A terápiás apheresisek számának és indikációjának változása, valamint új eljárások megjelenése Magyarországon 2013 és 2017 között

Soltész Pál dr.*

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika C épület,
Intenzív Osztály és Terápiás Aferezis Részleg, Debrecen

A terápiás apheresis több szakmát érintő kezelési lehetőség. Viszonylag drága beavatkozásról van szó, melyet csak kijelölt centrumok végezhetnek az adott indikációk alapján. A kezelés eseti finanszírozásban részesül, a Terápiás Aferezis Bizottság és a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közösen ellenőrzi az elvégezhető beavatkozások számát, az új diagnózisok bevezetését, illetve új apheresiseljárások magyarországi engedélyezését. Ebben a munkában a 2013 és 2017 közötti időszak hazai apheresisterápiás gyakorlatát tekintjük át, ismertetve a bevezetés alatt álló új eljárásokat is. Orv Hetil. 2019; 160(19): 727–738.

Kulcsszavak: terápiás apheresis, magyarországi adatok, ajánlások, új módszerek

National survey of the therapeutic apheresis in Hungary, 2013–2017

Therapeutic apheresis is a treatment option for several subspecialties. It is a relatively expensive intervention, which can only be done by dedicated centers based on specific indications. The Therapeutic Apheresis Committee and the National Health Insurance Fund of Hungary jointly control the number of interventions to be made, the introduction of new diagnoses and the application of new apheresis procedures in Hungary. In this work, we review the therapeutic practice of the period between 2013 and 2017 in Hungary, describing also the new modalities under implementation.

Keywords: therapeutic apheresis, national survey in Hungary, recommendations, new procedures

Soltész P. [National survey of the therapeutic apheresis in Hungary, 2013–2017]. Orv Hetil. 2019; 160(19): 727–738.

(Beérkezett: 2018. november 26.; elfogadva: 2019. február 2.)

Rövidítések

ABO = vércsoportrendszer; ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; AMD = (age-related macular degeneration) időskori maculadegeneratio; ANCA = antineutrophil cytoplasmatic antitest; CIDP = (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) krónikus inflammatoricus demyelinisatiós polyneuropathia; DALI = (direct adsorption of lipoproteins) lipoproteinek direkt adszorpciója; GVHD = (graft versus host

disease) graft versus host betegség; HBV = hepatitis B-vírus; HELLP-szindróma = (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome) vörösvértestek szétesésével, emelkedett májenzimszinttel és alacsony vérlemezkeszinttel járó szindróma; HELP = (heparin-induced extracorporeal lipoprotein precipitation) heparin indukálta extracorporalis lipoproteinprecipitáció; HUS = (hemolytic uremic syndrome) haemolyticus uraemiás szindróma; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; MONET = (membrane filtrati-

*A Terápiás Aferezis Bizottság nevében

on extracorporeal treatment) membránfiltrációs extracorporalis kezelés; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; TTP = (thrombotic thrombocytopenic purpura) thromboticus thrombocytopeniás purpura

Az apheresis patológiás vérkomponens(ek) eltávolítására alkalmas extracorporalis eljárás, mely a jelenlegi indikációk alapján közel 100 betegség kezelésében alkalmazott terápia, a neurológiai betegségektől kezdve a hematológiai és nefrológiai indikációkon át egészen a mérgezéséig. Az indikációra vonatkozó klinikai kutatások az 1950-es években egybeestek a modern sejtszeparátorok fejlesztésével, majd a szelektív filter- és oszloptechnikák megalkotásával. Ez lehetővé tette, hogy sejtes vonatkozásban és egyes plasmakomponensekkel kapcsolatban kialakuljanak azok a szelektív és nemszelektív modalitások, amelyek napjainkban az apheresisterápia igen széles körű alkalmazását teszik lehetővé. A plasma, a thrombocyta, a fehérvérsejt és a vörösvértest szelektív eltávolításán túl kifejlesztették azokat a speciális kaszkádrendszereket, amelyek a plasmaszeparálást követő második lépésben alkalmasak speciális fehérjék, például immunglobulinok, lipidfrakciók, illetve citokinek eltávolítására. A jelenlegi ajánlásokban [1] a következő terápiás modalitások jelennek meg: plasmapheresis/plasmacsere (therapeutical plasma exchange), erythrocytapheresis, leukocytaapheresis, lymphocytaapheresis, granulocytaapheresis, thrombocytaapheresis, valamint LDL-apheresis, rheopheresis, immunadszorpció és fotopheresis. A jelenleg nemzetközileg elfogadott indikációs listát az 1. táblázat mutatja be.

A magyarországi apheresiskezelések adatait legutóbb Jákó és mtsa [2] foglalták össze, akik a 2001 és 2004 között végzett plasmacsere- és cytaapheresiskezéseket elemezték, majd 2012-ben a 2001 és 2010 közötti időszak plasmapheresiseinek teljes összefoglalója jelent meg [3]. Domján és mtsai [4] 2012-ben összefoglalták a felnőttkori indikációkat, valamint Túri és mtsai a gyermekkori kezelési lehetőségeket [5]. Réti Marienn a thromboticus thrombocytopeniás purpura és a haemolyticus uraemiás szindróma kapcsán készített összefoglalót [6], munkacsoportunk pedig a debreceni III. sz. Belklinika 30 éves apheresistevékenységét foglalta össze [7]. Tekintettel az indikációk változására és az új típusú kezelések bevezetésére, indokoltnak tűnik, hogy újra áttekintsük a magyarországi helyzetet; ehhez a 2013 és 2017 közötti hazai apheresiskezelések adatait dolgoztam fel, melyeket a NEAK Speciális Finanszírozási Főosztálya bocsátott rendelkezésemre.

