

Léčebná výměnná plazmaferéza v léčbě autoimunitních nervosvalových onemocnění

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Cílem léčebné výměnné plazmaferézy (LVP) je odstranění patologických látek v plazmě (autoprotílátek, monoklonálních proteinů, toxinů vázaných na plazmatické bílkoviny) nebo odstranění nadměrně zmožených fyziologických součástí plazmy (cytokinů, kininů, složek komplementu aj.). Podle „American Society for Apheresis“ (ASFA) je do nejvyšší indikační kategorie (I.) pro léčbu LVP (tj. léčebná metoda 1. volby, a to buďto samostatně nebo jako alternativa spolu s dalšími léčebnými postupy) z neurologických onemocnění kromě autoimunitních nervosvalových onemocnění zařazen pouze PANDAS („Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with streptococcal infections and Sydenham’s chorea“) a do II. kategorie (léčba 2. volby) akutní diseminovaná encefalomyelitida, roztroušená skleróza, Devicova choroba a vybrané paraneoplastické neurologické syndromy s přítomností autoprotílátek.

Autoimunitní nervosvalová onemocnění představují nejčastější neurologickou indikaci LVP a do I. kategorie (dle ASFA) jsou zařazeny myasthenia gravis (MG), Guillainův-Barréův syndrom (GBS), chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie (CIDP) a paraproteinemické polyneuropatie IgG/IgA; do II. kategorie je zařazen Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) a získaná neuromyotonie.

Klinická doporučení Evropské federace neurologických společností, Americké neurologické asociace i České neurologické společnosti považují LVP za léčbu 1. volby pouze u GBS a MG (jako krátkodobou léčbu zejména u těžkých případů rozvinuté nebo hrozící myasthenické krize k navození remise a v přípravě k tymektomii nebo jiným chirurgickým zákrokům), a to jako alternativu k IVIG, avšak s méně příznivým profilem nežádoucích účinků. U CIDP je LVP doporučována jako léčba 2. volby v případě selhání léčby 1. volby (kortikosteroidy nebo IVIG). U paraproteinemické neuropatie a LEMS neexistuje validní průkaz efektu LVP.

Klíčová slova: plazmaferéza, autoprotílátek, myasthenia gravis, Guillainův-Barréův syndrom.

Therapeutic plasma exchange in the treatment of autoimmune neuromuscular disorders

The aim of therapeutic plasma exchange (TPE) is to remove pathological (autoantibodies, monoclonal proteins, toxins bound to plasma proteins) or increased physiological plasma components (cytokins, kinins). Among neurological diseases, TPE is the accepted first-line therapy (according to American Society for Apheresis [ASFA] – category I) in PANDAS („Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with streptococcal infections and Sydenham’s chorea“), and the second-line therapy (category II) in acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, Devic disease and some paraneoplastic neurological syndromes with autoantibodies.

Autoimmune neuromuscular disorders, however, are the most frequent indications for TPE in neurology: myasthenia gravis (MG), Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and paraproteinaemic polyneuropathy IgG/IgA are classified as category I (acc. to ASFA), and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and acquired neuromyotonia as category II.

Guidelines of the European Federation of Neurology, the American Academy of Neurology and the Czech Neurological Society, however, consider TPE as the first-line therapy in GBS and MG only (as the alternative method to intravenous humane immunoglobulin [IVIG] that has more favourable safety profile), while TPE is recommended as the second-line therapy in CIDP, and the evidence of the TPE effect in paraproteinaemic polyneuropathies and LEMS is lacking.

Key words: plasma exchange, autoantibodies, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome.

Neurol. prax 2011; 12(6): 379–382

Plazmaferéza je léčebný postup, během kterého dochází k oddělení plazmy od buněčných elementů krve a k jejímu následnému odstranění (název byl odvozen od řeckého slova *aphairesis* = odnětí). Kromě léčebné výměnné plazmaferézy (LVP) se používá i plazmaferéza pro dárcovské účely. V klinické praxi byla LVP poprvé použita v 50. letech při léčbě hyperviskózního syndromu u Waldenströmovy makroglobulinémie.

S rozvojem této léčebné metody a jejím použitím u řady onemocnění různých medicínských oborů došlo v 80. letech v USA ke vzniku samostatné společnosti pro aferézu – ASFA (American Society for Apheresis) a v Evropě

k založení Evropské hemaferetické společnosti – ESFH (European Society for Hemapheresis). Tyto odborné společnosti vydávají doporučení na základě analýzy kvality vědeckého důkazu efektu LVP u jednotlivých onemocnění. Poslední doporučení ASFA z r. 2010 (Szczepiorkowski et al., 2010) kategorizuje doporučení použití LVP u celkem 67 onemocnění nebo klinických syndromů.

