

Hemafereza lecznicza

w świetle danych przedstawionych w czasie 27. regionalnego Kongresu ISBT w Kopenhadze (17–21 czerwca 2017 r.)

Therapeutic apheresis in view of data presented during the 27th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion in Copenhagen (17–21 June 2017)

Aleksandra Rosiek

Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

J. Transf. Med. 2017; 10: 99–106

Wstęp

Hemaferezie leczniczej (HL) poświęcono w czasie 27. Regionalnego Kongresu ISBT w Kopenhadze oddzielną sesję plakatową. Przedstawiono łącznie 14 doniesień, z których jedno zawierało relacje oparte na kilkuletnich doświadczeniach autorów związanych ze stosowaniem różnych metod hemaferezy leczniczej, pozostałe natomiast omawiały zastosowania wybranych technik hemaferezy leczniczej w poszczególnych chorobach i stanach klinicznych. Najwięcej doniesień (8) omawiało różne zastosowania plazmaferezy leczniczej.

Plazmafereza lecznicza jest najczęściej stosowaną techniką hemaferezy leczniczej i polega zazwyczaj na pobieraniu osocza metodą wirowania lub filtracji, przy czym komórkowe składniki krwi są przetaczane zwrótnie pacjentowi. Pobrane osocze jest zastępowane płynem uzupełniającym, stąd często stosowana nazwa zabiegu — wymiana osocza (TPE, *therapeutic plasma exchange*). Rzadziej są stosowane selektywne metody oczyszczania osocza, które po pobraniu i usunięciu z niego niepożądanych składników jest przetaczane zwrótnie choremu.

Cztery doniesienia omawiały zastosowania erytroaferezy leczniczej, tj. techniki polegającej na automatycznej separacji krwinek czerwonych chorego i zastąpieniu ich koncentratem krwinek czerwonych (KKCz) dawcy lub płynem zastępczym.

Jedno doniesienie poświęcono zastosowaniu fotoferezy (ECP, *extracorporeal photopheresis*), tj. metody leczniczej polegającej na pozaustrojowym naświetleniu ultrafioletem A pobranych wcześniej i uczulonych fotouczulaczem (8-metoksypsoralen) limfocytów chorego, przetaczanych następnie zwrótnie pacjentowi.

Kilkuletnie doświadczenia związane ze stosowaniem różnych metod hemaferezy leczniczej

Fernandes i wsp. (Lizbona, Portugalia) przedstawili dane dotyczące zabiegów hemaferezy leczniczej, wykonanych w latach 2011–2016 w ośrodku *Hospital de São José* w Lizbonie [1]. Przeprowadzono analizę retrospektywną 368 zabiegów wykonanych u 25 pacjentów przy użyciu separatora COBE Spectra. Analizowano wskazania do HL, osiągnięte wyniki kliniczne i niektóre zagadnienia techniczne. U 18 pacjentów wykonywano zbiegi TPE z powodu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) lub zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS, *haemolytic-uraemic syndrome*). Wykonywano codziennie TPE, wymieniając każdorazowo 1–1,5 objętości całkowitej osocza i stosując osocze jako płyn zastępczy. Zabiegi przeprowadzano do czasu uzyskania wzrostu liczby płytek $> 150 \times 10^9/l$ i bli-

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Rosiek, Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 91, faks: 22 349 63 76, e-mail: arosiek@ihit.waw.pl

skiej normy aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) przez 2–3 kolejne dni. Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo kortykosteroidy, a w razie oporności na leczenie lub nawrotów choroby również rytuksymab.

U 3 pacjentów wykonywano TPE z powodu makroglobulinemii Waldenstroma z zespołem nadmiernej lepkości (stężenie IgM > 30 g/l). Wykonywano codziennie TPE, wymieniając każdorazowo 1 objętość całkowitą osocza i stosując, jako płyn zastępczy, 5-procentowy roztwór albuminy. W tej grupie pacjentów uzyskano szczególnie korzystne wyniki. Stosowano również TPE — jako terapię drugiego rzutu — u 4 pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi opornymi na leczenie kortykosteroidami (3 przypadki stwardnienia rozsianego i 1 zespołu Devica). Początkowo zabiegi przeprowadzano codziennie, następnie co drugi dzień, uzyskując zadowalające wyniki.

W 2015 roku rozpoczęto stosowanie erytroaferezy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (łącznie 3 zabiegi u 2 pacjentów).

Autorzy oceniają zabiegi hemaferazy leczniczej jako bezpieczne. Występujące niekiedy powikłania — przede wszystkim hipotensja i zaburzenia elektrolitowe — nie stwarzają na ogół poważnego zagrożenia dla pacjentów. Podkreślają przy tym, że jakkolwiek ich doświadczenia dotyczą głównie chorób hematologicznych i neurologicznych, hemaferaza lecznicza może znaleźć zastosowanie także w wielu innych chorobach i stanach klinicznych.