A 2013 és 2017 közötti időszak magyarországi apheresistevékenységének áttekintése

Nézzük először, hogyan épül fel a magyarországi apheresisellátás szerkezete. Magyarországon jelenleg 23 centrumban végeznek plasmapheresis-kezelést, valamint

3 centrumban photopheresiskezelést (Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet; Debreceni Egyetem, Klinikai Központ; Semelweis Egyetem, Budapest). A kezelési számokat, illetve új centrumok kialakítását az Országos Terápiás Aferezis Bizottság koordinálja szakmailag, és a NEAK Speciális Finanszírozási Főosztályával szorosan együttműködve biztosítják azt a szakmai és finanszírozási feltételrendszert, amelyben a Magyarországon szükségessé váló apheresiskezelések ez idáig hiánytalanul elvégezhetők voltak. Külön ki kell emelni a HAEMOBIL Kft. szerepét, amely mozgó apheresisközpontként végez kezeléseket azon kórházakban, ahol nem működik terápiás apheresisközpont. Látható, hogy drága beavatkozásról van szó, mely egyedi finanszírozási csoportba tartozik. A jelenlegi NEAK által biztosított finanszírozási összeg plasmapheresis esetén 236 500 Ft/kezelés, míg photopheresis esetében 341 000 Ft/kezelés. A 2017. finanszírozási évet figyelembe véve összességében 5762 kezelést végeztünk, ami 1 466 300 000 Ft összköltséget jelent. A részletes adatokat a 2. táblázatban tüntettük fel.

A centrumok kezelési számából látható, hogy eltérő nagyságrendű kezelések történnek, és bizonyos specializálódó tendenciák is vannak. A szakmai törekvés az, hogy amennyiben új centrum nyílik, az alkalmas legyen a területileg illetékes sürgősségi apheresisellátásra.

A következőkben az ezen centrumok által végzett és a NEAK felé eseti finanszírozott adatlapon eljuttatott diagnózisokkal foglalkozunk a 2013 és 2017 közötti időszakot áttekintve. A 3. táblázatban látható, hogy ebben a periódusban a kezelési számok fluktuáltak, és összességében kb. 300 kezelés szám-növekedést tapasztaltunk (5488–5859–5766–5577–5762).

Ha a fenti diagnózisokat elemezzük az 5 éves periódusban történő változások alapján, akkor az alábbi megállapítások tehetők.

A Guillain-Barré-szindróma éves kezelési száma stabilnak mondható. Az említett öt évben 748–775–696–660–720 eset. Ezzel szemben a CIDP folyamatos emelkedést mutat (302–387–399–425–561), ami 85%-os ötéves növekedést jelent. Az adott öt évet tekintve érdekes, hogy a myasthenia gravis és a Guillain-Barré-szindróma miatti kezelések éves fluktuációja nagyon hasonló; a myasthenia gravis miatt kezelt betegek száma évenkénti bontásban: 718–704–636–559–656 (1. ábra).

A TTP + HUS kezelési száma folyamatosan csökkent. A 2014-es 580 kezelés 2015-ben 500-ra, majd 2016-ban 420-ra, végül 2017-ben már 400 alá, 388-ra csökkent.

Az ANCA-asszociált és egyéb vasculitisek, mint a polyarteritis nodosa, illetve a cryoglobulinaemiás vasculitisek miatt végzett kezelési számok magasak: 2013-tól 2016-ig meghaladták az évi 300-at.

Az apheresiskeretből egyre nagyobb hányad kerül felhasználásra a transzplantációval kapcsolatos indikációk elvégzésére. Ez plasmapheresisre és photopheresisre egyaránt igaz. A csontvelő-transzplantációt követő

1. táblázat | Az apheresisek indikációi és az indikációk erőssége a jelenlegi nemzetközi ajánlások alapján

Plasmapheresis		
Kategória	Betegségek	Indikációk
I. Első vonalbeli ajánlás	Guillain–Barré-szindróma	Primer terápia
	Akut májelégtelenség (nagy volumenű plasmapheresis)	
	ANCA-asszociált rapidan progrediáló glomerulonephritis	Dialízisdependens
		Diffúz alveolaris haemorrhagia
	Antiglomerularis basalis membrán betegség (Goodpasture-szindróma)	Diffúz alveolaris haemorrhagia
		Dialízisindependens
	Krónikus inflammatoricus demyelinisatiós polyradiculoneuropathia	
	Monoclonalis gammopathia hiperviszkozitással	Tüneti kezelés
		Rituximabprofilaxis
	Májtranszplantáció	Deszenzitizáció, AB0-inkompatibilitás
	Myasthenia gravis	Középsúlyos
		Thymectomiát megelőzően
	N-metil-D-aszpartát-receptor-ellenes antitest közvetítette encephalitis	
	Paraproteinaemiás demyelinisatiós neuropathia/krónikus, szerzett demyelinisatiós polyneuropathia	IgG/IgA
		IgM
	Natalizumabasszociált progresszív multifocalis leukoencephalopathia	
	Vesetranszplantáció, AB0-kompatibilis	Antitest mediálta rejekció
		Deszenzitizáció
	Vesetranszplantáció, AB0-inkompatibilis	Deszenzitizáció
	Thromboticus microangiopathia, komplementmediált	H-faktor-autoantitestek
II. Második vonalbeli ajánlás	Thromboticus microangiopathia, gyógyszerrel összefüggő	Tiklopidin
	Thromboticus thrombocytopeniás purpura	
	Wilson-kór	Fulmináns
	Akut disszeminált encephalomyelitis	Szteroidrefrakter
	Autoimmun haemoliticus anaemia; WAHA; hidegagglutinin-betegség	Súlyos hidegagglutinin-betegség
	Szívtranszplantáció	Deszenzitizáció
	Katasztrofális antifoszfolipidszindróma	
	Cryoglobulinaemia	Tünetekkel/súlyos
	Familiaris hypercholesterinaemia	Homozigóta, heterozigóta
	Hashimoto-encephalopathia: autoimmun thyroiditiszel összefüggő, szteroidra reagáló encephalopathia	
	Lambert–Eaton-szindróma	
	Multiplex sclerosis	Akut központi idegrendszeri inflammatoricus demyelinisatio
	Myeloma okozta neuropathia	
	Neuromyelitis optica spektrumbetegségek	Akut
	Gombamérgeзések	
	Gyermekgyógyászati autoimmun neuropszichiátriai rendellenességek <i>Streptococcus</i> -fertőzéssel összefüggésben	Exacerbatio
	Refsum-kór	
	Vesetranszplantáció, AB0-inkompatibilis	Antitest mediálta rejekció
	Szisztémás lupus erythematosus	Súlyos
	Polyarteritis nodosa	HBV-asszociált

