

Plazmafereza lecznicza w chorobach nerek. Aktualne zalecenia i doświadczenia własne

W pracy podjęto temat zastosowania terapeutycznej wymiany osocza (TPE - therapeutic plasma exchange) w świetle zaleceń Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Aferezy. Przedstawiono aktualne stanowisko tych towarzystw odnośnie wskazań i przeciwwskazań do wykonania TPE w nefrologii i transplantologii, ze szczególnym podkreśleniem zmian w zaleceniach, jakie ukazały się w 2010 r. W drugiej części pracy przedstawiono praktyczne aspekty stosowania terapeutycznej wymiany osocza. Omówiono m.in. metody obliczania objętości usuwanego osocza, technikę i planowanie zabiegów oraz przedstawiono potencjalne powikłania TPE. Trzecia część pracy obejmuje prezentację własnych doświadczeń autorów z zastosowaniem terapeutycznej wymiany osocza w różnych jednostkach chorobowych. W ostatniej części publikacji przedstawiono w sposób syntetyczny jak ustalać zlecenia na przeprowadzenie zabiegu TPE.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 30-36)

Therapeutic plasmapheresis in renal diseases. Current recommendations and own experience

In this paper we discuss the use of therapeutic plasma exchange (TPE) under the recommendations of the European and the American Society for Apheresis. It shows the current statement of the Societies for the indications and contraindications to TPE in fields of nephrology and transplantation, with particular emphasis on changes in the recommendations, which were published in 2010. In the second part of the paper we present the practical aspects of the use of therapeutic plasma exchange. Among others we describe methods for calculating the volume of plasma removed, technology and planning procedures and present the potential complications of TPE. The third part of the article includes the presentation of the authors' own experience with the use of plasma exchange therapy in various diseases. In the last part of the paper we present a concise example how to set the prescription to carry out the procedure of TPE.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 30-36)

Źródłostów terminu „plazmafereza” wywodzi się z greki: *plásmatos* oznacza osocze, natomiast *afaíresi* - to proces usuwania. Według najnowszej terminologii plazmafereza i terapeutyczna wymiana osocza nie są synonimami [20]. Plazmafereza to zabieg oczyszczania osocza polegający na odseparowaniu elementów morfotycznych krwi i usunięciu osocza bez jego substytucji (jednorazowo usuwa się mniej niż 15% osocza). Natomiast terapeutyczna wymiana osocza (TPE, *therapeutic plasma exchange*) polega na odseparowaniu elementów morfotycznych krwi i usunięciu osocza z jego substytucją roztworem koloidów. Plazmafereza lecznicza czy terapeutyczna wymiana osocza to określenie zabiegów zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi, w którym technika rozdziału elementów morfotycznych krwi i osocza jest wykorzystywana do usunięcia nieprawidłowych składników tego ostatniego. Jest to zatem terapia typowo objawowa, polegająca na usunięciu i/lub zastąpieniu patologicznych cząstek występujących w osoczu. Dodatkowo plazmafereza oraz TPE wykazują działanie immuno-

modulujące, co może pomóc w leczeniu przyczynowym danej jednostki chorobowej [6]. Pierwszy skuteczny zabieg plazmaferezy wykonano u dwóch pacjentów z nadlepkością krwi w przebiegu makroglobulinemii Waldenströma w 1960r. [17]. Od tego czasu próbowano znaleźć zastosowanie dla plazmaferezy w leczeniu wielu jednostek chorobowych w celu usunięcia patologicznych przeciwciał, kompleksów immunologicznych, białka monoklonalnego, endotoksyn, leków i lipoprotein.

Wymienia się około 150 jednostek chorobowych, w których, z różnym powodzeniem, próbowano tej metody leczenia. Ostatnie wytyczne dla zastosowania plazmaferezy/TPE zostały opublikowane przez Amerykańskie Towarzystwo Aferezy (ASFA) w 2007 r [19]. i uszczegółowione w 2010 r (tabela I i II). Europejskie Towarzystwo Aferezy rekomenduje te same zalecenia (tabela I i II). Kategoria I wskazań do plazmaferezy/TPE, która jest w tym przypadku leczeniem pierwszego rzutu, rekomenduje TPE do stosowania samodzielnie lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia, np. wy-

Karolina KĘDZIERSKA¹

Joanna BOBER²

Joanna KABAT-KOPERSKA¹

Kazimierz CIECHANOWSKI¹

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie
Kierownik
Prof. dr hab. n.med. Kazimierz Ciechanowski

²Zakład Chemii Medycznej PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n.med. Joanna Bober

Słowa kluczowe:

- plazmafereza
- osocze
- techniki zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi
- zespół Goodpasture'a
- zakrzepowa plamica małopłytkowa
- zespół hemolityczno-mocznicowy
- krieglobulinemia
- makroglobulinemia Waldenströma
- niezgodność ABO w zakresie grup krwi
- odrzucanie zależne od przeciwciał
- ultrafiltracja
- ciśnienie przezłonowe
- heparyna

Key words:

- plasmapheresis
- plasma
- extracorporeal techniques of blood purifying
- Goodpasture's syndrome
- thrombotic thrombocytopenic purpura
- hemolytic uremic syndrome
- cryoglobulinemia
- Waldenström's macroglobulinemia
- ABO incompatibility of blood groups
- antibody-mediated rejection
- ultrafiltration
- transmembrane pressure
- heparin

Wykaz stosowanych skrótów:

AMR - odrzucanie zależne od przeciwciał,
anty GBM - przeciwciała przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych,
DSA - przeciwciała przeciw dawcy,
EPV - szacunkowa objętość osocza,
FFP - osocze świeżo mrożone,
FSGS- ogniskowo-segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych,
Ht - hematokryt
HUS - zespół hemolityczno - mocznicowy,
JGP - jednorodne grupy pacjentów
MPGN - błoniasto - rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek,
PRA - panel reaktywnych przeciwciał,
RPGN - gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek,
SLE - toczeń układowy,
TMP - ciśnienie przez błonowe,
TPE - terapeutyczna wymiana osocza,
TTP - zakrzepowa plamica małopłytkowa

Adres do korespondencji:

Dr Karolina Kędzierska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie

miana osocza w zespole Guillain-Barre. Kategoria II - plazmafereza/TPE jest traktowana jako terapia drugiej linii, jako samodzielna terapia lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia. Przykładem zastosowania z kategorii II jest wymiana osocza jako leczenie drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami w leczeniu ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia. Kategoria III - optymalna rola terapii plazmaferezy/TPE nie została ustalona. Podejmowanie decyzji powinno być zindywidualizowane, jak np. u chorych z sepsą i niewydolnością wielonarządową. Do kategorii IV zaliczono te przypadki, w których opublikowane dane wskazują lub sugerują, że plazmaferezy/TPE są nieskuteczne lub szkodliwe. W opracowanych w 2010 r. zaleceniach, ASFA wzorem innych towarzystw wprowadziło dodatkowo stopnie rekomendacji danych grup zaleceń, co skomplikowało niestety odbiór całości. Stopień 1 - silna rekomendacja i 2 - słaba rekomendacja, dodatkowo mają kategorię A, B, C, gdzie poziom A oznacza spójne dowody wysokiej jakości, poziom B niespójne lub ograniczone dowody, poziom C brak bezpośrednich dowodów (tabela II).

Część I

Zastosowanie plazmaferezy/TPE w chorobach nerek i transplantologii

1. Choroba anty GBM (zespół Goodpasture'a)

Leczenie TPE tego zespołu chorobowego jest dobrze udokumentowane w literaturze i stanowi pierwszą kategorię wskazań. Potwierdzają to m.in. publikacje pochodzące z długoterminowej obserwacji chorych z

RPGN - gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek
 FSGS - focal segmental glomerulosclerosis, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych
 HUS - hemolytic uremic syndrome, zespół hemolityczno-mocznicowy
 TTP - thrombocytic thrombocytopenic purpura, zakrzepowa plamica małopłytkowa
 PRA - panel of reactive antibodies, panel reaktywnych przeciwciał
 DSA - donor specific antibodies, przeciwciała przeciwko dawcy

Kategoria I wskazań do plazmaferezy/TPE, która jest w tym przypadku leczeniem pierwszego rzutu, rekomenduje TPE do stosowania samodzielnie lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia.
 Kategoria II, plazmafereza/TPE jest traktowana jako terapia drugiej linii, jako samodzielna terapia lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia.
 Kategoria III: optymalna rola terapii plazmaferezy/TPE nie została ustalona. Podejmowanie decyzji powinno być zindywidualizowane.
 Kategoria IV, w którym opublikowane dane wskazują lub sugerują, że plazmaferezy/TPE są nieskuteczne lub szkodliwe.
 Stopień 1- silna rekomendacja i 2- słaba rekomendacja, dodatkowo mają kategorię A, B, C gdzie poziom A oznacza spójne dowody wysokiej jakości, poziom B -niespójne lub ograniczone dowody, poziom C -brak bezpośrednich dowodów.

Tabela I

Wybrane wskazania do TPE w chorobach nerek wg ASFA 2007.
 Selected indications for TPE in kidney diseases by ASFA 2007.

| Nazwa choroby | Grupa wskazań |
|--|---------------|
| Choroba anty GBM | 1 |
| Zakrzepowa plamica małopłytkowa | 1 |
| RPGN | 2 |
| Zespół hemolityczno-mocznicowy | 3/4 |
| Krioglobulinemia | 1 |
| Nefropatia szpiczakowa | 3 |
| Zespół nadlepkości (makroglobulinemia Waldenströma) | 1 |
| Usunięcie przeciwciał cytotoksycznych u potencjalnego biorcy przeszczepu | 2 |
| FSGS (nawrót po przeszczepieniu nerki) | 2 |
| Zespół antyfosfolipidowy | 2 |
| Odrzucanie przeszczepu zależne od przeciwciał | 2 |
| Zapalenie naczyń | 2 |
| Toczeń układowy | 4 |

Anty GBM - przeciwciała przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych

RPGN - gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

FSGS - focal segmental glomerulosclerosis, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych

Kategoria zaleceń:

1 - TPE uznana jest za terapię standardową, akceptowalną jako leczenie pierwszego wyboru,

2- zabiegi są ogólnie akceptowane, ale pełnią rolę uzupełniającą w leczeniu,

3- brak wystarczających dowodów dla uznania korzyści z leczenia,

4- kategoria oznacza brak skuteczności tej metody leczenia.

Tabela II

Wybrane zalecenia ASFA 2010 (zaadaptowane z Szczepiórkowski Z. i wsp [20]).

Selected recommendations of ASFA 2010 (adapted from Szczepiórkowski Z. et al [20]).

| Nazwa choroby | Warunki specjalne | Kategoria | Stopień rekomendacji |
|--|--|-----------|----------------------|
| Przeszczep nerki z niezgodnością w zakresie grup ABO | | II | 1B |
| RPGN w przebiegu z. Wegenera | Pacjenci dializowani | I | 1A |
| | Krwawienie z pęcherzyków płucnych | I | 1C |
| | Pacjenci niedializowani | III | 2C |
| Z. Goodpasture'a | Pacjenci niedializowani | I | 1A |
| | Krwawienie z pęcherzyków płucnych | I | 1B |
| | Pacjenci dializowani bez krwawienia z pp | IV | 1A |
| Krioglobulinemia | Ciężka /objawowa | I | 1B |
| | Wtórna do WZW C | II | 2B |
| FSGS- nawrót | Nerka przeszczepiona | I | 1C |
| HUS | atypowy HUS (mutacja białek dopełniacza) | II | 2C |
| | atypowy HUS (autoprzeciwciała p-ko cz. H) | I | 2C |
| | typowy HUS- postać biegunkowa | IV | 1C |
| Zespół nadlepkości w gammatii monoklonalnej | Leczenie objawów | I | 1B |
| | Profilaktyka przed rytuksymabem | I | 1C |
| RPGN związane z kompleksami immunologicznymi | | III | 2B |
| Szpiczak | Nefropatia walczkowa | II | 2B |
| Zatrucia | Muchomor smrotnikowy | II | 2C |
| Przeszczep nerki | Odrzucanie zależne od przeciwciał | I | 1B |
| | odczulanie, żywy dawca, dodatni cross-match z powodu obecności DSA | II | 1B |
| | wysokie PRA; dawca zmarły | III | 2C |
| Toczeń układowy | Ciężki przebieg (np zajęcie mózgu) | II | 2C |
| | Nefropatia toczniowa | IV | 1B |
| TTP | | I | 1A |

