

Zastosowanie leczniczej aferezy w różnych wskazaniach klinicznych

W opracowaniu podano aktualny, zgodny z obowiązującymi zaleceniami ASFA z 2016 r stan wiedzy dotyczący stosowania różnych technik aferezy.

Opisano poszczególne techniki oraz omówiono ich zastosowanie w różnych sytuacjach klinicznych. Przedstawiono dostępne dane odnośnie liczby przeprowadzonych zabiegów leczniczej aferezy w Polsce oraz obecne zasady rozliczania tych procedur przez NFZ. Przedstawiono argumenty za i przeciw stosowaniu metod selektywnej i nieselektywnej plazmaferazy.

Istnieje uzasadniona potrzeba zwiększenia dostępności leczenia zabiegami aferezy w Polsce. Pierwszorzędne znaczenie ma zmiana zasad rozliczania zabiegów przez NFZ. Ważnym elementem, który, z jednej strony może poprawić skuteczność leczenia, z drugiej, zrationalizować wydatkowanie środków na leczenie powinno być stworzenie Ośrodków Specjalistycznych zajmujących się leczeniem aferezą. Przy odpowiedniej kwalifikacji chorych i w rękach doświadczonego personelu lecznicza afereza jest zabiegiem bezpiecznym, obciążonym niewielkim odsetkiem ryzyka powikłań. Kwalifikacja powinna odbywać się na podstawie wyników wiarygodnych badań klinicznych i obrazu klinicznego. W przypadku niektórych rozpoznań metodą z wyboru nadal pozostaje klasyczna plazmaferaza lub lecznicza wymiana osocza. W większości przypadków brak jest dostatecznych dowodów naukowych na jednoznaczne wskazanie metody z wyboru do zastosowania w leczeniu danej jednostki chorobowej. W przypadku pewnego rozpoznania, szczególnie chorób o charakterze przewlekłym, przydatne mogą być metody selektywne (wąskie „okno terapeutyczne”). Przy istnieniu niepewności diagnostycznej do rozważenia pozostaje wykorzystanie metod o niskiej swoistości (szerokie „okno terapeutyczne”). W żadnym jednak przypadku brak dostępności aferezy nie powinien doprowadzać do opóźnienia lub zaniechania leczenia.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 85-96)

The use of therapeutic apheresis in various clinical indications

The study presents the current state of knowledge regarding the use of various apheresis techniques in line with the current (2016) ASFA recommendations.

Individual techniques are described and their application in various clinical situations discussed. Available data on the number of treatments performed in Poland and current principles of financing by the National Health Fund (NFZ) of these procedures are presented. The arguments for and against the use of selective and non-selective plasmapheresis are presented.

There is a justified need to increase the availability of treatment with apheresis in Poland. The change of treatment principles of financing by the National Health Fund (NFZ) is a priority. An important element, which on the one hand may improve the effectiveness, on the other, rationalize spending of funds for treatment should be the creation of Specialist Centers performing various procedures of apheresis. With the appropriate qualification of patients and with experienced staff, therapeutic apheresis is a safe and low risk procedure. Qualification should be based on the results of reliable clinical trials and clinical presentation. For some diagnoses, classical plasmapheresis or therapeutic plasma exchange remain the method of choice. In most cases, there is insufficient scientific evidence to clearly indicate the method of choice for use in the treatment of a given disease entity. In the case of some diagnosis, especially chronic diseases, selective methods (narrow „therapeutic window”) may be useful. With the existence of diagnostic uncertainty, the use of methods with low specificity (broad „therapeutic window”) remains to be considered. In no case, however, the lack of access to apheresis should lead to delay or avoidance of treatment.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 85-96)

Karolina KĘDZIERSKA-KAPUZA^{1*}
Bogusław WALATEK^{2*}
Maria PIĄTAK¹
Kazimierz CIECHANOWSKI¹

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

²Fresenius Nephrocare Polska

*Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania opracowania

Słowa kluczowe:

- plazmaferaza
- terapeutyczna wymiana osocza
- afereza
- metody selektywne

Key words:

- plasmapheresis
- therapeutic plasma exchange
- apheresis
- selective methods

Praca pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 11.04.2019
Zaakceptowano: 25.04.2019

Adres do korespondencji:

Dr hab. Karolina Kędzińska-Kapuzo
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie
ul. Powstańców WLKP 72, 70-111 Szczecin
tel. 91 466 11 96
e-mail: klinika@nefrologia-szczecin.pl

I. Zagadnienia ogóle – nazewnictwo

Lecznicza afereza jest grupą metod zabiegowych służących mniej lub bardziej selektywnej, zazwyczaj cyklicznej (wyjątek toksykologia) wymianie/modyfikacji składu osocza. W chwili obecnej dostępnych jest jej kilkanaście odmian. Najogólniej wyróżniamy dwa główne rodzaje zabiegów: nieswoiste i swoiste (wybiórcze). Te ostatnie umożliwiają precyzyjne usunięcie substancji o danym, pożądanym ciężarze cząsteczkowym. Definicje poszczególnych zabiegów, a zwłaszcza ich pojmowanie wśród lekarzy poszczególnych specjalności różni się znacznie i może prowadzić do pewnych nieporozumień. Poniżej podano obowiązujące według *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice* (wydanie VII, z 2016 roku) definicje najczęściej wykonywanych zabiegów, z zachowanym oryginalnym nazewnictwem anglojęzycznym i niezbędnym komentarzem autorów.

Afereza

Jest to grupa zabiegowych procedur medycznych, wykorzystująca różnego typu urządzenia (różne techniki) służące dostarczaniu krwi pacjenta oraz jej separacji, z następowym rozdzieleniem jej składników (z lub bez następowej substytucji).

W nomenklaturze amerykańskiej spotykamy również pojęcie *therapeutic apheresis*, które jest synonimem *lecniczej aferezy*.

Lecznicza wymiana osocza (*therapeutic plasma exchange*) – w Polsce i większości krajów Europy jest to synonim **plazmaferazy (*plasmapheresis*)** – nazwy te są stosowane zamiennie.

Jest to procedura terapeutyczna, w której krew pacjenta jest przeprowadzona przez urządzenie separujące (niezależnie od typu aparatu i użytej metody) z oddzieleniem osocza, które zastępowane jest przez substytut o różnym składzie (albuminy, krystaloidy, koloidy, świeżo mrożone osocze, inne składniki osocza).

W USA zabieg **plazmaferazy (*plasmapheresis*)** pojmowany jest jako procedura, w której krew pacjenta jest przeprowadzona przez urządzenie separujące z oddzieleniem osocza (poniżej 15% idealnej masy ciała), bez zastępowania go substytutem.

Wysokoobjętościowa wymiana osocza (*high-volume plasma exchange*)

Jest to zabieg charakteryzujący się wymianą osocza, najczęściej pomiędzy 8–12 litrów/zabieg (powyżej 15% idealnej wagi ciała), z zalecaną szybkością wymiany 1–2 litra/godzinę oraz suplementacją równoważnej objętości płynu substytucyjnego o specyficznym dla wskazań składzie.

Zabiegi selektywnej filtracji

Ogólna nazwa grupy zabiegów z użyciem określonego sprzętu medycznego, któ-

rych składową częścią są plazmafiltry, separatora (afereza podwójnej filtracji), kolumny adsorbujące (immunoadsorbacja), wykorzystująca usuwanie z krwi substancji o określonej masie (najczęściej wyrażonej w kD) z użyciem lub bez płynu substytucyjnego.

Afereza podwójnej filtracji (*cascade filtration/double filtration apheresis*)

Grupa zabiegów selektywnych wykorzystująca do usuwania substancji białkowych o określonej masie szeregowo połączenie klasycznego plazmafiltru i separatora/kolumny – wielkość usuwanych cząsteczek zależy od przepuszczalności (wielkości porów) separatora lub ligandu, którym pokryta jest kolumna.

LDL-afereza

Metoda zabiegowego, selektywnego usuwania z krwi pacjenta lipoprotein o niskiej gęstości. Zabieg ten może być wykonany z zastosowaniem kolumn pokrytych specjalnymi związkami (np. dextran sulfat i poliacrylate – wykorzystanie ładunku elektrostatycznego), separatorów i filtrów (podwójna filtracja – wielkość porów filtra), wykorzystaniem specyficznych reakcji fizykochemicznych (HELP – precypitacja w niskim pH), czy wreszcie z wykorzystaniem kolumn pokrytych specyficznym ligandem (immunoadsorbacja z użyciem przeciwciała anti-Apo B).

Immunoadsorbacja (*immunoabsorption*)

Procedura terapeutyczna, w której oddzielone z krwi osocze jest transportowane przez odpowiednią kolumnę pokrytą swoistym ligandem, w wyniku czego oddzielane są immunoglobuliny, bądź inne specyficzne substancje białkowe (ściśle określone).

Reofereza (*rheopheresis*)

W zabiegu tym, który jest typem aferezy podwójnej filtracji, po przejściu krwi przez odpowiedni układ filtr/separatorkolumnę dochodzi do oddzielenia składników osocza o wyższym ciężarze cząsteczkowym, takich jak: fibrynogen, alfa2makroglobulina, cząsteczki LDL, czy wreszcie immunoglobuliny IgM, z następowym zmniejszeniem lepkości osocza, agregacji erytrocytów, co przekłada się na poprawę właściwości reologicznych krwi i lepsze utlenowanie tkanek.

Cytaferaza (*cytapheresis*)

Grupa zabiegów polegających na oddzieleniu poszczególnych elementów komórkowych z krwi pełnej pacjenta, niezależnie od metody użytej do rozdzielenia. Poszczególne linie komórkowe są usuwane, a na ich miejsce, w zależności od potrzeb, podawany jest płyn substytucyjny. Do grupy tej zaliczymy zabiegi: erytrocytaferazy, leukocytaferazy, czy wreszcie trombocytaferazy (plateletaferazy).

Fotofereza pozaustrojowa (*extracorporeal photopheresis*)

Procedura, w której wyodrębnione elementy krwi pacjenta (najczęściej leu-

kocyty), po dodaniu składników „uczulających”, fotoaktywnych (np. psolarenów) poddawane są działaniu promieniowania ultrafioletowego o odpowiedniej długości (najczęściej UVA) i oddawane do krwioobiegu.