1. táblázat folyt.

Plasmapheresis		
Kategória	Betegségek	Indikációk
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Guillain-Barré-szindróma	IVIG után
	Akut májelégtelenség	
	ANCA-asszociált rapidan progrediáló glomerulonephritis	Dialízisdependens
	Antiglomerularis basalis membrán betegség (Goodpasture-szindróma)	Dialízisdependens, diffúz alveolaris haemorrhagia nélkül
	Aplasticus anaemia, tiszta vörösvértest-aplasia	
	Atopiás dermatitis	
	Autoimmun haemoliticus anaemia; WAHA	Súlyos meleg AHA
	Égési sokk	
	Cardialis neonatalis lupus	
	Szívtranszplantáció	Antitest mediálta rejekció
	Krónikus focalis encephalitis	
	Koagulációsfaktor-inhibitorok	Autoantitest
	Dilatatív cardiomyopathia, idiopathiás	NYHA II–IV.
	Erythropoeticus porphyria	
	HELLP-szindróma	Post partum
	Haemopoeticusőssejt-transzplantáció, HLA-deszenzitizáció	
	Haemophagocytás lymphohistiocytosis; haemophagocytaszindróma; makrofágaktivációs szindróma	
	Henoch-Schönlein-purpura	Súlyosbodó, súlyos extrarenalis társuló tünet
	Heparinindukált thrombocytopenia és thrombosis	Cardiopulmonalis bypass előtt
	Hypertriglyceridaemiás pancreatitis	
	Immunthrombocytopenia	Terápiarezisztens
	IgA-nephropathia	Súlyosbodó
		Krónikus progresszív
	Májtranszplantáció	Deszenzitizáció, AB0-inkompatibilis
		Antitest mediálta rejekció
	Tüdőtranszplantáció	Antitest mediálta rejekció
		Deszenzitizáció
	Multiplex sclerosis	Krónikus progresszív
	Nephrogen szisztémás fibrosis	
	Neuromyelitis optica spektrumbetegségek	Fenntartó kezelés
	Mérgezés, gyógyszer-túladagolás	
	Paraneoplasias neurológiai betegségek	
	Paraproteinaemiás demyelinisatiós neuropathia/krónikus, szerzett demyelinisatiós polyneuropathia	Antimyelinasszociált glikoprotein okozta neuropathia
		Multiplex myeloma
	Sydenham-chorea	Súlyos
	Pemphigus vulgaris	Súlyos
	Poszttranszfúziós purpura	
	Hepatobiliaris betegségek okozta viszketés	Terápiarezisztens
	Vörösvértest-alloimmunizáció terhességben	Intrauterin transzfúzió előtt
	Vesetranszplantáció, AB0-kompatibilis	Deszenzitizáció
	Szisztémás sclerosis	
	Szepszis többszervi elégtelenséggel	

1. táblázat folyt.

Plasmapheresis		
Kategória	Betegségek	Indikációk
	Stiff-person-szindróma	
	Hirtelen sensorineuralis hallásvesztés	
	Thromboticus microangiopathia, koagulációmédiált	THBD-mutáció
	Thromboticus microangiopathia, komplementmédiált	Komplementfaktor-génmutációk
		MCP-mutációk
	Thromboticus microangiopathia, gyógyszerrel összefüggő	Klopidogréll
		Kalcineurininhibitorok
	Thromboticus microangiopathia, haemopoeticusőssejt-transzplantációval összefüggő	
	Thromboticus microangiopathia, Shiga-toxin-médiált	Súlyos neurológiai tünetek
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Thyreotoxicus krízis	
IV. Hatástalannak vagy károsnak ítélt eljárás	Toxicus epidermalis necrolysis	Refrakter esetek
	Behçet-kór	
	Szisztémás amyloidosis	
	Koagulációsfaktor-inhibitorok	Alloantitest
	Dermatomyositis/polymyositis	
	HELLP-szindróma	Ante partum
	Paraproteinaemiás demyelinisatiós neuropathia/krónikus szerzett demyelinisatiós polyneuropathia	Multifocalis motoros neuropathia
	Psoriasis	
	Szisztémás lupus erythematosus	Nephritis
	Thromboticus microangiopathia, gyógyszerrel összefüggő	Gemcitabin
		Kinin
	Idiopathiás polyarteritis nodosa	
Cytapheresisek		
Kategóriák	Betegség	Indikációk
Erythrocytapheresis		
I. Első vonalbeli ajánlás	Hereditær haemochromatosis	
	Polycythaemia vera	
	Sarlósejtes betegség, akut	Akut stroke
	Sarlósejtes betegség, krónikus	Stroke-profilaxis
		Vastúlادagolásban prevenció
II. Második vonalbeli ajánlás	Babesiosis	Súlyos
	Sarlósejtes betegség, akut	Súlyos akut mellkas-szindróma
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Erythropoeticus porphyria, májbetegség	
	Haemopoeticusőssejt-transzplantáció, ABO-inkompatibilis	Minor haemopoeticus őssejt, apheresis
	Malária	Súlyos
	Erythrocytosis	Szekunder

1. táblázat folyt.

