

# Extracorporális kezelések (PEX, IAS, ECP) az immunológiában

Dr. Tremmel Anna

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Aferezis

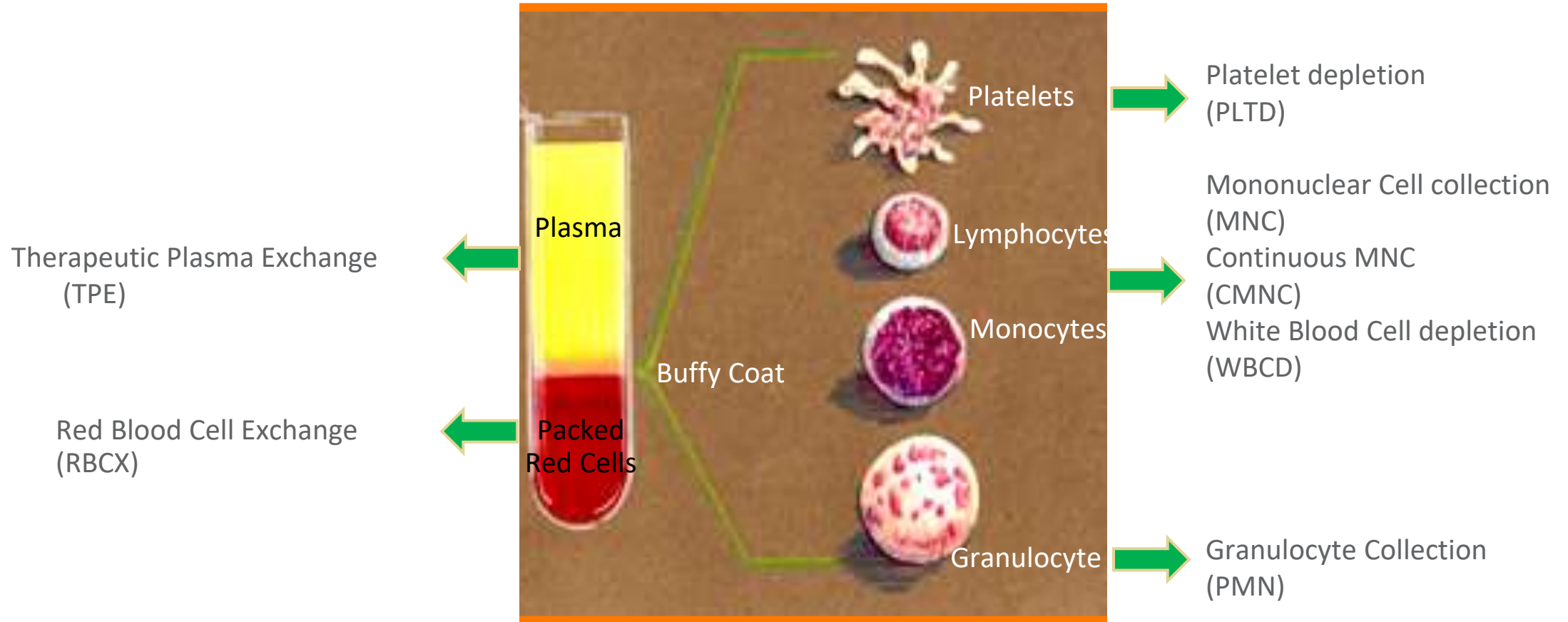


- **Az aferezis = apheresis: a görög eredetű aphareisis szóból származik és kivonást jelent.**
- **Az aferezis interdiszciplináris, nem szűkíthető le egyetlenegy tudományágra.**
- **Az aferezis különböző formái**
  - donor ferezis (készítmény előállítás, OVSZ)
  - terápiás aferezis (kezelés kivitelezésére alkalmas gyógyító egységekben)

# Aferezis definíció

Az **Aferezis**-egy terápiás kezelés, ahol a beteg vagy donor vérének az aferezis készülékkel először alakos elemeire szeparálják (plazma+sejtek), amit vagy eltávolítanak, vagy pótolnak, vagy tisztított formában visszaadják, vagy extracorporálisan megkezelik és úgy adják vissza.

# Vér alkotó elemeinek szeparálása



# Az aferezis különböző formái I.

**Terápiás aferezis (kezelés kivitelezésére alkalmas gyógyító egységekben)**

**Plazmacsere**

**Fotoferezis**

**Cytaferezis: őssejt, leukaf. thrombocytaf.**

**Immunadszorpcios af.: adacolum, cytosorb, rheof.**

**DALI**

**MARS, Prometheus (kivonás alatt)**

**Donor ferezis (készítmény előállítás)**

**Plazmaferezis**

**Thrombocytaferezis**

**Granulocytaferezis**

# Az aferezis különböző formái II.

Immunszuppresszív thr. hatás

Immunmoduláns thr. hatás

Plazmacsere

Fotoferezis

Immunadszorpció af.: Adacolum,  
Cytosorb, Rheof.

MARS, Prometheus (kivonás alatt)

Cytaferezis

DALI

# Plazmaferézis (filtrációs, centrifugális)

- alapja az extracorporális plazmatisztítás, káros anyagok eltávolítása, komplex módon befolyásolja a celluláris és humorális immunválaszt:
- autoantitestek (pl. Anti-GBM, ANCA, TTP, Devis )
- keringő antigén-antitest komplexek (pl. vasculitisek, SLE Hep.C)
- alloantitestek (pl. graft rejectió)
- paraproteinek (MM, Waldenström macroglob.)
- lipoproteinek
- endogen, exogen toxinok
- gyulladásos mediátorok, citokinek (sepsis)
- specifikus plazmafaktor pótlás
- javítja a retikuloendoteliális rendszer funkcióját
- eltolódik az antigén-antitest arány, mely az immunkomplexeket még solubilisebbé teszi.
- limfocita klónok stimulációja erősíti a cytotoxikus/ ISU terápiát.

