

A rheopheresiskezeléssel szerzett első hazai tapasztalatok

Soltész Pál dr.¹ ■ Németh Norbert dr.² ■ Gál Kristóf dr.¹
 Vass Melinda dr.¹ ■ Diószegi Ágnes dr.¹ ■ †Mechler Ferenc dr.³
 Fekete Klára dr.³ ■ Somogyi Viktória dr.² ■ Módis László dr.⁴

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Angiológiai Nem Önálló Tanszék, valamint Intenzív Osztály és Terápiás Aferezis Részleg (Klinikai Központ), Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Tanszék, Debrecen

Háttér: A rheopheresis egy szelektív, extracorporalis, kettős kaszkádfiltrációs eljárás, mely előzetes plazmaszeparációt követően egy speciális filter segítségével kivonja a vérplazmából a hiperviskozitásért felelős komponenseket, úgymint alacsony sűrűségű lipoprotein, lipoprotein(a), triglicerid, koleszterin, fibrinogén, α 2-makroglobulin, Von Willebrand-faktor, immunglobulin-M.

Módszer és Betegek: Klinikánkon az elmúlt 5 évben MONET filter alkalmazásával összesen 80 kezelést végeztünk hiperviskozitással összefüggő, időskori száraz maculadegenerációban, diabeteses alsó végtagi fekélyben, illetve neuropathiában.

Eredmények: A dolgozatban beszámolunk kedvező klinikai tapasztalatainkról, a viszkozitás, a klinikai tünetek és az elektroneurográfiai paraméterek tükrében.

Orv Hetil. 2021; 162(10): 375–382.

Kulcsszavak: rheopheresis, terápiás apheresis, magyarországi adatok, új módszerek, időskori száraz maculadegeneráció, diabeteses fekély, diabeteses neuropathia

The first local experiences with rheopheresis treatment

Background: Rheopheresis is a selective, extracorporeal, double cascade filtration method. After a previous plasma separation, with the help of a special filter it extracts compounds from blood plasma which are responsible for hyperviscosity such as low-density lipoprotein, lipoprotein(a), triglyceride, cholesterol, fibrinogen, α 2-macroglobulin, Von Willebrand factor, immunoglobulin M.

Method and Patients: In the past 5 years, with the application of MONET filter we performed 80 therapies to treat age-related macula degeneration, diabetic foot ulcers and neuropathy which are complicated with hyperviscosity.

Results: The review describes our beneficial clinical experiences in consideration of viscosity, clinical symptoms and electroneurography parameters.

Keywords: rheopheresis, therapeutic apheresis, national survey in Hungary, new methods, age-related macula degeneration, diabetic foot ulcer, diabetic neuropathy

Soltész P, Németh N, Gál K, Vass M, Diószegi Á, Mechler F, Fekete K, Somogyi V, Módis L. [The first local experiences with rheopheresis treatment]. Orv Hetil. 2021; 162(10): 375–382.

(Beérkezett: 2020. május 5.; elfogadva: 2020. július 24.)

Rövidítések

AMD = (age-related macular degeneration) időskori maculadegeneráció; ENG = elektroneurográfia; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; IgM = immunglobulin-M; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű li-

poprotein; MONET = (Membrane Filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment) membránfiltrációs optimalizált új extracorporalis kezelés; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; VWF = Von Willebrand-faktor

A rheopheresiskezelés egy extracorporalis, szelektív, ket-tős kaszkádfiltrációs eljárás, mely a beteg vér- és plazma-viszkozitását fokozó plazmakomponenseket eltávolítva javítja a páciens mikrocirkulációs statusát. A kezelés két lépcsőben zajlik: ennek során első lépésként szeparációra kerülnek a vér alakos elemei és a vérplazma, majd a második lépésben a vérplazma a kezelésekhöz használt rheo-filteren áramlik át. A filter képes a 250–300 kDa-nál nagyobb molekulású plazmaalkotók kiszűrésére, ezáltal eltávolításra kerül az LDL, a lipoprotein(a), a triglicerid, a koleszterin, a fibrinogén, az α 2-makroglobulin, a VWF, az IgM. A kezelés további pozitívuma, hogy a protektív HDL nem kerül az eljárás során filtrációra, ahogyan az albumin sem. Az eltávolított plazmakomponensek hatására a kezelés csökkenti a vér- és plazmaviszkozitást [1–3].

A legfrissebb nemzetközi ajánlás (American Society for Apheresis) alapján jelenleg a mikrocirkulációs zavar következtében kialakult időskori száraz maculadegenerációban első vonalbeli, továbbá sensorineuralis hallásvesztésben szenvedő betegeknek másodvonalbeli terápiaként ajánlott a kezelés [4]. Emellett logikusan kerülhetne alkalmazásra egyéb, hiperviszkozitással járó kórképekben is. Magyarországon korábban ez a kezelési modul nem került alkalmazásra, a nemzetközi ajánlások azonban szükségessé tették, hogy hazai bevezetése megtörténjen. A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetében az Angiológiai Tanszék és a Terápiás Aferezis Részleg együttműködésében, etikai engedély birtokában, elkezd-tük a kezelés alkalmazását időskori száraz maculadegenerációban, valamint igazolt, hiperviszkozitással összefü-gő diabeteses ulcus és/vagy súlyos polyneuropathia eseteiben, továbbá olyan, perifériás artériás érbetegeknél, akiknél az alsó végtagi panaszok és/vagy trophicus zava-rok hátterében hiperviszkozitáció volt kimutatható.

