LXXVI. ÉVFOLYAM 8. SZÁM 923–1202. OLDAL 2026. április 10.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

63/2026. (III. 23.) Korm. rendelet a járóbeteg- és fekvőbeteg-szakellátást nyújtó közfinanszírozott egészségügyi szolgáltatók gazdálkodását segítő további intézkedésekről 924

1089/2026. (III. 19.) Korm. határozat az Egészséges Budapest Programmal kapcsolatos intézkedésekről szóló 1416/2024. (XII. 20.) Korm. határozat módosításáról 928

1103/2026. (III. 23.) Korm. határozat az Egészségbiztosítási Alap Gyógyító-megelőző ellátás alcím Célelőirányzatok jogcímcsoport 2026. évi előirányzatának megemeléséről 929

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

9/2026. (III. 25.) BM rendelet a társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről és a támogatás összegéről szóló 1/2003. (I. 21.) ESZCSM rendelet, valamint az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet módosításáról 931

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a térdízületi artrózis ellátásáról 934

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a tápláltsági állapot szűréséről a gyermek-alapellátásban 971

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről 1114

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról 1194

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ közleménye a Gyömrő városban közforgalmú gyógyszertár létesítésére kiírt pályázat eredményéről 1195

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar közleménye Manuálterápia záróvizsgáról 1196

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 1197

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002354
Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Transzfuziológia és hematológia Tagozat**
   Prof. Dr. Illés Árpád, belgyógyász, hematológus, elnök, társszerző
   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. Molnár Zsolt, anaeszteziológia-intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**
   Dr. Nagy Anikó, csecsemő-gyermekgyógyászat, gasztroenterológia, egészségbiztosítás, gyermeksürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Kórházi klinikai gyógyszerészet Tagozat**
   Dr. Juhász Ákos, klinikai gyógyszerészet, gyógyszerész, gyógyszertár-üzemeltetés, -vezetés, elnök, véleményező
4. **Infektológia Tagozat**
   Dr. Szlávik János, belgyógyászat, fertőző betegségek, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, véleményező
5. **Klinikai genetika Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai laboratóriumi genetika, neuropatológia, neurológia, pszichiátria, klinikai genetika, klinikai farmakológia szakorvos, elnök, véleményező
6. **Klinikai immunológia és allergológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kiss Emese, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, belgyógyász, reumatológus, elnök, véleményező
7. **Nefrológia és dialízis Tagozat**
   Prof. Dr. Wittmann István, belgyógyászat, nefrológia, hipertonológia, diabetológia szakorvosa, elnök, véleményező
8. **Neonatológia Tagozat**
   Dr. Kiss Judit Klára, neonatológus, csecsemő-gyermekgyógyász szakorvos, elnök, véleményező
9. **Neurológia Tagozat**
   Dr. Óváry Csaba, neurológus, elnök, véleményező
10. **Orvosi laboratórium Tagozat**
    Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező
11. **Szülészet és Nőgyógyászat Tagozat**
    Dr. Nagy Sándor, szülészet-nőgyógyászat klinikai genetika, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező
12. **Transzplantáció Tagozat**
    Dr. Ablonczy László, csecsemő- és gyermekkardiológus, transzplantációs szakorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt 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:	Thromboticus microangiopathiákban (thromboticus thrombocytopeniás purpura, haemolyticus uraemiás syndroma) szenvedő betegek ellátása
Ellátási folyamat szakasza(i):	Diagnosztika, terápia, rizikóbecslés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	Minden thromboticus thrombocytopeniás purpurában és haemolyticus uraemiás syndromában szenvedő beteg
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0102 hematológia 0105 nefrológia
Ellátási forma:	J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakrendelés J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 diagnosztika, diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás A1 alapellátás – alapellátás
Progresszivitási szint:	I–II–III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. **Fogalmak**

ADAMTS13 relapszus: részleges vagy teljes ADAMTS13 remissziót követően újra 20% alá csökkenő ADAMTS13-aktivitás.
Amotosalen-UVA: vérkészítmények patogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként amotosalent alkalmaznak és a készítményt ultraibolya „A" sugarakkal sugározzák be.
Amotosalen-UVA-FFP: amotosalen-UVA technológiával patogén inaktivált FFP.
APA syndroma: antifoszfolipid szindróma.
CD36 receptor: a thrombocytákon, 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 relapszus: klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárhatók) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapszust 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: plazmakészítmények vírusinaktiválásához használt vegyület.

Metilénkék-FFP: metilénkékkel vírusinaktivált FFP.

Plasmapheresis/plazmacsere: erre a célra kifejlesztett sejt- vagy plazmaszeparátorral 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.

Plazmatranszfúzió: 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 patogén inaktiválására használt módszer, mely során fotoaktiváló szerként riboflavint (B_2-vitamin) alkalmaznak, és a készítményt ultraibolya sugarakkal sugározzák be.

Riboflavin-UV-FFP: riboflavin-UV módszerrel patogén inaktivált FFP.

SD plazma: solvens-detergens módszerrel vírusinaktivált FFP.

Solvens-detergens (SD): lipidburokkal 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
CD36:	cluster of differentiation antigén 36
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
cTTP:	congenital thrombotic thrombocytopenic purpura
DGKE:	Diacilglicerol kináz epszilon
DIC:	disseminált intravascularis coagulatio

DNS: Dezoxiribonukleinsav
dsDNA: duplaszálú DNS
EBV: Epstein–Barr-vírus
EHEC: Enterohaemorrhagiás *E. coli*
EMK: egyedi méltányossági kérelem
ENA: Extrahálható nukleáris antigén
ESRD: End stage kidney disease
FcRN: Neonatális Fc-receptor
FFP: Friss fagyasztott plazma
HBV: Hepatitis B vírus
HCV: Hepatitis C vírus
HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HF: Komplement H faktor
HIV: Human immunodeficiencia vírus
HSV: Herpes simplex vírus
HUS: Haemolyticus uraemiás syndroma
IBD: Inflammatory bowel disease
IgG: Immunoglobulin G
IF: Komplement I faktor
ISU: Immunszuppresszív kezelés
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITP: Immun thrombocytopenia
iTTP: Szerzett, autoimmun thromboticus thrombocytopeniás purpura
IVIG: Intravénás immunglobulin
LDH: Laktát-dehidrogenáz
LMWH: Low-molecular weight heparin
LPS: Lipopolysacharid
MAHA: Microangiopathiás haemolyticus anaemia
MCP: Membrán kofaktor protein (CD46)
Met 1606: Methionin 1606
MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MMACHC: Methylmalonil aciduria és homocysteinuria
NAC: N-acetilcisztein
NEAK: Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
NNGYK: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
PCR: Polimeráz láncreakció
PE: Preeclampsia
PEX: Plasma exchange (plazmacsere)
PLG: plazminogén
PlGF: 1 placentalis growth factor
PNH: paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria
Rh: Rhesus
RF: reumafaktor
RICO: ristocetin cofactor
RIPA: Ristocetin-induced platelet aggregation
SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
sFlt1: solubilis fms like tyrosine kinase
SD: solvent-detergent
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
TMA: Thromboticus microangiopathia
TRALI: Transfusion-related acute lung injury (transzfúzió okozta akut tüdőkárosodás)

tRNA: transfer ribonucleic acid
TTP: Thromboticus thrombocytopeniás purpura
Tyr 1605: Tirozin 1605
ULVWF: Ultranagy VWF
USS: Upshaw-Schulman syndorme
uTTP: thrombotic thrombocytopenic purpura of unidentified pathophysiology
UV: Ultraviolet
UVA: Ultraviolet A
VTEC / STEC: Verotoxin / Shiga-toxin producing *Escherichia coli*
VWF: Von Willebrand-faktor

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki [1]. 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 [1]. 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 [2] 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

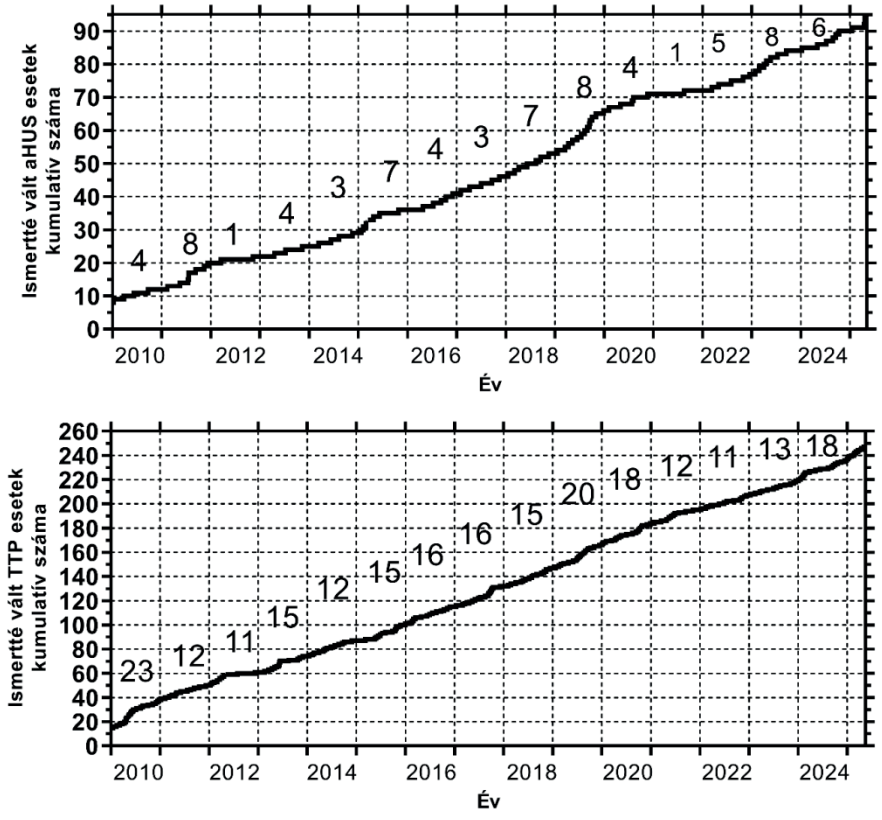
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutingyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thromboticus microangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai syndroma. Közös bennük a microvasculáris thrombocytaaggregáció, 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 2022. 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 thromboticus microangiopathiák 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. 2024. év végéig 90 komplementmediált atípusos HUS-beteget, és 240 ADAMTS13 deficiens TTP-beteget diagnosztizáltak ebben a laboratóriumban, ami 0,63 aHUS/év/millió lakos, illetve 1,68 TTP/év/millió lakos incidenciának felel meg, azonban a valós incidenciaadatok 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. [saját szerkesztés]
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. Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002168
Hatályos:	2022. 11. 04. – 2025. 09. 30.
Elektronikus elérhetőség:	kollegium.okfo.gov.hu

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 [3].
Megjelenés adatai:	Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017 Feb;15: 312–322.
Elérhetőség:	doi: 10.1111/jth.13571.
Szerző(k):	Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, Bagot CN, Taylor A, Sankar V, Gale D, Dutt T, McIntyre J, Lester W; BSH Committee
Tudományos szervezet:	British Society for Haematology
Cím:	A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies [4].
Megjelenés adatai:	Br J Haematol. 2023 Nov;203(4):546-563.
Elérhetőség:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.19026
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 [5].
Megjelenés adatai:	J Thromb Haemost. 2020; 18:2486–2495. (DOI: 10.1111/jth.15006)
Elérhetőség:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/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 [6].
Megjelenés adatai:	J Thromb Haemost. 2020; 18:2496–2502. (DOI: 10.1111/jth.15010)
Elérhetőség:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/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 [7].
Megjelenés adatai:	J Thromb Haemost. 2020; 18:2503–2512. (DOI: 10.1111/jth.15009)
Elérhetőség:	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15009
Szerző(k):	Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F, Iorio A, Keepanasseri A, Masias C, Matsumoto M, McCrae KR, McIntyre J, Mustafa RA, Peyvandi F, Russell L, Tarawneh R, Vesely SK; International Society on Thrombosis and Haemostasis
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis.
Cím:	2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura [8].
Megjelenés adatai:	J Thromb Haemost. 2025 Jun 17:S1538-7836(25)00360-5.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.06.002
Szerző(k):	Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F, Iorio A, Keepanasseri A, Masias C, Matsumoto M, McCrae KR, McIntyre J, Mustafa RA, Peyvandi F, Russell L, Tarawneh R, Vesely SK; International Society on Thrombosis and Haemostasis
Tudományos szervezet:	International Society on Thrombosis and Haemostasis.
Cím:	2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura [8].
Megjelenés adatai:	J Thromb Haemost. 2025 Jun 17:S1538-7836(25)00360-5.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.06.002
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 [9].
Megjelenés adatai:	Lancet Haematol. 2021 Jan;8(1):e14-e15.
Elérhetőség:	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
Cím:	Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand [10].
Megjelenés adatai:	Nephrology (Carlton). 2018 Jun;23(6):507-517.
Elérhetőség:	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
Cím:	Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan [11].
Megjelenés adatai:	Int J Hematol. 2017; 106:3-15. (DOI 10.1007/s12185-017-2264-7)
Elérhetőség:	https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2264-7
Szerző(k):	Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
Tudományos szervezet:	TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
Cím:	Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023 [12]
Megjelenés adatai:	International Journal of Hematology (2023) 118:529–546. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0. Epub 2023 Sep 10. PMID: 37689812; PMCID: PMC10615956.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1007/s12185-023-03657-0
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 [13].
Megjelenés adatai:	Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1189-211.
Elérhetőség:	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
Cím:	Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report [14].
Megjelenés adatai:	Blood. 2021 Apr 8;137(14):1855-1861.
Elérhetőség:	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 in Hematology
Cím:	Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [2].
Megjelenés adatai:	British Journal of Haematology. 2012:158:(3):323–335
Elérhetőség:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x/pdf

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 [15].
Megjelenés adatai:	Journal of Clinical Apheresis.2014:29:(3):148-67
Elérhetőség:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21302/pdf
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 [16].
Megjelenés adatai:	Pediatr Nephrol. 2016 Jan;31(1):15-39
Elérhetőség:	http://www.ouhsc.edu/platelets/documents/C-tmaarticle.pdf
Szerző(k):	M. Salvadori, E. Bertoni
Cím:	Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations [17].
Megjelenés adatai:	World J Nephrol. 2013 Aug 6;2(3):56-76.
Elérhetőség:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832913/pdf/WJN-2-56.pdf
Szerző(k):	M. Salvadori, E. Bertoni
Cím:	Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations [17].
Megjelenés adatai:	World J Nephrol. 2013 Aug 6;2(3):56-76.
Elérhetőség:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832913/pdf/WJN-2-56.pdf
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
Cím:	An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. [18]
Megjelenés adatai:	Nefrologia. 2013;33(1):27-45
Elérhetőség:	http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf
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
Cím:	An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. [18]
Megjelenés adatai:	Nefrologia. 2013;33(1):27-45
Elérhetőség:	http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf
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
Cím:	An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. [18]
Megjelenés adatai:	Nefrologia. 2013;33(1):27-45
Elérhetőség:	http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf

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 [19].
Megjelenés adatai:	Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643-57.
Elérhetőség:	http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/pdf/nrneph.2012.214.pdf
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 [19].
Megjelenés adatai:	Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643-57.
Elérhetőség:	http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/pdf/nrneph.2012.214.pdf
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 [20].
Megjelenés adatai:	Pediatr Nephrol (2009) 24:687–696
Elérhetőség:	http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0964-1
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 [21].
Megjelenés adatai:	British Journal of Haematology. 2010:148:(1):37-47
Elérhetőség:	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x/epdf
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
Cím:	An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome [22].
Megjelenés adatai:	Pediatr Nephrol. 2014 Oct;29(10):1967-78.
Elérhetőség:	http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-014-2817-4
Szerző(k):	Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, Wu MS, Tsai IJ, Chen YC, Chang MC, Chou WC, Chiou YH, Huang CC.
Cím:	Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. [23]
Megjelenés adatai:	J Formos Med Assoc. 2023 May;122(5):366-375. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.006. Epub 2022 Oct 30.
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664622003904?via%3Dihub

Szerző(k):	Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, Wu MS, Tsai IJ, Chen YC, Chang MC, Chou WC, Chiou YH, Huang CC.
Cím:	Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. [23]
Megjelenés adatai:	J Formos Med Assoc. 2023 May;122(5):366-375. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.006. Epub 2022 Oct 30.
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664622003904?via%3Dihub
Szerző(k):	Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V.
Cím:	How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. [24]
Megjelenés adatai:	Blood. 2023 Mar 2;141(9):984-995. doi: 10.1182/blood.2022017860.
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497122079204?via%3Dihub
Szerző(k):	Ávila A, Cao M, Espinosa M, Manrique J and Morales E
Cím:	Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. [25]
Megjelenés adatai:	Front Med (Lausanne). 2023 Dec 1:10:1264310. doi: 10.3389/fmed.2023.1264310. eCollection 2023.
Elérhetőség:	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10722909/pdf/fmed-10-1264310.pdf
Szerző(k):	Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr, Fakhouri F, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Mosca M, Noris M, Pickering MC, Susztak K, Thurman JM, Cheung M, King JM, Jadoul M, Winkelmayer WC, Smith RJH; for Conference Participants.
Cím:	The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. [26]
Megjelenés adatai:	Kidney Int. 2024 Sep;106(3):369-391. doi: 10.1016/j.kint.2024.05.015. Epub 2024 Jun 4.
Elérhetőség:	https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(24)00389-2/fulltext
Szerző(k):	Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr, Fakhouri F, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Mosca M, Noris M, Pickering MC, Susztak K, Thurman JM, Cheung M, King JM, Jadoul M, Winkelmayer WC, Smith RJH; for Conference Participants.
Cím:	The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. [26]
Megjelenés adatai:	Kidney Int. 2024 Sep;106(3):369-391. doi: 10.1016/j.kint.2024.05.015. Epub 2024 Jun 4.
Elérhetőség:	https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(24)00389-2/fulltext
Szerző(k):	Kavanagh D, Ardissino G, Brocklebank V, Bouwmeester RN, Bagga A, Ter Heine R, Johnson S, Licht C, Ma ALT, Noris M, Praga M, Rondeau E, Sinha A, Smith RJH, Sheerin NS, Trimarchi H, Wetzels JFM, Vivarelli M, Van de Kar NCAJ, Greenbaum LA; Forum Participants.
Cím:	Outcomes from the International Society of Nephrology Hemolytic Uremic Syndromes International Forum. [27]
Megjelenés adatai:	Kidney Int. 2024 Dec;106(6):1038-1050. doi: 10.1016/j.kint.2024.09.012. Epub 2024 Oct 10.
Elérhetőség:	https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(24)00705-1/fulltext
Szerző(k):	Vaisbich MH, Andrade LGM, Barbosa MINH, Castro MCR, Miranda SMC, Poli-de-Figueiredo CE, Araujo SA, Ernandes Neto M, Penido MGMG, Sobral RML, Ferra Neto O, Neves PDMM, Silva CABD, Barreto FC, Pietrobom IG, Palma LMP.
Cím:	Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). [28]
Megjelenés adatai:	J Bras Nefrol. 2025 Apr-Jun;47(2): e20240087. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0087en.
Elérhetőség:	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11804885/pdf/2175-8239-jbn-47-2-e20240087.pdf

Szerző(k):	Vaisbich MH, Andrade LGM, Barbosa MINH, Castro MCR, Miranda SMC, Poli-de-Figueiredo CE, Araujo SA, Ernandes Neto M, Penido MGMG, Sobral RML, Ferra Neto O, Neves PDMM, Silva CABD, Barreto FC, Pietrobom IG, Palma LMP.
Cím:	Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). [28]
Megjelenés adatai:	J Bras Nefrol. 2025 Apr-Jun;47(2): e20240087. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0087en.
Elérhetőség:	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11804885/pdf/2175-8239-jbn-47-2-e20240087.pdf
Szerző(k):	Stea ED, Pugliano M, Gualtierotti R, Mazzucato M, Santangelo L, Annicchiarico G, Berardelli A, Bianchi S, Bogliolo L, Chiandotto P, Cirino G, De Iaco F, De Rosa S, Dentali F, Facchin P, Favalli EG, Fiorin F, Giarratano A, Laterza C, Macrì F, Mancuso M, Padovani A, Pasini A, Scopinaro AM, Sebastiani GD, Sesti G, Susi B, Torsello A, Vezzoni C, Zanlari L, Gesualdo L, De Luca A.
Cím:	Multidisciplinary consensus on the diagnosis and management of patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (complement-mediated TMA): Recommendations from Italian scientific societies, patient associations and regulators. [29]
Megjelenés adatai:	Pharmacol Res. 2025 Jun; 216:107714. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107714. Epub 2025 Apr 9.
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825001392?via%3Dihub

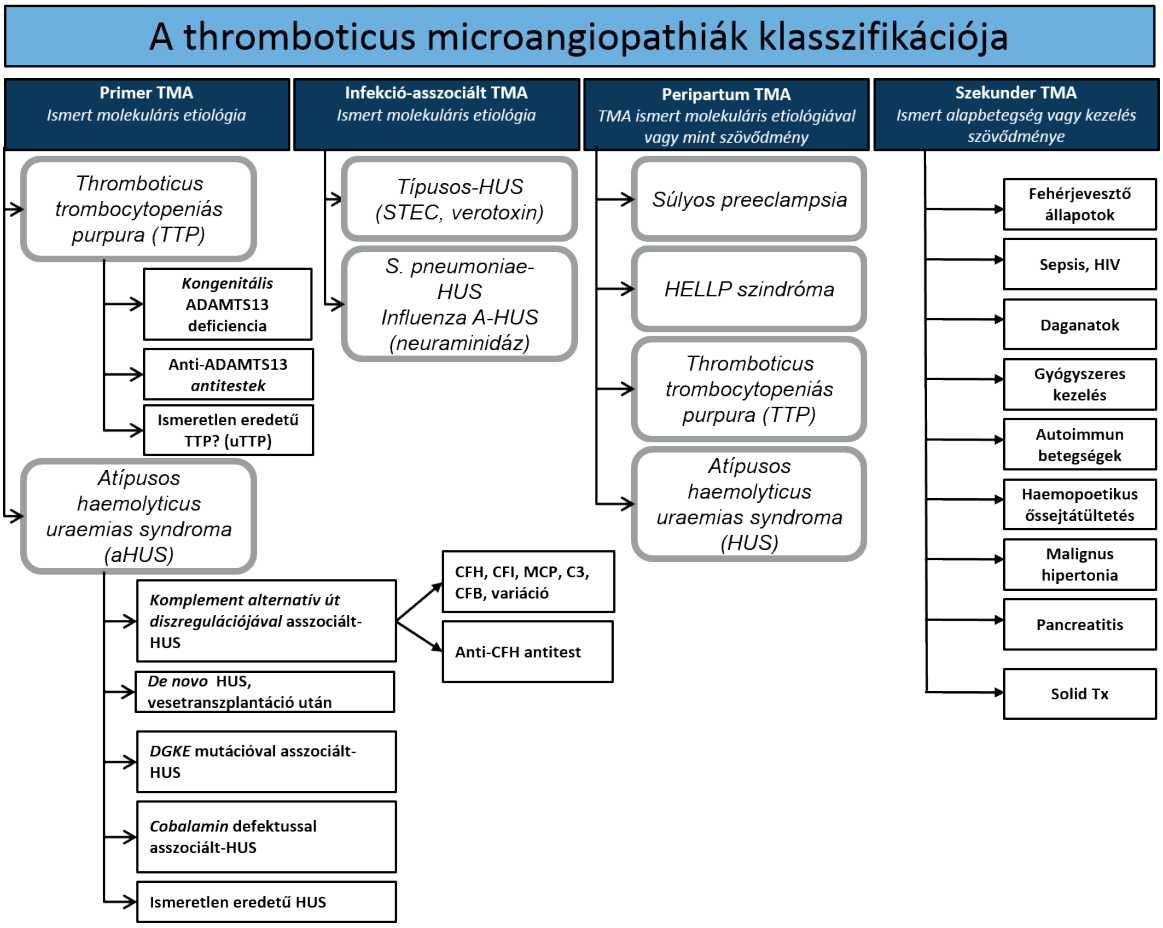
Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

BEVEZETÉS

A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutingyakorlattá vált. Ezek eredményének ismerete ma már elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia megválasztásához. A TTP és a HUS egyaránt a thromboticus microangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai syndroma. Közös bennük a microvasculáris thrombocytaaggregáció, 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 [16]



1. táblázat: TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [30]

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőttkorig	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)	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. trimeszterben	ADAMTS13-aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor hiánya *ADAMTS13* kóroki variáció
Terhesség	'Late-onset' USS		
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC kóroki variáció
Újszülöttkor – < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon kóroki variáció (DGKE)	hipertónia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE kóroki variáció
< 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

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
> 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
Serdülőkortól a felnőttkorig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű veseérintettség láz	ADAMTS13-aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	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: haemolyticus 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)

THROMBOTICUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURA (TTP) VAGY MOSCHCOWITZ-SYNDROMA

Incidencia

Korábban 1/1 millióra becsülték [31], a legfrissebb adatok alapján az éves prevalencia kb. 10/1 millió, az új esetek előfordulása pedig 1–2/1 millióra tehető [32]. 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 [32], 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 thrombocytaaggregáció, 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 nemcsak 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 [33, 34].

