

Andreja Marn Pernat<sup>1</sup>

# Terapevtska afereza pri ledvičnih boleznih

## UVOD

Terapevtsko aferezo uporabljamo v medicini že več kot 40 let. Afereza pomeni odstranitev krvne sestavine. Pri plazmaferezi se odstrani del bolnikove plazme, ki vsebuje bolezenske molekule, kot so avtoprotitelesa, imunski kompleksi, endotoksini, krioglobulini ali mielomske lahke verige. Podoben postopek je imunska adsorpcija, pri kateri se plazmo obdela v adsorpcijskih kolumnah, na katere se selektivno vežejo imunoglobulini in imunski kompleksi. Terapevtska afereza ima tudi posredni imunomodulatorni učinek, zato je pomemben del sodobnega zdravljenja nekaterih ledvičnih bolezni.

## NAMEN TERAPEVTSKE AFEREZE

Z izmenjevalno plazmaferezo in imunsko adsorpcijo odstranimo v plazmi prisotne patološke snovi, s čimer prekinemo bolezenski proces, zmanjšamo okvaro tkiva in omogočimo popravo prizadetega organa. Bolezenske snovi, ki jih lahko tako odstranimo, so navedene v tabeli 12.1. Za odstranitev snovi s terapevtsko plazmaferezo se odločimo v treh primerih (1, 2):

- molekulska masa snovi je večja od 15 kDa in zato ni možno odstranjevanje s purifikacijsko metodo kot sta hemofiltracija ali visoko prepustna hemodializa,
- razpolovni čas snovi je tako dolg, da je endogena pot odstranjevanja iz telesa pomembno daljša od zunajtelesnega odstranjevanja in
- snov je tako škodljiva ali akutno toksična oziroma odporna proti konvencionalnemu zdravljenju, da je potrebna hitra odstranitev iz zunajcelične tekočine s terapevtsko aferezo.

**Tabela 12.1.** Bolezenske snovi, ki jih lahko odstranimo s terapevtsko aferezo. GBM – glomerulna bazalna membrana.

Patološka molekula	Bolezen
Imunoglobulini	hiperviskozni sindrom Waldenströmova makroglobulinemija multipli mielom
Avtoprotitelesa	miastenija gravis protitelesa anti-GBM sistemski lupus eritematozus sistemski vaskulitis inhibitorji faktorja VIII trombotična trombocitopenična purpura
Lipoproteini in trigliceridi	hiperholesterolemija hipertrigliceridemija
Cirkulirajoči imunski kompleksi	imunsko kompleksni glomerulonefritis sistemski lupus eritematozus sistemski vaskulitis
Na beljakovine vezane snovi in toksini	tireotoksična kriza zastrupitev s toksinom zelene mušnice
Hiperparazitemija	malaria

<sup>1</sup> Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marn@kclj.si

## MEHANIZEM DELOVANJA

Terapevtska afereza je zelo učinkovita metoda za odstranjevanje imunoglobulinov. Imunoglobulini (Ig) G imajo povprečno molekularno maso preko 150 kDa in razpolovni čas okrog 21 dni. Ko z imunosupresivnim zdravljenjem ustavimo tvorbo novih protiteles, se njihova plazemska koncentracija zmanjša za polovico šele v 21 dneh. Tako počasno zmanjšanje koncentracije je škodljivo in nevarno pri hudih boleznih, kot je na primer bolezen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani. S plazmaferezo takoj in učinkovito zmanjšamo delovanje škodljivih imunoglobulinov. Sočasno se s plazmo odstranijo številne druge snovi, za katere je sicer zadolžen retikuloendotelni sistem, ki ga s tem razbremenimo. Poleg tega olajšamo retikuloendotelnemu sistemu odstranjevanje škodljivih snovi, saj interakcija beljakovinskih molekul z membrano plazmafiltra preko adsorpcije in desorpcije vodi v konformacijsko spremembo teh molekul. Tako spremenjene molekule retikuloendotelni sistem odstrani hitreje. Plazmafereza ima tudi neposredni imunosupresijski oziroma imunostimulacijski učinek preko aktivacije C3 in C5 enot komplekta, ter preko stimuliranja limfocitnih patogenih klonov v občutljivo fazo, s čimer se poveča toksičnost citostatikov. Zmenjevalna plazmafereza omogoči infuzijo velike količine tuje sveže plazme v kratkem času, saj se z odstranitvijo lastne plazme prepreči tekočinska preobremenitev znotrajžilnega sistema. Primer nujne potrebe po hitri infuziji velike količine tuje plazme je trombotična trombocitopenična purpura (TTP). S svežo zamrznjeno plazmo bolnik prejme normalno delujočo proteazo ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*), saj je aktivnost njegovega lastnega encima zelo zavrta zaradi protiteles ali zaradi genetsko zmanjšane delovanja. Z odstranitvijo bolnikove lastne plazme s plazmaferezo istočasno odstranimo nenormalno velike von Willebrandove multimerne in morebitna protitelesa proti proteazi ADAMTS13. S tem prekinemo mehanizem trombotične mikroangiopatije (TMA) in posledično trombocitopenijo, hemolitično anemijo in okvaro organov (1, 2).

## TEHNIKA MEMBRANSKE PLAZMAFEREZE

Za terapevtsko aferozo je potreben izventelesni obtok, pri katerem se kri zunaj telesa s pomočjo zelo prepustne membrane v plazmafiltru loči v plazmo in krvne elemente. Del bolnikove plazme, ki se odstrani, se nadomesti z enako količino nadomestne tekočine. Za uspešno terapevtsko aferozo je potreben dober venski žilni pristop. Uporabimo lahko večjo dobro prehodno periferno veno ali vstavimo hemodializni kateter v eno ali dve centralni veni. Ker so aferezni postopki izvedeni v zunajtelesnem obtoku, je potrebna optimalna antikoagulacija. V preteklosti smo uporabljali standardni heparin v velikem začetnem odmerku 5.000 enot in nato nadaljevalnem odmerku 2.000 enot na uro v infuziji, saj se skoraj polovica heparina skupaj s plazemskimi beljakovinami filtrira skozi plazmafilter. Danes izvajamo večino aferez z regionalno antikoagulacijo z natrijevim citratom. S tem bolnika ne izpostavimo tveganju za krvavitev. Z infuzijo citrata v aferezni krog, ki veže kalcij v krvi, preprečimo strjevanje krvi, saj brez kalcija ni možna aktivacija koagulacijskega sistema. Ionizirani kalcij moramo nato nadomestiti z infuzijo kalcijevega klorida. Če pa je nadomestna tekočina sveža zamrznjena plazma, moramo upoštevati dodatno količino citrata v njej, in nadomestiti večjo količino kalcija (1).

## SHEMA ZDRAVLJENJA Z MEMBRANSKO PLAZMAFEREZO

Med vsako proceduro odstranimo od 1- do 1,5-kratno količino cirkulirajočega volumna bolnikove plazme, kar znaša približno 4 % telesne mase. Za povprečno veliko odraslo osebo to predstavlja tri litre plazme. Da z odstranitvijo velike količine plazme ne povzročimo zmanjšanja prostornine cirkulirajoče tekočine, jo nadomestimo z nadomestno kristaloidno in koloidno raztopino ali redkeje z dajalčevo svežo zamrznjeno plazmo. Za večino nefroloških indikacij zadostuje za nadomestno raztopino mešanica humanih albuminov (koncentracija albuminov mora biti vsaj 30 g/l ali več) in hemofiltracijska elektrolitna raztopina. V nekaterih primerih, kot na primer pri različnih vrstah TMA, katastrofičnem antifosfolipidnem sindromu in aktivni alveolarni krvavitvi, je kot nadomestna tekočina potrebna sveža zamrznjena plazma, s katero na-

domestimo tudi odstranjene plazemske beljakovine. V starejših raziskavah so uporabljali centrifugalno plazmaferezo, vendar danes menimo, da je membranska separacijska plazmafereza enako učinkovita.

