

Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji

Karolina Kędzierska-Kapuza¹, Mariusz Kusztal², Bogusław Walatek³, Krzysztof Marczewski⁴, Beata Naumnik⁵, Jolanta Małyszko⁶, Magdalena Durlik⁷, Kazimierz Ciechanowski¹, Michał Nowicki⁸
w imieniu Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa nefrologicznego ds. Aferezy

1. Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
2. Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej - Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza - Radeckiego we Wrocławiu
3. Oddział Kliniczny Nefrologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
4. Oddział Nefrologii, Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych SP Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu
5. I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
6. II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
7. Klinika Medycyny Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii im. T. Orłowskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
8. Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Uzasadnienie do podjęcia prac nad stanowiskiem

Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii uznano za zasadne dalsze finansowanie wyżej wymienionego świadczenia opieki zdrowotnej na dotychczasowych zasadach [1].

Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zwraca uwagę, że dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów włączenia pacjentów do programu leczenia aferezą LDL. W Polsce żyje około 40 pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HR) natomiast populacja pacjentów z heterozygotyczną postacią HR może sięgać 80.000 pacjentów. Większość chorych z heterozygotyczną postacią HR może być skutecznie leczona przy pomocy skojarzonej terapii statynami i ezetymibem [2]. Jednakże u około 2.000-3.000 spośród nich LDL-afereza byłaby optymalną metodą leczenia. W Niemczech LDL-aferezę stosuje się u około 3.000 pacjentów.

Stanowisko

Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego proponuje, aby ta technika była stosowana również w przypadku:

1. Prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych: u pacjentów z udokumentowanymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, lub jej ekwiwalentem (np. miażdżycy naczyń obwodowych), którzy nie kwalifikują się do rozpoznania HR na podstawie kryteriów holenderskich, jednakże mają zaburzenia lipidowe i nie osiągają poziomów docelowych LDL-C, zgodnie z przyjętymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<100 mg/dl u osób z dużym ryzykiem wg SCORE), u których wszystkie inne standardowe metody leczenia zawiodły (co najmniej 3 miesiące) lub leczenie jest źle tolerowane i/lub są przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego (objawy uboczne, powikłania np. rabdomioliza).

2. Prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (po zawale serca, udarze mózgu, miażdżycą tętnic obwodowych), z cukrzycą typu 2, z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek (PChN 4-5): u pacjentów którzy nie kwalifikują się do rozpoznania HR na podstawie kryteriów holenderskich, jednakże mają zaburzenia lipidowe i nie osiągają poziomów docelowych LDL-C, zgodnie z przyjętymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jakim jest $LDL-C \leq 70$ mg/dl, u których wszystkie inne standardowe metody leczenia zawiodły (co najmniej 3 miesiące) lub leczenie jest źle tolerowane i/lub są przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego (objawy uboczne, powikłania np. rabdomioliza).
3. Izolowanej hiperlipoproteinemii Lp (a) stężenie > 60 mg/dl przy prawidłowym i/lub wysokim stężeniu cholesterolu LDL, pomimo stosowania diety i maksymalnego tolerowanego leczenia przez 3 miesiące, z udokumentowaną chorobą wieńcową.
4. Ciężkiej mieszanej hiperlipidemii (zespół nerczycowy w przebiegu FSGS oporny na leczenie)
5. Nagłej sensorycznej utraty słuchu
6. Ciężkiej hipertriglicydemii ($TG \geq 11,3$ mmol/l [1000 mg/dl]) z ostrym zapaleniem trzustki z użyciem LDL aferezy metodą podwójnej filtracji z antykoagulacją cytrynianową.