zespołem Goodpasture'a [11]. TPE były wykonywane codziennie przez 14 dni lub do całkowitego zniknięcia przeciwciał anty GBM z osocza (objętość wymiany 50 mL/kg do maksimum 4 L). U chorych z wyjściową kreatyniną <5,7 mg/dL, po roku od rozpoczęcia leczenia przeżył w granicach 100%, a zachowaną funkcję nerek wykazywało 95% spośród tych pacjentów. Po 5 latach zarówno przeżył pacjentów, jak i nerek wynosiło 94%. Ponieważ krwawienie z płuc jest związane z wysoką śmiertelnością pacjentów z zespołem Goodpasture'a, szczególnie w tej grupie zalecane jest szybkie i intensywne leczenie plazmaferezą, niezależnie od stopnia niewydolności nerek [1].

2. Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek związane z zapaleniem naczyń (pauci immune RPGN)

W obrazie patomorfologicznym biopsji nerki tego typu kłębuszkowego zapalenia nerek obserwuje się półksiężycy komórkowe i niewielką ilość złogów immunologicznych. W opisywanym przypadku RPGN powodują najczęściej różne typy zapalenia naczyń: ziarniniak Wegenera i mikroskopowe zapalenie naczyń. W osoczu krwi obecne są przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów – p-ANCA i c-ANCA, chociaż nawet w 30% przypadków nie udaje się ich wykryć, pomimo ewidentnych objawów choroby. Leczenie polega na podawaniu kortykosteroidów i cyklofosfamid, a ostatnio rytuksymabu – remisję osiąga się w 90% przypadków. Gorsze wyniki mają pacjenci z zawnosowaną niewydolnością nerek w przebiegu choroby – przeżywa tylko 50% pacjentów poddawanych standardowemu leczeniu [2]. W tej grupie pacjentów, a szczególnie w grupie z kreatyniną >5,7 mg/dL na początku leczenia zanotowano znaczącą poprawę funkcji nerek w 3 i 12 miesiącu po dołączeniu plazmaferez do standardowego leczenia [10]. Istnieją dowody na to, że TPE powinna być wykonywana u każdego pacjenta z krwawieniem z płuc [20].

3. Zakrzepowa plamica małopłytkowa oraz zespół hemolityczno-mocznicowy (TTP/HUS)

TTP i HUS mają cechy wspólne – są to mikroangiopatie przebiegające z okluzją drobnych naczyń, agregacją płytek, małopłytkowością i niedokrwieniem narządów. W przypadku HUS na plan pierwszy wysuwa się ostra niewydolność nerek. Czynniki patogenetycznymi tych chorób są: upośledzenie fibrynolizy, upośledzenie zdolności przeciwzakrzepowych, toksyny bakteryjne, przeciwciała przeciw endotelium, kompleksy immunologiczne, patologiczne polimery czynnika von Willebranda. W szczególności w TTP dochodzi do kumulacji polimerów czynnika von Willebranda z powodu braku funkcji lub nieobecności proteazy ADAMTS13. Obecność przeciwciał anty ADAMTS13 w niektórych przypadkach TTP jest czynnikiem pozwalającym różnicować tę postać mikroangiopatii od HUS [15]. Skuteczność plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii potwierdzono jedynie w przypadku TTP. Dowody z analizy danych z kilku prac zebranych w bazie Cochrane przedstawił

Tabela III
Przyczyny zakwalifikowania do zabiegu TPE w badanej grupie.
Reasons to qualify for TPE treatment in the study group.

| Przyczyna TPE | ilość /% całości | przyczyna | ilość w grupie | % grupy | % całości |
|----------------|------------------|--------------------------------|----------------|---------|-----------|
| Inne | 6 (19%) | miastenia | 1 | 17 | 3,1 |
| | | szpiczak | 2 | 33 | 6,3 |
| | | HUS | 3 | 50 | 9,4 |
| Pierwotne KZN | 3 (9%) | MKkzn | 1 | 33 | 3,1 |
| | | RPGN pierwotne z półksiężycami | 1 | 33 | 3,1 |
| | | z. Goodpasture'a | 1 | 33 | 3,1 |
| Transplantacja | 14 (44%) | Nawrót FSGS w tx | 1 | 7,1 | 3,1 |
| | | steroidooporne odrzucanie tx | 4 | 28,6 | 12,5 |
| | | Humoralne odrzucanie tx | 9 | 64,3 | 28,2 |
| Wtórne KZN | 9 (28%) | opome SLE | 1 | 11,1 | 3,1 |
| | | RPGN/SLE | 1 | 11,1 | 3,1 |
| | | Wegener ANCA ujemne | 3 | 33,3 | 9,4 |
| | | Wegener ANCA dodatnie | 4 | 44,5 | 12,5 |

HUS- zespół hemolityczno-mocznicowy, MKkzn- mezangialnokapilarne kłębuszkowe zapalenie nerek, FSGS- ogniskowo-segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, RPGN- gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, SLE - toczeń układowy

Michael i wsp. [13]. Plazmaferezy z użyciem osocza jako substytutu wykonuje się codziennie tak długo, aż liczba płytek wzrośnie >100 tys/ mL i ustąpią cechy hemolizy. Można wykonywać nawet po 2 wymiany po 1,5 L osocza dziennie. Jeśli stan chorego jest ciężki i nie można jednoznacznie rozróżnić TTP od HUS najkorzystniej jest niezwłocznie rozpocząć leczenie plazmaferezami [14] lub przy niedostępności tej techniki stosować same wlewy osocza (co najmniej 25 mL/kg masy ciała/dzień) [5].

4. Krioglobulinemia

Krioglobulinemia jest związana z chorobami autoimmunologicznymi, limfoproliferacyjnymi oraz infekcjami wirusowymi - szczególnie WZW typu C. W biopsji nerek obserwuje się cechy błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek ze złogami pod nabłonkiem kapilar kłębuszka (MPGN t. III). TPE stosowano łącznie z lekami przeciwwirusowymi lub immunosupresyjnymi przez 2 pierwsze tygodnie co drugi dzień, wymiana wynosiła od 1-1,5 szacunkowej objętości osocza (EPV), a substytucja była roztworem albumin. Stosowanie plazmaferezy powodowało poprawę funkcji nerek u 55-87% pacjentów. Korzyści ze stosowanego leczenia powinny być oceniane na podstawie poprawy klinicznej i biochemicznej, gdyż nie ma korelacji pomiędzy stężeniem krioglobulin we krwi i aktywnością choroby [3].