# PEX szeparációs effektus

- A teljes plazmamennyiség egyszeri lecserélése a makromolekulák 60%-t,
- a plazmamennyiség 1,5-szeresének a cseréje a 75%-t , 5 PEX 10nap alatt az immunglobulinok 90%-t eliminálja.
- katabolizmusuk alapján az IgG3, IgM, IgA lebomlás független a koncentrációtól,
- a többi IgG frakció bomlása koncentráció függő.
- IgD, IgE lebomlása fordítottan arányos a plazmaszintjükkel.
- IgM eltávolítás után nem tapasztalható szintemelkedés.



# PEX szeparációs effektus

## Az immunglobulinok

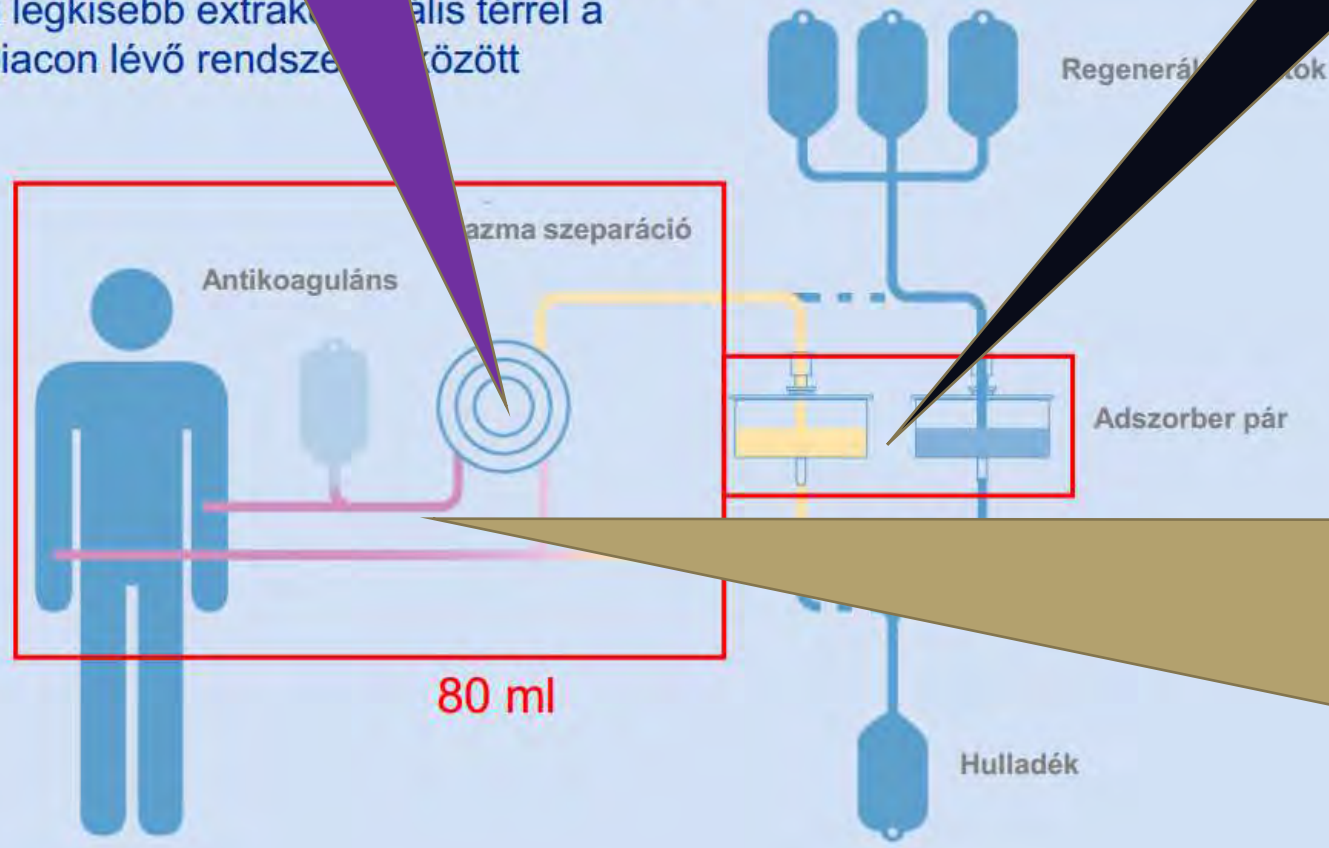
- az első beavatkozást követően 48-72h után termelődnek újra,
- szintjének helyreállítása a kezelések számának növelésével csökkenthető,
- a komplement komponensek teljes restitúciója 48h,
- enzimek, alvadási faktorok 24-48h múlva rendeződnek.

# IA/PEX

A kezelés a vér szétválasztásával kezdődik: plazmára és a vér alakos elemeire.

Az elválasztott plazmát átvezetjük az egyik adszorpciós oszlopon, míg a másik regenerálódik.

A LIFE 21 aferézis készülék rendelkezik a legkisebb extrakciónális térrel a piacon lévő rendszerek között



Az adszorpciót követően a megtisztult plazma keveredik a korábban elválasztott alakos elemekkel és a visszaadó száron visszakerül a betegbe.