Az időskorban előforduló látáscsökkenés egyik fő oka napjainkban a maculadegeneratio, amelynek során az éles látásért felelős sárgafolt idegsejtjeinek komplex de-generatív folyamata zajlik. A fejlett országok statisztikái szerint az 50 év felettek mintegy hatoda szenved ebben a betegségben, továbbá az ezen korosztály esetében ki-alakult vakságért döntő többségben az időskori macula-degeneratio (AMD) felel [5]. Az AMD jellemzően az idősök betegsége: a megbetegedés elején teljesen tünet-mentes, a kórkép előrehaladtával azonban a páciensnek a centrális látása károsodik, így a tünetek közé tartozik az olvasási, közlekedési nehezítettség, az arcok felismerésé-nek zavara [6]. Számos teória született a betegség pato-fiziológiájával kapcsolatban, oki tényezőként megjelölve az oxidatív stresszt, a mitokondriális diszfunkciót, illetve gyulladáshoz vezető folyamatokat, hajlamosító tényezőként pe-dig a mozgásszegény életmódot, a dohányzást [7]. Az viszont bizonyos, hogy a betegség kórlefordulása során nagy mennyiségű intracelluláris lipofuscin, illetve extra-celluláris drusen rakódik le, ami a retina atrophijához és hegesedéséhez vezet. Kulcsfontosságú a progresszióban a retina pigmentepitheliuma alatt elhelyezkedő és azt el-

látó capillarishálózat mikrocirkulációs zavara. A rendkí-vül sűrű, magas oxigénkoncentrációt biztosító choriocapillaris-réteg károsodása retinalis pigmentatrophiat és fotoreceptor-pusztulást okoz [8]. A retina-mikrocirkulá-ció javítása azonban lehetséges rheopheresiskezeléssel [9]. A magas koleszterin-, fibrinogén-, α 2-makroglo-bulin-szint jelentősen növeli a vér viszkozitását, és káro-sítja a mikrocirkulációt – az AMD-s betegek esetében igazoltan rizikótényezőként jelennek meg az epidemi-ológiai vizsgálatokban [7].

A diabeteses láb egy olyan súlyos kórkép, amely a dia-betes okozta mikrocirkulációs zavar, macroangiopathia és neuropathia következtében kialakuló állapot. A szind-róma gyakran vezet az alsó végtag keringési elégtelensé-géhez, a páciensek nemritkán szenvednek fekélyektől, súlyos, esetenként tűrhetetlen alsó végtagi fájdalomtól. Ezen tényezők együttállása *circulus vitiosus* alkotva na-gyon gyakran az alsó végtag amputációjához vezet [10].

A diabeteses polyneuropathia szoros összefüggést mu-tat a mikrocirkuláció károsodásával. Az idegeket ellátó és azokat behálózó finom érrendszer, a vasa nervorum szű-külete és perfúziós zavara az idegsejtek következményes károsodásához vezet. Az idegsejtek anyagcserezavara és ischaemiás károsodása együttesen felelős a diabeteses ne-uropathia létrejöttéért [11]. Míg kezdetben a páciens jellemzően égő, szűrő panaszoktól szenved, addig a ké-sői tünetek esetén a negatív tünetek dominálnak, akár a teljes érzéketlenségig fokozódva, ami kóros talpi nyo-máspontok létrehozásával nagymértékben kedvez a feké-lyek kialakulásának. A megváltozott tapintásérzés bi-zonytalanná teszi a páciensek járását, akik az érintett végtagot gyakran túlterhelik, a következményes sérülé-sekről az érzéketlenség miatt nem vesznek tudomást, így különösen veszélyeztetettek a fekélyek kialakulása szem-pontjából [10, 12].

Betegek és módszerek

2014 és 2019 között 25 betegen összesen 80 kezelés történt. 18 férfi (átlagéletkoruk 60,7) és 7 nő- (átlagélet-koruk 63,28) betegünk volt. 5 páciens időskori száraz maculadegenerációban szenvedett, ők összesen 25 keze-lésben részesültek, továbbá 12, hiperviszkozitással össze-függő ulcusos páciensen 31 kezelést végeztünk. 6 páci-ensünkönél került diagnosztizálásra diabeteses hiperviszkozitással szövődő neuropathia ulcus nélkül, ezen bete-gek összesen 22 kezelésben részesültek.

