manual or automatic? *Transfus Apher Sci* 2013;48(2):219–22.
- Haber Kern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, Abboud MR, Koshy M, Idowu O, Vichinsky EP. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood* 1997;89(5):1533–42.
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, Purohit S, Rees DC, Tillyer L, Walker I, Fijnvandraat K, Kirby-Allen M, Spackman E, Davies SC, Williamson LM. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013.
- Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, Fallon R, Chu JY, Wang W, Casella JF, Resar L, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Smith-Whitley K, Mahoney D, Woods G, Watanabe M, DeBaun MR. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710–712.
- Kalff A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol* 2011;154(5):656–9.

13. Kuo KH, Ward R, Kaya B, Howard J, Telfer P. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. *Br J Haematol* 2015 epub.
14. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KH, Ward R, Shah PS, Murphy K. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015 Aug 24.
15. McKinney CM, Siringo F, Olson JL, Capocelli KE, Ambruso DR, Nuss R. Red cell exchange transfusion halts progressive proliferative sickle cell retinopathy in a teenaged patient with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(4):721-3.
16. Michot JM, Driss F, Guittton C, Moh Klaren J, Lefebvre F, Chamillard X, Gallon P, Fourn E, Pela AM, Tertian G, Le Bras P, Chantalat-Auger C, Delfraissy JF, Goujard C, Lambotte O. Immunohematologic tolerance of chronic transfusion exchanges with erythrocytapheresis in sickle cell disease. *Transfusion* 2015;55(2):357-63.
17. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785-9.
18. Shrestha A, Jawa Z, Koch KL, Rankin AB, Xiang Q, Padmanabhan A, Karafin MS, Field JJ. Use of a dual lumen port for automated red cell exchange in adults with sickle cell disease. *J Clin Apher* 2015 epub.
19. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:83–97.
20. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863–868.
21. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, Earles AN, Eckman J, Koshy M, Black DM. The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol* 1999; 62(3):129-38.
22. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *New Eng J Med*. 1995;333:206 -213
23. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, Iyer RV, Miller ST, Rogers ZR, Scott JP, Waclawiw M, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *PediatrBlood Cancer* 2011 Dec 1;57(6):1011-7
24. Yousafzai SM, Ugurlucan M, Al Radhwan OA, Al Otaibi AL, Canver CC. Open heart surgery in patients with sickle cell hemoglobinopathy. *Circulation* 2010; 121(1):14-9.
25. Tsitsikas DA, Seligman H, Sirigreddy B, Odeh L, Nzouakou R, Amos RJ. Regular automated red cell exchange transfusion in the management of pulmonaryhypertension in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2014;167(5):707-10.
3. Ciccoto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff person syndrome. *Neurol Clin* 2013;31(1):319-28.
4. Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J, Pittock SJ, Jones HR Jr, Renaud DL, Harper CM Jr, Matsumoto JY, McKeon A. Childhood onset of stiff-man syndrome. *JAMA Neurol* 2013;70(12):1531-6.
5. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lufti B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-1876.
6. De la Casa-Fages B, Anaya F, Gabriel-Ortemberg M, Grandas F. Treatment of stiff-person syndrome with chronic plasmapheresis. *Mov Disord* 2013;28(3):396-7.
7. Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, Schmitt SE, Sachais BS. Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: Quantification of the antibody response. *J Clin Apher* 2015; 30:8–14.
8. Katoh N, Matsuda M, Ishii W, Morita H, Ikeda S. Successful Treatment with Rituximab in a Patient with Stiff-Person Syndrome Complicated by Dysthyroid Ophthalmopathy. *Intern Med* 2010;49(3): 237-41.
9. McEvoy KM. Stiff-man syndrome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:300–304.
10. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: Clinical course, treatments and outcomes. *Arch Neurol* 2012;69:230-238.
11. Pagano MB, Murinson BB, Tobian AA, King KE. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of stiff-person syndrome. *Transfusion* 2014;54(7):1851-6.
12. Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012;45:623-634.
13. Toro C, Jacobowitz DM, Hallett M. Stiff-man syndrome. *Semin Neurol* 1994;14:54–58.
14. Wessig C, Klein R, Schneider MF, Toyka KV, Naumann M, Sommer C. Neuropathology and binding studies in anti-amphophysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003;61:195-198.

## SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS

### References

as of September 23, 2015 using PubMed and the MeSH search terms apheresis and hearing loss, suddenfor articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Alpa M, Bucolo S, Beatrice F, Giachino O, Roccatello D. Apheresis as a rescue therapy in a severe case of sudden hearing loss. *In J Artif Organs* 2011;34:589-592.
2. Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, Lehn-Stefan A, Braun N, Burkart F, Plontke S, Klingel R, Haring HU. Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. *Ther Apher Dial* 2005;9:385-390.
3. Berger T, Kaiser T, Scholz M, Bachmann A, Ceglarek U, Hesse G, Hagemeyer B, Stumvoll M, Thiery J, Dietz A. Fibrinogen is not a prognostic factor for response to HELP-apheresis in sudden-sensorineural hearing loss (SSHL). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(12):3693-703.
4. Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2010;120:800-807.
5. Canis M, Heigl F, Suckfuell M. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7:36-40
6. Chang IJ, Kang CJ, Yueh CY, Fang KH, Yeh RM, Tsai YT. The relationship between serum lipids and sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0121025.
7. Chau JK, Cho JJ, Fritz DK. Evidence-based practice: management of adult sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*

## STIFF-PERSON SYNDROME

### References

as of March 12, 2015 using PubMed and the MeSH search terms stiff-person syndrome or stiff-man syndrome and pheresis, apheresis, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange, or plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff-man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:633–640.
2. Brashear HR, Phillips LH II. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991;41:1588–1592.

- 2012;45(5):941-58.
8. Finger RP, Gostian AO. Apheresis for idiopathic sudden hearing loss: Reviewing the evidence. *J Clin Apheresis* 2006;21:241-245.
  9. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Marinelli C, Macri GF, De Vincentiis M. Sudden sensorineural hearing loss: An autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2011;10:756-761.
  10. Heigl F, Hettich R, Suckfuell M, Luebbbers CW, Osterkorn D, Osterkorn K, Canis M. Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study of 217 patients. *Atherosclerosis* 2009;10:95-101.
  11. Klingel R, Heibges A, Uygun-Kiehne S, Fassbender C, Mosges R. Rheopheresis for sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis* 2009;10:102-106.
  12. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: Long-term follow-up. *Am J Otol* 1997;18:572-576.
  13. Mosges R, Koberlein J, Erdtracht B, Klingel R. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss: Comparison of different therapies using the Medical Outcome Short Form (36) Health Survey questionnaire. *Otol Neuro* 2008;29:769-775.
  14. Mosges R, Koberlein J, Heibges A, Erdtracht B, Klingel R, Lehman W. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:943-953.
  15. Ramunni A, Quaranta N, Saliani MT, Fallacara A, Ria R, Ranieri G. Does a reduction of adhesion molecules by LDL-apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Ther Apher Dial* 2006;10:282-286.
  16. Suckfull M. Heparin-induced extracorporeal low density lipoprotein precipitation apheresis: A new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss. *Ther Apheresis* 2001;5:377-383.
  17. Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2002;360:1811-1817.
  18. Suckfull M, Wimmer C, Jager B, Schorn K, Thiery J. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing loss in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:59-61.
  19. Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2002;23:309-311.
  20. Suckfull M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999;119:763-766.
  21. Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, Jacob P, Schmitz G, Strutz J. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apheresis* 2004;19:71-78.
  22. Uygun-Kiehne S, Straube R, Helbges A, Klingel R, Davids H. Rheopherese bei rezidivierendem Horsturz: therapieoption fur Patienten nach erfolgloser Infusionstherapie. *HNO* 2010;58:445-451.
  5. Claridge S, Das P, Dorling A, Robson MG. Plasmapheresis as rescue therapy for systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Rep*. 2011 Mar 15;2011. pii: bcr0220113893. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3893. Erratum in: *BMJ Case Rep*. 2012;2012. doi:10.1136/bcr.02.2011.3893.corr1. Robson, Michael [corrected to Robson, Michael G].
  6. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *Journal of clinical apheresis* 2002;17(2):72-77.
  7. Gaubitz M, Schneider KM. Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial* 2003;7(2):183-188.
  8. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, Schneider M. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998;11(5):495-501.
  9. Hanly JG, Hong C, Zayed E, Jones JV, Jones E. Immunomodulating effects of synchronised plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4(6):457-463. Soerensen H, Schneidewind-Mueller JM, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T, Ramlow W. Pilot clinical study of Adacolumn cytappheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006;26(5):409-415.
  10. Hershko AY, Scheiman-Elazari A, Aamar S, Naparstek Y. Extracorporeal immunoabsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study. *Immunol Res* 2013;56(2-3):376-81.
  11. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016 ;15(1):38-49.
  12. Lewis EJ. Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *J Clin Apher* 1992;7(3):153.
  13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *The Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 1992;326(21):1373-1379.
  14. Loo CY, Said M, Mohd R, Abdul Gafor AH, Saidin R, Halim NA, Chua MK, Kong NC. Immunoabsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci* 2010; 43: 335-340.
  15. Marmont du Haut Champ AM. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunology* 2012;2012:380391.
  16. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003;7(2):173-182.
  17. Richter HI, Krutmann J, Goerz G. [Extracorporeal photopheresis in therapy-refractory disseminated discoid lupus erythematosus]. *Hautarzt* 1998;49(6):487-491.
  18. Schroeder JO, Euler HH. Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1989;260:203-213.
  19. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, Derfler K, Biesenbach P. Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):618-26.
  20. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, Euler HH. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998;13(4):163-166.
  21. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE, Steinberg AD, Decker JL. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;1(8314-5):17-22.
  22. Zhang L, Bertucci AM, Ramsey-Goldman R, Burt RK, Datta SK. Regulatory T cell (treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation, and tgf-b-producing cd8+ treg cells are associated with immunological remission of lupus. *J Immunology* 2009; 183: 6346-6358.