Pogostost in število procedur določajo lastnosti bolezenske snovi, ki jo odstranjujemo, in želeni klinični učinek. V avtoimunsko pogojenih stanjih, paraproteinemijah in hiperviskoznih boleznih moramo poznati značilnosti prehajanja imunoglobulinov med medceličnim in žilnim prostorom. Tako se 75 % IgM nahaja v žilah in sta potrebni približno dve proceduri za učinkovito zmanjšanje njihove koncentracije. Pri IgG pa se le 45 % protiteles nahaja v znotrajžilnem predelku in se v približno 48 urah po plazmaferezi zaradi hitrega prehoda iz medcelične tekočine v žilni prostor njihov plazemski nivo poveča do 40 % začetne koncentracije pred plazmafereznim zdravljenjem. Tudi sama tvorba IgG se pospeši z njihovim odstranjevanjem, zato so pri bolnikih, ki sočasno niso zdravljeni z imunosupresivnimi ali citostatičnimi zdravili, koncentracije IgG po plazmaferezi lahko celo večje. Vzpostavljanje koncentracijskega ravnovesja med znotraj- in zunajžilnimi koncentracijami imunoglobulinov znaša približno 1 do 2 % na uro. To pomeni, da pet do sedem zaporednih procedur v sedmih do desetih dneh odstrani 90 % celotnih IgG v telesu. Poleg vrste molekule, ki jo želimo odstraniti, tudi intenzivnost in teža bolezni določata, kako pogosto si bodo sledile plazmaferezne procedure in kolikšno število jih bomo opravili oziroma kako dolgo bo trajalo plazmaferezno zdravljenje. Terapevtska plazmafereza lahko skupaj z zavoro tvorbe imunoglobulinov z imunosupresivnimi zdravili privede do zelo uspešnega zdravljenja (1–3).

## IMUNSKA ADSORPCIJA

Imunska adsorpcija je podoben postopek kot plazmafereza, pri kateri se plazmo ločeno od krvnih celic obdela v sekundarnih plazmafiltrih ali adsorpcijskih kolumnah, na katere se vežejo molekule, ki jih želimo odstraniti. Tako očiščeno plazmo vrnemo bolniku, zato pri imunski adsorpciji nadomestna tekočina ni potrebna. Imunska adsorpcija odstranjuje imunoglobuline in imunske komplekse, zato je za zdravljenje imunske pogojenih bolezni bolj selektivna metoda. Najprej se v plazmafiltru plazma loči od krvi, nato potuje v imunoadsorpcijsko kolumno, ki vsebuje adsorpcijsko snov stafilokokno beljakovino A, ki ima veliko afiniteto do IgG1, IgG2 in IgG4, manjšo pa do IgG3, IgA in IgM. Ciljna molekula, ki jo želimo pri plazmaferezi odstraniti, mora biti torej IgG. Imunoglobulini se sicer vežejo na beljakovino A predvsem s fragmentom Fc (konstantni del imunoglobulinske molekule, angl. *fragment, crystallizable*). Zaželeno je, da med zdravljenjem spremljamo koncentracijo protiteles, vendar klinično izboljšanje ne sovпада vedno z dinamiko odstranjevanja cirkulirajočih imunoglobulinov, zato ima zelo verjetno tudi imunska adsorpcija dodatni posredni imunomodulatorni učinek. Med eno proceduro pretočimo skozi zunajtelesni obtok dva do tri volumne plazme in količina obdelane plazme znaša okrog deset litrov, kar pomeni, da je učinkovitost odstranjevanja IgG večja v primerjavi s plazmaferezo. Preostala plazma se vrne v telo, zato se elektroliti, albumini, koagulacijski faktorji in ostale sestavine plazme ne odstranijo. Ob sumu na okužbo lahko imunoglobuline nadomestimo. Humoralna imunost je zaradi nizke koncentracije imunoglobulinov zavrta, zato je pri hudi okužbi potrebno z imunsko adsorpcijo prenehati (1–3).

## LEDVIČNE INDIKACIJE ZA TERAPEVTSKO AFEREZO

V novejšem času je kljub številnim imunosupresivnim, imunomodulatornim in citostatičnim zdravilom plazmafereza ohranila svojo vlogo pri zdravljenju nekaterih ledvičnih bolezni. Razvoj molekularne biologije in imunologije je omogočil, da poznamo vedno več molekul, ki jih lahko odstranjujemo s terapevtsko aferezo, kot so avtoprotitelesa, alopotelesa, kompleks antigen-protitelo, krioglobulini in neimunoglobulinske beljakovine. Indikacije za plazmaferezo temeljijo na izsledkih raziskav, v nekaterih primerih pa še vedno na kliničnih izkušnjah. V kategorijo I spadajo ledvične bolezni, pri katerih je terapevtska afereza splošno sprejeta kot primarno zdravljenje ali kot prvo dodatno zdravljenje. V kategoriji II so ledvične bolezni, za katere je afereza splošno sprejeta kot podporno zdravljenje. Pri ledvičnih boleznih v kategoriji III je plazmafereza domnevno koristna, vendar so dokazi pomanjkljivi, zato jo izvedemo v primerih, ko standardno zdravljenje odpove (tabela 12.2) (4).

**Tabela 12.2.** Ledvične indikacije za terapevtsko plazmaferezo. ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*), HUS – hemolitično-uremični sindrom, Ig – imunoglobulin, HLA – človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*), TMA – trombotična mikroangiopatija.

<b>Kategorija I</b>
ANCA pozitivni glomerulonefritis (mikroskopski poliangiitis in granulomatoza s poliangiitisom) <ul style="list-style-type: none"> <li>• hitronapredujoči in dializno odvisni glomerulonefritis</li> <li>• difuzne alveolarne krvavitve</li> </ul>
Bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (Goodpasturejev sindrom) in na ledvice omejen glomerulonefritis povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani <ul style="list-style-type: none"> <li>• dializno še neodvisni glomerulonefritis (ali dializno odvisni, vendar krajši čas in s histološko sliko možnega povratka funkcije)</li> <li>• difuzne alveolarne krvavitve</li> </ul>
Krioglobulinemija <ul style="list-style-type: none"> <li>• huda (ogroža organe), simptomatska</li> </ul>
Fokalna segmentna glomeruloskleroza <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekurentna na presajeni ledvici</li> </ul>
Hemolitično-uremični sindrom <ul style="list-style-type: none"> <li>• prisotnost protiteles proti komplementnemu faktorju H</li> <li>• atipični HUS zaradi mutacije koagulacijskih faktorjev</li> </ul>
Hiperviskoznost pri monoklonalnih gamopatijah <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdravljenje simptomov</li> <li>• profilaktično pred rituksimabom</li> </ul>
Paraproteinemične polinevropatije <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG/IgA</li> <li>• IgM</li> </ul>
Presaditev ledvice, skladnost v krvni skupini vrste ABO <ul style="list-style-type: none"> <li>• s protitelesi povzročena zavrnitev presadka (humoralna zavrnitev)</li> <li>• desenzibilizacija (visoka senzibiliziranost prejemnika pred presaditvijo, prisotnost specifičnih protiteles HLA usmerjenih proti donorju)</li> </ul>
Trombotična trombocitopenična purpura
Trombotična mikroangiopatija, povzročena z zdravili <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiklopidin</li> <li>• ciklosporin/takrolimus (v primeru sistemske TMA)</li> </ul>
<b>Kategorija II</b>
Antifosfolipidni sindrom, katastrofični
Hemolitično-uremični sindrom <ul style="list-style-type: none"> <li>• atipični HUS zaradi mutacije komponent komplemента</li> </ul>
Presaditev ledvice, neskladje v krvni skupini vrste ABO <ul style="list-style-type: none"> <li>• humoralna zavrnitev</li> </ul>
Sistemska lupus eritematozus, huda oblika <ul style="list-style-type: none"> <li>• cerebritis, difuzne alveolarne krvavitve</li> </ul>
<b>Kategorija III</b>
Imunsko kompleksni hitro napredujoči glomerulonefritis
IgA nefropatija <ul style="list-style-type: none"> <li>• polmesečasti hitronapredujoči glomerulonefritis</li> <li>• kronično progresivna oblika</li> </ul>
Protitelesa proti inhibitorju koagulacijskega faktorja
Henoch-Schönleinova purpura <ul style="list-style-type: none"> <li>• polmesečasti hitronapredujoči glomerulonefritis</li> <li>• huda zunajledvična oblika</li> </ul>
Nefrogena sistemska skleroza
Progresivna sistemska skleroza

### Hitro napredujoči glomerulonefritis

Zdravljenje nekaterih hudih in hitro napredujočih glomerulonefritisov obsega poleg glukokortikoidne in citostatične terapije tudi čim hitrejšo zdravljenje s plazmaferezo ali imunsko adsorpcijo. Med te spadajo Goodpasturejev sindrom in na ledvice omejen glomerulonefritis povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, glomerulonefritis povzročen s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), t. i. ANCA pozitivni glomerulonefritis, ter imunsko kompleksni hitro napredujoči glomerulonefritis. Shema membranske plazmafereze je prvi teden zdravljenja vsakodnevna, drugi teden vsak drugi dan, tretji teden vsak tretji dan, nato enkrat tedensko. Imunska adsorpcija je praviloma bolj učinkovita, saj se pri vsaki proceduri očistijo trije volumni plazme (4, 5).

