

# Hemafereza lecznicza w świetle danych przedstawionych w czasie 29. Regionalnego Kongresu *International Society of Blood Transfusion* w Bazylei, Szwajcaria, 22–26 czerwca 2019 roku

Therapeutic hemapheresis in light of the presentations at the 29th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion in Basel, Switzerland, June 22–26, 2019

Aleksandra Rosiek 

Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

## Streszczenie

*W trakcie 29. Regionalnego Kongresu International Society of Blood Transfusion (ISBT) w Bazylei (Szwajcaria) hemaferezie leczniczej poświęcono łącznie 13 doniesień prezentowanych w oddzielnej sesji plakatowej. Przedstawiono dane dotyczące wykorzystania wybranych technik hemaferezy leczniczej (plazmafereza, erytroafereza, fotofereza) w niektórych chorobach i stanach klinicznych. Większość doniesień (8) pochodziło z Indii, 3 — ze Stanów Zjednoczonych i tylko 2 z Europy (Niemcy i Portugalia).*

*Najwięcej doniesień (9) poświęcono zastosowaniom plazmaferezy — m.in. w transplantologii, neurologii, w leczeniu chorób wątroby, w przypadkach zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), a także hipercholesterolemii. Opiszano również zastosowanie erytroaferezy w przypadkach babeszjozy, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i methemoglobinemii, a także fotoferezy w leczeniu epizodów odrzucania przeszczepionego narządu łitego. Analizowano w szczególności zasadność stosowania zabiegów, ich skuteczność i tolerancję przez pacjentów, a także niektóre aspekty techniczne. Przydatność hemaferezy leczniczej w wielu stanach klinicznych pozostaje przedmiotem dyskusji. Obecnie znajduje ona zastosowanie przede wszystkim jako uzupełniająca i pomocnicza metoda leczenia.*

**Słowa kluczowe:** hemafereza lecznicza, plazmafereza, erytroafereza, fotofereza

*J. Transf. Med.* 2019; 12: 206–213

## Abstract

*During the 29th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT) in Basel (Switzerland), a total of 13 reports devoted to therapeutic hemapheresis were presented during a separate poster session. The presentations included data on the use of selected therapeutic hemapheresis techniques (plasmapheresis, erythroapheresis, photopheresis) in some diseases and clinical conditions. The majority of these reports (8) came from India, 3 from the United States and only 2 from Europe (Germany and Portugal).*

**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

Opracowano na podstawie: *Vox Sanguinis* 2019; 114 (supl. 1): 5–240

*Most of the reports (9) were devoted to the use of plasmapheresis — among others — in transplantology, neurology, treatment of liver diseases, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), as well as hypercholesterolemia. The application of erythroapheresis in babesiosis, sickle cell disease and methemoglobinemia, as well as of photopheresis in the treatment of rejection episodes of solid transplanted organs has also been described. Apart from some technical aspects the analyses included indications for treatment, effectiveness of therapy and tolerance in patients. The effectiveness of therapeutic hemapheresis in some clinical conditions still remains open to discussion. Currently, it is used primarily as a complementary and auxiliary method of treatment.*

**Key words:** therapeutic hemapheresis, plasmapheresis, erythroapheresis, photopheresis

*J. Transf. Med.* 2019; 12: 206–213

## Hemafereza lecznicza

W trakcie 29. Regionalnego Kongresu *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), który odbył się w Bazylei (Szwajcaria) w dniach 22–26 czerwca 2019 r., hemaferezie leczniczej poświęcono oddzielną sesję plakatową. Przedstawiono łącznie 13 doniesień omawiających zagadnienia związane ze stosowaniem wybranych technik hemaferezy leczniczej w niektórych chorobach i stanach klinicznych, przy czym:

- w 9 doniesieniach omawiano różne zastosowania plazmaferezy leczniczej;
- 3 doniesienia dotyczyły zastosowań erytroaferezy leczniczej;
- 1 doniesienie poświęcono fotoferezie leczniczej.

Większość doniesień (8) pochodziło z Indii, 3 — ze Stanów Zjednoczonych i tylko 2 z Europy (Niemcy i Portugalia).

## Plazmafereza lecznicza

Plazmafereza lecznicza jest najczęściej stosowaną techniką hemaferezy leczniczej i polega — w swoim najprostszym wariantcie — na pobraniu osocza pacjenta metodą wirowania lub filtracji i zastąpieniu go płynem uzupełniającym, zazwyczaj przy użyciu specjalistycznego zautomatyzowanego urządzenia (separator komórkowy). Często stosowana nazwa tej techniki to „wymiana osocza” (TPE, *therapeutic plasma exchange*).