Rheopheresiskezelés

A kezelés során a páciens két perifériás vénáját kanülálva, Art Universal rendszert (Fresenius Medical Care Kft., Budapest) használva, plazmaszeparációt végeztünk, melyet követően az alakos elemektől elválasztott vérplazmát a MONET filteren keresztülamolatva, az alakos ele-mekkel együtt juttattuk vissza a páciens keringési rend-

szerébe. Egy kezelés során átlagosan 40 ml/testsúlykilogramm plazma (2500–3300 ml betegenként) került feldolgozásra; antikoagulánsként citrátot alkalmaztunk.

Viszkózitásvizsgálat

A haemorrheológiai vizsgálat a Sebészeti Műtéttani Tanszéken történt. A betegek vérmintái teljesvér- és plazma-viszkózitásának meghatározása capillaris viszkózimetriai módszerrel történt (Hevimet 40 viszkóziméter; Hemorex Kft., Budapest). A vérviszkózitás meghatározásakor a *Mátrai és mtsai* által ajánlott matematikai formula segítségével a 40%-os hematokritra korrigált értékek is kiszámításra kerültek [13]. Ezek alapján a teljes vér viszkózitásának felső maximális értéke 4,4 mPas 90 s⁻¹ sebességgradiensnél, míg a plazmaviszkózitás esetében ez 1,4 mPas.

Elektroneurográfiai vizsgálat

A neuropathia diagnózisa ENG-vel került megállapításra. Az ENG-vizsgálatokat a 9031A006401 Keypoint Clinical System (Natus Medical, Pleasanton, CA, USA) segítségével végeztük. A vizsgálatok a Neurológiai Tanszék Elektrofiziológiai Laboratóriumában történtek, melyek során mindkét alsó végtagon a nervus peroneus motoros válaszait, a nervus peroneus superficialis, a nervus suralis szenzoros válaszait regisztráltuk, továbbá vizsgáltuk a peronealis F-hullám-válaszokat. A vizsgálat során ezen idegek konduktanciája, vezetési latenciája, amplitúdója, illetve vezetési sebessége került meghatározásra. A szenzoros rostok vizsgálata során antidrom irányú, az érzőküszöb másfélszeresével történő ingerlést, míg a motoros rostok esetében szintén antidrom irányú, szupramaximális ingerlést alkalmaztunk. A regisztrált paramétereket hőmérsékletre és korra korrigáltuk. A vizsgálatokat minden esetben klinikai neurofiziológus szakorvos értékelte.

Szemészeti vizsgálat

A szemészeti vizsgálat során meghatároztuk a legjobban korrigált látóélességet, fundusvizsgálatot végeztünk pupillatágítás után, illetve a folyamat követése céljából optikaikoherenca-tomográfiás (OCT-) felvételeket készítettünk a centrális retina (macula lutea) területéről.

Eredmények

Időskori száraz maculadegeneratio igazolt hiperviskozitással – a rheopheresiskezeléssel szerzett tapasztalataink

Terápiás Aferezis Részlegünkön 5, száraz maculadegenerációban szenvedő betegnél alkalmaztunk 25 rheopheresiskezelést. A páciensek átlagéletkora a kezelések meg-

kezdésekor 64,4 életév volt. A páciensek jellemző tünetei közé tartozott a homályos látás, a látásélesség csökkenése és a látótérben megjelenő sötét foltok, az általános életminőség nagymértékű romlása. A betegek átlagosan 5 kezelésben részesültek; az 1 betegen alkalmazott legtöbb kezelés 11, míg a legkevesebb rheopheresiskezelés 2 volt.

Elmondható, hogy minden esetben már egyetlen kezelés után, sőt már a kezelés alatt is javult a páciensek szubjektív látásélessége, és az esetek 100%-ában objektív szemészeti kontrollal is alátámasztható volt a javulás. A páciensek életminőségét nagymértékben javította a rheopheresis, homályos látásuk csökkent, az olvasás, a közlekedés, a mindennapi tevékenységek jelentősen könnyebbé váltak számukra. A szemészeti vizsgálatok során a legjobban korrigált látóélesség minden esetben javult, összességében az 5 beteg 10 szemén 0,2-ről 0,35-re nőtt ($p = 0,06$). A centrális macula vastagsága kezelés előtt 251,4 μm volt, ez a rheopheresis után 245,4 μm -re csökkent ($p = 0,09$).

A haemorrheológiai paraméterek a következőképpen változtak a kezelés hatására: a kiindulási haemorrheológiai paraméterek minden esetben magasak vagy a normálérték felső határán voltak; a páciensek teljesvér-viszkózitásának átlaga 4,92 mPas, míg plazmaviszkózitásuk átlaga 1,65 mPas volt. 2 beteg esetében történt kontrollvizskózitásvizsgálat: 1. betegünk esetén a teljes vér viszkózitása 6,28 mPas-ról 4,19 mPas-ra csökkent, míg plazmaviszkózitása 1,55 mPas-ról 1,3 mPas-ra csökkent. 2. betegünk teljesvér-viszkózitása a kezelést követően 4,33 mPas-ról 4,22 mPas-ra, míg plazmaviszkózitása 2,69 mPas-ról 1,34 mPas-ra csökkent, s ezáltal a normáltartományba került.