### Goodpasturejev sindrom in glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Metoda izbora je kombinirano zdravljenje z membransko plazmaferezo, glukokortikoidi ter ciklofosfamidom za vse bolnike, ki imajo ledvično odpovedovanje, ter tudi za vse tiste, ki imajo pljučno prizadetost s povečano alveolokapilarno prepustnostjo, ki se kaže s hemoptizami. S terapevtsko plazmaferezo odstranimo cirkulirajoča protitelesa proti GBM in komplement ter ostale mediatorje vnetja. Imunosupresivna zdravila pa istočasno zavrejo nastanek novih protiteles. Pregled serij tako zdravljenih bolnikov kaže, da jih 40–45 % rešimo pred napredovanjem do končne ledvične odpovedi ali celo pred smrtjo. Še posebej, če pričnemo s takim zdravljenjem preden se pojavi oligurična ledvična odpoved oz. je serumska koncentracija kreatinina pod 350  $\mu\text{mol/l}$ , najbolje pod 265  $\mu\text{mol/l}$  (6, 7). Ne glede na te podatke ne smemo pozabiti dejstva, da se je s klinično uporabo plazmafereze zmanjšala obolevnost in povečalo preživetje. Pri lažji obliki bolezni imajo nekateri pomisleke glede sočasne plazmafereze, vendar nas večina uporablja enako shemo kombiniranega zdravljenja. Nasprotno pa ima bolnik, ki nima pljučne bolezni in je zaradi hudega anti-GBM glomerulonefritisa že hemodializno odvisen, kar pomeni 100 % prisotnost polmesecev, majhne možnosti za izboljšanje ledvične funkcije. V posameznih primerih skrbno pretehtamo koristnost in nevarnosti terapevtske plazmafereze in imunosupresije. Ponavadi ne oklevamo, če gre za mlade bolnike, ki bolje prenesejo intenzivno zdravljenje, ali bolnike s sočasnim vaskulitisom, povzročenim s protitelesi ANCA, ter bolnike z zelo akutno boleznijo, ko je težko oceniti ireverzibilnost stanja. Imunska adsorpcija v primerjavi s plazmaferezo odstrani večji delež anti-GBM protiteles, vendar so tudi pri njeni uporabi potrebovali povprečno 22 procedur (8). V našem centru se v zadnjem času poslužujemo kombiniranega zdravljenja, ko istočasno varno izvajamo hemodializo in plazmaferezo ter tako skrajšamo kumulativni terapevtski čas izventelesnega obtoka, ki mu je sicer bolnik lahko izpostavljen več tednov (9).

### Glomerulonefritis, povzročen z antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi in imunsko borni, hitro napredujoči glomerulonefritis

Sistemski vaskulitis zaradi protiteles ANCA (t. i. ANCA vaskulitis) je najpogostejši vzrok hitro napredujočega glomerulonefritisa, ki vodi v hudo ledvično okvaro, kar zelo poveča tveganje za smrt pri teh bolnikih. Ker protitelesa ANCA sodelujejo pri patogenezi vaskulitisa malih žil, je pričakovati, da čimprejšnja odstranitev teh protiteles omili in izboljša potek bolezni. Kljub temu plazmafereza v preteklosti ni bila široko sprejeta standardna metoda za začetek zdravljenja. Šele v zadnjih dveh desetletjih je vse bolj očitno, da je plazmafereza ključna za preživetje bolnikov z življenje ogrožajočimi pljučnimi krvavitvami, bolnikov z zelo hudim ledvičnim vaskulitisom, ki zahteva dializno nadomestno zdravljenje, ter pri sočasni prisotnosti protiteles proti glomerulni bazalni membrani. Pomembno je, da s terapevtsko plazmaferezo čim prej odstranimo iz krvi škodljiva cirkulirajoča protitelesa ANCA, in da istočasno z imunosupresivno in imunomodulatorno terapijo poskušamo zmanjšati število cirkulirajočih celic B, vnetje in nastajanje protiteles. Plazmafereza dodatno odstrani vnetje spodbujajoče snovi, kot so citokini, komplement, koagulacijski faktorji, topne endotelne adhezijske molekule in encime nevtrofilcev, kar morda dodatno ugodno doprinese k zdravljenju. Nedvomno je takojšnja plazmafereza nujna za preživetje bolnikov s pljučnimi krvavitvami zaradi alveolarne kapilaritisa (10). Tudi zdravljenje hudega ANCA

pozitivnega glomerulonefritisa in dializno odvisne ledvične okvare je bilo bolj uspešno, če so bolniku poleg velikih pulznih odmerkov intravenskega metilprednizolona intenzivno odstranjevali cirkulirajoča patogenetska protitelesa s terapevtsko plazmaferezo ter tako prekinili hitro napredovanje bolezni (11). Morda dosežemo dodatno izboljšanje vaskulitisa tudi z odstranitvijo drugih mediatorjev vnetja in koagulacije s plazmaferezo ter njenim imunomodulatornim učinkom. Poleg števila preostalih normalnih glomerulov ter kronične in akutne tubulointersticijske lezije na ledvični biopsiji, je bila tudi uporaba plazmafereze napovedni dejavnik za tolikšno izboljšanje ledvičnega delovanja po 12 mesecih, da dializa ni bila več potrebna (11). Devet randomiziranih raziskav in sistematska analiza podatkovne baze Cochrane potrjujejo, da pri bolnikih z Wegenerjevo granulomatozo in mikroskopskim poliangi-tisom ter serumskim kreatininom večjim od 500  $\mu\text{mol/l}$ , plazmaferezno zdravljenje zmanjša tveganje za končno ledvično odpoved za približno 40 % (12). Za bolj kronično potekajoče oblike ANCA vaskulitisa pa plazmafereza ni tako obetajoča.

Od leta 2010 poteka raziskava PEXIVAS s preko 500 bolniki s hudim ledvičnim vaskulitisom in/ali pljučnimi krvavitvami, ki bo predvidoma potrdila koristnost plazmafereze pri različnih skupinah ome-njenih bolnikov oziroma razjasnila mnoga vprašanja, kot na primer, ali različni protokoli pomembno vplivajo na izhod zdravljenja ANCA vaskulitisa (13, 14). Po svetu uporabljajo tudi različne sheme te-rapevtske plazmafereze glede na vrsto plazmafereze, pogostost procedure (vsakodnevno, vsak drugi dan), količino izmenjane plazme, različno antikoagulacijo. V zgoraj omenjeni raziskavi so opravili se-dem procedur v štirinajstih dneh, izmenjali 60 ml bolnikove plazme na kg telesne mase z elektrolitno raztopino albuminov in uporabili svežo zmrznjeno plazmo na koncu procedure le v primeru, ko je bilo potrebno nadomestiti koagulacijske faktorje zaradi velikega tveganja krvavitve, na primer po ledvični biopsiji (13).

Velika smrtnost in končna ledvična odpoved sta še vedno posledica hude in neobvladane bolezni ter precejšnje toksičnosti ciklofosfamida, glukokortikoidov in rituksimaba s posledičnimi hudimi okužbami. Od raziskave PEXIVAS pričakujemo odgovor o optimalni kombinaciji zdravljenja, ki bi bilo že na začetku bolj učinkovito in hkrati manj škodljivo (13). Do tedaj pa poskušamo zmanjšati tveganje za smrt in po-večati možnost poprave ledvične okvare s hitrim in intenzivnim plazmafereznim odstranjevanjem pro-titeles takoj ob potrditvi diagnoze, ki se nato nadaljuje vse dokler ni indukcijska imunosupresijska terapija z zdravili zmožna zavreti morebitni ponovni porast patogenetskih protiteles, ki sicer sledi po prene-hanju plazmafereze (15).