W niektórych przypadkach stosuje się selektywne metody oczyszczania osocza, polegające na jego separacji i usunięciu różnymi metodami niepożądanych składników. Osocze to przetaczane jest zwrótnie choremu, co ogranicza konieczność stosowania płynów zastępczych.

Doniesienia dotyczące plazmaferezy leczniczej poświęcono zastosowaniom w:

- transplantologii (2 prace);
- neurologii (1 praca);
- leczeniu chorób wątroby (1 praca);
- przypadkach hipercholesterolemii (1 praca);
- przypadkach mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA, microangiopathic hemolytic anemia).

Ponadto w jednym z doniesień omówiono zastosowanie zmodyfikowanej techniki plazmaferezy w celu bezpiecznego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) u pacjentów z niedokrwistością zagrożonych przeciążeniem krążenia.

## Zastosowania plazmaferezy w różnych chorobach

W dwóch spośród przedstawionych prac omówiono zastosowania plazmaferezy w różnych chorobach i stanach klinicznych.

Pierwsze z tych doniesień (Das i wsp.) zawierało wyniki retrospektywnej analizy zabiegów TPE wykonanych w latach 2016–2018 w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej szpitala znajdującego się na południu Indii [1]. Analizowano zasadność stosowania hemaferezy według aktualnych wskazań organizacji eksperckich, liczbę zabiegów wykonanych z różnych przyczyn, a także obserwowane powikłania.

W analizowanym okresie przeprowadzono łącznie 269 zabiegów TPE u 59 pacjentów w wieku 13–75 lat, przede wszystkim w przypadkach zespołu Guillaina-Barrégo (72%), rzadziej w przypadkach:

- zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*);
- rozlanego krwawienia śródpecherzykowego (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*);

- miasteni; i
- autoimmunologicznego zapalenia mózgu;
- hipertrójglicydemii.

Podczas zabiegów TPE odnotowano 48 (18%) przypadków powikłań i 8 (3%) problemów technicznych. Stwierdzono ponadto, że schematy TPE stosowane u poszczególnych pacjentów na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej nie zawsze były zgodne z aktualnymi zaleceniami.

Druga z prac poświęconych zastosowaniom plazmaferezy w różnych chorobach (Hans i wsp.) zawierała analizę zabiegów TPE wykonanych w latach 2001–2016 u pacjentów pediatrycznych w szpitalu położonym na północy Indii [2]. Zabiegi TPE u dzieci wiążą się nieraz ze znacznymi utrudnieniami, m.in. ze względu na małą objętość krwi chorego, trudności z zapewnieniem dostępu do żył, a często także brak współpracy ze strony pacjenta w czasie zabiegu. Celem badania była ocena napotykaných problemów i sformułowanie odpowiednich strategii.

Zabiegi wykonywano przy użyciu separatorów CS 3000 plus (Fenwal USA) Cobe Spectra (Terumo, BCT Lakewood, Colorado), codziennie lub co drugi dzień — zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Przed rozpoczęciem zabiegu zestaw krążenia pozaustrojowego separatora wypełniano zgodnym grupowo koncentratem krwinek czerwonych (KKCz). Zasadność stosowania TPE oceniano według wskazań Amerykańskiego Stowarzyszenia Aferezy (ASFA, *American Society for Apheresis*)<sup>1</sup> [3].

W analizowanym okresie przeprowadzono 356 zabiegów TPE (1–22/pacjenta, średnio 6,2) u 55 pacjentów w wieku od 1,2 do 13 lat (średnio 7,8 roku).

Wskazania obejmowały dzieci i młodzież z różnymi wskazaniami, w tym:

- atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (kategoria I wg ASFA) — 44 pacjentów;
- zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (NMO, neuromyelitis optica) (kategoria II) — 4 pacjentów;
- gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis) (kategoria I) — 3 pacjentów;
- glomerulopatia C3 — 3 pacjentów.

<sup>1</sup>Według wskazań ASFA z 2016 r. wyróżniano cztery kategorie zaleceń do zabiegu aferezy leczniczej:

- 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.

