

OPŠTI PREGLED

GENERAL REVIEWS



Hemomodulacijski terapijski pristupi: primena selektivne i multi-manevarske afereze

Therapeutic haemomodulation approaches: application of selective and multi-manner apheresis

Sanja Toroman¹, Gordana Ostojić², Ljubiša Jelačić², Miodrag Jocić², Bela Balint²

¹ – NS, Specijalna bolnica za hemodijalizu, Novi Sad, Srbija; ² – Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija;

APSTRAKT

Terapijske afereze predstavljaju skup postupaka čiji je krajnji cilj menjanje sastava i/ili funkcija krvi radi postizanja hemobiološke homeostaze i doprpnosa opštem oporavku bolesnika. Osnovni cilj afereze je da se uradi prava stvar (primena najcelishodnije intervencije) na najpogodniji način (pravovremeni izbor protokola optimalne tehnologije). Afereznom lečenju bolesnika treba pristupiti što je moguće pre. Izvoditi prave stvari na najpogodniji način istovremeno znači i neophodnost upotrebe svih raspoloživih terapijskih pristupa i tehnika, ali i uvažavanje medicinske kulture koja je afereznom tretmanu omogućila današnji stepen kompleksnosti i efikasnosti. U ovom saopštenju biće opisani osnovni hemobiološki aspekti afereze, principi njihove terapijske primene u bolesnika sa različitim imunski posredovanim i nekim drugim benignim ili malignim poremećajima – uz kratak prikaz sopstvenih rezultata postignutih izvođenjem ovog modaliteta hemo(imuno)modulacije.

ABSTRACT

Therapeutic apheresis represents a group of procedures where the main goal is to change a structure and/or function of the blood, in order to reach haemobiological homeostasis and overall recovery of the patients. Apheresis basic goal is to perform in right and proper way (application of suitable treatment and timely selection of protocol and optimal technology). The patient should be treated with apheresis procedure as soon as possible. To perform in right and proper way means the necessity to use all available therapeutic approaches and techniques, taking into consideration the medicine culture that has enabled apheresis treatment such level of complexity and efficiency it has today. In this review, we would describe the basic haemobiological viewpoints of apheresis procedures, the principles of therapeutic application in patients with different immunological mediated, benign or malignant diseases – with short review of our results achieved in the application of this model of haemo(immune)modulation.

Ključne reči:

Terapijska izmena plazme, selektivna afereza, ekstrakorporalna imunoadsorpcija.

Key words:

Therapeutic plasma exchange, selective apheresis, extracorporeal immunoabsorption

OSNOVNI POJMOVI I ISTORIJAT AFEREZA

Hemoterapija u širem smislu reči – pored nadoknade transfuzijama – podrazumeva i izvođenje terapijskih afereznih procedura kojima se postiže otklanjanje, odnosno zamena ekscesnih količina ili patološki izmenje-

nih sastojaka krvi. U hemoterapiju spada i klinička primena matičnih ćelija (MĆ): a) radi oporavka hematopoeze (konvencionalna transplantacija) i b) u okviru tzv. ćelijske terapije solidnih organa (regenerativna medicina). Izvođenjem hemoterapije se želi postići rekonstitucija i održavanje hemobiološke ravnoteže, tj. homeostaze u cirkulaciji – nadoknadom deficitarnih sastojaka krvi,

Correspondence to: Dr Sanja Toroman, NS, Specijalna bolnica za hemodijalizu, Novi Sad, Srbija; email: sanja.toroman@medicon.rs; email: sanjabg1@yahoo.com

izvođenjem afereznih i drugih hemomodulacijskih postupaka i primenom njenih alternativa. Hemoterapijom moguće je korigovati volumen krvi, njen kapacitet za vezivanje i transport kiseonika, hemostazu funkciju i aktivnost medijatora imunskog odgovora. Pravovremeno i pravilno primenjena hemoterapija – a posebno izvođenje urgentnih afereza – neposredno doprinosi povećanoj stopi i dužini preživljavanja bolesnika sa pojedinim oboljenjima (1–3).