LDL afereza w przypadku leczenia przewlekłych zaburzeń lipidowych powinna być wykonywana w odstępach tygodniowych lub dwutygodniowych, w zależności od tego, czy wskutek stosowanego leczenia osiągnięto cel terapeutyczny jakim jest obniżenie LDL-C do określonego poziomu (< 100 mg/dl). Częstość wykonywania zabiegów (7-14 dni) jest określana na podstawie szybkości powrotu stężenia cholesterolu/LDL do wartości wyjściowej przy użyciu uznanego parametru – uśrednionego w czasie stężenia cholesterolu/LDL, które powinny odpowiednio wynieść $> 50\%$ dla cholesterolu całkowitego i $> 60\%$ dla LDL (od wartości wyjściowej). $C_{\text{sr}} = C_{\text{min}} + K(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})$, gdzie C_{sr} = uśredniony w czasie cholesterol, C_{min} = stężenie cholesterolu oznaczony po aferezie, K = współczynnik powrotu (rebound), C_{max} = stężenie cholesterolu przed zabiegiem. Wartość K dla homozygoty to 0,65 a dla heterozygoty to 0,71 [3-8].

Zabiegi te powinny być kontynuowane dożywotnio lub do czasu wprowadzenia na rynek refundowanego leku, który skutecznie będzie leczyć zaburzenia lipidowe bez konieczności stosowania aferezy LDL.

Jednakże, zgodnie z rekomendacją nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) lek nie uzyskał pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9].

W przypadku wskazań „ostrych” takich jak ciężka mieszana hiperlipidemia (zespół nerczycowy w przebiegu FSGS oporny na leczenie), nagła sensoryczna utrata słuchu, ostre zapalenie trzustki z hipertriglicydemią możliwe jest zastosowanie krótkotrwałego leczenia w serii 7-12 zabiegów, co 2 dni i nie ma konieczności długotrwałej kontynuacji takiej terapii [10-14].

Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zgadza się, że w przypadkach leczenia zaburzeń lipidowych w przebiegu HR lub innych ciężkich zaburzeń lipidowych nie poddających się leczeniu, izolowanej hiperlipoproteinemii Lp(a), które wymagają leczenia „dożywotnio”, wskazane jest stosowanie leczenia ambulatoryjnie, podobnie jak w przypadku hemodializ. Jednak w pozostałych przypadkach wskazana jest hospitalizacja i leczenie chorych w cyklu zabiegów wykonywanych co 2-3 dni czyli wpisanie LDL-aferezy jako świadczenia kontraktowanego odrębnie, które można sumować z hospitalizacją.

Lecznicza plazmafereza

Stosowana w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym, metabolicznym, hematologicznym. Uznany sposób terapii w nefrologii, neurologii, transplantologii, reumatologii oraz hematologii. Wskazania szczegółowe do zabiegu, w formie uaktualnianych wytycznych, są publikowane przez międzynarodowe towarzystwa medyczne (AABB - American Association of Blood Banks) oraz ASFA - American Society for Apheresis) w oparciu o dowody naukowe [15]. Poniżej podano podział wskazań na bezwzględne (kategoria I zaleceń, jako leczenie z wyboru, we wszystkich przypadkach), względne (kat. II zaleceń) oraz wątpliwe (kat. III zaleceń- leczenie tą metody może przynieść korzyści w wybranych przypadkach).

Lecznicza plazmafereza – definicja: procedura zabiegowej wymiany (modyfikacji składu) osocza - grupa metod zabiegowych służących mniej (plazmafereza) lub bardziej swoistej (immunoadsorbcja), zazwyczaj cyklicznej (wyjątek toksykologia) wymianie osocza.

Plazmafereza to inaczej 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 (TWO, 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.

W warunkach klinicznych wykorzystuje się metody leczenia: metodę filtracyjną (klasyczna plazmafereza - TWO) oraz kaskadową - afereza podwójnej filtracji - double filtration apheresis (DFA). [15]

Niezależnie od metody efektem zabiegu jest usuwanie wraz z osoczem patologicznych przeciwciał, kompleksów immunologicznych, alloantygenów, toksyn (głównie związanych z białkami), swoistych i nieswoistych mediatorów stanu zapalnego, białek patologicznych (monoklonalne, beta2 mikroglobulina), substancji aterogennych, niestety (dotyczy głównie metod nieselektywnych), również albumin, immunoglobulin odpornościowych (IgG, IgM), czynników krzepnięcia i fibrynolizy. Usuwana objętość osocza jest zastępowana przez płyn substytucyjny (FFP, albuminy ludzkie, krystaloidy, syntetyczne koloidy, elektrolity). Skład płynu jest ustalany każdorazowo, według aktualnych potrzeb (rozpoznanie, wyniki badań biochemicznych). Ilość usuwanego/wymienianego osocza zależy od postawionego rozpoznania klinicznego oraz zastosowanej metody (klasyczna TWO czy kaskadowa -DFA), w klasycznej PF nie powinna przekraczać 40ml/kg m.c./zabieg. [15]