### **Imunsko kompleksni glomerulonefritisi**

#### *Idiopatski membranoproliferacijski glomerulonefritis in glomerulopatija C3*

Membranoproliferacijski in tudi nekatere druge oblike proliferativnega glomerulonefritisa (mezangio-proliferativni in polmesečasti) z odlaganjem C3 in z ali brez dokazanih imunoglobulinov v bioptičnem ledvičnem tkivu spadajo med bolezni, ki so povezane z genetsko ali pridobljeno motnjo regulacije al-ternativne poti komplementa. To vodi v glomerulno poškodbo in se klinično kaže kot nefropatija C3 (samo depoziti C3) oziroma bolezen odlaganja (depoziti C3 in imunoglobulini). Heterogenost nefropa-tij C3 je razlog, da ni enotnega zdravljenja, ki bi bilo enako uspešno v vseh primerih. Če gre za zmanjšano aktivnost faktorja H s posledično moteno regulacijo komplementnega sistema, lahko s terapevtsko plaz-maferezo s svežo zamrznjeno plazmo nadomestimo faktor H in odstranimo prekomerno nastajanje kom-ponent komplementa alternativne poti in terminalnega kompleksa C5-b9. S plazmaferezo se zelo dobro odstranijo pridobljena protitelesa proti faktorju H, katerih nadaljnjo produkcijo je smiselno zavreti z imuno-supresijskimi zdravili, kot so glukokortikoidi, mikofenolat mofetil in rituksimab. Terapevtska plazma-fereza je uspešna tudi v primerih, ko gre za mutacijo drugih inhibitornih beljakovin alternativne poti komplementa, na primer faktorja I, membranskega beljakovinskega kofaktorja (angl. *membrane cofactor protein*, MCP). Če pa je prisotna mutacija same konvertaze C3, ki je rezistentna na zavorni učinek faktor-ja H, z odstranjevanjem prekomernega nastajanja produktov C3 in z delnim nadomeščanjem konverta-ze C3 med plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo le delno upočasnimo napredovanje nefropatije. Za te bolnike imamo sedaj novo zdravilo – monoklonalno protitelo ekulizumab, ki z vezavo na enoto

komplementa C5 prepreči prekomerno tvorbo in uničevalno delovanje terminalnega komplemnega kompleksa, ter tako uspešno zdravi najtežje oblike glomerulonefritisa. Glomerulna bolezen C3 se lahko ponovi na presajeni ledvici, kjer jo tudi poskušamo zaustaviti s plazmaferezo. Iz izkušenj pri ponovitvi atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (HUS) na presajeni ledvici prihaja ekulizumab tudi v teh primerih na prvo mesto, intenzivno pa preučujejo njegovo profilaktično vlogo (4, 5).

### *IgA nefropatija*

Pri hudi IgA nefropatiji z akutno ledvično odpovedjo lahko s plazmaferezo učinkovito zmanjšamo koncentracijo cirkulirajočih patogenih protiteles IgA in njihovih imunskih kompleksov (IgA1-IgG in IgA1-IgA1), vendar doslej niso dokazali, da bi s tem ustavili bolezen. Prehodnemu izboljšanju med plazmaferezo je sledilo napredovanje v kronično odpoved ledvic po prenehanju terapevtske afereze (15).

### *IgA vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)*

Hude, na srečo redke oblike IgA vaskulitisa predvsem pri odraslih, ki potekajo kot hitronapredujoči glomerulonefritis s številnimi polmeseci in napredovanjem v ledvično okvaro in končno odpoved, se zelo dobro odzovejo na plazmaferezo. Pri večini je prišlo do ozdravitve ledvične bolezni (16). Opisanih je nekaj primerov s hudo gastrointestinalno prizadetostjo neodzivno na glukokortikoide, ko so bolniki že po 1–4 procedurah doživeli izboljšanje s prenehanjem trebušnih bolečin, znakov ileusa in krvavitve. Tudi pri ponovitvi trebušnega vaskulitisa je zadoščalo le nekaj plazmaferez do ponovne umiritve bolezni. Za cerebritis z motnjo vida, krči ali nezavestjo pomagata že ena do dve plazmaferezni proceduri. Nadomestna tekočina je lahko sveža zamrznjena plazma v primerih, ko bolnika ogroža znotrajmožganska krvavitev ali krvavitev iz prebavil. Med plazmaferezo odstranjujemo imunske komplekse z vezanimi IgA ter avtoprotitelesa IgG. Zdravljenje izvajamo toliko časa, da izzvenijo znaki in simptomi pri možganskem in prebavnem vaskulitisu. Za povrnitev ledvičnega delovanja pa je navadno potrebno večje število procedur (4, 15).

## **Fokalna segmentna glomeruloskleroza**

Predpostavljamo, da je idiopatska fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) posledica nekega plazemskega (permeabilnostnega) dejavnika, ki poškoduje filtracijsko bariero v glomerulu s posledično povečano prepustnostjo. To vodi v nefrotski sindrom in ledvično okvaro, ki lahko napreduje do končne ledvične odpovedi kljub zdravljenju v nekaj letih. Omenjeni permeabilnostni faktor še vedno ni natančno znan. Po eni hipotezi je to na membrano vezan receptor za urokinazo (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR), ki kroži v plazmi v obliki številnih fragmentov različnih velikosti. Idiopatska FSGS se od vseh primarnih ledvičnih bolezni najpogosteje ponovi na presajeni ledvici, saj se to zgodi v 40 %, na naslednji presajeni ledvici pa kar v 80 %. Že nekaj ur po presaditvi lahko omenjeni permeabilnostni faktor povzroči proteinurijo na presajeni ledvici, zato ga pričnemo iz plazme takoj odstranjevati s plazmaferezo, kar sovpada z zmanjšanjem proteinurije. Skupaj z glukokortikoidi in ostalimi imunosupresijskimi zdravili ter z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema lahko dosežemo dolgotrajno remisijo in preprečimo prezgodnjo odpoved zaradi ponovitve primarne FSGS na presajeni ledvici. Pomembno je, da hitro ustavimo bolezenski proces z vsakodnevno plazmaferezo v prvih dneh in nato še nekaj tednov vsaj trikrat tedensko in dosežemo zmanjšanje proteinurije ali kreatinina v primeru že okvarjenega delovanja. Pogostost plazmafereze postopno zmanjšujemo in skrbno spremljamo klinične kazalnike izboljšanja ali morebitnega poslabšanja, ko prehajamo na vzdrževalno plazmaferezo enkrat do dvakrat mesečno. Pri nekaterih bolnikih traja več tednov, da proteinurija izzveni in nato več mesecev, da preprečimo ponovitev bolezni. Tudi imunska adsorpcija je uspešna metoda, le paziti moramo na bradikininsko reakcijo zaradi sočasnega jemanja zaviralca angiotenzinske konvertaze. Nekateri menijo, da s preventivno plazmaferezo tik pred transplantacijo ledvice preložimo ali celo preprečimo začetek morebitne ponovitve FSGS. Za bolezen na nativnih ledvicah pa nimamo dokazov o koristnosti plazmafereze (4, 5, 17).

### **Sistemske avtoimunske bolezni z ledvično prizadetostjo**

Terapevtska afereza je indicirana le v najtežjih primerih, ko se stanje slabša kljub imunosupresivni terapiji in zdravljenju z biološkimi zdravili. Plazmafereza ali imunska adsorpcija imata pomembno vlogo v primeru akutnega generaliziranega vaskulitisa, trombocitopenije, levkopenije, in ko bolezen zajame ledvice, pljuča in srce (18).

### **Huda oblika sistemskega lupusa eritematozusa in lupusni nefritis**

Sistemi lupus eritematozus (SLE) je avtoimunska bolezen, pri kateri je povečana tvorba avtoprotiteles, ki se neposredno vežejo na celice in tkiva, tvorijo imunske komplekse z odlaganjem v majhne žilice številnih organov, ter aktivirajo komplementni sistem in sprožijo vnetje z levkocitno infiltracijo, kar vse povzroči poškodbo tkiv in organov.