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 multimereknél 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. 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. Ismertek olyan esetek is, ahol a klasszikus pentád jelenléte erősen TTP-re utal, annak ellenére, hogy az ADAMTS13-aktivitásában nem tapasztaltak jelentős csökkenést [12]. Ezen esetek pathomechanizmusa még nem tisztázott és inkább a szekunder csoportba soroljuk őket.

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* 3–8 nap [35]. 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 indítómechanizmus 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 haemolyticus 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 [36]: nem TTP-s betegcsoportban a legalsó quartilisbe eső ADAMTS13-aktivitási értékek már növelhetik az akut ischaemiás stroke kockázatát [37, 38], de az ADAMTS13-aktivitás-érték és a vascularis kockázat közötti összefüggést számos nem TTP-s prothromboticus kórképben is megfigyelték [36].

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 haemolysis 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%-ában 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 kreatininértéke < 200 mikromol/L [39]. Az akut vesekárosodás (AKI) pontos megítélését lásd később a **7. táblázatban**, az AKI mértékére és dinamikájára a kreatininemelkedés, illetve a diuresis alakulása adhat támpontot. Ritka az AKI 3. stádium (failure) bekövetkezte.

Cardiovasculáris tünetek:

Szívelégtelenség, ritmuszavar, akut myocardiális infarctus, hipertonia, 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 haemolyticus 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 microangiopathiás 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 laboratóriumi vizsgálatok eredményein kell alapulnia. (1A) [2, 4]

2. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [2], 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
Kreatininemelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd a 7. táblázatban
Troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
Procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
Teljes vizelet	változó mértékű haemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

Ajánlás2
A kóreredetet tisztázandó, a 3. táblázatban felsorolt vizsgálatokhoz a vérmintákat az 1. plazmacsere vagy plazmatranszfúzió előtt kell levenni [40] és szükség esetén megfelelő körülmények között tárolni, a laboratóriumba küldeni, vagy – a beteg áthelyezése esetén – a beteggel együtt továbbküldeni [2]. (1B)

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [2, 16–18, 20, 21, 41–43]

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	Megjegyzés
Terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
Szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hipertónia 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 és monoklonális gammopathia irányában (immunelfo, Ig-szintek, 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, antitest, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni, vagy elküldeni 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
Széklettenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1–2 hétben
Kobalamin-anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B_{12}-vitamin-szint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

Ajánlás3

Minden, klinikailag TTP-nek tartott esetben el kell végezni – legalább az első plazmacsere/plazmatranszfúzió előtti vérmintából – az ADAMTS13-aktivitás és inhibitor és/vagy anti-ADAMTS13 antitest-meghatározást. (1A) [2, 4]

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [2, 16–18, 21, 41–43]

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-syndroma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopenia)
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) [44].

Hátterében az ADAMTS13 enzim homozygota vagy dupla heterozygota kóroki variációja áll (eddig > 150 variációt 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 [45].

Ajánlás4

Újszülöttkorban jelentkező, súlyos sárgaság esetén USS-re is gondolni kell. Előfordul, hogy a klinikai megjelenés gyermek- vagy akár felnőttkorra tolódik. (A) [2, 4]

Ajánlás5

Gyermek- vagy fenőttkorban jelentkező, tisztázatlan eredetű thrombocytopenia esetén USS-re is gondolni kell. (1B) [2, 4]

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 felnőttkorban bontakozik ki, terhesség, infekció, alkoholabusus, műtét, vakcinálás, stressz stb. hatására. Ritkán az első epizód jelentkezésének időpontja akár 50 éves korig is kitolódhat [2]. A betegeknél fejfájás, migrén, hasi fájdalom gyakori tünet lehet, mely normál vérképparaméterek mellett is jelentkezhet és plazmaterápiára jól reagálhat [46].

Ajánlás6

Az USS diagnózisa a 10% alatti ADAMTS13 enzimaktivitás, az inhibitor konzekvens hiánya és az ADAMTS13 gén homozygota vagy compound heterozygota kóroki variációjának igazolásával állítható fel. (1B) [4]

Ajánlás7

Az USS elsőfokú vérrokonainál tünetmentesség esetén is gondolni kell a kórkép lehetőségére – ADAMTS13-szűrővizsgálat ajánlott (ADAMTS13-aktivitás + genetika), különösen terhesség esetén. (1C) [2, 4, 45]

Egyes kóroki variációk esetében a felnőttkori vagy kifejezetten terhesség alatti megjelenés a jellemző [45]. 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. Ma már elvárás a cTTP genetikai vizsgálattal történő igazolása. 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 (egyepizódos) 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 [3]. A pontos pathomechanizmus tisztázása fontos, mert a célzott terápiák a molekuláris mechanizmus szerint választandók.

Több francia munkacsoport is közölt olyan eseteket, akiknél a deficiens ADAMTS13-aktivitás ellenére anti-ADAMTS13 antitest nem volt kimutatható a betegség kezdeti aktív szakában [47–49]. Ezeket a betegeket „acquired TTP of unknown cause" (uTTP)-nek nevezték el. Az antitest a betegek kb. 20%-*á*nál a későbbi nyomonkövetés vagy relapszus során megjelent, és a diagnózis iTTP-re módosult. A betegek fennmaradó közel 80%-*á*nál antitest a későbbiekben sem volt kimutatható és az ADAMTS13-deficiencia csak átmenetinek bizonyult. Jelenleg még vita van arról, hogy ez a TTP önálló, ismeretlen mechanizmusú harmadik alcsoportja lenne [50, 51].

Az ADAMTS13-hiányos iTTP és a HUS, klinikai elkülönítésére ma már az alábbi 2 score rendszer is használható [5]: a French score [39] és a PLASMIC score [52]. 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-aktivitásmérés nem érhető el. (2B) [39, 52]

5. táblázat: A PLASMIC score [52] és a FRENCH score [39]

Laborvizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	< 30 G/L (+1)	< 30 G/L (+1)
Szérumkreatinin-szint	< 176,84 µmol/L (+1)	< 199,83 µmol/L (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte)	(+1)	*
indirekt bilirubin > 34,2 µmol/L		
reticulocytaszám > 2,5%		
nem detektálható haptoglobin		
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: 5–24% 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 faktort is tartalmazta.*

NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

Másodlagos (szekunder) 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 és a microthrombosis kialakulásának azonnali gátlása. Genetikailag determinált hiány esetén substituciós terápia, ADAMTS13-ellenes ellenanyag jelenléte esetén az inhibitort eltávolító és az enzimműködést pótló plazmacsere, valamint az inhibitor újratermelődését gátló immunoszuppresszív terápia indokolt. A microthrombosisok kialakulásának azonnali megszüntetése a thrombocyta és a VWF kapcsolódásának direkt gátlásával érhető el.

A congenitális/familiáris cTTP kezelése [2, 4, 8, 12, 15, 44]

Ajánlás9

A kezelésre rADAMTS13, plazmaterápia (plazmatranszfúzió vagy ritkán plazmacsere) vagy az előbbiek 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 tünetmentessé váljon és thrombocytaszáma stabilan 150 G/l felett maradjon. (1B) [2, 4, 8, 12, 15, 44]

Ajánlás10

Az ADAMTS13 profilaxist minden cTTP-s betegnél mérlegelni kell, az adagolást és a gyakoriságot egyénre szabottan alkalmazva a tünetek alapján, függetlenül attól, hogy azok nyilvánvalóak, vagy sem. (1B) [4]

Ajánlás11
Terhesség alatt prophylaktikus plazmaterápa javasolt. (1B) [4, 6, 8, 12]

Ajánlás12
A beteget fel kell világosítani a prophylaktikus plazmaterápia lehetőségéről, várható előnyéről és lehetséges mellékhatásairól. (1D) [46]

Ajánlás13
Az USS kezelése és gondozása a TTP kezelésében tapasztalt onkohematológiai (gyermek) vagy hematológiai (felnőtt) hematológiai központban kell történjen. (1A) [2]
A kezelés történhet FFP-vel vagy vírusinaktivált gyári plazmakészítménnyel (pooled plasma, humán, solvent-detergent treated, „SD-FFP"). A nemzetközi guidelinok a standard FFP helyett a sokkal biztonságosabb SD-FFP-t javasolják az FFP-asszociált szövődmények (infekcióátvitel, TRALI, túlérzékenységi reakciók) mérséklése céljából. 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 és a beteg tünetmentes legyen. Plazmacsere általában felesleges. Mivel nincs inhibitor, immunszuppresszív kezelésre sincs szükség. Terhesség esetén a plazma profilaxis javítja az anya és a magzat életkilátásait [45]. Hematológiai tünetek hiányában is javasolható a prophylaktikus plazmaterápia beállítása, különösen, 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. [46]. A prophylaktikus plazmaterápia csökkenti a későbbi cerebrovascularis incidensek előfordulását, ezért alkalmazása a teljesen tünetmentes betegek esetén is szóba jön [46].
Plazmaintolerancia esetén alternatív kezelésként alkalmazhatók ADAMTS13-aktivitást tartalmazó, plazmaeredetű VIII. faktor készítmények [53, 54] is. 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 [6].
A rekombináns ADAMTS13 (apadamtase-alfa) készítményt az FDA 2023-ban, az EMA pedig 2024-ben törzskönyvezte cTTP-re. A gyógyszer igen jól vizsgázott egy 3. fázisú randomizált klinikai vizsgálatban [55]. Profilaxisként alkalmazva a plazmaterápiával összehasonlítva lényegesen kedvezőbb mellékhatásprofil és jobb klinikai hatékonyság jellemezte. Alkalmazásával az ADAMTS13-aktivitás normalizálható volt, mely mintegy 5-ször magasabb szintet jelentett, mint ami a plazmaterápiával elérhető. Neutralizáló antitest kialakulását eddig nem észlelték. Várhatóan ez a gyógyszer lesz a jövőben a cTTP standard terápiája. Mindezekre tekintettel a 2025-ös ISTH guideline [8] a cTTP klinikai tüneteinek megelőzésére elsővonalú terápiaként javasolja. Sajnos hazánkban még nem elérhető terápia, csak a gyártó által biztosított „Named Patient Program" keretében.

Az autoimmun iTTP kezelése [2, 4, 8, 12, 15, 41]

Ajánlás14
Az iTTP sürgősségi kezelést igényel. (1A) [2]

Ajánlás15
A TTP egy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot, amely azonnali szállítást igényel egy erre a célra létrehozott kezelőközpontba [4]. (1A) Az 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. (1D)
Az 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 konzílium szükséges a területileg illetékes haematológiai centrummal.

Elsődleges terápia

Ajánlás16
A plazmacserét 4–8 órán belül meg kell kezdeni. (1A) [2, 4]

Ajánlás17
Ha a plazmacsere bármely okból nem sikerül, plazmatranszfúziót kell adni. (1C) [56, 57]

Ajánlás18
A plazmacserét a 6. táblázatban foglaltak szerint kell végezni. (1B) [2]

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [2]

– 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 haemoglobinérték 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. (1B) [2, 4, 58, 59]
A beteg kezelését lehetőség szerint azonnal, de legkésőbb 4–8 órán belül [2, 4] meg kell kezdeni. Az anamnesztikus adatok, a klinikai tünetek, a standard fizikális vizsgálati lelet, és a 2. táblázatban jelzett laboratóriumi vizsgálatok eredménye alapján felállított klinikai diagnózis vagy annak alapos gyanúja (French score 2, lásd 5. táblázat) elegendő a terápia elindításához. Jelenleg még [56, 57] az elsődlegesen választandó kezelés a plazmacsere (PEX), jellemzőit a 6. táblázatban foglaltuk össze.
A plazmacseréhez centrifugális elven működő készüléket ajánlott [2] használni, ugyanakkor a gyermek-dialízis állomásokon filtrációs készülékekkel nemzetközileg is kedvező tapasztalatokról számolnak be [60]. A kezelést 1,5 plazmavolumen/nap intenzitással kell kezdeni, ez 1 plazmavolumen/napra 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 [2, 58, 59] (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 [2, 4, 18, 43] és gyakorlatnak megfelelően szükséges lenne vírusinaktivált plazma alkalmazása a transzfúziós szövődmények (infekcióátvitel, TRALI, túlérzékenységi reakciók) csökkentése céljából. Ennek finanszírozási feltételei jelenleg nem adottak hazánkban. 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 [61]. Hasonlóan jól szerepelt az amotosalen-UVA-FFP is [62], míg a metilénkék-UVA-FFP hatékonysága változó volt [63]. A riboflavin-UV-FFP alkalmazásáról TTP-ben még nincs adat. A plazmacsere első felében az FFP helyett 5%-os albumin is adható [64], 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 haemoglobinszint) naponta kell ismételni. (1A) [2]

Ajánlás21

A haematológiai remisszió elérésekor nem ajánlott a plazmacsere gyakoriságának fokozatos csökkentése (tapering). (2B) [2, 4, 64]

Ajánlás22

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

Ajánlás23

Folyamatosan romló vagy újra kórossá váló thrombocytaszám esetén a plazmacsere folytatása javasolt az állapot stabilizálódásáig, illetve a haematológiai remisszió eléréséig. (1B) [2]

A thrombocytaszám normalizálódásakor a nem javuló anaemia és reticulocytosis a haemoglobin emelkedése nélkül, továbbra is alacsony haptoglobinszint 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 haemoglobinérték) 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 [64].

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%-ánál észlelhető [2]; 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 [13]. Törekedni kell azonban a plazmacserére, mivel kontrollált adatok alapján a plazmainfúziós terápia hatékonysága szignifikánsan rosszabb [38, 39]. 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) [2].

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 szérumkreatinin-szint 200 µmol/l alatti értéket mutat, a vesekárosodás pontos megítélésével kapcsolatban lásd a 7. táblázatot is) esetén (vagy French score ≥ 2, lásd az 5. táblázatot). A plazmacsere mellett szteroidterápia indítandó lökéskezelésként (felnőtteknél 1 g/nap 3 napon át) vagy standard dózis (1 mg/kg/nap) adásával. (1B) [2, 4, 8, 12, 39, 65–67]

Ajánlás25

A corticosteroid steroid terápia leépítésénél a thrombocytaszámra és az ADAMTS13-aktivitásra egyaránt figyelmet kell fordítani [11]. 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 [65–67]:
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 1mg/kg/nap kezdeti dózist követően a dóziscsökkentés 0,5 mg/kg/napra gyorsan, majd ezt követően a javasolható heti dóziscsökkentés 2,5–5 mg/hét [11]. Rituximabkezelést 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. (1B) [2]

Ajánlás27
A rituximabterápia elsővonalú kezelésként is alkalmazható. (1B) [2, 4, 68]

Ajánlás28
A rituximabkezelés előtt a beteg HBV, HCV státusza tisztázandó. Pozitivitás esetén infektológus bevonásával kell egyéni kezelési tervet kialakítani. (1C) [69–71]
Indikáción túli alkalmazása ellenére ma már a standard terápia része. Terhességben nem javasolt, alkalmazását követően 1 évig nem javasolt a fogamzás [71]. A kezelés megkezdése előtt a virológiai státusz (kötelező: HBV és HCV) tisztázandó, mivel a szer vírusreaktivációt okozhat [69–71]. 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 dózisterápiát is igen széles dózistartományban (100–1000 mg). A kis dózisú rituximab (100 mg hetente 1-szer, 4 héten át) hatékonyságát több friss vizsgálat is alátámasztja [72, 73], 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 [74] kell eltelnie a következő plazmacsere előtt, továbbá mérlegelhető a szer gyakoribb, 3–4 naponkénti beadása. A rituximab kezelés során érdemes a B lymphocytaszámot ellenőrizni. 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 [75]. A rituximab gyorsítja a remisszió elérését, csökkenti a plazmacsereigényt és a kórházi kezelés hosszát, valamint az 1 éven belüli relapszusrátát [76]. A 3 napon belül elkezdett rituximabterápia hatásosabbnak bizonyult a 3 napon túl indított kezelésnél [68]. 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 thrombocytaszám, vagy a kezelés ellenére új klinikai (neurológiai, cardiális stb.) tünet jelenik meg, akkor rituximab adása javasolt. Kritikus állapotú betegeknél és caplacizumab-kezelés mellett első vonalú kezelésként is szóba jön a plazmacsere és szteroidterápia 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 inhibitortermelődés visszatérhet, és ezzel összhangban a késői relapszusokra már nincs befolyása [76].

Ciklofoszfamid, vinkrisztin, azatioprin, ciklosporin, mikofenolát-mofetil stb. [4, 8, 12]: Esetismertetések, kis esetszámú tanulmányok szólnak e szerek hatásossága mellett. Leginkább a ciklofoszfamid ajánlható [77]. Optimális adagolási módja nem ismert, a szisztémás autoimmun kórképekben használt sémák alkalmazása javasolható vagy akár egyetlen 500 mg-os dózis is adható [11]. Nem megerősített adatok alapján az up-front adott cyclophosphamid-kezelés (400 mg/m^2 3 hetente 6 alkalommal) az up-front rituximabkezeléshez hasonló hatékonysággal bír [78]. A ciklosporin maga is indukálhat TTP-t, ezért használata során fokozott óvatosság szükséges.

Iv. immunglobulin:
Szokásos adagja 2 g/kg, 2–5 nap alatt beadva. Hatásosságát illetően az irodalmi adatok nagyon ellentmondóak.

A VWF és a thrombocyta interakció gátlása [4, 8, 12]

A VWF A1 domain GPIbα-kötőhely blokkolásával felfüggeszthető a thrombocyta microthrombus-képződés. Több kísérleti molekula (ARC1779:[79], GBR600:[71], ALX-0681:[80]) közül a caplacizumabot a közelmúltban TTP indikációban „orphan drug"-ként törzskönyvezték. A caplacizumab hatásosságát és biztonságosságát felnőtt betegeknél 2 randomizált, kontrollált vizsgálatban állapították meg [81, 82].

Caplacizumab:

Azonnal hatékony tüneti szer, mely az alapbetegséget nem befolyásolja, de a VWF mediált thrombocytaaggregáció felfüggesztésével leállítja a szervi tünetekért és a halálért legtöbbször felelős disszeminált microthrombosis-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 antigénszint, melyek a kezelés abbahagyásától számított 7 napon belül térnek vissza a kiindulási szintre (INN-caplacizumab, alkalmazási előírat [83]). 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 mortalitást, a refrakter esetek számát, a plazmacsere napok számát, a kórházi és intenzív ápolási időt és a korai exacerbatio előfordulását [84]. Mellékhatásként elsősorban enyhe-közepes súlyosságú vérzés várható, ezért egyéb véralvadási zavarral rendelkező betegnél vagy véralvadás-/thrombocytagátló terápia együttes adása esetén egyéni kockázat/haszon elemzés és nagyon szoros követés szükséges. Az autoimmun alapfolyamatot nem befolyásolja, ezért az inhibitortermelés visszaszorítását célzó immunszuppresszív terápia együttes adása nagyon fontos. Ennek hiányában vagy nem kellő hatékonysága esetén a caplacizumab elhagyását követően exacerbatio/relapszus 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 relapszussal és biztonságosnak találták. Egyes betegeknél a VWF-aktivitás monitorizálása mellett a gyógyszer adagolásának frekvenciája is csökkenthető volt a plazmacserementes időszakban [85, 86]. A caplacizumab hatékonyságát real-world adatok is egyértelműen alátámasztották [87]: alkalmazásával szignifikánsan csökken a TTP mortalitás, a refrakter betegség és az exacerbatiok előfordulása, gyorsabb a thrombocytaszám és egyéb TTP-specifikus markerek normalizálódása, kevesebb plazmacserére van szükség, rövidül az intenzív osztályos és kórházi ápolási idő.

Újabb adatok alapján a caplacizumab plazmacsere nélkül is hatékony terápia lehet, ha a plazmacsere bármely ok miatt nem adható [88, 89]. Mivel a caplacizumab a szervkárosodásért és halálért közvetlenül felelős microthrombosisok kialakulását azonnal felfüggeszti, ezért a mortalitás csökkentésén túl valószínűleg a TTP okozta maradványtünetek (neurocognitív tünetek és egyéb szervi maradványtünetek) mérséklésére is képes. A caplacizumab hatékonyságának maximalizálásához up front alkalmazás (< 3 napon belüli kezdés) szükséges [87]. Hazánkban jelenleg nem finanszírozott terápia. A finanszírozási feltételek mielőbbi megteremtése szükséges.

Ajánlás29

A caplacizumab-terápia elkezdése javasolható, 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 szérum 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. (1C) [4, 5, 8, 12]

Ajánlás30

Haematológiai remisszóban lévő, immunszuppresszív kezelést kapó betegnél 10% feletti ADAMTS13-aktivitás elérése esetén a caplacizumab-terápia felfüggesztése egyénre szabott döntés alapján mérlegelhető. (1D). [85]

Thrombocytafunkció-gátló szerek

Ajánlás31

A thrombocytaszám emelkedő fázisában (> 50 G/l) kis dózisú aszpirin adása egyéni mérlegelés alapján javasolt. (2B) [2, 7, 90]

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 [90], ezért alkalmazása az utóbbi időben inkább egyéni mérlegelés alapján jön szóba [7].