II. Zasady oceny przydatności zastosowania lecniczej aferezy w poszczególnych jednostkach/zespołach chorobowych

Ocena zaleceń dotyczących zastosowania zabiegów aferezy w danej jednostce/zespole chorobowym opiera się na ogólnych, obowiązujących powszechnie w EBM zasadach (według *Guyatt*, z odpowiednimi modyfikacjami). W tym konkretnym przypadku przyjęto dwustopniową skalę oceny, przypisując zastosowaniu aferezy w danej jednostce chorobowej odpowiednią kategorię (od I do IV) i stopień (od 1A, poprzez 1B i 1C do odpowiednio 2A, 2B i 2C). Opis poszczególnych stopni skali podano poniżej. Poniżej podano oryginalne definicje użyte w ostatnim, obowiązującym do tej pory wydaniu *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice* (wydanie VII, z 2016 roku).

Kategorie wskazań do stosowania lecniczej aferezy:

Kategoria I: obejmuje jednostki chorobowe, dla których afereza lecnicza jest uznana za leczenie pierwszego rzutu, do stosowania samodzielnie lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia.

Kategoria II: obejmuje jednostki chorobowe, dla których afereza lecnicza jest uznana za leczenie drugiego rzutu, do stosowania samodzielnie lub w połączeniu z innymi sposobami leczenia.

Kategoria III: optymalna rola leczenia aferezą nie została ustalona. Podejmowanie decyzji powinno być zindywidualizowane.

Kategoria IV: obejmuje schorzenia, w których opublikowane dane wskazują lub sugerują, że lecnicza afereza jest nieskuteczna lub szkodliwa. W tych przypadkach decyzja o leczeniu aferezą powinna zostać podjęta po uzyskaniu zgody lokalnej komisji bioetycznej.

Poziom rekomendacji (zaadaptowane z *Gyatt'a*)

Poziom 1A

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości. Dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń lub silnych dowodów wynikających z badań obserwacyjnych.

Silne zalecenie, może dotyczyć większości pacjentów przeważnie bez dodatkowych zastrzeżeń.

Poziom 1B

Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości. Dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych. Silne zalecenie, może dotyczyć większości

pacjentów przeważnie bez dodatkowych zastrzeżeń.

Poziom 1C

Silne zalecenie, dowody o niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości. Badania obserwacyjne lub serie przypadków. Silne zalecenie, ale może ulec zmianie w przypadku dostępności większej ilości dowodów lepszej jakości.

Poziom 2A

Słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości. Dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń lub silnych dowodów wynikających z badań obserwacyjnych. Słabe zalecenie, wynik leczenia może się różnić w zależności od okoliczności lub sytuacji pacjenta.

Poziom 2B

Słabe zalecenie, dowody umiarkowanej jakości. Dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych. Słabe zalecenie, wynik leczenia może się różnić w zależności od okoliczności lub sytuacji pacjenta.

Poziom 2C

Słabe zalecenie, dowody o niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości. Badania obserwacyjne lub serie przypadków.

Bardzo słabe zalecenie; leczenie innymi metodami może być równie polecane [1-4]

Stosując w praktyce wymienione narzędzia służące ocenie poszczególnych metod leczenia, poniżej podano możliwości zastosowania aferezy we wskazaniach „nefrologicznych” i „nienefrologicznych”. W rozważaniach uwzględniono tylko te jednostki chorobowe, dla których lecznicza afereza może stanowić leczenie pierwszego rzutu/„z wyboru” (kategoria I, 1A do 1C, wyjątkowo I, 2B).

Wskazania nefrologiczne (pacjenci leczeni najczęściej w Oddziałach Nefrologicznych):

- zespół Goodpasture'a (z obecnością przeciwciał anti-GBM):
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych (HD-zależne) I 1C
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych (HD-niezależne) I 1B
- ANCA-dodatnie zapalenia naczyń z towarzyszącym RPGN:
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych I 1C
 - HD-niezależne I 1B
- nawrót FSGS w nerce przeszczepionej I 1B
- leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał, po zabiegu przeszczepienia nerki I 1B
- „odczulanie” żywych dawców w przygotowaniu do transplantacji I 1B
- mikroangiopatie zakrzepowe związane z lekami, zwłaszcza po ticlopidynie I 2B
- mikroangiopatie zakrzepowe, zwłaszcza TTP I 1A

Wskazania nienefrologiczne (pacjenci częściej hospitalizowani w innych niż Oddziały Nefrologiczne):

- ostra demielinizacyjna polineuropatia zapalna (zespół Guillain-Barre) I 1A
- „sucha” postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) – zalecenia wykonywania zabiegów reoferezy I 1B
- rodzinna hipercholesterolemia (zalecana LDL-afereza) - postać homozygotyczna I 1A, postać heterozygotyczna II 1A
- przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia I 1B
- ciężka miastenia i przełom miasteniczny I 1B, w przygotowaniu do tymektomii I 1C
- objawowy zespół nadlepkości w przebiegu gammadopatii monoklonalnych I 1B
- zespół nadlepkości w przebiegu gammadopatii monoklonalnych przed podaniem rituksymabu I 1C
- objawowa polineuropatia związana z obecnością paraprotein IgG/IgA I 1B, IgM I 1C
- ostra, ciężka postać choroby Wilsona I 1C.

Prócz wskazań zgodnych z zasadami EBM możemy wyróżnić również te, **oparte na obrazie klinicznym**, które możemy określić jako wynikające „ze zdrowego rozsądku”. W większości spełniają one kryteria kategorii II:

- jeżeli przy rozpoznaniu obecne są objawy szybko postępującego uszkodzenia narządowego, a brak jeszcze efektu włączonego leczenia farmakologicznego
- w przypadku pacjentów z dużą aktywnością choroby, kiedy leczenie cytotoksyczne nie jest wskazane lub jest bezwzględnie przeciwwskazane
- w przypadkach, w których farmakoterapia jest nieskuteczna
- w przypadku istnienia czasowych przeciwwskazań do intensywnego leczenia immunosupresyjnego/cytotoksycznego (np. w przypadku uszkodzenia szpiku, aktywnego zakażenia/sepsy)
- w przypadku wykrycia/zaostrenia choroby w ciąży.

III. Organizacja Ośrodków Leczniczej Aferezy

W chwili obecnej w Polsce brak jest zintegrowanej sieci wyspecjalizowanych ośrodków, analogicznych do sieci stacji dializ, w których odbywałyby się kwalifikacja do leczenia i zabiegi leczniczej aferezy. Na uwagę więc zasługują funkcjonujące już od dawna rejestry zabiegów aferezy, jak chociażby te, który służyły ocenie LDL-aferez w Niemczech (GLAR). W Polsce w większości zabiegi są wykonywane w Oddziałach (Klinikach), gdzie wykonywanych jest od kilkunastu do kilkuset zabiegów rocznie. Brak jest ujednoliconego systemu rejestracji zabiegów – do końca nie jest wiadomo jakim rodzajem sprzętu i jaką konkretną metodą są leczeni poszczególni pacjenci. Część zabiegów aferezy wykonywana jest

również w Oddziałach Hematologicznych, Neurologicznych, Transplantologicznych oraz zajmujących się leczeniem chorych z chorobami autoimmunologicznymi (głównie Reumatologiczne, Immunologiczne). Pojedyncze zabiegi wykonywane są także w wybranych OIOM.

IV. Lecznicza afereza zabiegiem „z wyboru” – przegląd wskazań

W większości zaleceń dotyczących zastosowania leczniczej aferezy w konkretnych sytuacjach klinicznych nie zaleca się użycia konkretnej metody. Jest jednak kilka wyjątków od tej reguły. Konkretny rodzaj zabiegu wymieniany jest w przypadku następujących rozpoznania:

- „suchej” postaci degeneracji plamki żółtej związanej z wiekiem – leczenie przy użyciu reoferezy,
- ostrego uszkodzenia wątroby wysokoobjętościową – leczenie wymianą osocza,
- postaci skórnych T-komórkowego chłoniaka, które mogą być leczone erytrocytaferazą,
- wrodzonej hemochromatozy – erytrocytaferazą,
- czerwonicy prawdziwej – erytrocytaferazą,
- hipercholesterolemii – LDL-aferezą,
- przypadki „odczulania” żywych dawców w przygotowaniu do transplantacji nerek – do rozważenia leczenie metodą podwójnej filtracji lub immunoadsorbcji.

Prócz zastosowania reoferezy w leczeniu AMD, coraz więcej wyników badań potwierdza skuteczność tego typu zabiegów w leczeniu najcięższych postaci *peripheral artery disease* (PAD), przy zdecydowanie niższych niż w przypadku stosowania prostacykliny kosztach i porównywalnej skuteczności. W przypadku niektórych państw europejskich (np. Niemiec) zastosowanie reoferezy w tym wskazaniu jest refundowane.

W przypadku innych jednostek/stanów chorobowych poddano ocenie zastosowanie aferezy, jako grupy zabiegów, bez wymienienia konkretnego jej typu.

Poniżej podano przegląd jednostek chorobowych, dla których zastosowanie aferezy (niezależnie od typu zabiegu) stanowi leczenie z wyboru (pierwszego rzutu). Przy charakterystyce chorób podano zachorowalność (ilość nowych przypadków/rok), ilość dostępnych badań oceniających skuteczność leczenia aferezami, krótką charakterystykę schorzenia. Zależność od dializy zdefiniowano jako utrzymywanie się stężenia kreatyniny powyżej 6mg%. Zgodnie z zasadami EBM podano liczbę badań użytych w analizie, kierując się ich siłą statystyczną. Wyróżniono badania: randomizowane z grupą kontrolną (R), badania z grupą kontrolną bez randomizacji (NR), badania porównawcze grup chorych (G) oraz oparte na opisie pojedynczych przypadków (P). W nawiasie podano również całkowitą liczbę chorych uwzględnionych w analizowanym typie badań. Dodatkowo podano tytuły kluczowych prac, które uka-

zały się w ostatnich latach i wnioski z nich płynące.