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

### References

as of January 20, 2016 using PubMed and the MeSH search terms systemic lupus erythematosus, plasmapheresis, apheresis, and photopheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(5):859-878.
2. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artificial Organs* 2000;24(11):852-856.
3. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther* 2012; 34(5): 1006-1022.
4. Canas C, Tobon GJ, Granados M, Fernandez L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):1947-1949.

## THROMBOCYTOSIS

### References

as of September 23 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms thrombocytosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, plateletapheresis, thrombocytapheresis, apheresis, myeloproliferative disorder, myeloproliferative neoplasm for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, Buck G, Wheatley K, Kiladjian JJ, Forsyth C, Harrison CN, Green AR. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120:1409–1411.
- Das SS, Bose S, Chatterjee S, Parida AK, Pradhan SK. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e5–e6.
- Das SS, Bhattacharya S, Sen S. Managing uncontrolled postsplenectomy reactive thrombocytosis in idiopathic thrombocytopenic purpura: role of thrombocytapheresis. *Transfus Apher Sci* 2013;49:171–173.
- Deadmond MA, Smith-Gagen JA. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973–2011. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:2131–8.
- Goyal J, Reddy VV, Marques MB. Acquired von Willebrand's disease in myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Haemophilia* 2013;19:e256–e257.
- Harrison CN, Garcia NC. Management of MPN beyond JAK2. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014:348–354.
- Marques MB, Singh N, Reddy VV. Out with the bad and in with the good; red cell exchange, white cell reduction, and platelet reduction. *J Clin Apher* 2014;29:220–227.
- Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006;107:361–370.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *The New Eng J Med* 2013;369:2391–2405.
- Negi G, Talekar MS, Verma SK, Rehmani B, Gupta V, Agarwal A, Harsh M. Therapeutic platelet reduction: Use in postsplenectomy thrombocytosis. *Asian J Transfus Sci* 2015;9:85–86.
- Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, Elena C, Finazzi G, Vianelli N, Polverelli N, Ruggeri M, Vannucchi AM, Antonioli E, Lussana F, Tieghi A, Iurlo A, Elli E, Ruella M, Fabris F, Cazzola M, Barbui T. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89:306–309.
- Raval JS, Redner RL, Kiss JE. Plateletapheresis for postsplenectomy rebound thrombocytosis in a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura on romiplostim. *J Clin Apher* 2013;28:321–324.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015;90:162–173.
- Tefferi A, Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1283–1293.
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastra B. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:141–147.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, COAGULATION MEDIATED

### References

as of October 3, 2015 using PubMed and the MeSH search terms thrombotic microangiopathy, atypical HUS, specific references hand selected from other bibliographies (*DGKE, THBD, PLG*).

- Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(1):55–64.
- Caroti L, Di Maria L, Carta P, Moscarelli L, Cirami C, Minetti EE. Posttransplant outcome of atypical haemolytic uraemic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation: a case without recurrence. *Clin Kidney J* 2015;8(3):329–31.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(4):345–57.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371(7):654–66.
- Lee JW. Early infantile onset of atypical hemolytic-uremic syndrome is caused by recessive mutations in DGKE. *Clin Genet* 2013;84(4):342–3.
- Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nürnberg G, Altmüller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nürnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45(5):531–6.
- Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soyilemezoglu O, Gonul II, Taskiran EZ, Ibsirlioglu T, Korkmaz E, Bilginer Y, Duzova A, Ozen S, Topaloglu R, Besbas N, Ashraf S, Du Y, Liang C, Chen P, Lu D, Vадnagara K, Arbuckle S, Lewis D, Wakeland B, Quigg RJ, Ransom RF, Wakeland EK, Topham MK, Bazan NG, Mohan C, Hildebrandt F, Bakalloglu A, Huang CL, Attanasio M. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):377–84.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844–59.
- Quaggin SE. DGKE and atypical HUS. *Nat Genet* 2013;45(5):475–6.
- Sinibaldi S, Guzzo I, Piras R, Bresin E, Emma F, Dello Strologo L. Post-transplant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation. *Pediatr Transplant* 2013;17(8):E177–81.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, COMPLEMENT MEDIATED

- Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2014; 123(16):2478–84.
- Dorresteijn EM, van de Kar NC, Cransberg K. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol* 2012;22:1193–1195.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New Engl J Med* 2013; 368(23):2169–81.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60–66.
- Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1488–1494.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676–1687.