Wskazania nefrologiczne:

- **zespół Goodpasture'a (z obecnością przeciwciał anty-GBM):**
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych (HD-zależne) **I 1C**
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych (HD-niezależne) **I 1B**
 - bez krwawienia do pęcherzyków płucnych (HD-zależne) **III 2B**
- **ANCA-dodatnie zapalenia naczyń z towarzyszącym RPGN:**
 - z towarzyszącym krwawieniem do pęcherzyków płucnych **I 1C**
 - HD-niezależne **I 1B**

- HD-zależne **III 2C**
- **katastroficzny zespół antyfosfolipidowy II 2C**
- **ciężka, objawowa krioglobulinemia II 2A**
- **nawrót FSGS:**
 - w nerce przeszczepionej **I 1B**
 - w nerkach własnych **III 2C**
- **leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał, po zabiegu przeszczepienia nerki I 1B**
- **“odczulanie” żywych dawców w przygotowaniu do transplantacji:**
 - z niezgodnością w zakresie grup AB0 **I 1B**
 - bez niezgodności w zakresie grup AB0 **III 2C**
- **toczeń trzewny:**
 - o ciężkim przebiegu (zajęcie CUN, wysoka punktacja SLEDAI) **II 2C**
 - tylko przy współistnieniu *lupus nephritis* **IV 1B**
- **mikroangiopatie zakrzepowe związane z lekami**
 - po ticlopidinie **I 2B**
 - po CNI **III 2C**
- **mikroangiopatie zakrzepowe związane z obecnością Shiga-toksyny III 2C**
- **TTP I 1A**
- **objawowy zespół nadlepkości w przebiegu gammapatii monoklonalnych I 1B**
- **zespół nadlepkości w przebiegu gammapatii monoklonalnych przed podaniem rituksymabu I 1C**
- **układowe zwłóknienie nerkopochodne III 2C**

Wskazania pozanefrologiczne:

- ostra demielinizacyjna polineuropatia zapalna (zespół Guillain-Barre) **I 1A**
- „sucha” postać degeneracji plamki żółtej związanej z wiekiem (szczególnie reofereza) **I 1B**
- rodzinna hipercholesterolemia (zalecana LDL-afereza) - postać homozygotyczna **I 1A**, postać heterozygotyczna **II 1A**
- przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia **I 1B**
- zespół PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) w postaci płasawiczej **I 1B**
- ciężka miastenia i przełom miasteniczny **I 1B**, w przygotowaniu do tymektomii **I 1C**
- objawowa polineuropatia związana z obecnością paraprotein IgG/IgA **I 1B**, IgM **I 1C**
- ostra postać choroby Wilsona **I 1C**
- przygotowanie do przeszczepienia szpiku, przy niezgodności w zakresie grup AB0 **II 1B**

Wskazania „kliniczne”:

- 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/zaostżenia choroby w ciąży

Wymagania:

- dostęp naczyniowy - cewnik naczyniowy implantowany do żyły centralnej, najlepiej w dniu poprzedzającym wykonanie zabiegu,
- aparat do plazmaferezy - aparaty do hemodializy do urządzeń do metod ciągłych i dedykowanych specjalnie do danego typu zabiegu lub z odpowiednią opcją (przystawką), umożliwiającą wykonanie plazmaferezy
- plazmafiltr (klasyczna PF - pojedynczy filtr polisulfonowy, kapilarny, o średnicy 0,5-0,6m i powierzchni aktywnej 0,3-0,6m; kaskadowa - dwa filtry o różnej średnicy kapilar i różnej przepuszczalności/swoistości; wraz z odpowiednimi liniami i łączeniami lub metoda wirówkowa)

Uwagi.