Aferezu čine postupci vezani za eksfuziju davaočeve ili bolesnikove krvi, *ex vivo* razdvajanje krvi na komponente, uz prikupljanje ili otklanjanje nekog specifičnog sastojka i reinfuziju preostalog dela krvi (3). Terapijska afereza je procedura kojom se otklanja onaj deo bolesnikove krvi (plazma, neki njen sastojak ili krvne ćelije) koji je patološki izmenjen ili u kome se nalazi patogeni supstrat. Drugim rečima, osnovni cilj afereze je da se postigne smanjenje sadržaja „patogena“ u cirkulaciji do nivoa koji više neće nepovoljno uticati na tok bolesti (3–5). Danas postoje afereze prilikom čijeg izvođenja bolesniku se vraćaju prethodno „prečišćavana“ plazma i/ili krvne ćelije, uz modulaciju njihovog broja, proporcionalne zastupljenosti ili funkcija. Od ovih procedura treba napomenuti selektivnu terapijsku izmenu plazme (TIP), zatim adsorpcionsku leukaferenu i limfocitaferezu kombinovanu sa ultra-violetnim zračenjem ili fotoferezu (6–10). Uvođenju ovih procedura, treba prilagoditi i definiciju afereze – one predstavljaju postupake vezane za eksfuziju, *ex vivo* modulaciju sastava krvi i/ili funkcija njenih sastojaka i reinfuziju tako modifikovane krvi (3).

Istorijski gledano, o izdvajanju plazme iz krvi životinja, sa sledstvenom reinfuzijom ćelija prvi put je saopštavano 1914. godine, a postupak je nazvan plazmaferezom (11). Prva terapijska „plazmafereza“ izvedena je 1952. godine u tretmanu bolesnika sa multiplim mijelomom (12). Povoljan učinak TIP u lečenju bolesnika sa makroglobulinemijskim hiperviskoznim sindromom opisan je 1960. godine (13). Godinu dana kasnije, izveštavano je o korisnim efektima citaferezne procedure kod bolesnika sa leu-

kemijom (14). Počev od sredine sedamdesetih godina, separatorima se izvode i TIP, najpre u tretmanu bolesnika sa Goodpasture-ovim sindromom, odnosno mijastenijom gravis (3).

KONVENCIONALNA NASUPROT SELEKTIVNOJ I MULTI-MANEVARSKOJ AFEREZI

Zavisno od vrste izdvojenog supstrata, terapijske afereze je moguće razvrstati na citafereze i TIP. Na osnovu primenjene tehnike, afereze je moguće deliti na manuelne (upotreba sistema visedelnih plastičnih kesa) i na automatozovane – primena separatopra krvnih ćelija (slika 1).

Terapijske citafereze su od značaja u lečenju onih urgentnih stanja gde povećan broj krvnih ćelija uzrokuje određene kliničke tegobe ili razvoj vitalno ugrožavajućih stanja. Uz oslobođanje od viška krvnih ćelija, postiže se korekcija stanja, kao što su hiperviskozna leukostaza i trombozno-hemoragijska kriza (1–5).

Konvencionalne TIP predstavljaju skup postupaka vezanih za eksfuziju dela bolesnikove krvi, njen razdvajanje na komponente, otklanjanje određenog volumena plazme – koji je u fizičko-hemijskom pogledu patološki izmenjen i/ili u kome se nalazi „patogeni supstrat“ – i reinfuziju preostalog dela krvi, uz upotrebu nadoknadne tečnosti (3). Tako, moguće je otkloniti antigene, auto- ili aloantitela, imunske komplekse, druge medijator imuno-inflamacijskog odgovora, egzotoksine, nagomilavane proizvode metabolizma (na primer, ekscesne količine bilirubina – slika 2).

