

Doporučení České nefrologické společnosti pro léčbu imunoadsorpce jako alternativy k plasmaferéze u nefrologických onemocnění (bez zahrnutí transplantační nefrologie)

Extrakorporální léčebné metody spočívají buď v odstranění a náhradě bílkovin plasmy (plasmaferéza, výměna plasmy) či v eliminaci jen určité komponenty (více komponent) plasmy. Nejvíce evidence-based dat i skutečných klinických zkušeností v terapeutických indikacích v nefrologii je s plasmaferézou resp. výměnou plasmy (1). V některých situacích může být v nefrologii použita i imunoadsorpce.

Výbor České nefrologické společnosti na podkladě recentní 7. aktualizace doporučení Americké společnosti pro aferézu (ASFA, The American Society for Apheresis) s použitím shodného systému hodnocení síly doporučení (2) a na podkladě znalostí principů obou alternativ sestavil doporučení pro možné použití imunoadsorpce v nefrologických indikacích jako alternativy k plasmaferéze.

Smyslem doporučení je vymezit indikační kritéria imunoadsorpce v oblasti nefrologie pro potřeby aferetických center, případně dalších zdravotnických zařízení.

Tabulka 1. Kategorie definicí pro terapeutickou aferézu (dle ref. 1)

Kategorie	Popis
I	Onemocnění, pro která je aferéza akceptována jako první linie terapie, buď jako samostatná léčba nebo v kombinaci s dalšími léčebnými metodami.
II	Onemocnění, pro která je aferéza akceptována jako druhá linie terapie, buď jako samostatná léčba nebo v kombinaci s dalšími léčebnými metodami.
III	Optimální role aferézy není stanovena. Rozhodnutí o indikaci je individuální.
IV	Onemocnění, pro které je dle současných znalostí aferéza neúčinná, případně vede ke zhoršeným výsledkům.

Tabulka 2. Stupně doporučení (dle ref. 1)

Doporučení	Popis	Metodická kvalita evidence podporující doporučení	Praktické doporučení
Grade 1A	Silné doporučení, vysoká kvalita evidence	RCT bez významných limitací nebo robustní evidence z observačních studií	Silné doporučení, aplikovatelné na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
Grade 1B	Silné doporučení, střední kvalita evidence	RCT s významnými limitacemi nebo silná evidence z observačních studií	Silné doporučení, aplikovatelné na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
Grade 1C	Silné doporučení, nízká nebo velmi nízká kvalita evidence	Observační studie nebo kazuistiky	Silné doporučení, které ale může být v budoucnu změněno dle kvalitnějších studií
Grade 2A	Slabé doporučení, vysoká kvalita evidence	RCT bez významných limitací nebo robustní evidence z observačních studií	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit dle dalších okolností
Grade 2B	Slabé doporučení, střední kvalita evidence	RCT s významnými limitacemi nebo silná evidence z observačních studií	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit dle dalších okolností
Grade 2C	Slabé doporučení, nízká nebo velmi nízká kvalita evidence	Observační studie nebo kazuistiky	Velmi slabé doporučení, alternativní způsoby léčby mohou být ekvivalentní

1. Kryoglobulinémie - těžká/ symptomatická (grade 2B, kategorie II)

Podklady pro léčbu

Kryoglobulinémie je onemocnění vázané na patologickou produkci kryoglobulinů, imunoglobulinů reverzibilně precipitujících v chladu. Kryoglobuliny se následně subendotelově deponují dominantně v malých a středních cévách a zde pak prostřednictvím aktivace komplementu atrahováním leukocytů vedou k poškození cílových orgánů. Klinická tíže onemocnění je rozmanitá od asymptomatické přítomnosti kryoglobulinů až po těžký průběh s membranoproliferativní glomerulonefritidou, neuropatií a systémovou vaskulitidou. Rozlišují se 3 typy kryoglobulinémie. Typ I, kde je kryoglobulin monoklonální, je vázán na postižení mnohočetným myelomem, monoklonální gammopatii nejasného významu (MGUS) nebo Waldenströmovu makroglobulinémií. Typy II a III se souhrně označují jako smíšená kryoglobulinémie, neboť kryoglobuliny jsou polyklonální. U typu II jsou kryoglobuliny směsí monoklonálních IgM a polyklonálních IgG. Tento typ je silně asociován s chronickou HCV infekcí.