A kezelt 5 betegünk haemorrheológiai paramétereit az 1. táblázatban, az objektív látóélesség és a centrális retinalis vastagság értékének változásait a 2. táblázatban foglaljuk össze.

Diabeteses láb szindrómája igazolt hiperviskozitással – a rheopheresiskezeléssel szerzett tapasztalataink

A kezelést olyan betegeken végeztük el, akiknek a macroangiopathiája revascularisatióra alkalmatlan vagy revascularisatióra nem szoruló volt, s microangiopathiás keringési elégtelenségük és/vagy súlyos ENG-vel igazolt polyneuropathiájuk volt kimutatható, teljesvér- és/vagy plazma-hiperviskozitással.

A betegek közül 12 fekélyes, illetve 10 neuropathiás panaszoktól szenvedett. 4 páciensnél a két kórkép egyszerre állt fenn. A betegek átlagéletkora a kezeléseik időpontjában 62,2 életév volt. A legtöbb alkalmazott rheopheresis a diabeteses láb szindrómájában 7, míg a legkevesebb 1 volt; átlagosan 3 kezelésben részesültek a páciensek.

A betegeknél a neuropathia jellemzően égő, szúró, zsibbadó, sokszor tűrhetetlen alsó végtagi panaszokkal

1. táblázat | AMD-s páciensek teljesvér- és plazmaviszkozitásának változása a rheopheresiskezelés hatására

	Kor	Nem	A rheopheresisek száma	Teljesvér-viszkozitás (90 s ⁻¹ sebességgradiensnél) kezelés előtt és után [mPas]		Plazmaviszkozitás kezelés előtt és után [mPas]	
1. beteg (B. J.)	68	Férfi	11	6,28	4,19	1,55	1,3
2. beteg (K. L.)	54	Férfi	5	4,33	4,22	2,69	1,34
3. beteg (K. N.)	59	Nő	2	4,38	–	1,23	–
4. beteg (G. F.)	70	Nő	3	4,82	–	1,43	–
5. beteg (N. E.)	71	Nő	4	4,78	–	1,33	–

AMD = időskori maculadegeneratio

2. táblázat | AMD-s betegek látásélességének és a centrális retina vastagságának változása a rheopheresiskezelés előtt és után

	A legjobban korigált látóélesség kezelés előtt és után		A centrális retina vastagsága (µm) kezelés előtt és után	
1. beteg (B. J.)	0,08 OD / 0,1 OS	0,1 OD / 0,2 OS	262 ± 0,14 OD / 251 ± 0,11 OS	255 ± 0,2 OD / 245 ± 0,15 OS
2. beteg (K. L.)	0,1 OD / 0,15 OS	0,2 OD / 0,2 OS	248 ± 0,13 OD / 252 ± 0,11 OS	243 ± 0,15 OD / 249 ± 0,12 OS
3. beteg (K. N.)	0,4 OD / 0,5 OS	0,5 OD / 0,7 OS	241 ± 0,16 OD / 237 ± 0,12 OS	235 ± 0,12 OD / 232 ± 0,14 OS
4. beteg (G. F.)	0,3 OD / 0,4 OS	0,5 OD / 0,5 OS	245 ± 0,18 OD / 249 ± 0,2 OS	237 ± 0,13 OD / 240 ± 0,14 OS
5. beteg (N. E.)	0,1 OD / 0,15 OS	0,3 OD / 0,3 OS	267 ± 0,15 OD / 262 ± 0,2 OS	255 ± 0,14 OD / 256 ± 0,12 OS

AMD = időskori maculadegeneratio; OD = jobb szem; OS = bal szem

3. táblázat | Diabetikus neuropathiában szenvedő páciensek teljesvér- és plazmaviszkozitásának változása a rheopheresis hatására

	Kor	Nem	A rheopheresisek száma	Teljesvér-viszkozitás (90 s ⁻¹ sebességgradiensnél) kezelés előtt és után [mPas]		Plazmaviszkozitás kezelés előtt és után [mPas]	
6. beteg (G. M.)	65	Férfi	7	5,34	3,97	1,59	1,04
7. beteg (E. J.)	55	Férfi	6	4,79	4,19	2,36	1,27
8. beteg (Cs. Z.)	62	Férfi	2	5,56	4,46	1,36	1,19
9. beteg (M. I.)	59	Férfi	2	4,92	–	1,34	–
10. beteg (Cs. L.)	66	Férfi	3	6,03	4,6	1,69	1,28
11. beteg (T. Cs.)	63	Férfi	2	6,06	3,29	1,79	1,45