Pomoću konvencionalne, a posebno selektivne TIP moguće je ostvariti specifični oblik ekstrakorporalne imunomodulacije (3–5). Slične terapijske efekte, ranije je bilo moguće postići samo primenom kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih, odnosno nekih imunostimulatornih medikamenata. Mehanizmi povoljnog efekta kon-

Slika 1



Slika 2



vencionalne TIP mogu biti postignuti menjanjem odnosa antigena i antitela, modifikacijom aktivnosti medijatora/modulatora inflamacijskih procesa ili imunskog sistema, deblokiranjem mononukleusno-fagocitnog sistema i poboljšanjem reoloških svojstava krvi, a ponekad placebo efektom. S druge strane, infuzijom normalne plazme – kao zamenika za otklonjeni volumen – moguće je postići nadoknadu onog konstituenta plazme koji je deficitaran, odnosno nedostaje u bolesnikovoj krvi (1–4).

Procedure TIP najčešće se izvode dva do tri puta nedeljno, u urgentnim stanjima svakodnevno, a prilikom održavajućih afereza obično jednom mesečno. Volumen otklonjene plazme jednom procedurom TIP treba da iznosi oko 40–50 mL/kgtm bolesnika, tj. oko 2–4 L, odnosno tokom cele terapijske kure 3–5 volumena bolesnikove cirkulišuće plazme (3). Nadoknadne tečnosti tokom izvođenja konvencionalne (neselektivne) TIP treba da zadovolje zahteve, kao što su, prisustvo plazmatskih proteina, onkotska efikasnost, atoksičnost i biološka podnošljivost. U praktičnom radu, nadoknada se obično izvodi rastvorima humanog albumina u kombinaciji sa infuzijskim kristaloidnim rastvorima, a ređe sa svežom plazmom ili plazmom siromašnom u krioprecipitatu (1–4).

Posebnu grupu afereza čine TIP procedure čiji je cilj selektivna redukcija koncentracije nekog plazmatskog konstituenta, kao što su autoantitela, aloantitela, imunski kompleksi ili lipoproteini male gustine. Razumljivo i logično je da tretman selektivnom TIP ne može biti korišćen kod bolesnika u kojih se želi nadoknaditi neki deficitarni normalni sastojak plazme. Selektivna TIP – u zavisnosti od namene, tj. vrste specifičnog supstrata (autoantitela, aloantitela i drugi nepoželjni plazmatski konstituenti) čija se koncentracija želi bitno redukovati u cirkulaciji bolesnika, uz očuvanje ostalih sastojaka plazme – zasnovana je na principima afinitetne hromatografije, odnosno ekstrakorporalne imunoadsorpcije (6).

Major i major/minor inkompatibilija u sistemu ABO je najznačajnija imunska prepreka prilikom transplantacije solidnih organa (bubreža) i tkiva zbog mogućeg odbacivanja alokalema (antitelima posredovanim mehanizmom), odnosno intravaskulne hemolize i neprihvatanja MČ. Zbog toga imperativno je raditi na iznalaženju i usavršavanju prekondicijskih protokola za pripremu primalaca – otklanjanje aloantitela ABO i inhibicija njihove sinteze – primenom selektivne afereze, odnosno ekstrakorporalne imunoadsorpcije (ECIA), uz sprovođenje adekvatne medikamentozne imunosupresivne terapije (6–10).

O upotrebi konvencionalne TIP, uz naknadnu transfuziju donor–specifičnih eritrocita (*in vivo* vezivanje preostalih aloantitela ABO), prvi put je saopštavano početkom osamdesetih godina dvadesetog veka kod bolesnika kojima su transplantirane ćelije ABO–inkompatibilne kostne srži, ali uz pojavu teških imunski–posredovanih

sporednih efekata. Postupak *in vitro* otklanjanja/neutralizacije antitela specifičnosti ABO (test inhibicije hemaglutinacije) upotrebom grupno–specifičnih supstanci u Vojnomedicinskoj akademiji uveden je takođe već početkom osamdesetih godina. Ova tehnika se zasnivala na inhibiciji aktivnosti aloantitela (vezivanjem), uz korišćenje antigena eritrocita, odnosno hidrosolubilnih grupno–specifičnih supstanci ABO/H i Lewis poreklom iz salive, kao specifičnog supstrata (15).