Reakcje niepożądane zaobserwowano podczas 20 zabiegów (5,61%). Najczęściej były to reakcje alergiczne (1,4%), hipotensja (1,1%), hipokalcemia w czasie jednego zabiegu (0,28%). Jeden zabieg przerwano, pozostałe zostały zakończone pomyślnie. Nie stwierdzono przypadków zgonów związanych z zabiegami aferezy. Zabiegi TPE oceniono jako bezpieczne dla pacjentów pediatrycznych, pod warunkiem wykonania pod fachowym nadzorem technicznym przy zastosowaniu odpowiednich standardowych procedur operacyjnych (SOP).

## Transplantologia

Pandey (*Transfusion medicine, Jaypee Hospital, Noida, Indie*) omawia w swoim doniesieniu zastosowanie TPE u 39 pacjentów poddanych transplantacji nerek [4]. Chorzy ci wytworzyli przeciwciała przeciwko antygenom HLA dawców narządów, co mogło skutkować ich odrzuceniem. Jako jedną z metod odczulania stosowano u nich TPE w połączeniu z rytuksymabem oraz dożylnymi preparatami immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*), monitorując przy tym miano przeciwciał anti-HLA.

Liczba TPE wykonanych przed przeszczepieniem nerki wynosiła średnio 6,7 (1–11), natomiast u części pacjentów zabiegi przeprowadzono także po przeszczepieniu (od 1 do 6). Podczas zabiegów TPE u 5 (14,3%) pacjentów wystąpiły niepożądane reakcje alergiczne lub hipotensyjne leczone zachowawczo.

Większość pacjentów została wypisana po 7 dniach pobytu w szpitalu. Pacjenci, którzy wymagali stosowania TPE po przeszczepie, przebywali w szpitalu dłużej (średnio 8,5 dnia, mediana 7 dni). Po 3 miesiącach wykonywano biopsję jedynie u tych pacjentów, u których po przeszczepieniu narządu stosowano TPE. Wyniki biopsji oceniono jako prawidłowe. Średni czas obserwacji pacjentów w omawianym badaniu wyniósł około 17 miesięcy (najdłuższy 36 miesięcy).

W podsumowaniu podkreślono, że w kraju takim jak Indie, gdzie istnieje ogromna dysproporcja pomiędzy popytem na nerki do transplantacji i ich podażą, zastosowanie TPE jako jednej z metod odczulania pacjentów oczekujących na odpowiedni narząd może się przyczynić do poprawy efektywności programów transplantacyjnych.

Druga z prac poświęconych wykorzystaniu plazmaferezy w transplantologii (Alhamar i wsp., *Department of Pathology and Laboratory Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, Stany Zjednoczone*) zawierała retrospektywną analizę wyników stosowania TPE w leczeniu pacjen-

tów, u których wystąpiło zależne od przeciwciał odrzucanie przeszczepionych narządów pochodzących od dawców zgodnych w układzie grupowym ABO [5].

Oceniono wyniki stosowania TPE u 37 pacjentów, którzy w latach 2013–2016 przebyli epizody odrzucania przeszczepionego narządu litego (serca — 11; płuc — 22; wątroby — 3). Ośmiu pacjentów po przeszczepieniu serca lub płuc przeżyło więcej niż jeden epizod odrzucania. U wszystkich biorców przeszczepu wątroby oprócz TPE zastosowano również fotoferezę. Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo IVIG, a 6 z nich również rytuksymab, ekulizumab lub bortezomib.

Wszystkie zabiegi TPE były dobrze tolerowane. U jednego z pacjentów wystąpiła przemijająca gorączka, obserwowano również objawy związane z toksycznością cytrynianu.

W czasie pisania pracy żyło 21/36 pacjentów (59%), 7/36 pacjentów (19%) zmarło z powodu odrzucenia narządu, a 8/36 pacjentów (22%) zmarło z powodu choroby niezwiązanej z odrzuceniem.

Zastosowanie TPE w leczeniu zależnego od przeciwciał odrzucania przeszczepionych narządów litych uznano za metodę bezpieczną i efektywną, szczególnie w połączeniu z innymi metodami leczenia. Podkreślono jednocześnie potrzebę przeprowadzenia dalszych badań na większych grupach pacjentów.

### **Choroby neurologiczne**

Patel i wsp. (*Dept of Immunohematology & Blood Transfusion, B J Medical College, Ahmedabad, Indie*) poświęcili swoje doniesienie przydatności TPE w leczeniu zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (zespół Devica, NMO, *neuromyelitis optica*) — zapalnej autoimmunologicznej choroby demielinizacyjnej, w której zmiany patologiczne dotyczą przede wszystkim rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [6].