K nejčastějším indikacím plazmaferézy patří renální, hematologická (trombotická trombocytopenická purpura, komplikace srpkovité anémie), revmatologická (Wegenerova granulomatóza, Goodpastureho syndrom), kožní a metabolická onemocnění, rejekce po transplantaci orgánů

(ledvin, jater, srdce, plic), antifosfolipidový syndrom, Crohnova choroba, kryoglobulinémie, familiární hypercholesterolemie, hyperviskozita u monoklonální gamapatie a řada dalších. Z neurologických onemocnění je LVP doporučována zejména u nervosvalových onemocnění. Z ostatních neurologických diagnóz patří do nejvyšší (I.) indikační kategorie dle ASFA pouze PANDAS („Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with streptococcal infections and Sydenham’s chorea“) a do II. kategorie akutní diseminovaná encefalomyelitida, roztroušená skleróza, Devicova choroba a některé paraneoplastické syndromy provázené výskytem autoprotílátek.

tiláték („stiff-person“ syndrom, paraneoplastická mozečková degenerace, získaná neuromyotonie). Přehled použití LVP u neurologických onemocnění byl publikován v tomto periodiku v r. 2003 (Pták, 2003).

Základní principy a technika provedení LVT

Cílem LVP je odstranění patologických látek v plazmě (autoprotiláték, aloprotiláték, imunokomplexů, monoklonálních proteinů, kryoglobulinů, toxinů vázaných na plazmatické bílkoviny) nebo odstranění nadměrně zmnožených fyziologických součástí plazmy (cytokinů, solubilních adhezních molekul, kininů, složek komplementu aj.). Obvykle jde o látku o vyšší molekulové hmotnosti (> 15000), která má dostatečně dlouhý biologický poločas, aby její odstranění LVP bylo podstatně rychlejší než její eliminace endogenní cestou, případně jde o látku, která je akutně toxická.

K oddělení krevních elementů a krevní plazmy během LVP dochází pomocí separátorů a je založeno na různých technických principech. Nejčastěji se používají přístroje na centrifugačním nebo membránovém principu. Přístroje pracující na principu centrifugace využívají rozdílné specifické hmotnosti plazmy a krevních buněk. Centrifugační metodě se dává přednost pro lepší účinnost a méně technických komplikací. Plazmaferézu je možno provést i filtračním způsobem na dialyzačních přístrojích.

Během plazmaferézy není možné vyměnit veškerou cirkulující plazmu, nýbrž je nutné ponechat v cirkulaci nezbytně nutné množství koagulačních faktorů, imunoglobulinů a jiných součástí plazmy nutných pro udržení homeostázy. Výpočet optimálního množství plazmy určeného k výměně – tzv. plazmatického objemu (V) – lze vypočítat orientačně podle vzorce, který zohledňuje zejména tělesnou hmotnost a hematokrit (HTK): $V = 0,07 \times \text{tělesná hmotnost (kg)} \times (1 - \text{HTK})$. U pacienta vážícího 75 kg a s hematokritem 0,40 bude hodnota V: $0,07 \times 75 \times 0,6 = 3,15$ l. Plazmatický objem tvoří přibližně 62 % skutečného objemu cirkulující plazmy nemocného. Během jedné procedury se provádí výměna 1–1,5 plazmatického objemu. Další zvyšování vyměněného objemu nad 1,5 plazmatického objemu neúměrně prodlužuje trvání procedury a zvyšuje riziko nežádoucích reakcí. Obecně se u autoimunitních onemocnění používá série 3–5 plazmaferéz s výměnou 1–1,5 plazmatického objemu denně, čímž lze dosáhnout poklesu hladiny protiláték v séru na přibližně 20–25 % původní hodnoty. Denní procedura je účinnější, obdenní interval je však pacienti lépe snášen.

U autoimunitních onemocnění jsou hlavním cílem LVP autoprotilátka a imunokomplexy patřící nejčastěji do třídy IgG, která je z větší části v organizmu distribuována extracelulárně (asi z 55 %). Výměnou jednoho plazmatického objemu tak můžeme odstranit maximálně pouze 28 % celkového IgG v organizmu. Eliminace škodlivé substance je kromě přesunu z extracelulárního prostoru limitována i její možnou rychlou resyntézou, a proto je vhodné u autoimunitních onemocnění tuto léčbu ve většině případů kombinovat s imunosupresí.