Savremeni protokoli prekondicioniranja bolesnika kojima se planira transplantacija ABO–inkompatibilnog bubreža podrazumevaju primenu: a) monoklonskih antitela anti–CD20 (radi smanjenja sinteze aloantitela); b) selektivne TIP sa antigen–specifičnom ECIA i c) antitela anti–IL–2R, uz standardnu imunosupresiju (tacrolimus / mycophenolate–mofetil / steroidi) (6, 16).

O primeni selektivne TIP u pripremi bubrežnih bolesnika kojima se planira transplantacija ABO–inkompatibilnog bubreža (prekondicioniranje) postoji veći broj saopštenja (1, 2, 16, 17). Ove studije baziraju se na upotrebu komercijalnih kolona za ekstrakorporalnu imunoadsorpciju antitela ABO. Istina, ima podataka o redukciji plazmatskog sadržaja antitela ABO bez korišćenja komercijalnih kolona – ali u ovim radovima je reč o izvođenju konvencionalne, a ne selektivne afereze (3).

Treba istaći, postoje domaća saopštenja o našem originalnom postupku za ekstrakorporalnu adsorpciju antitela specifičnosti ABO (6, 7). Reč je o efikasnom sistemu za *ex vivo*, a time i *in vivo* redukciju koncentracije (titra) aloantitela ABO upotrebom sopstvenog imunoadsorpcijskog sistema. Biohemijska, hemostazna i imunska testiranja potvrđila su da primena ovog postupka ECIA nije dovela do razlika u sadržaju normalnih (osim antitela ABO) plazmatskih konstituenata. Ova klinička studija potvrđila je i to da je kod primalaca ABO–inkompatibilnog bubreža postignuta rapidna i efikasna *in vivo* redukcija aloantitela anti–A/B obe klase ($94,23 \pm 4,2\%$ za IgG i $95,26 \pm 3,2\%$ za IgM) u odnosu na njihove inicijalne vrednosti pre tretmana (6). Svi bolesnici podvrgnuti transplantaciji bubreža kroz imunsku barijeru krvno–grupnog sistema ABO su bez komplikacija prošli perioperativni period, uz prihvatanje alokalema. Vrednosti kreatinina u postoperativnom toku (7 do 36 meseci) su se kretali u granicama $100–156 \mu\text{mol/L}$. Nije bilo znakova antitelima posredovanog odbacivanja transplantiranog ABO–inkompatibilnog bubreža. Uz to, postignuta je značajna ušteda materijalnih sredstava. Naime, cena transplantacije bubreža inkompatibilnog u sistemu ABO korišćenjem komercijalnih kolona iznosi 38.000 dolara (17), dok je cena prekondicionog aferezognog tretmana (uključujući ECIA) u studiji sprovedenoj kod nas bila svega 1.500 eura (6).

Kod jedne bolesnice nastupile su posttransplantacijske komplikacije, koje su dovole do teško narušenog

kliničkog stanja, bez simptoma antitelima posredovanog odbacivanja transplantiranog ABO-inkompatibilnog bubrega. Zbog hemoragija, sa posledičnim anemiskim sindromom, kod nje sprovedeno je lečenje originalnom metodom multi-manevarske terapijske afereze (18).

Osnovni cilj ove kompleksne aferezne procedure je istovremeno menjanje funkcije ili sastava različitih krvnih komponenti (ćelija i plazme). Simultanom korekcijom više krvnih komponenti, moguće je postići povratak bolesnika iz nekog urgentnog stanja, opasnog po njegov život, u normalno stanje ili u situaciju koja je i dalje kritična po zdravlje – ali omogućava njegov kasniji oporavak. Tako je moguće postići stanje fiziološke ravnoteže krvi, ali i celog organizma (opšti oporavak bolesnika). Kod spomenute bolesnice, multi-manevarskom aferezom izdvojeno je 2800 mL plazme, a dato je ukupno 1500 mL filtrovanih eritrocita, u kombinaciji sa 20% rastvorom humanog albumina i 154 mmol/L rastvorom NaCl (odnos otklonjeni vs. nadoknađeni volumen bio je 0,75). Kao rezultat takve

urgentne intervencije, postignuta je rapidna korekcija (za svega oko 90 minuta) vrednosti Hct (sa 21,5 na 37,9) i koncentracije Hb (sa 75 na 130 g/L) (7).

