Belügyminisztérium - Egészségügyi Államtitkárság

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

A thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002168
Megjelenés dátuma:	2022. november 4.
Érvényesség időtartama:	2025. szeptember 30.
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK 3
II. ELŐSZÓ 4
III. HATÓKÖR 4
IV. MEGHATÁROZÁSOK 4
1. Fogalmak 4
2. Rövidítések 5
3. Bizonyítékok szintje 6
4. Ajánlások rangsorolása 7
V. BEVEZETÉS 7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása 7
2. Felhasználói célcsoport
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel 8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE 13
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ 48
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban 48
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája 48
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok 49
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE 49
IX. IRODALOM 50
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE 62
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja 62
2. Irodalomkeresés, szelekció 62
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja 62
4. Ajánlások kialakításának módszere 62
5. Véleményezés módszere 62
6. Független szakértői véleményezés módszere 62
XI. MELLÉKLET 63
1. Alkalmazást segítő dokumentumok 63

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):
1. Transzfuziológia és hematológia Tagozat
Prof. Dr. Vályi-Nagy István, belgyógyász, elnök

Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Dr. Réti Marienn, belgyógyász, hematológus, transzfuziológus szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Reusz György, csecsemő és gyermekgyógyász, nefrológus, társszerző
Prof. Dr. Prohászka Zoltán, orvosi laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):
1. Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat
Prof. Dr. Gál János, anaeszteziológia-intenzív terápia szakorvosa, sürgősségi orvos, elnök, véleményező

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat
Prof. Dr. Bereczki Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, nefrológus, csecsemő-gyermekgyógyász, klinikai farmakológus, elnök, véleményező

3. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat
Prof. Dr. Kiss Emese, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, belgyógyász, reumatológus, elnök, véleményező

4. Nefrológia és dialízis Tagozat
Prof. Dr. Wittmann István, belgógyász, nefrológus, elnök, véleményező

5. Neonatológia Tagozat
Dr. Gárdos László, gasztroenterológus, neonatológus, csecsemő-gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező

6. Neurológia Tagozat
Dr. Óváry Csaba, neurológus, elnök, véleményező

7. Orvosi laboratórium Tagozat
Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

8. Szülészet és Nőgyógászat Tagozat
Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, elnök, véleményező

9. Transzplantáció Tagozat
Dr. Piros László, sebész, elnök, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem vettek részt.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem vettek részt.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem vettek részt.

Független szakértő(k):
Nem vettek részt.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Thrombotikus mikroangiopátiákban (thrombotikus thrombocytopeniás purpura, haemolytikus uraemiás syndroma) szenvedő betegek ellátása
Ellátási folyamat szakasza(i):	Diagnosztika, terápia, rizikóbecslés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	Minden thrombotikus thrombocytopeniás purpurában és haemolytikus uraemiás syndromában szenvedő beteg
Érintett ellátók köre **Szakterület:**	0102 hematológia 0105 nefrológia
Ellátási forma:	J1 Járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés J7 Járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 Diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg ellátás F6 fekvőbeteg-szakellátás, sürgősségi ellátás A1 alapellátás
Progresszivitási szint:	I. - II. - III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

ADAMTS13 relapsus: részleges vagy teljes ADAMTS13 remissziót követően újra 20% alá csökkenő ADAMTS13 aktivitás.
Amotosalen-UVA: vérkészítmények pathogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként amotosalen alkalmaznak és a készítményt ulraibolya „A” sugarakkal sugarozzák be.
amotosalen-UVA-FFP: amotosalen-UVA technológiával patogén inaktivált FFP.
APA syndroma: antifoszfolipid szindróma.
CD36 receptor: a trombocitákon, fagocitákon, máj-, zsír- és izomsejteken expresszálódó scavanger receptor.
HELLP syndroma: hemolysis-, elevated liver enzymes and low platelets tünetegyüttes.
Klinikai exacerbatio: klinikai válasz elérése után, de még a klinikai remisszió elérése előtt 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb ok kizárható) új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle, a plazmacsere vagy az anti-VWF terápia befejezését követő 30 napos időszakon belül.
Klinikai relapsus: klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárhatók) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapsust a súlyos ADAMTS13 deficiencia igazolásával kell alátámasztani.

Klinikai remisszió TTP-ben: fenntartott klinikai válasz plazmacsere és anti-VWF kezelés nélkül: legalább 30 napig vagy ADAMTS13 remisszió (részleges vagy teljes) elérése esetén, amelyik hamarább következik be.
Klinikai válasz TTP-ben: fenntartott 150 G/L feletti thrombocytaszám, a felső normálérték másfélszeresét nem meghaladó LDH érték, új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás klinikai tünete nélkül.
Metilénkék: plazma készítmények vírusinaktiválásához használt vegyület.
Metilénkék-FFP: metilénkékkel vírusinaktivált FFP.
Plasmapheresis/plazmacsere: erre a célra kifejlesztett sejt vagy plazma szeparátorral történő olyan vértisztító eljárás (extrakorporális keringés), mely során a betegtől kb. 40-60 ml/kg plazmát távolítanak el és az indikációtól függő összetételű szubsztitúciós oldattal (krisztalloid, szintetikus kolloid, albumin, friss fagyasztott plazma) pótolnak. Az eljárás célja intravascularis makromolekulák (nem dializálható) eltávolítása és esetenként valamilyen hiányzó plazmakomponens (pl. ADAMTS13 enzim, komplement regulátor fehérjék, stb) nagy volumenű pótlása.
Plazma transzfúzió: friss fagyasztott plazma beadása transzfúziós szereléken keresztül.
Refrakter TTP: Perzisztáló thrombocytopenia (<50 G/L) és LDH emelkedés 5 plazmacsere és immunszuppresszív terápia ellenére.
Részleges ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás 20% vagy annál magasabb, de nem éri el a normál tartomány alsó értékét.
Riboflavin-UV: vérkészítmények pathogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként riboflavint (B2 vitamin) alkalmaznak és a készítményt ulraibolya sugarakkal sugározzák be.
Riboflavin-UV-FFP: riboflavin-UV módszerrel patogén inaktivált FFP.
SD plazma: solvens-detergens módszerrel vírusinaktivált FFP.
Solvens-detergens (SD): lipid burokkal rendelkező vírusok elpusztítására alkalmas vírusinaktiváló módszer.
Teljes ADAMTS13 remisszió: az ADAMTS13 aktivitás meghaladja a normál tartomány alsó értékét.

2. Rövidítések

ANA - Anti-nuclear antibody
ANCA - Anti-neutrophil cytoplasmatic antibody
AKI - Akut vesekárosodás (acute kidney injury)
ADAMTS13 - A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
aHUS - Atípusos HUS
anti-Gbm - Anti-glomerular basement membrane antibody
APA - Antifoszfolipid antitest
BCSH - British Society for Haematology
BF - Komplement B faktor
BSC - Best supportive care
C3 - Komplement C3 komponens
C4 - Komplement C4 komponens
C5 - Komplement C5 komponens
CD46 - Membrane cofactor protein, vagy cluster of differentiation antigén 46
CFB - Complement Factor B
CFH - Complement Factor H
CFHR1 - Complement Factor H-related 1
CFI - Complement Factor I
CMV - Cytomegalovirus
CRP - C-reaktív protein
DGKE - Diacilglicerol kináz epszilon
DIC - disseminált intravascularis coagulatio
DNS - Dezoxiribonukleinsav
dsDNA - Duplaszálú DNS
EBV - Epstein-Barr virus
EHEC - Enterohaemorrhagiás E. coli
ENA - Extrahálható nukleáris antigén
ESRD - End stage kidney disease
FcRN - Neonatális Fc-receptor
FFP - Friss fagyasztott plazma
HBV - Hepatitis B virus
HCV - Hepatitis C virus
HELLP - Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HF - Komplement H faktor

HIV - Human immunodeficiencia virus
HUS - Haemolytikus uraemiás syndroma
IBD - Inflammatory bowel disease
IF - Komplement I faktor
ISU - Immunszuppresszív kezelés
ITP - Immun trombocitopéia
iTTP - Szerzett, autommun trombotikus trombocitopéniás purpura
IVIG - Intravénás immunglobulin
LDH - Laktát-dehidrogenáz
LMWH - Low-molecular weight heparin
LPS - Lipopolysacharid
MAHA - Microangiopathiás haemolytikus anaemia
MCP - Membrán kofaktor protein (CD46)
Met 1606 - Methionin 1606
MMACHC - Methylmalonil aciduria és homocysteinuria
NAC - N-acetilcisztein
NEAK - Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
OGYÉI - Országos Gyógyszerészeti Élelmezés-egészségügyi Intézet
PCR - Polimeráz láncreakció
PEX - Plasma exchange (plazmacsere)
PLG - plazminogén
PNH - paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria
RIPA - Ristocetin-induced platelet aggregation
SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SLE - Szisztémás lupus erythematosus
SP-HUS - *Streptococcus pneumoniae* – asszociált HUS
SSC - Szisztémás sclerosis
STEC-HUS - Shiga-toxin termelő Escherichia coli fertőzéssel kapcsolat hemolitikus urémiás szindróma
THBD - Thrombomodulin
TMA - Trombotikus mikroangiopátia
TTP - Thromboticus thrombocytopeniás purpura
Tyr 1605 - Tirozin 1605
ULVWF - Ultranagy VWF
USS - Upshaw-Schulman syndorme
VTEC / STEC - Verotoxin/ Shiga-toxinproducing Escherichia coli
VWF - Von Willebrand faktor

3. Bizonyítékok szintje
A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki [193].

A szövegben a fejlesztőcsoport a tudományos bizonyítékok osztályozására, azok hitelességének és tudományos alátámasztottságának besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl.: (A). A következő szinteket használta a fejlesztőcsoport:

A evidencia (A) szint	Több randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisén alapul. Nem valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán.
B evidencia (B) szint	Egy randomizált, kontrollált vizsgálaton, vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapul. Valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.
C evidencia (C) szint	Csak olyan szakmai konszenzus támasztja alá, amely szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutatásokon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul. Nagyon valószínű, további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték

	megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.
D evidencia (D) szint	A hazai, szakmai konszenzuson alapuló szakértői vélemények rendszerbe illesztését szolgálja.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki [193].

A szövegben a fejlesztőcsoport az ajánlások besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl.: (1). A következő szinteket használta a fejlesztőcsoport:

1, Erős (grade 1)	Erős besorolású egy ajánlás, ha a klinikusok egyöntetűen meg vannak győződve arról, hogy az ajánlás alapján a beteg esetében realizálható előny meghaladja (vagy nem haladja meg) a várható rizikót vagy terhet. Az erős besorolású ajánlások általánosan, minden beteg esetén alkalmazhatók, és megalapozottan használhatók a következő fogalmak: "ajánlott" vagy "kell".
2, Gyenge (grade 2)	Gyenge besorolású egy ajánlás, ha a klinikusok véleménye szerint az előny és a rizikó/teher kiegyenlített, vagy bizonytalanság áll fenn az arány megítélésével kapcsoltban. Szintén gyenge besorolású egy ajánlás, ha a beteg vélekedése, preferenciája hatással lehet a klinikai döntésre. Gyenge besorolású ajánlások csak körültekintően alkalmazhatók a klinikai döntéshozatal során, és a következő fogalmak használata javasolt ezekkel kapcsolatban: "megfontolandó", "javasolt" vagy "mérlegelendő".

Amennyiben az adaptált irányelvek eltérő besorolási rendszert használtak, a hazai fejlesztőcsoport a BCSH irányelv [1] besorolási rendszerét vette át és az egyéb adaptált irányelvből származó ajánlásokat is ennek alapján sorolták be. Amennyiben az adaptált irányelvek egy-egy ajánlásra eltérő fokozatot állapítanak meg, a fejlesztőcsoport az alacsonyabb fokozatú ajánlásbesorolást alkalmazza.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

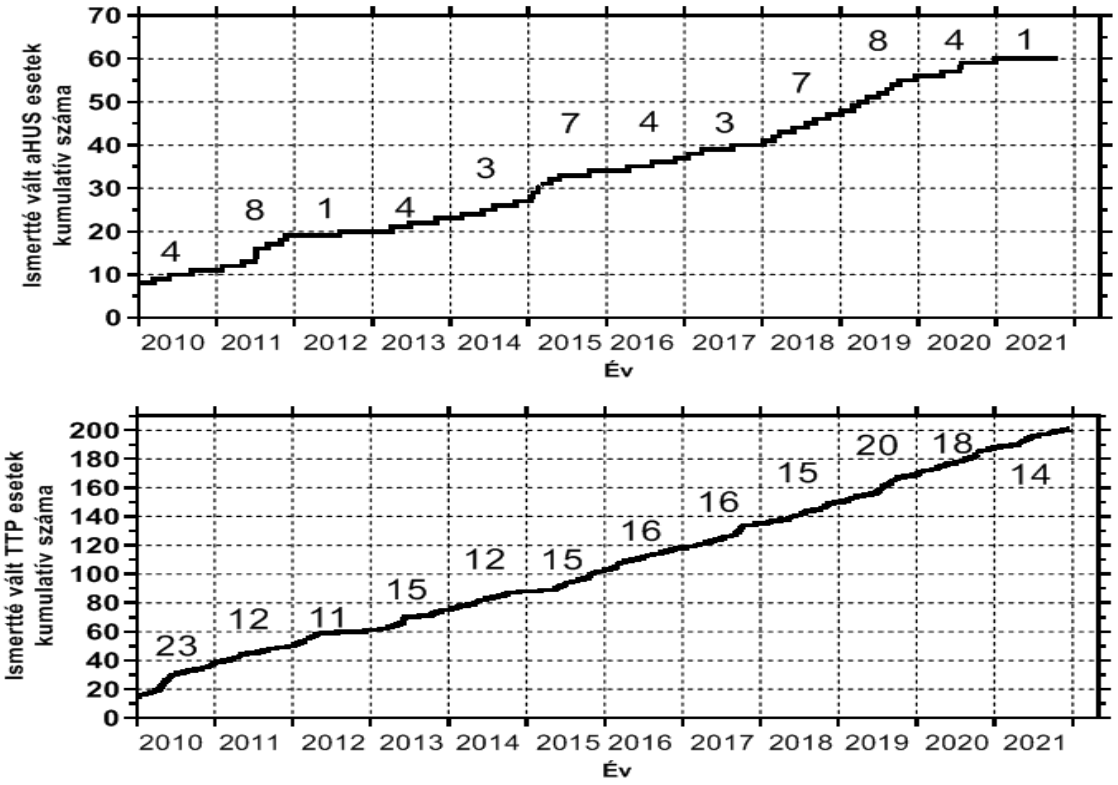
A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutin gyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thrombotikus mikroangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai syndroma. Közös bennük a mikrovasculáris thrombocyta aggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.

A hazai egészségügyi ellátásban a korszerű, költséghatékony módszerek rendelkezésre állnak. Szükségesnek látszik azonban, hogy az ellátásra szorulók felkutatását és bizonyítékokon alapuló ellátását rendszerbe szedett egészségügyi szakmai irányelv segítse, figyelembe véve azt is, hogy a korábban, ebben a betegségkörben 2017. évben írt egészségügyi szakmai irányelv megjelenése óta számos, lényeges változás állt be a betegségcsoporttal kapcsolatban, így indokolttá vált egy teljesen új egészségügyi szakmai irányelv megírása.

Tekintettel arra, hogy a trombotikus mikroangiopátiák nem bejelentésre kötelezett megbetegedések, valamint hogy a betegség különböző formáinak pontos OENO kódolására jelenleg nincs mód, eddig nem készült szisztematikus felmérés a hazai epidemiológiai helyzet megállapítására. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriuma 2010 óta minden hazai egészségügyi ellátó számára biztosítja a komplement és ADAMTS13 diagnosztikai méréseket, a laboratóriumban 2010 óta megállapított esetek számának alakulását mutatja be az 1. ábra. 2021. év végéig 60 komplement mediált atípusos HUS beteget, és 201 ADAMTS13 deficiens TTP beteget diagnosztizáltak ebben a

laboratóriumban, ami 0,43 aHUS/év/millió lakos, illetve 1,43 TTP/év/millió lakos incidenciának felel meg, azonban a valós incidencia adatok ennél magasabbak lehetnek.

1. ábra: A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban. A görbe a kumulatív esetszámok, a görbe fölé írt számok az adott évben diagnosztizált esetek számát mutatják.



2. Felhasználói célcsoport

Felhasználói célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosainak napi gyakorlatához igyekszik az egészségügyi szakmai irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni.
További tágabb célcsoport, hogy az egészségügyi döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt.
Az egészségügyi szakmai irányelv javasolható minden betegnek és azok hozzátartozóiknak, betegképviseletek és civil szervezetek számára, akik az egészségügyi szakmai irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:
Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Szerző:	Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzfuziológia és hematológia Tagozat
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv A thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről.
Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002019

Hatályos:	2017.01.24 - 2020.01.24.

Jelen fejlesztés a fenti egészségügyi irányelv átdolgozása az elmúlt években megjelent nemzetközi irányelvekben írtak figyelembevételével.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak felhasználásával készült.

Szerző(k):	M Scully, S Cataland, P Coppo, J de la Rubia, K D Friedman, J Kremer Hovinga, B Lämmle, M Matsumoto, K Pavenski, E Sadler, R Sarode, H Wu, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
Tudományos szervezet:	International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
Cím:	Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies [2].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 312–322. doi: 10.1111/jth.13571.

Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi:
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura [3].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15006
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2486–2495. (DOI: 10.1111/jth.15006)

Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [4].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15010
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2496–2502. (DOI: 10.1111/jth.15010)

Szerző(k):	X. Long Zheng, Sara K. Vesely, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Brian Geldziler, Alfonso Iorio, Masanori Matsumoto, Reem A. Mustafa, Menaka Pai, Gail Rock, Lene Russell, Rawan Tarawneh, Julie Valdes, Flora Peyvandi
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
Cím:	Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [5].
Megjelenés adatai:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15009
Elérhetőség:	J Thromb Haemost. 2020;18:2503–2512. (DOI: 10.1111/jth.15009)

Szerző(k):	Mary Hughes, Carl Prescott, Nicole Elliott, Amanda I Adler)
Tudományos szervezet:	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Cím:	NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura [6].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Lancet Haematol. 2021 Jan;8(1):e14-e15. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30406-3.

Szerző(k):	Lucy Fox, Solomon J. Cohney, Joshua Y. Kausman, Jake Shortt, Peter D. Hughes, Erica M. Wood, Nicole M. Isbel, Theo de Malmanche, Anne Durkan, Pravin Hissaria, Piers Blombery, Thomas D. Barbour
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand [7].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Nephrology (Carlton). 2018 Jun;23(6):507-517. doi: 10.1111/nep.13234.

Szerző(k):	Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hideo Wada, Koichi Kokame, Yoshitaka Miyakawa, Yasunori Ueda, Satoshi Higasa, Takanori Moriki, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Mitsuru Murata, For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grant
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan [8].
Megjelenés adatai:	https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2264-7
Elérhetőség:	Int J Hematol. 2017;106:3-15. (DOI 10.1007/s12185-017-2264-7)

Szerző(k):	Ronald S Go, Jeffrey L Winters, Nelson Leung, David L Murray, Maria A Willrich, Roshini S Abraham Hatem Amer, William J Hogan, Ariela L Marshall, Sanjeev Sethi, Cheryl L Tran, Dong Chen, Rajiv K Pruthi, Aneel A Ashrani, Fernando C Fervenza, Carl H Cramer, Vilmarie Rodriguez, Alexandra P Wolanskyj, Stephan D Thomé, C Christopher Hook
Tudományos szervezet:	Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group
Cím:	Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group [9].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1189-211. doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.015. Epub 2016 Aug 3.

Szerző(k):	Adam Cuker, Spero R Cataland, Paul Coppo, Javier de la Rubia, Kenneth D Friedman, James N George, Paul N Knoebl, Johanna A Kremer Hovinga, Bernhard Lämmle, Masanori Matsumoto, Katerina Pavenski, Flora Peyvandi, Kazuya Sakai, Ravi Sarode, Mari R Thomas, Yoshiaki Tomiyama, Agnès Veyradier, John-Paul Westwood, Marie Scully
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report [10].
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	Blood. 2021 Apr 8;137(14):1855-1861. doi: 10.1182/blood.2020009150.

Szerző(k):	Marie Scully, Beverley J. Hunt, Sylvia Benjamin, Ri Liesner, Peter Rose, Flora Peyvandi, Betty Cheung, Samuel J. Machin and on behalf of British Committee for Standards in Haematology
Tudományos szervezet:	British Committee for Standard inHematology
Cím:	Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [1].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x/pdf
Elérhetőség:	British Journal of Haematology. 2012:158:(3):323–335

Szerző(k):	Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB,Szczepiorkowski ZM, Winters JL
Tudományos szervezet:	American Society for Apheresis (ASFA)
Cím:	Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research [11].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21302/pdf
Elérhetőség:	Journal of Clinical Apheresis.2014:29:(3):148-67

Szerző(k):	Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V; for HUS International.
Tudományos szervezet:	HUS International
Cím:	An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children [12].
Megjelenés adatai:	http://www.ouhsc.edu/platelets/documents/C-tmaarticle.pdf
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol. 2016 Jan;31(1):15-39

Szerző(k):	M. Salvadori, E. Bertoni
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations [13].
Megjelenés adatai:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832913/pdf/WJN-2-56.pdf
Elérhetőség:	World J Nephrol. 2013 Aug 6;2(3):56-76.

Szerző(k):	Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L,Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M,Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S
Tudományos szervezet:	-
Cím:	An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document [14].
Megjelenés adatai:	http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf
Elérhetőség:	Nefrologia. 2013;33(1):27-45

Szerző(k):	Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G
Tudományos szervezet:	French Study Group for aHUS/C3G
Cím:	Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies [15].
Megjelenés adatai:	http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/pdf/nrneph.2012.214.pdf
Elérhetőség:	Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643-57.

Szerző(k):	Gema Ariceta, Nesrin Besbas, Sally Johnson, Diana Karpman, Daniel Landau, Christoph Licht, Chantal Loirat, Carmine Pecoraro, C. Mark Taylor, Nicole Van de Kar, Johan VandeWalle, Lothar B. Zimmerhackl - The European Paediatric Study Group for HUS
Tudományos szervezet:	The European Paediatric Study Group for HUS
Cím:	Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome [16].
Megjelenés adatai:	http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0964-1
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol (2009) 24:687–696

Szerző(k):	Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society
Tudományos szervezet:	Working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society
Cím:	Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom [17].
Megjelenés adatai:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x/epdf
Elérhetőség:	British Journal of Haematology. 2010:148:(1):37-47

Szerző(k):	Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM
Tudományos szervezet:	-
Cím:	An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome [18].
Megjelenés adatai:	http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-014-2817-4
Elérhetőség:	Pediatr Nephrol. 2014 Oct;29(10):1967-78.

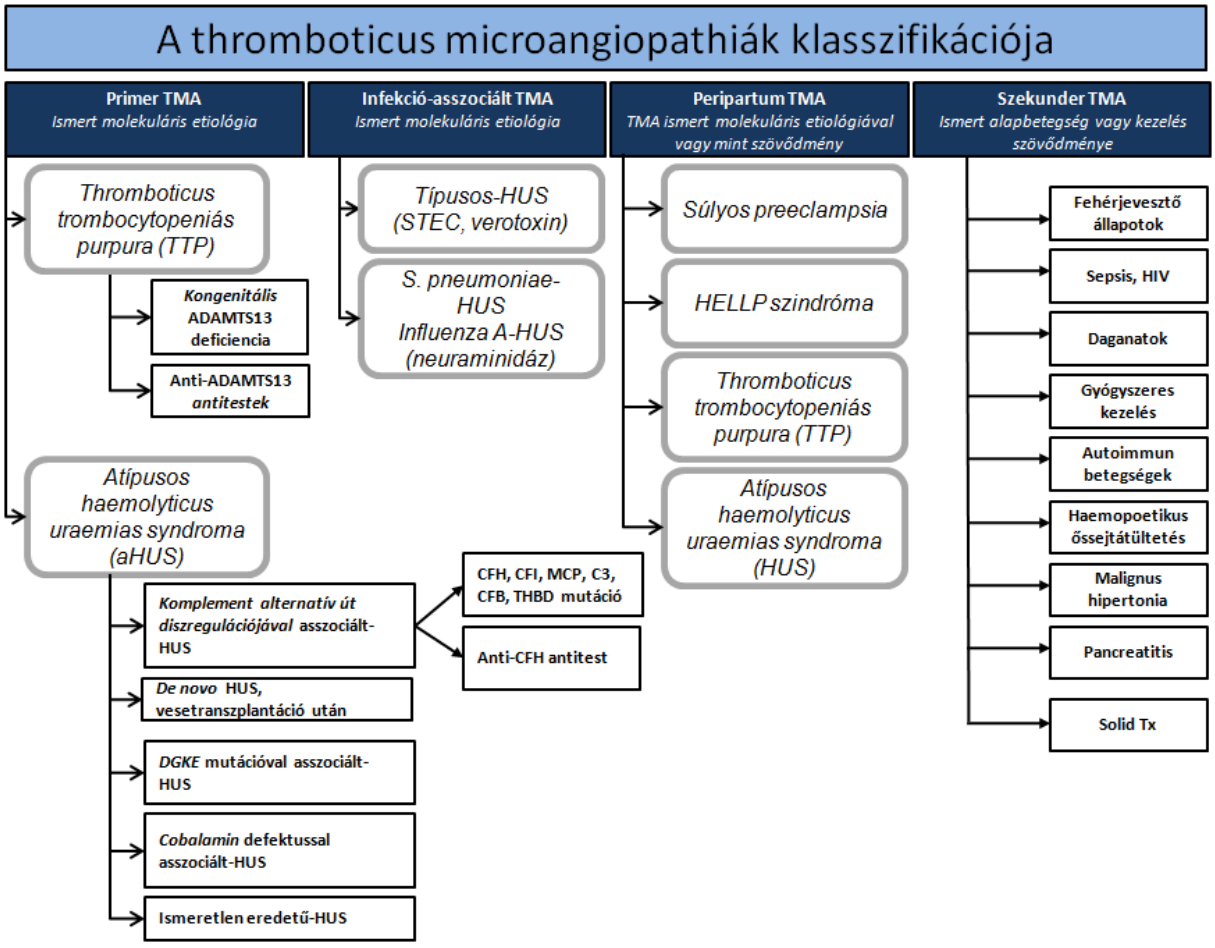
Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

BEVEZETÉS

A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutin gyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thrombotikus mikroangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai syndroma. Közös bennük a mikrovasculáris thrombocyta aggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.
A thromboticus microangiopathiák felosztását a **2. ábra** szemlélteti. Típusos életkor szerinti megjelenésük az **1. táblázatban** látható.

2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12].



1. táblázat: TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [19].

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőtt korig Terhesség	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy) 'Late-onset' USS	súlyos sárgaság „burgundi" vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimesterben	ADAMTS13 aktivitás <10% ADAMTS13 inhibitor hiánya ADAMTS13 génmutáció
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC mutáció
Újszülöttkor < 1-2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív *S. pneumoniae* infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (empyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régebben D+HUS)	Akut gastroenteritis, (véres) hasmenés az elmúlt 2 hétben STEC vagy *Shigella dysenteriae* endemiás területen	széklettenyésztés: MacConkey agar: 0157:H7, PCR: Shiga toxin savó: anti-LPS antitestek
Serdülő kortól a felnőtt korig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű vese érintettség láz	ADAMTS13 aktivitás <10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőtt korig	Komplement-mediált aHUS	hematológiai tünetek akut vesekárosodás tünetei atípiára utaló tünetek (8. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív-összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplement genetikai vizsgálat

HUS: haemolytikus uraemiás syndroma; TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura; ADAMTS13: A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; MMACHC: methylmalonil aciduria és homocysteinuria; PCR: polimeráz láncreakció; STEC: Shiga-toxin producing Escherichia coli; LPS: lipopolysacharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

THROMBOTIKUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURA (TTP) VAGY MOSCHCOWITZ SYNDROMA

Incidencia

Korábban 1/1 millióra becsülték [20], a legfrissebb adatok alapján az éves prevalencia kb. 10/1 millió, az új esetek előfordulása pedig 1-2/1 millióra tehető [21]. Ez csak részben köszönhető a kórkép jobb ismertségének, valamint a diagnosztikus kritériumok enyhülésének. A betegek kb. 2/3-a nő, a 30-40 éves korosztályt érinti leggyakrabban, de bármely életkorban előfordulhat.

A kórkép definíciója

A thromboticus thrombocytopeniás purpura a thromboticus microangiopathiák közé tartozó klinikai entitás. A kórképet Dr. Eli Moschcowitz írta le először 1924-ben. A jellegzetes klinikai pentád consumptiós thrombocytopenia, fragmentocytás haemolyticus anemia, fluktuáló idegrendszeri tünetek, veseérintettség és láz együtteséből áll. A teljes pentád azonban csak az esetek igen kis százalékában mutatható ki [21], az első 3 tünet

(triád) jóval gyakoribb. *A diagnózis kimondásához elegendő a más okkal nem magyarázható thrombocytopenia, fragmentocytás haemolyticus anemia (diád) igazolása*. A patológiai történések alapját a kiserekben zajló, kontrollálatlan thrombocyta aggregáció, disszeminált microthrombus (thrombocytát és von Willebrand faktort tartalmaznak) képződés adja. Mortalitása jelenleg kb. 5-20%, mely a 70-es évek előtt meghaladta a 90%-ot. Szerzett idiopathiás, congenitális/familiáris, valamint másodlagos formái ismertek. A klinikai lefolyás lehet egy epizódos vagy relabáló. A hasonló klinikai és laboratóriumi tünetek miatt – főleg a felnőttirodalomban – a HUS-tól korábban nem különítették el, hanem TTP/HUS vagy HUS/TTP néven nevezték a kórképet. Ma azonban már törekednünk kell a pontos diagnózisra, mivel nem csak a pathomechanizmus, de a terápia is eltérő.

Pathomechanizmus

Az ADAMTS13 (adistintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) metalloproteáz enzim aktivitásának jelentős csökkenését észlelték a betegek zöménél [22, 23].

Az enzim élettani szerepe a von Willebrand faktor (VWF) lebontása; a Tyr1605 és Met1606 közötti peptidkötést hasítja. Hiányában az endothelből származó VWF hasítása nem következik be, úgynevezett ultranagy VWF (ULVWF) multimerek kerülnek a keringésbe. Ezek adhesivitása a normális multimerekénél jóval nagyobb; nyíróerő hatására a thrombocyták direkt aggregációját indítják el a kiserekben. Az enzimaktivitás csökkenését inhibitorként viselkedő IgG izotípusú autoantitest (kb. 90%) vagy az enzimműködés genetikusan meghatározott hibája (kb.10%) egyaránt okozhatja. Ritkán deficiens aktivitás ellenére inhibitor nem mutatható ki, azonban a kezelés hatására normalizálódó ADAMTS13 aktivitás egyéb, még nem tisztázott hatásmechanizmusra utal [21]. Más esetekben az enzim relatív – konzumpció révén bekövetkező – hiányáról lehet szó. TTP-re a 10% alatti, „deficiens" (elégtelen) enzimaktivitás jellemző; enyhébb csökkenés számos kórképben kimutatható.

Az ADAMTS13 enzimet döntően a máj termeli; génje a 9-es kromoszómán helyezkedik el, a q34-es locusban. Az enzim *in vitro* felezési ideje kb. 1 hét, *in vivo* mindössze 2-4 nap. Ugyanakkor genetikai enzimhiányban, az enzim pótlása FFP transzfúzióval jóval hosszabb, 1-4 hetes tünetmentes állapotot eredményez. Az ellentmondás hátterében az enzim endothelhez kötődését feltételezik, ez mintegy reservoirként szolgálna. Előzetes adatok szerint, ebben talán a CD36 receptornak [24] lenne szerepe. Fontos megjegyezni, hogy az ADAMTS13 enzimaktivitás hiánya önmagában nem okoz TTP-t, csak a betegség kialakulásának kockázatát növeli. A folyamat elindításához diffúz endothel aktiváció vagy egyéb indító mechanizmus is szükséges. A leggyakoribb klinikai „triggerek" a (légúti, húgyúti, gastrointestinális) fertőzések, a terhesség, és a műtétek.