Náhradu odstraněné plazmy je možné provadět koloidními roztoky (převážně 5 % albuminem, případně čerstvou mraženou plazmou) nebo krystaloidy. Obvykle se doporučuje náhrada kombinací krystaloidů s koloidy, které by měly tvořit 60–80 %, jejich podíl by neměl klesnout pod 50 % (hrozí hypoproteinémie). Použití čerstvé mražené plazmy však zvyšuje riziko některých nežádoucích účinků, zejména alergických reakcí.

Pro zajištění nesrážlivosti krve v mimotělním oběhu je přidáván **roztok citrátu sodného**, který váže ionizovaný kalcium v krvi a zabraňuje tak jeho uplatnění v koagulační kaskádě. Komplex kalcium-citrát je rychle odbouráván v játrech. Je-li používán jako náhradní roztok 5 % albumin, je optimální poměr krve k citrátovému roztoku 12:1. Při použití citrátu sodného je nesrážlivá krev pouze v systému mimotělního oběhu, koagulace pacienta je intaktní.

Komplikace (nežádoucí účinky) LVP

Nežádoucí účinky LVP se objevují v průměru u 7–10 % (udávané rozmezí 3–17 %) pacientů (Mehndiratta et al., 2009), závažné nežádoucí účinky postihují < 1 % pacientů a mortalita je < 0,05 % (Mokrzycki a Kaplan, 1994).

Rizikem použití **citrátu** je možnost vzniku citrátové **hypokalcemie a metabolické alkalózy**, která může vést k projevům hypokalcemické tetanie (parestézie, křeče). Těmto projevům lze zabránit snížením přívodu citrátu, případně profylaktickým kontinuálním podáváním kalcia intravenózně během výkonu. Citrátovou toxicitou může být podmíněna i přechodná **nausea a zvracení**.

Ke kardiopulmonálním **nežádoucím účinkům** LVP patří zejména **arteriální hypotenze** (snížením koloidního tlaku, v rámci alergické reakce nebo sepse), méně častá je **dyspnoe**.

Relativně časté jsou **lokální komplikace v místě venózního vstupu** charakteru lokální infekce, krvácení a vzniku hematomu. Centrální venózní přístup přináší optimální podmínky

pro výměnu dostatečného množství plazmy, na druhé straně zvyšuje riziko komplikací, zejména riziko pneumotoraxu při punkci v oblasti v. subclavia.

Nejčastější **infekční komplikací** je infekce v místě venózního vstupu, vzácně se může rozvinout sepse, pneumonie. Existuje riziko přenosu virových infekcí v případě použití náhrady čerstvou mraženou plazmou (HIV, hepatitida C aj.).

Alergická reakce různé závažnosti od urtiky až po závažnou anafylaktickou reakci hrozí zejména při použití čerstvé mražené plazmy (Basic-Jukic et al., 2005, Bramlage et al., 2009).

Odstranění prokoagulačních součástí plazmy může vést ke **krvácivým komplikacím**.

Kontraindikacemi LVP jsou poruchy hemokoagulace, kardiovaskulární instabilita, aktivní infekce a těhotenství.

Při **imunoadsorpci** se využívá různých typů kolon, které selektivně vychytávají imunoglobuliny nebo jednotlivé protilátky. Nedochází k neselektivnímu odstranění ostatních krevních bílkovin a není nutné tyto bílkoviny substituovat. Jde o odlišné přístroje, než které se používají při VPF, kolony jsou použitelné pro jednoho pacienta opakovaně.

Léčebná výměnná plazmaferéza u autoimunitních nervosvalových onemocnění

Podle „American Society for Apheresis“ (ASFA) lze indikace pro léčebnou výměnnou plazmaferézu rozdělit do čtyř kategorií (Szczepiorkowski et al., 2010). Do I. kategorie lze zařadit onemocnění, u kterých je plazmaferéza doporučována jako léčebná metoda 1. volby, a to buďto samostatně nebo jako alternativa spolu s dalšími léčebnými postupy. Analogicky II. kategorie je tvořena onemocněními, u nichž je TVP doporučována jako léčba 2. volby. Síla doporučení je dále klasifikována na IA (silné doporučení, důkazy vysoké kvality), IB (silné doporučení, důkazy střední kvality) a IC (silné doporučení, důkazy nízké kvality) a 2A, B,C (slabé doporučení, důkazy vysoké, střední a nízké kvality).