Pred več kot 30 leti je bila terapevtska afereza najmočnejše zdravilo za hudo obliko SLE, saj je izboljšala potek bolezni pri več kot 50 % bolnikov. V sedanjem času sodobne terapije avtoimunskih bolezni ima plazmafereza dodatno imunološko vlogo, zato poskušajo najti optimalne kombinacije zdravljenja, saj je po desetih letih hudega SLE umrljivost še vedno 10 do 20 %. Imunsko kompleksni lupusni glomerulonefritis zelo poveča obolevnost bolnikov s SLE, vodi v napredovalo kronično ledvično okvaro in pri eni četrtini privede do potrebe po kroničnem nadomestnem ledvičnem zdravljenju. Poleg najnovejših imunosupresijskih in citostatičnih zdravil ter protiteles proti nenormalnim imunskim celicam, je nujen čimprejšnji začetek zdravljenja s plazmaferezo ali imunsko adsorpcijo pri kritično bolnih z akutnim generaliziranim ali refraktarnim lupusom, v primeru levkopenije in trombocitopenije, s hudim lupusnim proliferacijskim glomerulonefritisom in nefrotskim sindromom, z miokarditisom, pankreatitisom ali s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, ter pri bolnikih s pridruženo TTP, krioglobulinemijo, hiperviskoznostjo, miastenijo gravis in difuznimi alveolarnimi krvavitvami (18, 19). V nosečnosti, ko smo zelo omejeni z zdravili, je plazmafereza skoraj vedno potrebna za umiritev aktivnosti bolezni. Plazmaferezo uporabljamo pri SLE že skoraj 40 let, pa še vedno ne vemo natančno, kako pravzaprav deluje. Prednost afereze je v tem, da deluje takoj, da lahko pogostost procedur spreminjamo in da jo lahko izpustimo v času, ko potrebujemo optimalno delovanje celic B. Nedvomno s terapevtsko aferezo odstranimo patogena avtoprotitelesa (protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA), protitelesa proti dvojnivičajni DNA, protitelesa proti antigenu Smith (angl. *anti-Smith antibodies*, anti-Sm), itd.) in njihove imunske komplekse, sočasno pa tudi interferon- $\alpha$  in limfocitotoksična protitelesa, kar privede do zvišanja nivoja regulatornih celic T, ki so sicer pri lupusu pomembno znižana. To dosežemo po prvih treh do šestih procedurah v prvem tednu zdravljenja, kar pospeši klinično izboljšanje bolezni in omogoči zmanjšanje odmerkov citotoksičnih zdravil. Pri lupusnem cerebritisu in pljučnih krvavitvah izvajamo proceduro vsakodnevno, pri ostalih pa vsaj vsaki drugi dan prva dva tedna (20). Izgleda, da učinek ni samo kratkotrajen, saj ima plazmafereza dodatno imunološko delovanje. Odstranitev protiteles z aferezo povzroči hitro znižanje koncentracije avtoprotiteles, kar sproži povečano kompenzatorno tvorbo novih protiteles. V nekaterih primerih lahko koncentracija avtoimunih protiteles doseže največjo koncentracijo ravno po aferezni proceduri, zato je tedaj najbolj ugoden trenutek za dajanje imunosupresijskih zdravil. Pospešena tvorba patogenih protiteles poveča aktivnost limfocitnih klonov, ki postanejo bolj dovzetni in ranljivi za citotoksične substance. Plazmafereza takoj razbremeni bolnika velikega patogenega materiala in hkrati pripomore k povečanemu uničenju patogenih limfocitnih klonov. Zato so potrebni odmerki citotoksičnih zdravil manjši, kar je zelo pomembno, saj bolnika ogrožajo toksični učinki zdravil, predvsem okužbe, rak in poškodbe gonad. Na osnovi te teorije vsebujejo protokoli zdravljenja najprej terapevtsko aferezo z vsaj enkratnim, lahko pa z 1,5-kratnim volumnom izmenjane plazme, ki ji neposredno sledi pulz ciklofosfamida (21). S tem lahko dobro zavremo bolezen in dosežemo večletno remisijo pri hudem, sicer rezistentnem SLE (19). Če s plazmaferezo ne pripomoremo k izboljšanju bolezni, v primeru neprenašanja plazmaferezne procedure ali nosečnosti, lahko preidemo na imunsko adsorpcijo, ki je bolj specifična zunajtelesna metoda in se je v nekaterih primerih izkazala za bolj učinkovito (22). Boljše je izločanje specifičnih avtoprotiteles in imunskih kompleksov, medtem ko pri imunski adsorpciji ne moremo odstraniti prekomerno aktiviranih komponent komplementa, koagulacijskih



faktorjev in drugih plazemskih beljakovin, citokinov ter škodljivih mikrodelcev. Na splošno velja, da je terapevtska afereza najbolj učinkovita pri najhujših in akutnih oblikah bolezni. Prednosti dolgotrajne terapevtske afereze niso zanesljive, čeprav obstajajo dokazi, da naj bi izmenjava plazme v količini 4.000 ml enkrat mesečno toliko spremenila imunski sistem, da bi to ugodno vplivalo na potek lupusne bolezni in prognozo (22, 23). Ponavljajoče plazmafereze odstranjujejo interferon- $\alpha$  in limfocitotoksična protitelesa in s tem vzdržujejo povečano število perifernih celic T, kar naj bi sovpadalo z zmanjšanjem aktivnosti lupusa (24). Za koristnost dolgotrajne večletne kronične vzdrževalne plazmafereze zaenkrat ni dokazov. Imamo pa izkušnje z imunsko adsorpcijo, s katero so vztrajno nadaljevali pri tistih bolnikih, pri katerih v enem letu ni prišlo do zmanjšanja proteinurije, in v 10 letih uspeli stabilizirati glomerulonefritis na najnižjo možno aktivnost, vključno z nivojem protiteles proti dvojnovidni DNA. Pri večini je prišlo do popolne remisije v proteinuriji, pri preostalih do delne (22). Potrebno je poudariti, da so bili to bolniki, ki niso smeli prejeti ciklofosfamida zaradi levkopenije, tuberkuloze, že prejetega prekomernega kumulativnega odmerka, ali pa ciklofosamid ni bil uspešen oziroma ga je bolnik odklonil. Med vsako proceduro sta bila očiščena 2,5-kratni volumen plazme (6.000–8.000 ml), imunsko adsorpcijo so po začetnem intenzivnem zdravljenju izvajali po dve proceduri v treh dneh vsake tri tedne (22).

### **Katastrofični antifosfolipidni sindrom**

Pri katastrofičnem antifosfolipidnem sindromu, ki se manifestira z akutno ledvično in respiratorno odpovedjo, pljučnimi embolizmi, encefalopatijo, možgansko kapjo, kožnimi nekrozami, livedom retikularisom ali celo srčnim infarktom in srčno odpovedjo, so večinoma prisotna protitelesa lupusnega antikoagulantna in protitelesa IgG proti kardiolipinu, v polovici primerov protitelesa IgM proti kardiolipinu ter pri nekaterih protitelesa IgG proti glikoproteinu I  $\beta$ 2 in  $\beta$ 1. Odstranitev vseh teh antifosfolipidnih protiteles, citokinov, sestavin komplemента in dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  s plazmaferezo spada med prvo zdravljenje skupaj s heparinom in z visokimi odmerki glukokortikoidov, predvsem, če po slednjih dveh ni takojšnjega učinka ali je pridružena mikroangiopatična hemolitična anemija (25). Plazmaferezo izvajamo vsak dan ali vsaj vsak drugi dan. Če uporabimo svežo zamrznjeno plazmo kot nadomestno tekočino, nadomestimo naravne antikoagulacijske faktorje kot so beljakovini C in S ter antitrombin, slednji je nujno potreben za antikoagulantno delovanje heparina pri teh bolnikih. Sočasno pa se bojimo zapletov zaradi prekomerne količine tuje plazme, zato je verjetno za nadomestno tekočino najbolj koristna kombinacija sveže zamrznjene plazme in raztopine z albumini, ki se je tudi izkazala za uspešno pri plazmaferezem zdravljenju katastrofičnega antifosfolipidnega sindroma (26). Plazmaferezo izvajamo dokler ni očitnega kliničnega izboljšanja bolezni. Nekateri za nadzor bolezni uporabljajo titer antifosfolipidnih protiteles, vendar zaenkrat nimamo dobrega laboratorijskega ali kliničnega pokazatelja, ki bi z zanesljivostjo napovedal možnost prenehanja plazmafereze. Za preprečitev porasta antifosfolipidnih protiteles po plazmaferezi so nato smiselni intravenski imunoglobulini. Bolnike z zelo velikimi titri antifosfolipidnih protiteles dodatno zdravimo s ciklofosfamidom. Učinek rituksimaba ali ekulizumaba za preprečitev ponovitve bolezni še raziskujejo (27).