Plazmafereza lecznicza

Najwięcej doniesień dotyczących plazmaferezy leczniczej poświęcono zagadnieniom z zakresu neurologii (trzy prace) i transplantologii (dwie prace). Pojedyncze doniesienia dotyczyły TTP i polekowego uszkodzenia wątroby. W jednej z przedstawionych prac omawiono zastosowanie plazmaferezy w różnych chorobach i stanach klinicznych.

Doniesienie poświęcone kilkuletnim zastosowaniom plazmaferezy leczniczej w różnych stanach klinicznych pochodziło z Serbii i zawierało wyniki retrospektywnej analizy zabiegów TPE wykonanych w latach 2011–2016 w ośrodku *Department of Clinical Transfusion, Blood Transfusion Institute Nis* [2]. Analizowano wskazania do hemaferazy, liczbę zabiegów wykonanych z różnych wskazań, a także kategorię przypisywaną danemu zastosowaniu HL według zaleceń Amerykańskiego Stowarzyszenia Aferezy (ASFA, *American Society*

for Apheresis)¹. Zabiegi wykonywano przy użyciu separatora Haemonetics MCS+.

W analizowanym okresie przeprowadzono łącznie 1075 zabiegów TPE, przy czym:

- kategorię I reprezentowało 44,2% zabiegów;
- kategorię II — 31,8%;
- kategorię II/III — 20,2%;
- kategorię III — 7,8%;
- kategorię IV — 0%.

Najczęstszymi wskazaniami do zabiegu były:

- miastenia — 55 pacjentów, 205 zabiegów TPE;
- zespół Guillaina-Barrégo — 934 pacjentów, 141 TPE;
- stwardnienie rozsiane — 29 pacjentów, 109 TPE;
- hiperbilirubinemia — 21 pacjentów, 72 TPE;
- przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) — 13 pacjentów, 49 TPE;
- zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura) — 8 pacjentów, 35 TPE.

Efektywność zabiegów TPE była uzależniona od charakteru choroby podstawowej, jej stadium, stanu ogólnego pacjenta, objętości usuniętego osocza, a także dodatkowo stosowanych metod leczniczych.

Choroby neurologiczne

Esesumaga i wsp. (*Cellular Therapy and Apheresis Unit, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugalia*) opisali swoje doświadczenia związane ze stosowaniem TPE u 3 pacjentów z chorobą nowotworową, u których stwierdzono neurologiczne zespoły paranowotworowe (PNS, *paraneoplastic neurological syndrome*), tj. zaburzenia czynności układu nerwowego występujące w przebiegu choroby nowotworowej, jednak niezwiązane z bezpośrednim miejscowym działaniem guza lub jego przerzutów [3]. Leczenie obejmowało terapię przeciwnowotworową i immunosupresyjną, w tym TPE.

1. **Przypadek 1.** Pacjent 69-letni z rakiem drobnokomórkowym płuca, u którego rozpoznano PNS. Pomimo leczenia kortykosteroidami i dożylnymi immunoglobulinami (IVIg, *intravenous immunoglobulins*), obserwowano nawroty objawów neurologicznych, rozpoczęto zatem leczenie TPE. Wykonano 6 zabiegów co drugi dzień, wymieniając 1–1,5 objętości całkowitej osocza pacjenta, uzyskując całkowitą remisję.

¹Obecnie wyróżnia się cztery kategorie zaleceń do zabiegu aferezy leczniczej według wskazań ASFA:

— kategoria I — afereza jako terapia pierwszego rzutu, stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia;
— kategoria II — afereza jako terapia drugiego rzutu, stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia;
— kategoria III — optymalne zastosowania aferezy nieustalone, decyzje należy podejmować indywidualnie;
— kategoria IV — opublikowano dowody na brak skuteczności lub szkodliwość aferezy [16].

Aktualnie jest stosowane leczenie podtrzymujące (1 zabieg TPE miesięcznie oraz leczenie przeciwnowotworowe).

2. **Przypadek 2.** Pacjent 69-letni z zespołem Lamberta-Eatona w przebiegu chłoniaka niezłazniczego B-komórkowego, leczony pyridostigminą i IVIG; po 3 miesiącach wdrożono leczenie TPE. Wykonano 8 zabiegów w odstępach 7–15-dniowych w ciągu 3 miesięcy, uzyskując częściową poprawę objawów neurologicznych, po czym kontynuowano leczenie farmakologiczne.
3. **Przypadek 3.** Pacjentka 73-letnia z rakiem gruczołowym płuc i przerzutami do kości oraz objawami PNS (wykluczono przerzuty do mózgu). Leczenie kortykosteroidami i IVIG nie przyniosło poprawy, rozpoczęto leczenie TPE (6 zabiegów co drugi dzień). Nie uzyskano znaczących wyników; pacjentka zmarła miesiąc później.