Az esetek kis százalékában az ADAMTS13 aktivitás normális, vagy alig csökkent, ezek pontos pathomechanizmusa még nem tisztázott. A klinikai és a laboratóriumi tünetek is jelentős átfedést mutathatnak az atípusos haemolytikus uraemiás syndromával, illetve a szekunder thromboticus microangiopathiákkal. Fontos a pathomechanizmus mielőbbi tisztázása, mert a terápia ma már eltérő. Ehhez elengedhetetlen a családra is kiterjedő, részletes anamnézis felvétele, a társbetegségek és triggerek kutatása, továbbá a kezelés megindítása előtti vérmintavétel (a molekuláris mechanizmus tisztázásához, lásd később).

Újabb klinikai adatok alapján az ADAMTS13 enzimnek fontos szerepe van az artériás thrombosis elleni általános védelemben: nem TTP-s betegcsoportban a legalsó quartilisbe eső ADAMTS13 aktivitási értékek már növelhetik az akut ischaemiás stroke kockázatát [25, 26].

Klinikai tünetek

A TTP klinikuma nagyon színes, a microthrombosisok okozta ischaemia lokalizációjától függően sokféle kórképet utánozhat. A betegség általában viszonylag hirtelen kezdődik, típusos prodromális fázis nélkül.

Hematológiai tünetek:

- Thrombocytopenia okozta tünetek: még súlyos thrombocytopenia esetén is ritka a súlyos vérzés: leggyakrabban a bőrön és a nyálkahártyákon látható purpura, petechia; a gastrointestinális, nőgyógyászati, szemfenéki vagy egyéb vérzés ritkaság. Előfordul, hogy az alacsony thrombocytaszám ellenére semmilyen vérzéses tünet sem észlelhető.
- Az intravasculáris hemolysis tünetei: icterus nincs vagy csak enyhe, a vizelet burgundi-barna. Ehhez a változó mértékű anaemia tünetei társulhatnak. A kórkép ritkán indulhat ITP-hez hasonlóan, ilyenkor az anaemia és esetleg a fragmentocytosis is csak napokkal később jelenik meg.

Neurológiai tünetek:

Az esetek 70-80%-ban észlelhetők. Gyakori és jellegzetes a heves fejfájás (bevezető tünetként is előfordul) és a fluktuáló tudatzavar, gyakran észlelhető aphasia, góctünetek és görcsök is előfordulhatnak. A tünetek gyakran „mozognak" és sokszor nem köthetők egy góchoz, de ritkán típusos stroke is lehetséges.

Gastrointestinális tünetek:
Az epigastriális fájdalom, hányinger, hányás gyakori tünet, a hasmenés ritka. A pancreatitis kiváltó okként és szövődményként egyaránt előfordul.
Vesetünetek:
A kóros vizeletlelet (proteinuria, mikroszkópos haematuria, haemoglobinuria) nagyon gyakori, de a vizeleteltérés hiányozhat vagy akut tubuláris nekrózist utánozhat. A francia munkacsoport adatai alapján az ADAMTS13 deficiens betegek döntő többségének az induló kreatinin értéke <200 mikromol/L [27]. Az akut vesekárosodás (AKI) pontos megítélését lásd később, a **7. táblázatban**, az AKI mértékére és dinamikájára a kreatinin emelkedés illetve a diuresis alakulása adhat támpontot. Ritka az AKI 3. stádium (failure) bekövetkezte.
Cardiovasculáris tünetek:
Szívelégtelenség, ritmuszavar, akut myocardiális infarctus, hypertonia bár nem gyakoriak, előfordulhatnak.
Láz:
A pentád része, nem fertőzéses eredetű. Láz esetén az esetleges fertőzést azonban mindig fel kell kutatni és kezelni kell, mert szerepe lehet a kórkép kiváltásában és fenntartásában is.
Egyéb tünetek:
A TTP az egész szervezetre kiterjedő folyamat, ezért bármely szerv érintett lehet, a máj (elsődlegesen a máj termeli az ADAMTS13 enzimet) és a tüdő azonban többnyire megkímélt. Az esetek egy részében kialakuló kóma miatt a betegek több mint 10%-a szorul gépi lélegeztetésre.
A TTP kórismézése nem mindig egyszerű. Egyes esetekben a tünetek sokszínűsége, máskor éppen ellenkezőleg, a tünetszegény megjelenés, ITP-re, Evans szindrómára (ITP és autoimmun haemolytikus anaemia) emlékeztető klinikai kép lehet félrevezető. Ischaemiás tünetek (stroke, myocardiális infarctus, „akut has" stb.) nemcsak megelőzhetik a jellegzetes hematológiai eltéréseket, de uralhatják is a klinikai képet.

Diagnózis
A TTP klinikai diagnózisának megállapításához és a terápia megkezdéséhez mindmáig elegendő a *más okkal nem magyarázható thrombocytopenia és a mikroangiopathiás hemolytikus anaemia (diád)* igazolása. A kórismézéshez és a kezelés azonnali megkezdéséhez szükséges laboratóriumi vizsgálatokat a **2. táblázat**, a differenciáldiagnózishoz és az optimális terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatokat a **3. táblázat**, a legfontosabb elkülönítendő kórképeket pedig a **4. táblázat** tartalmazza.

Ajánlás1
A kezelés elindításához szükséges klinikai diagnózisnak az anamnézisen, a klinikai tüneteken, a fizikális vizsgálaton és a 2. táblázatban feltüntetett rutin laborvizsgálatok eredményein kell alapulnia [1]**. (1A)**

2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [1]. és lásd **5. táblázat** is

A diagnózishoz szükséges	**Jellemző érték**
direkt Coombs teszt	negatív
teljes vérkép	thromboctopenia (TTP<30 G/l; HUS <150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis ± magvas vörösvérsejtek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
se-haptoglobin	alacsony/mérhetetlenül alacsony
se-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
Laktát-dehidrogenáz (LDH)	magas (leggyakrabban 1000-5000 IU/l)
transzaminázok	normális/enyhén kóros
szűrő coagulogram (PT, APTI, fibrinogén)	normális/enyhén kóros

Kreatinin emelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd 7. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

Ajánlás2
A kóreredetet tisztázandó, a 3. táblázatban felsorolt vizsgálatokhoz a vérmintákat az 1. plazmacsere vagy plazma transzfúzió előtt kell levenni [194] és szükség esetén megfelelő körülmények között tárolni, a laboratóriumba küldeni, vagy – a beteg áthelyezése esetén – a beteggel együtt tovább küldeni [1]**. (1B)**

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [1, 12-14, 17, 28-30].

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	**Megjegyzés**
terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hypertonia gyanújakor
vesebiopszia ha kivitelezhető, szövettani vizsgálat	A TMA végleges diagnózisának alátámasztásához, a vesekárosodás reverzibilitásának megítéléséhez
virológia (HIV, hepatitis A/B/C/E, CMV, EBV, +/- egyéb)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
szűrővizsgálat autoimmun betegség irányában (RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitestek, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
ADAMTS13 aktivitás, antigén, inhibitor, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy eküldeni a laboratóriumba
komplement szűrővizsgálat + komplement-genetika + áramlási cytometria (CD46)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
széklet tenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1-2 hétben
kobalamin anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B12-vitaminszint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

Ajánlás3
Minden, klinikailag TTP-nek tartott esetben el kell végezni – legalább az első plazmacsere/plazma transzfúzió előtti vérmintából – az ADAMTS13 aktivitás és inhibitor meghatározást [1]**. (1B)**

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [1, 12-14, 17, 28-30].
Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-syndroma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopaenia)
Disszeminált intravascularis coagulatio
(Pre)eclampsia, HELLP syndroma
Kobalamin C hiány (gyermek, fiatal felnőtt), B_{12}-vitamin hiány (felnőtt)
Szekunder thromboticus microangiopathiák (lásd **11. táblázat**)
Thrombocytopenia és/vagy haemolysis egyéb okai

Klinikai kórformák

Congenitális/familiáris TTP (cTTP)-Upshaw-Schulman syndroma (USS) [31].
Hátterében az ADAMTS13 enzim homozygota vagy dupla heterozygota génmutációja áll (eddig >150 mutációt írtak le); az öröklésmenet autoszóm recesszív. Az összes TTP-s eset <10%-a tartozik ebbe a csoportba. Súlyosabb korai és enyhébb késői kezdetű klinikai formái ismertek. Utóbbi halmozott előfordulását észlelték a terhesség során [32].

Ajánlás4
Újszülöttkorban jelentkező, súlyos sárgaság esetén USS-re is gondolni kell. Előfordul, hogy a klinikai megjelenés gyermek-, vagy akár felnőttkorra tolódik [1]. (1A)

Ajánlás5
Gyermek- vagy fenőttkorban jeletkező, tisztázatlan eredetű thrombocytopenia esetén USS-re is gondolni kell [1]. (1B)
A legsúlyosabb esetek újszülöttkorban kezdődnek; jellegzetes klinikai megjelenési formái a súlyos újszülöttkori sárgaság, és a congenitális thrombocytopenia. Krónikus, ciklikus, visszaesésekkel tarkított kórlefolyású cTTP-ként zajlik. Jellegzetes periodicitást mutat, a „shubok" általában 3-4 hetente jelentkeznek. Ismertek mono-, oligosymptomás formák is. A gyermekkori tünetek enyhék, ITP-re vagy atípusos (Coombs-negatív) Evans-syndromára emlékeztethetnek, a jellegzetes klinikum csak fiatal felnőtt korban bontakozik ki, terhesség, infekció, alkohol abusus, műtét, vakcinálás, stressz stb. hatására. Ritkán az első epizód jelentkezésének időpontja akár 50 éves korig is kitolódhat [1]. A betegeknél fejfájás, migrén, hasi fájdalom gyakori tünet lehet, mely normál vérkép paraméterek mellett is jelentkezhet és plazma terápiára jól reagálhat [33].

Ajánlás6
Az USS diagnózisa a 10% alatti ADAMTS13 enzimaktivitás, az inhibitor konzekvens hiánya alapján állítható fel. Az ADAMTS13 gén homozygota vagy compound heterozygota mutációjának igazolásával a diagnózis megerősíthető [1]**. (1A)**

Ajánlás7
Az USS elsőfokú vérrokonainál tünetmentesség esetén is gondolni kell a kórkép lehetőségére – ADAMTS13 szűrővizsgálat ajánlott, különösen terhesség esetén [1, 32]**. (1D)**
Egyes mutációk esetében a felnőttkori vagy kifejezetten terhesség alatti megjelenés a jellemző [32]. Ezeket el kell különíteni a szerzett autoimmun kórformától, a nem normalizálódó, deficiens (<10%) ADAMTS13 aktivitás, az enzim elleni antitest/inhibitor konzekvens hiánya, és a tünetmentes időszakokban a keringésben kimutatható ULVWF multimerek alapján. A genetikai vizsgálat megerősítheti a diagnózist. Az elsőfokú vérrokonok szűrővizsgálata klinikai tünetek hiányában is javasolt.

Szerzett, autoimmun TTP (iTTP)
A familiáris formánál jóval gyakoribb, leggyakrabban autoimmun mechanizmuson alapul, ADAMTS13 enzimhiány alakul ki gátló autoantitestek jelenléte miatt. Ezért ma már autoimmun TTP-nek is hívják (a rövidítés az immunológiai pathomechanizmusra utal, iTTP). Akut (egy epizódos) vagy krónikus relabáló (intermittáló) formák ismertek. Utóbbiban a shubok rendszertelenül követik egymást.

Az utóbbi időben egyre szélesebb körben elfogadott, hogy iTTP-nek csak az anti-ADAMTS13 inhibitoros autoantitestek okozta ADAMTS13 deficiencia talaján kialakult TMA csoportot hívják [2]. A pontos pathomechanizmus tisztázása fontos, mert a célzott terápiák a molekuláris mechanizmus szerint választandók.

A korábban klinikailag idiopathiásnak tartott TTP-s betegcsoporton belül, ellentmondóak a deficiens ADAMTS13 aktivitás gyakoriságára vonatkozó adatok. Számos tanulmány szerint az idiopathiás TTP-s betegek közel 100%-a tartozik ebbe a csoportba, a kórkép kezdetekor kb. 90%-uknál, a későbbiekben még magasabb arányban mutatható ki inhibitor a keringésükben [11]. Ezzel szemben, főleg régebbi tanulmányokban számottevő a nem-ADAMTS13 hiányos betegek aránya – ráadásul, ezek a betegek is reagálnak a plazmacserére [34, 35]. Ez utóbbi betegcsoportra a plazmacserére adott rosszabb válasz, magasabb mortalitás, de alacsony relapszus ráta jellemző [36]. Egyelőre nem eldöntött, hogy ez utóbbi betegcsoport az idiopathiás TTP ismeretlen (nem ADAMTS13) mechanizmusú alcsoportját képezné, vagy – a jelenleg még nem tisztázott pathomechanizmus alapján – inkább az aHUS vagy a secunder TMA körébe lennének sorolhatók [28, 37].

Az ADAMTS13-hiányos iTTP és a HUS, klinikai elkülönítésére ma már az alábbi 2 score rendszer is használható [3]: a French score [27] és a PLASMIC score [38]. A két score rendszer az MCV kivételével azonos paramétereket vesz figyelembe (**5. táblázat**).

Ajánlás8
Az iTTP klinikai diagnózisa a French vagy PLASMIC pontrendszerek használatával is felállítható, ha ADAMTS13 aktivitás mérés nem érhető el [27, 38]. (2B)

5. táblázat: a PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27].

Labor vizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	<30 G/L (+1)	<30 G/L (+1)
Serum kreatinin szint	<176,84 μmol/L (+1)	<199,83 μmol/L (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte) indirekt bilirubin >34,2 μmol/L reticulocytaszám >2,5% nem detektálható haptoglobin	(+1)	*
Nem volt aktív tumor az elmúlt évek anamnézisében	(+1)	*
Nincs szolid szerv vagy őssejt transzplantáció az anamnesiben	(+1)	*
INR <1,5	(+1)	*
MCV <90 fL	(+1)	NA
10% alatti ADAMTS13 aktivitás valószínűsége:	0-4 pont: 0-4% 5 pont: -24% 6-7 pont: 62-82%	0 pont: 2% 1 pont: 70% 2 pont: 94%

Minden tételre 1 pont (+1) adható; INR, nemzetközi normalizált arány; MCV, átlagos korpuszkuláris érték; SCT, őssejt -transzplantáció;
**A French score TMA-ban akkor használható, ha fragmentocytás haemolysis mellett nem szerepel az anamnézisben tumor, transzplantáció és nem igazolható disszeminált intravascularis koaguláció. Ezek alapkritériumok és külön pont ezekre a French scorban nem jár. A French score eredetileg az antinucleáris factort is tartalmazta.*
NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

Másodlagos (secunder) TTP
Részletesen a szekunder HUS-sal együtt, a későbbiekben tárgyaljuk **(11. táblázat)**.

Terápia
ADAMTS13 deficienciával kapcsolt TTP-ben a terápia célja az enzimaktivitás pótlása, helyreállítása. Genetikailag determinált hiány esetén substituciós terápia, ADAMTS13 ellenes ellenanyag jelenléte esetén az inhibitort eltávolító és az enzimműködést pótló plazmacsere, valamint az inhibitor újra termelődését gátló immunoszuppresszív terápia indokolt.

A congenitális/familiáris cTTP kezelése [1, 11, 31].

Ajánlás9
A kezelésre plazmaterápia (plazma transzfúzió vagy ritkán plazmacsere) vagy a plazmaterápia el nem érhetősége vagy kontraindikációja esetén ADAMTS13 aktivitással rendelkező VIII. faktor készítmény egyaránt használható. A dózist és a kezelési frekvenciát úgy kell beállítani, hogy a beteg thrombocytaszáma stabilan 150 G/l felett maradjon [1, 11, 31]. (1B)

Ajánlás10
Ismétlődő plasma responsív fejfájás, letargia, hasi panasz esetén a prophylactikus plazmaterápia mérlegelendő normális vérkép paraméterek esetén is [33]. (2B)

Ajánlás11
Terhesség alatt prophylaktikus plazmaterápa javasolt [4]. (1C)

Ajánlás12
A beteget fel kell világosítani a prophylaktikus plazma terápia lehetőségéről, várható előnyéről és lehetséges mellékhatásairól [33]. (1D)

Ajánlás13
Az USS kezelése és gondozása a TTP kezelésében tapasztalt onkohematológiai (gyermek) vagy hematológiai (felnőtt) hematológiai központban kell, történjen [1]**. (1A)**

A kezelés történhet FFP-vel vagy vírusinaktivált gyári plazmakészítménnyel (pooled plasma, humán, solvent-detergent treated). Az alkalmankénti dózis 10-15 ml/kg, általában 1-3 hetenként. Az adagolás gyakoriságát egyénileg kell beállítani, úgy, hogy a thrombocytaszám 150 G/l feletti tartományban maradjon. Plazmacsere általában felesleges. Mivel nincs inhibitor, immunszuppresszív kezelésre sincs szükség. Terhesség esetén a plazma profilaxis javítja az anya és a magzat életkilátásait [32]. Hematológiai tünetek hiányában is javasolható a prophylaktikus plazma terápia beállítása, ha a betegnek gyakori ismétlődő fejfájása, letargiája, hasi fájdalma van, mely plazma adására jól reagál. Ezért a betegeknél észlelt normál thrombocytaszám nem jelent feltétlenül teljes klinikai remissziót. A fent említett klinikai tüneteken kívül a szervkárosodási markerek és a vizelet protein/kreatinin hányados emelkedése jelezheti a folyamat szubklinikai aktivitását. [33]. A prophylaktikus plazma terápia csökkenti a cerebrovascularis incidensek előfordulását, ezért alkalmazása a teljesen tünetmentes betegek esetén is szóba jöhet [33].
Plazma intolerancia esetén alternatív kezelésként alkalmazható ADAMTS13 aktivitást tartalmazó, úgynevezett intermedier tisztaságú VIII. faktor [39] is, vagy újabban nagy tisztaságú VIII. faktor készítmény is [40]. Ezek előnye a vírusbiztonság mellett a kis térfogat, vagyis a folyadékterhelés hiánya, de a készítmények ingadozó ADAMTS13 tartalma miatt a hatékonyságuk is változó lehet, ezért egyre kevésbé javasolják [4].

Az autoimmun iTTP kezelése [1, 11, 28].

Ajánlás14
Az iTTP sürgősségi kezelést igényel [1]. (1A)

Ajánlás15
iTTP alapos gyanúja esetén, a felnőtt beteget a területileg illetékes, apheresis központtal és haematológiai osztállyal rendelkező kórházba kell áthelyezni. Ha ez bármely okból nem sikerül, akkor telefonon kell felvenni a kapcsolatot a hematológiai osztállyal és a beteg kezeléséről az áthelyezésig naponta kell konzultálni [6]. (1D)
iTTP alapos gyanúja (French score 2, lásd fent, **5. táblázat**) esetén a beteget a lehető legrövidebb időn belül 24 órás apheresis szolgálattal rendelkező haematológiai központba kell küldeni; ha a beteg nem szállítható, akkor mobil PEX-et kell kérni. Ebben az esetben azonban naponta telefonos konzilium szükséges a területileg illetékes haematológiai centrummal.

Elsődleges terápia

Ajánlás16
A plazmacserét 4-8 órán belül meg kell kezdeni [1]. (1B)

Ajánlás17
Ha a plazmacsere bármely okból nem sikerül, plazma transzfúziót kell adni [41, 42]. (1C)

Ajánlás18
A plazmacserét a 6. táblázatban foglaltak szerint kell végezni [1]. (1B)

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [1].
− Volumen: 1,5 plazmavolumen/nap (kezdetben) 1,0 plazmavolumen/nap (az állapot stabilizálódását követően)
− Szubsztitúciós folyadék: FFP (>50%)
− Frekvencia: naponta
− Végpont: haematológiai remisszió*
* *Minimum 2 egymást követő napon > 150 G/l-nél magasabb thrombocytaszám, haemolysis jele nélkül, emelkedő vagy normális haemoglobin érték mellett.*

Ajánlás19
Kritikus állapot esetén vagy amennyiben a beteg állapota a megkezdett terápia ellenére romlik (pl. gépi lélegeztetés válik szükségessé, új neurológiai, cardiális tünet jelenik meg, stb.) javasolt a plazmaterápia intenzitását (a plazmacsere volumenét és/vagy a plazmacsere gyakoriságát) növelni [1, 43, 44]. (2B)

A beteg kezelését lehetőség szerint azonnal, de legkésőbb 4-8 órán belül [1] meg kell kezdeni. Az anamnesztikus adatok, a klinikai tünetek, a standard fizikális vizsgálati lelet, és a 2. táblázatban jelzett laborvizsgálatok eredménye alapján felállított klinikai diagnózis vagy annak alapos gyanúja (French score 2, lásd 5. táblázat) elegendő a terápia elindításához. A kontrollált adatok [41, 42] alapján továbbra is elsődlegesen választandó kezelés a plazmacsere (PEX), jellemzőit a 6. táblázatban foglaltuk össze.
A plazmacseréhez centrifugális elven működő készüléket ajánlott [1] használni, ugyanakkor a gyermek-dialízis állomásokon filtrációs készülékekkel nemzetközileg is kedvező tapasztalatokról számolnak be [45]. A kezelést 1,5 plazmavolumen/nap intenzitással kell kezdeni, ez 1 plazmavolumen/nap-ra csökkenthető az állapot stabilizálódásakor. Amennyiben a beteg állapota a megkezdett terápia ellenére romlik (pl. gépi lélegeztetés válik szükségessé, új neurológiai vagy cardiális tünet jelenik meg, stb.), a PEX sűrűbben, naponta kétszer ismételhető [1, 43, 44] (ezt jelenleg a NEAK nem finanszírozza). Ez utóbbi kiváltására a PEX-ek között nagyon lassan adott, közel folyamatos FFP infúzió (10-15 ml/kg) adható, ha a beteg keringése ezt elviseli. Utóbbival a Dél-pesti Centrumkórházban kedvező tapasztalatokat szereztünk.
A szubsztitúciós folyadék hazai körülmények között jelenleg FFP vagy kryofelülúszó (ha hozzáférhető), de a nemzetközi guideline-oknak [1, 14, 29] és gyakorlatnak megfelelően kívánatos lenne vírusinaktivált plazma alkalmazása a rendkívül nagy donor-expozíció miatt. A vírusinaktiválás többféle módon végezhető, pl. solvens-detergens (SD), metilénkék, amotosalen-UVA, illetve riboflavin-UV kezeléssel. Az SD plazma protein S és alpha2-antiplasmin tartalma alacsonyabb, ennek ellenére klinikai vizsgálatban az FFP-vel egyenértékűnek bizonyult [46]. Hasonlóan jól szerepelt az amotosalen-UVA-FFP is [47], míg a metilénkék-UVA-FFP hatékonysága változó volt [48]. A riboflavin-UV-FFP alkalmazásáról TTP-ben még nincs adat. A plazmacsere első felében az FFP helyett 5%-os albumin is adható [49], de a szubsztitúciós folyadék legalább 50%-a FFP kell legyen.

Ajánlás20
A plazmacserét a haematológiai remisszió eléréséig (egymást követő minimum 2 napon thrombocytaszám >150 G/l, haemolysisre utaló jel nincs, emelkedő vagy normális haemoglobin szint) naponta kell ismételni [1]. (1A)

Ajánlás21
A haematológiai remisszió elérésekor nem ajánlott a plazmacsere gyakoriságának fokozatos csökkentése (tapering) [1, 49]. (2B)

Ajánlás22
A haematológiai remisszió elérését követő legalább 1 hónapig szoros obszerváció szükséges, az ellenőrzés gyakoriságát egyénileg kell meghatározni. (1D)

Ajánlás23
Folyamatosan romló vagy kórossá váló thrombocytaszám esetén a plazmacsere folytatása javasolt az állapot stabilizálódásáig, illetve a haematológiai remisszió eléréséig [1]. (1B)

A thrombocytaszám normalizálódásakor a nem javuló anaemia, reticulocytosis a haemoglobin emelkedése nélkül, továbbra is alacsony haptoglobin szint és elégtelen ADAMTS13 aktivitás, akár a normál tartományon belül újra csökkenni kezdő thrombocytaszám a kórfolyamat tüneteket nem okozó aktivitását jelezheti, ezért a beteg fokozott obszervációt igényel. Haematológiai remisszió (2 egymást követő napon thrombocytaszám >150 G/l és emelkedő vagy normális haemoglobin érték) elérésekor fennálló neurológiai, vagy renális maradványtünetek a kezelés folytatását általában nem indokolják. A haematológiai remisszió elérésekor a PEX frekvenciájának fokozatos csökkentése (a hirtelen elhagyás helyett) nem csökkenti a relapszus kockázatát [49].
A PEX önmagában nem csökkenti, inkább fokozza az ADAMTS13 ellenes ellenanyag képződést, ezért tartós remisszió csak az immunszupresszív kezelés együttes alkalmazásától várható (lásd később).
Romló leletek esetén (exacerbatio a kezelés felfüggesztése, abbahagyását követő 30 napon belül) a kezelés újraindítandó, mígnem az állapot stabilizálódik. A tartós remisszió eléréséhez olykor több hónapos kezelésre is szükség lehet. Alapszabály, hogy amennyiben a TTP nem, vagy nem jól reagál a kezelésre, a kórképet fenntartó egyéb okot (infekció, tumor, autoimmun betegség) kell keresni.

Késői relapszus (30 nap fenntartott haematológiai remissziót, vagyis inaktív betegséget követően) a betegek kb. 20-50%-nál észlelhető [1]; gyakran terhesség, műtét, infekció váltja ki, és kezelésre az első epizódhoz hasonlóan, általában jól reagál. A késői relapszus időpontja kiszámíthatatlan. Saját (Dél-pesti Centrumkórház) beteganyagunkban a leghosszabb, két epizód közötti tünetmentes időszak 24 év (!) volt.

Alternatív plazmaterápia
Amennyiben plazmacsere 4-8 órán belül nem elérhető, FFP infúzió adandó: szokásos napi dózisa 25-30 ml/kg [9]. Törekedni kell azonban a plazmacserére, mivel kontrollált adatok alapján a plazma infúziós terápia hatékonysága szignifikánsan rosszabb [26, 27]. A 3. táblázatban jelzett specifikus vizsgálatokhoz a vért az első FFP bekötése előtt kell levenni és a szaklaboratórium utasításának megfelelően tárolni vagy továbbítani.

Immunszuppresszív kezelés (ISU) [1].
Az autoimmun (ADAMTS13 inhibitor) mechanizmusú iTTP-ben az immunszuppresszív terápia alkalmazása széles körben elfogadott. Az alábbi szerek használatáról van irodalmi adat:

Ajánlás24
A kórkép jelentkezésekor észlelt 30 G/l alatti thrombocytaszám és akut vesefunkció beszűkülés hiánya (a kezdeti szérum kreatinin szint 200 µmol/l alatti értéket mutat, a vesekárosodás pontos megítélésével kapcsolatban lásd 7. táblázat is) esetén (vagy French score ≥2, lásd 5. táblázat). A plazmacsere mellett szteroid terápia indítandó lökéskezelésként (felnőtteknél 1 g/nap 3 napon át) vagy standard dózis (1 mg/kg/nap) adásával [1, 27, 50-52]. (1B)

Ajánlás25
A corticosteroid steroid terápia leépítésénél a thrombocytaszámra és az ADAMTS13 aktivitásra egyaránt figyelmet kell fordítani [8]. Minden dózisváltáskor javasolt az ADAMTS13 aktivitás ellenőrzése. Amennyiben az aktivitás csökkenő tendenciát mutat (akár a normál tartományon belül), javasolt az immunszuppresszív terápia felülvizsgálata. (1D)
Kortikoszteroidok [50-52]:
Leggyakrabban és legrégebben használt szerek, dózisuk az 1 mg/kg/nap (iv. vagy per os) és a pulzus lökéskezelés (1 g/nap 3 egymást követő napon) között változhat. Ha nincs kontraindikációja, célszerű az adását mielőbb elkezdeni; lehetőség szerint mindig a plazmacsere után kell beadni. Oralis adagolásra való áttéréskor a methylprednisolon helyett a prednisolon adását javasolják. A csökkentésnél a thrombocytaszámra és az ADAMTS13 aktivitásra egyaránt figyelmet kell fordítani. Kéthetes 1 mg/kg/nap kezdeti dózist követően a dóziscsökkentés 0,5 mg/kg/nap-ra gyorsan, majd ezt követően a javasolható heti dóziscsökkentés 2,5-5 mg/hét [8]. Rituximab kezelést követően a leépítést gyorsabban is lehet végezni, ha az ADAMTS13 aktivitás stabilan a normál tartományban van.

Ajánlás26
Rituximab adása javasolt, ha 5 plazmacsere után sincs legalább minimális haematológiai válasz (thrombocytaszám <50 G/L), átmeneti javulás után újra csökken a thrombocytaszám és/vagy új klinikai (neurológiai, cardiális, stb.) tünet jelenik meg [1]. (1B)

Ajánlás27
Kritikus állapotú betegeknél első vonalú kezelésként is adható rituximab [1, 53]. (1B)

Ajánlás28
A rituximab kezelés előtt a beteg HBV, HCV státusza tisztázandó. Pozitivitás esetén infektológus bevonásával kell egyéni kezelési tervet kialakítani [54-56]. (1C)

Indikáción túli alkalmazása ellenére ma már a standard terápia része. Terhességben nem adható, alkalmazását követően 1 évig nem javasolt a fogamzás [56]. A kezelés megkezdése előtt a virológiai státusz (kötelező: HBV és HCV) tisztázandó, mivel a szer vírus reaktivációt okozhat [54-56]. Pozitivitás esetén infektológussal együttműködve kell személyre szabott kezelési tervet kialakítani. A leggyakrabban használt dózis: 375 mg/m^2, általában hetente 1-szer, 4 héten át. Ma már alkalmaznak fix dózis terápiát is igen széles dózistartományban (100 mg-1000 mg). A kis dózisú rituximab (100 mg hetente 1-szer, 4 héten át) hatékonyságát több friss vizsgálat is alátámasztja [57, 58], saját magunk a Dél-pesti Centrumkórházban évek óta eredményesen alkalmazzuk. Ha a beteg állapota megengedi, a beadást követő napon plazmacserét nem végzünk, helyette FFP infúziót adunk kb. 10-15 ml/kg dózisban. Ha a plazmacsere nem hagyható ki, akkor legalább 4 órának [59] kell eltelnie a következő plazmacsere előtt, továbbá mérlegelhető a szer gyakoribb, 3-4 naponkénti beadása. A rituximab kezelés során érdemes a B lymphocytaszámot ellenőrzni. Nem megerősített adatok alapján amennyiben az 1. adagtól számított +14. napon a B sejtszám a detektálhatóság szintje (≤1%) alá csökken, további adagra valószínűleg nincs szükség [60]. A rituximab gyorsítja a remisszió elérését, csökkenti a plazmacsere igényt és a kórházi kezelés hosszát, valamint az 1 éven belüli relapszus rátát [61]. A 3 napon belül elkezdett rituximab terápia hatásosabbnak bizonyult a 3 napon túl indított kezelésnél [53]. Ha 5 plazmacserét követően sincs legalább minimális haematológiai válasz (a thrombocytaszám <50 G/l alatt marad, vagy a thrombocytaszám emelkedése <2-szeres), átmeneti javulás után újra csökken a thrombocyta szám, vagy a kezelés ellenére új klinikai (neurológiai, kardiális, stb.) tünet jelenik meg, akkor rituximab adása javasolt. Kritikus állapotú betegeknél első vonalú kezelésként is szóba jön a plazmacsere és szteroid terápia mellett, és általánosságban elmondható, hogy alkalmazása a terápiában egyre előrébb kerül. Hatása 1-2 hét alatt alakul ki, ezért fulmináns esetekben a korai halálozást nem minden esetben képes kivédeni. A B sejt depléció kb. 9 hónapig tart, ezt követően az inhibitor termelődés visszatérhet és ezzel összhangban a késői relapszusokra már nincs befolyása [61].
Ciklofoszfamid, vinkrisztin, azatioprin, ciklosporin, mikofenolát-mofetil, stb.:
Esetismertetések, kis esetszámú tanulmányok szólnak e szerek hatásossága mellett. Leginkább a ciklofoszfamid ajánlható [62]. Optimális adagolási módja nem ismert, a szisztémás autoimmun kórképekben használt sémák alkalmazása javasolható vagy akár egyetlen 500 mg-os dózis is adható [8]. Nem megerősített adatok alapján az up-front adott cyclophosphamid kezelés (400 mg/m^2 3 hetente 6 alkalommal) az up-front rituximab kezeléshez hasonló hatékonysággal bír [63]. A ciklosporin maga is indukálhat TTP-t, ezért használata során fokozott óvatosság szükséges.
Iv. immunglobulin:
Szokásos adagja 2g/kg, 2-5 nap alatt beadva. Hatásosságát illetően az irodalmi adatok nagyon ellentmondóak.