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) [91]. 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 [91, 92]. 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 [93]

Ajánlás32

A tartós immunszuppresszív kezelés ellenére gyakran visszaeső betegeknél splenectomia javasolható. (1C) [2, 15, 93]

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 influenzae* ellen). Amennyiben az immunizálás eredménye kétséges (immunszuppresszív hatású szerek egyidejű alkalmazása miatt) antibiotikum profilaxis lehet szükséges (penicillin, makrolid – clarithromycin vagy azithromycin – penicillinallergia esetén) [94]. Ma már nagyon ritkán alkalmazott terápia.

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. (1A) [2]

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. Vörösvérsejtpótlás ritkán indokolt 70 g/l-es haemoglobinérték felett [2].

Thrombocyta-transzfúzió:

Ajánlás35

Thrombocyta-transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést. (1A) [2, 4, 95]

A TTP-s beteg még egy számjegyű thrombocytaszám esetén is csak ritkán vérzik. Számos publikáció a kórkép progresszióját, a mortalitás növekedését észlelte thrombocyta-transzfúziót követően [92], míg más tanulmányok nem találtak ilyen összefüggést [96]. A jelenlegi, széles körben elfogadott nézet szerint, thrombocyta-transzfúzió csak vitalis indikációval, súlyos vérzés esetén [2, 4] 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, caplacizumab-kezelés mellett is. (1B) [4]

Folsavpótlás:

Ajánlás37
Folsavpótlás szükséges a haemolysis szakában. (1C) [2]
A folyamatos haemolysis miatt a folsavpótlás 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 [2]. Mivel a legtöbb beteg ilyenkor nagy dózisú szteroid ± rituximab kezelést kap, a vakcinálás haszna jelenleg kérdéses.

A terápiára adott válasz (nevezéktan) [3, 14]A terápiára adott válasz nevezéktanát a közelmúltban az alábbiak szerint 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 relapszus: klinikai remissziót követően újra 150 G/L alá visszacsökkenő thrombocytaszám (egyéb okok kizárhatók) új ischaemiás szervkárosodás tünetével vagy nélküle. A klinikai relapszust a súlyos ADAMTS13-deficiencia igazolásával kell alátámasztani.
ADAMTS13 relapszus: 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 relapszus kockázatáról, tüneteiről, a terhesség és az orális fogamzásgátlás veszélyeiről, valamint az ezzel kapcsolatos teendőkről (lásd csatolt „TTP-HUS betegtájékoztató"). (1B) [2, 4]

Ajánlás39
Fogamzásgátláshoz nem oestrogentartalmú készítményt javasolt alkalmazni. (1C) [2]

Ajánlás40
Haematológiai remisszió melletti ADAMTS13-deficiencia esetén preemptíve adható rituximab. (2C) [2, 4, 8, 12, 15, 97, 98]

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% [2]. Ezek kivédésére a French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre munkacsoportja rituximab preemptív alkalmazását javasolja [97] 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 [99], ennek tényleges bekövetkezése, illetve időpontja azonban teljesen kiszámíthatatlan. Nem megerősített adatok alapján, ha klinikai remisszió elérésekor az ADAMTS13-aktivitás még mindig deficiens, a relapszus valószínűsége többszörös a legalább 10% aktivitással rendelkező betegekhez képest [100]. Nem mindenki ért egyet a preemptív rituximab kezeléssel [98], 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 [101]. Az ADAMTS13-aktivitásnak a nem TTP-s betegpopulációban is jelentősége van a stroke valószínűségében és hatással van a túlélésre is [38].

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 fogamzásgátlószedés 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 [102], továbbá idegrendszeri [103] maradványtünetek maradhatnak vissza, amelyek miatt nem lehet eléggé hangsúlyozni a gondozás fontosságát.

A jövő terápiás lehetőségei

Rekombináns ADAMTS13:

Az elmúlt években a szer törzskönyvezése a cTTP-re megtörtént, és az eddigi adatok nagyon kedvezőek és várhatóan a cTTP elsődleges terápiája lesz [4, 104]. 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. Ezért jelenleg a standard kezelés mellé adott kiegészítő terápiaként tervezik tesztelni a TTP inhibitoros formájában. Megoldást jelenthetne olyan ADAMTS13-variáns előállítására, amelyhez az inhibitor kisebb affinitással kötődne, ugyanakkor az enzim proteolitikus funkciója fokozott lenne.

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 [105]. Ezek közül az ALX-0681 nanobody a közelmúltban kapta meg az engedélyt a TTP szerzett formájának kezelésére caplacizumab néven. Az antitest természetű molekulák (82D6A3, h6B4-Fab, AJW200, GBR600) mellett nukleinsav aptamerek fejlesztése is folyamatban van (ARC1779, TAGX-0004). Ezek közös tulajdonsága, hogy acélmolekulához szorosan és specifikusan kötődnek, nem toxikusak, nem immunogének, kémiailag könnyen előállíthatók, olcsók, de rövid a felezési idejük [106].

Ígéretes újabb fejlesztés a kígyóméregből előállított GP1b receptor antagonista Anfibatide, amellyel a humán vizsgálatok már zajlanak [107].

N-acetil-cisztein (NAC) [108]:

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 [109, 110]:

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.

Daratumumab [111]

A daratumumab egy plazmasejtellenes kezelésként széles körben használt anti-CD38-ellenes monoklonális antitest. Plazmasejtellenes hatékonysága és kedvező mellékhatásprofilja miatt merült fel terápiarezisztens TTP-s betegek kezelésére. Kisszámú beteganyagon szerzett kezdeti tapasztalok biztatóak.

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 [112–114]. Eddig csak szórványos klinikai adatok voltak a komplementgátló kezelés alkalmazásáról a TTP terápia rezisztens eseteiben [115]. Újabb adatok szerint a szerzett TTP egyes eseteiben a komplementgátló kezelésnek is potenciális helye lehet [116].

HAEMOLYTICUS URAEMIÁS SYNDROMA (HUS)

A kórképre jellemző triád a 7. táblázatban látható. A diagnózis felállításához mindhárom tünet egyidejű vagy egymást követő jelenléte szükséges [17, 18, 21, 30, 42, 43].

Klinikai formák

A HUS gyűjtőnév; a bevezető tünetek, az etiológia és a klinikai kórlefolyás alapján két 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 [17, 18, 21, 30, 42, 43]

Konzumpciós thrombocytopenia
Microangiopathiás haemolyticus anaemia
– Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE-kritériumok szerint [117]: – 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, vagy GFR-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 [118]

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. 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 receptorexpresszió 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 enzimkonzumpció is szerepet játszik a kóros következményekben. A verotoxinnal és a CD36 struktúrával keresztreagáló autoantitestek kialakulását is leírták [119]. Az EHEC-fertőzések kb. 14–33%-ában 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 laboratóriumi leletek közül az emelkedett fehérvérsejtszám és a 12 mg/L-nél magasabb C reaktív fehérjeérték lehet a HUS kialakulásának előhírnöke. A típusos HUS ritkán húgyúti infekció következménye is lehet. Ilyenkor a típusos hasmenés hiányzik, a toxintermelő kórokozó a vizeletből mutatható ki.

Leggyakrabban a veseelégtelenség uralja a klinikai képet, a neurológiai tünet ritka, kb. az esetek 25%-ánál észlelhető, szinte mindig az akut veseelégtelenséget kíséri, a hipertóniás 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%, ennek további csökkenése is megfigyelhető volt; a halálesetek többnyire neurológiai vagy szeptikus szövődményhez köthetőek [120]. Amennyiben a korai szakaszban jelentős vesefunkció-romlás volt megfigyelhető, a tünetek teljes regresszióját követően évekkel később kialakulhat hipertónia, 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 és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) 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 [121]: 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 toxintermelés, a széteső baktériumokból történő direkt toxinfelszabadulás és a normális bélflóra károsítása miatt. Az eddigi in vitro vizsgálatok alapján egyes baktericid hatású antibiotikumok – különösen a β-laktámok és fluorokinolonok, valamint a trimethoprim/sulfamethoxazolt is – fokozhatják a toxintermelést, ami in vivo a betegség progressziójához járulhat hozzá, ezért alkalmazásukatat nem javasolják. Ezzel szemben a fehérjeszintézist gátló antibiotikumok – elsősorban az azithromycin – a toxintermelés csökkenését eredményezhetik, azonban rutinszerű alkalmazásukhoz jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő klinikai evidencia

[122]. A prevenciós stratégiák (adjuváns kezelések) a Cochrane adatbázis szerint nem eléggé hatásosak [123], ezért alkalmazásukat nem javasolják

Ajánlás42
Típusos HUS-ban a plazmacsere hatásossága nem bizonyított. (2B) [121, 124, 125]

Ajánlás43
Plazmacsere-terápia megkísérelhető súlyos gyermekkori, neurológiai tünetekkel járó STEC HUS-ban. (2C) [60, 121, 126]

Plazmacsere a gyermekkori formában általában nem javasolható, a gyakorlatban alkalmazását a súlyos, neurológiai tünetekkel járó formákra tartjuk fenn [127]. Felnőttkorban, a skóciai epidemia során a plazmacsere mérsékelte a mortalitást [124]. Ezzel ellentétben, a 2011-es németországi, túlnyomórészt felnőtt betegeket érintő járvány során a hosszan tartó plazmacsere a kimenetelt inkább rontotta [125].

A komplementrendszer diszregulációját típusos HUS-ban is leírták, így nem meglepő, hogy a C5-gátlás klinikai hatékonyságának értékelése több vizsgálat fókuszában is volt. Bár egyedi esettanulmányok a kezelés lehetséges előnyeiről számolnak be, különösen a súlyos, neurológiai tünetekkel járó esetekben [128], szisztematikus összefoglalókban és metaanalízisekben azonban nem találtak szignifikáns pozitív hatást a kimenetelben általában [129], illetve a súlyos neurológiai szövődményeket tekintve a standard terápiához képest [130]. Ez a két tanulmány több száz publikált esettanulmány adatainak aggregált elemzésére épült, melynek során nem volt lehetőség korrigálni a publikációs és szelekciós torzítás hatásait. Ezzel szemben két randomizált klinikai vizsgálat is lezárult az elmúlt években, melyekben az anti-C5 terápia hatékonyságát vizsgálták STEC-HUS-ban. Az egyik vizsgálat alacsony esetszám miatt nem volt értékelhető [131], míg a másik tanulmányban nem volt igazolható az anti-C5 kezelés klinikai haszna az akut szakaszban, azonban a hosszú távú (1 éves) vesefunkció vonatkozásában kedvező eredményről számoltak be [132]. Mindezek alapján az anti-C5-gátló kezelés alkalmazása STEC-HUS-ban általánosan nem ajánlható, egyedi mérlegelés alapján azonban megfontolható.

A toxin semlegesítésére törekvő kísérletek (pl. monoklonális antitestek és fragmenseik, poliklonális neutralizáló antitestek) mindeddig még nem jártak kellő eredménnyel.

Neuraminidáz-termelő kórokozók által okozott HUS

Az összes HUS-eset 5–15%-a. Az utóbbi időben az esetek száma növekedést mutat, mely valószínűleg a kórkép jobb ismertségének köszönhető. Neuraminidázt termelő kórokozó, leggyakrabban *Streptococcus pneumoniae* [133] 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 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 vércsoport-szerológiai 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 [134]. Emellett a membránról a sziálsav eltávolítása csökkenti a H faktor sejtfelszínhez való kötődését és működését, ezáltal okozva alternatív út diszregulációt és komplementaktivációt [135].

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 tenyésztésalapú módszerekkel), *és*
- igazolható a HUS (lásd 7. táblázat), *és*
- kizárható a DIC (vérzés nem igazolható, a fibrinogénszint 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 [133]

Mivel az alternatív komplementaktivációs út szabályozásában központi szerepet játszó H faktor a sziálsavhoz kötődik a sejtmembránon, és átfedés lehet a neuraminidáz mediált és a komplementmediált a HUS-formák között [136], 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. (2C) [137–139]**

A *Streptococcus pneumoniae* mediálta HUS terápiájában döntő szerepe van a fertőzés megfékezésére irányuló antibiotikum-kezelésnek; súlyos, invazív fertőzés esetén széles spektrumú β-laktám antibiotikumok (pl. III. generációs cefalosporinok), szükség esetén vancomycinnel kombinálva alkalmazhatók [140]. Súlyos esetekben infektológus bevonása javasolt. 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 aktivációt elősegítő hatása miatt komplementgátló kezeléssel is próbálkoznak, eddig biztató 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 albuminszubsztitúcióval végzett plazmacsere lehet hatásos [137–139]. T antitest negatív plazmával történő sikeres kezelésről is beszámoltak [141]. Az aferezistől várható haszon és a lehetséges mellékhatások, szövődmények egyéni mérlegelést igényelnek.

Influenza A vírus-fertőzés szövődményeként is leírtak HUS-t, melynek patogenezise a fentiekhez hasonló a virális neuraminidáz hatása miatt [142]. Terápiája alapvetően az antivirális és szupportív kezelésen alapul, plazma adása ebben a kórformában is kerülendő.

Komplementmediált atípusos HUS [18, 30, 143]

Heterogén betegségcsoport, amelybe sporadikus vagy familiáris formák tartoznak, a betegség egyes esetekben triggertényezők (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 [18, 144]. 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 kóroki variációk, 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 gének variációit írták le aHUS hátterében. A HF, IF, és MCP variációk jellemzően funkcióvesztő kóroki variációk, vagyis az érintett szabályozó fehérje nem termelődik, vagy nem működik. A BF és C3 esetében funkciónyerő kóroki variációkról 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 thrombomodulin-variációk szerepe az újabb tanulmányok eredményei alapján nem igazolható aHUS-ban [145].

A komplementmediált aHUS-ra klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hipertónia, 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. Nemcsak 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 [119]. Bár a klinikai képet többnyire az akut veseelégtelenség uralja, extrarenális (neurológiai, cardiális, egyéb) tünet 10–30%-uknál fordul elő [120]. A felnőttek és a familiáris halmozódású esetek prognózisa rosszabb. A relapszusok zöme 1 éven belül jelentkezik. A kimenetelt a genetikai háttér jelentősen befolyásolja [144, 146].

Az igazoltan komplementmediált aHUS-betegek kb. 50–60%-ának esetében azonosítható a genetikai prediszpozíció, amely többnyire összetett: egy vagy több ritka, kóroki variáció (ritka károsító variáns) és egy vagy több rizikó-polimorfizmus vagy -haplotípus összeadódó hatásából áll. A komplex genetikai prediszpozíció miatt a kóroki variációk penetranciája alacsony, kb. 40–50%-os. A leggyakrabban érintett gének a következők [147]:

H faktor és I faktor kóroki variáció

A HF a leggyakoribb (30%), az IF jóval ritkább (5–10%) kóroki variáció. Mindkét faktor esetében számos kóroki variáció 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 kóroki variáció hordozása esetén – kezelés nélkül – a prognózis rossz, az irreverzibilis veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége 60–70%. A veseátültetést követő relapszus a HF kóroki variációknál kb. 80%-ban, IF kóroki variációknál közel 100%-ban következik be a transzplantációt követő 2 éven [148] belül.

MCP kóroki variációk

A membrán-kofaktor protein (MCP vagy CD46) a vörösvérsejteken kívül minden más sejten expresszálódó, transzmembrán glikoprotein. Az IF működéséhez szükséges sejtfelszíni kofaktor; kóroki variációi az aHUS-betegek kb. 10%-ában mutathatók ki. Penetranciája úgyszintén alacsony. MCP kóroki variáció 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 kóroki variációt), kb. 10%. A relapszus kiváltásában a poszt-transzplantációs ISU kezelésnek és az endotheliális microchimerismus kialakulásának egyaránt szerepe lehet. Mivel nem solubilis fehérje, a plazmacserétől nem várható eredmény.

Egyéb variációk

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

Plazminogén kóroki variációkat egy 2014-ben, az USA-ban új generációs szekvenálási módszerrel végzett vizsgálat során aHUS-betegekben igazoltak. Megállapították, hogy a plazminogén/plazmin funkcióját károsan érintő variációk halmozódnak aHUS-betegekben, ezáltal akadályozva a thrombusok lebontását [149]. Az elmúlt években nem jelentek meg új adatok, amelyek a plazminogén szerepét alátámasztanák aHUS-ban.

Autoimmun (anti-H faktor autoantitest-pozitív) aHUS [150]

Az autoimmun mechanizmus talaján kialakuló aHUS – földrajzi elhelyezkedéstől függően – a betegek 6–56%-ában igazolható. Leggyakoribb az 5 és 15 év közötti életkorban. Magasabb prevalenciáról számoltak be Indiában, Csehországban, Kínában és Egyiptomban [27]. 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 [20, 43]

– 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 [151–153] egyaránt ismertek. Táplálási nehézség, növekedési elmaradás, hypotonia, letargia, leukopenia, megaloblastos anaemia irányíthatják rá a figyelmet. Jellegzetes tünete a hyperhomocysteinaemia és metylmaloninuria. Anti-C5 terápia nem indokolt CblC aHUS-ban, amennyiben patogén komplement génvariáció nem igazolható. A betegség fennállása az MMACHC gén szekvenálásával igazolható, ennek variációit írták le a legtöbb érintett esetben. A vesebiopszia kórjelző. Terápiája: hidroxi-kobalamin naponkénti adagolása. A kobalamin E és G betegséghez kapcsolódó aHUS-t is közöltek már.

Nagyon ritkán az anaemia perniciosa [154] is járhat microangiopathiás vérképpel. A klinikai kép azonban inkább TTP-nek felel meg, az aránytalanul magas LDH hívhatja fel rá a figyelmet, az alacsony szérum B_{12}-vitamin-szint és a normális ADAMTS13-aktivitás pedig segít az elkülönítésben.

Diacilglicerol kináz epszilon (DGKE) kóroki variációkhoz kapcsolt HUS

2013-ban írták le a DGKE gén funkcióvesztéses variációit korai kezdetű, jellemzően súlyos hipertóniával és proteinuriával manifesztálódó HUS hátterében [155]. További betegek kórlefolyásának elemzésével felismerésre került, hogy átfedés lehet a TMA és a membranoproliferatív glomerulonephritis jelenléte között az érintettekben [156, 157]. A DGKE funkciózavar nem érinti a komplementrendszer működését, ugyanakkor az endothelsejtek prothromboticus változását okozza. 2014-ben közölték, hogy egyes betegekben együtt van jelen a komplement alternatívút szabályozási zavara és DGKE variációi, és a komplement rendellenesség nagyban meghatározza a HUS megjelenésének idejét és súlyosságát [158]. Indokolt ezért minden korai kezdetű HUS esetén a genetikai vizsgálatokat a DGKE irányában is kiterjeszteni. Anti-C5 terápia nem indokolt DGKE aHUS-ban, amennyiben patogén komplement génvariáció nem igazolható.

Recesszív öröklésmenetű, extrém ritka aHUS-formák

Az elmúlt évek intenzív genetikai vizsgálatai azonosítottak számos olyan gént vagy géncsaládot, amelyek ritka károsító variánsai valamely szindróma részeként állhatnak thromboticus microangiopathia hátterében. A tRNA splicing endonuclease complex (TSEN) tagjainak recesszív öröklésmenetű ritka, patogén variációi különféle formában megjelenő pontocerebelláris hypoplasiát, mikrokefáliát, diszmorfizmust és TMA-t okozhatnak, amely akár akut veseelégtelenség formájában is manifesztálódhat [159]. Az RNA exosome component (EXOSC) komplex fehérjéit kódoló gének újabban leírt variációi a CABAC (cerebellar ataxia, brain abnormalities, and cardiac conduction defects) szindrómát okozzák, melynek része a TMA megjelenése is [160]. A Newcastle aHUS kohorsz vizsgálatával azonosítottak két további családot, amelyekben anti-C5 kezelésre nem reagáló aHUS-beteg fordult elő. Megállapították, hogy az ismerten fokális szegmentális glomeruloszklerózist okozó inverted formin2 (INF2) gén variációi állnak ezekben az esetekben a TMA hátterében [161]. Érdekesség volt ebben a tanulmányban, hogy a TMA Charcot-Marie Tooth rendellenességgel és gyakori komplement alternatív út aHUS-rizikó haplotípusokkal fordult elő. Az itt említett szindrómák fennállása esetén anti-C5 kezeléstől az aHUS javulása nem várható, így a kezelés megkezdése vagy folytatása nem indokolt.

Az atípusos HUS diagnózisa [16, 25], és lásd konzultációs lap a csatolt dokumentumok között.

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. (1A) [21, 43]

Ajánlás46

A kóreredet tisztázásához szükséges vizsgálatokat (3. táblázat) a terápia megkezdése előtt kell elindítani. (1B) [21]

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. (1B) [16, 17, 21, 162]

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 (aHUS-gyanú mint klinikai diagnózis):

Az aHUS 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 [43] 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 (gyakorlati megfogalmazásban: aHUS nem zárható ki, aHUS bizonytalan vagy aHUS-gyanú).

Amennyiben a beteg klinikai állapota megengedi a vesebiopsziát, a szövettani mintában észlelhető jellegzetes elváltozások mind a diagnózist egyértelműsítik, mind prognosztikai értékűek a vesefolyamat/veseelégtelenség kimenetelének megítélésében.

2. lépés:

A komplement alternatív út diszreguláció vizsgálata az aHUS hátterében. Atípusos HUS gyanúja esetén, még az esetlegesen szükséges szupportív terápia (vörösvérsejt-, illetve ritkán thrombocyta-transzfúzió) illetve a plazmaterápia megkezdése előtt vérmintát kell venni részletes komplementdiagnosztikai (klasszikus és alternatív út aktivitás, C3-, C4-, HF-, IF-, BF-szint, MCP-expresszió, anti-HF antitest-szűrés és megalapozott gyanú esetén komplementgenetika) és ADAMTS13 (enzimaktivitás, inhibitor és megalapozott gyanú esetén genetika) és kobalamin anyagcsere-vizsgálatok céljára [21]. 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 [163, 164] kell küldeni, vagy a laboratórium utasítása szerint a szállításig le kell fagyasztani, lásd [40]).

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 megalapozott klinikai diagnózisa (3. lépés, lásd lent) 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, hosszának meghatározására, hatásosságának nyomon követésére (legfőképpen pl. az anti-HF autoantitest-pozitív betegek esetében).

3. lépés (az aHUS megalapozott klinikai diagnózisa):

A differenciáldiagnosztika 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-t mint szövődményt indokoló alapbetegség (lásd 3. ábra és 11. táblázat), az aHUS klinikai diagnózisa kimondható (gyakorlati megfogalmazásban: aHUS biztos, aHUS verifikált, aHUS megalapozott klinikai diagnózisa). Atípusos HUS esetén a kezdeti (szupportív, infekciókontroll, plazmakezelés) terápiára adott klinikai válasz (thrombocytaszám-emelkedés, haemolysis mértéke, vesekárosodás súlyossága, az oligo-anuria oldódása, a vesefunkció javulása, egyéb szervi károsodások jelei) sok esetben részleges, lassú ütemű, vagy teljesen elmarad. Az atípusos HUS megalapozott klinikai diagnózis felállításának nem feltétele a komplement alternatív út diszreguláció jelenléte vagy kóroki variációk igazolása.