7. Saland J, Ruggenenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:940-949.
8. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial* 2012; 25:119-131.
9. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmona M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A, Indian HUS Registry. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney International* 2014; 85(5):1151-60.
10. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(8):866-73.
11. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Baachi V. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology* 2012; 8:643-657.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, DRUG-ASSOCIATED

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms thrombotic microangiopathy or hemolytic uremic syndrome or thrombotic thrombocytopenic purpura and plasmapheresis or plasma exchange and the respective drug: gemcitabine, quinine, cyclosporine, tacrolimus, ticlopidine, clopidogrel, thienopyridine, sirolimus, bevacizumab for reports published in the English language.

1. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125:616-618.
2. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Qureshi ZP, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin RJ, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol* 2013;161:896-898.
3. Bennett CL, Kim B, Zakariya A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, McKoy JM, Tevar AD, Cursio JF, Yarnold PR, Kwaan HC, De Masi D, Sarode R, Raife TJ, Kiss JE, Raisch DW, Davidson C, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1138-1143.
4. Bharthuar A, Egloff L, Becker J, George M, Lohr JW, Deeb G, Iyer RV. Rituximab-based therapy for gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:177-181.
5. Bougie DW, Peterson J, Rasmussen M, Aster RH. Mechanism of quinine-dependent monoclonal antibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa. *Blood* 2015;126:2146-2152.
6. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson G, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-1136.
7. García-Martín P, Alarcón-Payer C, López-Fernández E, Moratalla L, Romero A, Sainz J, Ríos R, Jurado M. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy in patients treated with sirolimus and cyclosporine as salvage therapy for graft-versus-host disease. *Ann Pharmacother* 2015;49:986-994.
8. Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: a report of 29

- cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009; 71: 130-139.
9. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apher* 2009;24:209-214.
10. Gourley BL, Mesa H, Gupta P. Rapid and complete resolution of chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS) with rituximab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65:1001-1004.
11. Held-Warmkessel J. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Oncol Nurs Forum* 2014;41:551-553.
12. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, McKoy JM, Barnato SE, Winters JL, Cursio JF, Weiss I, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y, Zheng XL, Chen H, Chen F, Armstrong JM, Raisch DW, Bennett CL. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012;38:845-853.
13. Kreuter J, Winters JL. Drug-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:839-844.
14. Park YA, Hay SN, King KE, Matevosyan K, Poisson J, Powers A, Sarode R, Shaz B, Brecher ME. Is it quinine TTP/HUS or quinine TMA? ADAMTS 13 levels and implications for therapy. *J Clin Apher* 2009;24:115-119.
15. Pelle G, Shweke N, Van Huyen J-P, Tricot L, Hesselaine S, Fremeaux-Bacchi V, Hiesse C, Delahousse M. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2011;57:756-759.
16. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am J Hematol* 2015;90:406-410.
17. Richmond JI, Gilbar P, Abro E. *Intern Med J*. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. 2013;43:1240-1242.
18. Wang L, Gu Z, Zhai R, Li D, Zhao S, Luo L, Zhao X, Wei H, Pang Z, Wang L, Liu D, Wang Q, Gao C. The efficacy and safety of sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2015 Apr 9.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ASSOCIATED

### References

as of September 21, 2015 using PubMed and the MeSH search terms thrombotic microangiopathy, stem cell transplantation, transplantation-associated TMA, transplant-associated microangiopathy for reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, et al. Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1683-9.
2. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40(8):709-719.
3. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Park CW. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90:918-926.
4. Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim Y, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC. Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(9):813-820.



5. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in hematopoietic stem-cell transplantation. *Drugs* 2009;69(2):183-198.
6. Christidou F, Athanasiadou A, Kalogiannidis P, Natse T, Bamichas G, Salum R, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Fassas A, Sombolos K. Therapeutic plasma exchange in patients with grade 2-3 hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. *Ther Apher Dial* 2003;7(2):259-262.
7. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(11):709-715.
8. Elliott MA, Nichols WL, Jr, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Micallef IN, Tefferi A, Litzow M. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clinic proceedings* 2003;78(4):421-430.
9. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004;44(2):294-304.
10. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Seminars in Hematology* 2004;41(1):60-67.
11. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2012;16:E39-42.
12. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, Myers K, Grimley M, Bleesing J, El-Bietar J, Wallace G, Chima RS, Paff Z, Laskin BL. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124(4):645-53.
13. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:518-25.
14. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion* 2013;53:661-7.
15. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, Davies SM, Pluthero FG, Lu L, Laskin BL. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013;122:2003-7.
16. Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Durrant S. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(4):699-704.
17. Kennedy GA, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Kearey N, Durrant S. Posttransplant thrombotic microangiopathy: sensitivity of proposed new diagnostic criteria. *Transfusion* 2009;49(9):1884-1889.
18. Kim SS, Patel M, Yum K, Keyzner A. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion*. 2015 ;55(2):452-8.
19. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, Yin HJ, Luo G, Khoury JC, Davies SM, Jodele S. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 2013;96:217-23.
20. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118(6):1452-1462.
21. Oran B, Donato M, Aleman A, Hosing C, Korbling M, Detry MA, Wei C, Anderlini P, Popat U, Shpall E, Giralt S, Champlin RE. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):469-477.
22. Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Successful use of eculizumab in a patient with posttransplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* 2013;161:279-80.
23. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lammle B, Moake JL, Richardson P, Socie G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92(1):95-100.
24. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008;85(1):22-28.
25. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe AD, Alessandrino P, Longoni D, Locatelli F, Sangalli H, Rovelli A. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82(5):638-644.
26. Uesawa M, Muroi K, Ozawa K. Plasmapheresis-refractory transplantation-associated thrombotic microangiopathy successfully treated with pravastatin and limaprost alfadex. *Ther Apher Dial* 2013;17:462-3.
27. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *BMT* 2010;45:689-693.
28. Worel N, Greinix HT, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Rosenmayr A, Hocker P, Kalhs P. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 2007;36(3):297-304.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, SHIGA TOXIN MEDIATED

### References

as of September 1, 2015 using PubMed and the MeSH search terms STEC, HUS, D+HUS, pHUS, plasmapheresis, and plasma exchange for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011;378:1089-1093.
2. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, et al. Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:565-572.
3. Garg AX, Suri RS, Barrowman N. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290:1360-1370.
4. Greinacher A, Friessecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BMW, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O 104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet* 2011;378:1166-1173.
5. Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:525-39.
6. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med*. 2012;41:e115-35.
7. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbach M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, M€unte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W,

- Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Visedyck M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Bünning J, Schiffer M, Kuehbach T; EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4565.
8. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat- mMichel G, Pietremont C, Champoin G, Ulinski T, Deschenes G. Acute neurological involvement in diarrhea associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218–1228.
  9. Petras ML, Dunbar NM, Fuiliano JJ, Braga MS, Chobanian MC, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Clin Apher* 2012;27:212–214.
  10. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:203-208.
  11. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:658–669.
  12. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS, and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:622–33.
  13. Würzner R, Riedl M, Rosales A, Orth-Höller D. Treatment of enterohaemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome (eHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014;40:508-16.

## THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

### References

as of September 21, 2015 using PubMed and the MeSH search terms thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, plasmapheresis, apheresis and rituximab reports published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1998;13(3):133-141.
2. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325(6):398-403.
3. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007;17(1):17-35.
4. Cataland SR; Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Reviews* 2014; 28(2):67-74.
5. CatalandSR, YangS, WuHM. The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*2012;157:501-503.
6. Chaturvedi S; Carcioppolo D; Zhang L; Mccrae KR. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Amer J Hematol* 2013. 88(7):560-5.
7. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208.
8. Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1703-1710.
9. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzing M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*2012;40:104-111.
10. Lester WA, Williams MD, Allford SL, Enayat MS, Machin SJ. Successful treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura using the intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y. *Br J Haematol* 2002;119(1):176-179.
11. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintock JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD, Ginsburg D, Tsai HM. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413(6855):488-494.
12. Liu C, Kallogieri D, Dymis N, Grossman BJ. Platelet recovery rate during plasma exchange predicts early and late responses in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2013; 53(5):1096-107.
13. Mariotte E, Blet A, Galicier L, Darmon M, Parquet N, Lengline E, Boutboul D, Canet E, Traineau R, Schlemmer B, Veyradier A, Azoulay E. Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2013; 39(7):1272-81.
14. O'Brien KL; Price TH; Howell C; Delaney M. The use of 50% albumin/plasma replacement fluid in therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 2013; 28(6):416-21.
15. Park YA, Waldrum MR, Marques MB. Platelet count and prothrombin time help distinguish thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome from disseminated intravascular coagulation in adults. *Am J Clin Pathol* 2010;133:460-465
16. Raval JS, Mazepa MA, Brecher ME, Park YA. How we approach an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura patient. *Transfusion* 2014; 54(10):2375-82.
17. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(6):393-397.
18. Sarode R; Bandarenko N; Brecher ME; Kiss JE; Marques MB; Szczepiorkowski ZM; Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 2014; 29(3):148-67, 2014.
19. Scully M, Hunt B S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.
20. ScullyM, McDonaldV, CavenaghJ, Hunt B, Longair I, Cohen H, Machin S.A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*2011;118:1746-1753.
21. Shah N; Rutherford C; Matevosyan K; Shen YM; Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163(4):514-9.
22. Stefanello B, De Paula EV, Andrade Orsi F, Comenalli Marques JF Jr, Gasparotto Roveri E, Pereira Colella M, Castro Ozelo M, Maria Annichino-Bizzacchi J, Addas-Carvalho M. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single center retrospective evaluation. *J Clin Apher* 2014; 29(6):311-5.
23. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*