Cytapheresisek		
Kategóriák	Betegség	Indikációk
	Vörösvértest-expozíciót követő RhD-alloimmunizáció-prevenció	RhD(+)-vörösvértest-expozíció
	Sarlósejtes betegség, akut	Priapismus
		Multiorgan failure
		Lép/máj sequestratio; intrahepaticus cholestasis
	Sarlósejtes betegség, krónikus	Rekurrens vasoocclusiv fájdalom krízis
		Preoperatív előkészítés
		Terhesség
Leukocytapheresis		
II. Második vonalbeli ajánlás	Hyperleukocytosis	Szimptomatikus
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Hyperleukocytosis	Profilaktikus vagy szekunder
Lymphocytapheresis		
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Psoriasis	
Adsorptív cytapheresis		
II. Második vonalbeli ajánlás	Colitis ulcerosa	
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Colitis ulcerosa	
	Chron-betegség	
	Psoriasis	Disszeminált pusztulásforma
Thrombocytapheresis		
II. Második vonalbeli ajánlás	Thrombocytosis	Szimptomatikus
IV. Hatástalannak vagy károsnak ítélt eljárás	Thrombocytosis	Profilaktikus vagy szekunder
Adszorpciós granulocytapheresis		
II. Második vonalbeli ajánlás	Vasculitis	Behçet-betegség
Szelektív apheresisek		
Kategória	Betegség	Indikáció
β ₂ -mikroglobulin-oszlop		
II. Második vonalbeli ajánlás	Szisztémás amyloidosis	
Immunadszorpció		
I. Első vonalbeli ajánlás	Vesetranszplantáció, AB0-kompatibilis	Antitest mediálta rejekció
		Deszenzitizáció
	Vesetranszplantáció, AB0-inkompatibilis	Deszenzitizáció
II. Második vonalbeli ajánlás	Cryoglobulinaemia	Súlyos
	Dilatatív cardiomyopathia, idiopathiás	NYHA II–IV.
	Vesetranszplantáció, AB0-inkompatibilis	Antitest mediálta rejekció
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Atopiás dermatitis	
	Koagulációsfaktor-inhibitorok	Alloantitest
		Autoantitest
	Immunthrombocytaemia	Refrakter
	Paraneoplasziás neurológiai betegségek	
	Paraproteinaemiás demyelinisációs neuropathia/krónikus szerzett demyelinisációs polyneuropathia	IgG
		IgA
IgM		

1. táblázat folyt.

Szelektív apheresisek		
Kategória	Betegség	Indikáció
	Pemphigus vulgaris	Súlyos
	Vesetranszplantáció, AB0-kompatibilis	Deszenzitizáció
	Thromboticus microangiopathia, Shiga-toxin-mediált	Súlyos neurológiai tünetek
IV. Hatástalannak vagy károsnak ítélt eljárás	Vesetranszplantáció, AB0-inkompatibilis	A ₂ /A ₂ B B-be
Rheopheresis		
I. Első vonalbeli ajánlás	Időskori száraz maculadegeneratio	
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Hirtelen sensorineuralis hallásvesztés	
LDL-apheresis		
I. Első vonalbeli ajánlás	Familiaris hypercholesterinaemia	Homozigóta
II. Második vonalbeli ajánlás	Familiaris hypercholesterinaemia	Heterozigóta
	Lipoprotein(a) hyperlipoproteinaemia	
	Perifériás érbetegségek	
	Refsum-betegség	
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Focalis segmentalis glomerulosclerosis	Szteroidrezisztencia natív vesében
	Hirtelen sensorineuralis hallásvesztés	
Photopheresis		
Kategória	Betegség	Indikáció
I. Első vonalbeli ajánlás	Cutan T-sejtes lymphoma, mycosis fungoides, Sézary-szindróma	Erythrodermás
II. Második vonalbeli ajánlás	Szívtranszplantáció	Celluláris/rekurrens rejekció
		Rejekcióprofilaxis
	GVHD	Akut és krónikus bőrérzékenység
	Tüdőtranszplantáció	Bronchiolitis obliterans
III. Egyéni megítélés alapján végzett kezelés	Atopiás dermatitis	
	Cutan T-sejtes lymphoma, mycosis fungoides, Sézary-szindróma	Nem erythrodermás
	Gyulladásos bélbetegségek	Chron-betegség
	Nephrogen szisztémás fibrosis	
	Pemphigus vulgaris	Súlyos
	Psoriasis	
	Scleroderma	
IV. Hatástalannak vagy károsnak ítélt eljárás	Dermatomyositis/polymyositis	

AHA = Amerikai Szív Egyesület; GVHD = graft versus host betegség; HELLP-szindróma = vörösvértestek szétesésével, emelkedett májenzim-szinttel és alacsony vérlemezkeszinttel járó szindróma; HBV = hepatitis B-vírus; HLA = humán leukocytaantigén; IgA = immunglobulin A; IgG = immunglobulin G; IgM = immunglobulin M; IVIG = intravénás immunglobulin; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; MCP = membránko-faktor protein; NYHA = New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság; RhD = RhD antigén; THBD = thrombomodulin

GVHD miatti photopheresisek száma az adott öt évben 601–640–619–525–295 volt, ami nagyságrendben a Guillain-Barré-szindróma és a myasthenia gravis plas-mapheresisszámait közelítette. Emellett jelentős kezelési számok vannak vese-, szív- és tüdőtranszplantátum-kilö-ködés esetén photo- és plasmapheresisben, valamint a

hematológiai indikációjú transzplantációk miatt végzett perifériás sejtgűjtésben. Az adott öt évben összesen 4015 ilyen kezelés történt hazánkban.