Podobnie jak w każdej metodzie pozaustrojowego oczyszczania krwi, także w trakcie aferezy należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie, czyli antykoagulację systemową najczęściej przy użyciu heparyny niefrakcjonowanej (bolus i wlew ciągły - dawka dostosowana indywidualnie) lub antykoagulację regionalną cytrynianem sodu. Przyjmuje się, że w trakcie zabiegu plazmaferezy należy oczyścić około 30-50 ml osocza/ kg m.c. lub wyliczoną ze wzoru: całkowita objętość osocza (EPV – Estimated Plasma Volume) $EPV = (0.065 \times mc \text{ (kg)} \times (1-Ht))$. Usuwanie osocza wymaga równoległego uzupełniania jego ubytków poprzez podawanie roztworów elektrolitowych i onkologicznie czynnych. Dobór i skład płynów suplementujących jest rozpatrywany indywidualnie. W przypadku terapeutycznej wymiany osocza (TWO) objętość płynu substytucyjnego jest równa wyliczonej objętości osocza oczyszczonego. Usunięte w trakcie zabiegu plazmaferezy osocze uzupełnia się izoonkocyticznym roztworem białek. Takim roztworem jest 5% roztwór albuminy ludzkiej albo osocze świeżo mrożone (FFP). W przypadku selektywnej plazmaferezy metodą kaskadową (DFA) zaleca się podawanie roztworów albumin lub osocza w ostatniej fazie zabiegu, aby uniknąć ponownego filtrowania przetoczonych już białek (najczęściej podajemy 100-300 ml 20% albuminy).

Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego rekomenduje aby w części przypadków leczenia niektórych chorób takich jak: odczulanie wysokoimmunizowanych potencjalnych biorców narządów, możliwe było stosowanie leczenia ambulatoryjnie, podobnie jak w przypadku hemodializ. Jednak w ogromnej większości wskazań do plazmaferezy wskazana jest hospitalizacja i leczenie chorych w cyklu zabiegów wykonywanych co 2-3 dni czyli wpisanie plazmaferezy jako świadczenia kontraktowanego odrębnie, które można sumować z hospitalizacją. Każdorazowo o wyborze metody leczenia, jej trybie oraz zleceniach decyduje doświadczony w dziedzinie terapii aferezą specjalista.

Cytafereza

Odseparowanie z krwi płytek krwi nazywamy trombaferezą (trombocytaferezą), krwinek czerwonych erytroaferezą (erytrocytaferezą), krwinek białych leukaferezą (leukocytaferezą), można również odizolować komórki macierzyste szpiku w celu ich przeszczepienia. Zabieg leukocytoaferezy polega na hemoperfuzji z użyciem kolumny, która zawiera adsorbent zdolny do wybiórczego wychwytu pobudzonych monocytów i granulocytów. Pozostałe leukocyty i inne składniki komórkowe

krwi wracają do układu krążenia pacjenta. Nie ma konieczności stosowania płynu zastępczego. Leukocytoaferezę stosujemy w następujących wskazaniach: hematologia: objawowa hiperleukocytoza (kat II ASFA), dermatologia, do leczenia ciężkich rzutów pęcherzicy zwykłej, krostkowej postaci łuszczycy, piodermii zgorzelinowej w serii 5-10 zabiegów, 1-2 zabiegi/tydzień przez 5 tygodni (kat. III zaleceń ASFA). Gastroenterologia: do leczenia ciężkich, lekoopornych rzutów w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w serii 5-10 zabiegów, 1-2 zabiegi/tydzień przez 5 tygodni [16], (kategoria II/III wg ASFA) oraz do leczenia lekoopornych rzutów choroby Leśniowskiego- Crohna (kat III wg ASFA).

W przypadku cytaferazy w części wskazań możliwe jest stosowanie leczenia ambulatoryjnie, podobnie jak w przypadku hemodializ. Jednak jeśli stan chorego jest ciężki i planowane jest leczenie chorych w cyklu zabiegów wykonywanych co 2-3 dni cytaferaza powinna być wpisana do katalogu jako świadczenie kontraktowane odrębnie, które można sumować z hospitalizacją. Jak poprzednio, każdorazowo o wyborze metody leczenia, jej trybie oraz zleceniach decyduje doświadczony w dziedzinie terapii aferezą specjalista.