4. lépés:

A genetikai vizsgálatok indokoltsága és eredményei aHUS-ban. Genetikai vizsgálatok (*CFH, CFI, CD46, CFB, C3, CFHR1–5, DGKE, PLG* és további ritka, pár esetben/családban leírt gének DNS-szekvenciaanalízis a ritka és gyakori variációk azonosítására, valamint kópiaszám-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 relapszusrizikó 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 ritka károsító variánsok 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 ritka károsító variáns, 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 [16, 19, 165]

A HUS diagnosztikus és terápiás algoritmusát a **3. ábrán** szemléltetjük.

Mivel felnőttkorban a szekunder HUS/TTP esetek előfordulása a gyermekkorinál sokkal gyakoribb (tumor, autoimmun megbetegedések, terhesség, malignus hipertónia, 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 gyermekdialízis és gyermek-intenzívosztályos ellátás is rendelkezésre áll. (1D) [18]

Ajánlás49

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

Ajánlás50

Az aHUS megalapozott klinikai diagnózisa esetén gyermekeknél első vonalú komplementgátló kezelést kell alkalmazni, és ezt 24–48 órán belül kell elkezdeni. (1B) [16, 18, 19, 22]

Ajánlás51

Komplementgátló kezelés hiányában a gyermekkorú aHUS-betegek plazmacsere-kezelésének megkezdése 24 órán belül javasolt (9. táblázat). (1B) [43]

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 1 x 5 napig,
– hetente 5 x 2 hétig,
– hetente 3 x 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 szükséges.*

Ajánlás52

Felnőtt betegeknél aHUS megalapozott klinikai diagnózisa esetén haladéktalanul komplementgátló kezelést kell igényelni, és amint elérhető, alkalmazni. (1A) [23, 25, 26, 28, 166] Amíg a komplementgátló kezelés elérhetővé válik plazmacsere javasolt a TTP plazmacsere-protokoll szerint (6. táblázat). (1B) [19, 21, 23, 25, 26, 42, 167]

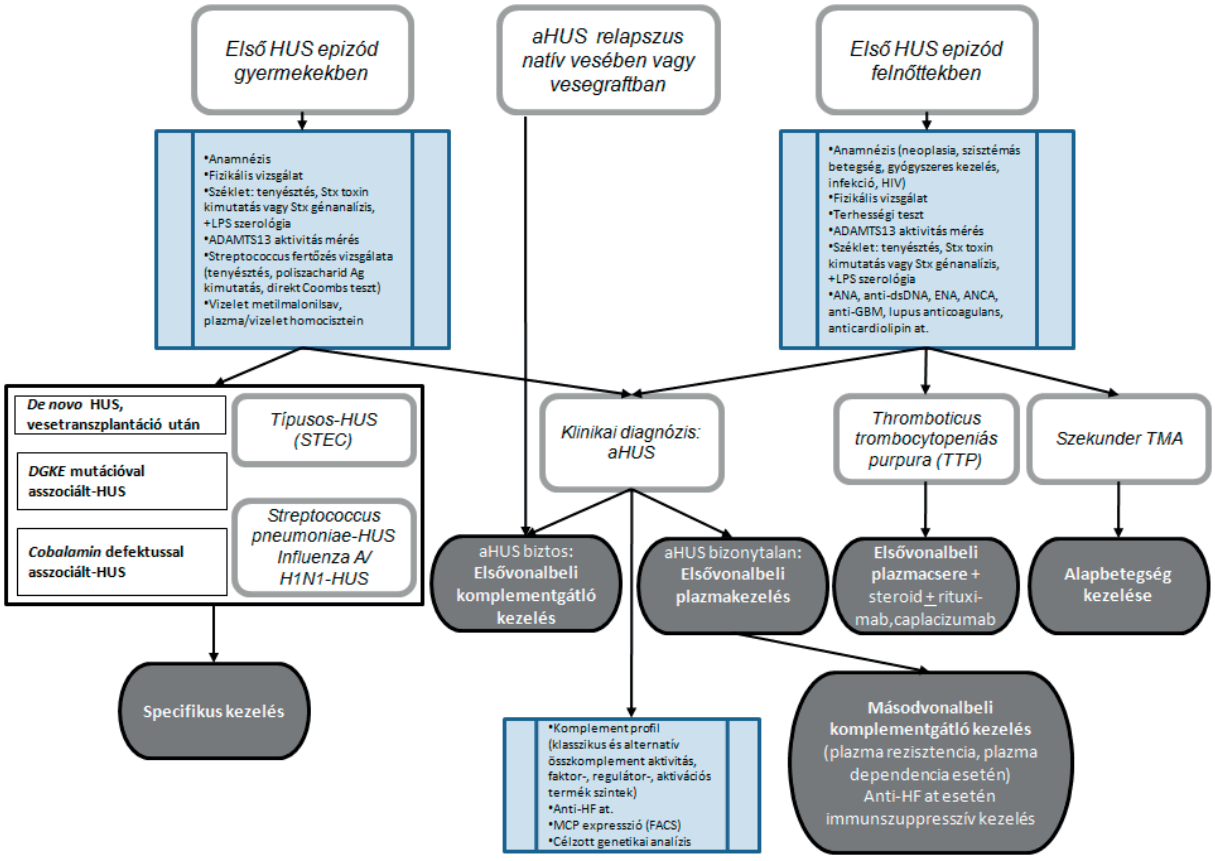
Ajánlás53

Felnőtt betegeknél aHUS gyanú esetén plazmacsere javasolt a TTP plazmacsere-protokoll szerint (6. táblázat) [19, 21, 42, 167] (1B), amíg az aHUS klinikai diagnózisa megalapozottá nem válik, és a komplementgátló kezelés elérhető nem lesz. Ebben az esetben indokolt a plazmakezelés váltása komplementgátló kezelésre. (1B) [19, 23, 25, 26, 29, 166]

Ajánlás54

Az aHUS relapszusa, vagy vesegraftban kialakuló aHUS esetén felnőtt betegnél is haladéktalanul megkezdett komplementgátló kezelés javasolt. (1B) [19]

3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása [162]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [19]-es számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre



Plazmaterápia

Az European Pediatric Study Group for HUS gyermekekre vonatkozó, standardizált, 2009-es plazmacsere ajánlását a 9. táblázat tartalmazza [43]. A TTP plazmacsere-protokolljához képest nagyobb volumenű, de fokozatosan csökkenő frekvenciájú kezelést javasol. Felnőtteknél a TTP-nél leírt naponkénti plazmacsere-protokoll továbbra is használható [21].

Tisztán faktorhiányt eredményező kóroki variációk esetében, a plazmacsere helyett a plazmatranszfúzió (10–20 ml/kg, heti 2–3-szor) is hatásos lehet, ha a beteg a folyadékterhelést jól viseli. Kóros fehérjét eredményező kóroki variációkban, különösen a funkcionyeréses formákban, a kóros fehérje eltávolítása is szükséges, ezért ezekben az esetekben mindenképpen a plazmacsere választandó. MCP kóroki variáció fennállása esetén a klinikai kép súlyossága szerint kell dönteni a plazmaterápiáról [146], amelytől DGKE kóroki variációkban 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 kanülszövődmény lépett fel [22]. 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 [16]. Tekintettel arra, hogy gyermekkorban a megalapozott aHUS klinikai diagnózis hamarabb állapítható meg, mint felnőttkorban, javasolható a terápia hosszú hatású komplementgátlóval való megkezdése 168].

Felnőttkorban a megalapozott aHUS klinikai gyanú ritkán állapítható meg azonnal (kivéve pl. relabáló betegség vagy vesegraftban kialakuló betegség esetén), ezért aHUS-gyanú alapján a szélesebb körben, gyorsabban elérhető plazmaferezis-kezelés megkezdése javasolt. A French Study Group for aHUS/C3G munkacsoport javaslata alapján felnőtteknél is komplementgátló kezelésre kell áttérni, amint a kezelés elérhető lesz, de legkésőbb 5 plazmacserét követően, ha a szérumkreatinin-szint kevesebb mint 25%-kal csökken, függetlenül a haematológiai paraméterek alakulásától [19]. Ez az időtartam általában elegendő az ADAMTS13-hiány, verotoxin, autoimmun mechanizmus, tumor, gyógyszerhatás, infekciók kizárására. Az aHUS klinikai diagnózisának kezdeti bizonytalansága miatt felnőttkorban a hosszú féléletidejű komplementgátlókkal való terápiakezdés nem javasolható általánosan aHUS-gyanú esetén [26]. 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 (eculizumab vagy ravulizumab), 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 javasolt folytatni. Kivétel, ha időközben kiderül, hogy a folyamat plazma-refrakter vagy más specifikus terápiát igényel, vagy a kezelés folytatását megakadályozó mellékhatás jelentkezik [43].

A maximális javulás elérését követően a kezelések óvatos ritkítása mellett fenntartó terápiára lehet áttérni, ennek mikéntjét (plazmainfúzió vagy plazmacsere), dózisát, gyakoriságát és időtartamát egyénileg kell meghatározni [30].

Komplementgátló gyógyszer hiányában, végstádiumú veseelégtelenség esetén, plazmacserére nem reagáló, súlyos, befolyásolhatatlan aktív thromboticus microangiopathia és/vagy malignus hipertónia esetén kétoldali nephrectomia is szóba jöhet [17, 21].

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 (metil-penicillin vagy makrolid penicillinallergia esetén) kell alkalmazni. A 18 év alatti betegeket pneumococcus és *Haemophilus influenzae* ellen is oltani kell. (1A) [16, 18, 23, 28, 29, 169]

Ajánlás56

Komplementgátló kezelés előtt a betegeket betegtájékoztató füzettel és betegbiztonsági kártyával kell ellátni. Részletesen fel kell világosítani őket arról, hogy az oltás nem nyújt teljes körű 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. (1A) [16, 169]

Ajánlás57

A komplementgátló terápia megkezdése előtt és/vagy során 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. (1D) [18, 24, 25, 28]

Ajánlás58

Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés esetén a komplementgátló terápia megkezdésének vagy folytatásának indikációját a vese szövettani leletének birtokában javasolt eldönteni. (1C) [16]

Ajánlás59

Súlyos extrarenális tünetek kezeléséhez a komplementgátló terápia akkor is javasolható, ha a veseelégtelenség nem reverzibilis. (2C) [16, 28]

Ajánlás60

A komplementgátló kezelés elindításakor a 2. dózis előtt vett vérmintából a komplementgátlás ellenőrzése javasolt, szaklaboratóriumban (mintavételi útmutatót lásd [40]). A későbbiekben ugyancsak ellenőrzés javasolt, ha klinikailag gyanítható a hatékonyság hiánya vagy csökkenése. (1C) [16, 25, 28]

Ajánlás61

A komplementgátló kezelés hatástalanságának kimondásához legalább 3 hónapos eredménytelen kezelés szükséges. (1C) [16]

Ajánlás62

A komplementgátló kezelés felfüggesztéséről csak komplement genetikai vizsgálat eredmény birtokában lehet dönteni, ebben az esetben nagyon szoros obszerváció szükséges. Relapszus esetén (kontraindikáció hiányában) újra kell indítani a kezelést. (1B) [16, 170, 171]

Az eculizumabot [169, 172] és a ravulizumabot [173] is törzskönyvezték az aHUS kezelésére, és Magyarországon egyedi méltányossági kérelem alapján elérhető a betegeknek. Az eculizumab-készítmények elérhetősége sürgősségi alkalmazás során jelentősen javult az elmúlt években. A ravulizumab [168, 173] szerkezetileg módosított 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 komplementaktivációt a C3 szintjén, amely nélkülözhetetlen a mikroorganizmusok opszonizációjához, az antigénprezentációhoz és az immunkomplexek kiürüléséhez. A két szer klinikai hatékonysága és mellékhatásspektruma 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 [174].

A nemzetközi ajánlások [16, 19, 23, 28, 29], valamint az eculizumab és a ravulizumab alkalmazási előírása [169] 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 penicillinallergia esetén) 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 antibiotikum-profilaxist a komplementgátló kezelés végéig kell alkalmazni. 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, ugyanakkor a pneumococcus elleni oltás minden korcsoport számára javasolható.

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 [175], bár újabban olyan adatokat is közöltek, amelyek szerint kimutatható az újszülött vérében [176]. A ravulizumabról még kevés az adat terhességben (https://www.ahusallianceaction.org/pregnancy-exposure-impact-eculizumab-and-ravulizumab/). 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 [169]. Több tanulmány szerint az eculizumab vérszint, a komplement aktivációs és a haemolysis biomarkerek ellenőrzése mellett az adagolási időintervallum a betegek jelentős részénél biztonsággal megnyújtható [177, 178]. 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 [177].

A ravulizumab esetében az első telítő dózist követően 2 hét múlva térünk át a 8 hetente (10 kg alatti testsúly esetén 4 hetente) alkalmazandó fenntartó kezelésre. A ravulizumab esetében már testsúlyhoz illesztett dózist kell adni [173]. 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 komplementaktiváló 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) [16] is meghúzódhat. A kezelés elindítását követően a plazmaterápia általában elhagyható, de ha ez mégsem lehetséges, akkor az adagolást a gyógyszerkönyvi előirat szerint módosítani kell. Hatása aHUS-ban azonos komplement kóroki variációval járó és variáció nélküli esetekben. Extrarenális tünetek esetén a veseelégtelenség reverzibilitásától függetlenül indokolt az alkalmazása [16]. Korán (HUS megjelenését követő < 28 nap, illetve < 7 nap) indított kezelés esetén nagyobb a veseműködés helyreállásának valószínűsége [19, 179]. Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés után a vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról [16]. A kezelést az eculizumab esetében elméletileg élethosszig kell folytatni, kivéve, ha a szer hatástalannak bizonyul. Ennek kimondásához legalább 3 hónapos kezelés szükséges [180]. A ravulizumab esetében a kezelést legalább 6 hónapig javasolt alkalmazni, ezt követően a további kezelés személyre szabottan történhet [173]. 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 [181]. Egy prospektív multicentrikus tanulmány szerint a relapszus a komplement genetikai eltérést nem hordozó betegeknél 5% alatti, míg a komplement génvariáns hordozóknál ez 50% volt. A kezelés újraindításával a vesefunkció-relapszus megelőző szintje 11/13 esetben volt elérhető [182]. Újabb összefoglaló szerint [183] a visszaesés rizikóját növeli a felnőtt életkor, a pozitív családi anamnézis, a korábbi vese-transzplantáció, a korábbi súlyos extrarenális manifesztáció jelenléte, illetve a kezelés felfüggesztésekor észlelt magasabb sC5b-9-érték. A retrospektív vizsgálatokban mind a visszaesés gyakorisága, mind a genetikai eltérések jelentősége változó [165, 184]. Egy prospektív multicentrikus holland vizsgálatban az eculizumabot minden betegnél abbahagyták. A nyomonkövetés során a betegek 22%-ánál észleltek relapszust, melyek mindegyike jól kezelhető volt a gyógyszer 24 órán belüli újraindításával [170].

A kérdés még nem dőlt el véglegesen, randomizált klinikai tanulmányok eredménye nem áll rendelkezésre, de az elérhető adatok inkább az elhagyhatóság biztonsága mellett szólnak [170, 182]. A komplementgátló kezelés felfüggesztésének alapfeltétele a beteg megfelelő együttműködése és a gyógyszer azonnali rendelkezésre állása relapszus esetére. A gyógyszer felfüggesztését követően nagyon szoros obszerváció szükséges (proteinuria otthoni ellenőrzése vizeletstixszel heti 2-szer, vérnyomásmérés, petechiák ellenőrzése) [181, 185] és a reaktiváció első jelére folytatni kell a kezelést. H faktor, funkcónyeréses C3 és B faktor, *CFH:CFHR1* génátrendeződés, valamint kombinált kóroki variációs esetekben, relabáló betegségben, működő vesegraft esetén, súlyos extrarenális komplikáció esetén, és alacsony reziduális GFR mellett azonban a kockázat még így is tetemes, a felfüggesztés nem javasolható. A komplementgátló kezelés felfüggesztéséről a genetikai és egyéb klinikai adatok, prediszponáló tényezők együttes, gondos értékelése alapján lehet csak dönteni [186] abban az esetben, ha a beteg legalább 3–6 hónapig folyamatosan stabil remisszióban volt a kezelés során [183]. Izolált, heterozygota MCP kóroki variációk talaján kialakuló aHUS-ban tartós eculizumab-kezelés nem tűnik indokoltnak a relapszus kivédése céljából [187].

A DGKE vagy más, recesszív öröklésmenetű 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 [157].

A beteg bevonása a hosszú távú kezelési terv kialakításába

Az aHUS önmagában komplex betegség, amely sok esetben számos egyéb szövődménnyel és nehezen megbecsülhető, jelezhető következménnyel járhat. A fent részletezett kezelések előnyei, hátrányai és veszélyei, valamint a kezelés elmaradásából, abbahagyásából származó következmények összetettek, így a gyakorlatban csak betegcentrikus szemléletű tájékoztatásra és beteg (család)-orvos (orvosok) kapcsolatra támaszkodva hozható felelős terápiás döntés, kezelési terv. Javasolt a „Shared decision making (SDM)" modell gyakorlati alkalmazása, amely rögzített terv szerint, dokumentáltan, kellő időt biztosítva foglalkozik az egyes döntésekhez vezető lépésekről, megbeszélésekről, tájékoztatásról. Nem maradhat el ebben a betegségben a fontos döntések írásos rögzítése sem.

Fejlesztés alatt álló komplementgátló szerek

Az irányelv felülvizsgálatának 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 [188]

A crovalimab (RO7112689 vagy SKY59) egy új anti-C5 monoklonális antitest alapú gyógyszer, amelynek úgy alakították 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 haemoglobinuria kezelésére engedélyezett, 2025-ben a crovalimab a paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria kezelésére engedélyezett, két klinikai vizsgálatban is lezárult a betegek bevonása (serdülő és felnőtt aHUS-betegek), a végső eredmények 2029-ben várhatóak (NCT04958265 és NCT04861259).

Pegcetacoplan [189]

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. A gyógyszer használata 2025-ben PNH indikációban engedélyezett, és számos további komplementmediált betegségben folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, köztük transzplantáció-asszociált thromboticus microangiopathiában is (EudraCT Number: 2021-003157-27).

Iptacopan [190]

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. A gyógyszer alkalmazása 2025-ben PNH és IgA nefropátoia indikációkban engedélyezett és több, komplementmediált betegségben indulnak/zajlanak klinikai vizsgálatok, köztük felnőttkori aHUS-ban is (EudraCT Number: 2020-005186-13).

Az autoimmun aHUS kezelése

Ajánlás63

Az aHUS autoimmun kórformájában elsődleges kezelésként felnőtteknek plazmacsere, majd komplementgátló terápia, gyermekeknek elsővonalú komplementgátló terápia adandó. (1B) [27, 191]

Ajánlás64

Az aHUS autoimmun kórformájának igazolása esetén a kezelést ki kell egészíteni immunszuppresszív kezeléssel. (1C) [16, 27, 191]

A hagyományos kezelés intenzív plazmacseréből és immunoszuppresszív (indukció: szteroid, ciklofoszfamid vagy rituximab, fenntartó kezelés: szteroid, mikofenolát-mofetil vagy azatioprin) kezelésből állt. 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 [192, 193]. Indiai adatok szerint remisszióban ≥ 1,330 AU/ml anti-H faktor antitestszint mellett 6 hónapnál mért ≤ 440 mg/l szabad H faktor érték a relapszust előre jelezte [193]. Súlyos extrarenális tünetek esetén (azonnali hatása miatt) az első vonalú komplementgátló + immunszuppresszív kezelés életmentő lehet [194]. Az utóbbi időben az autoimmun aHUS kezelésében is egyre inkább előtérbe kerül a komplementgátló kezelés plazmacsere nélkül, immunszuppresszióval kiegészítve [27, 191], melytől a betegbiztonság jelentős növekedése, az extracorporális keringésből származó szövődmények elmaradása várható. Indokolt az anti-FH titer rendszeres ellenőrzése remisszióban. Az autoimmun anti-FH pozitív betegek komplement genetikai vizsgálata indokolt. Tartós anti-FH negativitás esetén, stabil remisszióban, egyéb patogén variáció hiányában a komplementgátló és az immunszuppresszív kezelés felfüggeszthető.

Szupportív terápiaként

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) [2]

Ajánlás67
Renális anaemia esetén a transzfúziós igény csökkentésére eritropoetin adása javasolt. (1B) [195]

Ajánlás68
Thrombocyta-transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést. (1A) [17, 30]

Ajánlás69
A haemolysis időszakában folsavpótlás szükséges. (1C) [2]

Ajánlás70
A betegeket ajánlott influenza A és SARS-CoV-2 ellen vakcinálni. (1C) [19, 30]

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 folyadékegyensúly rendezésére, valamint a hipertónia 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 [19, 30].

Vese-transzplantáció indikációja aHUS-betegekben [21]

Ajánlás72
Atípusos HUS miatti veseátültetés a genetikai háttér tisztázása nélkül nem végezhető [16, 18, 21, 23, 28] [16, 18, 21, 23, 28]. (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. (1B) [16]

Ajánlás74

Vesetranszplantációt követő relapszus esetén haladéktalanul megkezdett komplementgátló kezelés szükséges, mert a plazmacsere a vese szempontjából az irodalmi adatok és a hazai tapasztalat alapján is hatástalan. (1B) [16, 196]

Ajánlás75

Vese-transzplantációhoz profilaktikus kezelésként nagy rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés, közepes rizikójú betegeknél komplementgátló kezelés vagy plazmacsere javasolható. (1C) [19]

Végállapotú veseelégtelenség esetén az atípusos HUS alapdiagnózis hosszú ideig a vese-transzplantáció ellenjavallatát képezte, döntően a kifejezetten rossz graft túlélési adatok miatt. Atípusos HUS-ban végzett vese-transzplantáció esetén, történeti adatok szerint, a graftvesztés legfőbb oka az alapbetegség visszatérése volt [196]. 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 [197, 198]. Az aHUS transzplantációt követő visszatérését előre jelző, legfontosabb predikciós tényezőnek az igazolt komplement kóroki variáció bizonyult. A genetikai eltérések jellemzőinek (érintett gén, variáció típusa, variáció funkcionális hatása) összegzése során megállapították, hogy mely variációk állnak kapcsolatban alacsony, közepes vagy magas rekurrencia rizikó-fokozódással [19]. 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 [16, 148]

Rekurrencia rizikója	Profilaxis/terápia módja és hossza
Nagy – HF és funkciónyeréses kóroki variációk: BF, C3 – Kombinált kóroki variációk, kivéve MCP kombinációk – Korábbi graftvesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől – Magas anti-HF antitest titer	Tartós komplementgátló kezelés
Közepes – Izolált IF kóroki variáció – Kombinált MCP kóroki variáció – Ismeretlen funkcionális hatású variáció (VUS)	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere
Alacsony – DGKE kóroki variáció – Izolált MCP kóroki variáció – Nincs kimutatható kóroki variáció – Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

A francia munkacsoport 2019-ben új adatokkal is validálta a fenti ajánlás gyakorlati hasznát [148]. Igazolható volt, hogy aHUS-betegek transzplantációja 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 plazmarezisztensnek bizonyult) és korábbi irodalmi adatok (poszt-transzplantációs időszakban betegség rekurrencia esetén a graftvesztés plazmacserével nem volt kivédhető [196]) alapján, a profilaktikus komplementgátló kezelés közepes és magas rekurrenciarizikó esetén (lásd 10. táblázat) indokolt.