jelentkezett, melyek általában éjszaka és nyugalomban erősödtek, és mozgásra enyhültek. A fekély nélküli polyneuropathiás betegcsoportunkban 6 beteg volt. Kutatásaink során olyan betegeket választottunk, ahol gabapentin- vagy pregabalintartalmú gyógyszeres kezelésre a polyneuropathiás tünetek nem kellő mértékben javultak. A Tanszékünkön elvégzett rheopheresiskezelések hatására 1 beteg kivételével minden esetben jelentősen javultak a páciensek panaszai, gyakran már egyetlen kezelés is csökkentette a neuropathiás fájdalmat. A gyógyszeres fájdalomcsillapító-igény szintén csökkent a rheopheresis hatására. A szubjektív javulás – 1 esetet leszámítva – objektíven is alátámasztható volt a kezeléseket követő ENG-vizsgálatokkal, melyek során megnövekedett amplitúdó és javuló vezetési sebességek igazolták a kezelés hatásosságát. 1 páciens esetében javultak a motoros rostok amplitúdói, mintegy 36%-kal, és 3 páciensnél volt kimutatható a szenzoros rostok javulása – ezekben az esetekben a vezetési amplitúdó átlagosan 2,2 µV-tal nö-

vekedett. 1 esetben növekedett a szenzoros rostok vezetési sebessége, mintegy 17,3 m/s-mal, ez 48,3%-os növekedést jelentett. 1 esetben a páciens panaszai szubjektíven javultak, ám az ENG ezeket nem támasztotta alá, 1 esetben pedig sem a panaszok változása, sem az ENG-vizsgálat nem igazolta a kezelés sikerességét. A diabetikus neuropathia kezeléséről szóló részletes eredményeinket a 3. és a 4. táblázat mutatja be.

A 12, fekélyes beteg közül 4-nél fennállt a polyneuropathia diagnózisa is. A korábban gyógyhajlamot nem mutató fekélyek átlagosan 2 kezelést követően kezdtek jelentős mértékben javulni, illetve szanálódni. 1 esetben a kezeléseket követően nem történt érdemi változás, míg 2 esetben a páciens alsó végtagjának részleges amputációja elkerülhetetlen volt – kiemelendő azonban, hogy ezekben az esetekben a betegek rendkívül rosszul működtek együtt, ami nagyban nehezítette a kezelést. 9 páciensnél részleges vagy teljes gyógyulást értünk el a diabetes talaján kialakult fekélyek rheopheresiskezelésével.

4. táblázat | Diabetese neuropathiában szenvedő páciensek tüneteinek és az ENG-vizsgálatnak a változása a rheopheresis után

A panaszok és az ENG változása a kezeléseket követően	
6. beteg (G. M.)	Csökkent fájdalomcsillapító-igény, az alvás minőségének javulása <i>Mko. nervus peroneus motoros rostjaiban amplitúdónövekedés</i> A bal oldali nervus peroneus motoros amplitúdói kezelés előtt és után: Boka – EDB: 1,64 mV Boka – EDB: 2,1 mV A jobb oldali nervus peroneus motoros amplitúdói kezelés előtt és után: Boka – EDB: 1,24 mV Boka – EDB: 1,79 mV
7. beteg (E. J.)	A fájdalom mérséklődése <i>A jobb nervus peroneus superficialis szenzoros vezetésének javulása</i> A jobb nervus peroneus superficialis szenzoros vezetése kezelés előtt és után: Calf – Ankle lat.: 35,8 m/s Calf – Ankle lat.: 53,1 m/s <i>Mko. nervus suralis szenzoros rostjaiban amplitúdónövekedés</i> A bal oldali nervus suralis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Calf – Ankle lat.: 0 µV Calf – Ankle lat.: 1,57 µV A jobb oldali nervus suralis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Calf – Ankle lat.: 0 µV Calf – Ankle lat.: 3,8 µV
8. beteg (Cs. Z.)	A zsidbadás mérséklődése <i>Mko. nervus peroneus superficialis szenzoros rostjaiban amplitúdónövekedés</i> A bal oldali nervus peroneus superficialis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Tib. lat. – Ankle: 0,62 µV Tib. lat. – Ankle: 3,8 µV A jobb oldali nervus peroneus superficialis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Tib. lat. – Ankle: 3,1 µV Tib. lat. – Ankle: 4,1 µV <i>Mko. nervus suralis szenzoros rostjaiban amplitúdónövekedés</i> A bal oldali nervus suralis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Calf – Ankle lat.: 3,7 µV Calf – Ankle lat.: 4,3 µV A jobb oldali nervus suralis szenzoros amplitúdói kezelés előtt és után: Calf – Ankle lat.: 4,0 µV Calf – Ankle lat.: 7,1 µV
9. beteg (M. I.)	Panaszai nem változtak Az ENG nem mutatott változást
10. beteg (Cs. L.)	Az állandó fájdalom mérséklődött, az 'égő' panaszok csökkentek A korábban diagnosztizált polyneuropathia motoros mononeuropathiára redukálódott
11. beteg (T. Cs.)	Alsó végtagi zsidbadása megszűnt, obstipációs panaszai rendeződtek Az ENG nem mutatott változást

EDB = extensor digitorum brevis; ENG = elektroneurográfia; Mko. = mindkét oldali

K. K. betegünk talpi fekélyének mérete a kezeléseket megelőzően 6 × 6 cm méretű volt, 1 cm-es sebmélységgel, mely gyógyulási hajlamot nem mutatott. A kezelést követően a fekély gyógyulni kezdett, a rheopheresis után 5 hónappal a fekély 1,4 × 1,7 cm méretűre zsugorodott, 0,5 cm mélységgel. A gyógyulás folyamatát az 1. ábrán láthatjuk.