Fotofereza

Fotofereza pozaustrojowa (FP) jest odmianą aferezy o działaniu immunoterapeutycznym, w której leukocyty jednojądrzaste krwi obwodowej poza organizmem zostają naświetlone światłem ultrafioletowym typu A (320-400 nm) w obecności psoralenu (8-metoksypsoralen; 8-MOP). Pomimo tego, że dokładny mechanizm działania nie jest znany, FP okazała się skuteczna w leczeniu różnych schorzeń zależnych od limfocytów, także w ostrym/przewlekłym odrzucaniu alograftu [17-21]. Fotofereza jest z powodzeniem stosowana w leczeniu chorych na zaawansowaną postać skórną chłoniaka T-komórkowego (CTLC) i chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) [17] oraz w przewlekłym odrzucaniu przeszczepu płuc (BOS). Ponadto pojawia się co raz więcej doniesień na skuteczne zastosowanie tej metody w leczeniu ostrego odrzucania u biorców narządów: serca, nerek i przeszczepów złożonych (np. kończyny, twarzy) [21]. Podobnie, potencjalnym wskazaniem do zastosowania FP są pewne schorzenia z autoimmunizacji odporne na konwencjonalne leczenie.

Fotoferezę stosujemy w następujących wskazaniach: hematologia: ostra lub przewlekła postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (kat II ASFA) [17], skórny chłoniak T-komórkowy (Mycosis fungoides, zespół Sezary'ego; postaci erythrodermiczne kat I, nie-erythrodermiczne kat III ASFA) [22-23], dermatologia: ciężka postać pemphigus vulgaris (kat III ASFA), transplantologia: nawrotowe odrzucanie serca/odrzucanie komórkowe serca (kat. II, ASFA), odrzucanie płuc BOS II-III (kat. II, ASFA). Gastroenterologia: do leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego- Crohna w przypadkach niemożności zastosowania steroidów (kat III wg ASFA) [21], autoimmunologia: jedyna terapia nerkopochodnego zwłóknienia układowego po gadolinium (nephrogenic systemic fibrosis; kat III wg ASFA) [24] oraz twardzina układowa (kat III ASFA) [20].

Zabieg może być prowadzony w systemie „otwartym” (wieloetapowość, konieczność użycia różnej aparatury, przenoszenie produktu krwiopochodnego) i „zamkniętym” (cała procedura wykonana na jednym aparacie, z użyciem jednego układu drenów i dostępu naczyniowego). Z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta (sterylność, czas zabiegu) i małej złożoności zabiegu nefrolodzy i transplantolodzy wybierają systemy zamknięte (brak obowiązku adherencji do przepisów wytwarzania i przechowywania preparatów krwiopochodnych i komórek).

Definicje poszczególnych zabiegów:

Transfuzja wymienna osocza (TWO, TPE – therapeutic plasma exchange). Nioselektywna plazmafereza, do której używa się hemofiltera, którego błona przepuszcza osocze wraz z wszystkimi składnikami. Komórki krwi (erytrocyty, leukocyty, płytki krwi) wracają do układu krwionośnego pacjenta. Jako płynu zastępczego używa się mrożone osocze i/lub koloidy (roztwór albuminy).

Selektywna plazmafereza. Znana także pod nazwą podwójnej/kaskadowej filtracji. Podczas zabiegu używa się dwóch filtrów: (1) filtra do separacji osocza oraz (2) kaskadowego filtra, który w zależności od wskaźnika przesiewowego umożliwia odfiltrowanie z osocza składników chorobotwórczych o określonym ciężarze cząsteczkowym. Jako płynu zastępczego używa się roztwory koloidalne (mrożone osocze i/lub roztwór albuminy) albo kombinację roztworu koloidalnego z krystaloidami.

Afereza-LDL. Selektywna plazmafereza do której używa się kaskadowego filtra, który umożliwia usunięcie z osocza cząstek LDL, Lp(a) oraz triglicerydów. Jeżeli chory nie toleruje hemofiltracji, aferezę LDL można wykonać z wykorzystaniem hemoperfuzji przez kolumnę, która zawiera adsorbent (*dextran sulfate, polyacrylate*), który wychwytuje cząsteczki LDL oraz lipoproteiny(a). W obu metodach cząsteczki HDL wracają do układu krążenia.