A szisztémás autoimmun betegségek közül messze a leggyakoribb volt a szisztémás sclerosis miatt végzett photopheresisek száma, amely nagyjából azonos éven-

2. táblázat | A magyarországi apheresiscentrumok és az általuk elvégzett kezelések száma

Intézménynév	Kezelésszám
Bács-Kiskun Megyei Kórház	51
Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház	108
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház	96
Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet	659
Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet	335
Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak	23
Szent Imre Kórház	96
Uzsoki Utcai Kórház	60
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ	708
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ	677
Semmelweis Egyetem, Budapest	540
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ	240
Országos Véréllátó Szolgálat	188
HAEMOBIL Kft.	606
Gyermek Műve Alapítvány	1
Fresenius Medical Care	108
Fresenius Medical Care, Heves	48
Szent Margit Kórház	36
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház	180
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház	14
<i>Photopheresis</i>	
Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet	540
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ	210
Semmelweis Egyetem, Budapest	239

kénti gyakorisággal 250 és 300 között volt. Gyakorisági sorrendben a második a szisztémás autoimmun kórképek közül a szisztémás lupus erythematosus, 120–69–97–152–113 éves plasmapheresis-kezelési számmal.

A vesebetegségek miatt végzett kezelések közül a gyors progressziójú nephritiszindróma a leggyakoribb, az évente kezelt betegek száma meghaladja a 100-at.

A Devic-szindróma egy viszonylag új diagnózisforma, melyben Magyarországon elfogadásra került az apheresis-terápia. Az adott öt évben a kezelések száma kisebb fluktuációtól eltekintve lényeges változást nem mutat (átlagosan kb. évi 200 kezelés).

A májelégtelenség miatti kezelések száma kiugróan magas volt 2013-ban, 58 kezelés, amely lecsökkent 23-ra a következő évben. Ebben szerepet játszhat, hogy időközben bevezetésre került a májpótló kezelés (Prometheus), bár a centrumok aktivitása a kezelést illetően jelentős eltéréseket mutat.

1. ábra | A myasthenia gravis és a Guillain-Barré-szindróma miatti kezelések éves fluktuációja

GB sz. = Guillain-Barré-szindróma; MG = myasthenia gravis

A HELLP-szindróma miatt, a terhesség megszakítását követően végzett kezelések száma nem túl magas, de folyamatosan meglévő indikációt képez.

A gombamérgezés miatti kezelési számok a korábbi időszakhoz képest, figyelembe véve az időszak utolsó 3 évének adatait, megnyugtatóan alacsonyak. A gyógyszer-mérgezés miatt végzett kezelések száma is relatíve alacsony, összesen 41 kezelés történt 5 év alatt, melynek több mint fele kalciumcsatorna-blokkolók által okozott mérgezés volt.

A vizsgált ötéves periódusra esett a szelektív apheresis-technikák bevezetése Magyarországon.

Familiaris hypercholesterinaemiában alkalmazott szelektív LDL-apheresis (DALI) indult el a Debreceni Egyetemen, növekvő esetszámmal végezve a kezeléseket [8]. Magyarországon LDL-apheresis a Szent Imre Kórházban történt elsőként, ahol a mai napig kezelnek két homozigóta familiaris hypercholesterinaemiás beteget HELP-rendszerrel (heparin-induced extracorporeal lipoprotein precipitation) [9]. A 2013 és 2017 közötti periódusban hypercholesterinaemia esetében 141%-os növekedés tapasztalható.

Bevezetésre került a MONET-rendszerű rheopheresis-kaskád extracorporealis eljárás, mely előzetes plazmaszeparálást követően MONET-filter segítségével távolítja el a legfontosabb, hiperviszkozitáért felelős plazma-faktorokat, azaz a fibrinogént, a trigliceridet, az alfa₂-makroglobulint, az IgM immunglobulinokat, továbbá az LDL-koleszterin és a von Willebrand-faktor szintje is csökken; időskori száraz maculadegenerációban (AMD), valamint hiperviszkozitással járó diabetesesláb-szindrómában került alkalmazásra [10]. További szelektív eljárásként immunabszorpciós kezelések is történtek a Debreceni Egyetem nefrológiai, valamint angiológiai tanszékén vesetranszplantáció utáni rejekeziós krízisben, valamint igazolható myocardiumellenesantitest-pozitív dilatatív cardiomyopathiában [11]. Ezen kezdeti sikerek után elindult az eljárás befogadtatása a NEAK támogatási rendszerébe.