- 1998;339(22):1585-1594.
24. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; Oct;34(3):347-59.
  25. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2014; 40(8):866-73.
  26. Westwood JP, Webster H, Guckin SM, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013, Vol.11(3), pp.481-90.
  27. Wu N; Liu J; Yang S; Kellett Et; Cataland Sr; Li H; Wu HM. Diagnostic and prognostic values of adams13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015; 55(1):18-24.
  28. Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;124(6):787-795.
  29. Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bodensteiner D, Silver B, Kramer RE. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher* 2001;16(1):19-22.

## THYROID STORM

### References

as of February 21, 2015 using PubMed and journal published in English language using the search terms thyrotoxicosis, thyroid storm, hyperthyroidism, therapeutic plasma exchange, and plasmapheresis. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Adali E, Yildizhan R, Kolusari A, Kurdoglu M, Turan N. The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(4):569-571.
2. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17:457-520.
3. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22(2):263-277.
4. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med* 2015;30:131-40.
5. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K, Manoharan A, Luk A. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J* 2004;34(6):369-370.
6. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioglu A, Ozluk Y, Buyukoren A, Ozarmagan S. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(7):402-404. *J Intensive Care Med* 2015;30:131-140.
7. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apher* 2009;24(3):111-114.
8. Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: A case report. *J Clin Apher* 2004;19(3):148-150.
9. Ios V, Das V, Maury E, Baudel JL, Guechot J, Guidet B, Offenstadt G. A thyrotoxicosis outbreak due to dietary pills in Paris. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(6):1375-1379.
10. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantal F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011;15(6):522-531.
11. Pasimeni G, Caroli F, Spriano G, Antonini M, Baldelli R, Appetecchia M. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast

- agents treated with therapeutic plasma exchange. A case report. *J Clin Apher* 2008;23(2):92-95.
12. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008;33(3):213-228.
  13. Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. *Intern Med* 2011;50(22):2801-5.
  14. Uzzan B, Pussard E, Leon A, Bekhechi D, Krivitzky A, Modigliani E, Perret G, Vassy R, Berdeaux A, Giudicelli JF. The effects of plasmapheresis on thyroid hormone and plasma drug concentrations in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(3):371-372.
  15. Yuceyar N, Karadeniz M, Erdogan M, Copur A, Akgun A, Kumral E, Ozgen G. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy in a female patient: only partial response to typical immunosuppressant treatment and remission after thyroidectomy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(5):458-462.

## TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

### References

as of November 5, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, Lyell syndrome, plasma exchange, and plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Balint B, Stepic N, Todorovic M, Zolotarevski L, Ostojic G, Vucetic D, Pavlovic M, et al. Ibuprofen-induced extensive toxic epidermal necrolysis - a multidisciplinary therapeutic approach in a single case. *Blood Transfus* 2014;12:438-439.
2. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:995-1003.
3. Furubacke A1, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999;25(11):1307-10.
4. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-276.
5. Hung PC, Wang HS, Hsia SH, Wong AM. Plasmapheresis as adjunctive therapy in Stevens-Johnson syndrome and hepatic encephalopathy. *Brain Dev* 2014;36:356-358.
6. Kostal M, Blaha M, Lanska M, Kostalova M, Blaha V, Stepanova E, Maly J. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher* 2012;27:215-220.
7. Mosier MJ, DeChristopher PJ, Gamelli RL. Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit: a review of the literature. *J Burn Care Res* 2013;34:289-298.
8. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011;38:236-245.
9. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:187.
10. Seczynska B, Nowak I, Segal A, Kozka M, Wodkowski M, Królkowski W, Szczeklik W. Supportive therapy for a patient with toxic epidermal necrolysis undergoing plasmapheresis. *Crit Care Nurse* 2013;33(4):26-38.
11. White JC, Appleman S. Influximab/Plasmapheresis in vanishing bile duct syndrome secondary to toxic epidermal necrolysis. *Pediatrics* 2014;134:e1194-8.
12. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial* 2008;12:355-359.