5. Szpiczak mnogi

Szpiczak jest częstym schorzeniem hematologicznym (~10%) i bardzo często wpływa na funkcję nerek (16-56%) [16]. Wiele czynników ma na to wpływ, m.in.: hiperkalcemia, wysokie stężenie kwasu moczowego, skrobia wica, nadmierna lepkość krwi, zwiększona podatność na infekcje, jednak najczęstszą przyczyną tzw. „nerki szpiczaka” jest nefropatia wałeczkowa. Dane z badań randomizowanych wykazują różniczne rezultaty efektów leczenia plazmaferezą tych chorych. W niewielu przypadkach wykonywano biopsję nerek, żeby potwierdzić rozpoznanie nefropatii wałeczkowej. Plazmafereza nie jest rutynowo zalecana w tym schorzeniu. Uzyskano przekonujące dowody na skuteczność codziennej, wydłużonej dializy z użyciem dializatora HCO 1100 firmy Gambro, co pozwoliło na usuwanie znacznych ilości wolnych łańcuchów immunoglobulin [7,8].

6. Makroglobulinemia Waldenströma
Jest to schorzenie limfoproliferacyjne z komórek B i cechuje się wytworzeniem znacznych ilości patologicznej IgM. Stanowi klasyczne wskazanie do leczenia plazmaferezami z powodu zespołu nadlepkości, który jej towarzyszy. TPE z substytucją albumin wykonuje się codziennie, aż do ustąpienia objawów choroby [4].

6. Makroglobulinemia Waldenströma

7. Plazmaferezy w transplantologii nerek
TPE mają zastosowanie w terapii zarówno przed, jak i po przeszczepieniu narządów – w celu zapobiegania ostremu odrzucaniu narządu z powodu niezgodności w zakresie grup głównych krwi AB0 lub pojawienia się specyficznych przeciwciał przeciw dawcy (DSA). Kolejnym wskazaniem do tego zabiegu jest nawrót FSGS po przeszczepieniu nerki.

7.1 Przeszczepienie nerki z niezgodnością w zakresie grup głównych krwi AB0

W przeszłości niezgodność w zakresie grup krwi była wymieniana jako główne przeciwwskazanie do transplantacji nerki od dawcy żywego. Gotowe przeciwciała anty-A i anty-B w organizmie potencjalnego bior-

cy mogły spowodować nadostre lub ostre odrzucanie narządu. W obecnych czasach wskutek postępów w przeszczepianiu nerek od dawców żywych stosuje się specjalne protokoły do „odczulania” potencjalnego biorcy. W tym celu bada się miano przeciwciał IgG i IgM przeciwko czynnikowi A lub B i usuwa się je przy pomocy plazmaferezy, podwójnej filtracji (metoda kaskadowa) lub immunoadsorcji. Typowa procedura przygotowania biorcy obejmowała 2-4 sesje plazmaferezy przed przeszczepieniem, splenektomię lub podanie rytuksymabu i podaży immunoglobulin. Po transplantacji plazmaferezy należało powtarzać, gdyż ryzyko odrzucenia humoralnego wskutek wytwarzania przeciwciał *de-novo* jest najwyższe w ciągu 2 pierwszych tygodni od zabiegu. Aktualnie nie wykonuje się splenektomii, a do protokołów „odczulania” wprowadzono immunoadsorcję, która jest metodą doskonałą, gdyż nie powoduje usunięcia wszystkich substancji zawartych w osoczu, tak jak tradycyjna TPE [21]. Metoda immunoadsorcji jest jednak droższa od plazmaferezy (m.in. ze względu na koszt filtra) oraz nie zawsze tak samo skuteczna w usuwaniu przeciwciał anty ABO.

7.2 Przeszczepienie nerki u osób z dodatnią próbą krzyżową

Obecność przeciwciał przeciwko HLA dawcy (DSA - donor specific antibodies) jest obciążone wysokim ryzykiem odrzucania narządu. DSA nie wykonuje się w Polsce rutynowo ze względu na koszty badania. Biorców wysoko immunizowanych tradycyjnie selekcjonuje się na podstawie odsetka PRA (*panel of reactive antibodies*). Dodatkna próba krzyżowa była do tej pory przeciwwskazaniem do zabiegu transplantacji nerki. TPE mogą mieć zastosowanie u biorców z dodatnim cross-match (próbą krzyżową), wysoko immunizowanych (z dużym odsetkiem PRA), w celu usunięcia krążących przeciwciał przeciwko dawcy - czyli ich „odczulenia”. Plazmaferezy z substytucją albumin wykonuje się u tych pacjentów 3 razy w tygodniu lub aż do uzyskania ujemnej próby krzyżowej [3]. Do odczulania pacjentów można stosować również immunoadsorcję [12] lub protokół z podawaniem wysokich dawek immunoglobulin i rytuksymabu [22]. Skuteczność tych działań jest porównywalna do plazmaferezy. Pomimo odczulania grupa pacjentów wysoko immunizowanych ma podwyższone ryzyko odrzucenia zależnego od przeciwciał (AMR = *antibody mediated rejection*), szczególnie w trakcie pierwszych 2 tygodni po przeszczepieniu nerki. Z tego powodu plazmaferezy powtarza się w celu usunięcia nowopowstałych przeciwciał.