### **Krioglobulinemija**

Krioglobulini so imunoglobulini, ki se oborijo pri nižji temperaturi od telesne, njihovi agregati se odlagajo v steno malih žil, kjer aktivirajo komplemента in levkocite, kar lahko sproži vaskulitis. Terapevtska plazmafereza učinkovito odstrani krioglobuline, zato z njo zdravimo simptomatske bolnike z zmerno do hudo obliko krioglobulinemije z ledvično insuficienco zaradi membranoproliferacijskega glomerulonefritisa, nevropatijo, artralgijami ali purpuro z ulceracijami. Plazmafereza privede do akutnega izboljšanja krioglobulinemičnega vaskulitisa v 70–80 %, bodisi kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z imunosupresijskimi zdravili (28). Tudi imunska adsorpcija učinkovito zmanjša koncentracijo krioglobulinov (29). Če je plazmafereza učinkovita v akutnem stanju, se lahko nadaljuje v vzdrževalno plazmaferezo več tednov ali mesecev, s čimer preprečimo ponovitev simptomov in znakov bolezni. Koncentracija krioglobulinov ni kazalnik aktivnosti bolezni, zato se ne sme uporabiti kot kriterij za začetek ali prenehanje terapevtske afereze, temveč je zaenkrat glavno vodilo klinično izboljšanje ali poslabšanje bolezni (28, 29).

### **Hiperviskoznost pri monoklonalnih gamopatijah**

Hiperviskozni sindrom nastane zaradi zelo povečane serumske koncentracije različnih paraproteinov, najpogosteje monomera IgM pri Waldenströmovi makroglobulinemiji, redkeje zaradi kopičenja IgA ali IgG3 pri teh dveh oblikah multiplega mieloma. Serumska hiperviskoznost sicer ne korelira natančno s pojavom klinične slike pri različnih bolnikih, vendar so ogrožujoče koncentracije monoklonalnih IgM in IgG3 preko 40 g/l, pri neopredeljeni monoklonalni gamopatiji, povzročeni s protitelesi M (angl. *immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance*, IgM-MGUS) že tudi pri nižjih vrednostih, IgA pa preko 60 do 70 g/l (30).

### **Waldenströmova makroglobulinemija**

Pri Waldenströmovi makroglobulinemiji veliki monoklonalni imunoglobulini IgM tvorijo trombe, ki zamašijo glomerulne kapilare in privedejo tudi do ledvične okvare (31). Terapevtska afereza učinkovito odstrani večino IgM, ki se v več kot 80 % nahajajo znotrajžilno, zato so dovolj že posamezne procedure, saj je porast koncentracije IgM po plazmaferezi minimalen. Plazmafereza je potrebna pri koncentraciji IgM preko 40 g/l, ko je relativna plazemska viskoznost tako povečana, da se razvijejo različni znaki in simptomi, kot so glavobol, vrtoglavica, motnje vida, nistagmus, izguba sluha, krči, motnje zavesti od somnolence do kome. Lahko pride do odpovedi srca, pojavijo se respiratorna insuficienca, motnje koagulacije, periferna nevropatija, anoreksija, anemija, utrujenost. Zaradi kopičenja proteinov IgM se poveča količina plazemske prostornine in je izračun enega plazemskega volumna s pomočjo hematokrita in telesne mase lahko neustrezen ali približen. Je pa že manjši izmenjani volumen plazme lahko zelo učinkovit. Ko s plazmaferezo odstranimo beljakovine IgM, se takoj zmanjša serumska hiperviskoznost za 20–30 %. Zato se že po eni proceduri lahko popravijo klinični simptomi kot na primer retinopatija skupaj z objektivno ugotovljenimi izboljšanimi sprememb na mrežnici. Za prenehanje ostalih simptomov so potrebne dve ali tri plazmafereze. Med zdravljenjem ocenjujemo hiperviskoznost in določamo koncentracijo IgM, kar nam pomaga pri odločitvi o potrebi po nadaljnjih procedurah. Aferezno zdravljenje nato izvajamo po potrebi enkrat tedensko do enkrat mesečno, dokler sistemska kemoterapija in/ali imunoterapija uspešno zavreta nastajanje novih monoklonalnih IgM oz. se nivo le-teh vrne na prvotno vrednost. Bolj intenzivno izvajamo plazmaferezno zdravljenje v redkih primerih, ko gre sočasno za pridobljeno von Willebrandovo bolezen, ki nastane, če IgM deluje kot avtoprotitelesa proti von Willebrandovemu faktorju, ki zavrejo njegovo aktivnost. V tem primeru se pridruži imunsko povzročena dodatna okvara nekaterih organov, zato je odstranjevanje teh avtoprotiteles IgM nujno. Obstaja tudi preventivno plazmaferezno zdravljenje pred terapijo z rituksimabom, ki prehodno poveča koncentracijo IgM za 30–70 % v obdobju štirih tednov po prejemu zdravila. Zato svetujejo plazmaferezo pred aplikacijo rituksimaba, če nivo IgM presega 40 g/l in jo izvajamo toliko časa, da zmanjšamo koncentracijo IgM pod to zgornjo prazno vrednost (32).

### **S protitelesi povzročena akutna zavrnitev presajene ledvice**

Pri hudi humoralni zavrnitvi z žilno zavrnitvijo in/ali prisotnimi protidonorskimi protitelesi ter s hitrim slabšanjem delovanja presajene ledvice, predvsem v zgodnjem potransplantacijskem obdobju, je takojšnja plazmafereza nujna za odstranitev protidonorskih protiteles in vnetnih mediatorjev, še preden začnemo intravensko zdravljenje z imunoglobulini IgG ter glukokortikoidi in ostalimi imunosupresijskimi zdravili, vključno z rituksimabom (33). Plazmo nadomeščamo praviloma z albumini in elektrolitsko raztopino ali s svežo zamrznjeno plazmo v primeru hudega vnetja kapilar in glomerulov s trombozami oz. TMA. Zdravljenje pričnemo z vsakodnevno terapevtsko aferezo, ki je lahko plazmafereza ali imunska adsorpcija (34, 35). Še vedno ni povsem jasno, ali naj nadomestni intravenski imunoglobulini v odmerku 100 mg/kg telesne mase sledijo po vsaki proceduri ali na koncu zaključenega afereznega zdravljenja ali sploh ne, saj niso prepričljivo zmanjšali nevarnosti hudih okužb. V naši praksi te nadomestne odmerke intravenskih imunoglobulinov dajemo, saj želimo zagotoviti največjo varnost bolnikov, hkrati pa imajo lahko tudi imunomodulatorni učinek. Nedavna nerandomizirana raziskava je pokazala, da bolj kot visoki odmerki intravenskih imunoglobulinov preživetje presajene ledvice po

veča predvsem kombinirano zdravljenje s plazmaferezo, ki ji sledijo intravenski imunoglobulini in rituksimab (36). Večinoma pričnemo zdravljenje akutne humoralne zavrnitve s plazmaferezo, da čim hitreje odstranimo cirkulirajoča protidonorska protitelesa, in z intravenskimi imunoglobulini, da zavremo škodljivo delovanje preostalih. Glukokortikoidi so potrebni za zmanjšanje vnetja in regresijo akutnih histoloških sprememb. Nato prilagodimo bazalno imunosupresijo ter v nekaterih primerih dodatno preprečimo nastanek novih protiteles z rituksimabom in bortezomibom (37, 38).

Določen pomen ima afereza tudi pri visoko senzibiliziranih bolnikih pred presaditvijo. Protitelesa proti človeškemu levkocitnemu antigenu (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) odstranjujemo s plazmaferezo ali imunsko adsorpcijo toliko časa, da postane titer protidonorskih protiteles negativen. Desenzitizacijski protokoli običajno vsebujejo imunosupresijska zdravila in povprečno pet afereznih procedur vsakodnevno ali vsak drugi dan pred transplantacijo in nato še vsaj tri procedure po njej (39).

### **Trombotične mikroangiopatije**

Za TMA so značilni trombi v arteriolah z otekanjem intime in fibrinoidno nekrozo žilne stene s posledično trombocitopenijo, hemolitično anemijo in okvaro organov zaradi ishemije, prednjači okvara ledvic in centralnega živčevja. Sistemska TMA je glavni patogeni mehanizem pri TTP in HUS-u. Vzroki so različni, s plazmaferezo bolezen pozdravimo, v nekaterih primerih jo le omejimo in delno izboljšamo. Izključiti moramo bolezenska stanja, ki jih tudi spremlja TMA, a je praviloma ne zdravimo s plazmaferezo, kot so maligna arterijska hipertenzija, idiopatska trombocitopenična purpura, avtoimuna hemolitična anemija (s pozitivnim Coombsovim testom), diseminirana intravaskularna koagulopatija, huda sepsa, ishemična okvara organov, razširjena rakava obolenja, obsežna srčno-žilna operacija, perniciozna anemija s hudim pomanjkanjem vitamina B12 in pri nosečnicah sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*). TMA lahko sprožijo nekatera zdravila (npr. tiklopidin, klopidogrel, zaviralci kalcinevrina).