Autorzy stwierdzili, że jakkolwiek PNS nie jest uznanym wskazaniem do stosowania TPE (III kategoria wg ASFA), u 2 na 3 pacjentów udało się uzyskać przynajmniej częściową poprawę stanu neurologicznego, co może wskazywać na przydatność tej metody leczenia.

Mottola i wsp. (*Immunohematology Service, A.O.R.N. dei Colli, Neapol, Włochy*) opisali przypadek zastosowania TPE u 50-letniej pacjentki z CIPD [4]. U chorej rozpoczęto serię zabiegów TPE, ponieważ leczenie prednizonem i lekami immunosupresyjnymi nie przynosiło poprawy. Zabiegi wykonywano 3 razy tygodniowo przez 2 tygodnie, następnie co miesiąc w ciągu roku, uzyskując całkowitą remisję. Po 2 latach nastąpił jednak nawrót choroby, wznowiono więc zabiegi TPE w połączeniu z dużymi dawkami IVIG. W następnych latach powtarzano takie postępowanie w odstępach 3-miesięcznych. Obecnie pacjentka jest poddawana TPE okresowo (co 3–6 miesięcy), aby zapobiec nawrotowi objawów.

Autorzy stwierdzili, że okresowe powtarzanie zabiegów TPE u chorych z CIDP może przynosić istotne korzyści terapeutyczne i zapobiegać nawrotom choroby.

Hwang i wsp. (*Department of Laboratory Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea; Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea; Department of Laboratory Medicine, Chilgok Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea*) poświęcili swoje doniesienie przydatności TPE w leczeniu zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (NMO, *neuromyelitis optica*; NMOSD, *NMO spectrum disorder*) — zapal-

nych autoimmunologicznych chorób demielinizacyjnych, w których zmiany patologiczne dotyczą przede wszystkim rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [5].

Autorzy przedstawili przypadek 40-letniej pacjentki z rozpoznaniem ostrego ataku NMOSD, u której pomimo leczenia kortykosteroidami nastąpiło nasilenie objawów, po czym rozwinęła się paraplegia. Rozpoczęto serie TPE, wymieniając codziennie 1 objętość całkowitą osocza. Stan chorej poprawił się już po 5 zabiegach.

Autorzy wnioskuje, że ponieważ NMO/NMOSD często przebiegają z zaostrzeniami prowadzącymi nieraz do trwałej niepełnosprawności, odpowiednio wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie TPE w połączeniu z wysokimi dawkami kortykosteroidów ma kluczowe znaczenie dla długoterminowego wyniku leczenia pacjenta.

Transplantologia

Lee i wsp. (*Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea; Laboratory Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea*) poświęcili swoje doniesienie zastosowaniu TPE jako metody tymczasowego wsparcia funkcji wątroby, zwłaszcza u pacjentów z wczesną dysfunkcją przeszczepu tego narządu [6]. W tym celu przeprowadzono retrospektywną analizę danych pochodzących z okresu od stycznia 2011 roku do sierpnia 2016 roku, uwzględniając wiek pacjentów, płeć, rozpoznanie i wyniki badań laboratoryjnych. U pacjentów przygotowywanych do przeszczepu od dawcy niezgodnego w układzie ABO monitorowano codziennie miano przeciwciał anti-ABO klasy IgM/IgG, rozpoczynając wraz z początkiem serii TPE, a kończąc 2 tygodnie po przeszczepieniu wątroby. Pacjenci otrzymywali również pojedynczą dawkę rytuksymabu (300 mg/m² powierzchni ciała) na 2–3 tygodni przed przeszczepieniem. W zależności od wartości miana przeciwciał IgG, zabiegi TPE rozpoczynano 7 lub 14 dni po podaniu rytuksymabu i wykonywano je co drugi dzień.

Jeżeli u pacjentów po przeszczepieniu wątroby pojawiły się oznaki dysfunkcji przeszczepionego narządu (hiperbilirubinemia > 10 mg/dl), wykonywano zabiegi TPE co drugi dzień do obniżenia stężenia bilirubiny < 10 mg/dl. Podobnie postępowano w przypadku wystąpienia hiperbilirubinemii u pacjentów z innymi chorobami wątroby.

W omawianym czasie wykonywano TPE w okresie przedoperacyjnym u 10 pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby od dawców niezgodnych w układzie ABO (1–11 zabiegów).