7.3 Leczenie odrzucenia zależnego od przeciwciał (AMR)

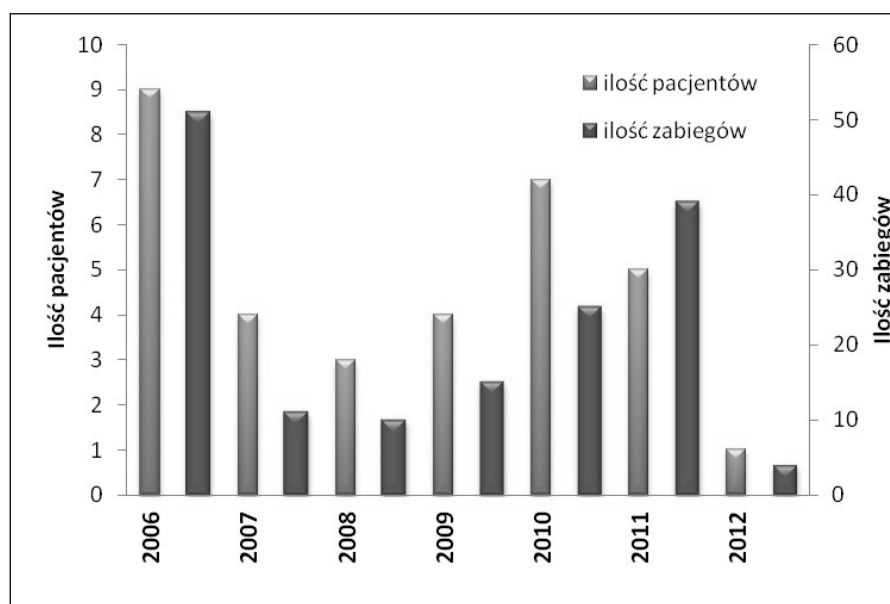
Częstość tego typu odrzucenia podawana w literaturze jest zmienna i wynosi od 5,6-23% w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów, aż do 60% w grupie pacjentów przeszczepionych z niezgodnością w zakresie grup krwi lub wysoko immunizowanych po odczulaniu [18]. Rozpoznanie stawia się w oparciu o oznaczenie poziomu DSA (w Polsce badanie rzadko dostępne), charakterystyczny obraz histopatologiczny w biopsji

Tabela IV

Parametry wykonanych zabiegów TPE w badanej grupie.

Parameters of TPE procedures performed in the study group.

| Parametr | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.std |
|-----------------------------------|-----------|---------|---------|----------|----------|
| Ilość zabiegów | 32 | 4,8 | 1 | 19 | 3,9 |
| Masa ciała [kg] | 104 | 64,4 | 40,0 | 111 | 13,9 |
| Hematokryt [%] | 93 | 30,5 | 23,3 | 42,9 | 5,35 |
| Wyliczona wartość EPV [mL] | 90 | 2890 | 1596 | 4791 | 657 |
| Rzeczywista objętość wymiany [mL] | 155 | 2797 | 1200 | 4160 | 873 |
| Objętość wymiany [mL/kg] | 96 | 43,9 | 17,4 | 75,9 | 14,5 |
| Przepływ krwi [mL/min] | 155 | 186 | 140 | 250 | 14,3 |
| Ciśnienie żyłne [mmHg] | 151 | 82 | 40 | 200 | 24,1 |
| Czas zabiegu [min] | 154 | 93 | 40 | 240 | 32,5 |
| Prędkość wymiany [mL/min] | 154 | 29,9 | 16,0 | 48,0 | 3,45 |
| % przepływu | 154 | 16,1 | 8,8 | 26,6 | 2,18 |
| Ciśnienie skurczowe [mmHg] | 155 | 120 | 85 | 220 | 20,3 |
| Ciśnienie rozkurczowe [mmHg] | 155 | 73 | 44 | 130 | 12,5 |



Rycina 1

Ilość pacjentów i wykonanych zabiegów TPE w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w Szczecinie w latach 2006 - 2012.

Number of patients and TPE sessions performed at the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine in Szczecin between 2006 and 2012.

graftu oraz obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych. W przypadku leczenia AMR brak jest danych pochodzących z badań randomizowanych. Leczenie polega na usunięciu przeciwciał przy pomocy plazmaferezy z substytucją albumin, pozostałe opcje to: immunoadsorcja, wlewy immunoglobulin, zwiększenie dawek leków immunosupresyjnych, podaje się również rytuksymab. Ilość plazmaferez niezbędnych do wyleczenia tego typu odrzucenia ocenia się na podstawie odpowiedzi klinicznej, zwiększenia diurezy i obniżenia stężenia kreatyniny.

7.4 Leczenie nawrotu FSGS w nerce przeszczepionej

Nawrót pierwotnego FSGS w nerce przeszczepionej ocenia się na 20-30%. Bez leczenia 50-80% pacjentów traci przeszczep nerkowy w ciągu pierwszego roku po trans-

plantacji [23]. Przyczyną nawrotu jest nieznane białko o niskiej masie cząsteczkowej, stąd uzasadnienie teoretyczne do zastosowania TPE w leczeniu tego schorzenia. Rzeczywiście, stosowanie plazmaferezy powoduje znaczną poprawę lub remisję FSGS potwierdzoną w badaniu histopatologicznym. Amerykańskie Towarzystwo Aferezy zaleca w tym przypadku stosowanie TPE co drugi dzień z substytucją albumin, wymianę od 1-1,5 EPV [20].

Część II. Praktyczne aspekty stosowania terapeutycznej wymiany osocza

1. Ustalanie objętości usuwanego osocza

Ilość usuwanego osocza powinna być odnieszona do całkowitej objętości osocza

w krwi własnej chorego. Najczęściej stosowaną metodą obliczenia szacunkowej objętości osocza (EPV - *Estimated Plasma Volume*) chorego jest formuła uwzględniająca masę ciała (m.c.) i hematokryt (Ht) wg wzoru: $EPV = \{[0,065 \times m.c. (kg)] \times [1 - Ht]\}$. U osoby o średniej masie ciała wynoszącej około 70 kg z prawidłowym hematokrytem ta objętość to ok. 2,5-2,7 litra lub 35-40 mL/kg m.c. osocza. Ilość płynu substytucyjnego, który przetacza się choremu jest równa objętości usuniętego osocza. Usunięte w trakcie zabiegu plazmaferezy osocze uzupełnia się izoonkotycznym roztworem białek. Takim roztworem jest 4-5-procentowy roztwór albuminy ludzkiej albo osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*).