Wielokrotnie w zaleceniach dotyczących leczenia farmakologicznego pojawia się możliwość zastosowania rituksymabu, jako cennej opcji terapeutycznej – należy jednak pamiętać, że na chwilę obecną posiada on rejestrację w leczeniu: białaczek, chłoniaków, ANCA-dodatnich zapaleń naczyń i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Ostra zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia/zespół Guillain-Barre – zachorowalność 2/100000/rok; R-19(1770 pacjentów zakwalifikowanych do badania)

Zastosowanie leczniczej wymiany osocza stanowiło przełom w leczeniu tej choroby – kolejne badania udowodniły jej przydatność i skuteczność. Jedno z ostatnich, w którym wzięło udział 383 chorych miało na celu porównanie skuteczności zastosowania aferezy, dożylnego podawania immunoglobulin oraz obu metod łącznie. Nie znaleziono różnic w skuteczności żadnej z opcji terapeutycznych (ocena neurologiczna po 4 tygodniach – min., możliwość samodzielnego chodzenia). Kolejne badanie wykazało wyższe koszty leczenia w opcji z podaniem immunoglobulin po zakończeniu zabiegów aferezy. Inne z badań porównywały skuteczność leczenia przy zastosowaniu różnych opcji aferezy (immunoadsorbacja, klasyczna wymiana osocza, plazmafereza podwójnej filtracji) – brak dowodów na wyższość którejkolwiek. Ostatnie z badań także potwierdziło skuteczność leczniczej wymiany osocza, która była większa niż innych metod leczenia farmakologicznego, przy porównywalnej liczbie zanotowanych poważnych działań niepożądanych. W grupie leczenia zabiegowego częstsza była liczba nawrotów (do 12 miesięcy od zakończenia leczenia) [5-10].

Ostre uszkodzenie wątroby – zachorowalność 10/1000000/rok; zastosowanie w leczeniu klasycznej plazmaferezy: R-1(120 pacjentów), NR-1(158), G-40(878), P-54(73) oraz wysokoobjętościowej PF: R-1(182)

Leczenie zabiegowe opiera się przede wszystkim na tzw. „dializie albuminowej”, czyli zabiegach w oparciu o systemy MARS i PROMETEUS (obecny przegląd ich nie uwzględnia). Jednak zastosowanie zabiegów z wymianą osocza (SPAD, lecznicza wymiana osocza, szczególnie wysokoobjętościowa, w połączeniu lub bez hemoperfuzji oraz metody selektywne – w tym oparte o podwójną filtrację), również stanowi cenną opcję terapeutyczną. Wymienione metody mogą być stosowane do czasu regeneracji narządu lub stanowić metodę pomostową w oczekiwaniu na przeszczepienie wątroby. Co więcej, ostatnie badania wykazały celowość łączenia zabiegów MARS z metodami opartymi o wymianę osocza, co ma zwiększać efektywność i skuteczność leczenia [11-17].

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (postać sucha – AMD) – zachorowalność 1.8/100000/rok; możliwość zastosowania reoferezy: R-8(490 pacjentów), NR-2(359), G-8(97)

Najogólniej, schorzenie to charakteryzuje się akumulacją lipofuscyny w komórkach barwnikowych siatkówki, ze współtowarzyszącym temu niedokrwieniem i uszkodzeniem przez wolne rodniki. Patogeneza choroby nie jest do końca jasna. Uznawanymi czynnikami ryzyka są: palenie papierosów oraz otyłość. Do czynników genetycznie uwarunkowanych należą: mutacje genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu i macierzy kolagenowej. Duże znaczenie przypisuje się również miejscowym zaburzeniom układu dopęlniacza i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Szybka diagnostyka i rozpoznanie wraz ze skutecznym leczeniem mogą w znaczej części przypadków zahamować postęp choroby i zapobiec przejściu do bardziej zaawansowanych postaci, w tym postaci „mokrej”.

Rozkwit leczenia reoferezą przypada na pierwszą dekadę XXI wieku, co miało związek z poszukiwaniem skutecznej dla leczenia farmakologicznego alternatywy. Według najnowszych wytycznych (2017), w leczeniu AMD dostępne są następujące opcje leczenia farmakologicznego: leki o działaniu przeciwzapalnym (w tym najnowsze, biologiczne: eculizumab, Zimura, lamlalizumab, rapamycyna), antyoksydanty (witaminy, OT-551), inhibitory produkcji lipofuscyny i melanolipofuscyny (fenretinide, Emixustat, ALK-001), leki wpływające na tworzenie amyloidu (RN6G, MRZ-99330), nowe leki wpływające na mikrokrążenie (MC-1101), leczenie przy użyciu komórek STEM. Pojawienie się nowych leków, w tym anti-VEGF zmniejszyło nieznaną zainteresowanie tą metodą, niemniej w Kanadzie, Japonii i niektórych krajach Europy Zachodniej nadal jest uważana za metodę równorzędną farmakoterapii i jest w pełni refundowana (w Polsce brak takiej możliwości). Obserwowana skuteczność leczenia reoferezą jest porównywalna (brak jest jednak badań porównujących wprost obie metody leczenia), przy nieco niższych kosztach terapii i braku konieczności podawania leków dożylnie.

Reofereza w chwili obecnej nie jest ujęta w katalogu JGP i może zostać wpisana na listę zabiegów, których wykonanie można rozliczyć dopiero po całościowej ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, co, jak uczy doświadczenie może potrwać kilka lat. Zdziwienie jest tym większe, że reofereza jest przecież niczym innym, jak rodzajem aferezy podwójnej filtracji, z wykorzystaniem plazmafiltrow i specyficznego separatora, a ten typ zabiegu jest od dawna możliwy do rozliczenia [18-24].

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN) w przebiegu zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał ANCA – zachorowalność

8.5/1000000/rok; zastosowanie leczniczej aferezy, szczególnie w przypadku konieczności dializoterapii oraz krwawienia do pęcherzyków płucnych; R-8(296 pacjentów), NR-1(26), G-22(347)

Choroby przebiegające z obecnością przeciwciał ANCA są najczęstszą przyczyną gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (RPGN). Rozróżniamy dwie główne grupy tego typu zapaleń naczyń: ANCA-dodatnie z obecnością (przewagą) przeciwciał anty-PR3 (przeciwko proteinazie 3) i obecnością przeciwciał anty-MPO (przeciwko mieloperoksydazie). Udowodniono, że dla rokowania olbrzymie znaczenie ma szybkie rozpoznanie i rozpoczęcie terapii – zwłoka powyżej 6 miesięcy dramatycznie pogarsza rokowanie i zwiększa śmiertelność (choroba nieleczona praktycznie w 100% prowadzi do śmierci). Niezależnie od typu choroby, klasyczne leczenie polega na podawaniu steroidów, związków cytotoksycznych (głównie cyklofosfamid i rituksymabu), a w określonych przypadkach na szybkim wykonaniu cyklu zabiegów aferezy. Lekami drugiego rzutu są: leflunomid, deoxyspergualina, blokery TNF, inhibitory kalcyneuryny, mykofenolat mofetilu, i przeciwciała przeciwko leukocytom T. Największego efektu leczenia plazmaferezami (opóźnienie progresji niewydolności nerek i poprawa przeżycia) możemy spodziewać się w przypadku współistnienia zespołu płucno-nerkowego (krwawienie do pęcherzyków płucnych z niewydolnością nerek) oraz stężenia kreatyniny powyżej 6 mg% (HD-zależność). W tych dwóch przypadkach, aferezy można traktować jako leczenie pierwszego rzutu. Do rozważenia pozostaje również ich zastosowanie w przypadku współobecności przeciwciał ANCA i anti-GBM. Potwierdzeniem tego są wyniki wielu badań, min. MEPEX i PE-XIVAS. Niektóre z badań dowodzą, że skuteczność leczenia aferezą może być mniejsza w populacji ludzi starszych [25-34].

Zespół Goodpasture'a (z obecnością przeciwciał anti-GBM) – zachorowalność 1/1000000/rok; zastosowanie aferezy, w szczególności przy współtowarzyszącym krwawieniu do pęcherzyków płucnych: R-1(17 pacjentów), G-19(468), P-1(21).

Klasyczna postać z manifestacją nerkową i płucną, charakteryzuje się różnego stopnia upośledzeniem czynności nerek (RPGN, często wymagające rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego) oraz krwawieniem do pęcherzyków płucnych. W 30-40% przypadków obserwuje się tylko manifestację nerkową. U 30% chorych obecnością przeciwciał anti-GBM towarzyszą ANCA. U tych ostatnich choroba ma tendencję do bardziej gwałtownego przebiegu, w tym występowania krwotoków płucnych, lecz wykazuje lepszą reakcję na leczenie, przy, niestety, wyższym odsetku nawrotów. Rygorystyczne przestrzeganie trzech zasad: szybkie usunięcie krążących przeciwciał (lecznicza afereza), zahamowanie wytwa-

rzania nowych (immunosupresja/immunomodulacja), ograniczenie do 0 narażenia na czynniki szkodliwe, w przypadku których udowodniono działanie wywołujące chorobę (min., narażenie na węglowodory alifatyczne i dym tytoniowy, narkotyki – głównie kokainę, infekcje – głównie wirusowe, w tym grypa A, skażenie metalami ciężkimi). Wyniki większości badań wskazują, że szybkie rozpoznanie i włączenie leczenia poprawia rokowanie odległe i zmniejsza ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. Odpowiedź na leczenie zabiegami aferezy ma związek z czasem włączenia, ewentualną koniecznością leczenia nerkozastępczego (kreatynina poniżej i powyżej 6,6 mg%) i obecnością krwawienia do pęcherzyków płucnych. Do czynników rokowniczo korzystnych (można spodziewać się dobrej reakcji na leczenie zabiegowe) zalicza się: niezależność od dializy (kreatynina poniżej 6 mg%) oraz obecność krwawienia. W innych przypadkach stosowanie leczniczej aferezy jest wątpliwe. Przy współistnieniu krwawienia do pęcherzyków zaleca się stosowanie w substytucji osocza. Prócz tego wyniki badań nie wskazują na przewagę żadnej z opcji leczenia (porównanie klasycznej wymiany osocza, aferezy podwójnej filtracji i immunoadsorbencji) [35-38].

Przewlekła zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia – zachorowalność 1-2/100000/rok; zastosowanie w leczeniu aferezy: R-3(67), G-32(1021), P-31(32).

W leczeniu dostępne są przynajmniej trzy główne opcje terapeutyczne, do zastosowania pojedynczo lub w formie terapii złożonych: kortykosteroidy, lecznicza afereza, podawanie immunoglobulin. W leczeniu przewlekłym dodatkowo stosuje się leki immunosupresyjne, łącznie z rituksymabem. Nie udowodniono supremacji żadnej z podanych metod – o ich zastosowaniu decyduje szybkość progresji choroby, stan kliniczny pacjenta, czy istnienie ewentualnych przeciwwskazań do leczenia. Niestety, pomimo leczenia, u 35-60% pacjentów dochodzi do nawrotów choroby. Zdaniem niektórych autorów, z uwagi na przewlekłość i nawroty, przynajmniej u części pacjentów do decyzji pozostaje okresowe leczenie z wykorzystaniem opcji najmniej toksycznych – zabiegów leczniczej aferezy lub/i podawanie immunoglobulin. Najdroższą opcją terapeutyczną w przypadku nawrotów pozostaje stosowanie nowych leków immunosupresyjnych, w tym rituksymabu. Inne z najnowszych badań, ponad wszelką wątpliwość, palmę pierwszeństwa przysługują skuteczności leczenia farmakologicznego przy użyciu steroidów. Ci sami autorzy nie wykazali przewagi leczenia: azatiopryną, interferonem beta-1a oraz metotreksatem. Wykazali natomiast dodatkowe korzyści z łącznie podawania steroidów z zabiegami leczniczej aferezy [39-43].