Autorzy przedstawili przypadek 17-letniej pacjentki, u której obok zaburzeń wzroku wystąpił m.in. niedowład mięśni kończyn. Leczenie kortykosteroidami (duże dawki metylprednizolonu) nie przynosiło poprawy, zastosowano zatem TPE (łącznie 6 zabiegów wykonywanych codziennie). Stan chorej poprawił się zarówno w zakresie siły mięśni, jak i ostrości widzenia.

Autorzy wnioskują, że wdrożenie TPE może być przydatne w leczeniu pacjentów z NMO, szczególnie w przebiegu zaostrzeń choroby u osób nie reagujących na leczenie kortykosteroidami.

### **Choroby wątroby**

Bajpai i Nayak (*Transfusion Medicine, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, Indie*) omówili w swoim doniesieniu wyniki badań wartości pH, stężenia sodu, potasu, wapnia zjonizowanego i dwuwęglanów u pacjentów z chorobami wątroby, poddawanych zabiegom TPE w okresie od lipca 2016 roku do sierpnia 2017 roku [7].

Jak wiadomo, TPE może powodować zaburzenia pH i równowagi elektrolitowej. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ryzyko takich zaburzeń może być szczególnie duże ze względu na występujące nieprawidłowości metaboliczne.

W analizowanym okresie przeprowadzono łącznie 107 zabiegów TPE u pacjentów z chorobami wątroby, stwierdzając u nich znaczące zmiany wartości pH, stężenia sodu, potasu, wapnia zjonizowanego i dwuwęglanów. Związane z zabiegami powikłania wystąpiły podczas 30 zabiegów, z czego 13 (12,15%) zaklasyfikowano jako cechy hipokalcemii.

Jak stwierdzono, stężenie zjonizowanego wapnia po zabiegu zależne jest od jego wyjściowego poziomu, a także wartości pH i wieku pacjenta. Monitorowanie tych parametrów i stosowanie odpowiednich środków zaradczych jest niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta.

### **Hipercholesterolemia**

Khetarpal i wsp. (*Transfusion Medicine, Artemis Hospitals, Gurgaon, Indie*) omówili w swoim doniesieniu zastosowanie selektywnej metody oczyszczania osocza u pacjenta z hipercholesterolemią rodzinną (FH, *familial hipercholesterolemia*) [8]. Hipercholesterolemia rodzinna jest warunkowaną genetycznie chorobą, charakteryzującą się znacznym zwiększeniem stężenia zarówno całkowitego cholesterolu, jak i lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) w surowicy krwi. Jest ona dziedziczona autosomalnie dominująco, chorują zatem homozygoty i heterozygoty. Przebieg homozygotycznej FH jest szczególnie ciężki. Rozwój miażdżycy może wystąpić już w wieku dziecięcym. Leczenie farmakologiczne i dieta są w takich przypadkach mało skuteczne. W celu obniżenia stężenia cholesterolu stosuje się zatem niekiedy różne metody pozaustrojowego oczyszczania osocza pacjenta.

Celem prezentowanej pracy była ocena skuteczności stosowania tzw. filtracji selektywnej u 28-letniego pacjenta z objawami choroby wieńcowej. Wywiad rodzinny wskazywał w tym przypadku na genetyczne tło obserwowanej u pacjenta dysli-



poproteinemii, odpornej na leczenie farmakologiczne i dietę. U pacjenta tego wykonano przy użyciu separatora Com.Tec (Fresenius Kabi, Niemcy) zabieg pobrania osocza, z którego następnie usuwano frakcję LDL lipoprotein przy użyciu filtra 5A20 (Evaflux, Kawasumi, Japonia). Oczyszczone osocze przetaczano zwrotnie choremu. W ten sposób poddano preparatyce 1,5 objętości całkowitej osocza pacjenta (4470 ml).

W następstwie zabiegu stwierdzono m.in. obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu o 69,7%, cholesterolu LDL — o 71,3%, a trójglicerydów — o 64,6%. Pacjent zaczął ponadto reagować na konwencjonalne metody leczenia. Obserwacja chorego przez okres do roku przebiegała bezobjawowo, nie stwierdzono konieczności powtórzenia zabiegu.

Autorzy wnioskują, że nawet pojedynczy zabieg może nieraz przynieść korzyści w przypadku pacjentów z FH opornych na inne metody leczenia.