2. Planowanie zabiegów plazmaferezy

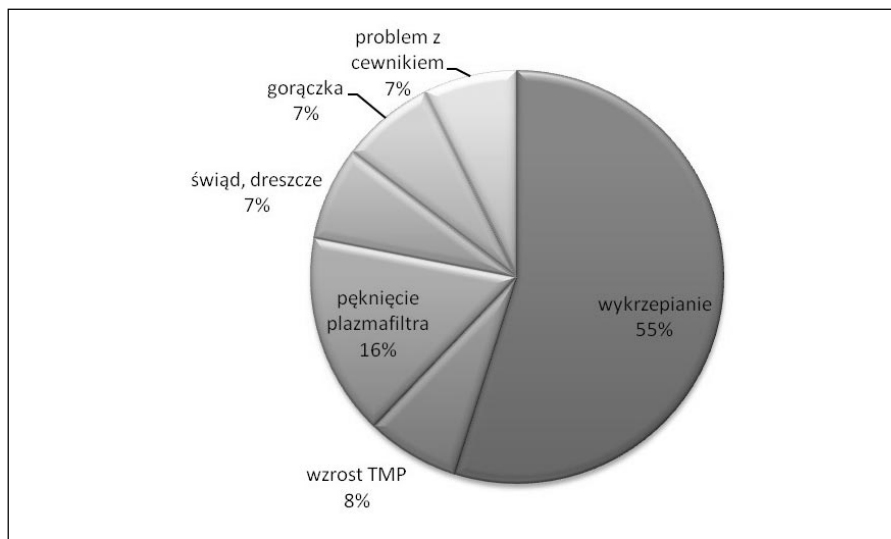
Patogeny, które są usuwane podczas TPE znajdują się zarówno w przestrzeni wewnątrz- jak i pozanaczyniowej. Zatem im większa objętość usuniętego osocza, tym większa ilość usuniętej szkodliwej substancji. Szacuje się, iż aby usunąć średnio 75% patogenów, jednorazowo powinno się wymienić około 1,4 EPV, a zatem około 2500-3500 mL. Objętość ta nie powinna być jednak jednorazowo mniejsza niż EPV chorego. Po zabiegu na skutek ponownej syntezy patogenów, jak również w związku z ich przechodzeniem z przestrzeni zewnątrz- do wewnątrz- naczyniowej, stężenie to ponownie wzrasta. Dlatego zabieg plazmaferezy powinien być powtarzany (zwykle co 24-48 h). Zazwyczaj wykonuje się 4-5 kolejnych zabiegów, co powoduje zmniejszenie stężenia szkodliwego czynnika o około 90% w stosunku do stężenia wyjściowego. Zależy to od wielkości usuwanej cząsteczki, czasu jej półtrwania w osoczu oraz tempa syntezy.

3. Dostęp naczyniowy wykorzystywany w trakcie zabiegu

Przeprowadzenie skutecznej plazmaferezy wymaga dobrego dostępu naczyniowego. Jest to najczęściej standardowy cewnik dwukanałowy, wprowadzony do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną lub żyłę podobojczykową, zdecydowanie rzadziej do żyły udowej. U leczonych nerkozastępczo korzysta się z przetoki tętniczko-żylniej.

4. Technika wykonania zabiegu

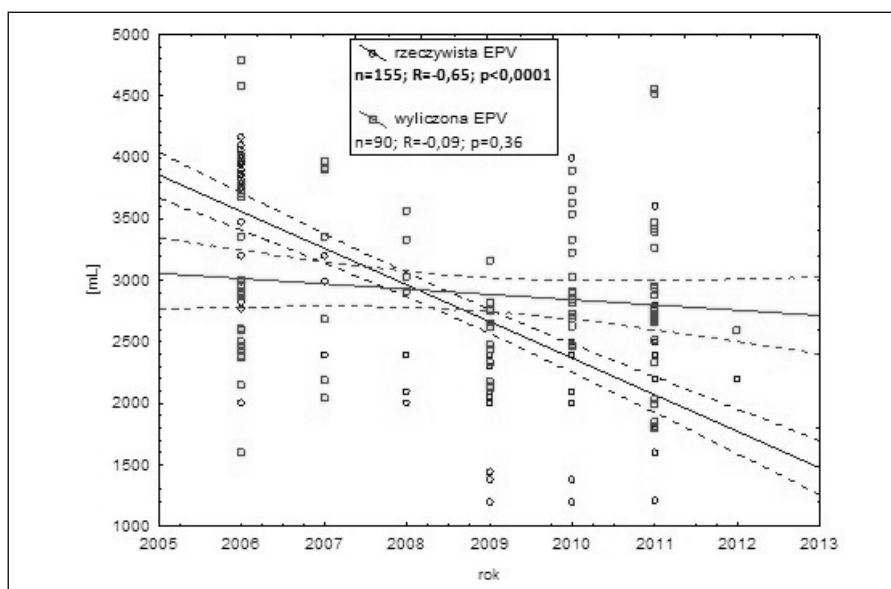
W Polsce najczęściej stosuje się aparaty MULTIFILTRATE firmy Fresenius, aparat Hospital PRISMA TPE 2000 Set firmy Gambro lub aparaty do hemodializy z zastosowaniem odpowiednich przystawek. Zabieg przezbłonowej separacji osocza należy prowadzić przy niskich wartościach (< 100 mmHg) ciśnienia przezbłonowego (TMP, *transmembrane pressure*). Wyższe wartości mogą powodować przechodzenie erytrocytów przez błonę filtracyjną lub hemolizę erytrocytów zaklinowanych w porach filtra. Aby zapobiec wykrzepianiu przy zastosowaniu filtrów kapilarnych szybkość przepływu krwi powinna być dostosowana do wielkości plazmafiltra. Dla plazmafiltrów PS1 zazwyczaj wynosi 50-150 mL/min lub 80-250 mL/min dla plazmafiltrów PS2. Najczęściej usuwa się osocze w ilości 20-30%



Rycina 2

Diagram przedstawiający powikłania ostre (do 24 godzin po zabiegu TPE), stanowiące łącznie 8,3% wszystkich zabiegów.

Diagram showing the acute complications (up to 24 hours after TPE procedure), constituting 8.3% of all procedures.



Rycina 3

Różnica pomiędzy wyliczoną wartością EPV a rzeczywistą objętością wymiany w trakcie zabiegu TPE w poszczególnych latach w badanej grupie.

The difference between the calculated and the actual value of EPV volume replacement during TPE procedure in each year in the study group.