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 [196]), minimum 12–18 hónapos kezelés indokolt. Ha a komplementgátló kezelés ecuizumabbal történik, az alkalmazási előírás útmutatása és a francia munkacsoport [199] 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 kóroki variáció típusa [40], a kórtörténet és a családi anamnézis, a poszt-transzplantációs időszak komplement profil eredményei és ADAMTS13-aktivitása függvényében kell megtervezni [200]. Magas rekurrenciarizikó esetén tartós C5-gátlás javasolt, ebben az esetben a kezelés hosszú hatású készítménnyel is kezdhető. A kezelés felfüggesztése közepes rizikó esetén mérlegelhető, ha a beteg teljes (hematológiai és renális) remisszióban van, a TMA inaktivitása laboratóriumi mérésekkel (pl. haptoglobin, komplementprofil, ADAMTS13) igazolható, és a terápia felfüggesztését követően kialakuló esetleges relapszus kezelésére az eculizumab folyamatosan rendelkezésre áll. Ugyanakkor a veseátültetést követően az esetleges rejekció, az alkalmazott immunszupresszív gyógyszerek és a lehetséges vírusinfekciók (CMV, EBV, HSV stb.) olyan endothelkárosodást idézhetnek elő, ami kiválthatja az aHUS recidíváját, ezért a kezelés felfüggesztése egyéni mérlegelést és fokozott körültekintést igényel [171].

Transzplantációt követően kialakuló HUS epizód aHUS-nak ítélendő, és haladéktalanul megkezdett kezelésére célzott komplementgátló terápia (eculizumab vagy ravulizumab) szükséges (lásd 3. ábra).

Az aHUS talaján kialakult dialízisfüggő veseelégtelenség esetén vese-transzplantáció csak a betegség genetikai hátterének, molekuláris etiológiájának feltárása után tervezhető.

Vese-transzplantáció élő, nemrokon donorral jó kimeneti eredményekkel kivitelezhető aHUS-ban, eddig meg nem erősített eredmények szerint komplemenetgátló terápia profilaktikus alkalmazása nélkül is [201].

Élő, rokon donor esetén (a donor és a graft védelme miatt is) akkor javasolható transzplantáció aHUS-ban, ha azonosítható patogén, vagy valószínűleg patogén ritka károsító variáns a komplement génekben, és a donor egyetlen rizikóvariációt sem hordoz a betegben azonosított rizikóvariációk közül [202].

Amennyiben ismert genetikai prediszpozíció mellet aHUS-relapszus történik transzplantációt követően, indokolt a komplementgátló kezelés folytatása és tartós alkalmazása, míg vese-transzplantációt követő, graftban kialakuló, *de novo* aHUS kezelése komplementgátló szerrel csak a remisszió eléréséig szükséges, amennyiben genetikai rizikófaktor nem igazolható [203].

Kombinált máj- és veseátültetés a HUS-ban

Mivel a komplementregulátor fehérjéket a máj termeli, jelenleg az egyetlen kuratív terápia a kombinált máj- és veseátültetés [204], azonban potenciális szövődményei miatt a C5-gátló 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 a HELLP syndromától [205, 206]. Ezen kórképek pontos elkülönítése a terhesség alatt és után a tünetek és eltérések (hipertónia, 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. (1D) [205]

Ajánlás77

Peripartum HUS/TTP gyanú esetén a kivizsgálást és a terápiás döntéseket a nemzetközi munkacsoport ajánlása szerint kell elvégezni. (1C) [205]

A gyakorlatban a TTP és az aHUS felismerésére is használható három gyakorlati szabályszerűség [206]: Microangiopathiás jelek és szülés után tartós, mélyülő thrombocytopenia TTP-re gyanús; szülés után emelkedő szérum kreatinin aHUS-ra gyanús; szülés után mind a thrombocytopenia, 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 [207].

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 [207].

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 [207], 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 acetil-szalicilsav 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, acetilszalicilsava 12. hét után, ha a thrombocytaszám > 50 G/l) végzendő (6. táblázat) a remisszióig.

Saját (Dél-pesti Centrumkórház) tapasztalataink alapján, a szülés a microangiopathiás 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 laboratóriumi leletek folyamatos romlása esetén a terápiát újra kell indítani a TTP-nél leírtak szerint.

Ajánlás77a

Terhesség alatt kezdődő TTP 1. epizódját immun-TTP-ként kell kezelni plazmacserével és szteroiddal. (1A) [4]

Ajánlás77b

A terhesség alatt TTP-vel jelentkező nőknél vizsgálatokat kell végezni annak megállapítására, hogy iTTP-ről vagy cTTP első megjelenéséről van-e szó. (1B) [4]

Ajánlás77c

A cTTP-vel diagnosztizált terhes nőknél rendszeres SD-FFP terápiát kell alkalmazni profilaktikusan a klinikai TTP kiújulásának megelőzése érdekében. (1B) [4]

Ajánlás77d

Az iTTP-ben szenvedő nők esetében az ADAMTS13 aktivitásának normalizálása javasolt a terhesség előtt. (1B) [4]

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) [208]. Francia adatok [202] 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 kóroki variáció (HF: 48%, IF: 9%, C3: 9%, MCP: 5%, > 1 kóroki variáció: 14%, nincs kóroki variáció: 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) [208]. A postpartum időszakban aHUS mellett szólnak az alábbi laboratóriumi értékek: szérum kreatinin > 1,9 mg/dL (> 168 umol/L), vagy LDH > 1832 U/L vagy szérum kreatinin > 1,9 mg/dL (> 168 umol/L) és LDH > 600 U/L [209].

Terápiaként azonnali plazmacsere és haladéktalanul komplementgátló kezelésre történő váltás szükséges (amikor a PE/HELLP és a TTP kizárásra került) [210].

HELLP szindróma

A HELLP szindróma (**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%-ában 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 [211]. Jelenleg a TMA önálló alcsoportját képezi (2. ábra) – endothel dysfunctio, melynek pathológiai alapját a placenta kóros fejlődése képezi [212]. Újabban a kóros komplement regulációval is kapcsolatba hozták [213, 214]. A komplement szabályozási zavara már önmagában is másfél-kétszeresére növeli a magzati halálozás és az eclampsia rizikóját [208]. A terhesség alatt a TTP-től elkülönítendő, az ADAMTS13-deficiencia (terhesség során < 20% ADAMTS13-aktivitás), és a 3. trimesterben a 22 feletti LDH/SGOT [215] arány is TTP mellett szólnak. (Pre)eclampsia/HELLP syndoma mellett szól az emelkedett sFlt-1/PlGF hányados: a 34. hét előtt > 85, a 34. hét után >110 [205]. Sajnos ez utóbbi vizsgálat még az állami egészségügyben nem áll rendelkezésre. A terhesség alatt a HELLP szindróma 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 [216].

Ajánlás77e

Postpartum HELLP szindróma nem javuló eseteiben a kivizsgálást TTP és aHUS irányában is ki kell terjeszteni. (1B)

SZEKUNDER TMA (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 [217]. 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- vagy HUS-like/TTP-like név is használatos volt régen, ma inkább a TMA elnevezés az elfogadott. 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 [218], gemcitabin- [219] 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 [220–222], a kérdés azonban ma még ellentmondásos [223, 224]. A tumorasszociált kórformákban a thrombocyta-VWF interakciót befolyásoló szerektől jelentős előrelépés várható a jövőben.

Az elmúlt időben jelentős előrelépés történt a **malignus hipertónia** (szisztolés vérnyomás $\geq$ 180 Hgmm és/vagy diasztolés vérnyomás $\geq$ 120 Hgmm (szabályos mérés alapján), együtt szervkárosodás jeleivel, mint pl. renális, cardiális, neurológiai vagy szemészeti szövődmények [225]) 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 [226]. 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 [227]. Azt is megállapították, hogy az egyéb okból kialakuló malignus hipertóniás betegeknél igen ritka a TMA, mint szövődmény. Ugyanakkor nem mindig egyszerű akut esetben annak eldöntése, hogy a malignus hipertónia az akut veseelégtelenség oka vagy következménye. A krónikus hipertóniára utaló adatok (szemfenéki eltérések, balkamra hypertrophia, anamnézisben szereplő hipertónia vagy antihipertenzív gyógyszerek szedése), a vérnyomás rendezésére bekövetkező gyors javulás inkább az oki, míg a női nem, a 45 év

alatti életkor, a családi előfordulás, a krónikus hipertóniára jellemző tünetek hiánya, a tartósan alacsony C3-szint és egyéb, alternatív úti komplement eltérések inkább az aHUS lehetősége mellett szólnak. 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. [24]

Ajánlás78

A hipertóniás krízis differenciáldiagnosztikája során az aHUS-ra mint etiológiai tényezőre és terápiás célpontra is gondolni kell. (1C) [24]

Ajánlás79

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

Ajánlás80

Amennyiben a hipertóniás krízis során microangiopathiás 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 3 hónap. (1C) [24]

Az utóbbi években egyre inkább külön klinikai entitásként körvonalazódik egy a monoklonális gammopathiákhoz társuló TMA csoport. Gyakran MGUS részjelensége. A kóros immunglobulin termelésért többnyire egy minimális méretű B sejt/plazmasejt klón felelős, a folyamat hematológiai szempontból benignus vagy indolens, de a veseprognózis kifejezetten rossz. Gyakran jár extrarenális tünetekkel (bőr, központi idegrendszeri és perifériás neuropathia). A betegek > 75%-ában észlelhető alternatív úti komplement aktiváció (alacsony C3- és/vagy magas sC5b-9-szint), jellemzően normál C4 komplement szint mellett. Az aHUS-sal szemben kóroki komplement variáció csak mindössze a betegek 15%-ában igazolható, illetve a betegek < 1/3-ánál találtak alacsony titerű, klinikailag nem releváns anti-H faktor ellenes antitestet és az autoimmun aHUS-ban gyakori CFHR1 homozygota deléció is ritkán tetten érhető. A komplement aktiváció pontos mechanizmusa nem ismert. A betegek nagy százalékában rövid időn belül végstádiumú veseelégtelenség alakul ki [228]. Bár ez a típus fiatalokban nagyon ritka, az 50 évnél idősebb TMA-betegek 21%-ánál észlelték [229]. Ezért az 50 év feletti betegeknél a monoklonális gammopathia kizárása szükséges [24]. Terápiája nem megoldott, plazmacserével, komplementgátló kezeléssel, B sejt/plazmasejt elleni terápiával egyaránt próbálkoztak [228, 230].

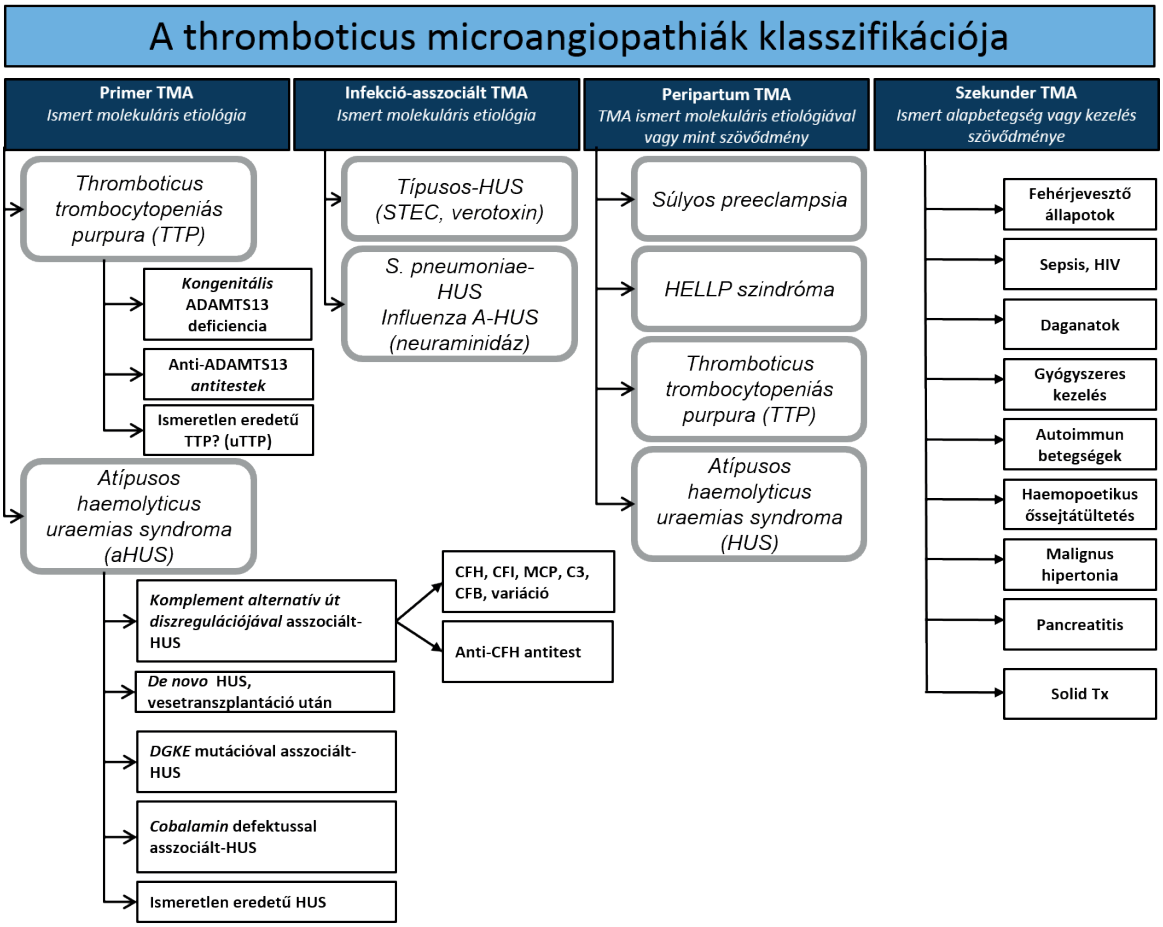
11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [2, 15–18, 41–43, 231, 232]

– 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 hipertónia (gyakran tünetszegény IgA-nephropathia talaján)
– Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák

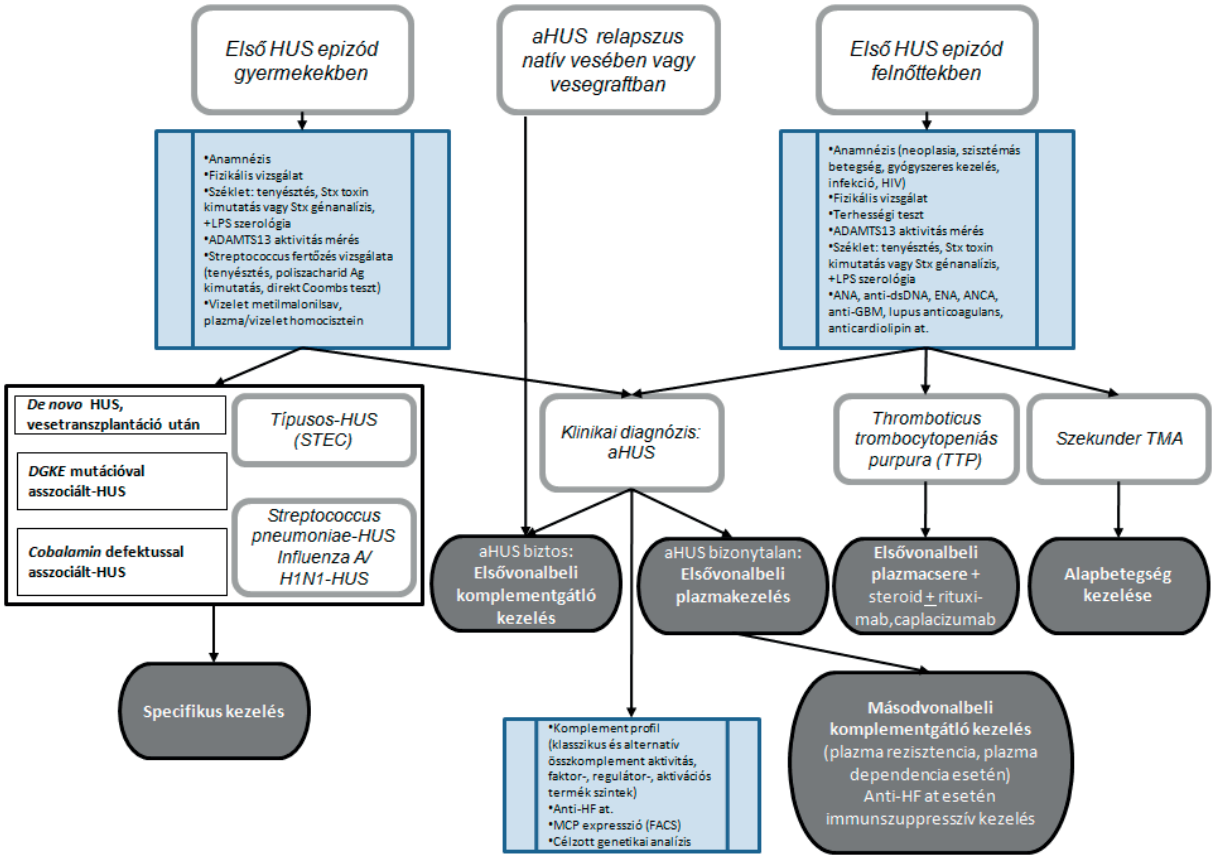
– Infekciók:
– vírusinfekciók (pl. HIV, CMV, stb.)
– sepsis: baktérium, gomba
– Allogén őssejt-átültetés: graft-versus-host betegség; solid organ transzplantáció
– Autoimmun kórképek:
– SLE
– antifoszfolipid szindróma
– SSC renális krízis
– Műtétek (pl. motoros szívműtét); fehérjevesztő állapotok (pl. hasmenés); pancreatitis
– Extracorporalis membrane oxygenator kezelés
– Adeno-associated virus 9 alapú génterápia (pl. onasemnogene abeparvovec)

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

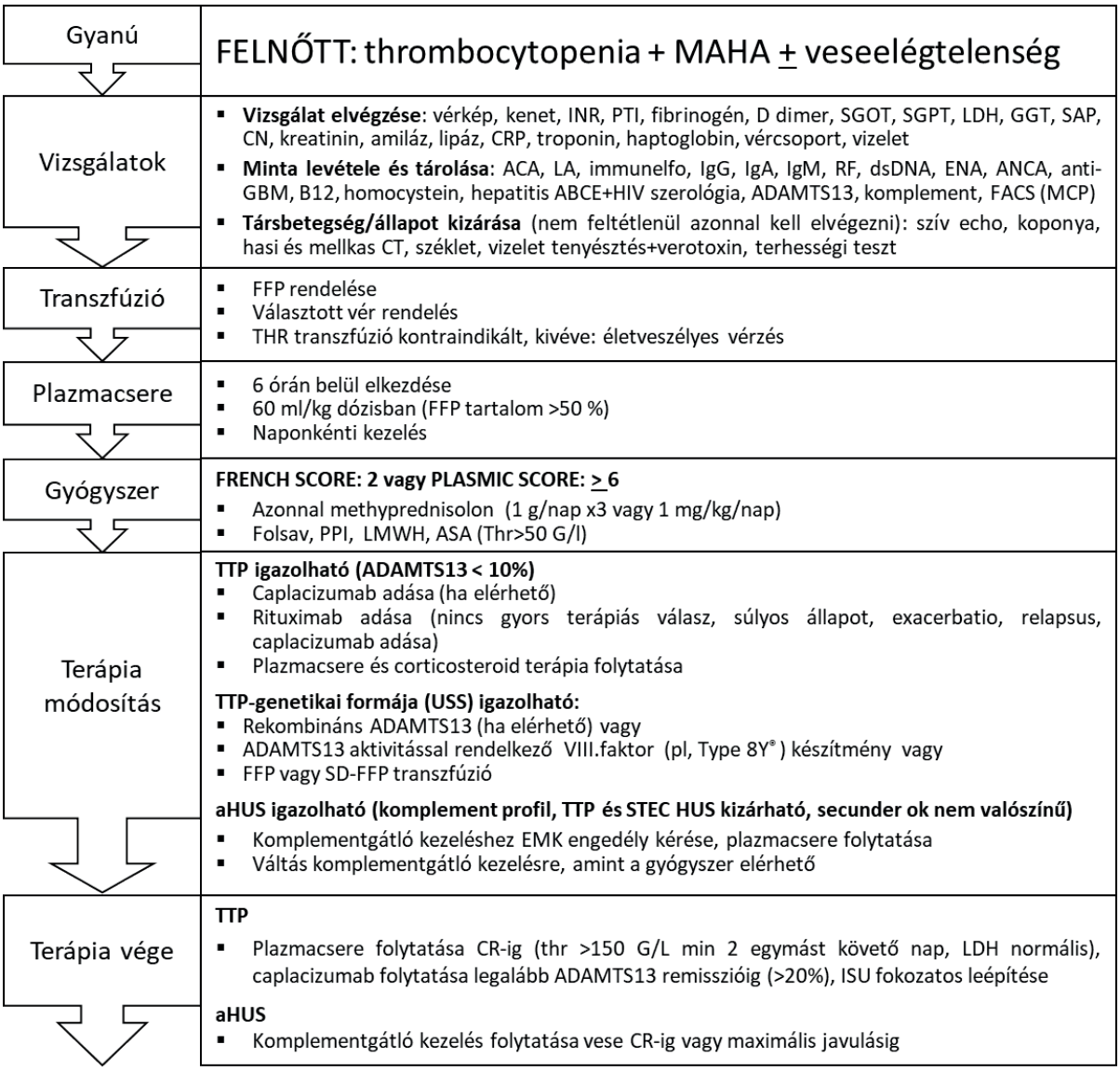
2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [16]