Wczesna dysfunkcja przeszczepionego narządu wystąpiła u 2,4% (8/320) wszystkich pacjentów, u których w omawianym okresie przeszczepiono wątrobę. Jednak ponad połowa pacjentów ($n = 5$; 62,5%), u których zastosowano TPE, przeżyła. Zabiegom TPE poddano łącznie 11 pacjentów z wczesną dysfunkcją przeszczepu lub po rozległej hepatektomii.

Autorzy stwierdzają, że stosowanie hemaferezy leczniczej wpływa na poprawę wskaźnika przeżycia i ma istotne znaczenie jako metoda tymczasowego wsparcia funkcji wątroby u pacjentów z wczesną dysfunkcją przeszczepu, po rozległej hepatektomii, a także może służyć przygotowaniu pacjentów do przeszczepienia narządu od dawcy niezgodnego w układzie ABO.

Kakkar i wsp. (*Transfusion Medicine, Indraprastha Apollo Hospitals, New Delhi, India; Transfusion Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; Nephrology, Indraprastha Apollo Hospitals, New Delhi, India; Transplant Surgery, Indraprastha Apollo Hospitals, New Delhi, India*) omówili znaczenie TPE w przypadkach odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR, *antibody mediated rejection*) po przeszczepieniu nerki od żywego dawcy spokrewnionego [7]. Celem badania było dokonanie oceny skuteczności TPE i czynników prognostycznych odpowiedzi na zastosowanie tej metody leczniczej.

W okresie od lipca 2014 roku do grudnia 2016 roku przeprowadzono badanie prospektywne dotyczące pacjentów po przeszczepieniu nerki od żywych dawców spokrewnionych, u których biopsja wykazała AMR (dawcy zgodni w układzie ABO). Analizowano przebieg kliniczny, dane dotyczące dawcy i przeszczepionego narządu, metody leczenia AMR (TPE, rytuksymab, IVIG), wyniki badań laboratoryjnych, wskaźnik przeżycia pacjentów i przeszczepionych narządów. Badanie dotyczyło jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali przeszczep nerki.

Protokół postępowania w przypadkach AMR przewidywał wymianę 1,5 objętości całkowitej osocza przy użyciu separatora MCS plus. Wykonywano przynajmniej 5 zabiegów, stosując jako płyn zastępczy 5-procentowy roztwór albuminy lub świeżo mrożone osocze (FFP, *fresh frozen plasma*). Następnie podawano IVIG, a w przypadku pacjentów opornych na leczenie stosowano także rytuksymab.

Za pozytywną reakcję uznawano wznowienie czynności nerek i brak zależności od dializoterapii. Za wynik niekorzystny — utrzymującą się niewydolność nerek, uzależnienie od dializoterapii także

po przeszczepie, konieczność usunięcia przeszczepionej nerki lub śmierć pacjenta.

Spośród 1608 pacjentów u 49 (37 mężczyzn, 76%; 12 kobiet, 24%) biopsja wykazała AMR (3,04%). Wykonano łącznie 281 zabiegów TPE (średnio 5,73 na pacjenta).

U pacjentów otrzymujących IVIG (grupa A, 38 osób) wykonano 203 zabiegi, a u pacjentów otrzymujących IVIG i rytuksymab (grupa B, 11 osób) — 78 zabiegów.

Spośród 49 pacjentów 38 (78%) pozytywnie zareagowało na leczenie (grupa A — 31; grupa B — 7). Po 12 miesiącach od wystąpienia AMR przeżycie pacjentów i przeszczepu wynosiło odpowiednio 84,2% i 81,5%. U 11 pacjentów (22%) nie uzyskano pozytywnych wyników (grupa A — 7; grupa B — 4), przy czym 3 pacjentów zmarło.

Ważnymi czynnikami prognostycznymi odpowiedzi na stosowanie TPE było stężenie mocznika i kreatyniny w momencie rozpoznania AMR. U 11 pacjentów niereagujących na leczenie wyjściowe stężenie mocznika i kreatyniny było wyższe, co spowodowało konieczność zwiększenia liczby zabiegów i wydłużyło pobyt w szpitalu; pomimo to nie uzyskano poprawy funkcji przeszczepionego narządu. Porównując grupy A i B, stwierdzono, że stosowanie rytuksymabu nie miało w tych przypadkach wpływu na ostateczny wynik leczenia.

Autorzy stwierdzają, że TPE w połączeniu z IVIG i rytuksymabem jest skuteczną metodą leczenia w przypadkach AMR, a stężenia mocznika i kreatyniny w momencie wystąpienia procesu odrzucania przeszczepu są ważnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na stosowanie TPE.