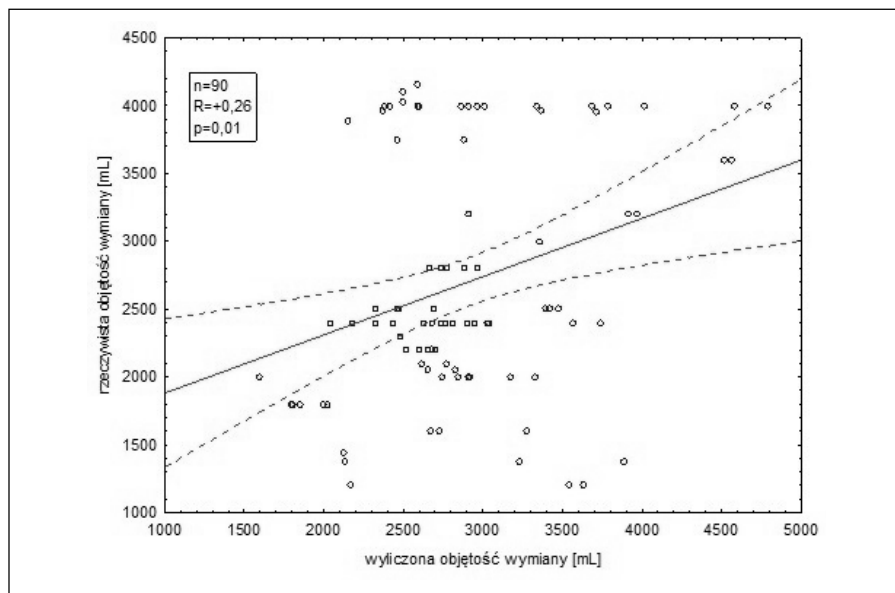
objętości krwi przepływającej przez plazmafiltr. Ultrafiltracja - ilość usuwanego osocza wynosi przykładowo 50 mL/min (30% z 150 mL/min) co odpowiada 50 mL x 60 min = 3000 mL/h.

Z praktycznego punktu widzenia najczęściej usuwa się około 1800 mL osocza na godzinę (przy przepływie ultrafiltratu 30 mL x 60 min = 1800 mL/h). Zbyt szybka wymiana osocza może powodować reakcje uboczne, np. obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ponadto może prowadzić do destabilizacji krążenia oraz nadmiernego zagęszczenia krwi w drenach. Pacjent może gorzej tolerować szybką wymianę, szczególnie gdy podaje się nieogrzone płyny (istnieje ryzyko hipotermii). Z tego powodu podawany płyn substytucyjny powinien być podgrzany do temperatury ciała.

W czasie plazmaferezy należy stosować leczenie przeciwkrzepliwe. Najczęściej stosuje się heparynę niefrakcjonowaną w dawce początkowej 5000 j. (lub 70-80 j./kg mc.), a następnie 1000 j./godzinę (15-20 j./kg mc.). Jako leczenie przeciwkrzepliwe można także stosować metodę cytrynianową z użyciem roztworu ACD (*acid citrate dextrose*). Stosowanie ACD wiąże się z większym ryzykiem hipokalcemii, stąd wymaga się częstszej kontroli stężenia zjonizowanego wapnia w osoczu.

5. Powikłania zabiegu

TPE jest procedurą bezpieczną. Powikłania TPE sięgają ogółem 4-25%, średnio występują w jednym na 10 zabiegów. Lekkie powikłania pojawiają się podczas 5% zabiegów i należy zaliczyć do nich pokrzyw-



Rycina 4
Korelacja pomiędzy wyliczoną EPV a rzeczywistą objętością usuniętego osocza w trakcie zabiegu TPE w poszczególnych latach w badanej grupie.
The correlation between the calculated and the actual volume of EPV plasma removed during surgery TPE in each year in the study group.

kę, parestezje, nudności, zawroty głowy oraz skurcze nóg. Do średnio nasilonych objawów (5-10% zabiegów) zalicza się spadki ciśnienia, bóle w klatce piersiowej i komorowe zaburzenia rytmu serca. Większość z nich może być spowodowana substytucją zbyt małej ilości płynów onkologicznie czynnych (FFP, albuminy, dekstran, HAES). Objawy skazy krwotocznej są następstwem ubytku w trakcie plazmaferezy czynników krzepnięcia V, VII, IX, X, fibrynogenu i płytek krwi. Z tego powodu należy zachować ostrożność i monitorować układ krzepnięcia przed planowanym zabiegiem operacyjnym, lub jeśli to możliwe, nie planować zabiegu operacyjnego mającego odbyć się w czasie do 48 godzin od zakończenia plazmaferezy. Powikłania ciężkie występują podczas mniej niż 3% zabiegów i są związane z odczynami anafilaktycznymi, które są wynikiem uzupełnienia usuniętego osocza świeżo mrożonym osoczem pochodzącym od różnych dawców. Śmiertelność związana z zabiegiem plazmaferezy ocenia się na 3-6 na 10 000 zabiegów; większość zgonów wiąże się z anafilaksją po substytucji FFP, zatorowością płucną bądź powikłaniami związanymi z wytworzeniem dostępu naczyniowego.

Część III. Własne doświadczenia ze stosowaniem zabiegu terapeutycznej wymiany osocza

W latach 2006-2012 w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych wykonano ogółem 155 zabiegów TPE u 32 pacjentów. Na rycinie 1 przedstawiono ilość pacjentów i wykonanych zabiegów w poszczególnych latach. W grupie leczonych TPE 44% stanowili pacjenci po transplantacji nerki, 9% pacjenci z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek, 28% grupy to pacjenci z wtórnymi KZN, a inne przyczyny stanowiły 19% grupy (tabela 3). W tabeli 3 zestawiono szczegółowo przyczyny stosowania TPE.

Stosowano Plasmaflux P50 firmy Fresenius oraz aparat Multifiltrate tej samej firmy. Jako płynu substytucyjnego używaliśmy głównie roztworu 5% albumin (87% zabiegów), rzadziej osocza. Parametry wykonywanych zabiegów szczegółowo przedstawiono w tabeli 4. Objętość usuwanego osocza wynosiła średnio 2797 mL (43 mL/kg masy ciała), maksimum 4160 mL (75 mL/kg m.c.), minimum 1200 mL (17 mL/kg m.c.). Zastosowano przepływy krwi średnio 186,5 mL/min (max. 250, min. 140 mL/min). Prędkość ultrafiltracji 29,9 mL/min (max. 48, min. 16 mL/min) co stanowiło średnio 16% przepływu krwi (max. 26,6 min. 8,8%).