## VASCULITIS

### References

as of October 17, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Polyarteritis Nodosa, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, Behcet's disease, and plasmapheresis, plasma exchange, granulocytapheresis, or apheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- Ahn H, Li CS, Wang W. Sick cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 45:184–190
- Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23(1):12-7.
- de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1 Suppl 64):S110-6.
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, Dalhoff K, Dunogué B, Gross W, Holle J, Humbert M, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Merkel PA, Mouthon L, Sinico RA, Specks U, Vaglio A, Wechsler ME, Cordier JF, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):545-53.
- Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi, Huong D, Bussel A, Leon. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35(2):208-15.
- Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol* 1993 20: 289-98.
- Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, Deblois P, Rossi F, Levallois D, Pourrat J, Christoforov B, Trépo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:334-7.
- Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, Imbert B, Hausfater P, Roudier J, Bielefeld P, Petitjean P, Smađja D; French Vasculitis Study Group. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 482-7.
- Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P, French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine* 2005; 84(5):313-22.
- Lally L, Spiera R. Current therapies for ANCA-associated vasculitis. *Annu Rev Med* 2015; 66:227-40.
- Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, and Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis revised version with tracked changes removed. *Clin Exp Immunol* 2010; 160(2): 143–160.
- Namba K, Sonoda KH, Kitamei H, Shiratori K, Ariyama A, Iwabuchi K, Onoe K, Saniabadi AR, Inaba S, Ishibashi T, Ohno S. Granulocytapheresis in patients with refractory ocular Behcet's disease. *J Clin Apher* 2006; 21(2):121-8.
- Ahmad A, Ramakrishna S, Meara J, Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40:123–125.
- Antozzi C, Binelli S, Frassoni C, Ciano C, Vincent A, Andretta F, Panzica F, Franceschetti S, Confalonieri P, Mantegazza R. Immunotherapy responsive startle with antibodies to voltage gated potassium channels. *BMJ Case Rep.* 2009;2009. pii: bcr09.2008.0988.
- Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73–78.
- Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, Van Ness PC, Vernino S, Hays R. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure* 2015 ;29:143-7. Harrower T, Foltynie T, Kartsounis L, De Silva RN, Hodges JR. A case of voltage-gated potassium channel antibody-related limbic encephalitis. *Neurology* 2006;2:339–343.
- Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuro-myotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000;181:38–43.
- Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014;71(7):896-900.
- Jaben EA, Winters JL Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: A report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012;27:267–273.
- Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, Grubneac A, Walters RJ, Yazaki M, Clover L, Vincent A. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:202–204.
- Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-typeK1 channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006;129:1570–1584.
- Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417–2426.
- Madrid A, Gil-Peralta A, Gil-Neciga E, Gonzalez JR, Jarrin S. Morvan's fibrillary chorea: remission after plasmapheresis. *J Neurol* 1996;243:350–353.
- Martin IW, Martin CL, Dunbar NM, Lee SL, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange as a steroid-sparing therapy in a patient with limbic encephalitis due to antibodies to voltage-gated potassium channels. *J Clin Apher* 2015 epub.
- McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurohospitalist* 2013;3(2):53-64.
- Merchut MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin* 2010;28:941–959.
- Quek AML, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, Klein C, Watson RE Jr, Kotsenas AL, Lagerlund TD, Cascino GD, Worrell GA, Wirrell EC, Nickels KC, Aksamit AJ, Noe KH, Pittock SJ. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69(5):582-593
- Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(4):264-71.
- Rueff L, Graber JJ, Bernbaum M, Kuzniecky RI. Voltage-gated potassium channel antibody-mediated syndromes: A spectrum of clinical manifestations. *Rev Neurol Dis* 2008;5:65–72.
- Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, Plomp JJ, Van Kempen GTH, Chauplannaz G, Wintzen AR, van Dijk JG, Newsom-Davis J. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K1 channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714–722.
- Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(5):431-40.
- Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spec-

## VOLTAGE GATED POTASSIUM CHANNEL ANTIBODIES

### References

as of July 6, 2015 using PubMed and the MeSH search terms Voltage gated potassium channel antibodies, limbic encephalitis, acquired neuromyotonia, Morvan's syndrome, *plasmapheresis*, *plasma exchange* or *apheresis* for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

- trum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883–1890.
21. Wintzen AR, Van Dijk JG, Brand A. Neuromyotonia with early response to plasmapheresis associated with proximal action myoclonus with late response to plasmapheresis. *Muscle Nerve* 1994;17:S221.
  22. Wong SH, Saunders MD, Larner AJ, Das K, Hart IK. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1167-1169
  23. van den Berg JSP, van Engelen BGM, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623–625.
  24. Vernino S. Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 2007;4(2):305-14.
  25. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701–712.