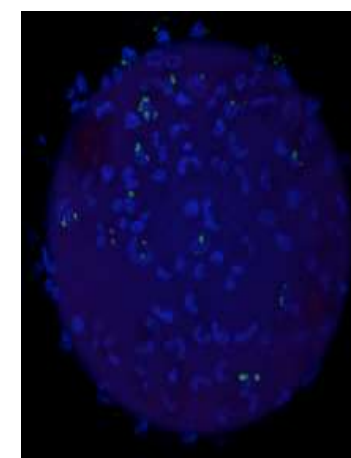
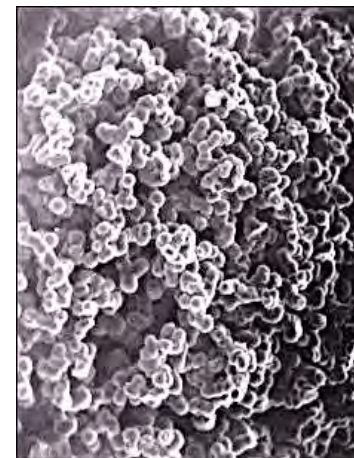
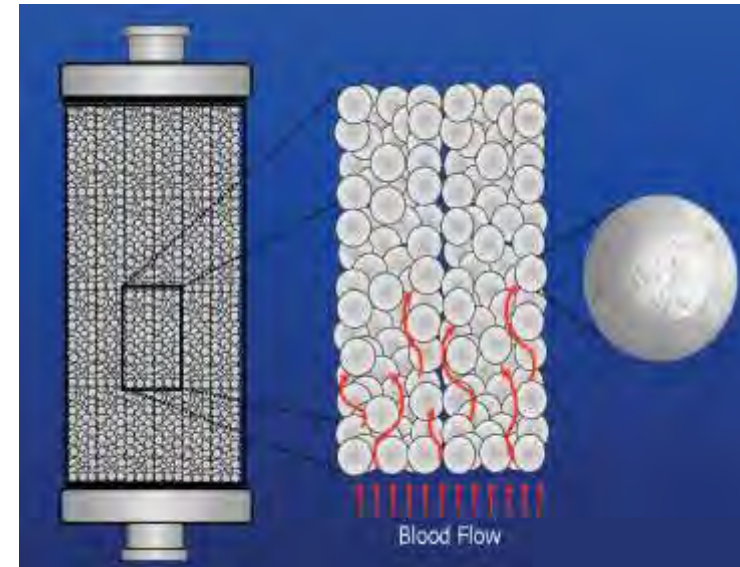
# CAC