Do kategorie I jsou z autoimunitních nervosvalových onemocnění zařazeny následující nemoci (síla doporučení v závorce):

- myasthenia gravis (těžká myastenie 1A, před tymeptomí 1C)
- Guillainův-Barrého syndrom (1A)
- chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie (1B)
- paraproteinemické polyneuropatie IgG/IgA (1B) a IgM (1C)

Do II. kategorie je zařazen Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (2C) a v rámci paraneoplastických neurologických syndromů získaná neuromyotonie (2C).

Závěry klinických doporučení publikovaných Evropskou federací neurologických společností (EFNS), Americkou neurologickou asociací (AAN), metaanalýz publikovaných v rámci Cochranovy knihovny a domácího klinického doporučení se od doporučení ASFA poněkud liší.

Guillainův-Barréův syndrom (GBS)

Všechna publikovaná doporučení a metaanalýzy se shodují v závěru, že LVP je spolu s léčbou intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIg) alternativní léčebnou metodou 1. volby (Raphaël et al., 2002, Hughes et al., 2003, Eloväara et al., 2008, Balogun et al., 2010, Bednařík et al., 2010). Výběr mezi LVP a IVIg je podmíněn dostupností a profilem nežádoucích účinků a komplikací, který je příznivější u IVIg, což tento postup ve většině případů favorizuje oproti LVP.

Určitou roli v našich domácích podmínkách však hraje i aspekt ekonomický: cena 1 g IVIg kolísá kolem 1 200 Kč, což při obvyklé dávce 150 g v rámci jedné kúry znamená náklady jen za samotné léčivo ve výši cca 180 tis. Kč. Cena jedné léčebné kúry VPF (daná náklady na přístrojové vybavení, roztoky + specializovanou pracovní sílu) je ve vyspělých zemích srovnatelná s kúrou IVIg. Americké zdroje uvádějí cenu 5 kúr LVP mezi 5–10 tis. USD. V ČR je relativně nižší s ohledem na nižší cenu pracovní síly, což v řadě zdravotnických zařízení vede u GBS, ale i v dalších indikacích se srovnatelným efektem LVP a IVIg k preferování plazmaferézy.

Efekt LVP u GBS byl spolehlivě prokázán 6 randomizovanými studiemi (Raphaël et al., 2002). Efekt je mohutnější, pokud je léčba zahájena během prvního týdne od vzniku onemocnění, avšak benefit byl prokázán při zahájení léčby do 30 dnů od vzniku. Používá se obvykle výměna 200–250 ml plazmy/kg váhy pacienta během 5 procedur po dobu 7–10 dnů.

Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie

Na rozdíl od doporučení ASFA se většina ostatních doporučení shoduje, že LVP je léčbou 2. volby v případě, že selže léčba 1. volby kortikosteroidy nebo IVIg (Eloväara et al., 2008; EFNS et al., 2005; Hughes et al., 2006; Bednařík et al., 2010). Efekt LVP je krátkodobý a chybí věrohodné důkazy o jejím dlouhodobém efektu (Mehdiratta et al., 2009).

Myasthenia gravis

VPF je doporučována u MG jako krátkodobá léčba zvl. u těžkých případů (rozvinuté nebo hrozící myastenické krize) k navození remise a v přípravě k tymektomii nebo jiným chirurgickým zákrokem. V této indikaci je léčba LVP pravděpodobně stejně účinná jako léčba IVIg u seropozitivní MG s autoprotilátkami proti acetylcholinovým receptorům; u pacientů s anti-MuSK autoprotilátkami je snad dokonce účinnější (Balogun et al., 2010). Prokazatelný průkaz krátkodobého a zejména dlouhodobého efektu LVP chybí, opakovaná LVP jako léčba k navození trvalé remise není proto doporučována (Gajdos et al., 2009; Skeie et al., 2006; Bednařík et al., 2010). Schéma použití je obdobné jako u GBS.

Paraproteinemické polyneuropatie

Metaanalýza Cochranovy knihovny (Allen et al., 2007) našla slabý průkaz krátkodobého efektu LVP u paraproteinemické polyneuropatie IgG/IgA, další metaanalýza zaměřená na paraproteinemické polyneuropatie s protilátkami proti myelin-asociovanému glykoproteinu průkaz efektu LVP nenalezla (Lunn a Nobile-Orazio, 2006). Vzhledem k chybění průkazu či neúčinnosti léčby LVP a chybění samostatného doporučení léčby paraproteinemických polyneuropatií je možné na tento typ polyneuropatie extrapolovat doporučení pro léčbu CIDP.