Heparynizacja – stosowano heparynę niefrakcjonowaną, średnio 1028 IU na godzinę w pompie (maksymalnie 2000 IU – minimalnie 0 IU). Nie stosowano bolusa heparyny przed rozpoczęciem zabiegu. Czas zabiegu wynosił średnio 93 minuty (max. 240 minuty, min. 40 minut).

Powikłania ostre – od początku zabiegu do 24 h po jego wykonaniu wystąpiły w 8,4% wszystkich zabiegów. Najczęściej obserwowano wykrzepianie w plazmafiltrze – 4,5% oraz pęknięcie plazmafiltru – 1,3% (rycina 2).

W poszczególnych latach (2006-2012) można zaobserwować, że rzeczywista objętość wymiany zmniejszała się w stosunku do wyliczonej EPV. Rycina 3 przedstawia to zjawisko. Przyczyną tej różnicy było wprowadzenie ograniczeń w objętości substytucji przez katalog JGP. W tym katalogu procedura 1401 - terapeutyczna wymiana osocza określa za maksymalną objętość substytucji do 3000 mL na jeden zabieg. Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy wyliczoną ze wzoru EPV a rzeczywistą objętością usuniętego osocza ($R=+0,26$, $p=0,013$) (rycina 4).

Na podstawie danych literaturowych oraz własnych obserwacji wyciągnięto następujące wnioski:

1. Terapeutyczna wymiana osocza jest procedurą bezpieczną, powikłania ostre występują w 1 na 10 zabiegów plazmaferezy (w badanej grupie w 8,4% zabiegów) i najczęściej dotyczą wykrzepiania w plazmafiltrze.

2. Z analizy retrospektywnej powikłań w badanej grupie wyciągnięto wniosek, że stosowanie bolusa heparyny na początku zabiegu prawdopodobnie pozwoliłoby uniknąć epizodów wykrzepiania w plazmafiltrze, dlatego zmodyfikowano używany wcześniej schemat zleceń heparynizacji podczas zabiegu TPE.

3. Stosowanie mniejszej objętości usuwanego osocza niż wyliczona ze wzoru (EPV) nie wpłynie na skuteczność zabiegów, jeśli procedurę tę będziemy powtarzać w serii co 24-48h.

Część IV. Podsumowanie.

Zalecenia do wykonania zabiegu plazmaferezy:

1. Zabieg przezbłonowej separacji osocza należy prowadzić przy niskich wartościach (< 100 mm Hg), TMP - *transmembrane pressure*.

2. Zalecana szybkość przepływu krwi zazwyczaj wynosi dla plazmafiltrów PS1: 50-150 mL/min lub dla plazmafiltrów PS2: 80-250 mL/min (optymalnie 180 mL/min).

3. Ultrafiltracja – ilość usuwanego osocza to 20-30% objętości krwi przepływającej przez plazmafiltr i wynosi np. 50 mL/min (30% z 150 mL/min) co odpowiada 50mL x 60min=3000 mL/h.

4. Heparynizacja – najczęściej stosuje się heparynę niefrakcjonowaną w dawce początkowej 5000 j. (lub 70-80 j./kg mc.), a następnie 1000 j./godzinę (15-20 j./kg mc.).

5. Czas zabiegu ustala się automatycznie i wynika z prędkości przepływu krwi i zleconej ultrafiltracji.

Piśmiennictwo

1. Baweja S., Wiggins K., Lee D. et al.: Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. *J. Artif. Organs* 2011, 14, 9. Epub 2010, 10.
2. Booth A.D., Almond M.K., Burns A. et al. (Pan-Thames Renal Research Group): Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 76.
3. Dominguez J.H., Sha E.: Apheresis in cryoglobulinemia complicating hepatitis C and in other renal diseases. *Ther. Apher.* 2002, 6, 69.
4. Fonseca R., Hayman S.: Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 2007, 138, 700.
5. Fontana S., Kremer Hovinga J.A., Lammle B. et al.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2006, 90, 245.
6. Goto H., Matsuo H., Nakane S. et al.: Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther. Apher.* 2002, 5, 494.
7. Hutchison C.A., Cook M., Heyne N. et al.: European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy (Eu-LITE): a randomised control trial. *Trials* 2008, 9, 55.
8. Hutchison C.A., Heyne N., Airia P. et al.: Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 23. [Epub ahead of print]

9. **Iwatani H., Uzu T., Kakihara M. et al.:** A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). *Clin. Exp. Nephrol.* 2004, 8, 369.
- 10 **Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. et al. (European Vasculitis Study Group):** Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2180.
11. **Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al.:** Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134, 1033.
12. **Lorenz M., Regele H., Schillinger M. et al.:** Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2005, 79, 696.
13. **Michael M., Elliott E.J., RidLey G.F. et al.:** Interventions for hemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, 1 (CD003595. doi:10.1002/14651858.CD003595.pub2).
14. **Pereira A., Mazzara R., Monteagudo J. et al.:** Thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann. Hematol.* 1995, 70, 319.
15. **Rieger M., Mannucci P.M., Kremer Hovinga J.A. et al.:** ADAMTS13 antibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005, 106, 1262.
16. **Sakhuja V., Jha V., Varma S. et al.:** Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren. Fail.* 2000, 22, 465.
17. **Schwab P.J., Fahey J.L.:** Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N. Engl. J. Med.* 1960, 263, 574.
18. **Singh N., Pirsch J., Samaniego M.:** Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transpl. Rev. (Orlando).* 2009, 23, 34.
- 19 **Szczepiorkowski Z.M., Bandarenko N., Kim H.C. et al.:** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2007, 22, 106.
20. **Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al.:** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2010, 25, 83.
21. **Tyden G., Kumlien G., Efvergren M.:** Present techniques for antibody removal. *Transplantation* 2007, 84, 27.
22. **Vo A.A., Peng A., Toyoda M. et al.:** Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010, 89, 1095.
23. **Weber S., Tonshoff B.:** Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005, 80, 128.