### **Trombotična mikroangiopatija zaradi zavrte aktivnosti proteaze ADAMTS13 – kongenitalna in idiopatska trombotična trombocitopenična purpura**

Za potrditev TTP je ključna zavrta serumska aktivnost encima ADAMTS13 pod 5–10 %, ki sicer katalizira cepitev velikih multimer von Willebrandovega faktorja, sproščenega iz endotelnih celic, v manjše molekule ter s tem vzdržuje njegovo normalno porazdelitev. Kongenitalna TTP je posledica somatske mutacije gena za metaloproteazo ADAMTS13. Idiopatsko pridobljeno TTP povzroči nastanek inhibitornih avtoprotiteles IgG proti ADAMTS13, najpogosteje iz podrazreda IgG4. Lahko gre tudi za sekundarno TTP zaradi maligne bolezni, okužbe, vezivnotkivne bolezni, zdravil in transplantacije.

Z zdravljenjem je treba pričeti takoj, ko postavimo delovno klinično diagnozo TTP in izključimo diseminirano intravaskularno koagulopatijo, imunsko hemolitično anemijo, HUS, potransplantacijsko TMA, maligno hipertenzijo, hudo pomanjkanje vitamina B12. Metoda izbora je plazmafereza s svežo zamrznjeno plazmo, s katero nadomestimo aktivnost proteaze ADAMTS13 in odstranimo inhibitorna protitelesa proti ADAMTS13. Prejeta količina encima ADAMTS13 spet učinkovito cepi von Willebrandov faktor (40). Z vsakodnevno plazmaferezo je prej smrtna TTP postala ozdravljiva v več kot 90 %, zato je plazmafereze resnično potrebno začeti izvajati takoj in nato vse do normalizacije trombocitov in laktatne dehidrogenaze (LDH). Tedaj previdno podaljšujemo interval med procedurami na dva do tri dni. Prenehamo šele, ko trombociti in ostali kazalci hemolize ostanejo normalni in stabilni. Če se kljub intenzivni plazmaferezi burna aktivnost TMA ne umirja, lahko ponovno proceduro izvedemo čez 12 ur, zamenjamo večji, 1,5-kratni volumen plazme ali uporabimo plazmo brez krioprecipitata (5, 41). V primeru hude alergične reakcije na plazemske beljakovine izjemoma nadomestimo polovico plazme z elektrolitno raztopino z albumini. Plazmafereza s celotno nadomestno tekočino z albumini ni bila nikoli dokazano učinkovita. Sočasno dajemo glukokortikoide, vendar raziskave do sedaj niso zanesljivo potrdile njihove koristnosti (5). Za ponavljajoče ali refraktarne idiopatske pridobljene TTP je učinkovit rituksimab, ki se veže na limfocite s prisotnimi označevalci CD (angl. *cluster of differentiation*) 20. Po infuziji zdravila počakamo 18–24 ur pred naslednjo plazmaferezo, da ne bi prehitro odstranili rituksimaba in

zmanjšali njegovega učinka (42). Sicer je pri drugih indikacijah optimalen presledek do naslednje plazmafereze po rituksimabu vsaj 72 ur (poglavje Rituksimab), vendar je pri aktivni neobvladani TTP pogosto tak časovni razmik lahko prevelik. Za odporne oblike bolezni prihaja v poštev tudi splenektomija.

### **Trombotična mikroangiopatija zaradi genetskih mutacij regulatornih beljakovin komplementnega sistema ali koagulacijskih faktorjev: atipični hemolitično-uremični sindrom**

Delovna diagnoza atipičnega HUS-a temelji na izključitvi sekundarnih oblik TMA, TTP (aktivnost ADAMTS13 > 10%) in tipičnega HUS-a (negativna koprokultura in verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na šiga toksin). Najnovejša odkritja govorijo za dve različni obliki atipičnega HUS-a. Pri prvi obliki genetska mutacija prizadene komponente komplementa in regulatorne molekule s posledično nenadzorovano aktivacijo alternativne poti komplementa. Pri drugi obliki gre za genetsko mutacijo beljakovin v koagulacijski kaskadi, kar poveča trombogenost krvi predvsem v majlem žilju (43). Oboje lahko sproži TMA. Doslej najbolj znana oblika bolezni je atipični HUS z mutacijami inhibitornega komplementnega faktorja H, I ali B, MCP in komplementne enote C3. Pridobljena oblika nastane zaradi tvorbe avtoprotiteles proti komplementnemu faktorju H, ki posledično ne deluje. Zaradi zmanjšane delovanja in pomanjkanja ene ali več omenjenih regulatornih beljakovin ni zadostne zavore aktivnosti komplementnega sistema, ki s pomočjo konvertaz C3 in C5 neprekinjeno proizvaja končni komplementni kompleks C5b-9. Ta poškoduje endotel arteriol in kapilar. Na žilnem endotelu, na trombocitih in levkocitih se sproži vnetje, protrombotični procesi in sistemska okluzija malih žil, kar vodi v nastanek TMA in klinične slike HUS-a. Bolezen ustavi novo biološko zdravilo ekulizumab, ki je monoklonsko protitelo proti C5 in prepreči prekomerno tvorbo končnega komplementnega kompleksa (44).

Pri drugi obliki atipičnega HUS-a pa so odkrili mutacije nekaterih dejavnikov vključenih v koagulacijski sistem: lipidne kinaze DGKE (angl. *diacylglycerol kinase epsilon*), trombomodulina (ki je kofaktor trombina in normalno deluje kot antikoagulant), plazminogena, von Willebrandovega faktorja in drugih antikoagulantnih faktorjev. Te mutacije zelo povečajo protrombogenost v samem žilju in s tem tveganje za TMA (43). Aktivnost komplementnega sistema ni spremenjena, zato ekulizumab ni učinkovit. Iz izkušenj na posameznih primerih vemo, da to obliko atipičnega HUS-a uspešno zdravimo edino s plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo, v kateri so normalni koagulacijski faktorji, ki jih tak bolnik nujno potrebuje (43). Klinično je sprva nemogoče ločiti med obema oblikama atipičnega HUS-a in TTP, saj nimamo takoj na voljo izvidov aktivnosti ADAMTS13 in protiteles proti komplementnemu faktorju H, sploh pa ne genetskega testiranja. Zato v praksi prične zdravljenje z urgentno plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo v vseh primerih suma na TTP in atipični HUS (45). V začetku je namreč afereza učinkovita tudi pri atipičnem HUS-u, posredovanem s komplementno disregulacijo, ker z njo odstranimo cirkulirajoče mutirane nefunkcionalne komplementne regulatorje in morebitna protitelesa proti faktorju H ter prekomerno količino terminalnega komplementnega kompleksa. Sočasno pa s svežo zamrznjeno plazmo zagotovimo učinkovite inhibitorne beljakovine za regulacijo komplementnega sistema (45). To vpliva predvsem na hematološke kazalnike TMA, ledvična okvara pa pogosto napreduje. Zdravljenje z ekulizumabom pa bolj učinkovito zdravi tudi ledvično prizadetost (44).

### **Trombotična mikroangiopatija zaradi okužbe s šigi podobnim toksinom**

Redki in virulentni enterohemoragični sevi *Escherichie coli*, kot je O157:H7, *Shigelle dysenteriae* in nekaterih drugih mikroorganizmov izločajo verocitotoksin, ki je podoben šiga toksinu, ter ima proinflatorne in protrombotične učinke na žilni endotel, predvsem ledvičnega žilja. Veže se na endotelne celice, jih vzpodbudi, da izločajo nenavadne in velike multimere von Willebrandovega faktorja, ki aktivirajo adhezijo in agregacijo trombocitov in sprožijo trombotično okluzijo lumna kapilar. Šigi podoben toksin se veže na številne celice v ledvicah, kar povzroči poškodbe žilnih endotelnih celic, mikrotrombotične okluzije kapilar, nabrekanje glomerulnih endotelnih celic, apoptozo glomerulnih in tubulnih celic, vse do obsežne kortikalne nekroze. Podobno se dogaja v možganskih endotelnih celicah in živčnih celicah. Tako *in vitro* kot *in vivo* so dokazali, da omenjeni toksin aktivira alternativno pot komplementa.