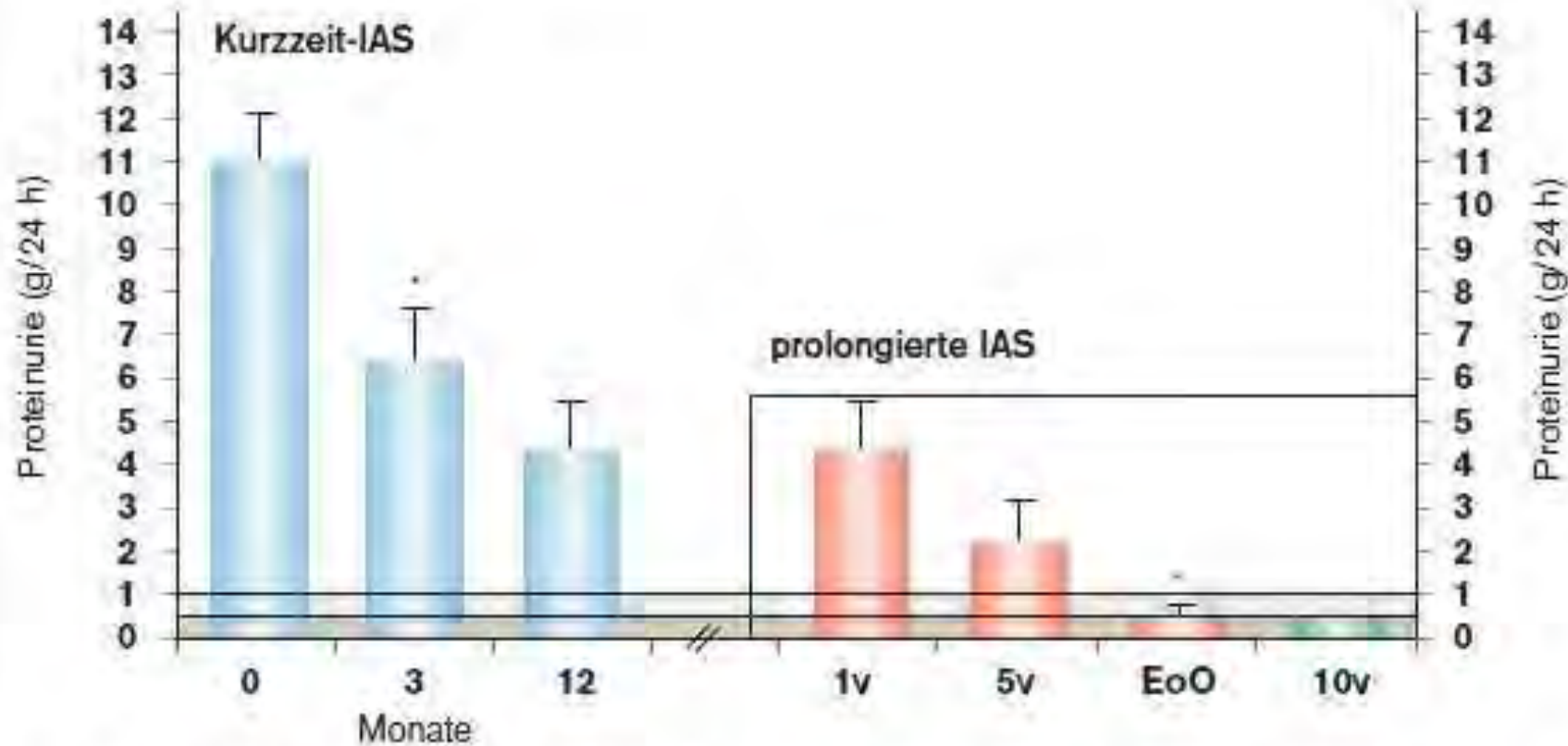
- **Hatásmechanizmus:**

Porózus szerkezetből adódó nagy fajlagos felszín fokozza a különböző gyulladásos citokinek (és toxinok) adszorpcióját

- **Elérhető eszközök:**

CytoSorb™ (Cytosorbents Corp., USA-Germany) ultra nagy adszorptios felszint biztosító polystirene-divinyl-benzene (PSDVB) copolymer gyöngyök polyvinylpyrrolidene bevonattal





Von der Verlängerung der Behandlungsdauer (prolongierte IAS) profitierten vor allem jene Patienten, die trotz guten Ansprechens nach 12 Monaten (noch) nicht in Remission gekommen waren.

\*  $p < 0,05$

Nach: Stummvoll G.H. et al., Nephrol Dial Transplant 2012; 27:618-626

**Abb. 3:** Prolongierte Immunadsorption bei Patienten mit hoher Proteinurie

# Extracorporális fotoferezis (ECP) Fotoaferezis ( PAP)

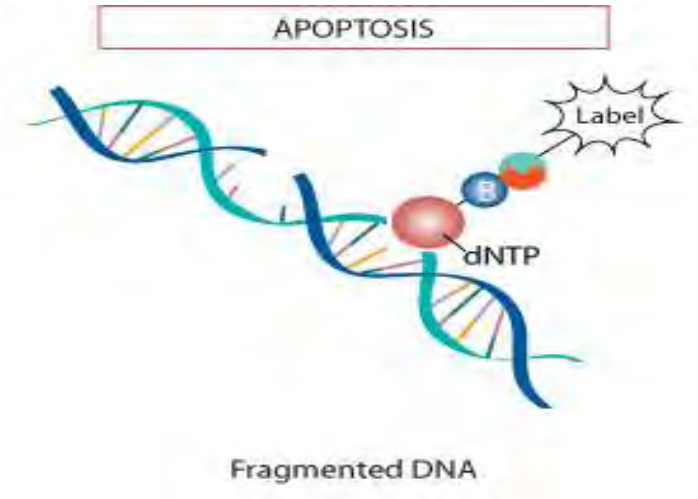
**Egy leukaferézis alapú immunmodulációs terápia:**

- ahol cytaferézissel gyűjtött fehérvérsejteket (Buffy coat:BC)
- extracorporálisan 8-methoxypsoralen (methoxsalen): Ammi majus, Nílus völgyében talált növényből izolált citosztatikum hozzáadásával
- UV-A fényben kezelünk.

# ECP kezelés hatása I.

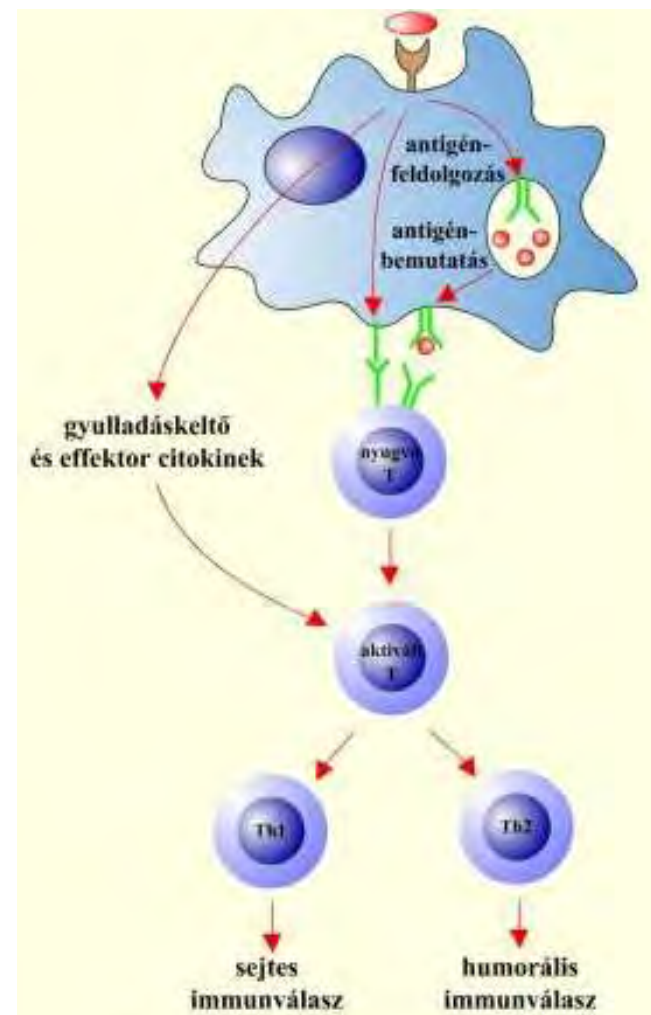
A kezelés hatására a buffy coat összes sejtjében, vagyis a limfocitákban, a granulocitákban, a monocitákban a DNS kettős lánc közötti kovalens kötés fellazul

beindul az apoptózis folyamata.