Kryoglobuliny u typu III jsou směsí polyklonálními IgG a IgM. Vyskytuje se ve vazbě na autoimunitní onemocnění nebo rovněž při HCV infekci.

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, nízkých hladin komplementu a průkazu kryoglobulinů.

Způsob užití a evidence

Intenzita léčby smíšené kryoglobulinémie je vázána na klinickou tíži onemocnění. Základem je imunosupresivní léčba rituximabem ev. cyklofosfamidem s kortikoidy, spolu s léčbou vyvolávajícího onemocnění (antivirotická pokud je příčinou infekce HCV, HIV, nebo HBV, hematologická u lymfoproliferativních onemocnění).

V případě rozvoje závažných projevů (glomerulonefritida, kožní ulcerace, neuropatie) je indikována rozšíření léčby o metody k přímé eliminaci kryoglobulinů. Touto léčbou může být plazmaferéza (grade 2A, kategorie II ev. imunoabsorpce (grade 2B, kategorie II) (2,3).

Technické aspekty

Indikovaná je antigen nespecifická imunoabsorpce (kolony obsahující: dextranulfát [Selesorba], objem očištěné plasmy na proceduru: 45ml/kg. Obvyklý interval mezi procedurami 2-3 dny, přibližně 33 procedur (24-35) během 12 týdnů (3).

2. Typický hemolyticko-uremický syndrom (STEC-HUS) s vážnými neurologickými symptomy (grade 2C, kategorie III)

Podklady pro léčbu

Typický hemolyticko-uremický syndrom (STEC-HUS) je vyvolán infekcí především enteropatogenními kmeny *E.coli* (zejména serotypy O157:H7, popřípadě O104:H4) produkujícími shiga-toxiny. Rozvoj HUS je v tomto případě o 2-10 dní předcházen hemoragických průjmů. Většina postižených jsou děti předškolního věku. Shiga-toxin pronikající do systémové cirkulace se váže na povrch endothelových buněk, má proinflamatorní a protrombogenní efekt. Tím dochází k aktivaci a agregaci destiček v postižených cévách, která je podkladem pro rozvoj trombotické mikroangiopatie se všemi jejími důsledky na cílových orgánech. Pro prognózu nemoci je zásadní postižení ledvin vedoucí k jejich akutnímu selhání a postižení centrálního nervového systému, kdy dochází k rozvoji křečí, epilepsie, kvalitativních i kvantitativních poruch vědomí či fokální neurologických deficitů. Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, typických laboratorních známek mikroangiopatické hemolytické anémie (trombocytopenie, anémie s průkazem schistocytů, pokles haptoglobinu, vzestup laktát-dehydrogenázy, negativní Coombsův test) a průkazu enteropatogenního kmene *e.coli*.

Způsob užití a evidence

Základem léčby STEC-HUS je léčba podpůrná – zajištění hydratace, antihypertenzní léčba a v případě selhání ledvin náhrada jejich funkce.

Důkazy pro užití imunoadsorpce (ev. plasmaferézy) u STEC-HUS jsou dosud skromné. Vycházejí ze studie, kdy byla léčba úspěšně použita u 12 pacientů s těžkým neurologickým postižením na podkladě STEC-HUS vyvolaného infekcí *e.coli* (O104:H4) a jednoho kazuistického sdělení (4,5).

Technické aspekty

Je indikována imunoadsorpční léčba za použití kolon Immusorba (Fresenius), Globaffin (Fresenius) nebo Therasorb (Miltenyi), dvě procedury ve dvou po sobě následujících dnech s ošetřením 12 litrů plasmy, a následnou substitucí intravenózních IgG v dávce 0,5g/kg podáním (4).

Reference

1. Clark WF, Huang SS, Walsh MW, et al.: Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int.* 2016;90(5):974-984.
2. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al.: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis.* 2016;31(3):149-62.
3. Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, et al.: Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apheresis.* 2009;24:241-246.
4. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011;378:1166-1173.
5. Combe C, Bui H-N, de Précigout V, Hilbert G, et al.: Immunoabsorption in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2012;379:517.