Inne zastosowania plazmaferezy leczniczej

Polekowe uszkodzenie wątroby

Sachan i wsp. (*Transfusion Medicine, Global Health City, Chennai, India; Hepatology, Global Health City, Chennai, India; Anesthesiology, Global Health City, Chennai, India; Institute of Liver Disease and Transplantation, Global Health City, Chennai, India*) poświęcili swoje doniesienie stosowaniu TPE w przypadkach polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, *drug-induced liver injury*) [8]. Badanie obejmowało ocenę wpływu TPE na zaburzenia krzepnięcia i wyniki badań czynnościowych wątroby, a także znaczenie tej metody jako tymczasowego wsparcia funkcji wątroby.

Przeprowadzono badanie prospektywne obejmujące okres od grudnia 2015 roku do stycznia 2017 roku, dotyczące pacjentów przyjętych

z żółtaczką (stężenie bilirubiny > 15 mg/dl), u których rozpoznano DILI jako skutek niedawno przyjmowanych leków (m.in. paracetamol, sterydy anaboliczne, karbamazepina, augmentin, leki przeciwmalaryczne).

Zabiegi TPE wykonywano, wymieniając każdorazowo 1 objętość całkowitą osocza, oceniając wyniki badań laboratoryjnych przed zabiegiem i po każdym zabiegu.

W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów w wieku 17–67 lat. Wykonano łącznie 26 zabiegów TPE (1–5 na pacjenta), obserwując między innymi znaczące obniżenie stężenia bilirubiny (od średnio 27,3 mg/dl w momencie przyjęcia do 16,5 mg/dl po TPE, 11,1 mg/dl w momencie opuszczania szpitala). Nie obserwowano znaczących powikłań. Spośród 10 pacjentów 9 wyzdrowiało całkowicie.

Autorzy uznają, że TPE należy uznać za skuteczną i bezpieczną metodę tymczasowego wsparcia funkcji wątroby, umożliwiającą uzyskanie szybkiej poprawy stanu klinicznego u pacjentów z polekowym uszkodzeniem wątroby. Podkreślają jednocześnie konieczność przeprowadzenia dalszych badań dotyczących stosowania TPE w przypadkach DILI.

Zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP)

Senanayake i wsp. przedstawili opis zastosowania TPE w leczeniu nietypowego przypadku TTP [9]. Klasyczne objawy TTP to: trombocytopenia, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna (MAHA, *microangiopathic hemolytic anemia*), gorączka, zaburzenia neurologiczne i zaburzenia czynności nerek. Leczeniem pierwszego rzutu w przypadkach TTP jest wymiana osocza (I kategoria wg zaleceń ASFA).

W wielu przypadkach objawy TTP mogą być jednak nietypowe, co opóźnia wdrożenie skutecznego leczenia. Przypadek przedstawiony w omawianym doniesieniu zjazdowym dotyczył 24-letniej pacjentki, u której ze względu na wysokie stężenie glukozy we krwi kapilarnej i objawy kwasicy metabolicznej rozpoznano początkowo ketokwasicę cukrzycową. Pomimo zastosowanego leczenia stan pacjentki pogarszał się, wystąpiła niewydolność nerek, a w trakcie zastosowanej hemodializy doszło do zatrzymania czynności serca; pacjentkę skutecznie resuscytowano.

Następnie wystąpiły objawy skazy krwotocznej (krwawienie z nosa i z miejsc wkłucia) i zaburzenia neurologiczne. Dalsze badania wykazały między innymi niewielką małopłytkowość i niedokrwistość. Objawy te spowodowały, że wysunięto podejrzenie TTP. Rozpoczęto przetaczanie osocza o obniżonej

zawartości krioprecypitatu i podawanie kortykosteroidów. Następnie zastosowano TPE, wymieniając codziennie 1 objętość całkowitą osocza i stosując osocze o obniżonej zawartości krioprecypitatu jako płyn zastępczy. W trakcie zabiegu TPE zaobserwowano poprawę stanu pacjentki, a liczba płytek powróciła do wartości prawidłowych po 3 dniach. Zabiegi kontynuowano jeszcze przez 3 kolejne dni.

Autorzy zwracają uwagę, że wiele przypadków TTP przebiega bez kompletu klasycznych objawów, przy czym w szczególności nasilenie niedokrwistości i trombocytopenii może być zróżnicowane. Śmiertelność w nieleczonych przypadkach TTP sięga 90%, bardzo ważne jest zatem zachowanie czujności i szybkie wdrożenie właściwego leczenia.

Erytroafereza lecznicza

Erytroaferezie poświęcono w czasie sesji plakatowej cztery doniesienia, omawiające jej zastosowania w leczeniu między innymi methemoglobinemii, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, czerwienicy i wrodzonej hemochromatozy. Jedno z doniesień omawiało zastosowanie erytroaferezy w różnych stanach klinicznych, których leczenie wymagało eliminacji krwinek czerwonych.