A VWF és a thrombocyta interakció gátlása
A VWF A1 domain GPIbα kötőhely blokkolásával felfüggeszthető a thrombocyta microthrombus-képződés. Több kísérlerti molekula [ARC1779:[64], GBR600:[65], ALX-0681:[66] közül a caplacizumabot a közelmúltban TTP indikációban „orphan drug”-ként törzskönyvezték. A caplacizumab hatásosságát és biztonságosságát felnőtt betegeknél 2 randomizált, kontrollált vizsgálatban állapították meg [67, 68].
Caplacizumab:
Azonnal hatékony tüneti szer, mely az alapbetegséget nem befolyásolja, de a VWF mediált thrombocyta aggregáció felfüggesztésével leállítja a szervi tünetekért és a halálért legtöbbször felelős disszeminált mikrothrombosis képződést. Ezáltal elsősorban a korai halálozás és a refrakter esetek számának csökkentésében várható tőle előrelépés. A hatását laboratóriumban a RIPA (ristocetin-induced platelet aggregation) és a RICO (ristocetin cofactor) szintek 10%, illetve 20% alá való csökkenése jelzi, ugyancsak csökken a VWF és a VIII. factor antigén szint, melyek a kezelés abbahagyásától számított 7 napon belül térnek vissza a kiindulási szintre (INN-caplacizumab, alkalmazási előírat [69]). A klinikai gyakorlatban 10 mg iv. telítő dózist (1. PEX előtt) követően a továbbiakban subcutan adagolandó napi 10 mg dózisban (közvetlenül a PEX-k után kell beadni). A vizsgálatokban csökkentette a remisszióba kerülésig eltelt időt, a plazmacsere napok számát, a kórházi és

intenzív ápolási időt és a korai exacerbatio előfordulását. A szerrel kezelt betegek között nem volt refrakter beteg, illetve nem halt meg senki. Mellékhatásként elsősorban enyhe-közepes súlyosságú vérzés várható, ezért egyéb véralvadási zavarral rendelkező betegnél vagy véralvadás/thrombocyta gátló terápia együttes adása esetén egyéni kockázat/haszon elemzés és nagyon szoros követés szükséges. Az autoimmun alapfolyamatot nem befolyásolja, ezért az inhibitor termelés visszaszorítását célzó immunszuppresszív terápia együttes adása nagyon fontos. Ennek hiányában vagy nem kellő hatékonysága esetén a caplacizumab elhagyását követően exacerbatio/relapsus jöhet létre. Az alkalmazási előírat a caplacizumab adását az utolsó PEX után még 30 napig folytatni javasolja. Újabb klinikai adatok alapján a betegeknél a VWF és ADAMTS13 aktivitás monitorizálásával a terápia egyénre szabható jelentős költségmegtakarítás mellett. A stabilan 10%-os ADAMTS13 elérését követően a caplacizumab terápia 30 napnál korábbi felfüggesztése nem járt relapsussal és biztonságosnak találták. Egyes betegeknél a VWF aktivitás monitorizálása mellett a gyógyszer adagolásának frekvenciája is csökkenthető volt a plazmacsere mentes időszakban [70].
Újabb adatok alapján a caplacizumab plazmacsere nélkül is hatékony terápia lehet, ha a plazmacsere bármely ok miatt nem adható [71].

Ajánlás29
A caplacizumab terápia akkor kezdhető, ha az ADAMTS13 aktivitás igazoltan deficiens vagy jelentős a klinikai gyanú TTP-re (más okkal nem magyarázható thrombocytopenia, fragmentocytás haemolysis, thrombocytaszám <30 G/L és a serum kreatinin <200 umol/L, vagy French score 2, lásd 5. táblázat), és az ADAMTS13 aktivitás eredménye optimálisan 3 napon belül, de legkésőbb 1 héten belül rendelkezésre áll. A caplacizumab folytatása az ADAMTS13 deficiencia (<10%) igazolása esetén javasolt, 10-20% közötti kiindulási aktivitás esetén egyéni döntés szükséges, míg 20% felett a gyógyszer alkalmazása nem javasolható [3]. (1C)

Ajánlás30
Haematológiai remisszóban lévő, immunszuppresszív kezelést kapó betegnél 10% feletti ADAMTS13 aktivitás elérése esetén a caplacizumab terápia felfüggesztése egyénre szabott döntés alapján mérlegelhető [70]. (1D)

Thrombocytafunkció-gátló szerek

Ajánlás31
A thrombocytaszám emelkedő fázisában (>50 G/l) kis dózisú aszpirin adása egyéni mérlegelés alapján javasolt [1, 5, 72]. (2B)

A thrombocytaszám emelkedő fázisában (thr>50 G/l) számos centrum alkalmaz aszpirin ± dipiridamol kezelést a hirtelen emelkedő thrombocytaszám okozta visszaesés kivédésére. Hatásosságáról mindössze egyetlen vizsgálat számolt be [72], ezért alkalmazása az utóbbi időben inkább egyéni mérlegelés alapján jön szóba [5].
Thienopyridinek (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel) önmagukban is okozhatnak TTP-t (gyakoriság egyéb indikációval adott kezelések során: ticlopidin: 0,01-0,02%; clopidigrel: 0.0001%, prasugrel: nincs adat) [73]. Míg a ticlopidin esetében a TTP leggyakrabban a terápia első 2-12 hetében alakul ki és általában ADAMTS13 deficienciával jár, plazmacserére jól reagál, addig a clopidogrel esetén legtöbbször 2 héten belül jelentkezik általában ADAMTS13 deficiencia nélkül, plazmacsere refrakter, sokszor akut vesekárosodással járó TMA formájában. A prasugrellel kapcsolatban eddig csak néhány esetet közöltek [73, 74]. Ezért a TTP aktív szakában a ticlopidin mindenképpen, azonban TTP-s kórtörténet esetén is általában kerülendő az alkalmazásuk. Cerebrovascularis és/vagy cardiovascularis indikáció esetén a haszon/kockázat gondos mérlegelését követően szoros obszerváció mellett a clopidogrel és a prasugrel adhatók.

Splenectomia [75]

Ajánlás32
A tartós immunszuppresszív kezelés ellenére gyakran visszaeső betegeknél spenectomia javasolható [1, 11, 75]. (1C)

Fulmináns esetekben mentő („salvage") kezelésként, illetve a gyakori relapszusok kivédésére alkalmazható, az utóbbi esetben kifejezetten jó effektussal. Olcsó, megfelelő előkészítéssel rendkívül biztonságos, szignifikánsan csökkenti a relapszus rátát, nagyon hosszú időre tünetmentessé teheti a betegeket, akkor is, ha az ADAMTS13 továbbra is kóros marad. A műtét előtt legalább 2 héttel a beteg védőoltása szükséges (*Pneumococcus, Meningococcus, Haemophilus influanzae* ellen). Amennyiben az immunizálás eredménye kétséges

(immunszuppresszív hatású szerek egyidejű alkalmazása miatt) antibiotikus profilaxis lehet szükséges (penicillin, makrolid).

Szupportív terápia

Vörösvérsejt transzfúzió:
Ajánlás33
Vörösvérsejt transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt. (1D)

Ajánlás34
Az indikáció felállítása során az anaemia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén [1]. (1A)

Az első transzfúzió előtt javasolt az Rh és Kell fenotípus meghatározása is. A transzfúzió minden esetben választott, fehérvérsejt-mentesített készítménnyel történjen. Besugárzott készítmény alkalmazása általában nem szükséges. Vörösvérsejt pótlás ritkán indokolt 70 g/l –es hemoglobin érték felett [1].

Thrombocyta transzfúzió:
Ajánlás35
Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést [1, 76]. (1A)

A TTP-s beteg még egyszámjegyű thrombocytaszám esetén is csak ritkán vérzik. Számos publikáció a kórkép progresszióját, a mortalitás növekedését észlelte thrombocyta transzfúziót követően [76], míg más tanulmányok nem találtak ilyen összefüggést [77]. A jelenlegi, széles körben elfogadott nézet szerint, thrombocyta transzfúzió csak vitalis indikációval, súlyos vérzés esetén [1] jöhet szóba TTP-ben. Centrális vénabiztosítás esetén javasolt az akut szakban komprimálható helyen (vagy felnőtteknek periférián) biztosítani vénát, ezzel is csökkentve az alacsony thrombocytaszám mellett végzett beavatkozás szövődményeinek rizikóját.

Thromboprophylaxis:
Ajánlás36
Thromboprophylaxis céljából LMWH adandó 50 G/l feletti thrombocytaszám esetén. (1B)
Az immobilitás okozta thromboemboliás rizikó csökkentésére LMWH profilaxis adandó.

Folsavpótlás:
Ajánlás37
Folsavpótlás szükséges a haemolysis szakában [1]. (1C)
A folyamatos haemolysis miatt a folsav pótlás minden betegnél javasolt. A napi javasolt minimális dózis felnőtteknek 6 mg.

Hepatitis elleni vakcinálás:
A BCSH irányelv elvi meggondolások alapján javasolja a HBV elleni vakcinálást a kórkép aktív szakában, 50 G/L feletti thrombocytaszámnál [1]. Mivel a legtöbb beteg ilyenkor nagy dózisú szteroid ± rituximab kezelést kap, a vakcinálás haszna jelenleg kérdéses.
A terápiára adott válasz (nevezéktan) [2, 10]. A terápiára adott válasz nevezéktanát a közelmúltban az alábbiak szeint standardizálták:
Klinikai válasz TTP-ben: fenntartott 150 G/L feletti thrombocytaszám, a felső normálérték másfélszeresét nem meghaladó LDH érték, új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás klinikai tünete nélkül.
Klinikai remisszió TTP-ben: fenntartott klinikai válasz plazmacsere és anti-VWF kezelés nélkül: legalább 30 napig vagy ADAMTS13 remisszió (részleges vagy teljes) elérése esetén, amelyik hamarább következik be.
Részleges ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás 20% vagy annál magasabb, de nem éri el a normál tartomány alsó értékét.
Teljes ADAMTS13 remisszió: Az ADAMTS13 aktivitás meghaladja a normál tartomány alsó értékét.
Klinikai exacerbatio: klinikai válasz elérése után, de még a klinikai remisszió elérése előtt 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb ok kizárható) új vagy progresszív ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle, a plazmacsere vagy az anti-VWF terápia befejezését követő 30 napos időszakon belül.
Klinikai relapsus: Klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárhatók) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapsust a súlyos ADAMTS13 deficiencia igazolásával kell alátámasztani.

ADAMTS13 relapsus: részleges vagy teljes ADAMTS13 remissziót követően újra 20% alá csökkenő ADAMTS13 aktivitás.
Refrakter TTP: Perzisztáló thrombocytopenia (<50 G/L) és LDH emelkedés 5 plazmacsere és immunszuppresszív terápia ellenére.

Kimenetel

Ajánlás38
Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell. A betegeket részletesen tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a relapsus kockázatáról, tüneteiről, a terhesség és az orális fogamzásgátlás veszélyeiről, valamint az ezzel kapcsolatos teendőkről (lásd csatolt "TTP-HUS betegtájékoztató") [1]. (1C)

Ajánlás39
Fogamzásgátláshoz nem oestrogen tartalmú készítményt javasolt alkalmazni [1]. (1C)

Ajánlás40
Haematológiai remisszió melletti ADAMTS13 deficiencia esetén preemptíve adható rituximab [1, 11, 78, 79]. (2C)

Ajánlás41
Haematológiai remisszió melletti ADAMTS13 deficiencia esetén a kezelést illetően személyre szabott döntés javasolható az anamnézis, az epizód(ok) súlyossága, a kezelésre adott válasz, az esetleges maradványtünetek, és a beteg kívánságának figyelembevételével. (1D)

A plazmacsere ellenére új tünet megjelenése vagy perzisztáló thrombocytopenia esetén plazma-refrakter állapotról beszélünk. Ilyenkor a plazmacsere és/vagy a gyógyszeres kezelés intenzifikálása javíthat még a beteg állapotán. Sokszor infekció, nem diagnosztizált autoimmun betegség, vagy tumor áll a rezisztencia hátterében. A mortalitás sajnos még ma is 5-20% közötti.
A remisszióba került betegeket tartós gondozásba kell venni, ennek során az ADAMTS13 aktivitást is időnként ellenőrizni kell. A késői relapszusok gyakorisága kb. 20-50% [1]. Ezek kivédésére a French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre munkacsoportja rituximab preemptív alkalmazását javasolja [78] azokban az esetekben, ahol az ADAMTS13 aktivitás deficiens marad, vagy újra azzá válik. A normálisnál kisebb ADAMTS13 aktivitás ugyan kb. 3-szorosára növeli a relapszus valószínűségét [80], ennek tényleges bekövetkezése, illetve időpontja azonban teljesen kiszámíthatatlan. Nem megerősített adatok alapján, ha klinikai remisszió elérésekor az ADAMTS13 aktivitás még mindig deficiens, a relapsus valószínűsége többszörös a legalább 10% aktivitással rendelkező betegekhez képest [81]. Nem mindenki ért egyet a preemptív rituximab kezeléssel [79], mivel számos beteg hosszú időn keresztül tünetmentes lehet 0%-os ADAMTS13 aktivitás mellett is, illetve az aktivitás spontán is javulhat. Ugyanakkor a remisszióban alacsonyan maradó vagy visszacsökkenő ADAMTS13 aktivitás többszörösére növeli a stroke rizikóját [82]. Az ADAMTS13 aktivitásnak a nem TTP-s betegpopulációban is jelentősége van a stroke valószínűségében és hatással van a túlélésre is [26].
Ezért jelenleg a személyre szabott döntés javasolható az anamnézis, az epizód(ok) súlyossága, a kezelésre adott válasz, az esetleges maradványtünetek, és a beteg kívánságának figyelembevételével.
A beteget tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a terhesség és az orális fogamzásgátló szedés veszélyeiről, a visszaesés lehetőségéről, leggyakoribb okairól (infekció, terhesség, műtét) és ezzel kapcsolatban a fokozott ellenőrzés szükségességéről (lásd csatolt "TTP-HUS betegtájékoztató"), valamint az alacsony ADAMTS13 aktivitás kockázatáról és kezelési lehetőségeiről. A triggerként szereplő gyógyszerek (kinin, oestrogen, ticlopidin, interferon, ciklosporin) általában kerülendők.
Sajnos nem mindig gyógyul nyomtalanul a TTP, renális [83], továbbá idegrendszeri [84] maradványtünetek maradhatnak vissza, amelyek miatt nem lehet eléggé hangsúlyozni a gondozás fontosságát.

A jövő terápiás lehetőségei

Rekombináns ADAMTS13:
A BAX-930-as molekulával a fázis I vizsgálat kedvező eredménnyel zárult [85] a TTP congenitális formájában. Elsődlegesen az USS kezelését tenné nagyon egyszerűvé és biztonságossá. Jelenleg már a fázis III vizsgálat zajlik (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03393975). Alkalmazása szóba jönne az inhibitoros TTP-ben is, az immunkomplex képződés azonban nemkívánatos következmény lehet és az inhibitor mennyiségétől függő, betegre szabott egyéni dózisra lehet szükség [86, 87]. Ezért jelenleg a standard kezelés mellé adott kiegészítő

terépiaként tervezik tesztelnia TTP inhibitoros formájában. Megoldást jelenthetne olyan ADAMTS13 variáns előállítására, amelyhez az inhibitor kisebb affinitással kötődne, ugyanakkor az enzim proteolítikus funkciója fokozott lenne [88].

A VWF – thrombocyta interakciót gátló terápiák:
A VWF központi szerepet játszik a primer haemostasisban és a TTP pathomechanizmusában. Így nem csoda, hogy a gyógyszerkutatás egyik elsődleges célpontja. A legtöbb gyógyszer a VWF A1 domén és a thrombocyta GP1b receptor közötti, ritkábban az A3-as domén és a kollagén közötti kötés gátlását célozza [89]. Ezek közül az ALX-0681 nanobody a közelmúlban kapta meg az engedélyt a TTP szerzett formájának kezelésére caplacizumab néven [195, 196]. Az antitest természetű molekulák (82D6A3, h6B4-Fab, AJW200, GBR600) mellett nukleinsav aptamerek fejlesztése is folyamatban van (ARC1779, TAGX-0004). Ezek közös tulajdonsága, hogy a célmolekulához szorosan és specifikusan kötődnek, nem toxikusak, nem immunogének, kémiailag könnyen előállíthatók, olcsók, de rövid a felezési idejük [90].
Ígéretes újabb fejlesztés a kígyóméregből előállított GP1b receptor antagonista Anfibatide, amelyel a humán vizsgálatok már zajlanak [91].

N-acetilcisztein (NAC)[92]:
A NAC egy antioxidáns, mely az L-cystein és a glutathion szintézis prekurzora. A mucin monomerek közötti diszulfid hidak bontásával csökkenti a légúti váladék viszkozitását, ezért régóta sikerrel alkalmazzák obstruktív tüdőbetegségekben. *In vitro és in vivo is* csökkenti a szolubilis VWF multimerek számát és lebontja a ULVWF-t a mucinnal mutatott szerkezeti hasonlóságuknak köszönhetően. Állatkísérletes adatok alapján inkább megelőzésre lesz használható, mivel a kialakult TTP-s, VWF-ban dús thrombus oldására már nem képes. Nagyon kevés vele még a humán klinikai adat.

Bortezomib [93]:
A myeloma multiplex kezelésében nagy sikerrel használt proteoszóma inhibitor. A terápia az ADAMTS13 antitestet termelő plazmasejtek elpusztítását célozná, ezek ugyanis rezisztensek a hagyományos immunszuppresszív terápiára. Továbbra is igen kevés még vele a tapasztalat.

Komplementgátló kezelés:
Egyre több adat szól amellett, hogy az alternatív aktivációs úti fokozott komplement aktiváció a TTP-ben is szerepet játszik, melynek elindításában az endothelhez lehorgonyzott ULVWF szálak szolgálhatnak aktivációs felszínként [94-96]. Eddig csak szórványos klinikai adatok vannak a komplementgátló kezelés alkalmazásáról a TTP terápia rezisztens eseteiben [97].

HAEMOLYTICUS URAEMIÁS SYNDROMA (HUS)

A kórképre jellemző triád az 7. táblázatban látható. A diagnózis felállításához mindhárom tünet egyidejű, vagy egymást követő jelenléte szükséges [13, 14, 17, 19, 29, 30].

Klinikai formák
A HUS gyűjtőnév; a bevezető tünetek, az etiológia, és a klinikai kórlefolyás alapján 2 nagy csoportja különböztethető meg (**2. ábra**). „Típusos” megnevezéssel a jellemzően egyetlen epizódként zajló, heveny gastroenteritist követően fellépő, szupportív kezelésre jól reagáló, súlyos krónikus vesekárosodáshoz vagy halálhoz csak ritkán vezető formákat soroljuk. „Atípusos” jelzővel azokat a kórformákat jelezzük, melyek az esetek többségében nem reagálnak a szükséges mértékben szupportív és/vagy vesepótló kezelésre, klinikai kórlefolyásuk relapszusokkal tarkított és/vagy aszinkron családi halmozódást mutatnak. Gyakran progrediálnak, a veseműködés tartós hanyatlásához vezethetnek; nem ritka a fatális kimenetel (lásd a 8. táblázatot is). HUS-ban az ADAMTS13 aktivitás jellemzően normális, vagy csak kissé csökkent.

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [13, 14, 17, 19, 29, 30].
Konzumpciós thrombocytopenia
Microangiopathiás haemolytikus anaemia
– Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE kritériumok szerint[98]: — Risk: szérum kreatinin 1.5x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés >25%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül, — Injury: szérum kreatinin 2x-es emelkedése, vagyGFR csökkenés >50%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül, — Failure: szérum kreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR csökkenés >75%, vagy szérum kreatinin >353 mikromol/l akut emelkedéssel (>44 mikromol/l), vagy óradiurézis <0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül — Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése >4 hét ESRD: End stage kidney disease (>3 hónap)

Specifikus infekcióhoz társuló HUS formák

Típusos HUS, STEC-HUS [99]
A verotoxint/shiga-like toxint termelő, enterohaemorrhagiás *E. coli* (EHEC, VTEC/STEC, Magyarországon leggyakrabban *E. coli* 0157:NM) okozta fertőzésekhez kapcsolódó, típusos avagy STEC-HUS jól definiált klinikai entitás. Egyes trópusi régiókban *Shigella dysenteriae*, valamint ritkán *Citrobacter freundii* és *Salmonella* fertőzéshez is társulhat. A gyermekkori akut veseelégtelenség leggyakoribb formája, azonban felnőttkorban sem ritka. A Magyarországon az elmúlt években igazolt STEC-HUS megbetegedések kb. fele fordult elő felnőttekben. A fertőzés forrása a toxintermelő baktériummal szennyezett étel, ital, víz, de fekális-orális átvitel is lehetséges. A prodromális fázisban görcsös, vizes, majd gyakran véres hasmenés alakul ki, amelyet kb. 3-10 nap múlva követ az akut veseelégtelenség. A tünetekért a bélből felszívódó toxin a felelős. Receptora a globotriaozil-ceramid (GB3), a receptor expresszió mértéke szerepet játszik a szöveti károsodás lokalizációjában és súlyosságában. A toxin a fehérjeszintézis gátlásán keresztül, közvetlenül toxikus hatású az érendothelre. Emellett a fehérvérsejt, thrombocyta, és véralvadási rendszer aktivációja, cytokin (IL-6, IL-8, TNF) hatás, a stimulált endothelből megnövekedett ULVWF kiáramlás, valamint másodlagos ADAMTS13 enzim konzumpció is szerepet játszik a kóros következményekben. A verotoxinnal és a CD36 struktúrával keresztreagáló autoantitestek kialakulását is leírták [100].
Az EHEC fertőzések kb. 14-33%-ban alakul ki colitis, ezek kb. 10%-ánál alakul ki típusos HUS, amely klinikai rizikótényezői: dehydráció, láz, hányás, látható vér a székletben, fiatal vagy idősebb életkor, bélmotilitást gátló szerek, illetve egyes antibiotikumok használata. A laborleletek közül az emelkedett fehérvérsejtszám és a 12 mg/L-nél magasabb C reaktív fehérje érték lehet a HUS kialakulásának előhírnöke. Ritkán, a típusos HUS húgyúti infekció következménye is lehet. Ilyenkor a típusos hasmenés hiányzik, a toxin termelő kórokozó a vizeletből mutatható ki.
Leggyakrabban a veseelégtelenség uralja a klinikai képet, a neurológiai tünet ritka, kb. az esetek 25%-nál észlelhető, szinte mindig az akut veseelégtelenséget kíséri, a hypertoniás és metabolikus encephalopathia, vagy az agyi microangiopathia következménye. Klinikai cardiális komplikáció (ischaemia, ritmuszavar) még ritkábban fordul elő (<10%). Összességében véve, gyermekkorban viszonylag jóindulatú kórforma, a mortalitás 3-5%. Amennyiben a korai szakaszban jelentős vesefunkció romlás volt megfigyelhető, a tünetek teljes regresszióját követően évekkel később kialakulhat hypertonia, proteinuria illetve vesefunkció romlás, ezért a betegek időszakos ellenőrzését biztosítani kell. Gyógyulását követően relapszus nincs, ismételt fertőzés azonban lehetséges, emellett a fertőzés trigger tényező lehet az addig tünetmentes atípusos HUS kialakulásában. Idősebb korban a kórkép sokkal rosszindulatúbb, magas halálozással jár.

A típusos HUS diagnózisa
A típusos HUS felismerését segíti, hogy jellemzően akut gastroenteritist követően 3-10 nappal jelenik meg, gyakran ekkor a betegnek már nincs hasmenése. A típusos HUS diagnózisának megerősítését mikrobiológiai (tenyésztés, a kórokozó azonosítása, toxinkimutatás a székletmintában vagy az azonosított kórokozóban molekuláris biológiai vagy szerológiai eljárással) vagy immunológiai (STEC törzsre jellemző LPS elleni szerológiai válasz igazolása) vizsgálatok segítik. Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Központ Nemzeti Enterális Referencia laboratóriumában érhetőek el a fenti mikrobiológiai vizsgálatok. A típusos HUS kötelezően bejelentendő betegség.

A típusos HUS terápiája
A legutóbbi STEC-HUS járványok kapcsán a személyre szabott szupportív kezelés („best supportive care", BSC) a korábbi járványokhoz képest javította a túlélési statisztikát [101]: ennek elemei a folyadék- és elektrolitegyensúly biztosítása, vérnyomás-beállítás, szükség szerint vesepótló kezelés, parenterális táplálás, transzfúzió. Bélmotilitást gátló gyógyszerek alkalmazása kerülendő. Hosszú időn át az volt az általános nézet, hogy az antibiotikum kezelés inkább káros a hatására fokozódó toxin termelés, a széteső baktériumokból történő direkt toxin felszabadulás és a normális bélflóra károsítása miatt. Az antibiotikum hatás toxin és baktérium törzs specifikus, mely magyarázza az ellentmondó klinikai eredményeket. Nagyobb járványoknál a pontos baktérium törzs gyorsan identifikálható teljes genom szekvenálással, mely információt adhat a szerotípusról, a virulenciáról és a rezisztencia profilról is. Ma már online elérhető bioinformatikai rendszer segíthet a megfelelő, hatékony antibiotikum kiválasztásában [197]. Sporadikus esetekben az előbbiek hiányában antibiotikum csak kizárólag shigatoxin-1-t termelő baktérium esetén adható. A leginkább szóba jöhető szer a foszfomicin (a hasmenés kezdetétől 2-3 napon belül kezdve), míg a béta lactam és trimethoprim/sulfamethoxazole készítmények egyértelműen kerülendők. Fluoroquinolonok klinikai vizsgálatokban kedvezőnek bizonyultak, annak ellenére, hogy in vitro vizsgálatokban nem. Az egyéb szerek közül a rifamycinek a legígéretesebb szerek. Emellett vizsgálatok folynak toxin ellenes monoclonális antitestekkel és cink adjuváns alkalmazásával is [102].

Ajánlás42
Típusos HUS ban a plazmacsere hatásossága nem bizonyított [101, 103, 104]. (2B)

Ajánlás43
Plazmacsere terápia megkísérelhető súlyos gyermekkori, neurológiai tünetekkel járó STEC HUS-ban [45, 101, 105].(2C)

Plazmacsere a gyermekkori formában általában nem javasolható, a gyakorlatban alkalmazását a súlyos, neurológiai tünetekkel járó formákra tartjuk fenn [106]. Felnőtt korban, a skóciai epidemia sorána plazmacsere mérsékelte a mortalitást [103]. Ezzel ellentétben, a 2011-es, németországi, túlnyomórészt felnőtt betegeket érintő járvány során a hosszantartó plazmacsere a kimenetelt inkább rontotta [104].
A komplementrendszer diszregulációját a típusos HUS-ban is leírták, így nem meglepő, hogy az eculizumab klinikai hatékonyságának megítélésre jelenleg Fázis III vizsgálat zajlik [198], azonban egyes eredmények szerint ez a kezelés nem hatékony ebben a betegségben [107].
A toxin semlegesítésére törekvő kísérletek mindeddig még nem jártak kellő eredménnyel.

Neuraminidáz-termelő kórokozók által okozott HUS
Az összes HUS esetek 5-15%-a. Az utóbbi időben az esetek száma növekedést mutat, mely valószínűleg a kórkép jobb ismertségének köszönhető. Neuraminidázt termelő kórokozó, leggyakrabban *Streptococcus pneumoniae* [108] okozta fertőzést követően alakul ki, jellemzően 2 évnél fiatalabb gyermekeken. A betegség megjelenésére súlyos klinikai állapot (leggyakrabban empyemával járó pneumonia, vagy meningitis) jellemző, gyakran kíséri DIC. A meningitissel szövődött esetek prognózisa lényegesen rosszabb. Gyógyulását követően relapszus nem ismert. A vese szempontjából a hosszú távú prognózis általában jó, a vesefunkció a legtöbb betegnél rendeződik.
A neuraminidáz a vörösvérsejtek, a thrombocyták, és az endothelsejtek felszínéről a sziálsavat hasít le, melynek következtében rejtett, úgynevezett Thomsen–Friedenreich (T) antigének kerülnek felszínre. Ezek ellen reguláris anti-T ellenanyagok találhatók a keringésben. A folyamatot T aktivációnak nevezik, a vércsoportszerológiai vizsgálatok során észlelt polyagglutinatio, autokontroll-pozitivitás, Coombs-pozitivitás hívhatja fel rá a figyelmet. Az utóbbi időben az anti-T ellenanyagok jelentőségét vitatják, a T aktivációt pedig inkább a folyamat markerének, mintsem a patológiai történések okának tartják. A legtöbb ember vérében 2 éves koráig a neuraminidázt közömbösítő neutralizáló antitestek jelennek meg, mely megmagyarázza a kórkép életkori sajátosságait. Újabb adatok alapján az endothelkárosodás hátterében a baktérium felszínén aktiválódó plazmin proteolytikus hatását is feltételezik [109]. Emellett a membránról a sziálsav eltávolítása csökkenti a H faktor sejtfelszínhez való kötődését és működését, ezáltal okozva alternatív út diszregulációt és komplementaktivációt [110].

A *Streptococcus pneumoniae*-HUS (SP-HUS) diagnózisa
Az **SP-HUS** biztos kórisméje kimondható, ha mindhárom feltétel fennáll:
- igazolható a *Streptococcus pneumoniae* fertőzés (antigén-, nukleinsav- kimutatási vagy tenyésztés alapú módszerekkel), és
- igazolható a HUS (lásd 7. táblázat), és
- kizárható a DIC (vérzés nem igazolható, a fibrinogén szint nem csökkent).

Újabban lehetőség van a neuraminidáz aktivitás kimutatására a betegek szérumából, ez segíthet a terápiás döntések meghozatalában.

A *Streptococcus pneumoniae*-HUS (SP-HUS) terápiája [108]
Mivel az alternatív komplementaktivációs út szabályozásában központi szerepet játszó H faktor a sziálsavhoz kötődik a sejtmembránon, és átfedés lehet a neuraminidáz mediált és a komplement mediált aHUS formák között [111], indokolt a diagnosztikai vizsgálatok kiterjesztése a komplementrendszer irányába is.