3. táblázat | A kezelések száma diagnózisok szerint évenkénti lebontásban

Eljárás-név	Finanszírozási év				
	2013	2014	2015	2016	2017
Septicaemia	11	22	15	24	23
Hodgkin-kór				1	9
Non-Hodgkin-lymphoma	5	3	2	5	4
Mycosis fungoides			13	26	18
Sézary-kór	211	236	221	239	198
Waldenström-macroglobulinaemia	20	19	16	12	22
Myeloma multiplex	86	69	93	96	75
Leukaemiák	90	104	112	86	74
Myelodysplasiás szindróma, k.m.n.	5				2
Idült myeloproliferatív betegség	3	2	1	2	3
Monoclonalis gammopathia	18	5	5	10	2
Essentialis (haemorrhagiás) thrombocythaemia	8	2	1	6	8
Egyéb autoimmun haemolyticus anaemiák	17	30	9	18	11
Haemolyticus uraemiás szindróma	134	136	112	72	68
Idiopathiás thrombocytopeniás purpura					15
Essentialis thrombocytosis	11	17	12	17	15
Cryoglobulinaemia	106	123	111	138	111
Thyreotoxicus krízis	3	7	5	5	13
Tiszta hypercholesterinaemia	65	93	124	125	157
Tiszta hypertriglyceridaemia	31	33	24	41	46
Kevert hyperlipidaemia	31	42	33	42	39
Encephalitis, myelitis és encephalomyelitis	33	84	100	41	22
Egyéb meghatározott, extrapyramidalis és mozgási rendellenességek	6	11	8	3	14
Sclerosis multiplex	39	27	45	35	20
A látóideg velőhüvely-gyulladás (neuromyelitis optica Devic)	189	241	160	192	184
Egyéb meghatározott heveny disszeminált demyelinisatio	113	58	118	93	75
Akut myelitis transversa a központi idegrendszer demyelinisációs betegségében		12	17	17	4
Guillain-Barré-szindróma	748	775	696	660	720
Polyneuropathiák	301	391	397	425	560
Myasthenia gravis	718	704	636	559	656
Myopathia k.m.n.			3		
Eaton-Lambert-szindróma		7			
Sárgafolt és hátsópólus-sorvadás		5	2	4	
Heveny és szubakut májelégtelenség	56	23	35	19	18
Heveny hasnyálmirigy-gyulladás	24	33	38	34	25
Pemphigus vulgaris	31	16	8	10	30
Toxicus epidermalis necrolysis (Lyell)		7	2		
Rheumatoid arthritis más szervek és szervrendszerek érintettségével	9	4		11	6
Polyarteritis nodosa	11	24	22	36	47
Túlérzékenységi angiitisek	337	321	358	301	360
Thromboticus microangiopathia	283	444	388	352	321
Wegener-féle granulomatosis	61	153	130	127	72
Nekrotizáló vasculopathia, k.m.n.		12	5	14	15
Szisztémás lupus erythematosus	120	69	97	152	113

3. táblázat folyt.

Eljárás-név	Finanszírozási év				
	2013	2014	2015	2016	2017
Polymyositis/dermatomyositis	16	3		6	6
Antifoszfolipidszindróma, primer	14	21	3	22	49
Akut nephritisszindróma, focalis segmentalis glomerularis laesióval	68	26	21	29	35
Gyors progressziójú nephritisszindróma	91	46	88	86	138
Súlyos praeeclampsia	37	22	24	22	18
Abnormális plasmaviszkozitás	11	9	10	2	14
Haemoglobinuria	11	7	1		5
Gyógyszermérgezések	4	6	13	8	10
Gombák által okozott mérgezések	18	9			2
Vesetranszplantátum-elégtelenség vagy -kilökődés	32	61	74	84	68
Szívtranszplantátum-elégtelenség vagy -kilökődés	26	101	105	65	105
Szív-tüdő transzplantátum elégtelenség vagy kilökődés	2		7		46
Csontvelő-transzplantációt követő krónikus GVHD	17				
Csontvelő-transzplantációt követő krónikus GVHD III–IV. stádium	584	640	619	525	295
Egyéb transzplantátum-elégtelenség vagy -kilökődés	84	69	125	79	122
Donor: csontvelő	535	469	489	594	669
	5488	5859	5766	5577	5762

GVHD = graft versus host betegség

A photopheresis-kezelés bevezetése igen nagy előrelépést jelentett a magyarországi photopheresis igénylő betegek ellátásában. A korábban Bécsben végzett kezeléseket átvételre kerültek, és először két magyarországi centrumban, a Szent László Kórházban és a Debreceni Egyetemen került bevezetésre egy egylépéses (online) photopheresis-rendszer, melyhez a Semmelweis Egyetem csatlakozott egy újonnan bevezetett kétlépéses (offline) rendszerrel. 2018-ban a Debreceni Egyetem is áttért a kétlépéses offline rendszerre. Az előzőekben részletezett kezelési számok mutatják, hogy a photopheresis-kezeléseknek egyre nagyobb szerepük van a klasszikus indikációk mellett (Sézary-szindróma, GVHD) a transzplantációs rejekciók kezelésében.

Jelenleg szintén nem finanszírozott még Magyarországon a CytoSorb-kezelés, amely alkalmas proinflammatoricus citokinek eltávolítására. A kezelés különösen alkalmas a citokinviárral járó állapotok kontrollálására, Magyarországon döntően a szepszis kezelésében szereztünk vele kedvező tapasztalatokat. A NEAK általi befogadása szintén folyamatban van.

Megbeszélés

A magyarországi apheresiskezelések szakmai és finanszírozási kontrollja folyamatos feladat. Az évek során az indikációs területek változnak, új indikációk jelennek meg, illetve bizonyos esetekben kiszorúlnak a terápiás arsenálból. Ezért indokolt, hogy időről időre kerüljön áttekin-

tésre a magyarországi centrumok működése, az egyes indikációk számának elemzése, a változások követése. Jákó 2012-ben közzétett összefoglaló tanulmánya után indokoltnak tűnt, hogy újra áttekintsük a magyarországi apheresistevékenységet. Az általa elemzett 10 év (2001–2010) átlagos kezelési száma 3662 apheresis/év volt, amely kezelési szám az általam elemzett 5 évben (2013–2017) átlagosan 5690 apheresis/év számra emelkedett. A Terápiás Aferezis Bizottság és a NEAK konzultatív együttműködésének köszönhetően évek óta kiegyensúlyozottan biztosítják a magyarországi apheresisigényeket ebben az emelkedő számban is. A centrumok stabil működését egy HAEMOBIL mozgó apheresishálózat egészíti ki, biztosítva ezzel Magyarország teljes lefedettségét.