Postać skórna chłoniaka T-komórkowego – zachorowalność 6.8/1000000/rok; zastosowanie w leczeniu erytrocytaferazy: R-1(8), NR-4(64), G-32(698), P-2.

Erytrocytaferaza jest metodą pomocniczą, stosowaną w leczeniu najcięższych postaci oraz nawrotów choroby. Stosowana jest równoległe z leczeniem podstawowym, immunosupresyjnym i ewentualną terapią UV [44-46].

Rodzinna hipercholesterolemia – postać homozygotyczna – zachorowalność 1/1000000/rok, heterozygotyczna – 200/100000/rok (zalecana LDL-afereza): R-6(228), NR-15(308), G-22(401).

Stanowi heterogenną grupę schorzeń metabolicznych związanych z mutacją hepatocytowego receptora dla apolipoproteiny-B, z następowym dramatycznym zmniejszeniem klirensu wątrobowego LDL. Dziedziczona jest w sposób autosomalny, dominujący. Manifestacja kliniczna jest różna w przypadku postaci homo- i heterozygotycznej. W pierwszej grupie chorych objawy pojawiają się już w 4 roku życia (stężenie cholesterolu LDL najczęściej pomiędzy 650 a 1000mg/dl, xantomata), a zgon w związku z powikłaniami choroby wieńcowej występuje najczęściej przed 20 rokiem życia. W postaci heterozygotycznej stężenia LDL nie przekraczają 550mg/dl, a pierwsze objawy pojawiają się po 18-20 roku życia. W tej grupie objawy zaawansowanej miażdżycy obserwujemy w 3 dekadzie życia. Klasyczne leczenie dietetyczne i farmakologiczne doprowadza do zadawalającej redukcji stężenia LDL, odpowiednio, u 10% heterozygot i 25-50% postaci heterozygotycznych. Wprowadzenie w ostatnich latach do leczenia inhibitorów PCSK-9 oraz przeciwciał monoklonalnych doprowadziło do spektakularnej poprawy wyrównania metabolicznego i redukcji stężeń lipidów. Ograniczeniem stosowania inhibitorów PCSK-9 jest brak efektu obniżającego stężenie Lp(a), które jest możliwe jedynie przy użyciu LDL-aferezy. Możliwa jest również kombinacja obu metod leczenia (LDL-aferezy i inhibitora PCSK-9) w celu optymalnego obniżenia LDL cholesterolu i Lp(a).

Różne metody oparte o plazmaferezę stosowane są powszechnie od 1975 roku. Wprowadzenie metod wybiórczych (swolistych) umożliwiło ograniczenie przetoczeń osocza i liczbę z tym związanych potencjalnych powikłań. Umożliwiło również, bez ingerencji chirurgicznej (i znacznego okaleczenia chorych) skuteczne leczenie tysięcy pacjentów, dla których nie było innej alternatywy, co skutkowało wystąpieniem najcięższych powikłań choroby w młodym wieku. Niezależnie od wybranej metody leczenia zabiegowego, pomimo istnienia wielu opcji leczenia farmakologicznego, we wszystkich dostępnych pracach podkreśla się skuteczność leczenia LDL-aferezą, przy znakomitym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie wiarygodnych danych przyjmuje się, że Polska populacja pa-

cjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej liczy około 40 przypadków. Liczebność grupy heterozygotycznej może sięgać 80000 – zdecydowana większość tych chorych może być skutecznie leczona przy pomocy skomponowanej terapii statynami, ezetymibem i lekami biologicznymi (inhibitory PCSK-9). W przypadku leczenia przewlekłych zaburzeń lipidowych zabiegi winny być wykonywane w odstępach tygodniowych lub dwutygodniowych, w zależności od tego, czy osiągnięto cel terapeutyczny (obniżenie LDL-C do określonego poziomu, zwykle poniżej 100 mg/dl). Leczenie zabiegowe powinno być kontynuowane dożywno. Odrębną kwestią pozostaje leczenie LDL-aferezą „ostrzych” stanów związanych z wysokimi stężeniami lipidów (ciężka mieszana hiperlipidemia, często występująca jako element zespołu nerczykowego, szczególnie w przebiegu FSGS opornego na konwencjonalne leczenie, nagła sensoryczna utrata słuchu, ostre zapalenie trzustki z hipertrójglicerydemią). W wymienionych przypadkach możliwe jest zastosowanie krótkotrwałego leczenia w seriach (7-12 zabiegów), bez konieczności terapii przewlekłej. Oczywiście, szczególnie w przypadku zespołu nerczykowego możliwe są „rzuty” choroby – wówczas mogą istnieć wskazania do ponownego zastosowania aferezy. W przypadkach leczenia zaburzeń lipidowych w przebiegu hipercholesterolemii rodzinnej lub nawracających, ciężkich zaburzeń lipidowych niepoddających się leczeniu farmakologicznemu, izolowanej hiperlipoproteinemii Lp(a), w części przypadków możliwe jest stosowanie LDL-aferezy ambulatoryjnie, podobnie jak w przypadku leczenia hemodializami. W pozostałych jednak przypadkach konieczna może być hospitalizacja i leczenie chorych w cyklach, co 2-3 dni – w tych przypadkach niezbędnym wydaje się być wpisanie LDL-aferezy jako świadczenia kontraktowanego odrębnie, które można sumować z hospitalizacją. W Polsce zabiegi LDL-aferezy wykonywane są/były w 7 Ośrodkach. W każdym z Ośrodków przewlekle leczonych jest średnio po dwóch chorych, co rocznie daje liczbę około 340 zabiegów [47-57].

Nawrót FSGS w nerce po zabiegu przeszczepienia – zachorowalność 7/1000000; NR- 3(48), G- 49(224), P-15(17).

Lecznicza afereza może stanowić również dodatkowy element kompleksowego leczenia nawrotu pierwotnych glomerulopatii (tutaj FSGS – występowanie u 20-40% biorców) w nerce przeszczepionej. Nawrót FSGS prowadzi do wczesnego wystąpienia zespołu nerczykowego i złego rokowania „przeżycia” przeszczepu. Co więcej, nie udowodniono wpływu zastosowania leczniczej aferezy na czynność nerek natywnych, nawet w przypadku oporności na klasyczne leczenie farmakologiczne. Chociaż w literaturze

badań najcenniejszych, a więc z randomizacją brakuje, a liczba zakwalifikowanych pacjentów nie jest zbyt imponująca, to wymienione zabiegi w tej grupie chorych mogą stanowić cenne uzupełnienie oręża w walce o dłuższe przeżycie graftu. Poparciem tej tezy mogą być prace wymienione poniżej. Prócz klasycznego, niestety toksycznego leczenia (wysokie dawki steroidów, zwiększenie dawek leków immunosupresyjnych, zmiana rodzaju immunosupresji) proponuje się dodatkowe zabiegi aferezy (najpierw 3x/tydzień, następnie 2x/tydzień, 1x/tydzień, aż do 1x/miesiąc) – w sumie przez 9 miesięcy. Inni autorzy proponują wykonywanie zabiegów „wyprzedzających” (to znaczy u biorców z FSGS przed przeszczepem). Kolejni autorzy proponują, w miejsce klasycznej plazmaferezy, zastosowanie w schemacie zapobiegania i leczenia nawrotu FSGS zabiegów immunoadsorbpcji z użyciem kolumn galktozowych, również jako leczenia *pre-emptive*. Pierwsze wyniki i obserwacje tych badaczy są obiecujące. Wymienione powyżej „nowe” strategie postępowania doprowadziły do całkowitej (ustąpienie białkomoczu) lub prawie całkowitej remisji (białkomocz poniżej 0,5g/dobę) u ponad 50% chorych (w porównaniu do blisko 16% leczonych „konwencjonalnie”). Nie znaleziono różnic w grupie leczonej metodami wybiórczymi *versus* klasyczna plazmafereza. Brak również jednoznacznych różnic w wynikach leczenia nowymi lekami (rituksymab). Co można łatwo przewidzieć, ta ostatnia z metod okazała się najdroższą [58-65].

Wrodzona hemochromatoza – zachorowalność 1.4/100000/rok; zastosowanie erytrocytaferazy: R-2(100), NR-2(98), G-13(122), P-1(1).

Podstawą leczenia nadal pozostają krwioupuści. U części chorych, po zastosowaniu tej metody, szczególnie w początkowej fazie choroby (krótko po rozpoznaniu) dochodzi do znacznego pogorszenia samopoczucia (pogorszenie jakości życia), co często prowadzi do absencji w pracy. Zastosowanie erytrocytaferazy znacznie łagodzi objawy, jest równie skuteczne w zakresie rokowania krótko- i długoterminowego. Wyższe koszty terapii równoważy mniejsza absencja zawodowa [66-68].

Objawowy zespół nadlepkoci w przebiegu gammapatii monoklonalnych – zachorowalność 5/1000000/rok; zastosowanie aferezy: NR-3(46), G-19(263).

Sztandarowy przykład skuteczności zastosowania plazmaferezy – z punktu widzenia historycznego pierwsza udana seria zabiegów plazmaferezy. W przypadku makroglobulinemii Waldenstroma objawy zespołu nadlepkoci związane są z obecnością monoklonalnej immunoglobuliny IgM, w przypadku szpiczaka mnogiego IgA lub IgG. Po wykonaniu za-

biegów i ustąpieniu objawów konieczne jest leczenie systemowe – stosuje się zarówno klasyczne leki (związki alkilujące, analogi nukleozydów), jak i nowsze (inhibitory proteasomu: bortezomib i carfilzomib), czy wreszcie rituksymab, który stosuje się łącznie z lekami alkilującymi. To ostatnie połączenie, ma być najskuteczniejszą formą terapii farmakologicznej. Sam rituksymab ma być lekiem z wyboru w leczeniu pacjentów niskiego ryzyka (oczywiście bez objawów zespołu nadlepkoci). W przypadku współistnienia zespołu nadlepkoci z nowotworem rokowanie jest złe. Poprawa rokowania i wydłużenie czasu przeżycia obserwowana była przy zastosowaniu wymiany osocza, łącznie z nowym lekiem biologicznym – ibrutinibem.