Az ulcusos betegek kezelésre adott válaszára a haemorrhéológiai paraméterek változásával, illetve a kezelése számával együtt az 5. és 6. táblázatban foglaljuk össze.

Egyéb, hiperviszkozitással együtt járó vasculopathiák – a rheopheresiskezeléssel szerzett tapasztalataink

A rheopheresiskezelést alkalmaztuk 2 további beteg esetében is. Az egyik betegünk (F. Cs.) súlyos perifériás artériás érbeteg volt, akinél a cruralis kiáramlás hiánya miatt revascularisatióra nem volt lehetőség. Tekintettel a

súlyos dysbasiás tünetekre, rheopheresiskezelést végeztünk, amellyel az igazoltan magas hiperviszkozitását rendeztük: teljesvér-viszkozitása 4,97-ről 4,33 mPas-ra (90 s^{-1} sebességgradiensnél), míg plazmaviszkozitása 2,2-ről 1,53 mPas-ra csökkent. Claudicatiós panaszai is javultak; dysbasiás távolsága 100 méterről 150-re emelkedett, trophicus fekélye nem jelentkezett.

A másik beteg (Sz. I.) 50 éves, antifoszfolipid-szindrómában szenvedő nőbeteg; klinikai manifestációja alsó végtagi perifériás atherothrombosis volt, mely súlyos necrosisig fokozódó ischaemiás keringészavart okozott. Tekintettel a súlyos klinikai állapotra, szelektív apheresist végeztünk, majd nagy dózisu intravénás immunglobulin-kezelést alkalmaztunk az antitesttiter gyors csökkenésének céljából. A komplex kezelés ellenére állapota csak nagyon lassan javult, ezért rheopheresiskezeléssel egészítettük ki terápiáját a mikrocirkuláció javítására. A több támadáspontú kezelés hatására az ischaemiás folyamat megállt, a necrosis demarkálódott, később autoamputációval gyógyult.



1. ábra | K. K. betegünk fekélyének gyógyulási folyamata a rheopheresis hatására

6. táblázat | Diabeteses alsó végtagi fekélyben szenvedő betegek tüneteinek a rheopheresis előtt és után

A panaszok változása a kezelés előtt (E) és után (U)	
12. beteg (L. I.)	E: A jobb I–II–III. lábujj amputációját követő hegben gennyes fekélyek U: Gyógyult fekélyek
13. beteg (B. J.)	E: A bal I. lábujj fekélye U: Gyógyult fekély
14. beteg (K. B.)	E: Jobb oldali lábszárfekély U: Gyógyult fekély
15. beteg (N. I.)	E: A bal I–II–III. lábujj fekélye U: Gyógyult fekély; U: az I–II. lábujj fekélye gyógyult, a III. lábujj demarkálódott
16. beteg (Sz. F.)	E: A bal IV–V. lábujjon necroticus sebek U: Amputáció
17. beteg (T. M.)	E: Bal talpi fekély U: Gyógyhajlamot mutató fekély
18. beteg (T. T.)	E: A jobb I. lábujj fekélye U: Gyógyhajlamot mutató fekély
19. beteg (F. É.)	E: Mindkét sarkán megjelenő neuropathiás fekély U: Javult mikro- és makrocirkuláció
20. beteg (P. I.)	E: A jobb belboka feletti, gyógyhajlamot nem mutató fekély U: Gyógyult fekély
21. beteg (P. J.)	E: Bal oldali, gyógyhajlamot nem mutató lábszárfekély U: Gyógyult fekély
22. beteg (K. K.)	E: Jobb talpi, gyógyhajlamot nem mutató fekély U: Gyógyult fekély
23. beteg (S. J.)	E: Bal oldali, gyógyhajlamot nem mutató lábszárfekély U: Gyógyult fekély

E = a kezelés előtt; U = a kezelés után

5. táblázat | Diabeteses alsó végtagi fekélyben szenvedő betegek teljesvér- és plazmaviszkozitásának változása a rheopheresis hatására