Mindazonáltal a jelenleg értékelt ötéves periódusban az apheresiskeretet feszítő tényezők jelentek meg. Első helyen kell említeni az új indikációk megjelenését, melyekben Magyarország nem maradhat el a nemzetközi trendektől. Erre jó példa a Devic-szindróma mint új indikáció bevezetése, valamint a központi idegrendszert érintő demyelinisációs indikációk elterjedése. Itt kell megemlíteni a krónikus inflammatoricus demyelinisációs polyneuropathia (CIDP) javuló diagnosztikus lehetőségeinek kezelési számot növelő hatását.

Az is egyértelműen kitűnik, hogy a rendelkezésre álló keretet egyre inkább feszítik a transzplantációval összefüggő plasmapheresis-, valamint a növekvő photopheresis-igények. Láthatjuk, hogy a GVHD mellett emelkedő számban történnek kezelések vese-, szív- és tüdőtransz-

plantációs rejekciók miatt. A probléma megoldása érdekében indokolt minél hamarabbi egyeztetés az érintett társszakmákkal és a NEAK illetékeseivel.

Fontos szakmai megfontolás, hogy a magyarországi terápiás gyakorlat nem maradhat el a nemzetközi trendektől, és ez napjainkban az új szelektív technikák bevezetését és finanszírozásának megoldását jelentheti.

A jelenlegi hazai terápiás gyakorlatunkat áttekintve általánosan elmondható, hogy legnagyobb arányban neurológiai indikációval végzünk apheresiseket. *Komoly és mtsai* felhívták a figyelmet arra, hogy a myasthenia gravis erőteljes kombinált immunosuppresszív terápiájának bevezetése csökkenti a myastheniás krízisek kialakulásának számát, és ez potenciálisan a krízis miatt végzett kezelések csökkenéséhez vezethet [12]. Érdekes összefüggés, hogy az elmúlt öt évben a Guillain-Barré-szindróma és a myasthenia gravis kezelési frekvenciája hasonló hullámzást mutat. A korábbi időszakokhoz képest a krónikus inflammatoricus demyelinisations polyneuropathia (CIDP) emelkedését észlelhetjük. Neurológus kollégák szerint ennek magyarázata a diagnosztikus fejlődésben áll. A neuromyelitis optica, a Devic-szindróma bekerülése a magyarországi finanszírozott rendszerbe igazolta jogosságát. Szintén indokolt a kezelés szteroid-refrakter akut disszeminált encephalomyelitisben.

A szisztémás autoimmun betegségeket tekintve letisztulási folyamat zajlott le. Szisztémás lupus erythematosusban az ajánlások a súlyos esetekre javasolják az apheresisterápiát, magára a lupus nephritis kezelésére nem. Sclerodermában a korábbi időszakokkal ellentétben már nem végzünk plasmapheresis-kezeléseket, viszont jelentősége lett a photopheresistnek. Rheumatoid arthritisben, Sjögren-szindrómában vagy például polymyositisben magának az alapbetegségnek a kezelésére nem indokolt az apheresis alkalmazása, de például társuló vasculitis jelentkezése esetén igen. Azonnali apheresiskezelés indokolt az antifoszfolipidszindróma katasztrofális formáiban.

Több évtizedes intenzív terápiás tapasztalata alapján *Pénzes* ismételten felhívja a figyelmet a HELLP-szindróma időben elkezdett apheresiskezelésének fontosságára [13].

A szisztémás vasculitisek egy markáns csoportját képezik az apheresisterápiának. Ebben a csoportban döntő lett az ANCA-asszociáció, első vonalban a dialízisdependens állapotokban és diffúz alveolaris haemorrhagiával. Egyéni megítélés alapján végezhetünk kezeléseket a dialízisdependens állapotokban. Goodpasture-szindrómában első vonalbeli az apheresisajánlás a dialízisdependens állapotokban, valamint a diffúz alveolaris haemorrhagia eseteiben. Ezzel szemben csak egyéni megítélés alapján végzünk kezeléseket dialízisdependens állapotokban, diffúz alveolaris haemorrhagia nélkül. Polyarteritis nodosa esetén csak HBV-asszociált esetben

van helye az apheresiskezelésnek, idiopathiás polyarteritis nodosában nem javasolható.

A microangiopathiás haemolysisek kezelési indikációjában döntő lett az ADAMTS13, illetve a H-faktor-ellenes autoantitestek kimutathatósági lehetősége. Összegezve a thromboticus microangiopathiára vonatkozó indikációkat, első vonalban van a thrombocytopeniás thromboticus purpura, a H-faktor-ellenes autoantitestes esetek, valamint a tiklopidinasszociált formák. A komplementfaktor-génmutációs esetek, a klopidoagregáció- és kalcineurininhibitor-asszociált esetek, valamint a Shiga-toxin-mediált folyamatok kezelése egyéni megítélés alapján történik.

A fulmináns májelégtelenségek miatti kezeléseket befolyásolja, hogy időközben Magyarországon finanszírozásra került a Prometheus májprotólo kezelés is. Ezen extracorporalis kezeléseknél alapvető a transzplantációig történő bridge-terápia, de természetesen vannak transzplantációt végül nem igénylő gyógyult esetek is.