Lambertův-Eatonův myastenický syndrom

Doporučení ASFA uvádí LVP u LEMS jako možnou léčbu 2. volby se slabým doporučením a důkazy nízké kvality (2C). Metaanalýza Cochranovy knihovny však validní průkaz efektu LVP u LEMS nenalezla (Maddison a Newsom-Davis, 2005) a ostatní klinická doporučení léčbu pomocí LVP u LEMS neuvádějí (Skeie et al., 2006). Léčbu LEMS u LVP tak lze považovat za možnou alternativu, pokud ostatní léčebné postupy selhávají.

Získaná neuromyotonie

U získané neuromyotonie (synonymem je Isaacsův syndrom), vzácného autoimunitního nervosvalového onemocnění, s přítomností autoprotilátek proti napětově řízeným draslíkovým kanálům, je na jednotlivých případech a malých sériích pacientů dokumentován příznivý efekt LVP. Neuromyotonie může být rovněž asociována s malignitou, nejčastěji malobuněčným karcinomem plic nebo tymomem (paraneoplastická forma). Nejnovější klasifikace ASFA neuvádí neuromyotonii samostatně, ale pouze v rámci paraneoplastických neurologických syndromů (klasifikace 2C), i když zkušenosti ukazují, že efekt

LVP je pravděpodobněji u získané formy neuromyotonie s autoprotilátkami bez malignity. Léčba získané i paraneoplastické formy neuromyotonie s autoprotilátkami pomocí LVP je alternativou k možnosti léčby IVIg (Bednařík et al., 2001).

Závěr

Léčebná výměnná plazmaferéza a její novější modifikace (imunoabsorpce) jsou v současnosti nedílnou součástí léčebného algoritmu autoimunitních nervosvalových onemocnění. Pro svoji ekonomickou náročnost a potenciální rizika pro pacienta je třeba, aby indikace k použití LVP byly posuzovány na základě současného stavu poznatků specialisty se zkušeností s diagnostikou a léčbou příslušného onemocnění. V budoucnu lze očekávat další upřesňování indikací LVP a vývoj nových technologií méně zatěžujících pacienty.

Literatura

- Allen D, Lunn MPT, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005376.
- Balogun RA, Kaplan A, Ward DM, Okafor C, Burns TM, Torloni AS, Macik BG, Abdel-Rahman EM. Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25(5): 250–264.
- Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of Therapeutic Plasma Exchange: Experience With 4857 Treatments. *Ther Apher Dial* 2005; 9(5): 391–395.
- Bednařík J, Kadaňka Z. Volitional and stimulation induced neuromyotonic discharges: unusual electrophysiologic pattern in acquired neuromyotonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70: 406–407.
- Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Amber Z, Piřha J, Veckovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 106(73): 579–589.
- Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, Koziolok MJ. Predictors of Complications in Therapeutic Plasma Exchange. *J Clin Apher* 2009; 24: 225–231.
- Eloväara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008, 15: 893–908.
- European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Periph Nerv Syst* 2005; 10(3): 220–228.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002275.
- Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RDM, Hahn A, Illa J, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006; 13: 326–332.

11. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JF, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736–740.

12. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002827.

13. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003279.

14. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2009. Art. No.: CD003906.

15. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 817–27.

16. Pták J. Léčebná výměnná plazmaferéza a její praktické využití v neurologii. *Neurol. praxi* 2003; 3: 148–152.

17. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001798.

18. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006, 13: 691–699.

19. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the

use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25(3): 83–177.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2011

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

jbednar@fnbrno.cz



Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská neurologická spoločnosť, Neuropediatrická sekcia SNeS, Klinika detskej neurológie LF UK, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou a Lekárska fakulta UK, Česká společnost dětské neurologie ČLS JEP

požívajú na

46. SLOVENSKO-ČESKÉ DNI DETSKEJ NEUROLÓGIE

XXII. BRATISLAVSKÉ POSTGRADUÁLNE DNI DETSKEJ NEUROLÓGIE

konané pri príležitosti 50 rokov činnosti Detského neurologického oddelenia a 10 rokov Kliniky detskej neurológie LF UK a DFNSP v Bratislave

17. – 19. máj 2012, City Hotel Bratislava, Bratislava

Hlavné témy

Demyelinizujúce ochorenia CNS

Leukodystrofie a metabolické ochorenia CNS

Epilepsia



Viac informácií o podujatí nájdete na www.solen.sk