Na osnovu iznetih podataka, moguće je zaključiti da zahvaljujući primeni selektivne TIP sa ECIA i efikasnih imunosupresivnih lekova, inkompatibilnost u krvnogrupnom sistemu ABO danas ne bi trebalo da predstavlja imunsku barijeru za izvođenje transplantacije solidnih organa zbog pretećeg odbacivanja kalema antitelima posredovanim mehanizmom. Danas je moguće transplantirati bubreg i preko spomenute barijere zbog postojanja efikasnog prekondicijskog protokola – adekvatne pripreme primaoca otklanjanjem aloantitela specifičnosti ABO, uz inhibiciju njihove naknadne sinteze. Ipak, neka pitanja vezana za izvođenje takvih transplantacija još uvek nisu u potpunosti rešena i usklađena. Tako, nema opšteprihvaćenog optimizovanog prekondicijskog režima i još uvek nije utvrđen najprikladniji peritransplantacijski titar antitela anti-A/B u cirkulaciji primaoca.

LITERATURA:

1. Balint B, Jevtić M, Todorović M, Ostojić M, Trkuljić M, Ignjatović Lj, et al. Afereze – opšti principi i upotreba za selektivno otklanjanje plazmatskih konstituenata. *Anest Reanim Transfuziol* 2007; 35: 1–22.
2. Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's Blood transfusion in clinical medicine*. 11th ed. Oxford: Blacwell Publishing; 2005.
3. Brecher ME, editor. *Technical Manual*, 15th ed. Bethesda: AABB Press; 2005.
4. Balint B, and the National Apheresis Group. Apheresis in donor and therapeutic settings: recruitments vs. possibilities – a multicenter study. *Transf Apher Sci* 2005; 33(2): 229–37.
5. Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Pavlovic M, Tukic Lj, et al. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transf Apher Sci* 2006; 35(1): 25–31.
6. Balint B, Pavlovic M, Jevtic M, Hrvacevic R, Ostojic G, Ignjatovic Lj, et al. Simple „closed-circuit“ group-specific immunoabsorption system for ABO-incompatible kidney transplants. *Transf Apher Sci* 2007; 36: 225–33.
7. Balint B, Pavlovic M, Todorovic M, Jevtic M, Ristanovic E, Ostojic G, Ignjatovic Lj, et al. Histo-blood group „remodeling“ by simplified *ex vivo* immunoabsorption and the use of „multi-manner“ apheresis in ABO/H-mismatched kidney transplant setting. *J Clin Apher*. In press 2008.
8. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Otte K, Stoffel W. Treatment of familial hypercholesterolemia by means of specific immunoabsorption. *J Clin Apheresis* 1988; 4: 59–65.
9. Edelson RL. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636: 154–64.
10. Kashiwagi N, Nakano M, Saniabadi AR, Adachi M, Yoshikawa T. Anti-inflammatory effect of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a rabbit model of immune arthritis. *Inflammation* 2002; 26(4): 199–205.
11. Abel JJ, Roountree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5: 628–41.
12. Adams WS, Bland WH, Bassett H. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 80: 371–7.
13. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N J Engl Med* 1960; 263: 574–9.
14. Bierman HR, Marshall GJ, Kellz KH. Leukapheresis in man. III Haematologic observations in patients with leukemia and myeloid metaplasia. *Blood* 1963; 21: 164–9.
15. Balint B, Radovic M, Taseski J, Calija B. Investigation of the hydrosoluble type group-specific ABH and Lewis substances. *Acta Antropol Yugoslav* 1986; 23 (1): 5–12.

16. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. *Transplant Proc* 2005; 37(8): 3286–7.
17. Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK, Gloor J. Complications, resource utilization, and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82(2): 164–5.
18. Todorovic M, Balint B, Suvajdzic N, Pavlovic M, Petrovic M, Jevtic M, et al. Triple-way therapeutic approach for paraganglioma-dependent erythrocytosis: drugs plus surgery plus „multi-manner“ apheresis. *Med Oncol* 2008; 25(2): 148–53.

Rad je primljen 05. 11. 2008.