# ECP kezelés hatása II.

Az apoptotikus sejtek visszakerülve a keringésbe, majd a limfoid szervekbe, találkoznak az antigén prezentáló sejtekkel beindítják a fagocitózist.



# ECP kezelés hatása III.

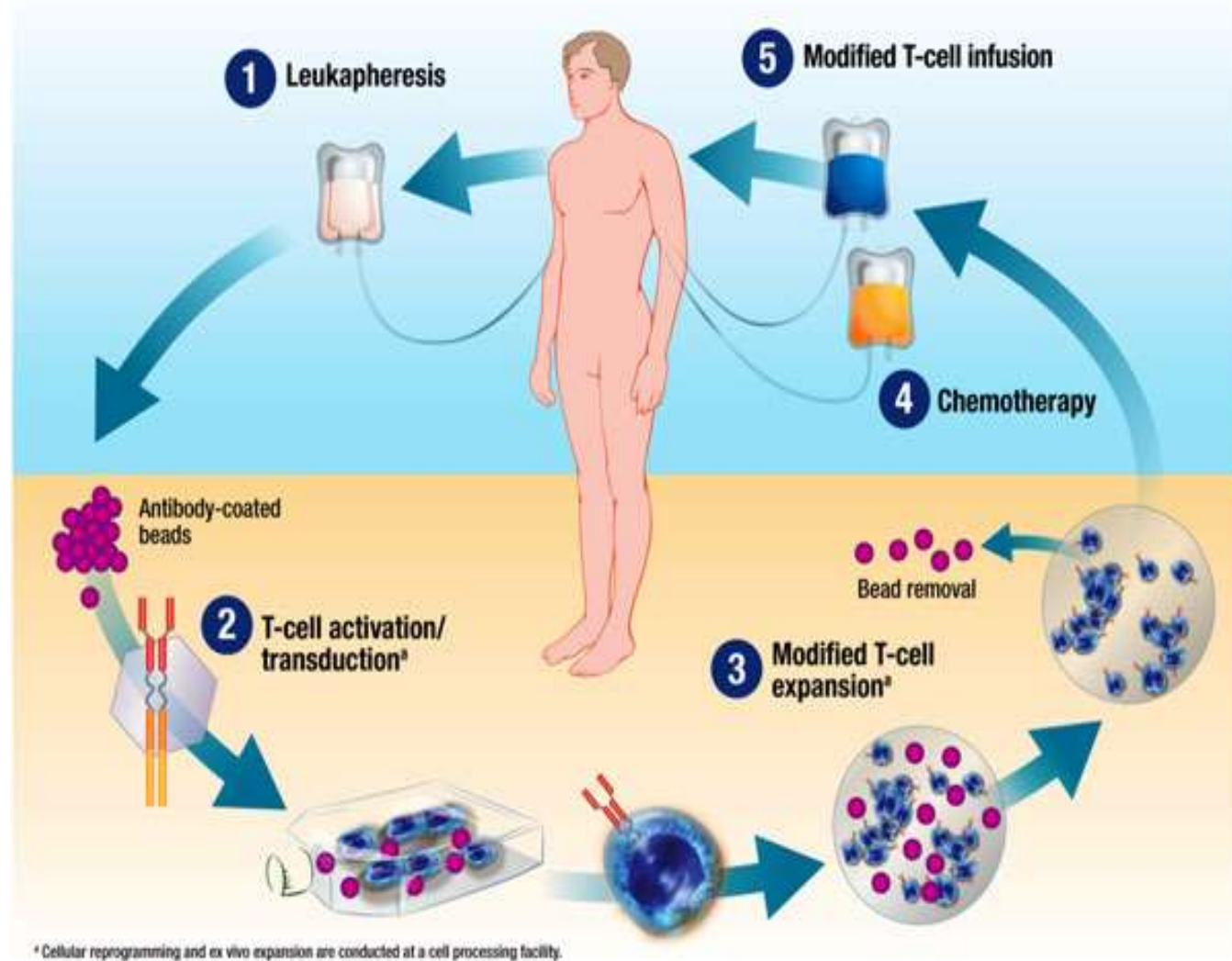
Ezzel egy időben egyes antigén prezentáló sejtek funkciója megváltozik, melynek eredménye, hogy csökken a pro-inflamatorikus cytokinek termelődése, emelkedik az anti-inflamatorikus cytokinek szintje, csökken az efektor „T” sejtek stimuláló képessége, regulátor „T” sejtek generálódnak: az úgynevezett immunegyensúly helyre áll, a betegség progressziója lelassul, esetleg megáll.