Ajánlás44
***Streptococcus pneumoniae* mediált HUS-ban friss fagyasztott plazma alkalmazása kerülendő. A plazmaferezishez albumin használata javasolt [112-114]. (2C)**

A *streptococcus pneumoniae* mediált HUS terápiájában döntő a fertőzés megfékezése, szupportív és vesepótló kezelésre csak szükség esetén kerül sor. Neutralizáló anti-neuraminidáz antitest tartalma miatt az IVIG potenciálisan hatásos terápia lehet, ennek széles körű klinikai igazolása még várat magára. A neuraminidáznak a komplement aktációt elősegítő hatása miatt komplementgátló kezeléssel is próbálkoznak, eddig bíztató eredménnyel. A plazmaterápiával kapcsolatban kontrollált tanulmányok nem állnak rendelkezésre. A patogenezis alapján a plazmaterápia (FFP infúzió vagy FFP szubsztitúcióval végzett plazmacsere) kerülendő az akut szakban, helyette albumin szubsztitúcióval végzett plazmacsere lehet hatásos [112-114]. Újabban T antitest negatív plazmával történő sikeres kezelésről is beszámoltak [115]. Az aferezistől várható haszon és a lehetséges mellékhatások, szövődmények egyéni mérlegelést igényelnek.
Újabban influenza A vírus fertőzés szövődményeként is leírtak HUS-t, melynek patogenezise a fentiekhez hasonló a virális neuraminidáz hatása miatt [116]. Terápiája alapvetően az antivirális és szupportív kezelésen alapul, plazma adása ebben a kórformában is kerülendő.

Komplement mediált atípusos HUS [14, 19, 117]
Heterogén betegségcsoport, amelybe sporadikus vagy familiáris formák tartoznak, a betegség egyes esetekben trigger tényezők (melyek lehetnek fertőzések vagy terhesség) hatására manifesztálódik. Közös jellemzőjük a súlyos, progresszív lefolyás, egyes esetekben relapszusokra való hajlam. Minden életkorban előfordulhat, de főleg csecsemőket, gyermekeket és fiatal felnőtteket érintő betegség. Ritka; becsült incidenciája kb. 1-2/1 millió [14, 118]. Az alábbi, kóreredet szerinti alcsoportok ismertek:

A komplementreguláció zavara által okozott, atípusos HUS

Az aHUS esetek több mint felének hátterében a komplement alternatív út regulációs zavara áll. A komplementrendszer alternatív útjának jellegzetessége a spontán aktiváció a folyamatos C3 hasadás miatt, valamint az amplifikáció. A komplement regulációs fehérjék feladata ennek a folyamatnak a féken tartása.
Az alternatívút szabályozási zavarának hátterében funkcióvesztéses vagy funkciónyeréses mutációk, vagy a H faktor regulátor működését gátló autoantitest állhat. Eddig a H faktor (HF), I faktor (IF), membrán kofaktor protein (MCP, CD46), B faktor (BF) és C3, valamint a thrombomodulin gének mutációit írták le aHUS hátterében. A HF, IF, MCP és thrombomodulin mutációk jellemzően funkcióvesztő mutációk, vagyis az érintett szabályozó fehérje nem termelődik, vagy nem működik. A BF és C3 esetében funkciónyerő mutációról van szó, mely az élettani szabályozást nem engedi érvényre jutni. Bármelyik mechanizmus is áll a háttérben, a végeredmény az alternatív út amplifikációja, a terminális reakcióút túlzott aktiválódása, következményes szöveti károsodással (gyulladáskeltő anafilatoxinok és sejtkárosító komplex hatására).
A komplement mediált aHUS-ra klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hypertonia, fluktuáló klinikai tünetek és laboratóriumi leletek jellemzőek. A betegség megjelenéséhez a legtöbb esetben közvetlen kiváltó tényezők vezetnek, pl. infekció vagy terhesség. Számos hasonlóságot mutat a TTP-vel. Nem csak a gyermekkor betegsége, az esetek kb. 60%-a a fiatal felnőttkorban manifesztálódik, de 85 éves betegen is leírták. Gyermekkorban az esetek fele 2 éves kor előtt kezdődik. Gyermekeknél a fiú/leány arány közel azonos, míg felnőtteknél enyhe női túlsúly figyelhető meg. A betegek több, mint felénél (gyermek: 58%, felnőtt: 73%) a thrombocytaszám 50 G/l feletti, 15%-uknál pedig normális (>150 G/l). A gyerekek 59%-a, míg a felnőttek 81%-a szorul dializáló kezelésre a folyamat kezdetén [118]. Bár a klinikai képet többnyire az akut veseelégtelenség uralja, extrarenalis (neurológiai, cardiális, egyéb) tünet 10-30%-uknál fordul elő [119]. A felnőttek és a familiáris halmozódású esetek prognózisa rosszabb. A relapszusok zöme 1 éven belül jelentkezik. A kimenetelt a genetikai háttér jelentősen befolyásolja [118, 119].

Az igazoltan komplementmediált aHUS betegek kb. 50-60%-ának esetében azonosítható a genetikai predispositio, amely többnyire összetett: egy vagy több ritka variáció (mutációk) és egy vagy több rizikó-polimorfizmus vagy -haplotípus összeadódó hatásából áll. A komplex genetikai prediszpozíció miatt a mutációk penetranciája alacsony, kb. 40-50%-os. A leggyakrabban érintett gének a következők [120]:

H faktor és I faktor mutációk

A HF a leggyakoribb (30%), az IF jóval ritkább (5-10%) mutáció. Mindkét faktor esetében számos mutáció ismert. Mindkét fehérjét döntően a máj termeli. A HF feladata a C3 konvertáz gátlása és – kofaktorként – az IF segítése. Az IF az alternatív és a klasszikus utak szabályozásában egyaránt részt vesz, a C3b és C4b alfa láncát hasítja kofaktor jelenlétében. A HF gén az 1-es kromoszóma q32 locusán, az IF gén a 4-es kromoszóma q25 locusán helyezkedik el. HF vagy kombinált IF mutáció hordozása esetén - kezelés nélkül - a prognózis rossz, az irreverzibilis veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége 60-70%. A veseátültetést követő relapszus a HF mutációknál kb. 80%-ban, IF mutációknál közel 100%-ban következik be a transzplantációt követő 2 éven [121] belül.

MCP mutációk

A membrán-kofaktor protein (MCP vagy CD46) a vörösvérsejteken kívül minden más sejten expresszálódó, transzmembrán glikoprotein. Az IF működéséhez szükséges sejtfelszíni kofaktor; mutációi az aHUS betegek kb. 10%-ában mutathatók ki. Penetranciája úgyszintén alacsony. MCP mutáció hordozókon az aHUS leggyakrabban infekciót követően manifesztálódik. Klinikai lefolyását tekintve jóindulatú kórforma, a betegek 20-30%-ánál alakul ki irreverzibilis veseelégtelenség. Transzplantációt követően a relapszus gyakorisága alacsony (a donor szerv nem hordozza a mutációt), kb. 10%. A relapsus kiváltásában a poszt-transzplantációs ISU kezelésnek és az endotheliális microchimerismus kialakulásának egyaránt szerepe lehet. Mivel nem solubilis fehérje, a plazmacserétől nem várható eredmény.

Egyéb mutációk

A **C3 és B faktor** funkciónyeréses mutációi klinikailag kedvezőtlen lefolyású, gyakran tartós hypocomplementaemiaval kísért aHUS-ként jelennek meg, melyeknél vese-transzplantációt követően a betegség nagy eséllyel újul ki a graftban.

A **thrombomodulin** (amely komplementszabályozó szerepet is betölt) mutációit azonosítják a legkisebb arányban aHUS betegekben (kb. 5%-ban), és több mutáció esetén a variáció funkcionális relevanciája sem igazolható. A thrombomodulin mutációkkal kapcsolatban nincs elegendő klinikai tapasztalat [122].

Plazminogén mutációkat egy 2014-ben, az USA-ban új generációs szekvenálási módszerrel végzett vizsgálat során aHUS betegekben igazoltak. Megállaptították, hogy a plazminogén/plazmin funkcióját károsan érintő variációk halmozódnak aHUS betegekben, ezáltal akadályozva a thrombusok lebontását [123]. Az elmúlt években nem jelentek meg új adatok, amelyek a plazminogén szerepét alátámasztanák aHUS-ban.

Autoimmun (anti-H faktor autoantitest-pozitív) aHUS [124]

Az autoimmun mechanizmus talaján kialakuló aHUS – földrajzi elhelyezkedéstől függően – a betegek 6-56%-ában igazolható. Jellemzője az alternatív út regulátora, a H faktor ellen képződött autoantitestek jelenléte, melyek megjelenése szoros kapcsolatot mutat a komplement-H-faktor szerű 1 és 3 gének (CFHR1, 3) homozigóta deléciójával. Igazolták, hogy az anti-HF autoantitestek a H faktor C-terminális doménhez kötődnek, funkcionális hatásuk a HF sejtfelszínhez való kötődésének gátlása, vagyis az FH regulátor funkciójának neutralizálása.

8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek [29].
— Hasmenés hiánya a HUS kialakulása előtt
vagy
— Hasmenés + az alábbiak közül bármelyik jelenléte:
- Életkor < 6 hónap vagy > 5 év
- Lappangó kezdet
- HUS relapszus
- Feltételezett, korábbi HUS
- Korábbi tisztázatlan anaemia vagy thrombocytopenia
- Bármely szervátültetést követő HUS
- Családban, aszinkron előforduló HUS

Egyéb atípusos HUS formák
Klinikailag atípusos lefolyást mutató HUS hátterében állhatnak egyéb, nem a komplementrendszer működésének hibáján alapuló mechanizmusok is.

Defektív cobalamin-C metabolizmus okozta HUS
Autoszomális recesszív öröklésmenetű HUS képében jelentkezhet. Már a születéskor kibontakozó fulmináns, vagy csak később manifesztálódó, enyhébb lefolyású formák [125, 126, 127] egyaránt ismertek. Táplálási nehézség, növekedési elmaradás, hypotonia, letargia, leukopenia, megaloblastos anaemia irányíthatják rá a figyelmet. Jellegzetes tünete a hyperhomocysteinaemia és metylmaloninuria. A betegség fennállása az MMACHC gén szekvenálásával igazolható, ennek mutációt írták le a legtöbb érintett esetben. A vesebiopszia kórjelző. Terápiája: hidroxikobalamin naponkénti adagolása. A kobalamin E és G betegséghez kapcsolódó aHUS-t is közöltek már.
Nagyon ritkán az anaemia perniciosa [128] is járhat microangiopathiás vérképpel. A klinikai kép azonban inkább TTP-nek felel meg, az aránytalanul magas LDH hívhatja fel rá a figyelmet, az alacsony serum B12-vitamin szint és a normális ADAMTS13 aktivitás pedig segít az elkülönítésben.

Diacilglicerol kináz epszilon (DGKE) mutációhoz kapcsolt HUS
2013-ban írták le a DGKE gén funkcióvesztéses mutációit korai kezdetű, jellemzően súlyos hipertóniával és proteinuriával manifesztálódó HUS hátterében [129]. További betegek kórlefolyásának elemzésével felismerésre került, hogy átfedés lehet a TMA és a membranoproliferatív glomerulonephritis jelenléte között az érintettekben [130]. A DGKE funkciózavar nem érinti a komplementrendszer működését, ugyanakkor az endothelsejtek protrombotikus változását okozza. 2014-ben közölték, hogy egyes betegekben együtt van jelen a komplement alternatívút szabályozási zavara és DGKE mutáció, és a komplement rendellenesség nagyban meghatározza a HUS megjelenésének idejét és súlyosságát [131]. Indokolt ezért minden korai kezdetű HUS esetén a genetikai vizsgálatokat a DGKE irányában is kiterjeszteni.

Az atípusos HUS diagnózisa [12]

Ajánlás45
Akut veseelégtelenség esetén az aHUS lehetőségére mindig gondolni kell. A klinikai diagnózisnak az anamnézisen, klinikai tüneteken (7. és 8. táblázat) és a rutin laboratóriumi eredményeken (2. táblázat) kell alapulnia [17, 29]. (1A)

Ajánlás46
A kóreredet tisztázáshoz szükséges vizsgálatokat (3. táblázat) a plazma terápia megkezdése előtt kell elindítani [17]. (1B)

Ajánlás47
Az aHUS klinikai gyanúja esetén minden betegnél részletes komplement diagnosztikai vizsgálatot (komplement C3, C4, alternatív-összkomplement, HF, BF, IF, MCP expresszió, anti-HF-antitest ± genetika) és ADAMTS13 (aktivitás, inhibitor ± genetika) kell végezni [12, 13, 17, 132]. (1B)

Az atípusos HUS kórismézése többlépcsős folyamat. Jelenleg nem rendelkezünk olyan vizsgálómódszerekkel, amelyekkel a szükséges diagnosztikai szenzitivitással és specificitással, rövid idő alatt igazolni lehetne az aHUS-t. Emiatt az aHUS diagnosztikája egyrészt kizárásos módon, másrészt csak összetett verifikálás alapján lehetséges.

1. lépés:
A HUS klinikai diagnózisának alapja az akut thrombocytopenia, akut, nem-immun (Coombs-negatív) fragmentocytás haemolyticus anaemia, és a vesekárosodás felismerése (7. táblázat). A korai diagnosztikus lépéseket a 2. táblázatban, míg az „atípusos" jelként értékelendő klinikai tüneteket a 8. táblázatban [29] foglaltuk össze. Helyes megfontolás, hogy amennyiben a HUS nem akut gastorenteritis (hasmenés), súlyos, purulens tüdőgyulladás vagy meningitis, vagy valamely nyilvánvaló kísérőbetegség mellett jelenik meg, akkor a klinikailag atípusosnak ítélendő.
2. lépés:
Az aHUS diagnózisának megerősítése. Atípusos HUS gyanúja esetén, még az esetlegesen szükséges szupportív terápia (vörösvérsejt, illetve ritkán thrombocyta transzfúzió) illetve a plazmaterápia megkezdése előtt, vérmintát kell venni részletes komplement diagnosztikai (klasszikus és alternatív út aktivitás, C3, C4, HF, IF, BF szint, MCP expressio, anti-HF antitest szűrés és komplementgenetika) és ADAMTS13 (enzimaktivitás, inhibitor és genetika) és kobalamin anyagcsere vizsgálatok céljára [17]. A nagyobb laboratóriumokban gyakran elérhető C3

és C4 vizsgálatok normál értéke a komplement defektus lehetőségét nem zárja ki, ezért a vérmintát speciális laboratóriumba (pl: Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Kutatólaboratórium [133] [134] kell küldeni, vagy a laboratórium utasítása szerint a szállításig le kell fagyasztani (lásd [194]).
Az eredmény megvárására természetesen általában nincs mód, a terápia 24 órán belül elkezdendő és a későbbiekben az eredménytől függően módosítandó (intenzifikálás, felfüggesztés, kiegészítés, lásd alább). Az aHUS diagnózisa akkor is kimondható, ha komplex vizsgálatokkal sem bizonyítható az alternatív út szabályozásának zavara, vagy a hypocomplementaemia. Ugyanakkor az aHUS esetek döntő többségében a pozitív lelet megerősíti a diagnózist és alkalmas a terápia vezetésére, hatásosságának nyomon követésére (legfőképpen pl. az anti-HF autoantitest pozitív betegek esetében).
Amennyiben a beteg klinikai állapota megengedi a vesebiopsziát, a szövettani mintában észlelhető típusos elváltozások mind a diagnózist egyértelműsítik, mind prognosztikai értékűek a vesefolyamat/veseelégtelenség kimenetelének megítélésében.
3. lépés:
A differenciál diagnosztika eredményeinek és a kezdeti terápiára adott klinikai válasz jeleinek kritikus értékelése. A HUS megjelenését követő 2-4 nap során, ha nem igazolható verotoxin-pozitivitás, ADAMTS13-hiány, a kobalamin anyagcsere zavara, vagy HUS szövődményt indokoló alapbetegség (lásd 3. ábra és 11. táblázat), az aHUS diagnózisa kimondható. Atípusos HUS esetén a kezdeti (szupportív, infekció kontroll, plazmakezelés) terápiára adott klinikai válasz (thrombocytaszám emekedés, haemolysis mértéke, vesekárosodás súlyossága, az oligo-anuria oldódása, a vesefunkció javulása, egyéb szervi károsodások jelei) sok esetben részleges, lassú ütemű, vagy teljesen elmarad.
4. lépés:
A genetikai vizsgálatok indokoltsága és eredményei aHUS-ban. Genetikai vizsgálatok (*CFH, CFI, CD46, CFB, C3, THBD2, CFHR1-5, DGKE, PLG* gének DNS szekvencia-analízis a ritka és gyakori variációk azonosítására, valamint kópia-szám meghatározás) elvégzése indokolt minden új aHUS beteg esetében, már az első betegségepizód során. Úgyszintén indokolt a részletes genetikai vizsgálat HUS relapszus esetén (igazolt vagy gyanított), HUS aszinkron családi halmozódása esetén (szűrővizsgálat céljából és későbbi betegségrizikó megítélésére egészséges családtagokban), valamint ha az aHUS a terhesség alatt vagy után lép fel, valamint transzplantációt követően jelentkező *de novo* HUS esetén. Korábbi HUS miatt tartós vesekárosodást elszenvedett beteg újabb vesetranszplantációja csak részletes genetikai kivizsgálást követően engedhető meg. A fenti genetikai vizsgálatok elvégzése aHUS betegekben a következő tényezők miatt indokolt: a betegség komplement-mediált formájának igazolása (a betegek kb. 50-60%-ában lehetséges); a prognózis és relapszus rizikó felbecslése; genetikai tanácsadás, családszűrés lehetősége; szükség esetén transzplantációs protokoll tervezése (lásd alább); hatásos és biztonságos terápiás protokollok kiválasztásának lehetősége, döntés a szükséges terápia időtartamáról.
A fenti genetikai vizsgálatok eredményeinek értékelésekor fokozott körültekintés szükséges. Csak olyan mutációk minősíthetők nagy biztonsággal kóroki hatásúnak aHUS esetén, amelyeket korábban már leírtak aHUS betegekben (egészségesekben azonban nem), és káros funkcionális hatásuk igazolt. Úgyszintén okozati hatásúnak tekintendő az a mutáció, amelyet ugyan nem írtak le sem betegekben sem egészségesekben, azonban kísérletesen igazolható a variáció káros hatása a komplementregulációra. Minden egyéb esetben gondos *in silico*, kísérletes- és családi analízis, stb. szükséges az adott variáció funkcionális relevanciájának és kóroki jellegének megítéléséhez. Ugyancsak körültekintően kell értékelni a közönséges aHUS rizikó polimorfizmusok és haplotípusok lehetséges szerepét is.

Az atípusos HUS terápiája [12, 15, 135]
A HUS diagnosztikus és terápiás algoritmusát a **2. ábrán** szemléltetjük.
Mivel felnőttkorban a szekunder HUS/TTP esetek előfordulása a gyermekkorinál sokkal gyakoribb (tumor, autoimmun megbetegedések, terhesség, malignus hypertonia, és egyéb provokáló tényezők lehetősége miatt), ezért a kóroki háttér feltárása és a végleges diagnózis felállítása általában hosszadalmasabb.

Ajánlás48
Atípusos HUS gyanúja esetén a gyermek beteget haladéktalanul a HUS kezelésében jártas olyan gyermeknefrológiai központba kell áthelyezni, ahol gyermekdialysis és gyermek-intenzívosztályos ellátás is rendelkezésre áll [14]. (1D)

Ajánlás49
Atípusos HUS gyanúja esetén a felnőtt beteget haladéktalanul a TTP-HUS kezelésében jártas olyan kórházba kell áthelyezni, ahol dialysis, 24 órás apheresis szolgálat, intenzív osztályos, nefrológiai és hematológiai ellátás lehetősége egyaránt rendelkezésre áll. (1D)

Ajánlás50
Az aHUS klinikai diagnózisa esetén gyermekeknél első vonalú komplementgátló kezelést kezelést kell alkalmazni, és ezt 24-48 órán belül kell elkezdeni [12, 14, 15, 18].(1B)

Ajánlás51
Komplementgátló kezelés hiányában a gyermekkorú aHUS betegek plazmacsere kezelésének megkezdése 24 órán belül javasolt (9. táblázat) [29]**. (1B)**

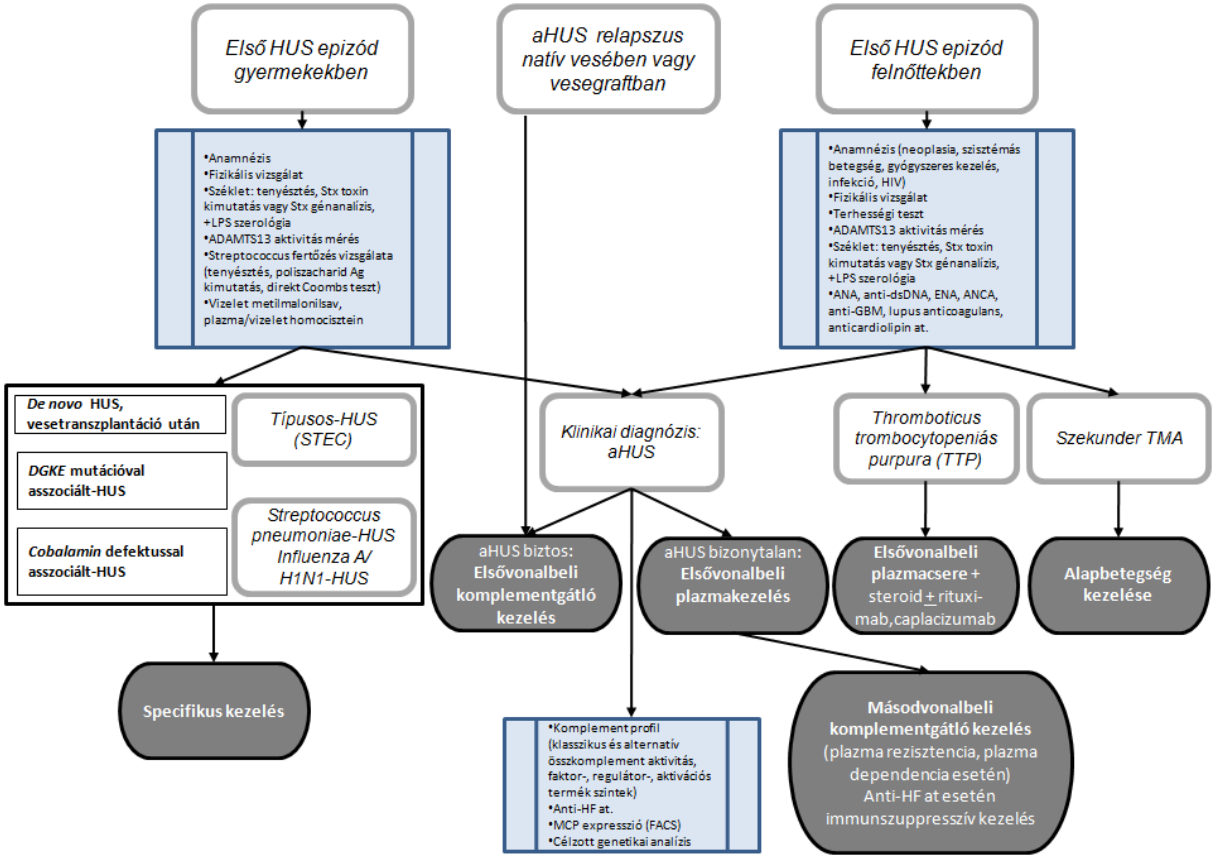
9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)[29]
— Plamacsere indítása 24 órán belül, kivéve:
- más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja esetén
- kisgyermekeknél a vénabiztosítás technikai nehézségei esetén
- enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen
— Szubsztitúció: FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated
— Volumen: 1,5 plazmavolumen (60-75 ml/kg/alkalom)
— Gyakoriság:
- naponta 1x 5 napig
- hetente 5x 2 hétig
- hetente 3x 2 hétig
- a terápiás hatás kiértékelése a kezelés 33. napján
— Végpont:
- plazmacserével nem kezelhető alternatív diagnózis beigazolódása
- plazmacsere elhagyását igénylő súlyos komplikáció
- haematológiai remisszió*
* *A plazmacsere folytatásához a kóreredet tisztázása is szükéges*

Ajánlás52
Felnőtt betegeknél aHUS klinikai diagnózisa esetén első vonalú kezelésként plazmacsere javasolt a TTP plazmacsere protokoll szerint (6. táblázat). A kezelés végpontját azonban egyénre szabottan kell meghatározni [15, 17, 30, 136]. (1B)

Ajánlás53
Felnőtt aHUS betegeknél is komplementgátló kezelésre kell váltani, ha 5 plazmacserét követően sincs legalább 25%-os javulás a szérum kreatinin szintben, függetlenül a hematológiai tünetek és paraméterek változásától, ha a szekunder okok nagy valószínűséggel kizárhatók [15]. (1B)

Ajánlás54
Az aHUS relapszusa, vagy vesegraftban kialakuló aHUS esetén felnőtt betegnél is első vonalú komplementgátló kezelés javasolt [15]. (1B)

3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]- ös számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre.



Plazma terápia

Az European Pediatric Study Group for HUS gyermekekre vonatkozó, standardizált, 2009-es plazmacsere ajánlását a 9. táblázat tartalmazza [29]. A TTP plazmacsere protokolljához képest nagyobb volumenű, de fokozatosan csökkenő frekvenciájú kezelést javasol. Felnőtteknél a TTP-nél leírt naponkénti plazmacsere protokoll továbbra is használható [17].

Tisztán faktorhiányt eredményező mutációk esetében, a plazmacsere helyett a plazma transzfúzió (10-20 ml/kg, heti 2-3-szor) is hatásos lehet, ha a beteg a folyadékterhelést jól viseli. Kóros fehérjét eredményező mutációkban, különösen a funkcionyeréses formákban, a kóros fehérje eltávolítása is szükséges, ezért ezekben az esetekben mindenképpen a plazmacsere választandó. A thrombomodulin mutációk esetén plazmaterápiára a betegek 80%-a reagált [119]. MCP mutáció fennállása esetén a klinikai kép súlyossága szerint kell dönteni a plazmaterápiáról [119], amelytől DGKE mutációkban lényeges eredmény nem várható.

Az European Pediatric Study Group for HUS irányelv által javasolt, nagy volumenű plazmacsere protokollal szerzett tapasztalatok azt mutatták, hogy az intenzív plazmacsere hatása szuboptimális: a kezelés 33. napján a gyermekek 17%-a még mindig dialízisre szorult, 11%-nál nem alakult ki haematológiai remisszió, és 31%-uknál valamilyen centrális kanül szövődmény lépett fel [18]. Ezért a legutolsó Nemzetközi Consensus gyermekek számára már első vonalú komplementgátló kezelést javasol, amelyet 24-48 órán belül meg kell kezdeni és plazmacsere csak ennek hiányában jön szóba [12].

A French Study Group for aHUS/C3G munkacsoport javaslata alapján felnőtteknél is komplementgátló kezelésre kell áttérni, ha 5 plazmacserét követően a szérum kreatinin szint kevesebb, mint 25%-kal csökken, függetlenül a haematológiai paraméterek alakulásától [15]. Ez az időtartam általában elegendő az ADAMTS13-hiány, verotoxin, autoimmun mechanizmus, tumor, gyógyszerhatás, infekciók kizárására. Megerősítheti a diagnózist a szövettani vizsgálat is, ha a vesebiopszia az aktuális thrombocytaszám és haemostasis paraméterek mellett biztonsággal elvégezhető. Igazolt aHUS relapszus, vagy vesegraftban kialakuló aHUS esetén felnőtteknél is az első vonalú komplementgátló kezelés választandó, plazmacsere csak ennek megkezdéséig jön szóba.

Amennyiben nem áll rendelkezésre komplementgátló terápia, a plazmacserét a komplett remisszióig vagy az elérhető maximális javulásig, de legalább 1 hónapig folytatni kell. Kivétel, ha időközben kiderül, hogy a

folyamat plazma–refrakter, vagy más specifikus terápiát igényel, vagy a kezelés folytatását megakadályozó mellékhatás jelentkezik [29].
A maximális javulás elérését követően a kezelések óvatos ritkítása mellett fenntartó terápiára lehet áttérni, ennek mikéntjét (plazma infúzió vagy plazmacsere), dózisát, gyakoriságát és időtartamát egyénileg kell meghatározni [19].
Komplementgátló gyógyszer hiányában, végstádiumú veseelégtelenség esetén, plazmacserére nem reagáló, súlyos, befolyásolhatatlan aktív thromboticus microangiopathia és/vagy malignus hypertonia esetén kétoldali nephrectomia is szóba jöhet [13, 17].

Célzott komplementgátló kezelés

Ajánlás55
A komplementgátló kezelés tervezett alkalmazása előtt legalább 2 héttel a betegeket a meningococcussal szemben vakcinálni kell (A, C, Y, W135 szerocsoport elleni konjugált vakcinával és B szerocsoport elleni konjugált vakcinával). Két héten belül indított kezelésnél antibiotikum profilaxist (metilpenicillin vagy makrolid) kell alkalmazni. A 18 év alatti betegeket *meningococcus* és *Haemophilus influenzae* ellen is oltani kell [12, 14, 137]. (1A)

Ajánlás56
Komplementgátló kezelés előtt a betegeket betegtájékoztató füzettel és betegbiztonsági kártyával kell ellátni. Részletesen fel kell világosítani őket arról, hogy az oltás nem nyújt teljeskörű védelmet (lásd csatolt tájékoztató) Meningococcus fertőzéssel szemben. Ha láz kíséretében fejfájás és/vagy tarkómerevség jelentkezik vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek *meningococcus* fertőzést jelezhetnek [12, 137]. (1A)

Ajánlás57
A komplementgátló terápia megkezdése előtt felnőtt betegek esetében vesebiopszia végezhető a diagnózis pontosítása és a prognózis megítélése céljából, ha a haematológiai paraméterek és az egyéb körülmények ennek biztonságos kivitelezését lehetővé teszik [14]. (1D)

Ajánlás58
Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés esetén a komplementgátló terápia megkezdésének vagy folytatásának indikációját a vese szövettani leletének birtokában javasolt eldönteni [12]. (1C)

Ajánlás59
Súlyos extrarenalis tünetek kezeléséhez a komplementgátló terápia akkor is javasolható, ha a veseelégtelenség nem reverzibilis [12]. (2C)

Ajánlás60
A komplementgátló kezelés elindításakor a 2. dózis előtt vett vérmintából a komplementgátlás ellenőrzése javasolt, szaklaboratóriumban (mintavételi útmutatót lásd: [194]). A későbbiekben ugyancsak ellenőrzés javasolt, ha klinikailag gyanítható a hatékonyság hiánya vagy csökkenése [12]. (1C)

Ajánlás61
A komplementgátló kezelés hatástalanságának kimondásához legalább 3 hónapos eredménytelen kezelés szükséges [12]. (1C)

Ajánlás62
A komplementgátló kezelés felfüggesztéséről csak komplement genetikai vizsgálat eredmény birtokában lehet dönteni, ebben az esetben nagyon szoros obszerváció szükséges. Relapsus esetén (kontraindikáció hiányában) újra kell indítani a kezelést [12]. (1B)

Az eculizumabot [137] és a ravulizumabot is törzskönyvezték az aHUS kezelésére, és Magyarországon egyedi méltányossági kérelem alapján elérhető a betegeknek. Az eculizumab elérhetősége sürgősségi alkalmazás során jelentősen javult az elmúlt években. A ravulizumab [138, 139] szerkezetileg módisított eculizumab. A módosítás célja az endoszomális neonatális Fc receptorokhoz (FcRN) való kötődés javítása, ezáltal a felezési idő megnövelése volt. Mindkét készítmény humanizált IgG2/4 kappa monoklonális antitest, mely a C5 komplement fehérjéhez nagy affinitással kötődve megakadályozza annak hasítását és így a C5b-9 komplex (membrane attack complex) kialakulását. Ezáltal leállítja komplement terminális út aktiválódását anélkül, hogy az alternatív út

aktivációját a C3 szintjén érdemben befolyásolná. Egyik készítmény sem gátolja a komplement aktivációt a C3 szintjén, amely nélkülözhetetlen a mikroorganizmusok opszonizációjához, az antigén prezentációhoz és az immunkomplexek kiürüléséhez. A két szer klinikai hatékonysága és mellékhatás spektruma hasonló, a különbség az adagolásban rejlik: míg az eculizumab esetében a fenntartó kezelést 2 hetente, addig a ravulizumab esetében ezt elegendő 8 hetente végezni. A ritkább adagolás melletti stabilabb vérszint kedvezőbb terápiás feltételeket teremt [140].