	Kor	Nem	A rheopheresisek száma	Teljesvér-viszkozitás (90 s ⁻¹ sebességgradiensnél) kezelés előtt és után [mPas]		Plazmaviszkozitás kezelés előtt és után [mPas]	
				előtt	után	előtt	után
12. beteg (L. I.)	43	Férfi	5	5,43	4,26	1,43	1,17
13. beteg (B. J.)	59	Férfi	4	6	4,04	4,23	1,24
14. beteg (K. B.)	73	Nő	2	5,95	4,68	1,94	1,51
15. beteg (N. I.)	67	Férfi	1	4,15	4,0	1,55	1,51
16. beteg (Sz. F.)	64	Férfi	2	Mérhetetlen	4,34	Mérhetetlen	1,54
17. beteg (T. M.)	52	Férfi	2	4,85	4,49	1,5	1,49
18. beteg (T. T.)	65	Férfi	2	5,27	3,63	1,54	1,37
19. beteg (F. É.)	62	Nő	2	6,63	3,29	1,7	1,45
20. beteg (P. I.)	66	Férfi	3	4,9	3,31	1,57	1,19
21. beteg (P. J.)	68	Férfi	4	7	4,52	1,44	1,17
22. beteg (K. K.)	56	Férfi	2	5,07	4,62	1,45	1,4
23. beteg (S. J.)	75	Nő	2	5,98	Kontroll 2020-ban	1,94	Kontroll 2020-ban

Megbeszélés

Az apheresis eljárások technológiai fejlődése lehetővé tette, hogy a kezelések egyre szelektívebbé váljanak, ezáltal egyre szélesítve a sikeresen kezelhető kórképek palettáját [14]. Korábban az *Orvosi Hetilap* hasábjain számoltunk be az első magyarországi immunadszorpciós kezeléssel dilatatív cardiomyopathiában [15]. Jelen munkákban a rheopheresiskezelés helyét kerestük hiperviszkozitással összefüggő, mikrocirkulációs zavarral együtt járó megbetegedések terápiájában. A rheopheresis – mint szelektív terápiás apheresis eljárás – a vérplazma viszkozitását fokozó, 250–300 kDa mérettartományánál nagyobb méretű makromolekulák szeparációjával képes a beteg haemorrheológiai státusát javítani. A kezelésnek köszönhetően csökken a vérplazmában az LDL, a lipoprotein(a), a fibrinogén, az α 2-makroglobulin, a VWF, illetve az IgM-típusú immunglobulinok mennyisége, továbbá a thrombocytaaktivitást jelző P-szelektin szintje is. Ezen pozitív hatásoknak köszönhetően a kezelés jelentősen javítja a vér viszkozitását, javítja a szövetek mikrocirkulációját, növeli oxigénellátottságukat, ugyanakkor csökkenti a thrombocytaaggregációt, antithrombogen és endothelstabilizáló hatással bír [1]. Korábbi kutatásunkban egy igazolt AMD-s páciens esetében vizsgáltuk, hogy a haemorrheológiai paraméterek rendezésén túl egyéb pozitív hatás is jelentkezik-e a kezelés eredményeként. A kezeléseket alatt elvégzett vizsgálataink azt mutatták, hogy a rheopheresiskezelés hatására a viszkozitási értékek javulásán túl további jótékony hatások is detektálhatók. A gyulladást jelző monocytaaktivitást csökkentő, a prooxidáns status javulását jelző phagocytakemilumineszcenciát normalizáló, az antithromboticus folyamatot jelző P-szelektin-expressziót csökkentő hatásáról számoltunk be. Ennek eredményeit a *Clinical Hemorheology and Microcirculation* lapban publikáltuk [2].

Az American Society for Apheresis legfrissebb ajánlása alapján a rheopheresis bizonyítottan hatásos az olyan, mikrocirkulációs zavarral járó megbetegedésekben, mint az időskori száraz maculadegeneratio, továbbá a szenzori-neuralis hallásvesztés [4]. Jól ismert tény, hogy a diabeteses láb szindrómájában a microangiopathiás érdestrukció – mely az 500 μ m-nél kisebb érátmérőjű praecapillaris arteriolákat és capillariseket érinti – kitüntetett fontossággal bír [16]. Tekintve, hogy Magyarországon átlagosan évi 5000 lábampuhtációt végeznek – amelyek döntő hányadát előzi meg diabetes következtében kialakuló neuroischaemiás fekély –, a kórkép kezelésére kiemelten nagy hangsúlyt kell fektetni [17].

A rheopheresisterápiát 2014-ben vezettük be intézetünkben, s az elmúlt 5 évben összesen 25 pácienszt részesítettünk ebben a kezelésben, mintegy 80 alkalommal.

A rheopheresissel már bizonyítottan kezelhető időskori száraz maculadegeneratio terápiája mellett a kezelés alkalmazását kutatócsoportunk kiterjesztette a hiperviszkozitással összefüggő mikrocirkulációs zavarral járó an-

giológiai kórképekre, úgymint diabeteses alsó végtagi fekély és neuropathia. Mindkét kórkép esetében jelentős sikereket értünk el. Az időskori száraz maculadegeneratio esetében 5 páciensnél alkalmaztunk összesen 25 rheopheresist. Minden beteg panasza nagymértékben csökkent, rendkívül gyorsan. Látóélességük, ezáltal életminőségük jelentősen javult, e pozitív hatásokat pedig az OCT-vizsgálatok is alátámasztották. Ez azért is jelentős, mert a száraz AMD esetében hatásos gyógymód nem ismert.