# CAR T sejtek

**A terápia lényege, hogy a páciens saját véréből kiválasztanak egy immunsejtet (egy úgynevezett T-limfocitát), amit genetikailag úgy módosítanak, hogy képes legyen felismerni a tumor sejteket, és ezáltal küzdeni is képes legyen ellenük (ezeket a sejteket CAR T-sejteknek nevezik a felszínükön elhelyezett "kimerikus antigén receptor" alapján, amellyel a ráksejtek CD19 jelű fehérjéihez kötődnek). (FDA, EMA)**

# CAR T sejtek



# Indications for Therapeutic Apheresis—ASFA 2024 Categories

Category	Description
I.	<p>Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.</p> <p>[Example: plasma exchange in Guillain-Barre´ syndrome as first-line standalone therapy; plasma exchange in myasthenia gravis as first-line in conjunction with immunosuppression and cholinesterase inhibition].</p>
II.	<p>Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.</p> <p>[Example: plasma exchange as standalone secondary treatment for acute disseminated encephalomyelitis after high-dose IV corticosteroid failure; extracorporeal photopheresis added to corticosteroids for unresponsive chronic graft-versus-host disease]</p>
III.	<p>Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.</p> <p>[Example: extracorporeal photopheresis for nephrogenic systemic fibrosis; plasma exchange in patients with sepsis and multiorgan failure].</p>
IV.	<p>Disorders in which published evidence demonstrates or suggests pheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.</p> <p>[Example: plasma exchange for active rheumatoid arthritis].</p>

# Diagnózisok számának alakulása 2022

AMR

GVHD

Sezary

PSS

FSGS

SLE

Asszisztált reprodukciós thr.

Terhességi hyperlipidemia

IDB



# Az ECP kezelés klinikai alkalmazása

- A jelenlegi nemzetközi gyakorlatban az ASFA Guideline-on (Sezary-szindróma, Mycosis Fungoides, GVHD, PSS) kívül
- Nephrogen szisztémás fibrózis-, pemphigus vulgaris-, atópiás dermatitis-, ulceratív colitis-, Crohn betegség-, dermatomyositis-, pansclerotikus morphea-, autoimmun diabetes-ben alkalmazzák.

# AFEREZIS kezelés INDIKÁCIÓI

## IMMUNOLÓGIA

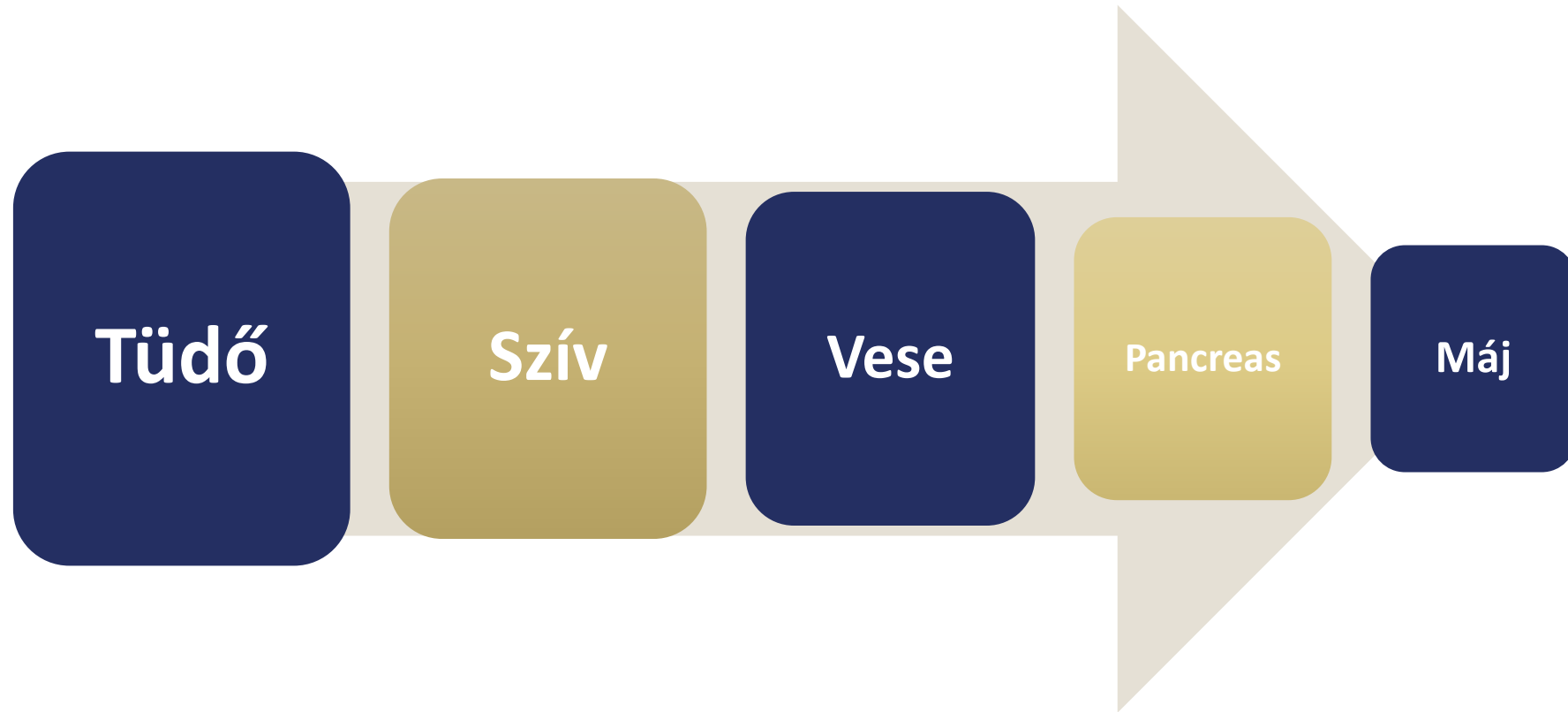
- Granulomatosis polyangiitissel (GPA)/ Wegener granulomatózis (WG), tisztázatlan eredetű immunfolyamat. Láz, necrotizáló granulomás arteriitises folyamatok a felső légutakban, bőrben, vesében (glomerulonephritis) PEX:I.1C
- Progresszív szisztémás sclerosis (PSS): ECP III.2B, PEX: III.2C.
- Antifoszfolipid szindróma (APS): PEX II.2C
- Szisztémás lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis, központi idegrendszeri vasculitis, tüdő transzplantációt követően kialakult SLE. PEX: II.2C (IA)