### **Mikroangiopacyjna niedokrwistość hemolityczna**

Celem badania Hans i wsp. (Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Indie) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TPE u pacjentów z mikroangiopacyjną niedokrwistością hemolityczną (MAHA) [9]. Mikroangiopacyjna niedokrwistość hemolityczna obejmuje spektrum zaburzeń charakteryzujących się rozsianą zakrzepicą drobnych naczyń krwionośnych, pojawieniem się schistocytów w rozmazie krwi obwodowej i małopłytkowością.

Plazmafereza lecznicza jest uważana za empirycznie uzasadnioną, szybko działającą metodę ratowania życia w takich przypadkach. Zabiegi wykonuje się nieraz w trybie nagłym, bez konieczności oczekiwania na wyniki takich badań, jak aktywność osoczowej metaloproteinazy ADAMTS 13 (*A Disintegrin-like And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif, 13*) w zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) czy aktywność dopełniacza lub przeciwciał przeciw czynnikowi H w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym (aHUS).

Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich zabiegów TPE wykonanych w okresie dziewięcioletnim (2007–2016) u pacjentów, u których rozpoznano MAHA. Oceniano przy tym wyniki parametrów badań hematologicznych i nefrologicznych pacjentów.

Plazmaferezę leczniczą wykonano u 46 pacjentów z rozpoznaniem MAHA (w tym u 27 osób z aHUS i 16 z TTP). Liczba zabiegów przypadająca na jednego pacjenta wahała się od 1 do 27. Poprawa

stanu chorych następowała po 10–14 dniach. Obserwowano znaczący statystycznie wzrost liczby płytek z  $40,05 \pm 5,9$  do  $82,11 \pm 12,10 \times 10^9/L$ , a także znaczące zmniejszenie aktywności LDH, odsetka schistocytów w rozmazie krwi obwodowej, obniżenie stężenia kreatyniny i mocznika i zwiększone wydalanie moczu.

Powikłania obserwowano u 10 pacjentów (21%), najczęściej była to reakcja alergiczna na płyn zastępczy (6 przypadków), niedociśnienie (2), dreszcze (2). Wskaźnik przeżycia pacjentów po 6 miesiącach wynosił 89%.

Autorzy stwierdzają, że ich badanie potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo TPE jako terapii pierwszego rzutu w przypadkach MAHA. Zastosowane w odpowiednim czasie intensywne leczenie pomaga w osiągnięciu wczesnej i całkowitej remisji.

### **Transfuzja koncentratu krwinek czerwonych przy wykorzystaniu techniki plazmaferezy**

Lokhandwala i wsp. (*Johns Hopkins University School of Medicine*, Baltimore, Stany Zjednoczone) opisali zastosowanie zmodyfikowanej techniki plazmaferezy w celu przeprowadzenia transfuzji KKCz u pacjentów z niedokrwistością [10].

Przetoczenia KKCz są zabiegiem często niezbędnym u pacjentów z przewlekłą niedokrwistością, opornych na inne metody leczenia. U niektórych chorych przetoczenie większej objętości płynu może jednak spowodować niepożądaną reakcję — poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (szczególnie w przypadku transfuzji kilku jednostek KKCz).

Wymiana osocza na krwinki czerwone (PRX, *plasma-to red cell exchange*) to procedura polegająca na automatycznym pobraniu osocza pacjenta i zastąpieniu go krwinkami czerwonymi dawcy. Umożliwia to szybkie uzupełnienie krwinek czerwonych u pacjentów nietolerujących tradycyjnych transfuzji.

W przedstawianej prezentacji przedstawiono wyniki obserwacji dotyczących czworga pacjentów poddanych zabiegom PRX w okresie siedmioletnim (3 osoby z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, jedna z beta-talasemią major). Chorzy ci przebyli od 2 do 84 zabiegów PRX, w trakcie których otrzymali 2–5 jednostek KKCz. Zabiegi te były dobrze tolerowane, nie obserwowano u pacjentów objawów przeciążenia krążenia.

Autorzy wnioskują, że PRX stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę dla uzależnionych od transfuzji pacjentów z niedokrwistością, nietolerujących tradycyjnych przetoczeń KKCz.

## Erytroafereza lecznicza

Erytroafereza jest techniką aferezy polegającą na automatycznej separacji krwinek czerwonych chorego i zastąpieniu ich KKCz dawcy lub płynem zastępczym. Erytroaferezie poświęcono w czasie sesji plakatowej trzy doniesienia omawiające jej zastosowania w leczeniu babeszjozy, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i methemoglobinemii.