Methemoglobinemia

Khetarpal i wsp. (*Transfusion Medicine, Arteris Hospitals*, Gurgaon, India) omówili zastosowanie erytroaferezy (wymiany krwinek czerwonych) przy użyciu separatora COM.TEC (Fresenius) Apheresis system w dwóch przypadkach methemoglobinemii [10]. Methemoglobinemia to patologiczny stan związany z powstaniem nieprawidłowej hemoglobiny, w której hem zawiera żelazo na III stopniu utlenienia, co skutkuje utratą zdolności do przyłączania i przenoszenia tlenu. Duża zawartość methemoglobiny (MetHb) może spowodować duszność, uogólnioną sinicę, a nawet zgon. Przyczyny choroby można podzielić na wrodzone i nabyte.

Przypadki methemoglobinemii przedstawiane w omawianym doniesieniu dotyczyły methemoglobinemii nabytej. Byli to:

- 2-letnie dziecko zatrute barwnikiem anilinowym, wyjściowe stężenie MetHb 24%, po zabiegu erytroaferezy 16%;
- pacjent dorosły zatruty azotanami/azotynami, wyjściowe stężenie MetHb 67%, po zabiegu erytroaferezy 24%.

Pacjenci otrzymali ponadto błękit metylenowy. U obu pacjentów uzyskano znaczącą poprawę. Autorzy stwierdzili, że jakkolwiek w przypadkach methemoglobinemii spowodowanej zatruciem leczeniem pierwszego rzutu pozostaje podanie

blekitu metylenowego, lecznicza wymiana krwinek czerwonych metodą erytroaferezy jest skuteczną, bezpieczną i szybko działającą metodą terapeutyczną. Podkreślają przy tym konieczność dalszych badań dotyczących stosowania erytroaferezy w przypadkach nabytej methemoglobinemii.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Zastosowanie erytroaferezy (wymiany krwinek czerwonych) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową omawia doniesienie Cannizzo i wsp. (SIMT Ragusa, ASP 7 Ragusa, Ragusa, Włochy; *SD Anestesia e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Włochy*) [11].

Oceniono wartości stężenia hemoglobiny, hematokrytu i stężenie hemoglobiny S (HbS) przed zabiegiem i po zabiegu leczniczej wymiany krwinek czerwonych u 22 pacjentów poddanych zabiegom erytroaferezy przy użyciu separatora Optia (Cobe Spectra). Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od poziomu HbS przed zabiegiem erytroaferezy (średnio < 52% — 12 pacjentów i > 52% — 10 pacjentów).

U wszystkich 22 pacjentów uzyskano redukcję stężenia HbS o średnio 29% (m.in. 19,2%, maksymalnie 36,5%, mediana 30%). Nie zaobserwowano znaczącej statystycznie różnicy między obiema podgrupami.

Autorzy uznają, że wprawdzie nie stwierdzono korelacji między stężeniem HbS przed zabiegiem a efektywnością jej eliminacji metodą erytroaferezy, wskazane jest jednak przeprowadzenie dalszych badań na większej grupie pacjentów w dłuższej perspektywie czasowej.

Czerwienica

Możliwości zastosowania erytroaferezy u pacjentów z czerwienicą poświęcono doniesienie Kóranovej i wsp. (*Department of Hematology and Blood Transfusion, Central Military Hospital — University Military Hospital Prague, Praga, Republika Czeska*) [12]. Autorzy przeprowadzili analizę retrospektywną, porównując efektywność i przydatność dwóch metod eliminacji nadmiaru erytrocytów — krwioupuści i erytroaferezy. Badanie dotyczyło 44 pacjentów (33 mężczyzn, 11 kobiet), u których wykonano łącznie 364 zabiegi (284 zabiegi erytroaferezy i 80 krwioupuści). Najczęstszym rozpoznaniem była czerwienica prawdziwa (n = 26), czerwienice wtórne (n = 17) i 1 przypadek czerwienicy rodzinnej. Zabiegi erytroaferezy wykonywano przy użyciu separatora Haemonetics MCS+ (tzw. podwójna erytroafereza). Krwioupuści przeprowadzono przede wszystkim u pacjentów, u których występowały

problemy z dostępem do żył lub źle tolerujących zabiegi erytroaferezy.

Mediana objętości krwi pobranej w czasie pojedynczego krwioupuści wynosiła 914,6 ml, wyjściowego stężenia Ht — 0,54, a stężenia Ht po zabiegu — 0,50. Mediana przerwy między zabiegami — 118 dni, a liczby zabiegów rocznie — 7.