Terapevtska afereza teoretično zmanjša koncentracijo različnih citokinov, komponent komplemента in velikih nenormalnih von Willebrandovih multimer ter odstrani toksin in s tem prekine njegovo škodljivo delovanje na endotel. Zato lahko uporabimo plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo in sledimo protokolu kot pri zdravljenju TTP (46). Zanesljivih dokazov za tako zdravljenje nimamo in ne vemo, kako sploh potuje šigi podoben toksin iz prebavil v tarčne organe, saj ga še niso izolirali v serumu. Iz izkušnje med epidemijo HUS-a v Nemčiji in na Danskem leta 2011, ki je prizadela več kot 3.800 ljudi, pa smo spoznali, da je membranska plazmafereza omilila hud potek nevrološke prizadetosti in akutne ledvične odpovedi pri najtežjih oblikah HUS-a, ter da se je nevrološka simptomatika hitro izboljšala z imunsko adsorpcijo pri posameznikih, ki jim nista pomagala niti ekulizumab niti plazmafereza (47, 48).

Omeniti moramo še eno hudo obliko HUS-a pri otrocih, mlajših od dveh let, ki je povezana s hudo okužbo s pnevmokokom. Ta bakterija lahko izloča nevraminidazo, ki razgali antigen T na eritrocitih, trombocitih in endoteliju, kar sproži nastanek protiteles IgM proti temu antigenu (49). S plazmaferezo odstranimo omenjena protitelesa IgM in cirkulirajočo nevraminidazo. V tem primeru ne smemo uporabiti plazme, saj lahko vsebuje protitelesa IgM, ki sprožijo poliaglutinacijo zaradi aktivacije antigena T. Če se kljub skupim izkušnjam odločimo za plazmaferezno zdravljenje, moramo za nadomestno tekočino uporabiti albumine.

### **Trombotična mikroangiopatija, povzročena z zdravili**

Vsaj za 78 zdravil so poročali, za 22 izmed njih pa dokazali, da lahko sprožijo TMA. Za tri četrtine primerov TMA so odgovorni klopidogrel, tiklopidin, ciklosporin, takrolimus, estrogen/progesteron, interferon, kinin, mitomicin, gemcitabin. Patogeneza je različna, prevladujejo avtoimuni mehanizmi, z zdravili povzročen nastanek protiteles in neposredna okvara endotela. Nenadno in hudo TMA povzroči imunsko sprožena reakcija, ki poteka s hudimi sistemskimi simptomi in z anurično akutno ledvično odpovedjo (50). TMA je lahko povezana z odmerkom zdravila, in se pojavi akutno pri prevelikih in toksičnih odmerkih, ali pa poteka kronično in z ledvičnim popuščanjem po nekaj tednih ali mesecih jemanja zdravila. Po ukinitvi zdravila in glukokortikoidih ter po potrebi odstranitvi zdravila z dializo v večini primerov pride do izboljšanja. Pri stanjih, ki so podobne primarni TTP, pa je koristna takojšnja plazmafereza. Tiklopidin sproži TMA, pri kateri je zaradi inhibitornega delovanja znižana aktivnost ADAMTS13 pod 10%. Pojavi se po več kot dveh tednih jemanja tiklopidina. Plazmafereza s svežo zamrznjeno plazmo je proti tej vrsti TMA zelo učinkovita. Izvajamo jo po shemi primarne TTP, do normalizacije hematoloških kazalnikov vsakodnevno, nato zmanjšujemo pogostost postopno in šele nato prenehamo (50).

Pri klopidogrelu je aktivnost ADAMTS13 normalna in je plazmafereza neučinkovita. Kalcinevrinski inhibitorji praviloma ne sprožijo sistemske manifestacije TMA in plazmafereza nima zanesljivega ugodnega učinka. Pri vseh ostalih zdravilih vključno s kininom je aktivnost ADAMTS13 tipično normalna. Zaenkrat nimamo dokazov, da bi s plazmaferezo učinkovito odstranili protitelesa, povezana s kininom, in da bi to izboljšalo potek TMA (50).

**LITERATURA**

1. Ponikvar R. Terapevtska afereza. In: Ponikvar D, Buturovič-Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2004. p. 207–23.
2. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*. 2012; 1: 7–12.
3. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010; 25 (3): 83–177.
4. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial*. 2012; 2 (25): 119–31.
5. 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 Apher*. 2016; 31 (3): 149–337.
6. Levy J, Turner A. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern*. 2001; 134 (11): 1033–42.
7. Cui Z, Zhao J, Jia X, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine*. 2011; 90 (5): 303–11.
8. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103568.
9. Farah M, Levin A, Kiaii M, et al. Combination hemodialysis and centrifugal therapeutic plasma exchange: 18 years of Canadian experience. *Hemodial Int*. 2013; 17 (2): 256–65.
10. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 42 (6): 1149–53.
11. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. European Vasculitis Study Group: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (7): 2180–8.
12. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (4): 566–74.
13. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEVIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 73–80.
14. Walters GD. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (2): 217–25.
15. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J*. 2015; 8 (2): 143–50.
16. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (5): 663–9.
17. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs*. 2011; 35 (4): 420–5.
18. Bambauer R, Latza R, Bambauer C, et al. Therapeutic apheresis in autoimmune diseases. *Open access Rheumatol*. 2013; 5: 93–103.
19. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus*. 2005; 14 (11): 871–7.
20. Claridge S, Das P, Dorling A, et al. Plasmapheresis as rescue therapy for systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Rep*. 2011; doi: 10.1136.
21. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1994; 37 (12): 1784–94.
22. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 618–26.
23. Clark WF, Lindsay RM, Cattran DC, et al. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis. A pilot study. *Can Med Assoc J*. 1981; 125 (2): 171–5.
24. Barath S, Sotes P, Kiss E, et al. The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+ CD25 (high) Fox P3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatment of patients. *Autoimmunity*. 2007; 40 (7): 521–8.
25. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the “CAPS Registry”. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 333–8.
26. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, et al. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med*. 2008; 264 (2): 201–3.

27. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, et al. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (1): 38–49.
28. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42 (3): 247–51.
29. Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, et al. Immunoadsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher.* 2009; 24 (6): 241–6.
30. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012; 119 (10): 2205–8.
31. Harada Y, Ido N, Okada T, et al. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Hematol.* 2000; 110 (4): 880–3.
32. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2015; 126 (6): 721–2.
33. Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher.* 2012; 27 (4): 173–7.
34. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, et al. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial.* 2009; 13 (2): 108–12.
35. Bohmig GA, Wahrmann M, Regele H, et al. Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2007; 7 (1): 117–21.
36. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9 (5): 1099–107.
37. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation – 10 years' experience with apheresis at a single center. *Ther Apher Dial.* 2016; 20 (3): 240–45.
38. Burton SA, Amir N, Asbury A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015; 29 (2): 118–23.
39. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, et al. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant.* 2014; 28 (4): 494–507.
40. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, 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 (3): 148–167.
41. Marn Pernat A, Buturovič-Ponikvar J, Kovač J, et al. Membrane plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial.* 2009; 13 (4): 318–21.
42. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 34 (3): 347–59.
43. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (1): 55–64.
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New Engl J Med.* 2013; 368 (23): 2169–81.
45. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2014; 123 (16): 2478–84.
46. Menne J, Nitschke M, Stingle R, et al. EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012; 345: e4565.
47. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet.* 2011; 378 (9796): 1089–93.
48. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O 104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011; 378 (9797): 1166–73.
49. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, et al. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25 (2): 203–8.
50. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015; 125 (4): 616–8.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ADAMTS13 – angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*

ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*)

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

anti-Smith – protitelesa proti antigenu Smith (angl. *anti-Smith antibodies*)

CD – angl. *cluster of differentiation*

DGKE – lipidna kinaza (angl. *diacylglycerol kinase epsilon*)

Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*)

FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza

GBM – glomerulna bazalna membrana

HELLP – angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*

HLA – človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*)

HUS – hemolitično-uremični sindrom

Ig – imunoglobulini

IgM-MGUS – neopredeljena monoklonalna gamopatija, povzročena s protitelesi M (angl. *immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance*)

LDH – laktatna dehidrogenaza

MCP – membranski beljakovinski kofaktor (angl. *membrane cofactor protein*)

PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)

SLE – sistemski lupus eritematosus

suPAR – receptor za urokinazo (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*)

TMA – trombotična mikroangiopatija

TTP – trombotična trombocitopenična purpura