### Babeszjoza

Sweeney i wsp. (*Blood Bank, Brown University; Roger Williams Hospital, Providence, Stany Zjednoczone*) poświęcili swoje doniesienie wskazaniem do stosowania erytroaferezy (wymiana krwinek czerwonych, RCE, *red cell exchange*) u pacjentów z babeszjozą [11]. Babeszjoza jest chorobą pasożytniczą ludzi i zwierząt, wywoływana przez bytujące wewnątrz krwinek czerwonych pierwotniaki z rodzaju *Babesia*, przenoszone na człowieka przez kleszcze. Babeszjoza ma często przebieg bezobjawowy, jednak zdarzają się przypadki ciężkie, a nawet zagrażające życiu. W leczeniu stosuje się przede wszystkim antybiotykoterapię. Opisano jednak również stosowanie zabiegów RCE w ciężkich przypadkach babeszjozy, charakteryzujących się maszyną inwazją pierwotniaka, objawami hemolizy i niewydolności wielonarządowej, w tym wątroby i nerek. Za wskazanie do wykonania RCE przyjęło się uważać w szczególności parazytemię rzędu 10% (tj. obecność pasożytów w 10% krwinek czerwonych). Obecnie brakuje jednak przekonujących dowodów na zasadność takiego postępowania.

W omawianej prezentacji przedstawiono 3 przypadki ciężkiej babeszjozy u pacjentów z parazytemią > 10% (odpowiednio 10,6%, 11% i 31%). Chorzy ci byli jednak w dobrym stanie ogólnym, w szczególności nie obserwowano u nich niewydolności nerek, postanowiono zatem nie stosować u nich RCE. Wszyscy pacjenci zareagowali dobrze na antybiotykoterapię i zostali wypisani po 9–16 dniach bez objawów parazytemii. Autorzy wnioskują, że wartość parazytemii nie powinna być traktowana jako samodzielne wskazanie do RCE, a decyzję należy podejmować na podstawie całościowej oceny stanu klinicznego pacjenta.

### Methemoglobinemia

Gohel i wsp. (*Dept of Immunohematology & Blood Transfusion, B J Medical College, Ahmedabad, Indie*) omówili zastosowanie erytroaferezy (wymiany krwinek czerwonych) w przypadku methemoglobinemii nabytej [12].

Methemoglobinemia jest następstwem powstania 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. Nabyta methemoglobinemia jest powodowana przez substancje o działaniu utleniającym, zwłaszcza związki zawierające azotany i azotyny. Standardowo stosuje się w takich przypadkach błękit metylenowy, jeżeli jednak pacjent nie reaguje na tę metodę leczenia lub jeżeli występują u niego przeciwwskazania, stosuje się komorę hiperbaryczną i wymienne przetoczenie krwi.

Przypadek przedstawiony w omawianym doniesieniu dotyczył methemoglobinemii nabytej w następstwie zatrucia barwnikiem anilinowym. W momencie przyjęcia pacjenta saturacja jego krwi tlenem wynosiła 87%. Leczenie błękitem metylenowym nie przyniosło poprawy, wykonano więc 2 zabiegi erytroaferezy. Stan pacjenta uległ zdecydowanej poprawie; wartość saturacji krwi tlenem w dniu wypisu wynosiła 97%.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że wymiana krwinek czerwonych metodą erytroaferezy może być z powodzeniem stosowana u pacjentów opornych na leczenie błękitem metylenowym.

### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Zagadnienia związane z leczeniem pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową omówiono w doniesieniu Araújo i wsp. (*Transfusion Medicine, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lizbona, Portugalia*) [13]. W leczeniu tej genetycznie warunkowanej choroby ważną rolę odgrywa przetaczanie KKCz. Poza tradycyjną transfuzją bywa stosowana wymiana krwinek czerwonych: — metodą manualną (tj. transfuzja wymienna), — metodą automatyczną (erytroafereza — wymiana krwinek czerwonych przy użyciu separatora komórkowego).

Celem pracy było porównanie bezpieczeństwa, skuteczności i kosztów leczniczej wymiany krwinek czerwonych metodą manualną i automatyczną u pacjentów uczestniczących w programie przewlekłej transfuzji (CTP, *Chronic Transfusion Program*).