## WILSON'S DISEASE, FULMIMANT

### References

as of November 18, 2015 using PubMed and the MeSH search Wilson's disease and TPE, plasmapheresis for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.

1. Akyildiz BN, Yildirim S, Kondolot M, Arslan D. Is plasma exchange effective in prevention of hepatic transplantation in fulminant Wilson disease with hepatic failure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6):778-80.
2. Asfaha S, Almansori M, Qarni U, gutfreund KS. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22:295-298.
3. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14(1):103-113.
4. Chiu A, Tsoi NS, Fan ST. Use of the molecular adsorbents recirculating system as a treatment for acute decompensated Wilson disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008;14:1512-6.
5. Harada M. Pathogenesis and management of Wilson disease. *Hepatol Res.* 2014;44(4):395-402.
6. Hursitoglu M, Kara O, Cikrikcioglu MA, Celepkulu T, Aydin S, Tutek T. Clinical improvement of a patient with severe Wilson's disease after a single session of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2009;24:25-27.
7. Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, Schwartz J. Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22:10-14.
8. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998;38:327-331.
9. Morgan SM, Zantek ND. Therapeutic plasma exchange for fulminant hepatic failure secondary to Wilson's disease. *J Clin Apher* 2012;27:282-6.
10. Motobayashi M, Fukuyama T, Nakayama Y, Sano K, Noda S, Hidaka Y, Amano Y, Ikeda S, Koike K, Inaba Y. Successful treatment of fulminant Wilson's disease without liver transplantation. *Pediatr Int.* 2014;56(3):429-32.
11. Nagata Y, Uto H, Hasuike S, Ido A, Hayashi K, Eto T, Hamakawa T, Tanaka K,
12. Tsubouchi H. Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease. *Intern Med* 2003;42: 967-970.
13. Narumi S, Umehara M, Toyoki Y, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Kobayashi T, Sugai M, Hakamada K. Liver transplantation for Wilson's disease in pediatric patients: decision making and timing. *Transplant Proc* 2012;44(2):478-80.
14. Ohya Y, Okajima H, Honda M, Hayashida S, Suda H, Matsumoto S, Lee KJ, Yamamoto H, Takeichi T, Mitsubuchi H, Asonuma K, Endo K, Inomata Y. Re-evaluation of the indications for liver transplantation in Wilson's disease based on the outcomes of patients referred to a transplant center. *Pediatr Transplant* 2013;17(4):369-373.
15. Pham HP, Schwartz J, Cooling L, Hofmann JC, Kim HC, Morgan S, Pagano MB, Schneiderman J, Winters JL, Yamada C, Wong EC, Wu Y. Report of the ASFA apheresis registry study on Wilson's disease. *J Clin Apher* 2015 epub.
16. Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart J, Leggett BA, Boots RJ. Copper removal strategies for Wilson's disease crisis in the ICU. *Anaesth Intensive Care* 2014;42(2):253-7.
17. Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart JB, Leggett BA, Boots RJ. Therapeutic plasma exchange as de-coppering technique in intensive care for an adult in a Wilson's crisis. *Anaesth Intensive Care* 2013;41(6):811-2.
18. Sen S, Felldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2002;8:962-7.
19. Verma N, Pai G, Hari P, Lodha R. Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease. *Indian J Pediatr* 2014;81(5):498-500.



# WILEY

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. Blackwell Publishing was acquired by John Wiley & Sons in February 2007. Blackwell's program has been merged with Wiley's global Scientific, Technical, and Medical business to form Wiley-Blackwell. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is for the purpose of furthering medical education in China. Not for sale.

© John Wiley & Sons Australia, Ltd  
155 Cremorne Street, Richmond Victoria 3121, Australia  
Tel: +61 (0)3 9274 3100  
Fax: +61 (0)3 9274 3101  
Senior Commercial Solution Manager, Greater China: Ying Wang  
Corporate Sales Executive, China: Rain Li  
Production Manager, China: Lily Jiang  
Production Editor, China: Buddy Zhou, Lei Wang, Qingbo Yan  
E-mail: corporatesaleschina@wiley.com  
Website: [www.wiley.com/wiley-blackwell](http://www.wiley.com/wiley-blackwell)