Mediana objętości KKCz pobranego metodą erytroaferezy wynosiła 415 ml, wyjściowego stężenia Ht — 0,54, a stężenia Ht po zabiegu — 0,47. Mediana przerwy między zabiegami — 98 dni, a liczby zabiegów rocznie — 3,7.

Autorzy stwierdzają, że u większości pacjentów z czerwienicą prawdziwą i czerwienicami wtórnymi erytroafereza jest skuteczną metodą uzyskania docelowych wartości Ht, lepiej tolerowaną od tradycyjnych krwioupuści i redukującą liczbę koniecznych hospitalizacji.

Zastosowanie erytroaferezy w chorobach wymagające eliminacji krwinek czerwonych

Sardo i wsp. (*Imunohemotherapy, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugalia*) omówili w swoim doniesieniu zastosowanie erytroaferezy leczniczej w leczeniu hemochromatozy wrodzonej i nabytej, czerwienicy prawdziwej i wtórnej, a także porfirii skórnej późnej [13].

Autorzy poinformowali na wstępie, że poczynając od 2006 roku w ich ośrodku erytroafereza stała się w takich przypadkach rutynową procedurą, zastępując u wielu pacjentów tradycyjne krwioupuści.

Celem pracy była analiza danych na temat zabiegów erytroaferezy wykonanych w latach 2006–2016 przy uwzględnieniu charakterystyki pacjentów i ich chorób, a także przeprowadzenie porównania między erytroaferezą i krwioupuściami, jak również porównanie dwóch separatorów używanych w celu wykonania zabiegów erytroaferezy: Com.Tec (CT) (Fresenius Kabi) i Spectra Optia (SO) (Terumo BCT).

W omawianym okresie wykonano łącznie 2054 zabiegi u 168 pacjentów, z czego 1,162 (56,6%) przy użyciu CT, a 558 (27,2%) przy użyciu SO; pozostałe zabiegi to krwioupuści). Najczęstszym wskazaniem do zabiegów była hemochromatoza (45,2%) i czerwienica prawdziwa (20,1%). Średnia objętość pobrana przy użyciu SO wynosiła 370,6 ml (min: 157; maks: 627), przy użyciu CT 446,2 ml (min: 82; maks: 1,289), a metodą krwioupuści — 441,0 ml (min: 20; maks: 550).

Autorzy stwierdzają, że przeprowadzenie zabiegu erytroaferezy przy użyciu SO pozwala na

pobranie mniejszej objętości KKCz w porównaniu z CT i krwiopustem. Zabiegi erytroaferezy oceniono jako bezpieczne dla pacjentów. Ponieważ jednak pacjenci byli poddawani kolejnym zabiegom zazwyczaj przy użyciu obydwu separatorów, trudno było przeprowadzić wiarygodne porównanie ich efektywności; wskazane są dalsze badania.

Fotofereza

Jedynie doniesienie poświęcone fotoferezie pochodziło z Włoch (*Blood Transfusion Service*, Rzym, Włochy; *A. Gemelli University Policlinic*, Rzym, Włochy) [14]. Celem pracy Orlando i wsp. była próba zbadania komórkowych mechanizmów warunkujących skuteczność ECP w leczeniu z przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*).

Mechanizm działania ECP nie jest jeszcze w pełni poznany. Przypuszcza się jednak, że podstawową rolę odgrywają indukcja apoptozy komórek, wpływ na funkcje komórek dendrytycznych i indukcja tolerancji immunologicznej.

Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMNCs, *peripheral blood mononuclear cells*) pobierano przy użyciu separatora COBE Spectra, dalszą preparatykę przeprowadzano przy użyciu UVA Pit kit (*Med Tech Solutions*). Próbkę PBMNCs pobierano przed naświetleniem i po naświetleniu UVA i w ciągu 48-godzinnej obserwacji oceniano w nich kinetykę procesów apoptozy.

W badaniu uczestniczyło łącznie 9 pacjentów z oporną na leczenie przewlekłą chorobą GVHD (7 mężczyzn i 2 kobiety). Wszyscy pacjenci byli poddawani ECP oraz leczeniu immunosupresyjnemu.

W badaniach wykazano, że ECP indukuje apoptozę komórek jednojądrzastych przy zaangażowaniu białek z rodziny BCL-2. Redukcja markerów antyapoptotycznych powoduje uwolnienie do cytosolu cytochromu C, który promuje tworzenie apoptosomu i wreszcie aktywację kaspazy 3. Kaspazy występują w komórkach jako nieaktywne proenzymy i przechodzą kaskadową aktywację katalityczną po zapoczątkowaniu procesu apoptozy. Dalsze badania umożliwiające zrozumienie tego mechanizmu mogą dostarczyć danych na temat markerów umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie.