A nemzetközi ajánlások [12, 15], valamint az eculizumab és a ravulizumab alkalmazási előírása [137] szerint a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel a betegeket a meningococcussal szemben vakcinálni kell (A, C, Y, W135 szerocsoport elleni konjugált vakcinával és B szerocsoport elleni konjugált vakcinával). Két héten belül indított kezelésnél antibiotikum profilaxist (penicillin V vagy makrolid) kell alkalmazni. Egyes országokban ez a kezelés teljes időtartama alatt és a befejezése után még további 60 napig kötelező. Amennyiben az oltás nem kivitelezhető legalább két héttel a komplementgátló kezelés kezdete előtt, akkor megfontolandó, hogy az antibiotikus profilaxist a komplementgátló kezelés végéig kell akalmazni. A betegeket betegtájékoztató füzettel és betegbiztonsági kártyával kell ellátni, és részletesen fel kell világosítani arról, hogy az oltás nem nyújt 100%-os védelmet. Amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség, vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek *meningococcus* fertőzésre utalhatnak. A 18 év alatti betegeket *Haemophilus influenzae* és *pneumococcus* ellen is oltani kell.

Fontos, hogy a vakcinálás fokozhatja a komplement aktivációt, ezért a beteg szoros megfigyelést igényel.

Az eculizumab alkalmazása terhesség alatt az eddigi adatok alapján biztonságos, az újszülött komplementrendszerére nincs hatással [141], bár újabban olyan adatokat is közöltek, amelyek szerint kimutatható az újszülött vérében [142]. A ravulizumabról nincs még adat terhességben. Az eculizumab egyéni mérlegelés és fokozott ellenőrzés mellett adható terhesség alatt, ha az indikáció egyértelmű.

Az eculizumab alkalmazása infúzióban, kezdetben hetente 1 alkalommal 4 héten át, majd 2 hetente történik fix dózisokkal [137]. Több tanulmány szerint az eculizumab vérszint, a komplement aktivációs és a haemolysis biomarkerek ellenőrzése mellett az adagolási időintervallum a betegek jelentős részénél biztonsággal megnyújtható [143, 144]. A nagyobb testsúly és a férfi nem csökkentette a gyógyszer eliminációs felezési idejét és növelte az intervallum extensio lehetőségét. A terápia perszonalizálása jelentős költségmegtakarítást és a betegek részére jobb életminőséget eredményezett [143].

A ravulizumab esetében az első telítő dózist követően 2 hét múlva térünk át a 8 hetente alkalmazandó fenntartó kezelésre. A ravulizumab esetében már testsúlyhoz illesztett dózist kell adni [138]. A komplementgátlás kialakulását szaklaboratóriumban ellenőriztetni kell a 2. adag beadása előtt és minden olyan esetben, amikor klinikai gyanú van a hatás csökkenésére vagy megszűnésére. Ha a gátlás nem teljes, ennek oka tisztázandó. A háttérben komplement aktiváló állapotok (infekciók, terhesség, műtéti beavatkozás, trauma, ischaemia–reperfusio), masszív protenuria vagy fehérjevesztő állapot (pl. aktív IBD), helytelen dózis és – nagyon ritkán – genetikai rezisztencia (rezisztens C5 variáns ázsiai és japán betegeknél) [12] is meghúzódhat. A kezelés elindítását követően a plazma terápia általában elhagyható, de ha ez mégsem lehetséges, akkor az adagolást a gyógyszerkönyvi előirat szerint módosítani kell. Hatása aHUS-ban azonos komplement mutációval járó és mutáció nélküli esetekben. Extrarenalis tünetek esetén a veseelégtelenség reverzibilitásától függetlenül indokolt az alkalmazása [12]. Korán (HUS megjelenését követő <28 nap) indított kezelés esetén nagyobb a veseműködés helyreállásának valószínűsége [15, 145]. Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés után a vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról [12]. A kezelést az eculizumab esetében elméletileg élethosszig kell folytatni, kivéve, ha a szer hatástalannak bizonyul. Ennek kimondásához legalább 3 hónapos kezelés szükséges [146]. A ravulizumab esetében a kezelést legalább 6 hónapig javasolt alkalmazni, ezt követően a további kezelés személyre szabottan történhet [138]. Az enormis kezelési költségek, a potenciális szövődmények lehetősége, valamint a rendszeres infúziós kezelés okozta kellemetlenség elkerülése céljából eredményes próbálkozások folynak a szer adásának felfüggesztésével a stabil remisszió elérése után gyermekek és felnőttek esetében egyaránt [147]. Egy friss, prospektív multicentrikus tanulmány szerint a relapsus a komplement genetikai eltérést nem hordozó betegeknél 5% alatti, míg a komplement génvariáns hordozóknál ez 50% volt. A visszaesés rizikóját növelte továbbá a női nem, illetve a kezelés felfüggesztésekor észlelt magasabb sC5b-9 érték. A kezelés újraindításával a vesefunkció relapsust megelőző szintje 11/13 esetben volt elérhető [148]. A retrospektív vizsgálatokban mind a visszaesés gyakorisága, mind a genetikai eltérések jelentősége változó [135, 149].

A kérdés még nem dőlt el véglegesen, de a rendelkezésre álló adatok inkább az elhagyhatóság biztonsága mellett szólnak [148]. A komplementgátló kezelés felfüggesztése esetén nagyon szoros obszerváció szükséges (proteinuria otthoni ellenőrzése vizelet stix-szel heti 2-szer, vérnyomásmérés, petechiák ellenőrzése) [147, 150] és a reaktiváció első jelére folytatni kell a kezelést. H faktor, funkcónyeréses C3 és B faktor, *CFH:CFHR1* génátrendeződés, valamint kombinált mutációs esetekben és alacsony reziduális GFR mellett azonban a kockázat még így is tetemes. A komplementgátló kezelés elhagyásáról a genetikai és egyéb prediszponáló tényezők

együttes, gondos értékelése alapján lehet csak dönteni [151]. Izolált, heterozygota MCP mutációk talaján kialakuló aHUS-ban tartós eculizumab kezelés nem tűnik indokoltnak a relapszus kivédése céljából [152].
DGKE mutáció talaján kialakuló aHUS esetén az eculizumab kezeléstől nem várható eredmény, ezért ilyen kórformában komplementgátló kezelés nem indokolt, vagy ha az már folyamatban van, akkor a kezelés leállítandó [153].

Fejlesztés alatt álló komplementgátló szerek
Az irányelv írásának idején további komplementgátló szerekkel is ígéretes klinikai vizsgálatok folynak. Ezek vizsgálata, Európai engedélyezése és hazai forgalomba hozatala jelenleg is tart vagy a közeljövőben várható. A következő években várhatóan bevezetésre kerülő komplementgátló gyógyszerekkel kapcsolatos eddigi ismeretek összefoglalása:

Crovalimab [154]
A crovalimab (RO7112689 vagy SKY59) egy új anti-C5 monoklonális antitest alapú gyógyszer, amelynek úgy alakítottak ki az izoelektromos pontját, a neonatális Fc-receptorhoz való kötődését és a pH-függő affinitását, hogy a hatékony C5 lebontás mellett az antitest recirkulál a keringésbe az endothel sejtekből. A technológiának köszönhetően a crovalimab hosszú féléletidővel rendelkezik, a C5-höz a béta láncon kötődik, a kötés nem érzékeny a C5 c.2654G → A polimorfizmusra. A crovalimab hatása a C5 szintjének csökkentése által a terminális reakcióút aktivációjának fékezése és a membránkárosító komplex kialakulásának gátlása. Jelenleg a crovalimab a paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria kezelésére engedélyezett, 2021-ben két klinikai vizsgálat is folyamatban van serdülő és felnőtt aHUS betegekkel a crovalimab hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatára (NCT04958265 és NCT04861259).

Pegcetacoplan [155]
A pegcetacolpan egy PEGylált 15 tagú C3-kötő peptid, amely a komplementgátlók egy eddig gyógyszerként nem használt csoportjába tartozik. A csoport tagjait a compstatin komplement inhibitor szerkezeti analógjaiként fejlesztették, a C3 molekulához (annak C3b részéhez) történő kötődés után megakadályozza az enzimatikus hasítást, vagyis az aktív C3- és C5-konvertáz enzimek kialakulását. A gyógyszer szubkután adagolható, és gátló hatása mind a C3-konvertáz szintjén (alternatív-, letkin- és klasszikus utak), mind a C5-konvertáz szintjén (terminális út) érvényesül. Az első forgalombahozatali engedély 2021-ben PNH indikációban megszületett, és számos további komplement mediált betegségben folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, köztük transzplantáció-asszociált trombotikus mikroangiopátiában is (EudraCT Number: 2021-003157-27).

Iptacopan [156]
Az iptacopan (LNP023) az első szájon át szedhető, reverzibilis hatású kismolekula típusú proteáz inhibitor, amely képes az alternatív út C3-konvertáz enzimkomplex szerin-proteáz működésű tagját, a B-faktort gátolni. A gátló hatás eredményeként az alternatív út C3 konvertáz komplex (C3bBb*) működése csökken, fékeződik az amplifikációs hurok, azonban a klasszikus/lektin út C3 konvertáz (C4b2a) nem gátlódik. Jelenleg PNH-ban és több, komplement mediált betegségben indulnak/zajlanak klinikai vizsgálatok, köztük felnőttkori aHUS-ban is (EudraCT Number: 2020-005186-13).

Az autoimmun aHUS kezelése

Ajánlás63
Az aHUS autoimmun kórformájában az elsődleges kezelés a plazmacsere és az immunszuppresszív terápia. (1B)

Ajánlás64
Az aHUS autoimmun kórformájában életveszélyes extrarenális tünetek esetén, az immunszuppresszív kezelés mellett komplementgátló kezelés is adható első vonalú kezelésként [12]. (1C)

A hagyományos kezelés intenzív plazmacseréből és immunoszuppresszív (indukció: szteroid, ciklofoszfamid vagy rituximab, fenntartó kezelés: szteroid, mikofenolát-mofetil vagy azatioprin) kezelésből áll. A kezelést úgy kell végezni, hogy az antitest titer lehetőleg 1000 AU/ml alá csökkenjen. A 8000 AU/ml feletti kiindulási antitest titer kedvezőtlen prognózist sejtet [157]. Súlyos extrarenalis tünetek esetén (azonnali hatása miatt) az első vonalú komplementgátló + immunszuppresszív kezelés lehet az optimális választás [158].

Szupportív terápia

Ajánlás65
Vörösvérsejt transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt. (1D)

Ajánlás66
Az indikáció felállítása során az anaemia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén. (1A)

Ajánlás67
Renális anaemia esetén a transzfúziós igény csökkentésére eritropoetin adása javasolt [159]. (1B)

Ajánlás68
Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést [13, 19]. (1A)

Ajánlás69
A haemolysis időszakában folsavpótlás szükséges [1]. (1C)

Ajánlás70
A betegeket ajánlott influenza A és SARS-CoV-2 ellen vakcinálni [15, 19]. (1C)

Ajánlás71
Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell. A beteget részletesen tájékoztatni kell (lásd csatolt "TTP-HUS betegtájékoztató") a kórkép természetéről, a relapszus rizikójáról, tüneteiről, a terhesség veszélyeiről, és az ezekkel kapcsolatos teendőkről. (1D)

A TTP szupportív terápiájánál leírtakon kívül különös gondot kell fordítani az elektrolit-, sav-bázis-, és folyadék-egyensúly rendezésére, valamint a hypertonia kezelésére. Renális anaemiában eritropoetin adása javasolt a vörösvérsejt transzfúziós igény csökkentésére. Tekintettel arra, hogy az influenza az egyik leggyakoribb trigger, a betegek influenza A elleni védőoltása javasolt [15, 19].

Vesetranszplantáció indikációja aHUS betegekben [17]

Ajánlás72
Atípusos HUS miatti veseátültetés a genetikai háttér tisztázása nélkül nem végezhető [12, 14, 17]. (1B)

Ajánlás73
A vesetranszplantációnál a relapszus rizikóját és a kivédéséhez szükséges profilaktikus terápiát a komplement genetikai vizsgálat és a kórkép biológiai viselkedése alapján kell meghatározni [12]. (1B)

Ajánlás74
Vesetranszplantációt követő relapszus esetén első vonalú komplementgátló kezelés szükséges, mert a plazmacsere a vese szempontjából az irodalmi adatok és a hazai tapasztalat alapján is hatástalan [12, 160]. (1B)

Ajánlás75
Vesetranszplantációhoz profilaktikus kezelésként nagy rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés, közepes rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés vagy plazmacsere javasolható [15]. (1C)

Végállapotú veseelégtelenség esetén az atípusos HUS alapdiagnózis hosszú ideig a vesetranszplantáció ellenjavallatát képezte, döntően a kifejezetten rossz graft túlélési adatok miatt. Atípusos HUS-ban végzett vesetranszplantáció esetén, történeti adatok szerint, a graftvesztés legfőbb oka az alapbetegség visszatérése volt [160]. Ez kialakulhat közvetlenül az átültetést követően is, az idézett tanulmányban jellemzően 6 hónappal a transzplantációt követően lépett fel, és a betegek ~60-90%-át érintette a különböző esetsorozat leírások adatai szerint [161, 162]. Az aHUS transzplantációt követő visszatérését előre jelző, legfontosabb predikciós tényezőnek az igazolt komplement mutáció bizonyult. A genetikai eltérések jellemzőinek (érintett gén, mutáció típusa, mutáció funkcionális hatása) összegzése során megállapították, hogy mely variációk állnak kapcsolatban alacsony, közepes vagy magas rekurrencia rizikó-fokozódással [15]. A francia munkacsoport ajánlásának megfelelően, a recidiva közepes vagy magas kockázata esetén profilaktikus terápia szükséges a

peritranszplantációs időszakban, melynek módja jelenleg a plazmacsere vagy célzott komplementgátló kezelés lehet (10. táblázat).

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [12, 121]

Rekurrencia rizikója	**Profilaxis módja**
Nagy — HF és funkciónyeréses mutációk: BF, C3 — Kombinált mutációk, kivéve MCP kombinációk — Korábbi graft vesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől	Komplementgátló kezelés
Közepes — Izolált IF mutáció — Kombinált MCP mutáció — Ismeretlen funkcionális hatású mutáció	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere
Alacsony — DGKE mutáció — Izolált MCP mutáció — Nincs kimutatható mutáció — Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

A francia munkacsoport 2019-ben új adatokkal is validálta a fenti ajánlás gyakorlati hasznát [121]. Igazolható volt, hogy aHUS betegek trasnzplantációja lehetséges, a komplementgátló kezelés javítja a graft túlélést, és a genetikai eltérések alapján választott terápia valóban javította a kimenetelt. Az új eredmények és a magyarországi betegek korábbi kezelése során szerzett tapasztalatok (az összes, jelenleg transzplantációra váró beteg korábban a vese szempontjából plazma rezisztensnek bizonyult) és korábbi irodalmi adatok (poszt-transzplantációs időszakban betegség rekurrencia esetén a graftvesztés plazmacserével nem volt kivédhető [160]) alapján, a profilaktikus komplementgátló kezelés közepes és magas rekurrencia rizikó esetén (lásd 10. táblázat) indokolt. Amennyiben komplementgátló kezelés nem érhető el, egyéni mérlegelés alapján profilaktikus plazmaterápia alkalmazása is megengedhető.
A peritranszplantációs plazmakezelést a transzplantáció előtt 12-24 órával kell megkezdeni, és a transzplantáció után legalább 24-48 órán át folytatni. Ritkítása és elhagyása a komplementprofil és ADAMTS13 aktivitás értékeinek függvényében tervezhető. Javasolt szubsztitúció a peritranszplantációs időszakban: 100% FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated. Újabb eredmények a preemptív plazmakezelés hasznosságát támasztották alá, ugyanis igazolható volt, hogy még a magas genetikai rizikó alcsoportban is javítható a graft túlélés preemptív plazmaterápiával [163].
A profilaktikus peritranszplantációs eculizumab kezelés időtartamát a francia munkacsoport tapasztalataira alapozva (a graftban visszatérő aHUS alapbetegség kockázati aránya a poszt-transzplantációs 15-20. hónapok között lényegesen lecsökken [160]), minimum 12-18 hónapos kezelés indokolt. Ha a komplementgátló kezelés ecuizumabbal történik, az alkalmazási előírás útmutatása és a francia munkacsoport [164] cikkében leírt protokoll követése szükséges, amennyiben a 0. napon és az 1. napon a beteg teljes dózisban kap eculizumabot (a műtéti stressz és a graft hideg ischaemiás károsodása miatti komplementaktiváció elleni fokozott védelem céljából), majd a 7. napon, azt követően pedig kéthetente kell eculizumabot adni (minimum 12-18 hónapon át). A kezelés időtartamát a mutáció típusa [165], a kórtörténet és a családi anamnézis, a poszt-transzplantációs időszak komplement profil eredményei és ADAMTS13 aktivitása függvényében kell megtervezni [166]. A kezelés felfüggesztése abban az esetben lehetséges, ha a beteg teljes (hematológiai és renális) remisszióban van, a TMA inaktivitása laboratóriumi mérésekkel (pl. haptoglobin, komplement profil, ADAMTS13) igazolható, és a terápia felfüggesztését követően kialakuló esetleges relapszus kezelésére az eculizumab folyamatosan rendelkezésre áll.
Transzplantációt követően kialakuló HUS epizód aHUS-nak ítélendő, és első vonalú kezelésére célzott komplementgátló terápia (pl. eculizumab) szükséges (lásd 3. ábra).
Az aHUS talaján kialakult dialízisfüggő veseelégtelenség esetén, vesetranszplantáció csak a betegség genetikai hátterének, molekuláris etiológiájának feltárása után tervezhető.
Vesetranszplantáció élő, nem rokon donorral jó kimeneti eredményekkel kivitelezhető aHUS-ban, eddig meg nem erősített eredmények szerint komplemenetgátló terápia profilaktikus alkalmazása nélkül is [167].

Élő, rokon donor esetén (a donor és a graft védelme miatt is) csak akkor engedhető meg transzplantció aHUS-ban, ha azonosítható patogén, vagy valószínűleg patogén mutáció a komplement génekben, és a donor egyetlen rizikó variációt sem hordoz a betegben azonosított rizikó variációk közül [168].
Amennyiben ismert genetikai prediszpozíció mellet aHUS relapszus történik transzplantációt követően, indokolt a komplementgátló kezelés folytatása és tartós alkalmazása, míg vesetranszplantációt követő, graftban kialakuló, *de novo* aHUS kezelése komplementgátló szerrel csak a remisszió eléréséig szükséges, amennyiben genetikai rizikófaktor nem igazolható [169].

Kombinált máj és veseátültetés a HUS-ban
Mivel a koplementregulátor fehérjéket a máj termeli, jelenleg az egyetlen kuratív terápia a kombinált máj- és veseátültetés [170], azonban potenciális szövődményei miatt az eculizumab kezelés korszakában egyre inkább háttérbe szorul.

TTP ÉS ATÍPUSOS HUS A TERHESSÉG ALATT

A terhesség alatt és a postpartum időszakban a TTP és az aHUS nehezen különböztethető meg egymástól, valamint a súlyos pre-eclampsiától és HELLP syndromától [171, 172]. Ezen kórképek pontos elkülönítése a terhesség alatt és után a tünetek és eltérések (hypertonia, glomeruláris károsodás, veseelégtelenség, emelkedett LDH, thrombocitopenia) átfedése miatt gyakran nagyon nehéz, különösen a folyamat kezdetén. A tünetek időbelisége és változása, az alap- vagy kísérőbetegésgek/ triggerek/ szövődmények jelenléte, a (plazma) kezelés előtti laboratóriumi eltérések és a valószínűség szerinti becslés mind szerepet játszanak a pontos etiológia és kórforma tisztázásában.

Ajánlás76
Peripartum atípusos HUS/TTP gyanú esetén a beteget haladéktalanul olyan HUS/TTP kezelésében jártas központba kell áthelyezni, ahol tercier szülészeti és intenzív osztályos ellátás is rendelkezésre áll [171]. (1D)

Ajánlás77
Peripartum HUS/TTP gyanú esetén a kivizsgálást és a terápiás döntéseket a nemzetközi munkacsoport ajánlása szerint kell elvégezni [171]. (1C)

A gyakorlatban a TTP és az aHUS felismerésére is használható három gyakorlati szabályszerűség [172]: Mikroangiopátiás jelek és szülés után tartós, mélyülő trombocitopénia TTP-re gyanús; szülés után emelkedő szérum kreatinin aHUS-ra gyanús; szülés után mind a trombocitopénia, mind a kreatinin javul: PE/HELLP szindrómára gyanús.

TTP
Az összes TTP-s epizód kb. 5%-a jelentkezik a terhesség ideje alatt. Ezek 46%-a a 30. terhességi hét után, vagy postpartum, 54%-a a 30. hét előtt (20-29. hét: 38%; a 20. hét előtt:15%) kezdődik [173].
A terhesség alatti első TTP epizódok kb. 2/3-ában az ADAMTS13 enzim genetikai hibája (late-onset-USS, incidencia: 1:200.000 terhesség) nyilvánul meg, leggyakrabban a 3. trimesterben. Korábban nem ismert beteg terhessége során kezelés nélkül a magzati túlélés mindössze 58%, ez korábban diagnosztizált beteg terhessége során a terhesség kialakulásától kezdve megfelelő gondozással, és a 8-10. héten indított rendszeres plazmaterápiával (10 ml/kg FFP kéthetente, majd a 20. héttől hetente + aspirin a 12. hét után) 100%-ra emelhető. A plazmaterápiát úgy kell személyre szabni, hogy a terhes thrombocytaszáma mindvégig a normál tartományban maradjon. A szülés optimális ideje a 36-38. terhességi hét. A betegeket ezt követően is ellenőrizni kell, mivel 20%-uk a továbbiakban is rendszeres plazmapótlásra szorul [173].
Az inhibitoros kórforma jelentkezése leginkább a 2. trimesterre vagy a postpartum időszakra jellemző. A magzati túlélés 65%. A magzatelhalás mindkét TTP típusban 2. trimesterben a leggyakoribb, ezért a placentában kialakuló microthrombosisok tehetők felelőssé. A terhesség elején kóros ADAMTS13 aktivitás a relapszus valószínűségét növeli [173], azonban a normális aktivitás sem garantálja a relapszusmentes terhességet. Ismert inhibitoros TTP-s beteg esetében, az ADAMTS13 aktivitás sorozatos ellenőrzése (havonta) javasolt a terhesség alatt. 20% alá csökkenő aktivitás esetén profilaktikus plazmaterápia (± szteroid, + 100 mg acetilszalicilsav a 12. hét után) javasolt. A kezelést úgy kell végezni, hogy a beteg thrombocytaszáma a normál tartományban maradjon.
A TTP klinikai relapszusa esetén naponkénti plazmacsere (+ szteroid, acetilszalicilsav a 12. hét után, ha a thrombocytaszám> 50 G/l) végzendő (6. táblázat), a remisszióig.
Saját (Dél-pesti Centrumkórház) tapasztalataink alapján, a szülés a mikroangiopátiás folyamatot aktiválhatja, még akkor is, ha teljes remissziót értünk el a terhesség alatti kezeléssel. Erre számítani kell, és a beteget a szülést

követő időszakban legalább 6 hétig szorosan kell obszerválni, különösen, ha kóros az ADAMTS13 aktivitása. A laborleletek folyamatos romlása esetén a terápiát újra kell indítani a TTP-nél leírtak szerint.

Atípusos HUS
Az újonnan kialakuló aHUS epizódok kb. 20%-a a terhesség alatt vagy közvetlenül utána jelentkezik. A terhesség asszociált aHUS (becsült incidencia: 1:25.000 terhesség) 79%-a a postpartum időszakban kezdődik (a szülés utáni 3. naptól a 6. hónapig), de komplement aktiváló tényezők (pl, infekció) hatására hamarabb jelentkezhet (akár az 1. trimesterben) [174]. Francia adatok [174] alapján, a rizikó a 2. terhesség során a legnagyobb (közel 30%) – ennek oka nem ismert. A terhesség alatt jelentkező aHUS esetek 86%-ában valamilyen komplement mutáció (HF: 48%, IF: 9%, C3: 9%, MCP: 5%, >1 mutáció: 14%, nincs mutáció: 14%) és 57%-uknál homozygota aHUS rizikó halotípus (MCP_{ggaac}: 22%, CFHH3: 45%) igazolható. Rendkívül rosszindulatú forma, amely megfelelő kezelés nélkül 1 hónapon belül az esetek 62%-ában, hosszú távon 76%-ban irreverzibilis veseelégtelenséget okoz. Ezzel szemben, a thrombocytopenia a betegek 40%-ánál enyhe (>100 G/l) [174]. Terápiaként azonnali plazmacsere és haladéktalanul komplementgátló kezelésre történő váltás szükséges (amikor a PE/HELLP és a TTP kizárásra került).

HELLP szindróma
A HELLP syndroma (**h**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelet count) az összes terhesség kb. 0,2-0,9%-ában és a súlyos eclampsia 10-20%-ában fordul elő. Incidenciája kb. 1:1000 terhesség. Kezdete az esetek 70%-ában antepartum (28.-36. hét), 30%-ban postpartum, a szülést követő 48 órán belül. Ez utóbbi az esetek 80%-ában nem jár megelőző (pre)eclampsiával. Gyakoribb a fehér bőrű, többször szült, 25 év feletti nőknél [175]. Jelenleg a TMA önálló alcsoportját képezi (2. ábra) – endothel dysfunctio, melynek pathológiai alapját a placenta kóros fejlődése képezi. Újabban a kóros komplement regulációval is kapcsolatba hozták [176, 177]. A komplement szabályozási zavara már önmagában is másfél-kétszeresére növeli a magzati halálozás és az eclampsia rizikóját [174]. A terhesség alatt a TTP-től elkülönítendő, az ADAMTS13 deficiencia, és a 3. trimesterben a 22 feletti LDH/SGOT [178] arány is TTP mellett szólnak. A terhesség alatt a HELLP syndroma egyetlen igazoltan hatásos gyógymódja a terhesség befejezése, és a placenta eltávolítása. Szülés után a thrombocytaszám 23-29 óra múlva éri el a mélypontját, majd 6-11 nap alatt normalizálódik. A postpartum kórformában a plazmacsere hatásos lehet [179]. Nem kielégítően javuló esetekben az aHUS irányában is ki kell terjeszteni a vizsgálatokat.

SZEKUNDER TTP-HUS KÓRFORMÁK
Leggyakoribb kiváltó okaikat a 11. táblázatban foglaltuk össze. Közös jellemzőjük, hogy endothelkárosodás áll a háttérben, azonban ennek pontos molekuláris mechanizmusa még nem, vagy nem kellően tisztázott. Az atípusos HUS hátterében álló patogén komplement eltérések ebben a kórformában nem tűnnek dominánsnak [180]. A klinikai kép gyakrabban HUS, de TTP is lehet. Előfordul tünetszegény megjelenés is, ahol a csekély hematológiai tünetek mellett a progresszív veseelégtelenség dominál. Az irodalomban szekunder TTP-HUS/HUS-TTP/TMA vagy HUS-like/TTP-like név is használatos. A kimenetel a kiváltó októl függ, annak kezelése alapvető és a kezelhetősége általában a kimenetelt is meghatározza. Az ADAMTS13 aktivitás a legtöbb kórképben normális, vagy csak mérsékelten csökkent. Ritkán azonban kialakulhat súlyos aktivitás hiány, konzumpció is. Egyes formákban ADAMTS13 inhibitor (pl, ticlopidin, interferon, terhesség, SLE, antifoszfolipid szindróma, lymphoma, HIV infekció, stb.) is előfordulhat. Ennek tisztázása a kezelés szempontjából perdöntő. Az elégtelen ADAMTS13 aktivitással és inhibitorral járó esetekben az alapbetegség kezelése mellett plazmacsere és immunszuppresszív kezelés is indokolt, ezeket a TTP-nél leírtak szerint kell végezni. Kielégítő ADAMTS13 aktivitás esetén plazmacsere általában nem jön szóba, egyes esetekben viszont az eculizumab hatásos lehet (pl, mitomicin [181], gemcitabin- [182] asszociált HUS). Súlyosan csökkent, de nem elégtelen aktivitás esetén, a plazma transzfúzió hatásosságára vonatkozóan nincs megbízható adat. Egyes eredmények szerint rövid időtartamú komplementgátló kezelés (4-12 hét) alkalmazása kedvező eredményeket mutatott olyan szekunder HUS/TTP-s betegeknél, akiknek az alapbetegség kezelése nem eredményezte a vesefunkció javulását [183-185], a kérdés azonban ma még ellentmondásos [186, 187]. A tumor-asszociált kórformákban a thrombocyta-VWF interakciót befolyásoló szerektől jelentős előrelépés várható a jövőben.

Az elmúlt időben jelentős előrelépés történt a **malignus hipertónia** (szisztolés vérnyomás ≥180 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás ≥120 Hgmm (szabályos mérés alapján), együtt szervkárosodás jeleivel, mint pl. renális, cardiális, neurológiai vagy szemészeti szövődmények [188]) és a TMA kapcsolatának elemzésében, különösen a komplementgátló kezelés helyét illetően. Igazolódott, hogy a malignus hipertónia kifejezetten gyakori aHUS betegek körében, jelenléte rossz prognosztikai faktor a vesekárosodás szempontjából, ha nincs jelen patogén genetikai variáció a komplement génekben, ugyanakkor a komplementgátló kezelés hatékonysága a malignus hipertónia jelenlététől függetlenül igazolható volt [189]. Egy másik tanulmányban aHUS és más betegség talaján

kialakult 55 és 110 beteget vizsgáltak spanyol kutatók, akik arra jutottak, hogy az aHUS betegekben a plazmaferezisnél kedvezőbb kimenetel volt tapasztalható komplementgátló kezelést követően, amely hatás független volt a hipertónia mértékétől [190]. Azt is megállapították, hogy az egyéb okból kialakuló malignus hipertóniás betegeknél igen ritka a TMA, mint szövődmény. Mindezek alapján indokolt malignus hipertónia esetén rendszeresen monitorozni a TMA aktivitási markereket (lásd 2. táblázat), és amennyiben megfelelő vérnyomáskontroll mellett nem érhető el a TMA teljes oldódása, az aHUS lehetősége miatt plazmaferezis vagy komplementgátló kezelés végzése indokolt.