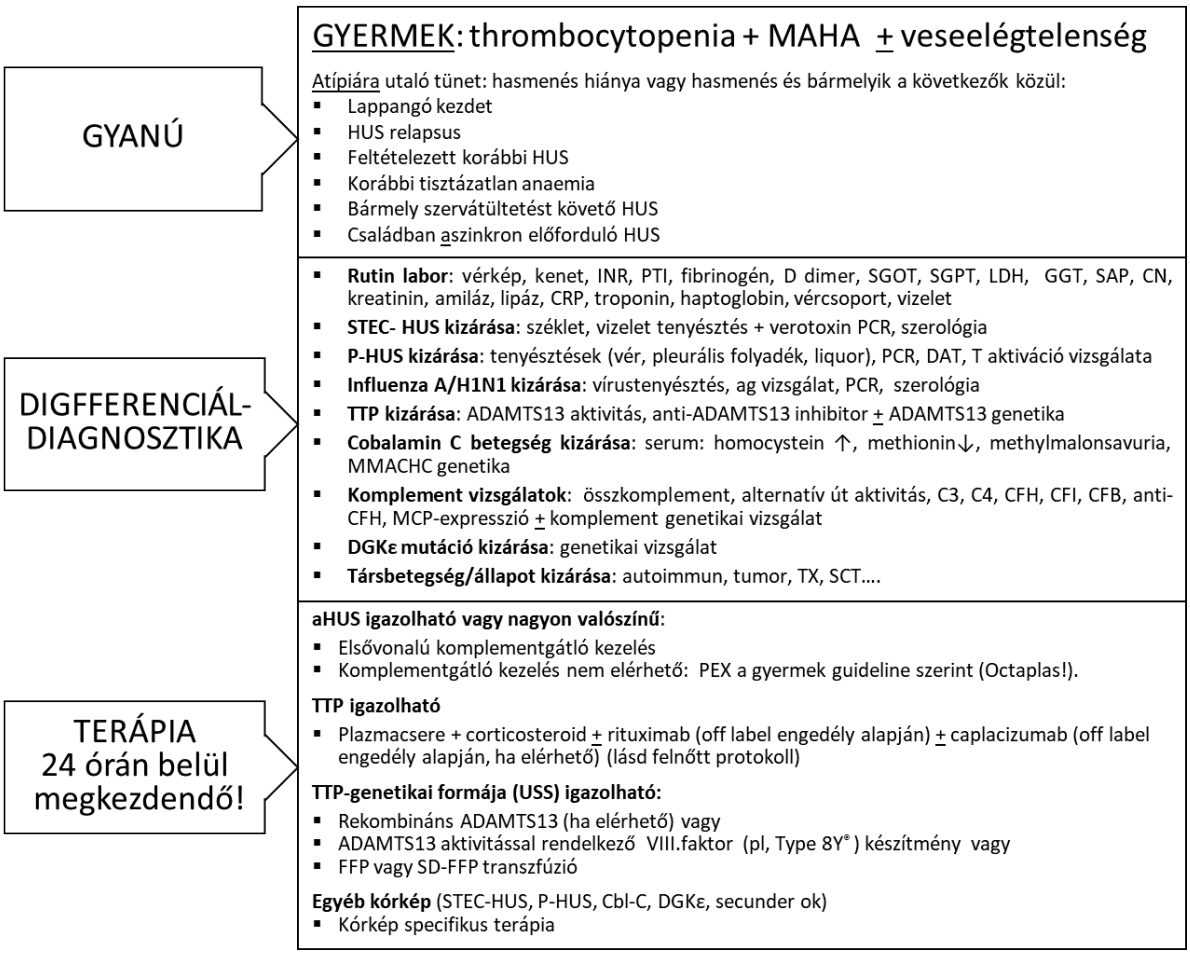
3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [19]-os számú referencia alapján, módosításokkal.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében [saját szerkesztés]



5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében [saját szerkesztés]



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, komplementgátló és egyéb terápiák és a hemoszupportációs kezelések finanszírozási algoritmusai
- Az M3110 (TTP) és a D5930 (HUS) BNO-kódok molekuláris mechanizmus szerinti alábontása

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. TTP-HUS betegtájékoztató

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [30]

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

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [2, 16–18, 21, 41–43]

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [2, 16–18, 21, 41–43]

5. táblázat: A PLASMIC score [52] és a FRENCH score [39]

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [2]

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [17, 18, 21, 30, 42, 43]

8. táblázat: Atípusos HUS-ra utaló jelek [20, 43]

9. táblázat: Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (az European Pediatric Study Group for HUS ajánlása) [29]

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [16, 146]

11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [2, 15–18, 41–43, 228, 229]

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 [16]

3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása [162]. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [19]-es számú referencia alapján, módosításokkal. Az ábrán csak a leggyakoribb megjelenési formák kerültek jelölésre

4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében [saját szerkesztés]

5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében [saját szerkesztés]

2.5. Egyéb dokumentum

1. TMA-gyanú esetén alkalmazandó konzultációs lap.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Belső audit mutató:

- 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 thromboticus microangiopathia 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

Külső audit mutató:

Ajánlás3
Minden, klinikailag TTP-nek tartott esetben el kell végezni – legalább az első plazmacsere/plazma-transzfúzió előtti vérmintából – az ADAMTS13-aktivitás és inhibitor és/vagy anti-ADAMTS13 antitest meghatározást. (1A) [2, 4].

Ajánlás3 vonatkozásában meghatározott klinikai audit mutató:
A vizsgált időszakban hány esetben állították fel a TTP diagnózisát (BNO kód M3110 olyan módon, hogy a beteg zárójelentésében rögzítésre került az ADAMTS13-aktivitás és inhibitor vizsgálatának eredménye, és nevesítésre került a pontos (cTTP, iTTP, uTTP) diagnózois?

Ajánlás14
Az iTTP sürgősségi kezelést igényel [2]. (1A) [2]

Ajánlás15
A TTP egy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot, amely azonnali szállítást igényel egy erre a célra létrehozott kezelőközpontba [4]. (1A) Az 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. (1D)

Ajánlás16
A plazmacserét 4–8 órán belül meg kell kezdeni. (1A) [2, 4].

Ajánlás14, 15 és 16 vonatkozásában meghatározott klinikai audit mutató:
A vizsgált időszakban felállított akut iTTP diagnózisok (BNO-kód M3110, alábontással) milyen arányában történt meg az 1, sürgősségi kezelés megkezdése és dokumentálása; 2, az apheresis központba való betegáthelyezés; 3, a plazmacsere kezelés megkezdése 4–8 órán belül?

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. (1B) [16, 17, 21, 160]

Ajánlás47 vonatkozásában meghatározott klinikai auditmutató:
A vizsgált időszakban hány esetben állították fel az aHUS diagnózisát (BNO-kód D5930) olyan módon, hogy a beteg zárójelentésében rögzítésre került az kivizsgálás eredménye (komplement, ADAMTS13 és a genetikai vizsgálat ténye)?

Ajánlás50
Az aHUS megalapozott klinikai diagnózisa esetén gyermekeknél első vonalú komplementgátló kezelést kell alkalmazni, és ezt 24–48 órán belül kell elkezdeni.(1B) [16, 18, 19, 22]

Ajánlás52
Felnőtt betegeknél aHUS megalapozott klinikai diagnózisa esetén haladéktalanul komplementgátló kezelést kell igényelni és amint elérhető, alkalmazni [23, 25, 26, 28, 164]. (1A) [23, 25, 26, 28, 164] Amíg a komplementgátló kezelés elérhetővé válik plazmacsere javasolt a TTP plazmacsere protokoll szerint (6. táblázat), (1B) [19, 21, 23, 25, 26, 42, 165]

Ajánlás50, 52 vonatkozásában meghatározott klinikai auditmutató:
A vizsgált időszakban felállított akut aHUS diagnózisok (BNO kód D5930, alábontással) milyen arányában történt meg az 1, gyermekeknél az első vonalú komplementgátló kezelés; 2, felnőtteknél az első vonalú komplementgátló kezelés haladéktalan igénylése 3, a plazmacsere kezelés folytatása a komplementgátló kezelés elérhetőségéig?

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.] The GRADE Working Group; Available from: https://www.gradeworkinggroup.org/.
[2.] Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.* Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 323–35.
[3.] Scully, M., et al., *Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies.* J Thromb Haemost, 2017. **15**(2): p. 312–322.
[4.] Scully, M., et al., *A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies.* Br J Haematol, 2023. **203**(4): p. 546–563.
[5.] Zheng, X.L., et al., *ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(10): p. 2486–2495.
[6.] Zheng, X.L., et al., *ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(10): p. 2496–2502.
[7.] Zheng, X.L., et al., *Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(10): p. 2503–2512.
[8.] Zheng, X.L., et al., *2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2025.
[9.] Hughes, M., et al., *NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura.* Lancet Haematol, 2021. **8**(1): p. e14–e15.
[10.] Fox, L.C., et al., *Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand.* Nephrology (Carlton), 2018. **23**(6): p. 507–517.
[11.] Matsumoto, M., et al., *Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan.* Int J Hematol, 2017. **106**(1): p. 3–15.
[12.] Matsumoto, M., et al., *Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023.* Int J Hematol, 2023. **118**(5): p. 529–546.
[13.] Go, R.S., et al., *Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group.* Mayo Clin Proc, 2016. **91**(9): p. 1189–211.

[14.] Cuker, A., et al., *Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report.* Blood, 2021. **137**(14): p. 1855–1861.
[15.] Sarode, R., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research.* J Clin Apher, 2014. **29**(3): p. 148–67.
[16.] Loirat, C., et al., *An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children.* Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 15–39.
[17.] Salvadori, M. and E. Bertoni, *Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations.* World J Nephrol, 2013. **2**(3): p. 56–76.
[18.] Campistol, J.M., et al., *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document.* Nefrologia, 2013. **33**(1): p. 27–45.
[19.] Zuber, J., et al., *Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies.* Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(11): p. 643–57.
[20.] Ariceta, G., et al., *Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome.* Pediatr Nephrol, 2009. **24**(4): p. 687–96.
[21.] Taylor, C.M., et al., *Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom.* Br J Haematol, 2010. **148**(1): p. 37–47.
[22.] Johnson, S., et al., *An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome.* Pediatr Nephrol, 2014. **29**(10): p. 1967–78.
[23.] Tseng, M.H., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan.* J Formos Med Assoc, 2023. **122**(5): p. 366–375.
[24.] Fakhouri, F., N. Schwotzer, and V. Fremeaux-Bacchi, *How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome.* Blood, 2023. **141**(9): p. 984–995.
[25.] Avila, A., et al., *Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults.* Front Med (Lausanne), 2023. **10**: p. 1264310.
[26.] Vivarelli, M., et al., *The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* Kidney Int, 2024. **106**(3): p. 369–391.
[27.] Kavanagh, D., et al., *Outcomes from the International Society of Nephrology Hemolytic Uremic Syndromes International Forum.* Kidney Int, 2024. **106**(6): p. 1038–1050.
[28.] Vaisbich, M.H., et al., *Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN).* J Bras Nefrol, 2025. **47**(2): p. e20240087.
[29.] Stea, E.D., et al., *Multidisciplinary consensus on the diagnosis and management of patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (complement-mediated TMA): Recommendations from Italian scientific societies, patient associations and regulators.* Pharmacol Res, 2025. **216**: p. 107714.
[30.] Loirat, C. and V. Fremeaux-Bacchi, *Atypical hemolytic uremic syndrome.* Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 60.
[31.] Petitt, R.M., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review.* Semin Thromb Hemost, 1980. **6**(4): p. 350–5.
[32.] Joly, B.S., P. Coppo, and A. Veyradier, *An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura.* Expert Rev Hematol, 2019. **12**(6): p. 383–395.
[33.] Furlan, M., et al., *von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome.* N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1578–84.
[34.] Tsai, H.M. and E.C. Lian, *Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.* N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1585–94.
[35.] Taylor, A., et al., *Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2019. **17**(1): p. 88–98.
[36.] Shaw, R.J., et al., *The Highs and Lows of ADAMTS13 Activity.* J Clin Med, 2024. **13**(17).
[37.] Chen, X., et al., *ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy.* Front Neurol, 2019. **10**: p. 772.
[38.] Sonneveld, M.A., et al., *Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke.* Blood, 2015. **126**(25): p. 2739–46.
[39.] Coppo, P., et al., *Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience.* PLoS One, 2010. **5**(4): p. e10208.
[40.] Kant, S., et al., *Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome- a single center experience.* BMC Nephrol, 2020. **21**(1): p. 189.

[41.] Scully, M. and T. Goodship, *How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome*. Br J Haematol, 2014. **164**(6): p. 759–66.

[42.] Cataland, S.R. and H.M. Wu, *How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Blood, 2014. **123**(16): p. 2478–84.

[43.] Ariceta, G., et al., *Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(4): p. 687–96.

[44.] Perez-Rodriguez, A., et al., *Inherited ADAMTS13 deficiency (Upshaw-Schulman syndrome): a short review*. Thromb Res, 2014. **134**(6): p. 1171–5.

[45.] Moatti-Cohen, M., et al., *Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2012. **119**(24): p. 5888–97.

[46.] Alwan, F., et al., *Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2019. **133**(15): p. 1644–1651.

[47.] Simon, D., et al., *Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without detectable anti-ADAMTS13 antibodies: a possible underlying autoimmune mechanism*. Haematologica, 2025. **110**(6): p. 1368–1372.

[48.] Mariotte, E., et al., *Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy*. Lancet Haematol, 2016. **3**(5): p. e237–45.

[49.] Joly, B.S., et al., *ADAMTS13 conformation is closed in non-immune acquired thrombotic thrombocytopenic purpura of unidentified pathophysiology*. Haematologica, 2023. **108**(2): p. 638–644.

[50.] Knobl, P., *The different faces of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Haematologica, 2025. **110**(6): p. 1245–1247.

[51.] Lammle, B., *The third form of thrombotic thrombocytopenic purpura shows up again: what is it, does it even exist, how to find out? Comment on "Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without detectable anti-ADAMTS13 antibodies: a possible underlying autoimmune mechanism" and on "The different faces of thrombotic thrombocytopenic purpura"*. Haematologica, 2025. **110**(6): p. 1445–1448.

[52.] Bendapudi, P.K., et al., *Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study*. Lancet Haematol, 2017. **4**(4): p. e157–e164.

[53.] Scully, M., et al., *The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2006. **135**(1): p. 101–4.

[54.] Naik, S. and D.H. Mahoney, *Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013. **35**(7): p. 551–3.

[55.] Scully, M., et al., *Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. N Engl J Med, 2024. **390**(17): p. 1584–1596.

[56.] Rock, G.A., et al., *Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group*. N Engl J Med, 1991. **325**(6): p. 393–7.

[57.] Henon, P., *[Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]*. Presse Med, 1991. **20**(36): p. 1761–7.

[58.] Clark, W.F., et al., *TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials*. Kidney Int Suppl, 2009(112): p. S50–1.

[59.] Nguyen, L., et al., *Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006*. Transfusion, 2008. **48**(2): p. 349–57.

[60.] Paglialonga, F., et al., *Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(1): p. 103–11.

[61.] Scully, M., et al., *Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura*. Vox Sang, 2007. **93**(2): p. 154–8.

[62.] Mintz, P.D., et al., *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**(10): p. 1693–704.

[63.] Arroyo, J., 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)**(4): p. 102771.

[64.] Bandarenko, N. and M.E. Brecher, *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**(3): p. 133–41.

[65.] Balduini, C.L., et al., *High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study.* Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 591–6.

[66.] Bell, W.R., et al., *Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients.* N Engl J Med, 1991. **325**(6): p. 398–403.

[67.] Rojnuckarin, P., et al., *The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2006. **4**(5): p. 1148–50.

[68.] Westwood, J.P., et al., *Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse.* J Thromb Haemost, 2013. **11**(3): p. 481–90.

[69.] Tsutsumi, Y., et al., *Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen.* World J Hepatol, 2015. **7**(21): p. 2344–51.

[70.] Yazici, O., M.A. Sendur, and S. Aksoy, *Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(22): p. 6716–24.

[71.] Feys, H.B., et al., *Inhibition of von Willebrand factor-platelet glycoprotein Ib interaction prevents and reverses symptoms of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in baboons.* Blood, 2012. **120**(17): p. 3611–4.

[72.] Reddy, M.S., et al., *Comparison of low fixed dose versus standard-dose rituximab to treat thrombotic thrombocytopenic purpura in the acute phase and preemptively during remission.* Transfus Apher Sci, 2020. **59**(6): p. 102885.

[73.] Zwicker, J.I., et al., *Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP.* Blood, 2019. **134**(13): p. 1106–1109.

[74.] Scully, M., et al., *A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2011. **118**(7): p. 1746–53.

[75.] Benhamou, Y., et al., *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.* Am J Hematol, 2016. **91**(12): p. 1246–1251.

[76.] Froissart, A., et al., *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**(1): p. 104–11.

[77.] Beloncle, F., et al., *Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience.* Transfusion, 2012. **52**(11): p. 2436–44.

[78.] Abou-Ismail, M.Y., et al., *Outcomes of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) With Upfront Cyclophosphamide vs. Rituximab.* Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 588526.

[79.] Cataland, S.R., et al., *Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.* Am J Hematol, 2012. **87**(4): p. 430–2.

[80.] Holz, J.B., *The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* Transfus Apher Sci, 2012. **46**(3): p. 343–6.

[81.] Scully, M., et al., *Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 335–346.

[82.] Peyvandi, F., et al., *Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med, 2016. **374**(6): p. 511–22.

[83.] *Cablivi alkalmazási előirat*.

[84.] Peyvandi, F., et al., *Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis.* Blood Adv, 2021. **5**(8): p. 2137–2141.

[85.] Volker, L.A., et al., *ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP.* Blood Adv, 2020. **4**(13): p. 3093–3101.

[86.] Kuhne, L., et al., *Alternate-day dosing of caplacizumab for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2022. **20**(4): p. 951–960.

[87.] Coppo, P., et al., *Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project).* EClinicalMedicine, 2025. **82**: p. 103168.

[88.] Volker, L.A., et al., *Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(11): p. 3061–3066.

[89.] Kuhne, L., et al., *Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange.* Blood, 2024. **144**(14): p. 1486–1495.

[90.] Bobbio-Pallavicini, E., et al., *Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP.* Haematologica, 1997. **82**(4): p. 429–35.

[91.] Zakarija, A., et al., *Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008).* Kidney Int Suppl, 2009(112): p. S20–4.

[92.] Jacob, S., et al., *Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR).* Semin Thromb Hemost, 2012. **38**(8): p. 845–53.

[93.] Kappers-Klunne, M.C., et al., *Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.* Br J Haematol, 2005. **130**(5): p. 768–76.

[94.] Pharmacist, V.; Available from: https://www.nhsgrampian.org/globalassets/services/medicines-management/policies/guide_splenectomy.pdf.

[95.] Goel, R., et al., *Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality.* Blood, 2015. **125**(9): p. 1470–6.

[96.] Otrock, Z.K., C. Liu, and B.J. Grossman, *Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura.* Vox Sang, 2015. **109**(2): p. 168–72.

[97.] Hie, M., et al., *Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2014. **124**(2): p. 204–10.

[98.] Lim, W., S.K. Vesely, and J.N. George, *The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2015. **125**(10): p. 1526–31.

[99.] Peyvandi, F., et al., *ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission.* Haematologica, 2008. **93**(2): p. 232–9.

[100.] Sui, J., et al., *Longitudinal assessments of plasma ADAMTS13 biomarkers predict recurrence of immune thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood Adv, 2019. **3**(24): p. 4177–4186.

[101.] Upreti, H., et al., *Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors.* Blood, 2019. **134**(13): p. 1037–1045.

[102.] Tsai, H.M., *The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura.* Minerva Med, 2007. **98**(6): p. 731–47.

[103.] Han, B., et al., *Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura.* Am J Hematol, 2015. **90**(8): p. 709–14.

[104.] Scully, M., et al., *Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2017. **130**(19): p. 2055–2063.

[105.] Prasannan, N. and M. Scully, *Novel antiplatelet strategies targeting VWF and GPIb.* Platelets, 2021. **32**(1): p. 42–46.

[106.] Ponce, A.T. and K.L. Hong, *A Mini-Review: Clinical Development and Potential of Aptamers for Thrombotic Events Treatment and Monitoring.* Biomedicines, 2019. **7**(3).

[107.] Li, B.X., et al., *In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIbalpha.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 11663.

[108.] Tersteeg, C., et al., *N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2017. **129**(8): p. 1030–1038.

[109.] Patriquin, C.J., et al., *Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.* Br J Haematol, 2016. **173**(5): p. 779–85.

[110.] https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/bortezomib/user_uploads/evidence-review-bortezomib-for-acute-ttp.pdf.

[111.] Weisinger, J., et al., *Efficacy and safety of daratumumab in multiresistant immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.* Br J Haematol, 2024. **205**(5): p. 1951–1958.

[112.] Westwood, J.P., et al., *Complement and cytokine response in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* Br J Haematol, 2014. **164**(6): p. 858–66.

[113.] Turner, N.A. and J. Moake, *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**(3): p. e59372.

[114.] Reti, M., et al., *Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2012. **10**(5): p. 791–8.

[115.] Vigna, E., et al., *Efficacy of eculizumab in severe ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) refractory to standard therapies.* Transfus Apher Sci, 2018. **57**(2): p. 247–249.

[116.] Cugno, M., et al., *Complement activation and renal dysfunction in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2023. **141**(18): p. 2278–2282.

[117.] Bellomo, R., et al., *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**(4): p. R204–12.

[118.] Joseph, A., et al., *Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review.* Toxins (Basel), 2020. **12**(2).

[119.] Rock, G., et al., *Haemolytic uraemic syndrome is an immune-mediated disease: role of anti-CD36 antibodies.* Br J Haematol, 2005. **131**(2): p. 247–52.

[120.] Vaterodt, L., et al., *Short- and Long-Term Renal Outcome of Hemolytic-Uremic Syndrome in Childhood.* Front Pediatr, 2018. **6**: p. 220.

[121.] Kielstein, J.T., et al., *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.* Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(10): p. 3807–15.

[122.] Dato, L., et al., *Bloody diarrhea, STEC infection, and HUS in the molecular microbiology era.* Pediatr Nephrol, 2025.

[123.] Imdad, A., et al., *Interventions for preventing diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2025. **4**(4): p. CD012997.

[124.] Dundas, S., et al., *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**(7): p. 923–31.

[125.] Menne, J., et al., *Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study.* BMJ, 2012. **345**: p. e4565.

[126.] Kemper, M.J., *Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E. coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective.* Pediatr Nephrol, 2012. **27**(2): p. 161–4.

[127.] Loos, S., et al., *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**(6): p. 753–9.

[128.] Umscheid, J.H., et al., *Treatment of Shiga-Toxin Hus with Severe Neurologic Features with Eculizumab.* Case Rep Pediatr, 2021. **2021**: p. 8053246.

[129.] de Zwart, P.L., et al., *Eculizumab in Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome: a systematic review.* Pediatr Nephrol, 2024. **39**(5): p. 1369–1385.

[130.] Spagnol, R., et al., *Eculizumab in severe pediatric STEC-HUS and its impact on neurological prognosis-a systematic review and meta-analysis.* Eur J Pediatr, 2025. **184**(6): p. 331.

[131.] Ives, N., et al., in *Efficacy and safety of eculizumab in children with Shiga-toxin-producing Escherichia coli haemolytic uraemic syndrome: the ECUSTEC RCT*. 2024: Southampton (UK).

[132.] Garnier, A., et al., *Efficacy and Safety of Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga Toxin-Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial.* J Am Soc Nephrol, 2023. **34**(9): p. 1561–1573.

[133.] Scobell, R.R., B.S. Kaplan, and L. Copelovitch, *New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome.* Pediatr Nephrol, 2020. **35**(9): p. 1585–1591.

[134.] Meinel, C., et al., *Streptococcus pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells.* J Infect Dis, 2018. **217**(3): p. 358–370.

[135.] Holle, J., et al., *Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome.* Pediatr Nephrol, 2021. **36**(5): p. 1311–1315.

[136.] Szilagyi, A., et al., *The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(9): p. 2237–45.

[137.] Petras, M.L., et al., *Therapeutic plasma exchange in Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: a case report.* J Clin Apher, 2012. **27**(4): p. 212–4.

[138.] Hopkins, C.K., et al., *A severe case of atypical hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection and T activation treated successfully with plasma exchange.* Transfusion, 2008. **48**(11): p. 2448–52.