Zespół nadlepkoci w przebiegu gammapatii monoklonalnych przed podaniem rituksymabu; zastosowanie aferezy: G-3(45), P-2.

Najnowsze wyniki badań dowodzą, że wyprzedzające zastosowanie leczniczej wymiany osocza może zdecydowanie poprawić rokowanie u chorych w przebiegu gammapatii monoklonalnych poddawanych leczeniu rituksymabem. Efekt ten zwłaszcza widoczny jest u pacjentów z wysokimi stężeniami paraprotein, a zwłaszcza z objawami zespołu nadlepkoci. W obu przedstawionych sytuacjach klinicznych, równie skuteczne bywa stosowanie metod opartych o filtrację (pojedynczą i podwójną). Nieco mniej efektywne (należy wykonać więcej zabiegów) wydaje się być zastosowanie metod wysokoselektywnych (immunoadsorbpcja). Ta ostatnia opcja jest też droższa.

Przegląd najnowszego piśmiennictwa dla obu powyższych wskazań podano łącznie [69-74].

Objawowa polineuropatia związana z obecnością paraprotein IgG/IgA i IgM – zachorowalność poniżej 4-6/100000/rok; zastosowanie aferezy (do rozważenia immunoadsorbpcja): G-2(7), P-5(6).

Z uwagi na brak w pełni skutecznego leczenia farmakologicznego (kortykosteroidy, leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, rituksymab, immunoglobuliny oraz ich kombinacje), jego nieprzewidywalność oraz często występującą toksyczność, poszukuje się innych metod leczenia złożonego, w tym wspomagającego, opartego na leczniczej aferezie. Jak dotąd, wyłącznie w przypadku objawowej polineuropatii związanej z obecnością łącznie paraprotein IgG i IgA oraz samodzielnego IgM wykazano zmienną statystycznie skuteczność takiego leczenia złożonego [75-78].

Miastenia o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, przełom miasteniczny oraz objawowa w przygotowaniu do tymektomii – zachorowalność 1/100000/rok; zastosowanie aferezy: R-8(279), NR-13(3179), G-32(606).

W leczeniu, do wyboru pozostają cztery główne strategie, które, w zależności od reakcji na leczenie oraz przy obecności ewentualnych nawrotów choroby można łączyć. Do nich zaliczymy: podawanie inhibitorów cholinesterazy, leków immunosupresyjnych (z nowymi: rituksymabem, belizumabem oraz ezulizumabem włącznie), tymektomię oraz stosowanie immunoglobulin. W sytuacjach szczególnych leczeniem pierwszego rzutu pozostaje wykonanie plazmaferezy. Do powyższych wskazań zaliczymy: obecność kryzy miastenicznej (niewydolność oddechowa, nasilone objawy opuszkowe), przygotowanie do zabiegu tymektomii, próbę uzyskania optymalizacji stanu przy braku lub niepełnej reakcji na już stosowane leczenie. Oczywiście w grę wchodzi również powikłania standardowego leczenia farmakologicznego.

Wyniki badań dowodzą, że spośród wszystkich metod leczenia, szczególnie u pacjentów z najcięższymi objawami udowodniono najwyższą skuteczność (porównywalną) leczenia aferezami i immunoglobulinami. Trzeba jednak zaznaczyć, iż do grupy leczenia zabiegowego częściej kwalifikowani byli pacjenci w cięższym stanie neurologicznym. Supremację leczniczej aferezy nad innymi metodami dowiedziono u chorych przygotowujących do tymektomii. Spośród porównywanych metod w grupie podwójnej filtracji (vs. klasyczna plazmafereza) rzadziej obserwowano powikłania o typie objawowej dyselektrolitemii, chociaż efekt odległy zabiegów (ocena neurologiczna) był taki sam [79-82].

Czerwieńca prawdziwa – zachorowalność 0.9/100000/rok; erytrocytaferaza: NR-3(225), G-6(612).

Zespół objawów wiąże się z pogorszeniem właściwości reologicznych, najczęściej przy wzroście hematokrytu powyżej 50%. Objawy kliniczne związane są z pogorszeniem przepływu tkankowego oraz tendencją do zakrzepicy. Podstawą leczenia są krwioupuści, łącznie z małymi dawkami ASA. W przypadku konieczności usunięcia znacznych objętości krwi lub częstego ich stosowania może dojść do znacznych niedoborów czynników krzepnięcia/fibrinolizy, co może mieć znaczenie, np. w przygotowaniu do rozległych zabiegów operacyjnych. Oczywiście, konieczne jest również leczenie przyczynowe. W szczególnych sytuacjach (np. niestabilność hemodynamiczna, ciężka niewydolność krążenia, przeciwwskazania do chemioterapii systemowej, konieczność przeprowadzenia rozległego zabiegu chirurgicznego, itp.) do rozważenia pozostaje zastosowanie erytrocytaferazy [83-85].

Leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał (humoralnego), po zabiegu przeszczepienia nerki – występuje u około 10% chorych po przeszczepieniu nerki; zalecenia dotyczą zarówno aferezy ogól-

nie, jak i immunoabsorbpcji: R-3(61), NR-8(342), G-37(727), P-13(14)

Odrzucanie humoralne stanowi jeden z ważniejszych stanów/czynników wpływających na istotne pogorszenie wczesnego i późnego rokowania dotyczącego przeżycia przeszczepu. Może przebiegać w sposób gwałtowny (łatwiejsze rozpoznanie), lecz niestety, częściej prowadzi do powolnego pogarszania się wydolności nerki przeszczepionej. Rozpoznanie możliwe jest tylko na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopsji graftu. W leczeniu, prócz immunosupresji dobieranej w sposób indywidualny stosuje się: leczenie zabiegowe (lecnicza afereza, w tym immunoabsorbpcja), wlewy immunoglobulin, rituksymab, zarówno pojedynczo, bądź w leczeniu skojarzonym. Wyniki ostatnich badań wskazują na wyższość leczenia kompleksowego (połączenie z aferezami) nad wlewami immunoglobulin. W grupie rituksymabu częściej występowały ciężkie infekcje, które również mogą być przyczyną zgonu. Brak jest dostatecznych dowodów na wyższość immunoabsorbpcji nad metodami nieselektywnymi, jednakże coraz częściej poruszany jest wątek immunizacji biorcy związanej z podawaniem osocza jako składnika płynu substytucyjnego (klasyczna wymiana osocza) [86-93].

„Odczulanie” wysokoimmunizowanych biorców w przygotowaniu do transplantacji nerki (szacunkowo około 40% populacji oczekujących) – dotyczy zgodności (biorca/dawca) jak i niezgodności w zakresie grup ABO: zalecenia dotyczące zarówno aferezy i możliwości wykonania immunoabsorbpcji: NR-5(441), G-29(466), P-11(11).

Problem ten dotyczy prawie 40% oczekujących na zabieg przeszczepienia. Staje się on jeszcze bardziej wyraźny przy stałym niedoborze dawców. Najsilniejsze dowody (kategoria I) pochodzą z badań nad zastosowaniem aferezy w przygotowaniu żywych dawców. Prócz zastosowania w leczeniu aferez (usunięcie przeciwciał anti-A i anti-B) konieczna jest indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego opartego o preparaty: tacrolimus, mykofenolatu mofetilu, steroidach, daclizumabie, rituksymabie, bortezomibie, oraz eculizumabie. Niezbędna może okazać się terapia złożona, oparta o podawanie immunoglobulin i przeciwciał. Takie leczenie kompleksowe sprawiło, że rokowanie odległe przeszczepienia nerki bez zgodności w zakresie ABO jest porównywalne, z tym ze zgodnością. W szybkim przygotowaniu do przeszczepienia równie skuteczne okazało się zastosowanie metod swoistych jak i nieswoistych. Monitorowanie stężenia specyficznych przeciwciał IgG ułatwia decyzję o częstotliwości i czasie trwania leczenia aferezą [94-100].

Mikroangiopatie zakrzepowe związane z lekami (szczególnie po ticlopidi-

nie) – występuje u 0,001 do 0,0625% pacjentów przyjmujących ten lek; zalecenia dotyczące wykonania aferezy: G-5(174), P-7(7).

Zidentyfikowano blisko 80 różnych leków, których zastosowanie może doprowadzić do wystąpienia tego groźnego powikłania. Ponad 75% wszystkich reakcji tego typu związanych jest jednak z zażywaniem 9 specyfików (klopidogrel, cyklosporyna, estrogen/progesteron, gemcitabina, interferon, mitomycyna, chinina, takrolimus, i ticlopidina). W większości przypadków obserwuje się objawy ostrego uszkodzenia nerek. Postępowaniem z wyboru jest oczywiście odstawienie lub zmniejszenie dawki leku-sprawcy. Czynnikiem decydującym o wystąpieniu tego zespołu jest ciężki niedobór ADAMTS13 połączony często z obecnością specyficznych inhibitorów. Skuteczność zastosowania leczniczej aferezy nie jest do końca jasna. Co więcej, skuteczność tej metody jest zaskakująco wysoka w przypadku reakcji po ticlopidinie, przy braku skuteczności w przypadku zażywania CNI, czy klopidogrelu. Czynnikiem sprawczym ma być tutaj obserwowany różny stopień niedoboru ADAMTS13, który jest właśnie najwyższy w przypadku pacjentów z reakcją po ticlopidinie [101-102].

Mikroangiopatie zakrzepowe (klasyczna postać TTP) niezwiązane z podawaniem leków, niezwiązane z narażeniem na Shiga-toksynę (klasyczny HUS) – zachorowalność 0.37/100000/rok; zalecenie wykonania leczniczej wymiany osocza: R-7(301), NR-2(133), G-38(1541).