Ajánlás78
A hipertóniás krízis differenciál diagnosztikája során az aHUS-ra, mint etiológiai tényezőre és terápiás célpontra is gondolni kell. (1C)

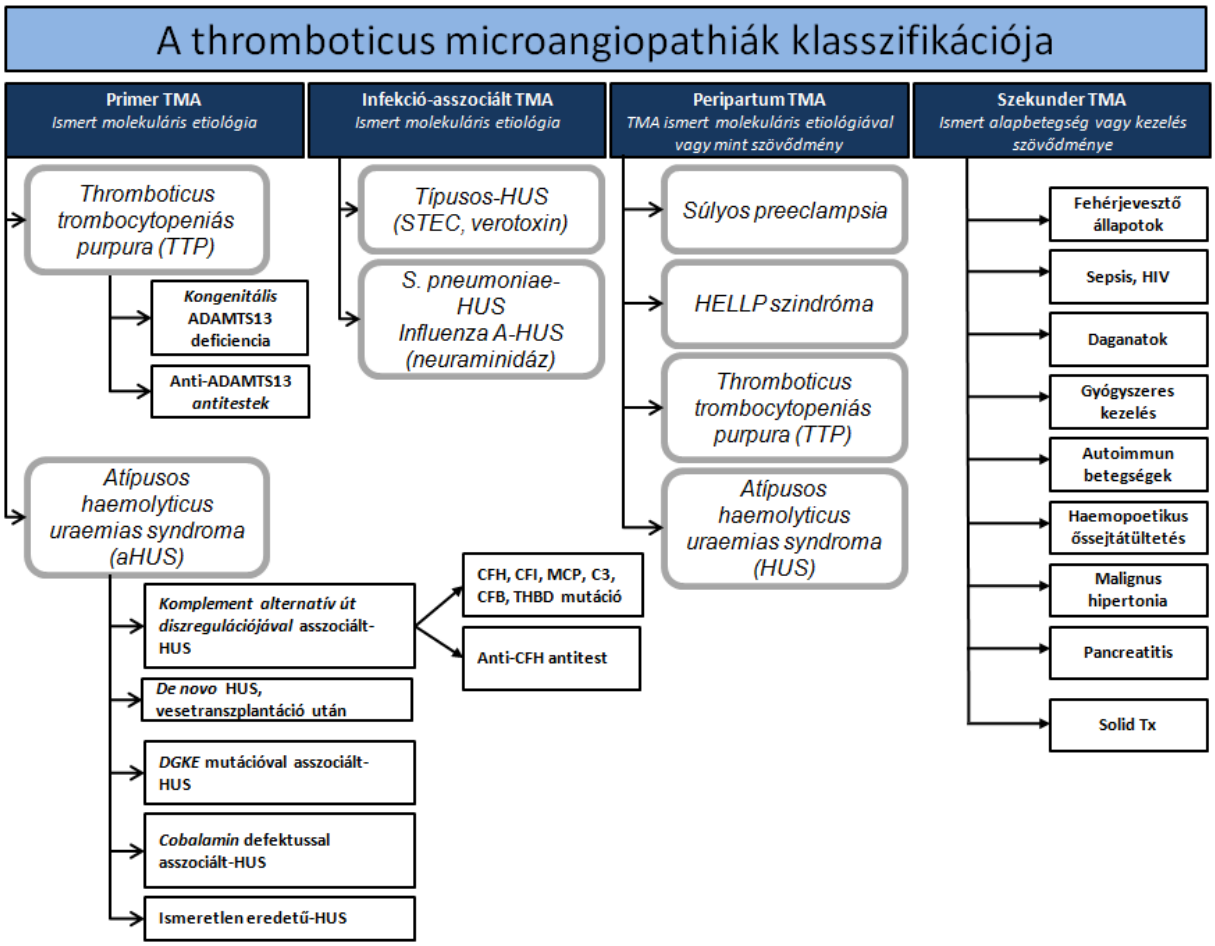
Ajánlás79
Amennyiben a hipertóniás krízis során mikroangiopátiás jelek és akut vesekárosodás igazolható, nefrológus bevonása szükséges a további kivizsgálás és kezelési terv kialakításához. (1D)

Ajánlás80
Amennyiben a hipertóniás krízis során mikroangiopátiás jelek és akut vesekárosodás igazolható, és a folyamat reverzibilitása várható (pl. veseszövettan vagy szemfenéki vizsgálattal), akkor indokolt komplementgátló kezelés indítása. A kezelés hosszát egyénileg szükséges elbírálni (pl. genetikai háttér igazolhatósága, a javulás mértéke az antihipertenzív kezelésre, stb.) a maximális klinikai válasz eléréséig szükséges folytatni, javasolt ideje minimum 2 hónap. (1C)

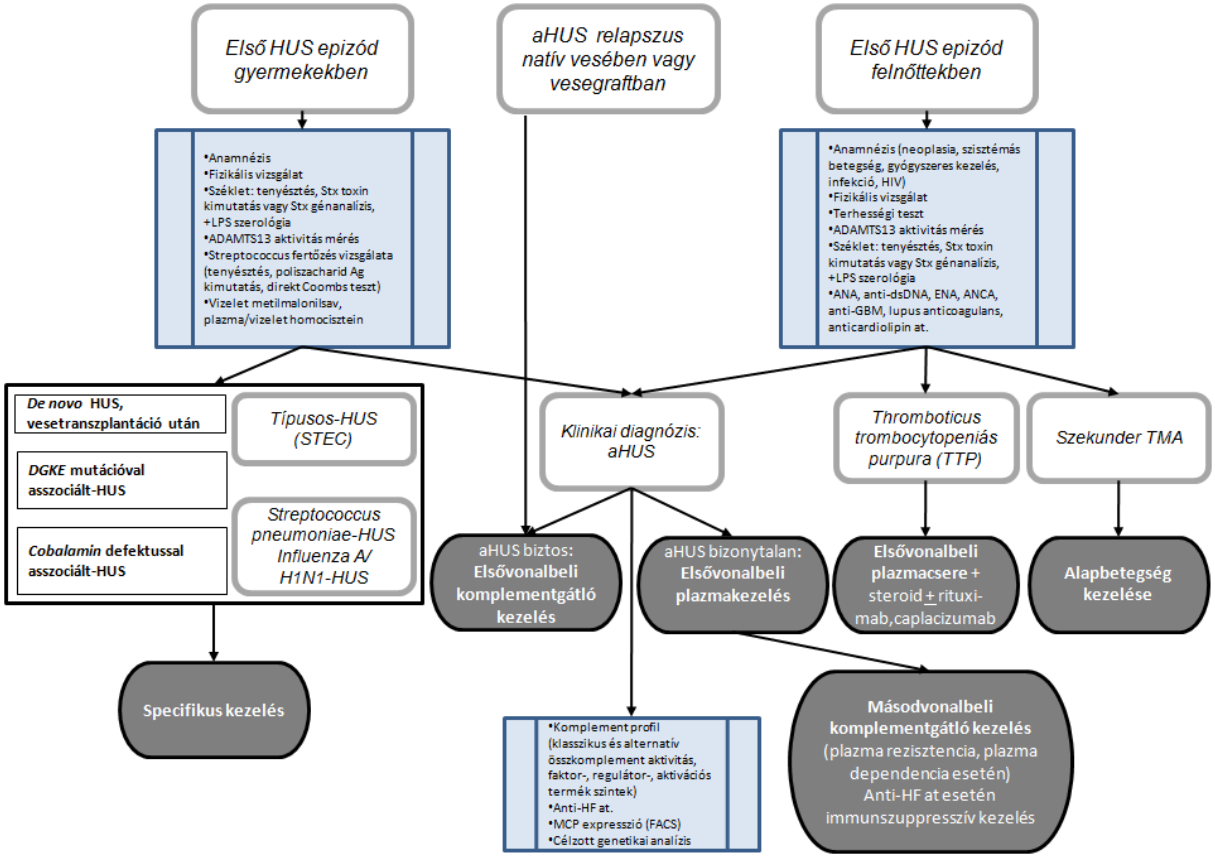
11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [1, 11-14, 28-30, 191, 192]
— Gyógyszeres kezelések:
- Kinin
- Tienopiridinek: tiklopidin, klopidogrel
- Kalcineurin inhbitorok: ciklosporin, takrolimusz
- mTOR gátlók: szirolimus, everolimusz
- Kemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.
- Angiogenezis gátlók: bevacizumab
- Tirozin-kináz gátlók: szunitinib
- Egyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon, stb.
— Malignus hypertonia (gyakran tünetszegény IgA-nephropathia talaján)
— Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák
— Infekciók:
- vírusinfekciók (pl. HIV, CMV, stb.)
- sepsis: baktérium, gomba
— Allogén őssejt-átültetés: graft-versus-host betegség; solid organ transzplantáció
— Autoimmun kórképek:
- SLE,
- antifoszfolipid syndroma
- SSC renális krízis
— Műtétek (pl. motoros szívműtét); fehérjevesztő állapotok (pl. hasmenés); pancreatitis
— Extracorporalis membrane oxygenator kezelés
— Adeno-associated virus 9 alapú génterápia (pl. onasemnogene abeparvovec)

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12]



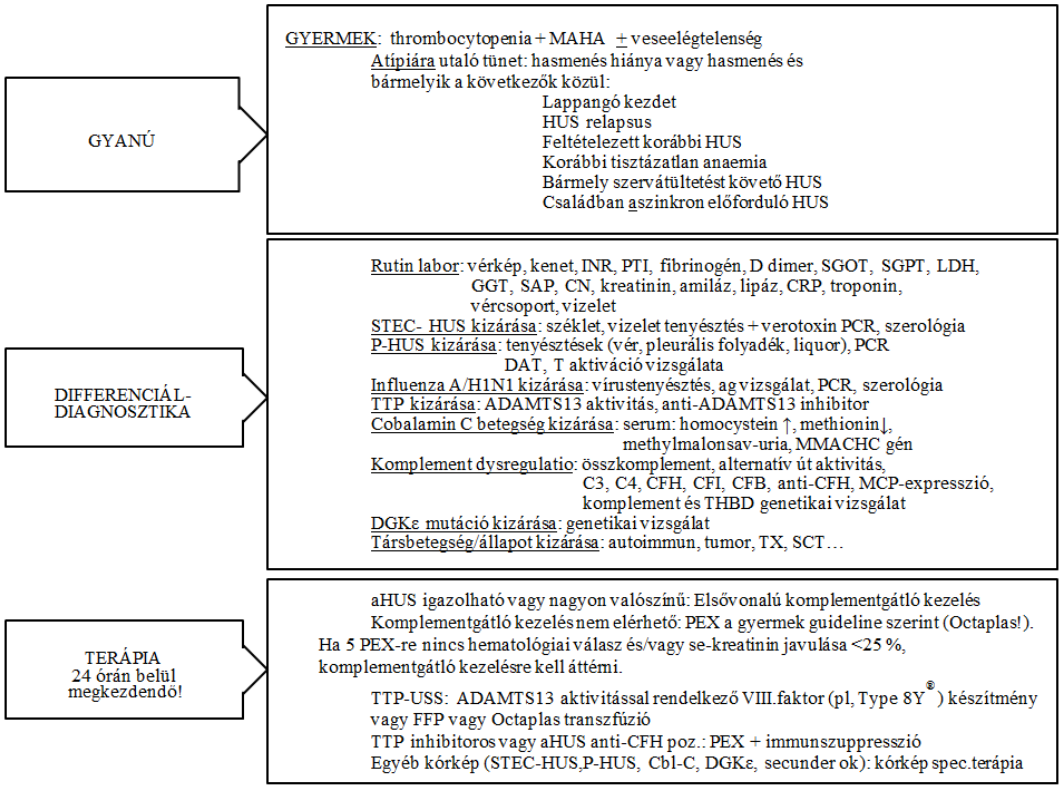
3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]- ös számú referencia alapján, módosításokkal.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében.

Gyanú	FELNŐTT: thrombocytopenia + MAHA ± veseelégtelenség
Vizsgálatok	▪ Vizsgálat elvégzése: vérkép, kenet, INR, PTI, fibrinogén, D dimer, SGOT, SGPT, LDH, GGT, SAP, CN, kreatinin, amiláz, lipáz, CRP, troponin, vércsoport, vizelet ▪ Minta levétele és tárolása: ACA, LA, RF, dsDNA, ENA, ANCA, anti-GBM, B12, homocystein, hepatitis ABC+HIV szerológia, ADAMTS13, komplement, FACS (MCP) ▪ Társbetegség/állapot kizárása (nem feltétlenül azonnal kell elvégezni) : szív echo, koponya, hasi és mellkas CT, széklet, vizelet tenyésztés+verotoxin, terhességi teszt
Transzfúzió	▪ FFP rendelése ▪ Választott vér rendelés ▪ THR transzfúzió kontraindikált, kivéve: életveszélyes vérzés
Plazmacsere	▪ 6 órán belül elkezdése ▪ 60 ml/kg dózisban (FFP tartalom >50 %) ▪ Naponkénti kezelés
Gyógyszer	▪ Azonnal methyprednisolon (1 g/nap x3 vagy 1 mg/kg/nap), ha: – ADAMTS13 <10% (vagy thr<30 G/l és kreatinin<200 µmol/l) ▪ Folsav, PPI, LMWH, ASA (Thr>50 G/l) ± hepatitis ellen oltás
Terápia módosítás	▪ Rituximab off label engedély kérése, ha ADAMTS13<10%, és – Nincs terápiás válasz , extrém súlyos állapot, exacerbatio, relapsus – Caplacizumab kezelés indítása esetén ▪ Komplementgátló kezeléshez engedély kérés ha ADATS13>10% – A vesefunkció nem javul (kreat ↓ <25%, min 5 PEX után) és – aHUS igazolható (vese szövettan, komplement profil+genetika), – Secunder ok kizárható
Terápia vége	▪ Kezelés folytatása CR-ig (thr >150 G/l min 2 egymást követő nap, LDH normális) ▪ ISU fokozatos leépítése ▪ Komplementgátló kezelés folytatása vese CR-ig vagy maximális javulásig

5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében



VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

— Az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazása és a TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek akut ellátása csak az adott terápia végzésére akkreditált egészségügyi szolgáltatónál végezhető, ahol az adott betegség ellátásával kapcsolatban kellő tapasztalat áll rendelkezésre.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

— TTP esetén javasolt, hogy a kezelés irányítását TTP-ben jártas hematológus, míg gyermekkori aHUS esetén a HUS ellátásában tapasztalt nefrológus, felnőtt aHUS beteg ellátása során a kórképben jártas hematológus és/vagy nefrológus vezesse.
— A korábban TTP-ben vagy HUS-ban szenvedő betegek gondozása és az esetleges terápiamódosítás megítélése szakorvosi feladat.
— A TMA betegek ellátása és gondozása harmadlagos centrumokban javasolt.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

— Az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazása és a TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek akut ellátása csak az adott terápia végzésére akkreditált egészségügyi szolgáltatónál végezhető, ahol az adott betegség ellátásával kapcsolatban kellő tapasztalat áll rendelkezésre.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

— A TTP-ben és HUS-ban szenvedő betegek ellátása és gondozása során (a pontos diagnózis, klasszifikáció és etiológia ismeretében) folyamatos betegtájékoztatás, prognózis és kockázatelemzés szükséges, ez szakorvosi feladat, szükség esetén szintén multidiszciplináris team bevonásával. A tájékoztatás során a beteg szociális és kulturális körülményeit, egyéni elvárásait a lehetőségek szerint maximális mértékben szem előtt kell tartani.

1.4. Egyéb feltételek

— Diagnosztikai centrumok nevesítése
— Folyamatos ellátást nyújtó aferezis centrumok nevesítése
— Mobil aferezist nyújtó szolgáltatók nevesítése (lélegeztetett és/vagy nem szállítható beteg átmeneti ellátásához)
— Akut dialízis centrumok nevesítése
— A diagnosztikai vizsgálatok, a specifikus immunszuppresszív és komplementgátló terápiák és a hemoszupportációs kezelések finanszírozási algoritmusai

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. TTP-HUS betegtájékoztató
2. Alexion - aHUS beteg, illetve szülői információs füzet.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése
2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok
3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok
4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek
5. táblázat: A PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27]
6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben
7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád
8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek
9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)
10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis
11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le

2.4. Algoritmusok

1. ábra. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban
2. ábra. A thromboticus microangiopathiák felosztása
3. ábra. A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15] as számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre
4. ábra. Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében
5. ábra. Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében

2.5. Egyéb dokumentum

Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS incidencia adatainak változása
- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS betegek morbiditásának (ismert szövődmények kialakulása [pl. stroke], tartós szervkárosodás [pl. vesepótló kezelés] vagy munkaképesség megváltozása) és mortalitásának alakulása.
- aHUS betegek vesetranszplantációjának alakulása, a vesegraftok átlagos túlélési idejének változása.
- A peripartum trombotikus mikroangiopátia incidencia adatok változása, illetve hány kivizsgálás történt ilyen irányban évente
- Az igazolt congenitalis TTP, immun TTP, típusos- és atípusos HUS relapszusok adatainak változása
- iTTP és aHUS diagnózisokra hány célzott, biológiai terápiás gyógyszer kérelem történt, mennyi volt az engedélyezési idő

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálati folyamata a lejárat előtt 6 hónappal kezdődik. A társszerző tagozatok vezetői által kijelölt szakértők és a fejlesztő munkacsoport közösen értékelik a szakirodalom új eredményeit és a hazai ellátási rendszerben bekövetkezett változásokat. Az ellenőrzés egyebek mellett (nem kizárva további pontokat) a következő szempontokra terjed majd ki:

- A TTP és a HUS patogenezisével, tüneteivel, diagnosztikájával, klasszifikációjával, szövődményeivel, terápiájával kapcsolatos szakirodalom áttekintése, értékelése
- A TTP és a HUS ellátásával kapcsolatban publikált újabb nemzetközi irányelvek áttekintése, értékelése
- Speciális kérdések áttekintése: TTP és HUS ellátása terhesség időszaka körül, vesetranszplantáció kérdése HUS-ban
- A specifikus kezelési eljárásokkal (plazmaterápia, célzott immunszuppresszív vagy komplementgátló kezelés, további célzott terápiás eljárások TTP és HUS kezelésére) kapcsolatos változások és azok hazai elérhetőségének áttekintése, értékelése.

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztő munkacsoport rendkívüli felülvizsgálatot kezdeményezhet, amennyiben a szakirodalomban az egészségügyi szakmai irányelvvel kapcsolatos lényeges új tény, evidencia vagy adat kerül publikálásra, illetve ha a hazai ellátókörnyezetben az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazásával kapcsolatos lényegi változás következik be.

IX. IRODALOM

[1] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in H. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology*. 2012; 158: 323-35. 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

[2] Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lammle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017; 15: 312-22. 10.1111/jth.13571.

[3] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2486-95. 10.1111/jth.15006.

[4] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2496-502. 10.1111/jth.15010.

[5] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 2503-12. 10.1111/jth.15009.

[6] Hughes M, Prescott C, Elliott N, Adler AI. NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *The Lancet Haematology*. 2021; 8: e14-e5. 10.1016/S2352-3026(20)30406-3.

[7] Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, Isbel NM, de Malmanche T, Durkan A, Hissaria P, Blombery P, Barbour TD. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23: 507-17. 10.1111/nep.13234.

[8] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017; 106: 3-15. 10.1007/s12185-017-2264-7.

[9] Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, Amer H, Hogan WJ, Marshall AL, Sethi S, Tran CL, Chen D, Pruthi RK, Ashrani AA, Fervenza FC, Cramer CH, 2nd, Rodriguez V, Wolanskyj AP, Thome SD, Hook CC. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clinic proceedings*. 2016; 91: 1189-211. 10.1016/j.mayocp.2016.05.015.

[10] Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas MR, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021; 137: 1855-61. 10.1182/blood.2020009150.

[11] Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014; 29: 148-67. 10.1002/jca.21302.

[12] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V, International HUS. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 15-39. 10.1007/s00467-015-3076-8.

[13] Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013; 2: 56-76. 10.5527/wjn.v2.i3.56.

[14] Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodriguez de Cordoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013; 33: 27-45. 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.

[15] Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature reviews Nephrology*. 2012; 8: 643-57. 10.1038/nrneph.2012.214.

[16] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 687-96. 10.1007/s00467-008-0964-1.
[17] Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British journal of haematology*. 2010; 148: 37-47. 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
[18] Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1967-78. 10.1007/s00467-014-2817-4.
[19] Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60. 10.1186/1750-1172-6-60.
[20] Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1980; 6: 350-5. 10.1055/s-2007-1005108.
[21] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert review of hematology*. 2019; 12: 383-95. 10.1080/17474086.2019.1611423.
[22] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1578-84. 10.1056/NEJM199811263392202.
[23] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1585-94. 10.1056/NEJM199811263392203.
[24] Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion*. 2009; 49: 206-13. 10.1111/j.1537-2995.2008.01978.x.
[25] Chen X, Cheng X, Zhang S, Wu D. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 772. 10.3389/fneur.2019.00772.
[26] Sonneveld MA, de Maat MP, Portegies ML, Kavousi M, Hofman A, Turecek PL, Rottensteiner H, Scheiflinger F, Koudstaal PJ, Ikram MA, Leebeek FW. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015; 126: 2739-46. 10.1182/blood-2015-05-643338.
[27] Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS one*. 2010; 5: e10208. 10.1371/journal.pone.0010208.
[28] Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *British journal of haematology*. 2014; 164: 759-66. 10.1111/bjh.12718.
[29] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB, European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 687-96. 10.1007/s00467-008-0964-1.
[30] Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2014; 123: 2478-84. 10.1182/blood-2013-11-516237.
[31] Perez-Rodriguez A, Loures E, Rodriguez-Trillo A, Costa-Pinto J, Garcia-Rivero A, Batlle-Lopez A, Batlle J, Lopez-Fernandez MF. Inherited ADAMTS13 deficiency (Upshaw-Schulman syndrome): a short review. *Thromb Res*. 2014; 134: 1171-5. 10.1016/j.thromres.2014.09.004.
[32] Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012; 119: 5888-97. 10.1182/blood-2012-02-408914.
[33] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, Thomas W, Gooding R, Biss T, Watson HG, Cooper N, Rayment R, Cranfield T, van Veen JJ, Hill QA, Davis S, Motwani J, Bhatnagar N, Priddee N, David M, Crowley MP, Alamelu J, Lyall H, Westwood JP, Thomas M, Scully M. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019; 133: 1644-51. 10.1182/blood-2018-11-884700.

[34] Rock G, Clark WF, Anderson D, Benny B, Sutton D, Leblond P, Sternbach M, Sontrop J, Members of the Canadian Apheresis G. ADAMTS-13 may not predict disease or outcome in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Thromb Res*. 2013; 131: 308-12. 10.1016/j.thromres.2013.01.024.
[35] George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*. 2015; 55: 11-3. 10.1111/trf.12885.
[36] Mannucci PM, Franchini M. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in the prognostic assessment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med*. 2012; 41: e157-62. 10.1016/j.lpm.2011.10.025.
[37] Peyvandi F, Rossio R, Ferrari B, Lotta LA, Pontiggia S, Ghiringhelli Borsa N, Pizzuti M, Donadelli R, Piras R, Cugno M, Noris M. Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016; 14: 340-5. 10.1111/jth.13210.
[38] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*. 2017; 4: e157-e64. 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
[39] Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2006; 135: 101-4. 10.1111/j.1365-2141.2006.06264.x.
[40] Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35: 551-3. 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.
[41] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *The New England journal of medicine*. 1991; 325: 393-7. 10.1056/NEJM199108083250604.
[42] Henon P. [Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]. *Presse Med*. 1991; 20: 1761-7.
[43] Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, Salvadori MI, Garg AX. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. *Kidney international Supplement*. 2009: S50-1. 10.1038/ki.2008.621.
[44] Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion*. 2008; 48: 349-57. 10.1111/j.1537-2995.2007.01530.x.
[45] Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, Ariceta G, Fischbach M, Klaus G, Holtta T, Bakkaloglu SA, Zurowska A, Jankauskiene A, Vande Walle J, Schaefer B, Wright E, Connell R, Edefonti A. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 103-11. 10.1007/s00467-014-2907-3.
[46] Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2007; 93: 154-8. 10.1111/j.1423-0410.2007.00940.x.
[47] Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon L, Lopez-Plaza I, Rouault C, Crookston KP, Benjamin RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2006; 46: 1693-704. 10.1111/j.1537-2995.2006.00959.x.
[48] Arroyo, JL, Martínez E, Amunárriz C, Muñoz C, Romón I, Álvarez I, García JM: Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data. Transfus. Apher. Sci. 2020 Aug; 59(4): 102771. doi: 10.1016/j.transci.2020.102771
[49] Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 1998; 13: 133-41.
[50] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E, Italian TTPSG. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010; 89: 591-6. 10.1007/s00277-009-0877-5.
[51] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *The New England journal of medicine*. 1991; 325: 398-403. 10.1056/NEJM199108083250605.

[52] Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawat B, Intragumtornchai T. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006; 4: 1148-50. 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
[53] Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013; 11: 481-90. 10.1111/jth.12114.
[54] Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, Ohigashi H, Shiratori S, Naruse H, Teshima T. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*. 2015; 7: 2344-51. 10.4254/wjh.v7.i21.2344.
[55] Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 6716-24. 10.3748/wjg.v20.i22.6716.
[56] Rituximab, alkalmazási előírat.
[57] Reddy MS, Hofmann S, Shen YM, Nagalla S, Rambally S, Usmani A, Sarode R. Comparison of low fixed dose versus standard-dose rituximab to treat thrombotic thrombocytopenic purpura in the acute phase and preemptively during remission. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2020; 59: 102885. 10.1016/j.transci.2020.102885.
[58] Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, Hamdan A, Antun AG, Metjian A, Sadler JE. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood*. 2019; 134: 1106-9. 10.1182/blood.2019000795.
[59] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011; 118: 1746-53. 10.1182/blood-2011-03-341131.
[60] Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, Baudel JL, Peltier J, Mira JP, Pene F, Presne C, Saheb S, Deligny C, Rousseau A, Feger F, Veyradier A, Coppo P. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *American journal of hematology*. 2016; 91: 1246-51. 10.1002/ajh.24559.
[61] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, Schwarzinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012; 40: 104-11. 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66.
[62] Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F, Mira JP, Galicier L, Guidet B, Baudel JL, Subra JF, Tanguy-Schmidt A, Pourrat J, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P, Thrombotic Microangiopathies Reference C. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*. 2012; 52: 2436-44. 10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x.
[63] Abou-Ismail MY, Arafah Y, Fu P, Cao S, Schmaier AH, Nayak L. Outcomes of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) With Upfront Cyclophosphamide vs. Rituximab. *Frontiers in medicine*. 2020; 7: 588526. 10.3389/fmed.2020.588526.
[64] Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, Lammle B, Kremer Hovinga JA, Machin SJ, Scully M, Rock G, Gilbert JC, Yang S, Wu H, Jilma B, Knoebl P. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology*. 2012; 87: 430-2. 10.1002/ajh.23106.
[65] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, Pareyn I, Mottl H, Hou S, Lamprecht S, Van Rensburg WJ, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Inhibition of von Willebrand factor-platelet glycoprotein Ib interaction prevents and reverses symptoms of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in baboons. *Blood*. 2012; 120: 3611-4. 10.1182/blood-2012-04-421248.
[66] Holz JB. The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2012; 46: 343-6. 10.1016/j.transci.2012.03.027.
[67] Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 335-46. 10.1056/NEJMoa1806311.
[68] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichts H, Duby C, Tersago D. Caplacizumab for Acquired

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*. 2016; 374: 511-22. 10.1056/NEJMoa1505533.
[69] Cablivi alkalmazási előirat.
[70] Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L, Muhlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tolle M, Jabs WJ, Ozcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, Westhoff TH, Felten H, Hausberg M, Brand M, Gerth J, Bieringer M, Bommer M, Zschiedrich S, Schneider J, Elitok S, Gawlik A, Gackler A, Kribben A, Schwenger V, Schoenermarck U, Roeder M, Radermacher J, Bramstedt J, Morgner A, Herbst R, Harth A, Potthoff SA, von Auer C, Wendt R, Christ H, Brinkkoetter PT, Menne J. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood advances*. 2020; 4: 3093-101. 10.1182/bloodadvances.2020001987.
[71] Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, Buxhofer-Ausch V, Miesbach W. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020; 18: 3061-6. 10.1111/jth.15045.
[72] Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, Tacconi F, Ascari E. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*. 1997; 82: 429-35.
[73] Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney international Supplement*. 2009: S20-4. 10.1038/ki.2008.613.
[74] Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, McKoy JM, Barnato SE, Winters JL, Cursio JF, Weiss I, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y, Zheng XL, Chen H, Chen F, Armstrong JM, Raisch DW, Bennett CL. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012; 38: 845-53. 10.1055/s-0032-1328894.
[75] Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, Lowenberg B, Brand A. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2005; 130: 768-76. 10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x.
[76] Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015; 125: 1470-6. 10.1182/blood-2014-10-605493.
[77] Otrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2015; 109: 168-72. 10.1111/vox.12274.
[78] Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014; 124: 204-10. 10.1182/blood-2014-01-550244.
[79] Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015; 125: 1526-31. 10.1182/blood-2014-10-559211.
[80] Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, Valsecchi C, Canciani MT, Fabris F, Zver S, Reti M, Mikovic D, Karimi M, Giuffrida G, Laurenti L, Mannucci PM. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*. 2008; 93: 232-9. 10.3324/haematol.11739.
[81] Sui J, Cao W, Halkidis K, Abdelgawwad MS, Kocher NK, Guillory B, Williams LA, Gangaraju R, Marques MB, Zheng XL. Longitudinal assessments of plasma ADAMTS13 biomarkers predict recurrence of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood advances*. 2019; 3: 4177-86. 10.1182/bloodadvances.2019000939.
[82] Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019; 134: 1037-45. 10.1182/blood.2019001056.
[83] Tsai HM. The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Minerva Med*. 2007; 98: 731-47.
[84] Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology*. 2015; 90: 709-14. 10.1002/ajh.24060.
[85] Scully M, Knobl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, Kremer Hovinga JA, Kajiwara M, Fujimura Y, Maggiore C, Doralt J, Hibbard C, Martell L, Ewenstein B. Recombinant ADAMTS-

13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130: 2055-63. 10.1182/blood-2017-06-788026.
[86] Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, Plaimauer B, Scheiflinger F, Rottensteiner H, Vanhoorelbeke K. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015; 35: 2336-42. 10.1161/ATVBAHA.115.306014.
[87] Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, Grillberger L, Hasslacher M, Knobl P, Ehrlich H, Scheiflinger F. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011; 9: 936-44. 10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x.
[88] Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin SY, Kwaan HC, Zheng XL. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012; 119: 3836-43. 10.1182/blood-2011-12-399501.
[89] Prasannan N, Scully M. Novel antiplatelet strategies targeting VWF and GPIb. *Platelets*. 2021; 32: 42-6. 10.1080/09537104.2020.1786038.
90 Ponce AT, Hong KL. A Mini-Review: Clinical Development and Potential of Aptamers for Thrombotic Events Treatment and Monitoring. *Biomedicines*. 2019; 7. 10.3390/biomedicines7030055.
[91] Li BX, Dai X, Xu XR, Adili R, Neves MAD, Lei X, Shen C, Zhu G, Wang Y, Zhou H, Hou Y, Ni T, Pasman Y, Yang Z, Qian F, Zhao Y, Gao Y, Liu J, Teng M, Marshall AH, Cerenzia EG, Li ML, Ni H. In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIbalpha. *Scientific reports*. 2021; 11: 11663. 10.1038/s41598-021-91165-8.
[92] Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, Vandenbulcke A, Plaimauer B, Lamprecht S, Deckmyn H, Lopez JA, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 129: 1030-8. 10.1182/blood-2016-09-738856.
[93] Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, Westwood JP, Scully M. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2016; 173: 779-85. 10.1111/bjh.13993.
[94] Westwood JP, Langley K, Heelas E, Machin SJ, Scully M. Complement and cytokine response in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *British journal of haematology*. 2014; 164: 858-66. 10.1111/bjh.12707.
[95] Turner NA, Moake J. Assembly and activation of alternative complement components on endothelial cell-anchored ultra-large von Willebrand factor links complement and hemostasis-thrombosis. *PloS one*. 2013; 8: e59372. 10.1371/journal.pone.0059372.
[96] Reti M, Farkas P, Csuka D, Razso K, Schlammadinger A, Udvardy ML, Madach K, Domjan G, Bereczki C, Reusz GS, Szabo AJ, Prohaszka Z. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10: 791-8. 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x.
[97] Vigna E, Petrungaro A, Perri A, Terzi D, Recchia AG, Mendicino F, La Russa A, Bossio S, De Stefano L, Zinno F, Bonofiglio R, Morabito F, Gentile M. Efficacy of eculizumab in severe ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) refractory to standard therapies. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2018; 57: 247-9. 10.1016/j.transci.2018.03.005.
[98] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204-12. 10.1186/cc2872.
[99] Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins*. 2020; 12. 10.3390/toxins12020067.
[100] Rock G, Clark W, Sternbach M, Kolajova M, McLaine P. Haemolytic uraemic syndrome is an immune-mediated disease: role of anti-CD36 antibodies. *British journal of haematology*. 2005; 131: 247-52. 10.1111/j.1365-2141.2005.05761.x.
[101] Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nurnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R, Collaborators of the DS-HUSr. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; 27: 3807-15. 10.1093/ndt/gfs394.