[139.] Waters, A.M., et al., *Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience.* J Pediatr, 2007. **151**(2): p. 140–4.

[140.] Michael, M., et al., *Haemolytic uraemic syndrome.* Lancet, 2022. **400**(10364): p. 1722–1740.

[141.] Wang, X.L., et al., *Streptococcal pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome treated by T-antibody-negative plasma exchange in children: Two case reports.* World J Clin Cases, 2021. **9**(27): p. 8164–8170.

[142.] Bitzan, M. and J. Zieg, *Influenza-associated thrombotic microangiopathies.* Pediatr Nephrol, 2018. **33**(11): p. 2009–2025.

[143.] Fakhouri, F., et al., *Haemolytic uraemic syndrome.* Lancet, 2017. **390**(10095): p. 681–696.
[144.] Fremeaux-Bacchi, V., et al., *Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults.* Clin J Am Soc Nephrol, 2013. **8**(4): p. 554–62.
[145.] Huerta, A., et al., *On the relevance of thrombomodulin variants in atypical hemolytic uremic syndrome.* Kidney Int, 2023. **104**(4): p. 851–855.
[146.] Noris, M., et al., *Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype.* Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1844–59.
[147.] Schaefer, F., et al., *Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome.* Kidney Int, 2018. **94**(2): p. 408–418.
[148.] Zuber, J., et al., *Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.* J Am Soc Nephrol, 2019. **30**(12): p. 2449–2463.
[149.] Bu, F., et al., *Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome.* J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(1): p. 55–64.
[150.] Blanc, C., et al., *Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases.* J Immunol, 2015. **194**(11): p. 5129–38.
[151.] Beck, B.B., et al., *Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity.* Pediatr Nephrol, 2017. **32**(5): p. 733–741.
[152.] Komhoff, M., et al., *Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency.* Pediatrics, 2013. **132**(2): p. e540–4.
[153.] Cornec-Le Gall, E., et al., *Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency.* Am J Kidney Dis, 2014. **63**(1): p. 119–23.
[154.] Tadakamalla, A.K., S.K. Talluri, and S. Besur, *Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia.* N Am J Med Sci, 2011. **3**(10): p. 472–4.
[155.] Lemaire, M., et al., *Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome.* Nat Genet, 2013. **45**(5): p. 531–6.
[156.] Azukaitis, K., et al., *The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase epsilon.* J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(10): p. 3066–3075.
[157.] Brocklebank, V., et al., *Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy.* Kidney Int, 2020. **97**(6): p. 1260–1274.
[158.] Sanchez Chinchilla, D., et al., *Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome.* Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(9): p. 1611–9.
[159.] Canpolat, N., et al., *A splice site mutation in the TSEN2 causes a new syndrome with craniofacial and central nervous system malformations, and atypical hemolytic uremic syndrome.* Clin Genet, 2022. **101**(3): p. 346–358.
[160.] Wijnsma, K.L., et al., *Mutations in Genes Encoding Subunits of the RNA Exosome as a Potential Novel Cause of Thrombotic Microangiopathy.* Int J Mol Sci, 2024. **25**(14).
[161.] Challis, R.C., et al., *Thrombotic Microangiopathy in Inverted Formin 2-Mediated Renal Disease.* J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(4): p. 1084–1091.
[162.] Fakhouri, F. and V. Fremeaux-Bacchi, *Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics.* Nat Rev Nephrol, 2021. **17**(8): p. 543–553.
[163.] Szarvas, N., et al., *Genetic analysis and functional characterization of novel mutations in a series of patients with atypical hemolytic uremic syndrome.* Mol Immunol, 2016. **71**: p. 10–22.
[164.] Prohaszka, Z., *A hemolitikus urémiás szindróma és a trombotikus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájuk aktuális kérdései.* Orvosi Hetilap, 2008(147): p. 1251–1261.
[165.] Wijnsma, K.L., et al., *Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use.* Pediatr Nephrol, 2019. **34**(11): p. 2261–2277.
[166.] Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome.* N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2169–81.
[167.] Rock, G., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Canadian Apheresis Study Group.* Transfusion, 1992. **32**(8): p. 710–4.
[168.] Ariceta, G., et al., *The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment.* Kidney Int, 2021. **100**(1): p. 225–237.
[169.] *Eculizumab, alkalmazási előírat*. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_hu.pdf.

[170.] Bouwmeester, R.N., et al., *Early Eculizumab Withdrawal in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Native Kidneys Is Safe and Cost-Effective: Results of the CUREiHUS Study.* Kidney Int Rep, 2023. **8**(1): p. 91–102.
[171.] Germeni, E., et al., *Treatment discontinuation in adults with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a qualitative study of international experts' perspectives with associated cost-consequence analysis.* BMC Nephrol, 2024. **25**(1): p. 411.
[172.] *Bekemv alkalmazási előirat*. 2023; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bekemv-epar-product-information_en.pdf.
[173.] *Ravulizumab alkalmazási előirat*. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_hu.pdf Ravulizumab.
[174.] Syed, Y.Y., *Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome.* Drugs, 2021. **81**(5): p. 587–594.
[175.] Hallstensen, R.F., et al., *Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn.* Immunobiology, 2015. **220**(4): p. 452–9.
[176.] Duineveld, C., et al., *Placental passage of eculizumab and complement blockade in a newborn.* Kidney Int, 2019. **95**(4): p. 996.
[177.] Passot, C., et al., *Feasibility and safety of tailored dosing schedule for eculizumab based on therapeutic drug monitoring: Lessons from a prospective multicentric study.* Br J Clin Pharmacol, 2021. **87**(5): p. 2236–2246.
[178.] Volokhina, E., et al., *Eculizumab Dosing Regimen in Atypical HUS: Possibilities for Individualized Treatment.* Clin Pharmacol Ther, 2017. **102**(4): p. 671–678.
[179.] Walle, J.V., et al., *Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment.* J Nephrol, 2017. **30**(1): p. 127–134.
[180.] Sevinc, M., et al., *Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report.* J Med Case Rep, 2015. **9**: p. 92.
[181.] Ardissino, G., et al., *Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases.* Am J Kidney Dis, 2014. **64**(4): p. 633–7.
[182.] Fakhouri, F., et al., *Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study.* Blood, 2021. **137**(18): p. 2438–2449.
[183.] Laurence, J., *Defining treatment duration in atypical hemolytic uremic syndrome in adults: a clinical and pathological approach.* Clin Adv Hematol Oncol, 2020. **18**(4): p. 221–230.
[184.] Neto, M.E., et al., *Eculizumab interruption in atypical hemolytic uremic syndrome due to shortage: analysis of a Brazilian cohort.* J Nephrol, 2021. **34**(4): p. 1373–1380.
[185.] Brambilla, M., et al., *Haemoglobinuria for the early identification of aHUS relapse: data from the ItalKId-HUS Network*. J Nephrol, 2021.
[186.] Fakhouri, F., et al., *Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation.* Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(1): p. 50–59.
[187.] Klambt, V., et al., *Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis*. Pediatr Nephrol, 2021. **36**(2): p. 463–471.
[188.] Roth, A., et al., *The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood, 2020. **135**(12): p. 912–920.
[189.] Hoy, S.M., *Pegcetacoplan: First Approval.* Drugs, 2021. **81**(12): p. 1423–1430.
[190.] Risitano, A.M., et al., *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.* Lancet Haematol, 2021. **8**(5): p. e344–e354.
[191.] Ferri, M., et al., *Anti-CFH-associated hemolytic uremic syndrome: do we still need plasma exchange?* Pediatr Nephrol, 2024. **39**(11): p. 3263–3269.
[192.] Sinha, A., et al., *Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children.* Kidney Int, 2014. **85**(5): p. 1151–60.
[193.] Puraswani, M., et al., *Clinical and Immunological Profile of Anti-factor H Antibody Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Database.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 1282.
[194.] Diamante Chiodini, B., et al., *Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome.* Pediatrics, 2014. **133**(6): p. e1764–8.
[195.] Pape, L., et al., *Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial.* Pediatr Nephrol, 2009. **24**(5): p. 1061–4.

[196.] Le Quintrec, M., et al., *Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome.* Am J Transplant, 2013. **13**(3): p. 663–75.
[197.] Bresin, E., et al., *Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background.* Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 88–99.
[198.] Sellier-Leclerc, A.L., et al., *Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome.* J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(8): p. 2392–400.
[199.] Zuber, J., et al., *Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation.* Am J Transplant, 2012. **12**(12): p. 3337–54.
[200.] Menne, J., et al., *Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study.* BMC Nephrol, 2019. **20**(1): p. 125.
[201.] Duineveld, C., et al., *Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series.* Am J Kidney Dis, 2017. **70**(6): p. 770–777.
[202.] Zuber, J., et al., *Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation.* Transplant Rev (Orlando), 2013. **27**(4): p. 117–25.
[203.] Portoles, J., et al., *Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study.* Clin Kidney J, 2021. **14**(4): p. 1173–1180.
[204.] Saland, J.M., et al., *Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome.* J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(5): p. 940–9.
[205.] Fakhouri, F., et al., *Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group.* Blood, 2020. **136**(19): p. 2103–2117.
[206.] George, J.N., C.M. Nester, and J.J. McIntosh, *Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 644–8.
[207.] Scully, M., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes.* Blood, 2014. **124**(2): p. 211–9.
[208.] Fakhouri, F., et al., *Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations.* J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(5): p. 859–67.
[209.] Burwick, R.M., et al., *Differentiating Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Postpartum Period.* Hypertension, 2021. **78**(3): p. 760–768.
[210.] Meena, P., et al., *Kidney and pregnancy outcomes in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review and meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2025. **104**(5): p. e41403.
[211.] Satpathy Hemant K, S.C., Donald Frey, *Hellp syndrome.* J Obstet Gynecol India, 2009. **59:1**(January/February 2009): p. 30–40.
[212.] Urra, M., et al., *Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies.* Kidney Int Rep, 2024. **9**(8): p. 2353–2371.
[213.] Fakhouri, F., et al., *Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome.* Blood, 2008. **112**(12): p. 4542–5.
[214.] Vaught, A.J., et al., *Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome.* Exp Hematol, 2016.
[215.] Keiser, S.D., et al., *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**(7): p. 1059–63.
[216.] Erkurt, M.A., et al., *A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange.* Transfus Apher Sci, 2015. **52**(2): p. 194–8.
[217.] Le Clech, A., et al., *Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors.* Kidney Int, 2019. **95**(6): p. 1443–1452.
[218.] Faguer, S., et al., *Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome.* Clin Kidney J, 2013. **6**(5): p. 484–5.
[219.] Al Ustwani, O., et al., *Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review.* J Gastrointest Oncol, 2014. **5**(1): p. E30–3.
[220.] Wright, R.D., et al., *A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy.* BMC Nephrol, 2020. **21**(1): p. 245.
[221.] Kello, N., et al., *Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature.* Semin Arthritis Rheum, 2019. **49**(1): p. 74–83.

[222.] Cavero, T., et al., *Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(3): p. 466–474.
[223.] Duineveld, C. and J.F.M. Wetzels, *Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes.* Kidney Int, 2019. **96**(4): p. 829–833.
[224.] Caravaca-Fontan, F. and M. Praga, *Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes.* Kidney Int, 2019. **96**(4): p. 826–829.
[225.] Mancia, G., et al., *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).* Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159–219.
[226.] El Karoui, K., et al., *Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome.* Haematologica, 2019. **104**(12): p. 2501–2511.
[227.] Cavero, T., et al., *Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome.* Kidney Int, 2019. **96**(4): p. 995–1004.
[228.] Martins, M., et al., *Complement Activation and Thrombotic Microangiopathy Associated With Monoclonal Gammopathy: A National French Case Series.* Am J Kidney Dis, 2022. **80**(3): p. 341–352.
[229.] Ravindran, A., et al., *Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy.* Kidney Int, 2017. **91**(3): p. 691–698.
[230.] Bridoux, F., et al., *Renal manifestations of MGUS.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024. **2024**(1): p. 489–498.
[231.] Chand, D.H., et al., *Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series.* J Pediatr, 2021. **231**: p. 265–268.
[232.] Saltzman, D.J., et al., *Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura after open heart operations.* Ann Thorac Surg, 2010. **89**(1): p. 119–23.

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 referencialistájának elemzése szintén az irodalomkeresés részét képezte.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlásmátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki. [1]
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 bizonyítékháttér alapján történt.
Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklatúra alapján dolgozta ki. [1]
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, 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

Thromboticus microangiopathiák (TMA)

Hasonló tüneteket és laboratóriumi eltéréseket mutató kórképek összefoglaló neve. A pathológiai 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 a vérlemezkék felhasználódnak. Ha a csontvelői termelés nem képes ezzel lépést tartani, thrombocytopenia alakul ki. Ennek mértéke az egyes kórképekben eltérő lehet.
– *Microangiopathiás haemolyticus anaemia*: 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): hemolízissel (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.
– *Kreatininemelkedés*: a vese károsodása esetén a kreatinin szintje emelkedik, ennek mértéke kórképenként változó.
– *Vizeleteltérések*: a vizeletben gyakran fehérje és vörösvérsejt, valamint szabad haemoglobin 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 thromboticus 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 haemolyticus uraemiás szindrómában (HUS) és a HELLP szindrómában látjuk.
– *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, hasnyálmirigy-gyulladás stb.

3. A LEGFONTOSABB KLINIKAI FORMÁK

a. Thromboticus thrombocytopeniás purpura (Moschcowitz syndroma, TTP)

Ritka betegség, főként nőket érint, leggyakrabban fiatal felnőttkorban 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. A VWF egy összetett szerkezetű véralvadási faktor, mely óriásmolekula (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 „thrombocytadugó"-tömítés létrehozása az érfalsérülés 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 (hemolízis), ami vérszegénységben nyilvánulhat meg. A kórképnek szerzett és veleszületett formája egyaránt ismert:

– *A veleszületett forma*: *Upshaw–Schulman-syndomának* 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%-ánál érhető el tartós tünetmentes állapot. A kórkép a későbbiekben visszatérhet (lásd még a 6/a. pont alatt). Nem öröklődik.

b. Haemolyticus uraemiás syndroma (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 *Streptococcus pneumoniae* 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 (hemolízis, 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.

– ***Szekunder(másodlagos) TTP-HUS***
Különböző gyógyszerek, infekciók, daganatok, autoimmun kórképek mellett a TTP-re és a HUS-ra is emlékeztető klinikai tünetek és laboratóriumi 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),
- székletvizsgálat (tenyésztés, verotoxin is),
- képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi/szív ultrahang, koponya CT/MRI),
- 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 plazmaszeparátorral 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 lásd intézményi szintű plazmacsere betegtájékoztató és beleegyezési nyilatkozatban.) A TTP elsődleges kezelését jelenti jelenleg is. Atípusos HUS-ban ma már csak rövid távon (legfeljebb 5–10 nap) indokolt, hosszabb kezelés akkor jön szóba, ha a komplementgátló kezelés nem elérhető vagy a diagnózis nem tisztázott.

b. Plazmatranszfúzió: 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 szteroidot és/vagy rituximabot alkalmaznak. Ez utóbbi indikáción túli alkalmazás. Rituximab terhesség alatt nem adható, alkalmazása után terhesség legalább fél, optimálisan egy évig nem javasolt. Nem veszélytelen szer, akár halálos szövődmény is előfordulhat (lásd rituximab betegtájékoztató).

Ritkábban egyéb szerek (cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolate-mofetil, bortezomib, daratumumab 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 microthrombus 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 hazánkban nem finanszírozott terápia.

e. ***Rekombináns ADAMTS13:*** a rekombináns ADAMTS13 egy mesterségesen előállított fehérje, amely a TTP-ben hiányzó ADAMTS13 enzimaktivitást pótolja. A TTP genetikai formájában gyógyszerként már törzskönyvezték, és folynak a kísérletek a betegség szerzett, autoimmun formájában is. Hazánkban még nem finanszírozott terápia.

f. ***Komplementgátló kezelés (eculizumab, ravulizumab):*** igazolt atípusos HUS-ban (gyermekeknél alapos gyanú esetén is) az elsődlegesen választandó kezelés. Magas 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 influenzae* és pneumococcus ellen is) oltás szükséges, egyes esetekben antibiotikum átmeneti vagy tartós alkalmazása mellett.

g. ***Lépeltávolítás, splenectomia:*** a TTP szerzett, inhibitoros formájában a gyakori visszaesések kivédésére ma már nagyon ritkán használt eljárás. A visszaesés gyakoriságát csökkenti. Előtte a tokos baktériumokkal szemben oltás szükséges.

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

i. ***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.

j. ***Egyéb szupportív terápia:*** a betegek egy része intenzív osztályos kezelésre, parenterális táplálásra, gépi lélegeztetésre, dialízisre is szorul. Fontos az ion háztartás, sav-bázis egyensúly, hipertónia 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%-ánál a későbbiekben visszatér (relapszus). Ennek időpontja szélsőséges határok között változik és előre nem jósolható meg. A relapszust 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: 7 napon belül indított kezelésnél a legjobbak az eredmények, 3 hónapon túli dialízis 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 remisszió elérése után. Ilyenkor nagyon szoros beteg kontroll szükséges (vizelet ellenőrzése tesztcsíkkal 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. ***Szekunder TTP-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 (ritkán plazmacsere) 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 NNGYK 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 [30]

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőttkorig	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)	súlyos sárgaság „burgundi" vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál	ADAMTS13-aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor hiánya *ADAMTS13* kóroki variáció
Terhesség	'Late-onset' USS	magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimeszterben	
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC kóroki variáció
Újszülöttkor – < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon kóroki variáció (DGKE)	hipertónia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE kóroki variáció
< 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

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Serdülőkortól a felnőttkorig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű veseérintettség láz	ADAMTS13-aktivitás < 10% ADAMTS13 inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	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: haemolyticus 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 [2], 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
Kreatininemelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését lásd a 7. táblázatban
Troponin	normális/változó mértékű emelkedés
C-reaktív protein (CRP)	normális/enyhén kóros
Procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
Teljes vizelet	változó mértékű haemoglobinuria, proteinuria, (mikro)hematuria

3. táblázat: A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [2, 16–18, 20, 21, 41–43]

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	Megjegyzés
Terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
Szemészet, fundusvizsgálat	Malignus hipertónia 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 és monoklonális gammopathia irányában (immunelfo, Ig-szintek, 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, antitest, genetika	a terápia megkezdése előtt kell a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni, vagy elküldeni 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
Széklettenyésztés + verotoxin PCR	hasmenés a kórkép jelentkezésekor vagy az azt közvetlenül megelőző 1–2 hétben
Kobalamin-anyagcsere vizsgálata (plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B_{12}-vitamin-szint, genetika)	gyermekeknél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

4. táblázat: A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során kizárandó legfontosabb kórképek [2, 16–18, 21, 41–43]

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-syndroma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopenia)
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 [52] és a FRENCH score [39]

Laborvizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
Thrombocytaszám	< 30 G/L (+1)	< 30 G/L (+1)
Szérumkreatinin-szint	< 176,84 µmol/L (+1)	< 199,83 µmol/L (+1)
Haemolysis jele (a következők közül legalább 1 jelenléte)	(+1)	*

Laborvizsgálat	PLASMIC score	FRENCH score
indirekt bilirubin > 34,2 µmol/L		
reticulocytaszám > 2,5%		
nem detektálható haptoglobin		
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: 5–24% 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 faktort is tartalmazta.*

NA: az MCV-t a French score nem tartalmazza.

6. táblázat: A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [2]

– 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 haemoglobinérték mellett.*

7. táblázat: A HUS-ra jellemző klinikai triád [17, 18, 21, 30, 42, 43]

Konzumpciós thrombocytopenia
Microangiopathiás haemolyticus anaemia
– Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria, és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE-kritériumok szerint [117]: – 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, vagy GFR-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 [20, 43]

– 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 1 x 5 napig,
– hetente 5 x 2 hétig,
– hetente 3 x 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 szükséges.*

10. táblázat: Vesetranszplantáció előtti profilaxis [16, 148]

Rekurrencia rizikója	Profilaxis/terápia módja és hossza
Nagy – HF és funkciónyeréses kóroki variációk: BF, C3 – Kombinált kóroki variációk, kivéve MCP kombinációk – Korábbi graftvesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől – Magas anti-HF antitest titer	Tartós komplementgátló kezelés
Közepes – Izolált IF kóroki variáció – Kombinált MCP kóroki variáció – Ismeretlen funkcionális hatású variáció (VUS)	Komplementgátló kezelés vagy plazmacsere

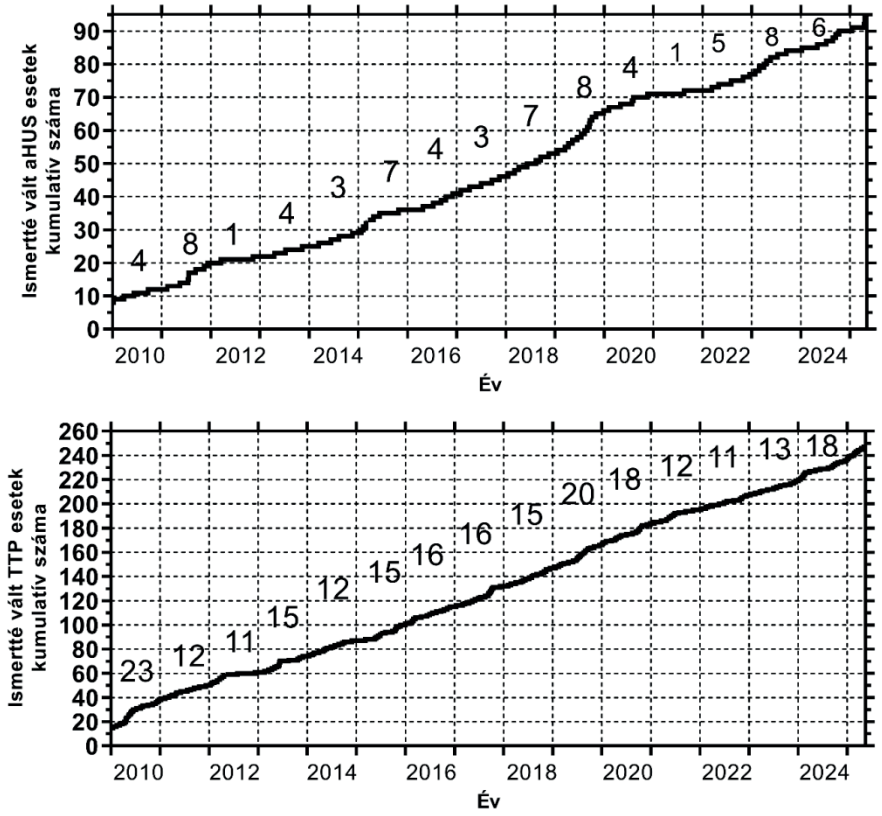
Rekurrencia rizikója	Profilaxis/terápia módja és hossza
Alacsony – DGKE kóroki variáció – Izolált MCP kóroki variáció – Nincs kimutatható kóroki variáció – Alacsony anti-HF antitest titer	Nem szükséges prophylaxis

11. táblázat: Alapbetegségek, állapotok és kezelések, amelyek során szekunder thromboticus microangiopathiák kialakulását írták le [2, 15–18, 41–43, 231, 232]