# AFEREZIS kezelés INDIKÁCIÓI

## IMMUNOLÓGIA (folyt.)

- ANCA asszociált vasculitis: az emelkedett Se-Kreatinin és dializált beteg számára hasznos a PEX: I.1A.
- TTP/HUS: első vonalbeli kezelés a PEX :I.1A
- Cryoglobulinemia (monoclonalis immunglobulin): Raynaud szindróma, vasculitis, necrotizáló bőrvasculitis, háttérében Hepatitis C vírus fertőzés áll leggyakrabban. PEX célja a kryokrit 1% alá csökkentése. PEX: I.2A, IA: II.2B.

# AMR

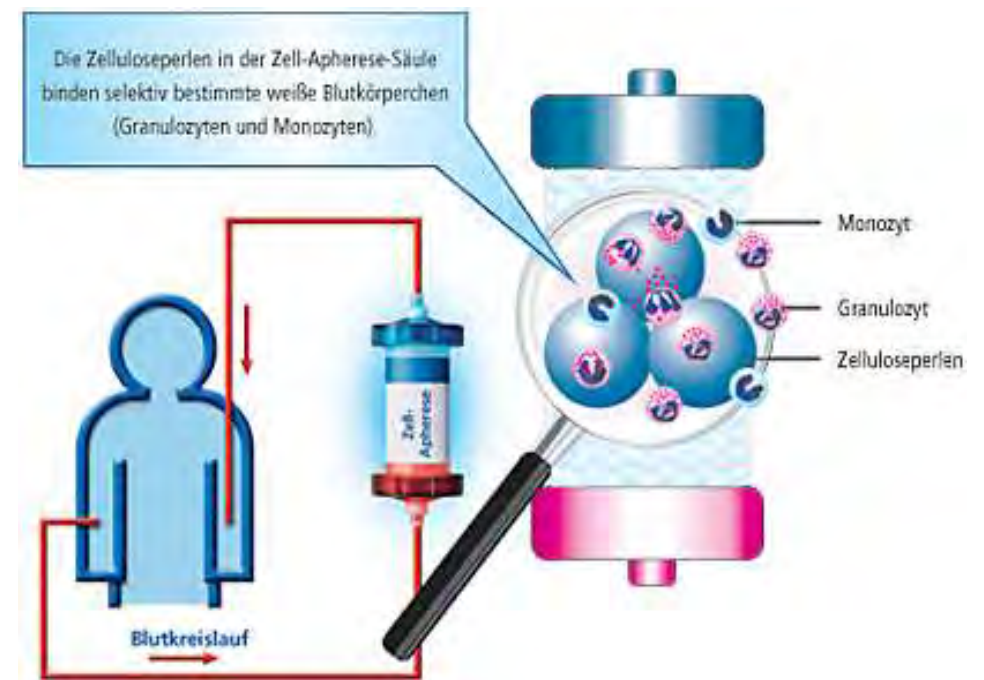




# AFEREZIS kezelés INDIKÁCIÓI

## ANYAGCSERE ZAVAROK/GASTROENTEROLÓGIA (folyt.)

- Gyulladásos bél betegség (Inflammatory bowel disease: IBD): Crohn/Ulceratív colitis: ECP: III.2C, Adszorptív sejt ferezis: III.1B