Badaniem objęto 6 pacjentów uczestniczących w programie CTP, u których w okresie od 01.01.2017 roku do 31.12.2018 roku stosowano leczniczą wymianę krwinek czerwonych zarówno metodą manualną, jak i automatyczną. Porównywano dane dotyczące historii choroby pacjenta,

wartości badań hematologicznych, czasu trwania zabiegu, odstępów między zabiegami, a także występowania zdarzeń niepożądanych oraz kosztów i godzin pracy personelu dla obu procedur.

Wykonano ogółem 88 zabiegów leczniczej wymiany krwinek czerwonych (w tym 42 metodą manualną, 46 automatyczną). Obserwowane problemy wiązały się głównie z zapewnieniem dostępu żylnego. Nie stwierdzono poważnych niepożądanych reakcji związanych z zabiegami ani epizodów zaostrzenia choroby podstawowej.

Wyniki badania wskazują, że poziom hemoglobiny S (HbS) u chorych przed kolejnymi zabiegami wymiany krwinek czerwonych był podobny, niezależnie od stosowanej metody. Wykazano ponadto, że zabiegi wykonywane metodą manualną i automatyczną miały porównywalną skuteczność, jeżeli chodzi o zapobieganie progresji choroby lub rozwojowi jej przewlekłych powikłań. Zabiegi zautomatyzowane umożliwiały wprawdzie szybsze dokonywanie wymiany większej objętości KKCz, ale wiązały się z około dwukrotnie wyższymi kosztami niż w przypadku zabiegów manualnych.

W sytuacjach klinicznych, w których ważne było szybkie zmniejszenie poziomu HbS, preferowano jednak metodę automatyczną jako szybciej działającą i mniej czasochłonną. Autorzy wnioskują, że, biorąc pod uwagę wszystkie wyżej wymienione okoliczności, rozwiązaniem optymalnym wydaje się utrzymanie możliwości wykonywania zabiegów leczniczej wymiany krwinek czerwonych zarówno metodą manualną, jak i automatyczną.

## Fotofereza

Fotofereza (ECP, *extracorporeal photopheresis*) jest ważną metodą terapii komórkowej, stosowaną m.in. w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a także, jak wspomniano powyżej, w leczeniu epizodów odrzucania przeszczepionego narządu litego [5]. Mechanizm działania ECP nie jest jeszcze w pełni poznany. Przypuszcza się jednak, że podstawową rolę odgrywa w nim indukcja apoptozy komórek. Międzynarodowy standard wykonania fotoferezy przewiduje pobranie leukocytów pacjenta metodą leukaferazy, dodanie do nich *ex vivo* fotouczulacza (8-metoksypsoralen, 8-MOP), a następnie naświetleniu ich ultrafioletem A i przetoczeniu zwrotnie pacjentowi.

Jedyne doniesienie poświęcone fotoferezie pochodziło z Niemiec (*Transfusion Medicine, University Medical Center Göttingen, Göttingen*) [14].

Celem pracy Budde i wsp. była próba znalezienia alternatywy dla tradycyjnej metody wykonywania ECP i wyeliminowanie przez to dodatkowego ryzyka zakażenia związanego z koniecznością dodawania 8-MOP do pojemnika zawierającego leukocyty. W badaniu porównywano metodę tradycyjną, tj. 8-MOP + UV-A, z metodą ograniczającą się do naświetlania leukocytów UV-C bez dodatku 8-MOP.

Jak stwierdzono, wpływ obydwu metod na indukcję apoptozy różnych subpopulacji leukocytów był bardzo zbliżony, jednak dla udowodnienia skuteczności terapeutycznej proponowanej alternatywnej metody fotoferezy konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań *in vivo*.

## Podsumowanie

Hemafereza lecznicza jest interesującą i podlegającą ciągłym modyfikacjom metodą leczniczą, stosowaną obecnie w terapii wielu chorób. Przydatność hemaferezy leczniczej w wielu stanach klinicznych nie została jednak dostatecznie udokumentowana, a kontrolowane badania są wciąż nieliczne.

Doniesienia prezentowane w czasie naukowych kongresów nie zawsze odzwierciedlają aktualne trendy i skalę zastosowania hemaferezy leczniczej. Uwagę zwraca na przykład fakt, że na 13 prezentowanych doniesień aż 8 pochodziło z Indii, 3 — ze Stanów Zjednoczonych, a jedynie 2 z Europy. Trudno jest wyjaśnić ten fakt, nie znając specyfiki działania poszczególnych ośrodków stosujących hemaferezę, a także indywidualnych zainteresowań poszczególnych autorów, zapewne jednak doniesienia te nie tworzą reprezentatywnego obrazu aktualnych zastosowań HL. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że najszerzej obecnie stosowane i cytowane przez niektórych autorów zalecenia stosowania HL według ASFA zostały zaktualizowane w czerwcu 2019 roku, czyli w czasie, kiedy odbywał się 29. Regionalny Kongres *International Society of Blood Transfusion* w Bazylei [15]. Niektóre stwierdzenia autorów omówionych wyżej doniesień mogą zatem odbiegać o aktualnych wytycznych.