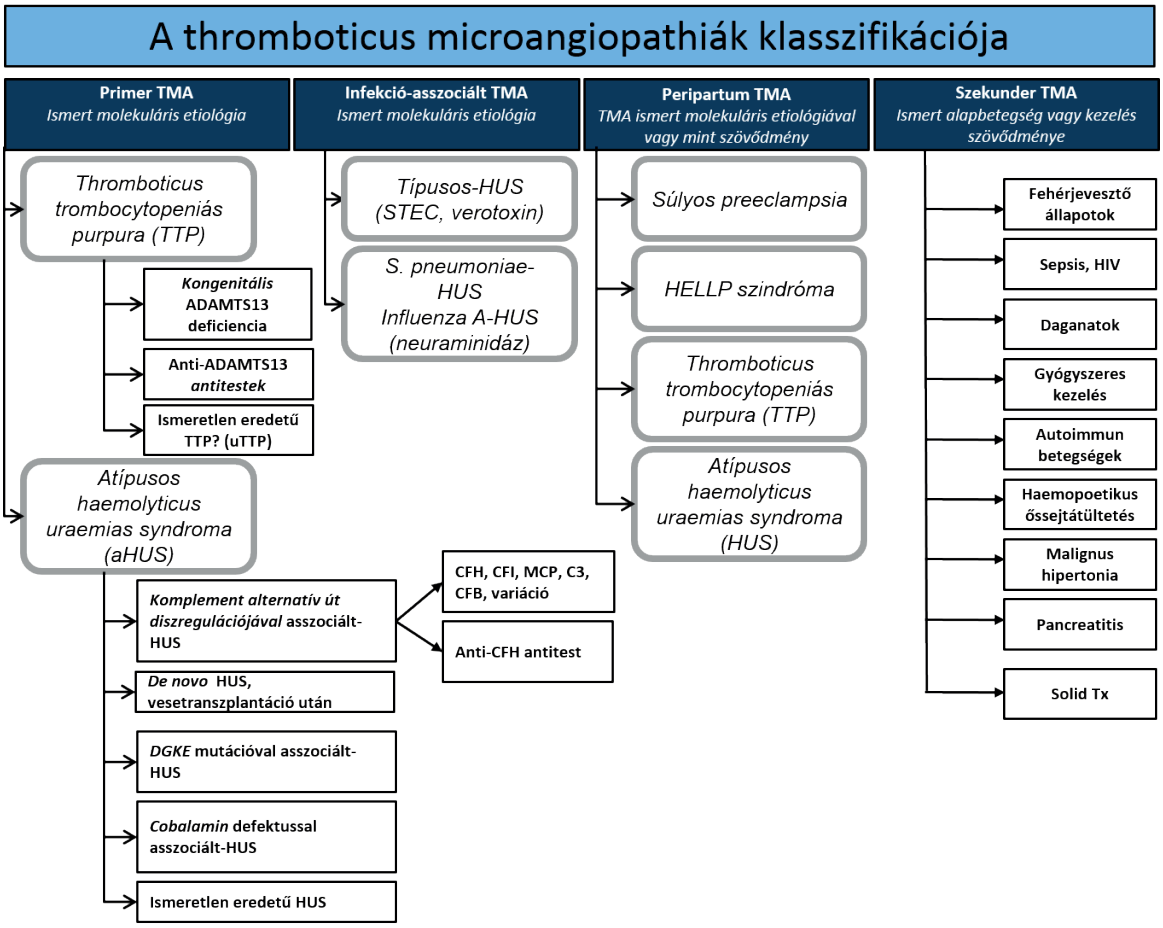
– Gyógyszeres kezelések:
– Kinin
– Tienopiridinek: tiklopidin, klopidogrel
– Kalcineurin inhbitorok: ciklosporin, takrolimusz
– mTOR-gátlók: szirolimus, everolimusz
– Kemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.
– Angiogenezis gátlók: bevacizumab
– Tirozin-kináz gátlók: szunitinib
– Egyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon, stb.
– Malignus hipertónia (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 szindróma
– 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

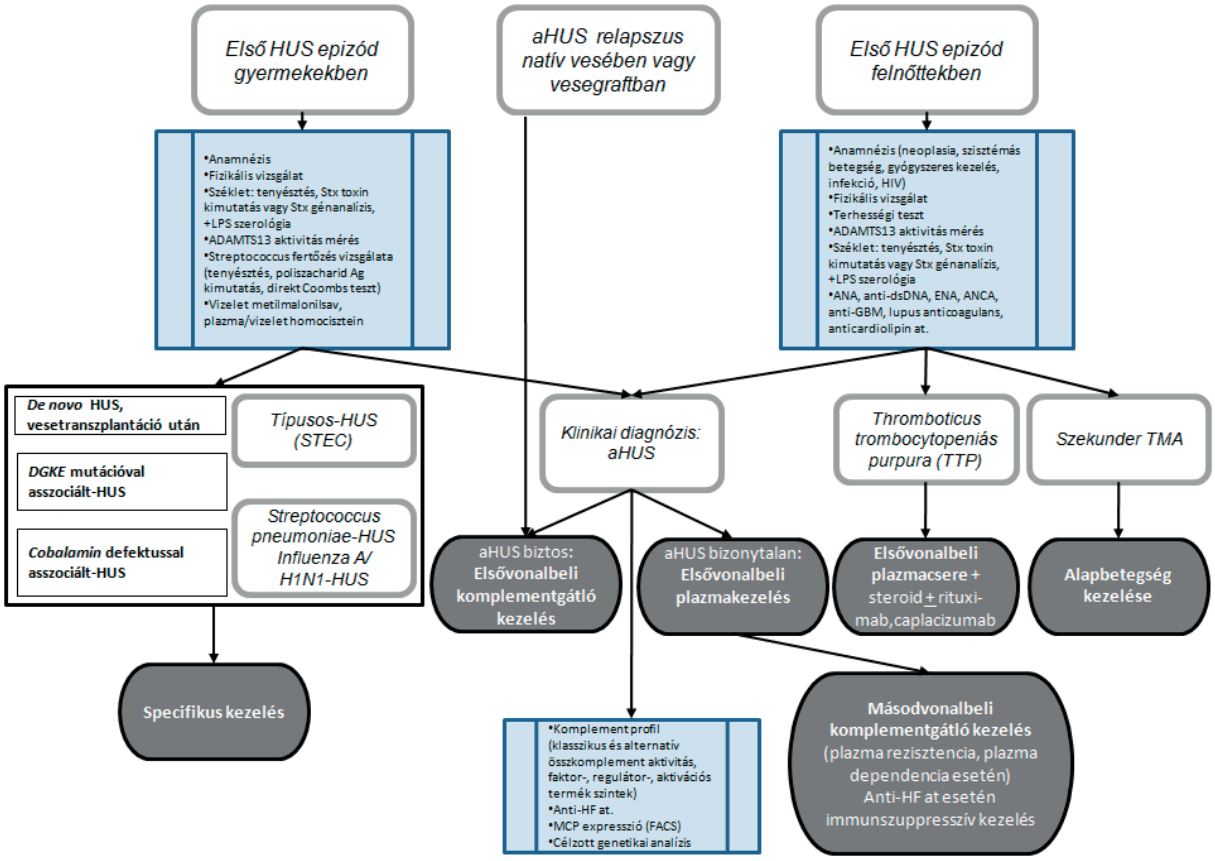
1. ábra: A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában diagnosztizált aHUS- és TTP-betegek számának alakulása éves bontásban. A görbe a kumulatív esetszámok, a görbe fölé írt számok az adott évben diagnosztizált esetek számát mutatják.



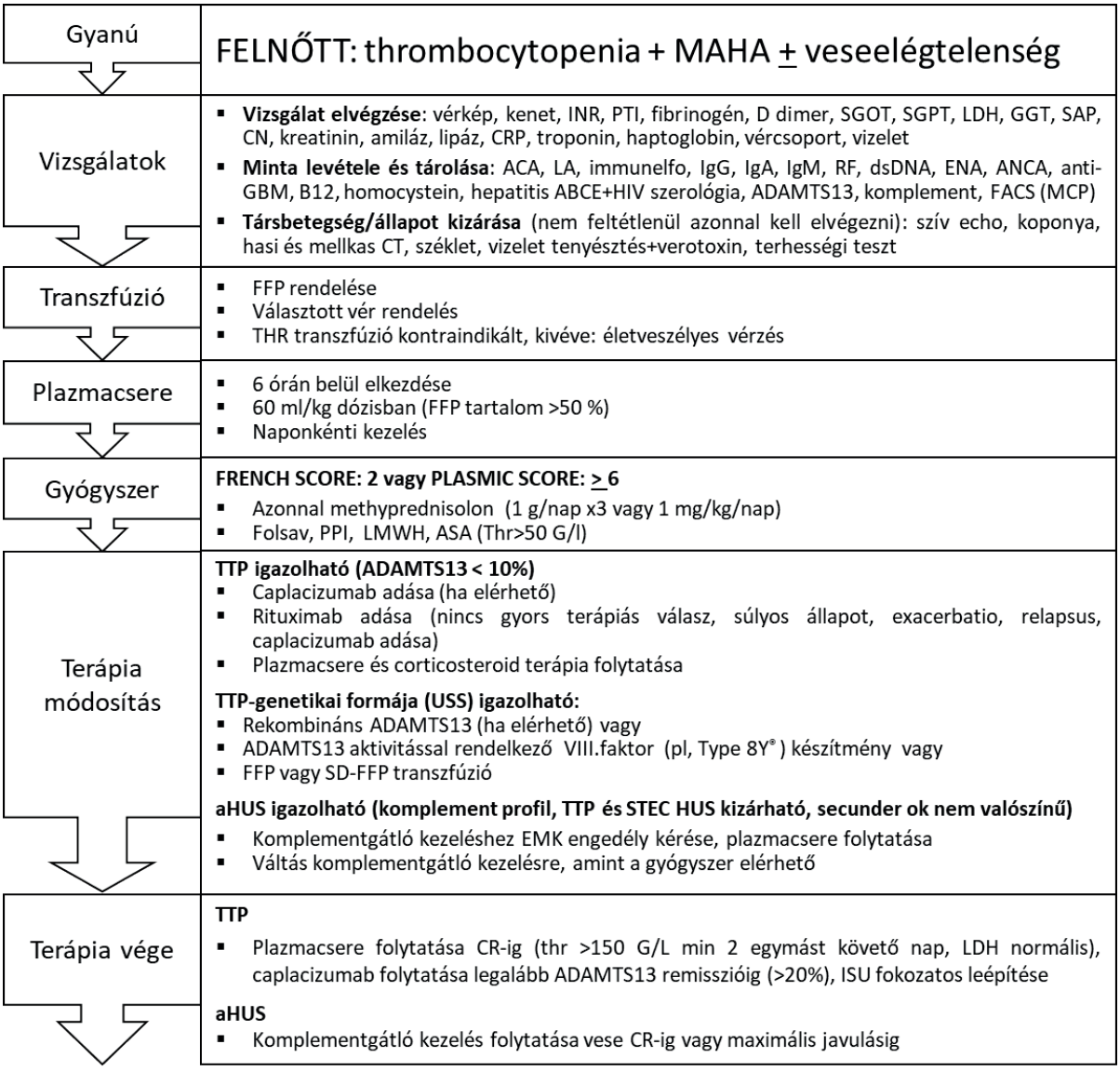
2. ábra: A thromboticus microangiopathiák felosztása [16]



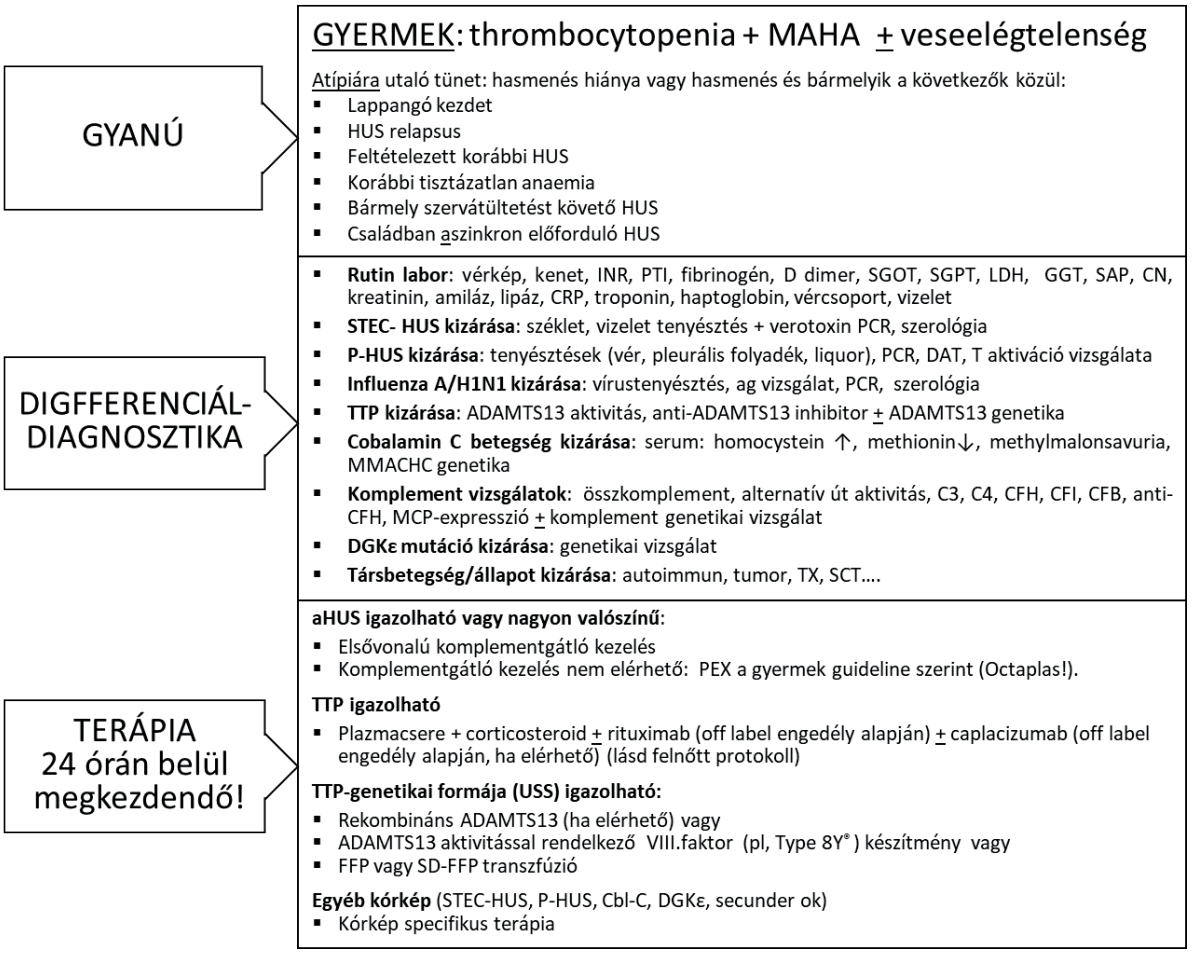
3. ábra: A HUS diagnosztikus algoritmusa és a lehetséges terápiás módozatok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [19]-es számú referencia alapján, módosításokkal.



4. ábra: Javasolt ellátási algoritmus felnőtt betegek esetében [saját szerkesztés]



5. ábra: Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében [saját szerkesztés]



1.5. Egyéb dokumentumok

1. TMA-gyanú esetén alkalmazandó konzultációs lap.

Konzultációs lap TMA gyanúja esetén

Beteg neve	
Születési dátum	
TAJ	
Nem	

Referáló orvos	
Intézet	
E-mail / Telefon	
Konzultáció dátuma	

1. A TMA (trombotikus mikroangiopátia) klinikai diagnózisának felállítása	
Trombocitopénia	**igen** / nem
▪ Trombocitaszám* (legalacsonyabb):	G/L
MAHA (mikroangiopátiás hemolitikus anémia)	**igen** / nem
▪ Hemoglobin* (legalacsonyabb):	g/L
▪ LDH* (legmagasabb):	IU/L
▪ Haptoglobin* (legalacsonyabb):	g/L
▪ Fragmentocytosis*	igen / nem
▪ Coombs-teszt negatív	igen / nem
▪ Retikulocitaszám normál / emelkedett	igen / nem
Koagulopátia	igen / **nem**
▪ PI / aPTI jelentősen megnyúlt	igen / nem
▪ Fibrinogénszint alacsony	igen / nem
Veseérintettség	igen / nem
▪ Kreatinin* (legmagasabb):	umol/L
▪ eGFR (legalacsonyabb):	mL/perc
▪ Oliguria / Anuria	(< aláhúzni)
▪ Proteinuria / Hematuria	(< aláhúzni)
▪ Oedema / Hypertonia	(< aláhúzni)
Neurológiai érintettség	igen / nem
▪ Fejfájás / Zavartság / Aphasia / Paresis / Convulsio / Coma	(< aláhúzni)

Ha **trombocitopénia** és **MAHA** igazolható **koagulopátia nélkül**, a **TMA klinikai diagnózisa felállítható**.

TMA gyanúja esetén felnőtt beteget plazmaferezis végzésére alkalmas **hematológiai centrumnak referálni** kell.

Kezelés előtt mintát kell venni, és a Semmelweis Egyetem BHK Kutatólaboratóriumába (1088 Bp, Szentkirályi u. 46, A épület, 1. emelet) kell küldeni további vizsgálatok céljából (https://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/minta-kuldes/), **előzetes egyeztetés** alapján.

Súlyos veseérintettség és **TMA** együttes fennállása hemolitikus urémiás szindrómára (**HUS**) utal.

HUS esetén a beteget dialízis végzésére képes, hematológiai, nefrológiai és intenzív osztályos háttérrel rendelkező **nefrológiai vagy TMA kezelésében jártas hematológiai központnak referálni** kell.

TMA gyanúja esetén a **konzultációt megelőzően** a következő **kérdéseket** kell **megválaszolni** a diagnózis felállításához.

2. Primer TMA-formák gyanúja	
ST-HUS (shiga-toxin mediált HUS)	igen / nem
▪ Hasmenés a HUS kezdete előtt	igen / nem
▪ Shiga-toxin-termelő kórokozó igazolható	igen / nem
▪ Shiga-toxin kimutatható	igen / nem
P-HUS (pneumococcus-HUS)	igen / nem
▪ Súlyos purulens fertőzés a HUS kezdete előtt (pl. pneumonia, empyema, meningitis)	igen / nem
▪ S. pneumoniae igazolható	igen / nem
TTP (trombotikus trombocitopéniás purpura)	igen / nem
▪ Trombocitaszám 30 G/L alatt	igen / nem
▪ Kreatinin 200 umol/L alatt	igen / nem
▪ ADAMTS13-aktivitás 10% alatt	igen / nem
▪ ADAMTS13-inhibitor igazolható	igen / nem

3. Szekunder TMA-formák gyanúja	
Hypertonia-asszociált	igen / nem
▪ Kezelt hypertonia az anamnesisben	igen / nem
▪ Súlyos hypertonia jelenleg	igen / nem
▪ Hypertonia kezelése ellenére a TMA nem szűnik	igen / nem
Súlyos fertőzéshez asszociált	igen / nem
▪ Szepszis	igen / nem
▪ Endocarditis	igen / nem
▪ Emelkedett CRP/PCT	igen / nem
Vírusfertőzéshez asszociált	igen / nem
▪ HIV / Hepatitis A/B/C/E / CMV/ EBV / egyéb fertőzés igazolható	(< aláhúzni)
Malignus betegséggez asszociált	igen / nem
▪ Ismert malignus tumor	igen / nem
▪ Malignitás gyanúja	igen / nem
Transzplantációhoz asszociált	igen / nem
▪ Szolid szerv Tx	igen / nem
▪ Allogén hemopoetikus őssejt-Tx	igen / nem
▪ GVHD	igen / nem
Autoimmun-asszociált	igen / nem
▪ SSc renális krízis	igen / nem
▪ Antifoszfolipid-szindróma	igen / nem
▪ Egyéb autoimmun betegség:	.....

3. Szekunder TMA-formák gyanúja (folytatás)	
Gyógyszer-asszociált	igen / nem (< aláhúzni)
▪ Kinin-származékok	
▪ Ticlopidin / Clopidogrel	
▪ Calcineurin-gátlók (cyclosporin, tacrolimus)	
▪ mTOR- gátlók (sirolimus, everolimus)	
▪ Kemoterápiás szerek (cisplatin, bleomicin, gemcitabin)	
▪ Angiogenezis-gátlók (bevacizumab)	
▪ Tirozinkináz-gátlók (sunitinib)	
▪ Proteaszóma-gátló (carfilzomib)	
▪ Interferon	
B12-hiány-asszociált	igen / nem
▪ Igazolt B12- / Kobalamin C-hiány	igen / nem
▪ Macrocytaer anémia	igen / nem
▪ Retikulocitaszám nem emelkedett	igen / nem
Egyéb okok	igen / nem
▪ Jelentős trauma	igen / nem
▪ Nagyobb műtét	igen / nem
▪ ECMO	igen / nem
▪ Pancreatitis	igen / nem
▪ Egyéb:	.....

4. Atípia jelei	
Atípusos HUS gyanújelei	igen / nem
▪ Korábbi TMA epizód	igen / nem
▪ Ismeretlen eredetű anémia / trombocitopénia / vesebetegség az anamnézisben	(< aláhúzni)
▪ Vesegraftban kialakuló HUS	igen / nem
▪ Korábbi TMA a családtagokban	igen / nem

5. TMA terhességben	
Terhesség	igen / nem
▪ TMA az anamnesisben	igen / nem
▪ TMA szülés kezdete előtt	igen / nem
▪ Gesztációs hét TMA kezdetekor	.....
HELLP-szindróma gyanúja	igen / nem
▪ Emelkedett májenzimek	igen / nem
▪ Szülést követően spontán javulás	igen / nem
Nőgyógyászati szövődmény gyanúja	igen / nem
▪ Szülést követően emelkedő gyulladásos markerek	igen / nem

6. Terápia és terápiás válasz	
Alkalmazott terápia	(kezdet, tartam, dózis)
Hematológiai válasz	igen / nem
▪ Trombocitaszám normalizálódott	igen / nem
▪ Hemolízis megszűnt	igen / nem
Renális válasz	igen / nem
▪ Vesefunkció javult	igen / nem

7. Konzultációk, döntések
Korábbi konzultációk (konzulens, dátum, javaslat)

8. Megjegyzések

Kitöltési útmutató

A kérdőíven TMA gyanúja esetén a diagnózis felállítását és a konzultációt segítő legfontosabb kérdéseket gyűjtöttük össze.

A **fő (aláhúzott) kérdések megválaszolása elengedhetetlen** a **helyes diagnózis felállításához**.

Az ezek alatt felsorolt al-kérdések többnyire csak ezek eldöntéséhez nyújtanak támpontokat, ezeket feltétlenül nem szükséges egyenként megválaszolni, ha a válasz nemleges, vagy nem releváns. A **pozitív (igen) válaszokat** azonban mindenképpen **kérjük jelölni**.

Emellett a **csillaggal jelölt** információk önmagukban is **fontos** diagnosztikus értékkel bírnak, ezek feltüntetése szintén szükséges, ha az adatok rendelkezésre állnak.