Zespół chorobowy znany również pod nazwą mikroangiopatii zakrzepowej związanej z niedoborem ADAMTS13 (najczęściej ciężkim, czyli poniżej 10%). W najbardziej znanej postaci charakteryzuje się pentadą objawów: małopłytkowość, anemia hemolityczna, objawy neuropsihiatryczne, gorączka, niewydolność nerek. Nieleczony, w 100% prowadzi do ciężkich powikłań, w tym szybkiej niewydolności nerek bądź do zgonu (np. z powodu ciężkich krwawień, w tym do CSN). Udowodniono istnienie linijnej zależności pomiędzy szybkością rozpoznania, wdrożeniem skutecznego leczenia, a rokowaniem (najlepsze do 8 godzin). Zrozumienie roli niedoboru ADAMTS13 w patogenezie choroby przełożyło się na zdecydowaną poprawę wyników leczenia i rokowania. Cięża, choroby tkanki łącznej, stosowanie niektórych leków, obecność nowotworów i zabiegi przeszczepienia narządów unaczynionych są związane ze zdecydowanie częstszym występowaniem mikroangiopatii zakrzepowych. Spektakularne wyniki leczenia, szczególnie postaci idiopatycznej przyniosło wprowadzenie do leczenia terapeutycznej wymiany osocza (klasycznej plazmaferezy). Obserwowana śmiertelność spadała z blisko 100 do poniżej 10%. Jeżeli dostęp do leczenia zabiegowego jest utrudniony terapię należy włączyć

bez zwłoki, w oparciu o podanie steroidów i przetoczenia osocza. Wymienione leczenie ma być jednak tylko pomostem do rozpoczęcia procedury zabiegowej. Brak reakcji na leczenia plazmaferezą, bądź nawroty choroby mogą być dowodem na rozpoznanie atypowych postaci i stanowić podstawę do rozszerzenia diagnostyki i rozpoczęcia leczenia rituksymabem lub badanymi nowymi lekami biologicznymi. W przypadku potwierdzenia bezwzględnie niedoboru ADAMTS13 (brak przeciwciał) konieczne są przetoczenia produktów krwiopochodnych mających wyrównać istniejące niedobory (osocza, krioprecypitatu, czy koncentratu czynnika von Willebrand'a). Przejawem skutecznego leczenia jest wzrost ilości płytek krwi powyżej 150000, wraz z normalizacją stężenia LDH w 2-3 kolejnych dniach [103-112].

Ostra, ciężka postać choroby Wilsona – rzadkie występowanie – liczba trudna do określenia; wskazania do leczniczej aferezy: G-2(6), P-22(23).

Wczesne wykrycie choroby wiąże się z możliwością zastosowania skutecznego leczenia dietetycznego, łącznie z farmakoterapią. Sytuacja zmienia się diametralnie, jeżeli rozpoznaniu towarzyszą gwałtownie przebiegające objawy ostrej dekompensacji wydolności wątroby lub/i objawy neuropsychiatryczne. W takiej sytuacji zastosowanie leczniczej aferezy lub metod opartych o „dializę albuminową” (analogicznie jak w przypadku ostrego uszkodzenia wątroby) jest leczeniem z wyboru. Najnowsze badania potwierdzają porównywalną skuteczność zabiegów MARS i PROMETHEUS względem klasycznej wymiany osocza, przy zdecydowanie niższych kosztach i większej dostępności tej ostatniej. Kolejne doniesienia mówią również o możliwym wydłużeniu czasu do potencjalnego przeszczepu wątroby przy łączeniu metod leczenia dietetycznego, farmakologicznego z metodami zabiegowymi, nawet u chorych bezobjawowych, ze stabilną funkcją wątroby [113-116].

V. Metody selektywne czy nieselektywne?

Kolejnym ważnym pytaniem, które należy postawić sobie przy ocenie poszczególnych rodzajów zabiegów leczniczej aferezy jest to, czy istnieje metoda, której zastosowanie przynosi wymierne efekty w postaci, chociażby poprawy rokowania odległego, ograniczenia kosztów leczenia choroby podstawowej i powikłań, czy obniżenia śmiertelności – odpowiedzią mają być wyniki dobrze zaprojektowanych i wykonanych badań. Niestety, praktycznie brak jest takowych, a te, których wyniki poznaliśmy, na tak postawione pytanie odpowiadają tylko w części.

Badania porównujące „wprost” metody nieselektywnej i selektywnej plazma-

ferezy u ludzi (2015-2018) – zaledwie 1 badanie.

„Do badania włączono 7 pacjentów z różnymi chorobami o „podłożu immunologicznym”. Niezależnie od stosowanej metody, uzyskano podobne wskaźniki redukcji IgG i jego podklas” [117].

Badania porównujące „wprost” metody nieselektywne i metody selektywne u ludzi (lata 2005-2015) – 3 badania:

W badaniu uwzględniono 62 chorych.

„W przypadku zastosowania immuno-adsorbpcji (vs. klasyczna wymiana osocza) obserwowano mniejsze ryzyko krwawienia, optymalny klirens usuwania immunoglobulin oraz niższe koszty całkowite leczenia. Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w dużych, dobrze zaprojektowanych badaniach” [118].

Do badania zakwalifikowano 67 chorych.

„Odsetek występowania hypofibrynogenemii był znamienne niższy w przypadku zastosowania immunoadsorbpcji. W grupie tej rzadziej obserwowano incydenty krwawień. W przypadku immunoadsorbpcji klirens fibrynogenu nie zależał od objętości wymiany” [119].

Do badania włączono 7 chorych.

„W badanej grupie wysokoimmunizowanych chorych po zabiegu przeszczepienia serca wykazano większą skuteczność zastosowania zabiegów immunoadsorbpcji, która przeżyła się na poprawę wydolności serca” [120].

Poniżej podano, zdaniem autorów, te najciekawsze i aspekty, na które zwrócili uwagę poszczególni badacze.

Aspekt bezpieczeństwa:

Techniki kaskadowe/selektywne – głos za:

- brak narażania chorego na reakcje anafilaktyczne lub zakażenia związane z przetoczeniem preparatów krwiopochodnych,
- brak konieczności przetoczenia produktów krwiopochodnych – zmniejszenie potencjalnej immunizacji pacjenta,
- możliwość usunięcia pojedynczej substancji, kompleksów (w tym immunologicznych) będących potencjalnym lub rzeczywistym patogenem (przeciwciała anty-GBM, anty-dsDNA, antyfosfolipidowe, permeability factor, C3 nephritis factor, itp.).

Przewaga nieselektywności (przewaga „szerokiego okna terapeutycznego”):

Techniki nieselektywne – głos za:

- możliwość równoczesnego przetoczenia/uzupełnienia brakujących czynników krzepnięcia/fibrinolizy (HUS/TTP), inhibitorów układu aktywacji dopełniacza (C3 nefropatia),
- jednoczesne usuwanie wielu cytokin, chemokin,
- korzystny wpływ na uogólnione reakcje zapalne.

Wpływ zabiegów na układ immunologiczny:

Techniki nieselektywne – głos za:

- „efekt uboczny” przestrojenia układu immunologicznego – znaczenie w leczeniu niektórych „opornych” typów KZN (FSGS, C3 nefropatia).

Techniki kaskadowe/wysokoselektywne – głos za:

- zabiegi te były lepiej tolerowane i towarzyszyła im tendencja do mniejszej liczby powikłań, szczególnie o charakterze reakcji alergicznych

Wpływ zabiegów na wystąpienie reakcji alergicznych:

Ocena technik nieselektywnych i selektywnych:

- reakcje początkowo wiązano wyłącznie z substytucją osocza i albumin,
- mechanizm kininozależny reakcji anafilaktycznych i atypowych reakcji alergicznych w czasie jednoczesnego stosowania ACEI lub/i blokerów AT1 receptora (analogia do reakcji na błony AN 69),
- później zaobserwowano związek w/w powikłań również z zastosowaniem niektórych kolumn adsorbcyjnych. Techniki kaskadowe/wysokoselektywne – głos za:
- tendencja do rzadszego występowania w/w powikłań podczas leczenia metodami kaskadowymi (brak istotności statystycznej).

Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa różnych rodzajów kolumn w leczeniu tocznia układowego: układ plazmafiltr/separator vs Ig-Therasorb (przeciwciała owcze), Immunosorb (białko A), Globaffin (syntetyczne przeciwciała GAM146):

- porównywalna skuteczność wszystkich kolumn oraz podobny profil bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności leczenia z wykorzystaniem kolumn MATISSE oraz klasycznej PF w leczeniu ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego (model zwierzęcy):

Techniki selektywne – głos za:

- „spektakularna” poprawa parametrów hemodynamicznych u szczurów z zespołem uogólnionej reakcji zapalnej wywołanej podawaniem endotoksyn (utrzymywała się również po zakończeniu zabiegów, niezależnie od użytej metody leczenia),
- w grupie klasycznej PF częściej obserwowano zaburzenia elektrolitowe.

Bezpieczeństwo stosowania leczniczych aferez (immunoadsorbpcja z użyciem ligandu gronkowcowego białka A vs metody kaskadowe vs PF przy użyciu plazmafiltrów polisulfonowych):

Techniki selektywne/wysokoselektywne – głos za:

- liczba wszystkich zanotowanych powikłań w przypadku metod wysokoselektywnych była znacznie niższa (25 do 30%) niż w przypadku klasycznej plazmaferezy (metoda filtracyjna) i nieco niższa (3 do 6%) niż w przy-

padku zastosowania metody kaskadowej [121-126].

A może w chwili obecnej prowadzone są badania o charakterze trials, które wkrótce odpowiedzą na to pytanie? Poniżej podano sfery zainteresowań badaczy

- Recruiting: Trial Assessing Evolocumab (AMG 145) Compared to LDL-C Apheresis
Condition: Hypercholesterolemia
Interventions: Biological: evolocumab (AMG 145)
Procedure: LDL-C Apheresis
- Recruiting: Mi-iron - Moderately Increased Iron - is Reducing Iron Overload Necessary?
Condition: Hereditary Haemochromatosis
Interventions: Procedure: Erythrocytapheresis vs Plasmapheresis
- Recruiting: Apheresis to Obtain Plasma and White Blood Cells in Malaria
Condition: Malaria
Intervention: Procedure: Apheresis
Recruiting: Study of Immunotherapy in Autoantibody Positive Psychosis
Conditions: Schizophrenia; Psychosis; Auto Immune Disorders
Interventions: Device: Plasma Exchange; Biological: Intravenous immunoglobulin
- Recruiting: Combined Apheresis for ABO-incompatible Transplantation – a Pilot Study
Conditions: Decreased Immunologic Activity; Antibody-mediated Rejection
Intervention: Device: Combined apheresis
- Recruiting: Treatment of AD With IgE Specific Immunoabsorption (IGEIAAD)
Condition: Atopic Dermatitis
Intervention: Device: Immunoabsorptions with an IgE-specific adsorption column
- Recruiting: Plaque Regression and Progenitor Cell Mobilization With Intensive Lipid Elimination Regimen (PREMIER), Phase II
Condition: Acute Coronary Artery Syndrome
Interventions: Procedure: Percutaneous coronary intervention; Procedure: Intravascular ultrasound with virtual histology;
Procedure: Atorvastatin or other equivalent dose statin vs LDL-apheresis
- Recruiting: Non-interventional Study on Salvage Auto in Relapsed Myeloma
Condition: Relapsed Multiple Myeloma
Intervention: Procedure: Plasmapheresis
Wymienione powyżej badania przedstawiono na podstawie analizy zasobów ClinicalTrials.gov

VI. Liczba zabiegów leczniczej aferezy i zasady rozliczania – stan obecny

Analizując dane epidemiologiczne oraz rzeczywistą liczbę wykonanych zabiegów aferezy, można wysunąć tezę, że metoda ta nie jest w pełni wykorzystywa-

na, a przewidywana liczba możliwych do wykonania zabiegów jest zdecydowanie wyższa. Według pozyskanych przez autorów informacji szacunkowa ilość wykonanych w 2018 roku zabiegów leczniczej aferezy oscyluje pomiędzy 3000 a 3200 (w latach 2006-2019 Klinika Nefrologii PUM w Szczecinie 547 PF u 91 pacjentów, średnio 47 zabiegów rocznie, w Klinice Nefrologii UJ CM w Krakowie, w latach 1997-2018- całkowita liczba zabiegów leczniczej aferezy to 2538, u 471 chorych, średnio 176 zabiegów rocznie). Jeżeli chodzi o zabiegi LDL-aferezy, to w tym samym roku wykonano ich ponad 320 (od 2016-2019- 101 zabiegów LDL aferezy- Klinika Nefrologii PUM w Szczecinie u 5 pacjentów).