Reofereza. Selektywna plazmafereza, do której używa się kaskadowego filtra, który umożliwia usunięcie z osocza związków wysokocząsteczkowych, mających wpływ na właściwości reologiczne krwi. Filtracyjna afereza-LDL jest formą reoferezy, ponieważ umożliwia eliminację fibrynogenu, alfa-2-makroglobuliny oraz IgM. Nie ma konieczności stosowania płynu zastępczego.

Immunoabsorpcyjna afereza (IA). Zabieg polega na separacji osocza z użyciem filtra, które przepuszczane jest przez kolumnę, w której znajduje się adsorbent zdolny do selektywnego wiązania określonej klasy immunoglobulin (IgG, IgA, IgM). Nie ma konieczności stosowania płynu zastępczego.

Adsorpcyjna leukafereza (cytafereza). Zabieg polega na hemoperfuzji z użyciem kolumny, która zawiera adsorbent zdolny do wybiórczego wychwytu pobudzonych monocytów i granulocytów. Pozostałe leukocyty i inne składniki komórkowe krwi wracają do układu krążenia pacjenta. Nie ma konieczności stosowania płynu zastępczego.

Hemadsorpcja. Zabieg polegający na perfuzji krwi przez kolumnę adsorpcyjną (np. kolumnę zawierającą cząstki aktywowanego węgla lub żywicę wymienną).

Fotofereza (fotoimmunoterapia) pobranie od chorego pełnej krwi, izolacja leukocytów, uwrażliwienie leukocytów psolarenem na UVA, naświetlanie promieniami UVA i zwrotne przetoczenie naświetlonych komórek krwi.

Bibliografia

1. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf
2. http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54
3. Jakobson TA, Iko MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 – executive summary. *J Clin Lipid.* 2014; 8: 473-488.
4. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clinical Research in Cardiology Supplements.* 2012;7(Suppl 1):15-19.
5. Brandt A, Hennig M, Bautembach-Minkowska J, Buraczewska M, Węgrzyn A. Diagnostyka i leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci – doniesienia wstępne. *Endokrynol Ped.* 2013; 3 (44): 9-16.
6. American Society for Apheresis (Journal of Clinical Apheresis DOI 10.1002/jca, strony 211-212.
7. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):18-28.
8. Rynkiewicz A. Rodzinna hipercholesterolemia u dorosłych jako przykład kompleksowego leczenia miażdżycy. www.termedia.pl/pobierz/deca03a674809fd_da5a2d82bc311a471/ (data wejścia: 01.06.2016)
9. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/REK/RP_105_2015.pdf
10. Muso E. Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2014;18(2):286-290.
11. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2016;20:342-370.
12. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:839-43.
13. 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.
14. 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(4):606-12.
15. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162.
16. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiyoshi T et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2014 Sep;8(9):981-91.
17. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/094/REK/RP_71_2013_Fotofereza.pdf
18. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *New Engl J Med.* 1998; 339: 1744-1751.

19. Wolfe JT, Tomaszewski JE, Grossman RA, Gottlieb SL, Naji A et al. Reversal of acute renal allograft rejection by extracorporeal photopheresis: a case presentation and review of the literature. *J Clin Apher* 1996;11: 36-41.
20. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, Andretta B, Zanon GF et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 121-127.
21. Hivelin M, Siemionow M, Grimbert P, Lantieri L. Extracorporeal photopheresis: from solid organs to face transplantation. *Transpl Immunol.* 2009;21:117-128.
22. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287-310.
23. Malagola M, Cancelli V, Skert C, Leali PF, Ferrari E, et al. Extracorporeal Photopheresis (Ecp) For Treatment Of Acute And Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis On 94 Patients On Behalf Of The Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo (Gitmo). *Transplantation.* 2016 Sep 8, Doi:10.1097/Tp.0000000000001466.
24. Noah S Scheinfeld, Shawn Cowper, MD. Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) [Http://Emedicine.Medscape.Com/Article/1097889-Treatment](http://Emedicine.Medscape.Com/Article/1097889-Treatment)