Podsumowanie

Hemafereza lecznicza jest nowoczesną i stale rozwijaną metodą leczniczą, stosowaną w terapii wielu chorób. Skuteczność hemaferezy w niektó-

rych stanach klinicznych jest udokumentowana jednak niedostatecznie i w sposób mało wiarygodny, a kontrolowane badania są nieliczne.

Tematyka zjazdów naukowych nie zawsze odzwierciedla aktualne trendy i skalę zainteresowania hemaferezą leczniczą. Na przykład ciesząca się ostatnio sporym zainteresowaniem metoda fotoferezy została omówiona w czasie 27. Regionalnego Kongresu ISBT w Kopenhadze tylko w jednym doniesieniu [14].

Do ograniczenia zastosowań hemaferezy leczniczej w wielu przypadkach może się przyczyniać wprowadzanie alternatywnych metod leczenia. Następstwem takiej sytuacji może być brak osobnych doniesień poświęconych leczeniu pacjentów z zespołem nadmiernej lepkości; w ostatnich latach plazmaferezę zastępują w takich przypadkach bardziej skuteczne metody leczenia, w tym terapia bortezomibem. Nadal jednak plazmafereza może być przydatna jako uzupełniająca i pomocnicza metoda leczenia [15], co znalazło odzwierciedlenie w pracy Fernandes i wsp. [1]. Całkowicie natomiast brakuje doniesień poświęconych zastosowaniom leczniczej leukaferezy i trombaferezy (techniki hemaferezy leczniczej polegające na eliminacji odpowiednio leukocytów lub płytek pacjenta).

Niewątpliwie najszerzej stosowaną techniką hemaferezy leczniczej pozostaje plazmafereza, a właściwie lecznicza wymiana osocza. Natomiast selektywne metody oczyszczenia osocza nie znalazły odzwierciedlenia w doniesieniach przedstawianych w Kopenhadze.

Należy jednak pamiętać, że tematyka przedstawionych w czasie Kongresu prac w dużej mierze jest uwarunkowana specyfiką ośrodków, z których pochodzą ich autorzy, a także ich indywidualnymi zainteresowaniami, zapewne więc doniesienia te nie tworzą reprezentatywnego obrazu aktualnych zastosowań hemaferezy leczniczej.

Piśmiennictwo

1. Fernandes AA, Antunes M, Caiado A, et al. Therapeutic apheresis – a center experience. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 254.
2. Kirov Z. Rationalization and optimization of the therapeutic plasma exchange application. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 253.
3. Esesumaga A, Borges C, Tomaz J. Paraneoplastic neurological syndrome (PNS): three case reports with therapeutic plasma exchange (TPE). *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 252.
4. Mottola M, Arcopinto C, Brighel F, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) with plasmaexchange: short-term response case report. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 253.
5. Hwang N, Kim Z, Ham J, et al. Relapsed neuromyelitis optica spectrum disorder, successfully treated by therapeutic

- tic plasma exchange: a case report. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 253.
6. Lee H, Shin K, Lee S, et al. Increasing use of therapeutic apheresis as a liversaving modality. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 251.
 7. Kakkar B, Makroo R, Agrawal S, et al. Role of therapeutic plasma exchange in antibody mediated rejection in live related renal transplantation. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 251.
 8. Sachan D, Verghese J, Saha S, et al. Role of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with drug induced liver injury. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 252.
 9. Senanayake W, Abeysinghe P, Sumanasekera RA. case report: the efficacy of therapeutic plasma exchange in the management of a patient with atypical presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 254.
 10. Khetarpal K, Kotwal U. Role of automated therapeutic red cell exchange in the setting of acute methemoglobinemia – our experience. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 254.
 11. Cannizzo E, Spadola V, Saeli A, et al. Patients with sickle cell disease treated with red blood cells exchange: the experience of Ragusa SIMT. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 255.
 12. Koranova M, Bohonek M, Hrabanek J, et al. Polyglobulia – venesection and double red cell apheresis treatment. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 255.
 13. Sardo R, Preto R, Esesumaga A, et al. Erythrocytapheresis and phlebotomy to treat red blood cell (RBC) disorders: review from the cellular therapy and apheresis unit of Coimbra Hospital And University Center (CHUC), 2006 to 2016. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 255.
 14. Orlando N, Iachininoto M, Valentini C, et al. Evaluation of the apoptotic effects of extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft-vs-host disease. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(supl.1): 251.
 15. Grzasko N, Morawska M, Hus M. Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(4): 187–198, doi: [10.1016/j.clml.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.09.012), indexed in Pubmed: 25458082.
 16. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. 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. *J Clin Apher*. 2016; 31(3): 149–162, doi: [10.1002/jca.21470](https://doi.org/10.1002/jca.21470), indexed in Pubmed: 27322218.