Problem „niechęci” wobec leczniczej aferezy wiąże się z niedoskonałością systemu rozliczenia zabiegów aferezy, która traktowana jest jako procedura do sumowania w poszczególnych Oddziałach (jeżeli jest to dla danego profilu Oddziału w ogóle możliwe). Takie rozliczenie powoduje „zjadanie” punktów (kontraktu), co ma szczególne znaczenie w przypadku Ośrodków o skromnej wartości zawartego kontraktu na dany okres. Rozwiązaniem tego problemu powinno być traktowanie leczniczej aferezy (nie różnicując w tym miejscu poszczególnych jej rodzajów) jako **zabiegu specjalistycznego do kontraktowania/rozliczenia w sposób odrębny (jak chociażby hemodializa)**. Część zabiegów mogłaby być wykonywana i rozliczana bez konieczności hospitalizacji (ambulatoryjnie), jak chociażby LDL-afereza czy zabiegi reoferezy w AMD. Inną kwestią pozostaje rzetelna wycena poszczególnych rodzajów zabiegów, z uwzględnieniem postępu jaki obserwowany jest również w tej dziedzinie (wzrost kosztów związanych z wykonywaniem zabiegów nowoczesnych vs. klasyczna plazmafereza – wymiana osocza).

W celu zwiększenia dostępności leczenia zabiegami aferezy konieczne są zmiany w zasadach rozliczania tej procedury. Zmiany te, zdaniem autorów, umożliwią skuteczne leczenie zdecydowanie większej grupy pacjentów. Z drugiej strony powinny zrationalizować wydatkowanie pieniędzy płatnika (i podatnika). Proponuje się wprowadzenie dwóch głównych grup – potencjalnych adresatów takiego leczenia. **Pierwsza, dla której zabiegi aferezy stanowi leczenie z wyboru** – wiarygodne wyniki badań potwierdzają skuteczność leczenia (zalecenia kategorii I) – dane dostępne w literaturze w formie zaleceń, wytycznych. W tym przypadku rozliczenie i kwalifikacja procedury może odbywać się jako świadczenie odrębnie kontraktowane – większość pacjentów będzie wymagała hospitalizacji (tutaj pozostaje możliwość sumowania punktacji, jednak również jako procedury odrębnie kontraktowanej). W przypadkach, pacjentów leczonych przewlekłe, kiedy stan ogólny pacjenta na to pozwala (np. hipercholesterolemia rodzinna, AMD) powinna

istnieć możliwość rozliczenia procedury ambulatoryjnie.

Druga grupa wskazań to te, mieszczące się w kategorii zaleceń II i/lub wynikające z tzw. „wskazań klinicznych” (wymienione powyżej). Grupa ta może być rozliczana jak do tej pory, czyli procedura do sumowania z hospitalizacją (nie jako procedura odrębnie kontraktowana). Kolejne założenie musi uwzględniać możliwość zmian w kategoryzacji (np. pojawienie się wiarygodnych i z punktu widzenia statystycznego istotnych wyników, które „przesuwają” wskazania z kategorii II do I, bądź odwrotnie). Sumienny przegląd i ewentualne zmiany powinny mieć miejsce co 1-2 lata (a nie, np. co 5-10). Autorzy zdają sobie sprawę z pewnej zawitości takiego sposobu rozliczania, ale będzie ono dość obiektywne i pozbawione elementu tzw. medycyny opartej na własnym doświadczeniu.

VII. Wnioski

Przegląd w/w piśmiennictwa oraz własne doświadczenie pozwalają na postawienie następujących wniosków ogólnych:

- istnieje uzasadniona z punktu widzenia efektów leczenia (medycznych) oraz ekonomicznych potrzeba zwiększenia dostępności leczenia zabiegami aferezy w Polsce
 - zmiana zasad rozliczania zabiegów (w uzasadnionych przypadkach świadczenie specjalistyczne, odrębnie kontraktowane, do sumowania z hospitalizacją, a w niektórych przypadkach do wykonania i rozliczenia jako ambulatoryjne) ma tutaj pierwszorzędne znaczenie
 - ważnym elementem, który, z jednej strony może poprawić skuteczność leczenia, z drugiej, zrationalizować wydatkowanie środków na leczenie powinno być stworzenie Ośrodków Specjalistycznych zajmujących się leczeniem aferezą.
- Te same przesłanki mogą również służyć postawieniu wniosków szczegółowych, dotyczących samych zabiegów:
- przy odpowiedniej kwalifikacji chorych i w rękach doświadczonego personelu lecznicza afereza jest zabiegiem bezpiecznym, obciążonym niewielkim odsetkiem ryzyka powikłań
 - kwalifikacja powinna odbywać się na podstawie wyników wiarygodnych badań klinicznych i obrazu klinicznego - modyfikowane na bieżąco wytyczne/zalecenia mają być ułatwieniem (nie zapominajmy o zdrowym rozsądku)
 - w przypadku niektórych rozpoznań metodą z wyboru nadal pozostaje klasyczna plazmafereza/lecznicza wymiana osocza
 - w większości przypadków brak jest dostatecznych dowodów naukowych na jednoznaczne wskazanie metody z wyboru do zastosowania w leczeniu danej jednostki chorobowej, jednak większość badań, szczególnie dotyczących leczenia przewlekłego/powtarzalnego

sugeruje zastosowanie metod o wysokiej selektywności

- w przypadku pewnego rozpoznania, szczególnie chorób o charakterze przewlekłym, przydatne mogą być metody selektywne (wąskie „okno terapeutyczne”)
- przy istnieniu niepewności diagnostycznej do rozważenia pozostaje wykorzystanie metod o niskiej swoistości (szerokie „okno terapeutyczne”)
- w żadnym jednak przypadku brak dostępności do aferezy nie powinien doprowadzać do opóźnienia/zaniechania leczenia.

Piśmiennictwo

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M. 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 sixth special issue. J Clin Apher. 2013; 28: 145-284.
2. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL: The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apher. 2007; 22: 96-105.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y. et al: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ Clin Res. 2008; 336: 924-926.
4. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM. et al: Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ Clin Res. 2008; 337: a744.
5. Chevret S, Hughes RA, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017; Feb 27.
6. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR. et al: Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011; 76: 294-300.
7. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Wacławik AJ: Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. J Clin Neuromuscul Dis. 2010; 12: 55-61.
8. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017; Feb 27.
9. Yuki N, Hartung HP: Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med. 2012; 366: 2294-2304.
10. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski CJ: Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIG in the treatment of Guillain-Barre syndrome. BMC Health Serv Res. 2011; 11: 101-106.
11. Kandiah PA, Olson JC, Subramanian RM: Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure. Curr Opin Crit Care 2016; 22: 142-151.
12. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H. et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol. 2016; 64: 69-78.
13. Li MQ, Li JQ, Shi ZX, Xu JY, Zhang Z. et al: Efficacy of various combined blood purification