Całkowicie zabrakło doniesień poświęconych zastosowaniom leczniczej leukaferazy i trombaferezy (techniki hemaferezy leczniczej polegające na eliminacji odpowiednio leukocytów lub płytek pacjenta), a tylko jedno badanie poświęcono cieszącej się ostatnio sporym zainteresowaniem metodzie fotoferezy [14]. Najszerzej stosowaną techniką hemaferezy leczniczej pozostaje plazmafereza, a właściwie lecznicza wymiana osocza. Natomiast tylko jedno

doniesienie poświęcono bardziej nowoczesnym, selektywnym metodom oczyszczenia osocza [8].

Jak się wydaje, w wielu stanach klinicznych hemafereza lecznicza może obecnie tracić na znaczeniu w związku z wprowadzaniem alternatywnych metod leczenia, nadal jednak pozostaje przydatna jako metoda uzupełniająca i pomocnicza.

### **Piśmiennictwo**

1. Das S, Venkateswaran R, Basavarajgowda A. Therapeutic Plasma Exchange in Medicine Intensive Care Unit – a Three Year Audit. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 209.
2. Hans R, Sharma R, Marwaha N, et al. Challenges in Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Patients- Experience From a Tertiary Care Centre from North India. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 211–212.
3. 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): 149–338, doi: 10.1002/jca.21470, indexed in Pubmed: 27322218.
4. Pandey PK. Successful Renal Transplant in High Risk HLA Sensitized Patients: a Report of 35 Cases from a Tertiary Healthcare Center in India. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 208.
5. Alhamar M, Uzuni A, Lopez-Plaza I. The Role of Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Allograft Rejection in Solid Organ Transplant: a Single Center Experience. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 208-209.
6. Patel T, Bhatnagar N, Pagi H, et al. Clinical Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patient with Neuromyelitis Optica – a Case Report. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 210.
7. Bajpai M, Nayak S. Evaluation of Changes in pH and Electrolytes During Therapeutic Plasma Exchange Done on Patients With Liver Disease: a Retrospective Analysis. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 211.
8. Khetarpal A, Gupta V, Kotwal U. Efficacy of Cascade Plasmapheresis in Refractory Familial Hypercholesterolemia - a Case Report. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 212.
9. Hans R, Sharma R, Sharma N, et al. Efficacy of Plasma Exchange in Microangiopathic Haemolytic Anaemias- Experience From a Tertiary Care Center of North India. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 210.
10. Lokhandwala PM, Lawrence C, Bloch E, et al. Plasma-to-Red Cell Exchange Procedure: a Safe and Efficient Way to Perform Euvolemic Transfusions in Volume-Intolerant Patients. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 208.
11. Sweeney J, Cervera-Hernandez M, Zaidi N. High - Grade Parasitemia in Babesiosis Treated without Adjunctive Red Cell Exchange. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 210.
12. Gohel D, Bhatnagar N, Patel T, et al. Role of Red Blood Cell (RBC) Exchange in Treatment of Acquired Methemoglobinemia in a Patient of Aniline Dye Poisoning – a Case Report. *Vox Sanguinis.* 2019; 114 (Suppl. 1): 211.
13. Araujo E, Dutra R, Dias M, et al. Comparison Between the Effectiveness of Chronic Partial Red Blood Cell Exchange and Automated Red Blood Cell Exchange Transfusion in Sickle Cell Disease: a First-Time Study from a Hospital in Portugal. *Vox Sanguinis* 2019; 114 (Suppl. 1): 211.
14. Budde H, Barrios-Bussmann C, Riggert J, et al. Extracorporeal Photopheresis: Ex Vivo UV-C Treatment as an Alternative for 8-Methoxypsoralen and UV-A Treatment? *Vox Sanguinis.* 2019; 114 (Suppl. 1): 209.
15. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, 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 Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019; 34(3): 171–354, doi: 10.1002/jca.21705, indexed in Pubmed: 31180581.