A diabeteses láb szindrómája egy rendkívül komplex folyamat következménye – ebből fakadóan igen nehezen kezelhető állapot, s ezáltal népegészségügyi jelentősége óriási [12]. Azoknál a pácienseknél, akiknek az érstatusa nem alkalmas vascularis rekonstrukcióra, és esetlegesen súlyos, terápiára nem megfelelően reagáló neuropathiás panaszokkal bírnak, a mikrocirkuláció javítása kulcsfontosságú jelentőséggel bír [16]. Azon pácienseket, akiknek mindemellett a teljesvér- és/vagy plazmaviszkozitásuk a fiziológiásnál magasabb értéket mutatott, rheopheresiskezelésben részesítettük. Mindaddig 18, diabetesesláb-szindrómában szenvedő beteget kezeltünk, 53 alkalommal. Ezen kezeléseket eredményeként a fekélyek sebgyógyulása felgyorsult azon esetekben, amikor az ulcusok gyógyhajlamot nem mutattak, szanalódní kezdtek. További pozitív hatások leírhatók a neuropathiával kapcsolatban. Elmondható, hogy a rheopheresiskezeléssel a páciensek neuropathiás fájdalma csökkenthető, amit az elvégzett ENG-vizsgálatok pozitív irányú változásai igazolnak. A diabeteses láb terápiájában elért eredményeink túlmutatnak a haemorrheológián, kutatásaink folynak az itt megfigyelhető antioxidáns és antiinflammatorikus hatásokkal kapcsolatban.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. P.: A kézirat megszövegezése, a vizsgálat lefolytatása. M. L.: Szemészeti vizsgálatok végzése. G. K., V. M., D. Á.: A rheopheresiskezelésekben való részvétel. M. F., F. K.: ENG-vizsgálatok végzése. S. V., N. N.: Viskozitásvizsgálatok végzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a Fresenius Medical Care Magyarország Egészségügyi Kft.-nek, akik a rheopheresiskezelés bevezetéséhez szükséges technikai háttérrel biztosították. Köszönet illeti *Bozóki-Beke Krisztina* és *Fábiánné Gelsi Eleonóra* intenzív osztályos szakasszisztenseket a kezeléseket nyújtott tevékenységükért. Köszönet illeti továbbá *Baráth Barbarát* és *Varga Ádámot* (Sebészeti Műtéttani Tanszék) a haemorrheológiai mérésekben nyújtott segítségükért.

Irodalom

- [1] Diószegi Á, Vass M, Németh N, et al. Rheopheresis treatment of diabetic foot syndrome. *Atherosclerosis* 2017; 263: E272.
- [2] Vass M, Diószegi Á, Németh N, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016; 64: 977–987.
- [3] Klingel R, Mumme C, Fassbender M, et al. Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial. *Ther Apher Dial.* 2003; 7: 444–455.
- [4] Padmanabhan A, Conelly-Smith L, 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 eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019; 34: 171–354.
- [5] Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond).* 2016; 3: 34.
- [6] Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2606–2617. [Erratum: *N Engl J Med.* 2008; 359: 1736.]
- [7] Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng C, et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020; 40: 140–170.
- [8] Lipécz A., Miller L, Kovács I, et al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *GeroScience* 2019; 41: 813–845.
- [9] Klingel R, Fassbender C, Fischer I, et al. Rheopheresis for age-related macular degeneration: a novel indication for therapeutic apheresis in ophthalmology. *Ther Apher.* 2002; 6: 271–281.
- [10] Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* 2012; 3: 4.
- [11] Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, et al. Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992; 51: 612–629.
- [12] Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding diabetic foot infection and its management. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: 149–156.
- [13] Mátrai A, Whittington RB, Ernst E. A simple method of estimating whole blood viscosity at standardized hematocrit. *Clin Hemorh Microcirc.* 1987; 7: 261–265.
- [14] Soltész P. National survey of the therapeutic apheresis in Hungary, 2013–2017. [A terápiás apheresisek számának és indikációjának változása, valamint új eljárások megjelenése Magyarországon 2013 és 2017 között.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 727–738. [Hungarian]
- [15] Soltész P, Vass M, Diószegi Á, et al. Immunoabsorption in dilative cardiomyopathy. The first case in Hungary. [Dilatatív cardiomyopathia immunoabszorpció kezelése. Az első magyarországi eset kapcsán.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 526–530. [Hungarian]
- [16] Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 2301–2309.
- [17] Kolossváry E, Ferenci T, Kovács T, et al. Trends in major lower limb amputations related to peripheral arterial disease in Hungary: a nationwide study (2004–2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50: 78–85.

(Soltész Pál dr.,
 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
 e-mail: dr.soltesz.pal@gmail.com)

„Pericla qui audet ante vincit quam accipit.”
 (A merész legyőzi a veszélyt, még mielőtt az rátalál.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)