- techniques for treating patients with non-viral acute liver failure. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 68: 571-575.
14. **Maiwall R, Moreau R:** Plasma exchange for acute on chronic liver failure: is there a light at the end of the tunnel? *Hepatology*. 2016; 10: 387-389.
 15. **Struecker B, Raschzok N, Sauer IM:** Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 166-176.
 16. **Yue-Meng W, Yang LH, Yang JH, Xu Y, Yang J. et al:** The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016; 10: 462-469.
 17. **Wiersema UF, Kim SW, Roxby D, Holt A:** Therapeutic plasma exchange does not reduce vasopressor requirement in severe acute liver failure: a retrospective case series. *BMC Anesthesiol*. 2015; 15: 30-34.
 18. **Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein-1-zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial.** *JAMA* 2013; 309: 2005-2015.
 19. **Blaha M, Rencova E, Langrova H, Studnicka J, Blaha V. et al:** Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration. *Atheroscler Suppl*. 2013; 14: 179-184.
 20. **Evans JB, Syed BA:** New hope for dry AMD? *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 501-502.
 21. **Finger RP, Krohne TU, Charbel Issa P, Fleckenstein M, Scholl HP. et al:** Plasmapheresis for dry age-related macular degeneration-evidence based? *Retina* 2009; 29: 569-572.
 22. **Hanus J, Zhao F, Wang S:** Current therapeutic developments in atrophic age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2016; 100: 122-127.
 23. **Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY:** Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728-1738.
 24. **Raport „Spoleczny audyt leczenia AMD w Polsce” (Warszawa, 2016).**
 25. **Charles P, Neel A, Tieulie N, Hot A, Pugnet G. et al:** French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 532-539.
 26. **Frausová D:** Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 168-174.
 27. **Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P. et al:** Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 976-985.
 28. **Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K. et al:** EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 955-960.
 29. **Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, Svobodova B, Frausova D. et al:** Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 211-214.
 30. **Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A:** Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: a singlecenter retrospective analysis of renal outcome and mortality. *J Clin Apher*. 2015 epub.
 31. **Tang W, Bose B, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV. et al:** The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated vasculitis in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 773-780.
 32. **Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Hoglund P. et al:** European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013; 84: 397-402.
 33. **Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A. et al:** Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57: 566-574.
 34. **Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L. et al:** PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 73-77.
 35. **Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M. et al:** Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 246-253.
 36. **Hajime N, Michiko A, Atsunori K, Tatsuo K, Yuko N. et al:** A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 373-377.
 37. **Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Horl WH. et al:** Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 392-395.
 38. **Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O. et al:** Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine* 2007; 86: 181-193.
 39. **Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M. et al:** Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2015; 279: 7-10.
 40. **Kaya E, Keklik M, Sencan M, Yilmaz M, Keskin A. et al:** Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis. *Transfus Apher Sci*. 2013; 48: 349-352.
 41. **Latov N:** Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 435-446.
 42. **Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn A, van Doorn PA, Hughes RA:** Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; May 25.
 43. **Mehndiratta MM, Hughes RA:** Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; May 17.
 44. **Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C:** Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). II. Prognosis, management, and future directions. *Am Acad Dermatol* 2014; 70: 223-227.
 45. **Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P. et al:** Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28 (Suppl. 1): 33-37.
 46. **Shiue LH, Couturier J, Lewis DE, Wei C, Ni X. et al:** The effect of extracorporeal photopheresis alone or in combination therapy on circulating CD41Foxp31CD25- T cells in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015; 31: 184-194.
 47. **Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S. et al:** Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287: 839-843.
 48. **Chang CT, Tsai TY, Liao HY, Chang CM, Jheng JS. et al:** Double filtration plasma apheresis shortens hospital admission duration of patients with severe hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 606-612.
 49. **Derfler K, Steiner S, Sinzinger H:** Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127: 655-663.
 50. **Franchini M, Capuzzo E, Liembruno GM:** Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood Transfus*. 2016; 14: 413-418.
 51. **Galán Carrillo I, Demelo-Rodríguez P, Rodríguez Ferrero ML, Anaya F:** Double filtration plasmapheresis in the treatment of pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2015; 9: 698-702.
 52. **Muso E:** Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 286-290.
 53. **Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y. et al:** Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20: 342-370.
 54. **Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Ripoli A, Dal Pino B. et al:** The incidence of cardiovascular events is largely reduced inpatients with maximally tolerated drug therapy and lipoproteinapheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl*. 2015; 18: 268-272.
 55. **Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U. et al:** Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR)-almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017; 12: 44-49.
 56. **van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, van der Valk FM. et al:** Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1418-1426.
 57. **Dane GUS** oraz Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej.
 58. **Araki H, Ono S, Nishizawa Y, Deji N, Nakazawa J. et al:** Focal segmental glomerular sclerosis ameliorated by long-term hemodialysis therapy with low-density lipoprotein apheresis. *Intern Med*. 2015; 54: 2213-2217.
 59. **Alachkar N, Wei C, Arend LJ, Jackson AM, Racusen LC. et al:** Podocyte effacement closely links to su-PAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation* 2013; 96: 649-656.
 60. **Cho JH, Lee JH, Park GY, Lim JH, Kim JS. et al:** Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a low dose rituximab *Ren Fail*. 2014; 36: 623-626.
 61. **Chikamoto H, Hattori M, Kuroda N, Kajihō Y, Matsumura H. et al:** Pretransplantation combined therapy with plasmapheresis and rituximab in a second living-related kidney transplant pediatric recipient with a very high risk for focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Pediatr Transplant*. 2012; 16: 286-290.
 62. **Park HS, Hong Y, Sun IO, Chung BH, Kim HW. et al:** Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med*. 2014; 29: 482-488.
 63. **Sakai K, Takasu J, Nihei H, Yonekura T, Aoki Y. et al:** Protocol biopsies for focal segmental glomerulosclerosis treated with plasma exchange and rituximab in a renal transplant patient. *Clin Transplant*. 2010; 24 (Suppl. 22): 60-65.

64. Sanchez AP, Ward DM: Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial.* 2012; 25: 119-131.
65. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, Iorember F, Aviles D. et al: Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2014; 18: 29-34.
66. Grabmer C, Schmid D, Mayer G, Aigner E, Wagner A. et al: Iron depletion with a novel apheresis system in patients with hemochromatosis. *Transfusion* 2015; 55: 996-1000.
67. Rombout-Sestriekova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC. et al: Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* 2012; 52: 470-477.
68. Sundic T, Hergiv T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ. et al: Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014; 12 (Suppl. 1): 84-89.
69. Abeykoon JP, Yanamandra U, Kapoor P: New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 73-83.
70. Hodge LS, Ansell SM: Waldenström's macroglobulinemia: treatment approaches for newly diagnosed and relapsed disease. *Transfus Apher Sci.* 2013; 49: 19-23.
71. Kastritis E, Kyrtonis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E. et al: Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015; 100: 446-449.
72. Stone MJ, Bogen SA: Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205-2208.
73. Stone MJ, Bogen SA: Role of plasmapheresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13: 238-240.
74. Treon SP: How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015; 126: 721-732.
75. Lehmann HC, Hoffmann FR, Fuschsöeller A, Meyer zu Horste G, Hetzel R. et al: The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci.* 2008; 271: 34-39.
76. Rajabally UA: Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 1291-1298.
77. Ramchandren S, Lewis RA: An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 102-110.
78. Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM: Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Update Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
79. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V: Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76: 2017-2023.
80. Lazaridis K, Evaggelakou P, Bentevidi E, Sideri A, Grapsa E. et al: Specific adsorbents for myasthenia gravis autoantibodies using mutants of the muscle nicotinic acetylcholine receptor extracellular domains. *J Neuroimmunol.* 2015; 278: 19-25.
81. Sieb JP: Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2013; 175: 408-418.
82. Zhang L, Liu J, Wang H, Zhao C, Lu J. et al: Double filtration plasmapheresis benefits myasthenia gravis patients through an immunomodulatory action. *J Clin Neurosci.* 2014; 21: 1570-1574.
83. Evers D, Kerkhoffs JL, Van Egmond L, Schipperus MR, Wijermans PW: The efficiency of therapeutic erythrocytapheresis compared to phlebotomy: a mathematical tool for predicting response in hereditary hemochromatosis, polycythemia vera, and secondary erythrocytosis. *J Clin Apher.* 2014; 29: 133-138.
84. Marchioli R, Vannucchi AM, Barbui T: Treatment target in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1556-1558.
85. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R. et al: CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013; 368: 22-33.
86. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES: Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant.* 2014; 28: 494-507.
87. Bartel G, Schwaiger E, Bohmrig GA: Prevention and treatment of alloantibody-mediated transplant rejection. *Transplant Int.* 2011; 24: 1142-1155.
88. Becker LE, Seusal C, Morath C: Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 445-454.
89. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger K.: Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015; 29: 118-123
90. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S: Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 733-744.
91. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D. et al: Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011; 365: 318-326.
92. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE. et al: Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016; 374: 940-950.
93. Ruangkanhasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S, Namkhanisorn K, Suwaywan K. et al: Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12: 328-333.
94. Ferrari P, Hughes PD, Cohn SJ, Woodroffe C, Fidler S. et al: ABO-incompatible matching significantly enhances transplant rates in kidney paired donation. *Transplant* 2013; 96: 821-826.
95. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K. et al: The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91: 853-857.
96. Garonzik Wang JM, Montgomery RA, Kucirka LM, Berger JC, Warren DS. et al: Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2041-2046.
97. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H. et al: Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplant* 2014; 98: 44-65.
98. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M. et al: The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9: 231-235.
99. Masterson R, Hughes P, Walker RG, Hogan C, Haeusler M. et al: AB- incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2807-2813.
100. Montgomery RA: Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant.* 2010; 10: 449-457.
101. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN: Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; 125: 616-618.
102. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL. et al: Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol.* 2013; 161: 896-898.
103. Cataland SR, Wu HM: Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev.* 2014; 28: 67-74.
104. Cataland SR, Yang S, Wu HM: The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 157: 501-503.
105. Chaturvedi S, Carcioppolo, Zhang L, Mccrae KR: Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Amer J Hematol.* 2013; 88: 560-565.
106. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K. et al: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010; 5: e10208.
107. Raval JS, Mazepa MA, Brecher ME, Park YA: How we approach an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura patient. *Transfusion* 2014; 54: 2375-2382.
108. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P. et al: TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016; 374: 511-522.
109. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB. et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014; 29: 148-167.
110. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y: Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 866-873.
111. Westwood JP, Webster H, Guckin SM, McDonald V, Machin SJ et al: Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 481-490.
112. Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR. et al: Diagnostic and prognostic values of adams13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015; 55: 18-24.
113. Harada M: Pathogenesis and management of Wilson disease. *Hepatol Res.* 2014; 44: 395-402.
114. Motobayashi M, Fukuyama T, Nakayama Y, Sano K, Noda S. et al: Successful treatment of fulminant Wilson's disease without liver transplantation. *Pediatr Int.* 2014; 56: 429-432.
115. Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart J, Leggett BA, Boots RJ: Copper removal strategies for Wilson's disease crisis in the ICU. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 253-257.
116. Verma N, Pai G, Hari P, Lodha R: Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease. *Indian J Pediatr.* 2014; 81: 498-500.
117. Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, Maeda T, Arai S. et al: Removal characteristics of immu-

- noglobulin G subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2015; 19: 361-366.
- 118. Honoré P, Jacobs R, De Walle G, Van Gorp V, Spapen H:** Immunoadsorption versus therapeutic plasma exchange. Will fibrinogen make the difference? *Blood Purif.* 2014; 38: 158-159.
- 119. Zollner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A. et al:** Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif.* 2014; 38: 160-166.
- 120. Rummeler S, Barz D:** Plasma Exchange and Immunoadsorption of Patients with Thoracic Organ with High Degree of Immunization. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39: 234-240.
- 121. Brecher M, Owen H, Collins M:** Apheresis and ACE inhibitors. *Transfusion.* 2003; 33: 963-972.
- 122. Ramunni A, Burzo M, Vernò L, Brescia P:** Pleiotropic effects of LDL apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2009; 10: 553-558.
- 123. Schwenger V, Morath C:** Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2407-2413.
- 124. Staubach K, Boehme M, Zimmermann M, Otto V:** A new endotoxin adsorption device in Gram-negative sepsis: use of immobilized albumin with the MATISSE adsorber. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 93-98.
- 125. Stummvoll G, Aringer M, Jansen M:** Immuno-adsorption as a rescue therapy in SLE: considerations on safety and efficacy. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 30: 716-724.
- 126. Visvardis G, Manou E, Griveas I, Vernò L, Brescia P. et al:** Therapeutic apheresis of immune diseases in nephrology. *Ren Fail.* 2004; 26: 569-574.