[102] Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. *The Journal of infection*. 2019; 79: 75-94. 10.1016/j.jinf.2019.05.018.
[103] Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland Escherichia coli O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 923-31. 10.1086/322598.
[104] Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Munte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T, consortium E-H. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012; 345: e4565. 10.1136/bmj.e4565.
[105] Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E. coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 161-4. 10.1007/s00467-011-2067-7.
[106] Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Muller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, Konig J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ. An outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 753-9. 10.1093/cid/cis531.
[107] Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, Allard L, Delmas Y, Contin-Bordes C, Brissaud O, Llanas B, Harambat J. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020; 35: 2147-53. 10.1093/ndt/gfz158.
[108] Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1585-91. 10.1007/s00467-019-04342-3.
[109] Meinel C, Sparta G, Dahse HM, Horhold F, Konig R, Westermann M, Coldewey SM, Cseresnyes Z, Figge MT, Hammerschmidt S, Skerka C, Zipfel PF. Streptococcus pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *The Journal of infectious diseases*. 2018; 217: 358-70. 10.1093/infdis/jix305.
[110] Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Muller D, Thumfart J. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1311-5. 10.1007/s00467-021-04952-w.
[111] Szilagyi A, Kiss N, Bereczki C, Talosi G, Racz K, Turi S, Gyorke Z, Simon E, Horvath E, Kelen K, Reusz GS, Szabo AJ, Tulassay T, Prohaszka Z. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013; 28: 2237-45. 10.1093/ndt/gft198.
[112] Petras ML, Dunbar NM, Filiano JJ, Braga MS, Chobanian MC, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange in Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Clin Apher*. 2012; 27: 212-4. 10.1002/jca.21208.
[113] Hopkins CK, Yuan S, Lu Q, Ziman A, Goldfinger D. A severe case of atypical hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection and T activation treated successfully with plasma exchange. *Transfusion*. 2008; 48: 2448-52. 10.1111/j.1537-2995.2008.01871.x.
[114] Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *The Journal of pediatrics*. 2007; 151: 140-4. 10.1016/j.jpeds.2007.03.055.
[115] Wang XL, Du Y, Zhao CG, Wu YB, Yang N, Pei L, Wang LJ, Wang QS. Streptococcal pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome treated by T-antibody-negative plasma exchange in children: Two case reports. *World journal of clinical cases*. 2021; 9: 8164-70. 10.12998/wjcc.v9.i27.8164.
[116] Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 2009-25. 10.1007/s00467-017-3783-4.
[117] Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017; 390: 681-96. 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.

[118] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013; 8: 554-62. 10.2215/CJN.04760512.
[119] Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010; 5: 1844-59. 10.2215/CJN.02210310.
[120] Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, Lommele A, Kupelian V, Gasteyger C, Greenbaum LA, Johnson S, Ogawa M, Licht C, Vande Walle J, Fremeaux-Bacchi V, Global a HUSR. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney international*. 2018; 94: 408-18. 10.1016/j.kint.2018.02.029.
[121] Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, Couzi L, Jourde-Chiche N, Chatelet V, Gaisne R, Bertrand D, Bamoulid J, Louis M, Sberro Soussan R, Navarro D, Westeel PF, Frimat L, Colosio C, Thierry A, Rivalan J, Albano L, Arzouk N, Cornec-Le Gall E, Claisse G, Elias M, El Karoui K, Chauvet S, Coindre JP, Rerolle JP, Tricot L, Sayegh J, Garrouste C, Charasse C, Delmas Y, Massy Z, Hourmant M, Servais A, Loirat C, Fakhouri F, Pouteil-Noble C, Peraldi MN, Legendre C, Rondeau E, Le Quintrec M, Fremeaux-Bacchi V. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2019; 30: 2449-63. 10.1681/ASN.2019040331.
[122] Demeulenaere M, Devreese K, Vanbelleghem H, De Zaeytijd J, Vande Walle J, Van Biesen W, Van Laecke S. Thrombomodulin and Endothelial Dysfunction: A Disease-Modifier Shared between Malignant Hypertension and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron*. 2018; 140: 63-73. 10.1159/000490201.
[123] Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014; 25: 55-64. 10.1681/ASN.2013050453.
[124] Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, Jokiranta TS, Roumenina LT, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol*. 2015; 194: 5129-38. 10.4049/jimmunol.1402770.
[125] Beck BB, van Spronsen F, Diepstra A, Berger RM, Komhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 733-41. 10.1007/s00467-016-3399-0.
[126] Komhoff M, Roofthooft MT, Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NC, Berger RM. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics*. 2013; 132: e540-4. 10.1542/peds.2012-2581.
[127] Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, Fremeaux-Bacchi V, Le Meur Y. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014; 63: 119-23. 10.1053/j.ajkd.2013.08.031.
[128] Tadakamalla AK, Talluri SK, Besur S. Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia. *N Am J Med Sci*. 2011; 3: 472-4. 10.4297/najms.2011.3472.
[129] Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45: 531-6. 10.1038/ng.2590.
[130] Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, Bockmeyer C, Gajjar R, Meyers KE, Cheong HI, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Fremeaux-Bacchi V, Bergmann C, Bereczki C, Miklaszewska M, Csuka D, Prohaszka Z, Killen P, Gipson P, Sampson MG, Lemaire M, Schaefer F. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase epsilon. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017; 28: 3066-75. 10.1681/ASN.2017010031.
[131] Sanchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Justa Roldan ML, Pena A, Lopez Trascasa M, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014; 9: 1611-9. 10.2215/CJN.01640214.
[132] Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nature reviews Nephrology*. 2021; 17: 543-53. 10.1038/s41581-021-00424-4.

[133] Szarvas N, Szilagyi A, Csuka D, Takacs B, Rusai K, Muller T, Arbeiter K, Reti M, Haris A, Wagner L, Torok S, Kelen K, Szabo AJ, Reusz GS, Morgan BP, Prohaszka Z. Genetic analysis and functional characterization of novel mutations in a series of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular immunology*. 2016; 71: 10-22. 10.1016/j.molimm.2016.01.003.
[134] Prohaszka Z. A hemolitikus urémiás szindróma és a trombotikus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájuk aktuális kérdései. *Orvosi Hetilap*. 2008: 1251-61.
[135] Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar N. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 2261-77. 10.1007/s00467-018-4091-3.
[136] Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, Spasoff R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Canadian Apheresis Study Group. *Transfusion*. 1992; 32: 710-4.
[137] Eculizumab, alkalmazási előírat. 2021.
[138] Ravulizumab alkalmazási előirat. 2021.
[139] Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA, Study G. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney international*. 2021; 100: 225-37. 10.1016/j.kint.2020.10.046.
[140] Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs*. 2021; 81: 587-94. 10.1007/s40265-021-01481-6.
[141] Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2015; 220: 452-9. 10.1016/j.imbio.2014.11.003.
[142] Duineveld C, Wijnsma KL, Volokhina EB, van den Heuvel LPB, van de Kar N, Wetzels JFM. Placental passage of eculizumab and complement blockade in a newborn. *Kidney international*. 2019; 95: 996. 10.1016/j.kint.2019.01.012.
[143] Passot C, Sberro-Soussan R, Bertrand D, Caillard S, Schvartz B, Domenger C, Contin-Bordes C, Paintaud G, Halimi JM, Ternant D, Gatault P. Feasibility and safety of tailored dosing schedule for eculizumab based on therapeutic drug monitoring: Lessons from a prospective multicentric study. *British journal of clinical pharmacology*. 2021; 87: 2236-46. 10.1111/bcp.14627.
[144] Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R, Roeleveld N, van der Velden T, Goertz J, Sweep F, Bruggemann RJ, Wetzels J, van de Kar N, van den Heuvel L. Eculizumab Dosing Regimen in Atypical HUS: Possibilities for Individualized Treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017; 102: 671-8. 10.1002/cpt.686.
[145] Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *Journal of nephrology*. 2017; 30: 127-34. 10.1007/s40620-016-0288-3.
[146] Sevinc M, Basturk T, Sahutoglu T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Akgol C, Kara E, Brocklebank V, Goodship TH, Kavanagh D, Unsal A. Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9: 92. 10.1186/s13256-015-0575-y.
[147] Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014; 64: 633-7. 10.1053/j.ajkd.2014.01.434.
[148] Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, Pouteil-Noble C, Coindre JP, Le Quintrec M, Rondeau E, Boyer O, Provot F, Djeddi D, Hanf W, Delmas Y, Louillet F, Lahoche A, Favre G, Chatelet V, Launay EA, Presne C, Zaloszyc A, Caillard S, Bally S, Raimbourg Q, Tricot L, Mousson C, Le Thuaut A, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021; 137: 2438-49. 10.1182/blood.2020009280.
[149] Neto ME, de Moraes Soler L, Vasconcelos HVG, Nga HS, Bravin AM, Borges JCA, Goncalves RC, Von Kriiger RB, Quinino RM, de Mello Santana VBB, de Holanda MI, Vaisbich MH, Naseri AP, Kirsztajn GM, Palma LMP, Andrade LGM. Eculizumab interruption in atypical hemolytic uremic syndrome due to shortage: analysis of a Brazilian cohort. *Journal of nephrology*. 2021; 34: 1373-80. 10.1007/s40620-020-00920-z.
[150] Brambilla M, Ardissino G, Paglialonga F, Testa S, Capone V, Montini G. Haemoglobinuria for the early identification of aHUS relapse: data from the ItalKId-HUS Network. *Journal of nephrology*. 2021. 10.1007/s40620-021-00965-8.

[151] Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017; 12: 50-9. 10.2215/CJN.06440616.
[152] Klambt V, Gimpel C, Bald M, Gerken C, Billing H, Loos S, Hansen M, Konig J, Vinke T, Montoya C, Lange-Sperandio B, Kirschstein M, Hennies I, Pohl M, Haffner K. Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 463-71. 10.1007/s00467-020-04714-0.
[153] Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, Chandar J, Milford DV, Craze J, Evans J, Finlay E, Freundlich M, Gale DP, Inward C, Mraz M, Jones C, Wong W, Marks SD, Connolly J, Corner BM, Smith-Jackson K, Walsh PR, Marchbank KJ, Harris CL, Wilson V, Wong EKS, Malina M, Johnson S, Sheerin NS, Kavanagh D. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney international*. 2020; 97: 1260-74. 10.1016/j.kint.2020.01.045.
[154] Roth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaal-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, Egyed M, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Ninomiya H, Schrezenmeier H, Sica S, Usuki K, Sicre de Fontbrune F, Soret J, Sostelly A, Higginson J, Dieckmann A, Gentile B, Anzures-Cabrera J, Shinomiya K, Jordan G, Biedzka-Sarek M, Klughammer B, Jahreis A, Bucher C, Peffault de Latour R. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020; 135: 912-20. 10.1182/blood.2019003399.
[155] Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. *Drugs*. 2021; 81: 1423-30. 10.1007/s40265-021-01560-8.
[156] Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, Alashkar F, Benajiba L, Marotta S, Rozenberg I, Milojevic J, End P, Nidamarthy PK, Junge G, Peffault de Latour R. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *The Lancet Haematology*. 2021; 8: e344-e54. 10.1016/S2352-3026(21)00028-4.
[157] Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmona M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A, Indian HUSR. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney international*. 2014; 85: 1151-60. 10.1038/ki.2013.373.
[158] Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K, Adams B. Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2014; 133: e1764-8. 10.1542/peds.2013-1594.
[159] Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1061-4. 10.1007/s00467-008-1087-4.
[160] Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, Chatelet V, Mousson C, Mourad G, Bridoux F, Cassuto E, Loirat C, Rondeau E, Delahousse M, Fremeaux-Bacchi V. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013; 13: 663-75. 10.1111/ajt.12077.
[161] Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G, International Registry of R, Familial HT. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006; 1: 88-99. 10.2215/CJN.00050505.
[162] Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C, French Society of Pediatric N. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007; 18: 2392-400. 10.1681/ASN.2006080811.
[163] Aigner C, Bohmig GA, Eskandary F, Herkner H, Prohaszka Z, Csuka D, Kain R, Gaggl M, Sunder-Plassmann R, Muller-Sacherer T, Oszwald A, Fischer G, Schmidt A, Sunder-Plassmann G. Preemptive plasma therapy prevents atypical hemolytic uremic syndrome relapse in kidney transplant recipients. *European journal of internal medicine*. 2020; 73: 51-8. 10.1016/j.ejim.2019.11.007.
[164] Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noel LH, Hourmant M, Niaudet P, Fremeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C, French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12: 3337-54. 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x.

[165] Kant S, Bhalla A, Alasfar S, Alachkar N. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome- a single center experience. *BMC nephrology*. 2020; 21: 189. 10.1186/s12882-020-01847-0.
[166] Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommele A, Minetti EE, Provot F, Rondeau E, Sheerin NS, Wang J, Weekers LE, Greenbaum LA. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC nephrology*. 2019; 20: 125. 10.1186/s12882-019-1314-1.
[167] Duineveld C, Verhave JC, Berger SP, van de Kar N, Wetzels JFM. Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017; 70: 770-7. 10.1053/j.ajkd.2017.06.024.
[168] Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation reviews*. 2013; 27: 117-25. 10.1016/j.trre.2013.07.003.
[169] Portoles J, Huerta A, Arjona E, Gavela E, Aguera M, Jimenez C, Cavero T, Marrero D, Rodriguez de Cordoba S, Diekmann F, Matrix I. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clinical kidney journal*. 2021; 14: 1173-80. 10.1093/ckj/sfaa096.
[170] Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, Consensus Study G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009; 20: 940-9. 10.1681/ASN.2008080906.
[171] Fakhouri F, Scully M, Provot F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, Pene F, Quezada S, Hertig A, Kissling S, O'Brien P, Delmas Y, Alberio L, Winer N, Veyradier A, Cataland S, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Remuzzi G, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020; 136: 2103-17. 10.1182/blood.2020005221.
[172] George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015; 2015: 644-8. 10.1182/asheducation-2015.1.644.
[173] Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, P OB, collaborators of the UKTTPR. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014; 124: 211-9. 10.1182/blood-2014-02-553131.
[174] Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010; 21: 859-67. 10.1681/ASN.2009070706.
[175] Satpathy Hemant K SC, Donald Frey. Hellp syndrome. *J Obstet Gynecol India*. 2009; 59:1: 30-40.
[176] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Durrbach A, Grunfeld JP, Knebelmann B, Fremeaux-Bacchi V. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood*. 2008; 112: 4542-5. 10.1182/blood-2008-03-144691.
[177] Vaught AJ, Gavriilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert SM, York S, Brodsky RA. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016. 10.1016/j.exphem.2016.01.005.
[178] Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, Martin JN, Jr. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1059-63. 10.3109/14767058.2011.619603.
[179] Erkurt MA, Berber I, Berktas HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakirhan FA, Ozgul M. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2015; 52: 194-8. 10.1016/j.transci.2014.12.026.
[180] Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, Halimi JM, Le Quintrec M, Lebourg L, Grange S, Karras A, Ribes D, Jourde-Chiche N, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney international*. 2019; 95: 1443-52. 10.1016/j.kint.2019.01.023.
[181] Faguer S, Huart A, Fremeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clinical kidney journal*. 2013; 6: 484-5. 10.1093/ckj/sft078.
[182] Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, Iyer R. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol*. 2014; 5: E30-3. 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.042.

[183] Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC nephrology*. 2020; 21: 245. 10.1186/s12882-020-01888-5.
[184] Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019; 49: 74-83. 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.
[185] Cavero T, Rabasco C, Lopez A, Roman E, Avila A, Sevillano A, Huerta A, Rojas-Rivera J, Fuentes C, Blasco M, Jarque A, Garcia A, Mendizabal S, Gavela E, Macia M, Quintana LF, Maria Romera A, Borrego J, Arjona E, Espinosa M, Portoles J, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Aljama P, Morales E, Cao M, Rodriguez de Cordoba S, Praga M. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017; 32: 466-74. 10.1093/ndt/gfw453.
[186] Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney international*. 2019; 96: 829-33. 10.1016/j.kint.2019.08.001.
[187] Caravaca-Fontan F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney international*. 2019; 96: 826-9. 10.1016/j.kint.2019.07.006.
[188] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013; 34: 2159-219. 10.1093/eurheartj/eht151.
[189] El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J, Aulagnon F, Matignon M, Rondeau E, Mesnard L, Halimi JM, Fremeaux-Bacchi V. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2019; 104: 2501-11. 10.3324/haematol.2019.216903.
[190] Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontan F, Rabasco C, Bravo L, de la Cerda F, Martin N, Blasco M, Avila A, Huerta A, Cabello V, Jarque A, Alcazar C, Fulladosa X, Carbayo J, Anaya S, Cobelo C, Ramos N, Iglesias E, Baltar J, Martinez-Gallardo R, Perez L, Morales E, Gonzalez R, Macia M, Draibe J, Pallardo L, Quintana LF, Espinosa M, Barros X, Pereira F, Cao M, Moreno JA, Rodriguez de Cordoba S, Praga M, Spanish Group for the Study of Glomerular D. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney international*. 2019; 96: 995-1004. 10.1016/j.kint.2019.05.014.
[191] Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of pediatrics*. 2021; 231: 265-8. 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.
[192] Saltzman DJ, Chang JC, Jimenez JC, Carson JG, Abolhoda A, Newman RS, Milliken JC. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura after open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*. 2010; 89: 119-23. 10.1016/j.athoracsur.2009.09.019.
[193] http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm
[194] http://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/122-29608/
[195] https://www.news.sanofi.us/2018-09-03-Cablivi-TM-caplacizumab-approved-in-Europe-for-adults-with-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-aTTP
[196] https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-caplacizumab-yhdp
[197] www.genomicepidemiology.org
[198] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205541

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja
Az egészségügyi szakmai kollégium elnöke felkérte a témában érintett tagozatok delegált tagjait, hogy kezdjék meg az irányelvfejlesztést. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció
Az irodalomkeresés alapvetően a PubMed (ncbi.nlm.nih.gov) adatbázis alapján történt a következő kulcsszavak alapján: HUS, TTP, USS, TMA, HELLP, preeclampsia. A keresés során megtalált, publikált nemzetközi irányelvek referenicalistájának elemzése szintén az irodalomkeresés részét képezte.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja
A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki. [193]
A szövegben a fejlesztőcsoport a tudományos bizonyítékok osztályozására, azok hitelességének és tudományos alátámasztottságának besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl.: (A).

4. Ajánlások kialakításának módszere
Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.
Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki. [193] A szövegben a fejlesztőcsoport az ajánlások besorolását a szöveges leírás után tett zárójelben jelölte, pl.: (1).
Amennyiben az adaptált irányelvek eltérő besorolási rendszert használtak, a hazai fejlesztőcsoport a BCSH irányelv besorolási rendszerét vette át és az egyéb adaptált irányelvből származó ajánlásokat is ennek alapján sorolták be. Amennyiben az adaptált irányelvek egy-egy ajánlásra eltérő fokozatot állapítanak meg, a fejlesztőcsoport az alacsonyabb fokozatú ajánlásbesorolást alkalmazza.
Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

5. Véleményezés módszere
Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a korábban véleményezési jogot kérő és a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere
Független szakértői véleményezés nem történt.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok
1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok
1.1.1 TTP-HUS betegtájékoztató

TTP-HUS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

THROMBOTIKUS MIKROANGIOPATHIÁK (TMA)

Hasonló tüneteket és labor eltéréseket mutató kórképek összefoglaló neve. Apathológiai alapot a kóros vérlemezke aktiváció és összecsapzódás (aggregáció) képezi, amely a kiserekben kialakuló rögösödés révén az érintett területek vérellátási zavarát eredményezi következményes szervi funkció csökkenéssel. A szervek károsodásának kiterjedtsége, elhelyezkedése, valamint a folyamatot kiváltó molekuláris mechanizmus az egyes kórképekben különböző.

1. A LEGGYAKORIBB LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK:

- *Thrombocytopenia* (alacsony vérlemezkeszám): a folyamatos aktiváció, összecsapzódás során avérlemezkék felhasználódnak. Ha a csontvelői termelés nem képes ezzel lépést tartani, thrombocytopenia alakul ki. Ennek mértéke az egyes kórképekben eltérő lehet.
- *Mikroangiopathiáshaemolytikusanaemia*: a kiserekben kialakuló rögösödés következtében a vörösvérsejtek mechanikusan károsodnak, széttöredeznek (fragmentocyták) és a vérpályán belül szétesnek, feloldódnak (haemolysis). Ha a termelés nem képes ezzel lépést tartani, akkor vérszegénység alakul ki.
- *Magas LDH* (laktátdehydrogenáz): hemolysissel (vörösvérsejt szétesés), szövetszéteséssel járó folyamatokban szintje jelentősen emelkedik.
- *Alacsony szérum haptoglobin*: az érpályán belüli haemolysis során felhasználódó fehérje, melynek élettani funkciója a széteső vörösvérsejtekből származó vérfesték (haemoglobin) megkötése. Alacsony szintje jelzi a hemolízis jelenlétét.
- *Kreatinin emelkedés*: a vese károsodása esetén a kreatinin szintje emelkedik, ennek mértéke kórképenként változó.
- *Vizelet eltérések*: a vizeletben gyakran fehérje és vörösvérsejt, valamint szabad hemoglobin jelenik meg. A veseműködés károsodásának jele.

2. LEGGYAKORIBB KLINIKAI TÜNETEK

- *Thrombocytopenia okozta vérzés*: a bőrön és a nyálkahártyákon pontszerű bevérzések vagy kisebb véraláfutások. Néha a nagyon súlyos thrombocytopenia ellenére vérzékenységi tünet egyáltalán nincs. A súlyos vérzés bár előfordul, általában ritka.
- *Haemolysis okozta vérszegénység*: a vörösvérsejtek mechanikus pusztulása vérszegénységhez vezet, ha a vörösvérsejtképzés ezzel nem tud lépést tartani. A vérszegénység mértéke változó, kezdetben akár hiányozhat is.
- *Neurológiai tünetek*: fejfájás, tudatzavar, beszédzavar, érzészavar, bénulás, görcs a legkülönbözőbb kombinációban jelentkezhetnek. Főleg a thrombotikus thrombocytopeniás purpurában (TTP) láthatók, de itt sem kötelező tünet. Jellegzetességük, hogy a tünetek gyakran „mozognak", spontán javulnak, romlanak.
- *Veseelégtelenség*: a vese méregtelenítő funkciójának beszűkülése, a vizelet mennyiségének csökkenése jellemzi. Akár művese kezelésre is szükség lehet. Elsősorban haemolytikusuraemiássyndromában (HUS) és a HELLP syndromábanlátjuk.
- *Láz*: jelentkezhet infekció nélkül (főleg TTP-ben), de jelezhet társuló fertőzést is.
- *Egyéb tünetek*: az idegrendszer és a vese mellett a leggyakrabban érintett szerv a szív, mely ritmuszavarban, szívizomelhalásban, szívelégtelenségben nyilvánulhat meg. Mivel a mikrothrombosisok az egész szervezetet érintik, egyéb tünetek is jelentkezhetnek: bélperforáció, hasnyálmirigygyulladás, stb.

3. A LEGFONTOSABB KLINIKAI FORMÁK

a. Thrombotikus thrombocytopeniás purpura (Moschcowitzsyndroma, TTP)

Ritka betegség, főként nőket érint, leggyakrabban fiatal felnőtt korban jelentkezik, de bármely életkorban előfordulhat. Leggyakrabban egy vérplazmában keringő faktor (az ADAMTS13 enzim) szerzett vagy veleszületett hiánya okozza, 10% alatti enzimaktivitás jellemzi. Az enzim a von Willebrand faktor (VWF) fiziológiás lebontását végzi. AVWF egy összetett szerkezetű véralvadási faktor, mely óriás molekula (ultranagy VWF, ULVWF) formájában az érfal belső felszínét borító sejteket (endothel) károsító vagy stimuláló inger

hatására jut a keringésbe. Élettani szerepe a vérlemezkék lehorgonyzása, úgynevezett „thrombocytadúgó" tömítés létrehozása az érfal sérülés helyén. Az ADAMTS13 enzim gondoskodik arról, hogy a felesleges VWF-t a thrombocytákat kevésbé kötő, kisebb darabokra hasítsa. Ha az ADAMTS13 enzimműködés bármilyen ok miatt hiányzik, akkor vérlemezkedugók alakulnak ki a kiserekben, melyek elárasztják a szervezetet, elsodródva, távoli szervekben (leggyakrabban: agy, vese, szív) is vérellátási zavart okozhatnak. A folyamat felhasználja a vérlemezkéket, lecsökken a vérlemezkeszám (thrombocytopenia), vérzékenység jöhet létre. A vörösvérsejtek az elrögösödött kisereken áthaladva mechanikusan károsodnak és szétesnek (hemolysis), ami vérszegénységben nyilvánulhat meg. A kórképnek szerzett és veleszületett formája egyaránt ismert:

- *A veleszületett forma*: *Upshaw-Schulmansyndomának* is hívják, nagyon ritka, az *enzim genetikus zavara* áll a háttérben. Típusosan jelentkezhet már az újszülöttkorban vagy csak a későbbiekben, főleg a terhesség során. Az enyhe formák esetében a diagnózis gyakran sokáig késik. A kórkép öröklődhet.
- *A szerzett forma*: az enzimműködés zavara *az enzimműködést gátló autoantitest (inhibitor)* miatt következik be. Kezelés nélkül a halálozási arány 90% feletti, időben elkezdett, megfelelő kezeléssel a betegek közel 80-95%-nál érhető el tartós tünetmentes állapot. A kórkép a későbbiekben visszatérhet (l. még a 6/a pont alatt). Nem öröklődik.

b. Haemolytikusuraemiássyndroma (HUS)

Összefoglaló név, több jól meghatározható kórkép sorolható ide:

- ***Típusos HUS (STEC-HUS)*:** verotoxint termelő baktériumokkal (*Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Citrobacter freundii*) történt fertőződés okozza melynek forrása legtöbbször étel vagy ital. A gyermekkori veseelégtelenségek leggyakoribb oka. Főleg a 2-5 év közötti gyermekeket érinti, de felnőttkorban is előfordul. Jellegzetes tünete a véres hasmenést - ezért hívták korábban diarrhoea (hasmenés) asszociált „D+" HUS-nak - követő akut veseelégtelenség, haemolysis, thrombocytopenia. Neurológiai és egyéb tünetek is előfordulhatnak. Rendszerint jó gyógyhajlamú forma, legtöbbször tartós károsodás nélkül meggyógyul, visszaesések vagy családi halmozódás (kivéve a több családtagon, egyidejűleg jelentkező eseteket) nem jellemzik. Felnőttekben már kevésbé jó a kimenetel. 2011-ben Németországban zajlott egy addig ismeretlen E. coli törzs által okozott óriási járvány, mely szokatlan módon főleg felnőtt nőket érintett, jelentős számban okozott súlyos neurológiai tüneteket és magas halálozással járt. A kórkép nem öröklődik.
- ***Pneumococcus HUS (P-HUS)*:** a 2 év alatti gyermekek nagyon súlyos betegsége. A tünetekért a *Streptococcuspneumoniae* baktérium által termelt neuraminidase enzim a felelős, mely a sejtmembránokon a sziálsavat lehasítva rejtett antigének felszínre kerülését okozza. A plazmában normálisan jelen lévő antitestek ezekkel a rejtett antigénekkel reagálnak és sejtkárosodást okoznak. A kórkép általában nem öröklődik.
- ***Atípusos HUS (aHUS)*:** rendszerint a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozási zavara áll a háttérben. A komplementrendszer a vérplazmában található, a veleszületett immunrendszer igen fontos része. Az alternatív aktivációs út fontos szerepet játszik a kórokozók elleni védekezésben. Normális körülmények között ez a rendszer folyamatos spontán aktivitást mutat. A szabályozó fehérjék feladata, hogy ezt a parázsló aktivitást féken tartsák, illetve megakadályozzák, hogy a komplementaktiváció a saját sejteket károsítsa. A hibás működés endothel (az ereket belülről borító sejtréteg) károsodást és a szervezetet elárasztó apró vérrögök keletkezését okozza, mely a legkülönbözőbb szervek működési zavarát eredményezi. A legmarkánsabb eltéréseket a vese, szív és az idegrendszer mutatja. A hematológiai eltérések (hemolysis, anaemia, thrombocytopenia) általában szerényebbek, mint a TTP-ben. Bármely életkorban előfordulhat, de főleg újszülötteket, 5 évnél idősebb gyermekeket és fiatal felnőtteket érinti. Nincs jellegzetes bevezető fázisa (hiányzik a véres hasmenés), a folyamat rendszerint krónikus, visszaesésekkel tarkított, családi halmozódást is mutathat. Megfelelő kezelés nélkül gyakran vezet végstádiumú veseelégtelenséghez, magas a halálozása, az átültetett vese graftban pedig rendszerint visszatér. Több formája ismert:
  - *Veleszületett forma*: a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozó faktorai genetikai okból nem megfelelően működnek vagy nem termelődnek. Öröklődő kórkép.
  - *Szerzett forma*: autoantitest akadályozza a szabályozó fehérjék (pl: H faktor) működését. Nem öröklődő kórkép.
- ***Secunder (másodlagos) TTP-HUS***

  Különböző gyógyszerek, infekciók, daganatok, autoimmun kórképek mellett a TTP-re és a HUS-ra is emlékeztető klinikai tünetek és labor eltérések jöhetnek létre. Ezek kialakulásának oka, mechanizmusa nagyon eltérő, sokszor pontosan nem is ismert. Nem öröklődő kórképek.

4. A KIVIZSGÁLÁS MENETE

A kivizsgálás komplex, időigényes folyamat, mely igen költséges is. A pontos diagnózis kiderítése a megfelelő terápia kiválasztásához ma már elengedhetetlen. Az alábbi vizsgálatokra kerülhet sor:

- teljes vérkép, perifériás vér kenet
- vérkémiai és immunológiai vizsgálatok
- véralvadási vizsgálatok
- ADAMTS13 vizsgálatok (indokolt esetben genetika is)
- komplement vizsgálatok (indokolt esetben genetika is)
- vércsoport szerológiai vizsgálatok
- virológia (HIV is)
- vizeletvizsgálat (kémia, tenyésztés, terhességi teszt)
- széklet vizsgálat (tenyésztés, verotoxin is)
- képalkotó vizsgálatok (mellkas röntgen, hasi/szív ultrahang, koponya CT/MTI)
- egyéb vizsgálatok (cristabiopszia, vesebiopszia)

Genetikai vizsgálatra az örökletes tényezők azonosítása miatt kerülhet sor, pozitív eredmény esetén családvizsgálatra is szükség lehet. Genetikai vizsgálat csak az Ön beleegyezésével végezhető.

5. TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Az egyes kórképekben az időfaktor olyan magas lehet, hogy nincs idő megvárni az összes vizsgálat eredményét. Ilyenkor a kórkép alapos gyanúja is elegendő a kezelés megkezdéséhez.

a. ***Plazmacsere:*** erre a célra kifejlesztett sejt- vagy plazma szeparátorral történő olyan testen kívüli vértisztító eljárás, melynek során a betegtől kb. 40-60 ml/testtömeg-kg plazmát távolítanak el és a TTP és a HUS esetében döntően friss, véradóktól származó plazmával pótolnak. Az eljárás célja a kórképért felelős kóros anyag (autoantitest, kóros szabályozó faktor) eltávolítása és a hiányzó vagy nem működő anyag (enzimek, normális szabályozó faktor) nagy térfogatú pótlása. A kezeléshez centrális kanülre lehet szükség. (Részleteket l. intézményi szintű plazmacsere betegtájékoztató és beleegyezési nyilatkozatban). A TTP elsődleges kezelését jelenti jelenleg is. Atípusos HUS-banma már csak rövidtávon (legfeljebb 5-10 nap) indokolt, hosszabb kezelés akkor jön szóba, ha a komplementgátló kezelés nem elérhető vagy a diagnózis nem tisztázott.

b. ***Plazma transzfúzió:*** friss, véradóktól származó plazma transzfúziós szereléken történő beadása 10-30 ml/kg dózisban. A TTP genetikai formájának bázisterápiája. Az atípusos HUS egyes eseteiben (ha a regulátor fehérje nem kóros, hanem hiányzik) is alkalmazható, különösen, ha komplementgátló kezelés nem áll rendelkezésre.

c. ***Immunszuppresszív kezelés:*** a TTP és az atípusos HUS szerzett, autoantitestek által okozott formáiban alkalmazott terápia. Leggyakrabban steroidotés/vagy rituximabot alkalmaznak. Ez utóbbi indikáción túli alkalmazás, így OGYÉI és NEAK finanszírozási engedélyt igényel. Rituximab terhesség alatt nem adható, alkalmazása után terhesség egy évig nem javasolt. Nem veszélytelen szer, akár halálos szövődmény is előfordulhat (l. rituximab betegtájékoztató). Ritkábban egyéb szerek (cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolate-mofetil, stb) is szóba jöhetnek.

d. ***A VWF és a thrombocyta kapcsolódás gátlása:*** a közelmúltban törzskönyvezett caplacizumab megakadályozza a Willebrand faktor és a thrombocyta összekapcsolódását. Felfüggeszti a thrombocyta mikrothrombus képződést, anélkül, hogy az autoimmun folyamatra hatással lenne. Ezért immunszuppresszív kezeléssel kell kombinálni. Nagyon hatékony, de tüneti terápia. Mellékhatásként elsősorban enyhe-közepes vérzéses komplikációk várhatók. Extrém költsége miatt jelenleg korlátozott az elérhetősége.

e. ***Komplementgátló kezelés (eculizumab, ravulizumab):*** igazolt atípusosHUS-ban (gyermekeknél alapos gyanú esetén is) az elsődlegesen választandó kezelés. Óriási kezelési költsége miatt alkalmazása minden esetben NEAK finanszírozási engedélyhez kötött. Tüneti terápia, mely leállítja a komplement aktivációt anélkül, hogy az alapfolyamatot befolyásolná. Rendszerint tartós, több hónapos vagy éves, sok betegnél az élet végéig történő kezelést jelent. A terápia megkezdése előtt legalább 2 héttel *Neisseria meningitidis* elleni (gyermekekben *Haemophilus influenza* és *pneumococcus* ellen is) oltás szükséges, egyes esetekben antibiotikum átmeneti vagy tartós alkalmazása mellett.

f. ***Lépeltávolítás, splenectomia:*** a TTP szerzett, inhibitoros formájában a gyakori visszaesések kivédésére ma is használható eljárás. A visszaesés gyakoriságát csökkenti. Előtte a tokos baktériumokkal szemben oltás szükséges.

g. ***Thrombocytaaggregáció gátlás, thrombosisprophylaxis, vérrögösödés-megelőzés:*** 50 G/lfeletti thrombocytaszám esetén általában kis dózisú aspirint és alacsony molekulasúlyú heparint is alkalmaznak a kezelés során.

h. ***Transzfúziós kezelés:*** thrombocyta transzfúzió általában csak súlyos klinikai vérzés esetén adható, önmagában az alacsony thrombocytaszám az alkalmazását nem indokolja. Vörösvérsejt transzfúzió a betegek jelentős részénél szükséges, választott, szűrt (fehérvérsejtmentes) készítmény formájában. Friss fagyasztott plazma adására a plazmacserén kívül is sor kerülhet, különösen TTP-ben. Mivel a hazai vérkészítmények nem vírusinaktiváltak, a vírusátvitel veszélye bár alacsony, de nem nulla.

i. ***Egyéb szupportív terápia:*** a betegek egy része intenzív osztályos kezelésre, parenterális táplálásra, gépi lélegeztetésre, dialízisre is szorul. Fontos az ion háztartás, sav-bázis egyensúly, hypertonia megfelelő kezelése és az esetleges infekciók felkutatása és ellátása.

6. GYÓGYULÁSI ESÉLYEK

a. ***TTP-ben:*** időben elkezdett plazmacsere (szükség esetén kiegészítve immunszuppresszív kezeléssel) mellett a betegek 80-95%-a kerül tartósan tünetmentes állapotba. A betegek kis részénél kisebb-nagyobb főleg idegrendszeri maradványtünetek lehetnek: memória problémák, személyiségzavar, bénulás vagy egyéb tünetek. A kórkép a betegek 20-50%-nál a későbbiekben visszatér (relapsus). Ennek időpontja szélsőséges határok között változik és előre nem jósolható meg. A relapsust leggyakrabban terhesség, infekció, műtét váltja ki. Ha az ADAMTS13 aktivitás kóros marad, vagy újra azzá válik a tünetmentes szakaszban, a visszaesés esélye nagyobb. Az ilyenkor megismételt immunszuppresszív kezelés az enzimaktivitást a betegek egy részénél normalizálhatja. Ugyanakkor számos beteg alacsony vagy akár nulla aktivitás mellett is évekig tünetmentes lehet.

b. ***Atípusos HUS-ban:*** minél korábban kezdjük a komplementgátló kezelést, az esély annál nagyobb a veseműködés visszatérésére: 28 napon belül indított kezelésnél a legjobbak az eredmények, 3 hónapon túli dialysis esetén vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról. Az enormis kezelési költségek, a szövődmények lehetősége, valamint a rendszeres infúziós kezelés okozta kellemetlenség elkerülése céljából eredményes próbálkozások folynak a szer adásának felfüggesztésével a stabil remisszó elérése után. Ilyenkor nagyon szoros beteg kontroll szükséges (vizelet ellenőrzése teszt-csíkkal heti 2-szer) és a visszaesés első jelére folytatni kell a kezelést.
Plazmacsere alkalmazása mellett haematológiai remisszió könnyen kialakul, de a vesefunkció javulása csak ritkán látható, a legtöbb beteg végstádiumú veseelégtelen lesz.
Atípusos HUS miatti veseátültetés esetén a komplement genetikai vizsgálat eredménye elengedhetetlen az optimális terápia megválasztásához.

c. ***Típusos HUS:*** szupportív kezelés mellett általában meggyógyul. A maradványtünet ritka, a halálozási ráta alacsony.

d. ***SecunderTTP-HUS-ban:*** az alapbetegség kezelhetősége dönti el a kimenetelt, sajnos a prognózis gyakran rossz.

7. TERHESSÉG A TTP-HUS UTÁN

a. ***A TTP*** inhibitoros formájában a kórkép a terhesség során gyakran visszatér, ami a plazmacsere (szükség esetén kiegészítve szteroid terápiával (rituximab a terhesség alatt nem adható) bevezetését teszi szükségessé. A folyamatot a szülés általában tovább aktiválja. Ezért későbbi terhesség nagyon gondosan mérlegelendő. Hatékony fogamzásgátlás szükséges, az oestrogen tartalmú készítmények kerülendők. Amennyiben a beteg mégis a terhesség mellett dönt, ez csak rendszeres (hetenkénti) ellenőrzéssel, harmadlagos ellátási centrumban, együttes szülészeti és hematológiai gondozás mellett engedhető meg. A pozitív, komplikációmentes kimenetelt azonban nem lehet garantálni.
A TTP örökletes formájában a terhesség alatti rendszeres plazma transzfúzió a magzati és anyai komplikációk esélyét csökkenti, de teljesen nem védi ki.
Mindkét formában az ADAMTS13 aktivitás és a thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése a terhesség alatt és után alapvetően fontos.

b. ***Atípusos HUS***-ban a komplementgátló kezelés adását a terhesség alatt a gyártó cég kellő számú klinikai adat hiányában jelenleg még nem javasolja. Ezért a kezelés csak OGYÉI off label és NEAK finaszírozási engedélyt követően végezhető.

c. ***Típusos HUS*** az anamnézisben a terhesség szempontjából kockázatot nem jelent, ha a kórkép maradványtünetek nélkül gyógyult.

1.2.Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nincsenek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [19].

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőtt korig Terhesség	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy) 'Late-onset' USS	súlyos sárgaság „burgundi" vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimesterben	ADAMTS13 aktivitás <10% ADAMTS13 inhibitor hiánya ADAMTS13 génmutáció
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC mutáció
Újszülöttkor < 1-2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív *S. pneumoniae* infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (empyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régebben D+HUS)	Akut gastroenteritis, (véres) hasmenés az elmúlt 2 hétben STEC vagy *Shigella dysenteriae* endemiás területen	széklettenyésztés: MacConkey agar: 0157:H7, PCR: Shiga toxin savó: anti-LPS antitestek
Serdülő kortól a felnőtt korig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű vese érintettség láz	ADAMTS13 aktivitás <10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőtt korig	Komplement-mediált aHUS	hematológiai tünetek akut vesekárosodás tünetei atípiára utaló tünetek (8. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív-összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplement genetikai vizsgálat

HUS: haemolytikus uraemiás syndroma; TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura; ADAMTS13: A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; MMACHC: methylmalonil aciduria és homocysteinuria; PCR: polimeráz láncreakció; STEC: Shiga-toxin producing Escherichia coli; LPS: lipopolysacharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [1]. és lásd **5. táblázat** is

A diagnózishoz szükséges	**Jellemző érték**
direkt Coombs teszt	negatív
teljes vérkép	thromboctopenia (TTP<30 G/l; HUS <150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis ± magvas vörösvérsejtek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
se-haptoglobin	alacsony/mérhetetlenül alacsony
se-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
Laktát-dehidrogenáz (LDH)	magas (leggyakrabban 1000-5000 IU/l)
transzaminázok	normális/enyhén kóros
szűrő coagulogram (PT, APTI, fibrinogén)	normális/enyhén kóros
Kreatinin emelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd 7. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [1, 12-14, 17, 28-30].

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	**Megjegyzés**
terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hypertonia gyanújakor
vesebiopszia ha kivitelezhető, szövettani vizsgálat	A TMA végleges diagnózisának alátámasztásához, a vesekárosodás reverzibilitásának megítéléséhez
virológia (HIV, hepatitis A/B/C/E, CMV, EBV, +/- egyéb)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
szűrővizsgálat autoimmun betegség irányában (RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitestek, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
ADAMTS13 aktivitás, antigén, inhibitor, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy eküldeni a laboratóriumba
komplement szűrővizsgálat + komplement-genetika + áramlási cytometria (CD46)	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
széklet tenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1-2 hétben
kobalamin anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B12-vitaminszint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [1, 12-14, 17, 28-30].

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-syndroma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopaenia)
Disszeminált intravascularis coagulatio
(Pre)eclampsia, HELLP syndroma
Kobalamin C hiány (gyermek, fiatal felnőtt), B_{12}-vitamin hiány (felnőtt)
Szekunder thromboticus microangiopathiák (lásd **11. táblázat**)
Thrombocytopenia és/vagy haemolysis egyéb okai

5. táblázat: a PLASMIC score [38] és a FRENCH score [27].

Labor vizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	<30 G/L (+1)	<30 G/L (+1)
Serum kreatinin szint	<176,84 μmol/L (+1)	<199,83 μmol/L (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte) indirekt bilirubin >34,2 μmol/L reticulocytaszám >2,5% nem detektálható haptoglobin	(+1)	*
Nem volt aktív tumor az elmúlt évek anamnézisében	(+1)	*
Nincs szolid szerv vagy őssejt transzplantáció az anamnesiben	(+1)	*
INR <1,5	(+1)	*
MCV <90 fL	(+1)	NA
10% alatti ADAMTS13 aktivitás valószínűsége:	0-4 pont: 0-4% 5 pont: -24% 6-7 pont: 62-82%	0 pont: 2% 1 pont: 70% 2 pont: 94%

Minden tételre 1 pont (+1) adható; INR, nemzetközi normalizált arány; MCV, átlagos korpuszkuláris érték; SCT, őssejt -transzplantáció;
**A French score TMA-ban akkor használható, ha fragmentocytás haemolysis mellett nem szerepel az anamnézisben tumor, transzplantáció és nem igazolható disszeminált intravascularis koaguláció. Ezek alapkritériumok és külön pont ezekre a French scorban nem jár. A Frech score eredetileg az antinucleáris factort is tartalmazta.*
NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [1].

- Volumen: 1,5 plazmavolumen/nap (kezdetben)
  1,0 plazmavolumen/nap (az állapot stabilizálódását követően)
- Szubsztitúciós folyadék: FFP (>50%)
- Frekvencia: naponta
- Végpont: haematológiai remisszió*

* *Minimum 2 egymást követő napon > 150 G/l-nél magasabb thrombocytaszám, haemolysis jele nélkül, emelkedő vagy normális haemoglobin érték mellett.*

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [13, 14, 17, 19, 29, 30].
Konzumpciós thrombocytopenia
Microangiopathiás haemolytikus anaemia
— Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE kritériumok szerint[98]: — Risk: szérum kreatinin 1.5x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés >25%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül, — Injury: szérum kreatinin 2x-es emelkedése, vagyGFR csökkenés >50%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül, — Failure: szérum kreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR csökkenés >75%, vagy szérum kreatinin >353 mikromol/l akut emelkedéssel (>44 mikromol/l), vagy óradiurézis <0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül — Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése >4 hét ESRD: End stage kidney disease (>3 hónap)

8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek [29].
— Hasmenés hiánya a HUS kialakulása előtt
vagy
— Hasmenés + az alábbiak közül bármelyik jelenléte:
- Életkor < 6 hónap vagy > 5 év
- Lappangó kezdet
- HUS relapszus
- Feltételezett, korábbi HUS
- Korábbi tisztázatlan anaemia vagy thrombocytopenia
- Bármely szervátültetést követő HUS
- Családban, aszinkron előforduló HUS

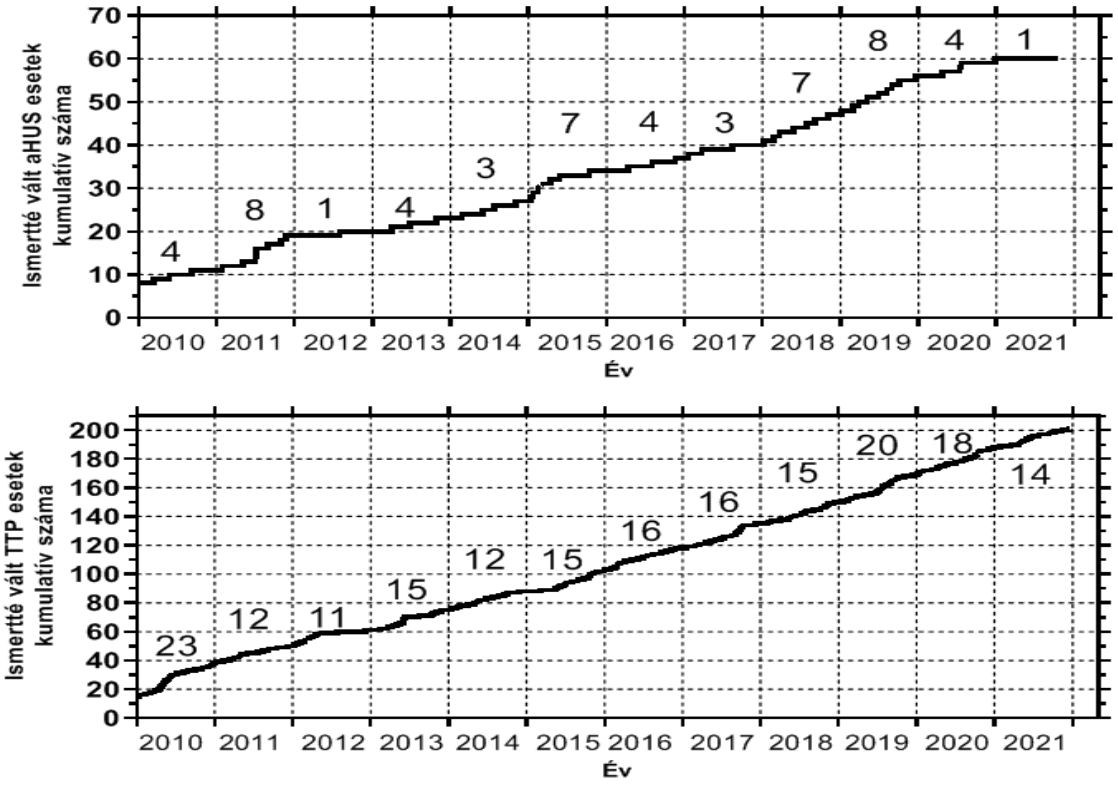
9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása)[29]
— Plazmacsere indítása 24 órán belül, kivéve:
- más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja esetén
- kisgyermekeknél a vénabiztosítás technikai nehézségei esetén
- enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen
— Szubsztitúció: FFP vagy pooled plasma, humán, solvent-detergent treated
— Volumen: 1,5 plazmavolumen (60-75 ml/kg/alkalom)
— Gyakoriság:
- Naponta 1x 5 napig
- Hetente 5x 2 hétig
- Hetente 3x 2 hétig
- a terápiás hatás kiértékelése a kezelés 33. napján
— Végpont:
- Plazmacserével nem kezelhető alternatív diagnózis beigazolódása
- Plazmacsere elhagyását igénylő súlyos komplikáció
- Haematológiai remisszió*
* *A plazmacsere folytatásához a kóreredet tisztázása is szükéges*

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [12, 121]	
Rekurrencia rizikója	**Profilaxis módja**
Nagy — HF és funkciónyeréses mutációk: BF, C3 — Kombinált mutációk, kivéve MCP kombinációk — Korábbi graft vesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől	Komplementgátló kezelés
Közepes — Izolált IF mutáció — Kombinált MCP mutáció — Ismeretlen funkcionális hatású mutáció	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere
Alacsony — DGKE mutáció — Izolált MCP mutáció — Nincs kimutatható mutáció — Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

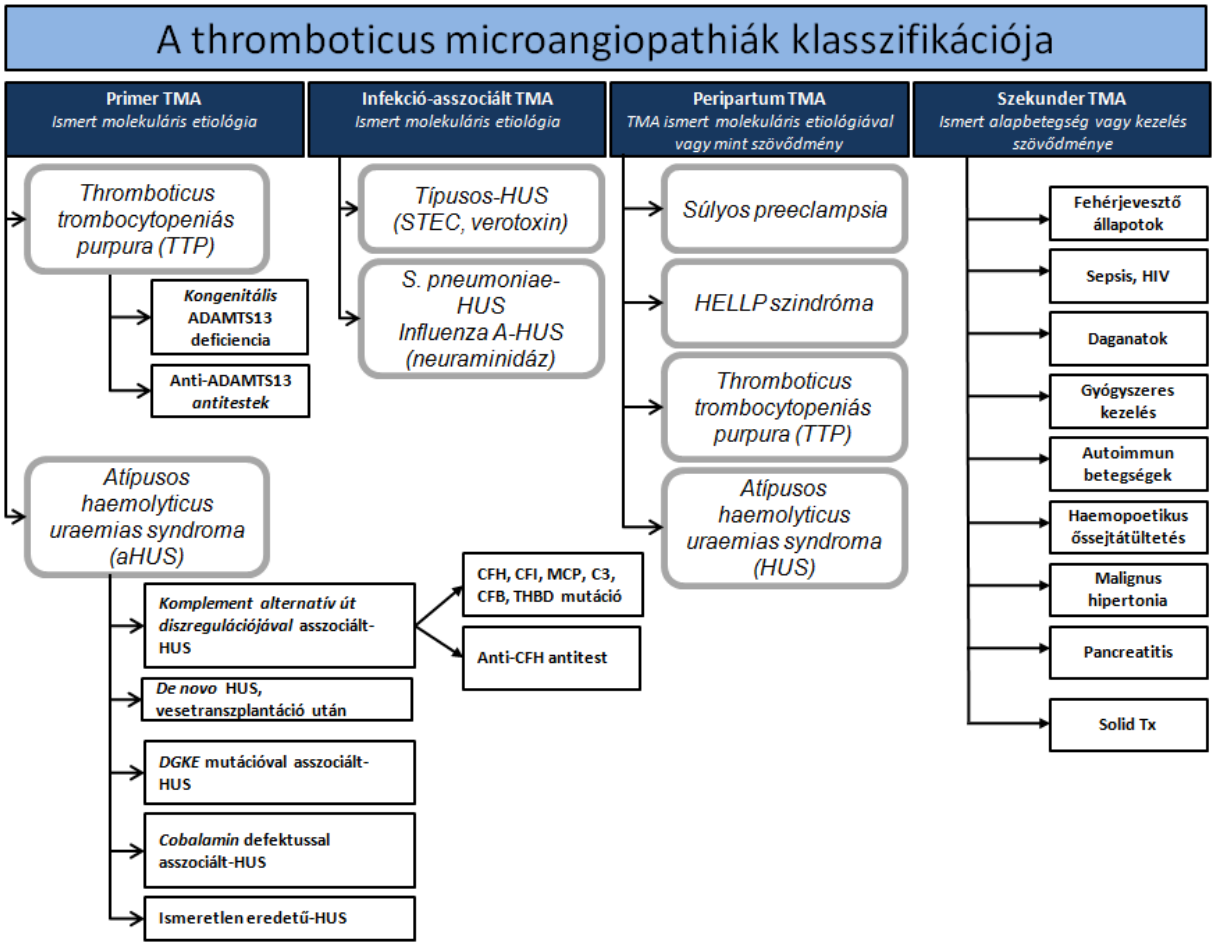
11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [1, 11-14, 28-30, 191, 192]
— Gyógyszeres kezelések:
- Kinin
- Tienopiridinek: tiklopidin, klopidogrel
- Kalcineurin inhbitorok: ciklosporin, takrolimusz
- mTOR gátlók: szirolimus, everolimusz
- Kemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.
- Angiogenezis gátlók: bevacizumab
- Tirozin-kináz gátlók: szunitinib
- Egyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon, stb.
— Malignus hypertonia (gyakran tünetszegény IgA-nephropathia talaján)
— Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák
— Infekciók:
- vírusinfekciók (pl. HIV, CMV, stb.)
- sepsis: baktérium, gomba
— Allogén őssejt-átültetés: graft-versus-host betegség; solid organ transzplantáció
— Autoimmun kórképek:
- SLE,
- antifoszfolipid syndroma
- SSC renális krízis
— Műtétek (pl. motoros szívműtét); fehérjevesztő állapotok (pl. hasmenés); pancreatitis
— Extracorporalis membrane oxygenator kezelés
— Adeno-associated virus 9 alapú génterápia (pl. onasemnogene abeparvovec)

1.4. Algoritmusok

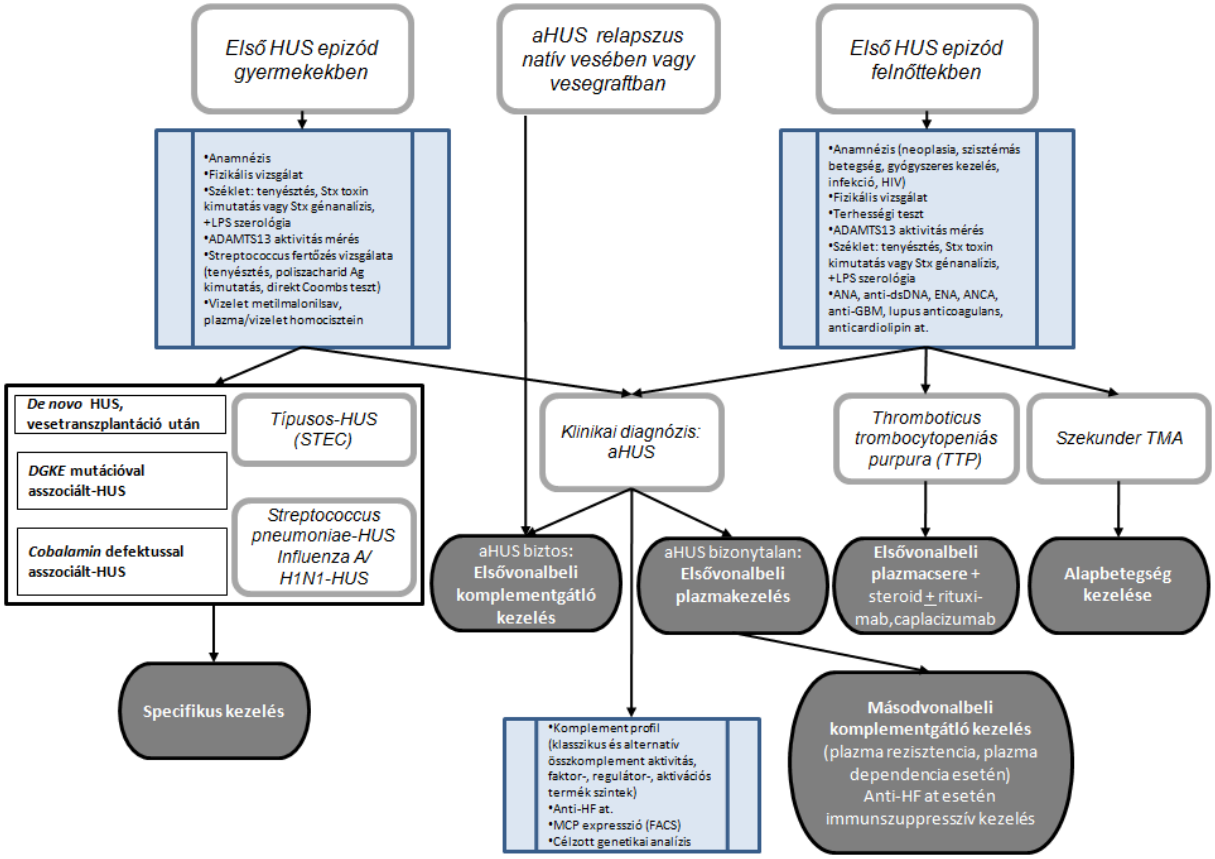
1. ábra: A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS és TTP betegek számának alakulása éves bontásban. A görbe a kumulatív esetszámok, a görbe fölé írt számok az adott évben diagnosztizált esetek számát mutatják.



2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [12]



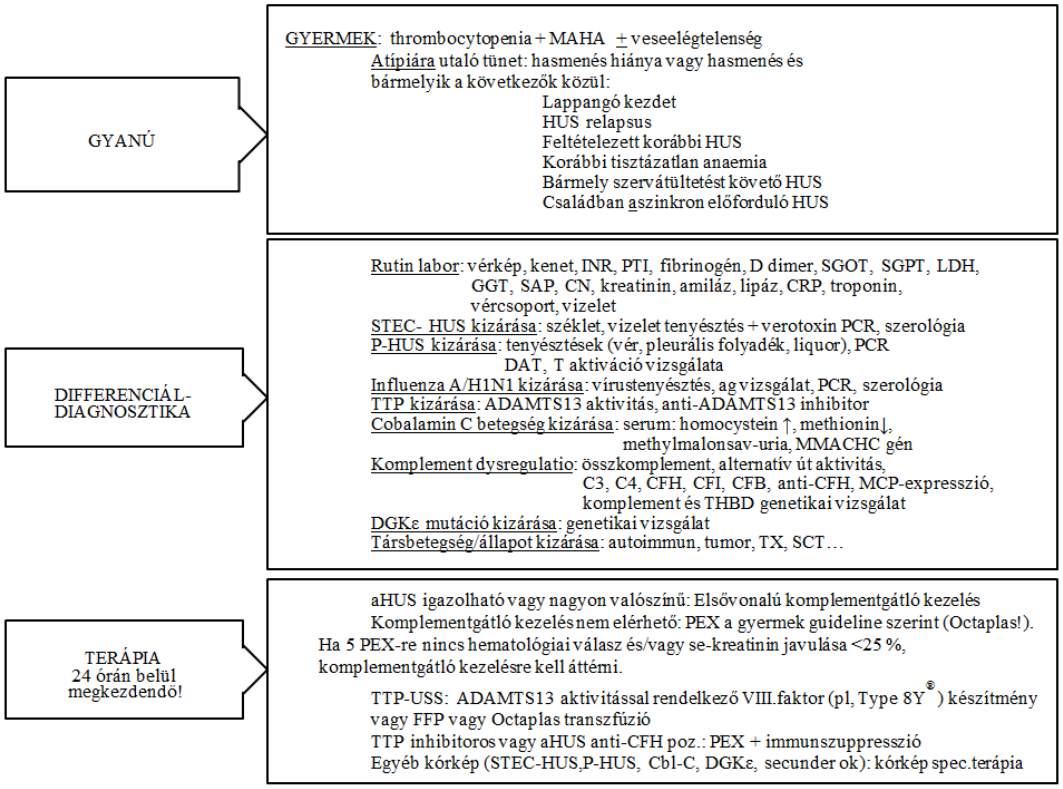
3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása [132]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [15]- ös számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében

Gyanú	FELNŐTT: thrombocytopenia + MAHA ± veseelégtelenség
Vizsgálatok	▪ Vizsgálat elvégzése: vérkép, kenet, INR, PTI, fibrinogén, D dimer, SGOT, SGPT, LDH, GGT, SAP, CN, kreatinin, amiláz, lipáz, CRP, troponin, vércsoport, vizelet ▪ Minta levétele és tárolása: ACA, LA, RF, dsDNA, ENA, ANCA, anti-GBM, B12, homocystein, hepatitis ABC+HIV szerológia, ADAMTS13, komplement, FACS (MCP) ▪ Társbetegség/állapot kizárása (nem feltétlenül azonnal kell elvégezni) : szív echo, koponya, hasi és mellkas CT, széklet, vizelet tenyésztés+verotoxin, terhességi teszt
Transzfúzió	▪ FFP rendelése ▪ Választott vér rendelés ▪ THR transzfúzió kontraindikált, kivéve: életveszélyes vérzés
Plazmacsere	▪ 6 órán belül elkezdése ▪ 60 ml/kg dózisban (FFP tartalom >50 %) ▪ Naponkénti kezelés
Gyógyszer	▪ Azonnal methyprednisolon (1 g/nap x3 vagy 1 mg/kg/nap), ha: – ADAMTS13 <10% (vagy thr<30 G/l és kreatinin<200 µmol/l) ▪ Folsav, PPI, LMWH, ASA (Thr>50 G/l) ± hepatitis ellen oltás
Terápia módosítás	▪ Rituximab off label engedély kérése, ha ADAMTS13<10%, és – Nincs terápiás válasz , extrém súlyos állapot, exacerbatio, relapsus – Caplacizumab kezelés indítása esetén ▪ Komplementgátló kezeléshez engedély kérés ha ADATS13>10% – A vesefunkció nem javul (kreat ↓ <25%, min 5 PEX után) és – aHUS igazolható (vese szövettan, komplement profil+genetika), – Secunder ok kizárható
Terápia vége	▪ Kezelés folytatása CR-ig (thr >150 G/l min 2 egymást követő nap, LDH normális) ▪ ISU fokozatos leépítése ▪ Komplementgátló kezelés folytatása vese CR-ig vagy maximális javulásig

5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében



1.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.