Ami a photopheresist illeti, látványos fejlődést láthatunk ma Magyarországon. A klasszikus indikáción túl, mint például a Sézary-szindróma, egyre szélesebb körben alkalmazzuk a transzplantációval kapcsolatos immunológiai problémák megoldásában. Ezek az indikációk jelentős keretfeszítő tényezőként jelennek meg napjainkban.

A transzplantációs lehetőségeket áttekintve megállapítható, hogy AB0-kompatibilis vesetranszplantáció esetén, amennyiben antitestmediált rejekció következik be, a plasmacere és az immunadszorpció az első vonalbeli kezelés. Májtranszplantációban a plasmacere AB0-inkompatibilitás esetén az elsődlegesen választandó deszenzitizációs terápia. Tüdőtranszplantációban, bronchiolitis obliterans jelentkezésekor photopheresist kell alkalmazni, míg ellenanyag mediálta rejekciókor egyéni megítélés alapján plasmacserét. Szívtranszplantációt követő celluláris vagy ismételt rejekció előfordulásakor photopheresis-kezelés indokolt, deszenzitizációs célból pedig plasmacere alkalmazható.

A vizsgált öt évet áttekintve fejlődés tapasztalható a szelektív modalitások magyarországi bevezetésében is. Az LDL-apheresist követően bevezetésre került a rheopheresiskezelés is: ez a haemorheológiai viszonyokat megjavítva olyan mikrocirkulációs javulást eredményez, mely első vonalbeli kezeléssé tette a vaksággal fenyegető időskori száraz maculadegeneratio terápiájában. Kedvező tapasztalatok vannak a diabeteses láb mikrocirkulációs szövődményeinek kezelésében is. Fokozatosan bővül a hazai klinikai tapasztalat a CytoSorb-kezelés alkalmazásával.

A nemzetközi gyakorlathoz képest elmaradás mutatkozik az immunadszorpció vonatkozásában. Ma már egyértelmű az immunadszorpció terápiás hatása a myocardiumellenes antitesttel rendelkező idiopathiás dilatív cardiomyopathiás betegekben, cryoglobulinaemiában

ban, illetve a vese humoralis rejeckiójában. Hazánkban már pozitív klinikai tapasztalatokkal rendelkezünk, ennek köszönhetően folyamatban van a Terápiás Aferezis Bizottság és a NEAK együttműködésében a finanszírozási háttér kialakítása.

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

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

Az anyag összeállításában köszönet illeti a Terápiás Aferezis Bizottság tagjait és a NEAK Speciális Finanszírozási Főosztály vezetőjét, *dr. Gerendy Pétert*, a szakmai és finanszírozási statisztikai adatok elemzésében nyújtott segítségükért.

Irodalom

- [1] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apheresis* 2016; 31: 149–162.
- [2] Belák M, Jákó J. National survey of hemapheresis practice in Hungary 2001–2004. *Ther Apher Dial*. 2007; 11: 22–29.
- [3] Jákó J. The past, present and possible future of plasmapheresis in Hungary. [Az aferezis hazai múltja, jelene és lehetséges jövője.] *Focus Med* 2012; 14(2–3): 3–15. [Hungarian]
- [4] Domján G, Gadó K. Adulthood indications of plasmapheresis. [A plazmaferézis felnőttkori indikációi.] *Focus Med* 2012; 14(2–3): 18–24. [Hungarian]
- [5] Túri S, Bereczki Cs, Haszon I, et al. Therapeutical apheresis in childhood. [Terápiás aferezis gyermekkorban.] *Focus Med* 2012; 14(2–3): 25–31. [Hungarian]
- [6] Réti M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome. [A thromboticus thrombocytopeniás purpura és haemolyticus uraemiás szindróma.] *Focus Med* 2012; 14(2–3): 38–46. [Hungarian]
- [7] Soltész P, Bedő Z, Veres K, et al. Plasmapheresis therapy on the 3rd clinic for internal medicine of DEOEC in the last 30 years. [Plazmaferézis terápia a Debreceni Egyetem III. számú Belklinikáján az elmúlt 30 évben.] *Focus Med* 2012; 14(2–3): 32–36. [Hungarian]
- [8] Harangi M, Zsíros N, Balla J, et al. Our experiences with the procedure of the selective low-density lipoprotein apheresis treatment. [Tapasztalataink a szelektív LDL-aferezis kezeléssel.] *Metabolizmus* 2014; 12: 19–23. [Hungarian]
- [9] Kerkovits L, Kiss I, Szamosi T, et al. H.E.L.P. treatment, as a non pharmacological therapy of hypercholesterolaemia – one a half year experience in Hungary. Proceedings of the International Congress on Prevention of Atherosclerosis in Childhood. Budapest, 1997; pp. 42–48.
- [10] Vass M, Diószegi Á, Németh N, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016; 64: 977–987.
- [11] Soltész P, Vass M, Diószegi Á, et al. Immunoabsorption in a patient with dilated cardiomyopathy. The first case in Hungary. [Dilatatív cardiomyopathia immunoabszorpció kezelése. Az első magyarországi eset kapcsán.] *Orv Hetil*. 2018; 159: 526–530. [Hungarian]
- [12] Rózsa C, Mikor A, Kasa K, et al. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 796–800.
- [13] Mezödy M, Diószeghy C, Péntes I. HELLP syndrome, an unusual form of pregnancy toxicosis. [A HELLP-szindróma, mint a terhességi toxikózis egyik nem megszokott formája.] *Orv Hetil*. 1995; 136: 2733–2736. [Hungarian]

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

Az Orvosi Hetilap 2019; 160: 560. oldalán (14. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: *Dr. Bíró László* (Budapest) és *Dr. Janik Leonárd* (Budapest).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.