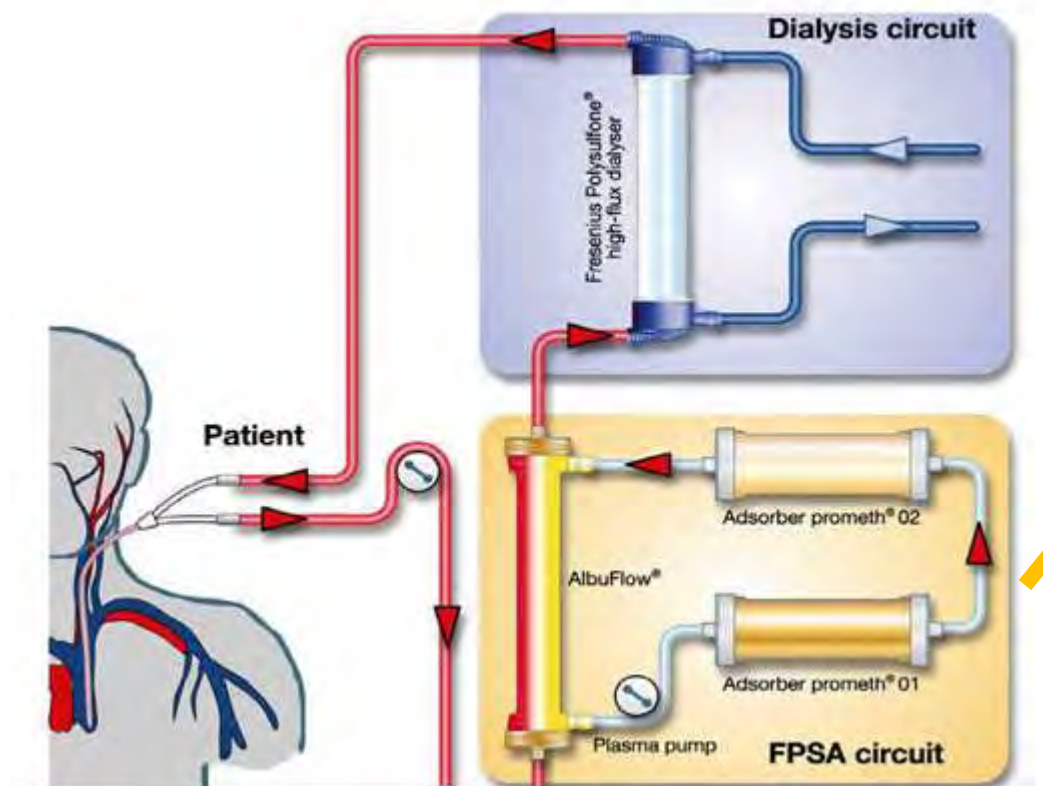
Baseline



Post 10 GMA sessions

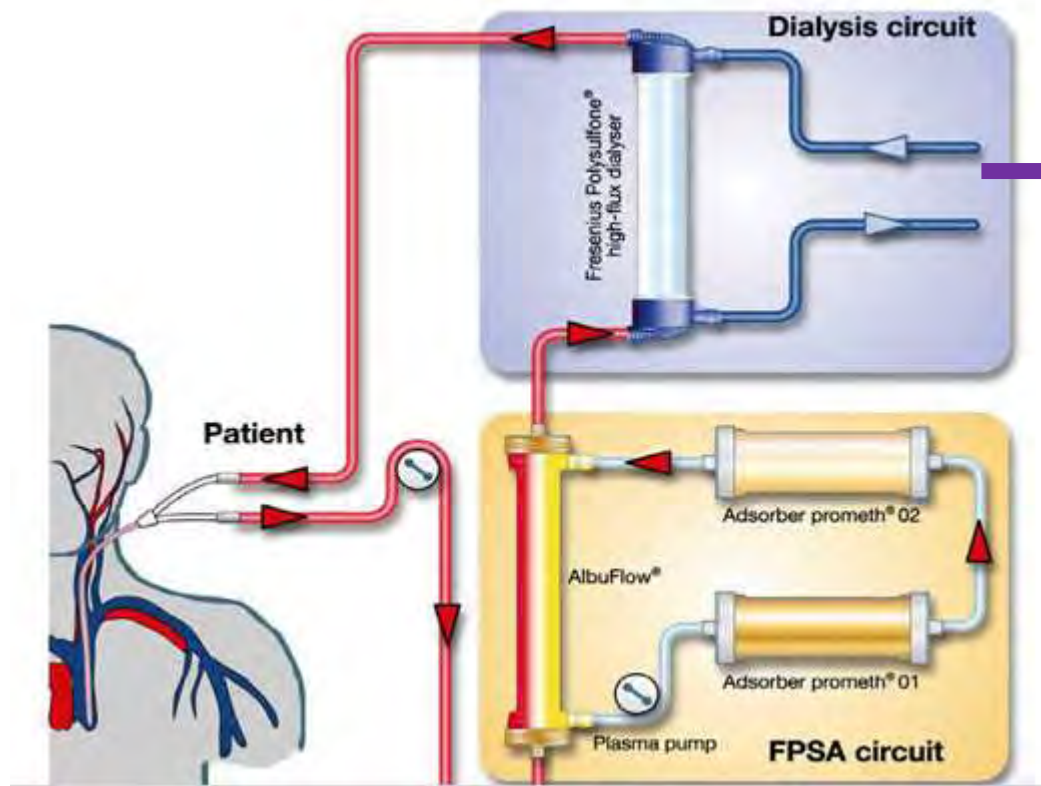
# MARS (Molecular Adsorbents Recyrclating Systems) és Prometheus (műmáj kezelés): hatékony máj detoxikáló kezelések

Prometheus (Frakcionált plazma szeparációs adszorpció: FPSA és dialysis ):



Első lépésben:  
plazma szeparálás: az albumin  
vagy annál nagyobb molekula  
súlyú anyagok az albuFlow filteren  
át, míg a toxinok stb. a nagy  
affinitású adszorbereken keresztül  
haladva választódnak ki.

# Prometheus folytatás



Második lépésben:  
Effektív hemodialyzissal  
eltávolítjuk a víz-oldékony  
anyagokat, mint pl.  
ammónia, urea, kreatinin





# AFEREZIS kezelés INDIKÁCIÓI

## TÜDŐ TRANSZPLANTÁCIÓ:

Bronchiolitis obliterans szindróma: ECP II.1C

Antitest mediatla rejekció (AMR): PEX III.2C.

# ABO inkompatibilis transzplantáció

Antitestmediált rejectio (AMR):

- Alacsony szintű immunszuppresszió, donor specifikus antitest képződés,
- Aktív” T” helper sejtek segítségével a B sejtek immunglobulin termelő plazmasejteké érnek
- HLA-DRB1, DQ mismatchek
- Életkor (recipiens/donor)



# Összefoglalva

- McLead kritériumok: 1.dg.folyamatának ismerete-indokolt-e a ferezis. 2. Ferezis/mellékhatás . 3. Ferezis eredményességének ellenőrzése.
- PEX, AI: *immunszupresszív*
- ECP: *immunmoduláns*
- Cytaferezis: *további terápiás kezelés előkészítése*

# Köszönöm a figyelmet!

---

Dr. Tremmel Anna

