

# ORVOSI HETILAP

158. évfolyam, Szupplementum 2 – 2017



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság  
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

## Egészségügyi szakmai irányelv – A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002019
<b>Megjelenés dátuma:</b>	2017. január 24.
<b>Érvényesség időtartama:</b>	2017. február 1.–2019. december 31.
<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
<b>Megjelenés helye</b>	
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aeck.hu">https://kollegium.aeck.hu</a>



# Tartalomjegyzék

I. AZ IRÁNYELVFEJLESZTÉS BEN RÉSZT VEVŐK	4
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak	5
2. Rövidítések	5
3. Bizonyítékok szintje	5
4. Ajánlások rangsorolása	5
V. BEVEZETÉS	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	6
2. Felhasználói célcsoport	6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	6
VII. AJÁNLTÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	8
1. Bevezetés	8
2. Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy Moschcowitz-Syndroma	9
3. Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS)	17
4. TTP és atípusos HUS a terhesség alatt	26
5. Szekunder TTP-HUS kórfarmák	27
VIII. JAVASLTATOK AZ AJÁNLTÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	31
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	31
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	32
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok	32
VIII. AZ IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	32
IX. IRODALOM	32
X. A FEJLESZTÉS MÓDSZERE	36
1. A fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	36
2. Az irodalomkeresés, szelekció	36
3. A felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	37
4. Az ajánlások kialakításának módszere	37
5. A véleményezés módszere	37
6. A független szakértői véleményezés módszere	37
XI. MELLÉKLET	38
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	38
2. Alexion – aHUS beteg, ill. szülői információs füzet	42

## I. AZ IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

### 1. Transzfuziológia és hematológia

**Dr. Réti Marienn**, belgyógyász, hematológus, transzfuziológus szakorvos, a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság elnökségi tagja, a Magyar Aferezis Társaság főtitkára, a Szakmai Kollégium Transzfuziológia és Hematológia Tagozat Tanácsának elnöke (2011–2015), társszerző

### 2. Nefrológia és dialízis

**Prof. Dr. Reusz György**, csecsemő- és gyermekgyógyász, nephrológus, a Magyar Nephrológiai Társaság elnöke, a Szakmai Kollégium Nephrológiai és Dialízis Tagozatának tagja, Tanácsának elnöke, társszerző

### 3. Klinikai immunológia és allergológia

**Prof. Dr. Prohászka Zoltán**, orvosi laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, a Magyar Immunológiai Társaság elnöke, a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság tagja, a Szakmai Kollégium Klinikai Immunológia és Allergológia Tagozatának tagja (2013–2015), Tanácsának elnöke (2015), társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

### 1. Transzfuziológia és hematológia

**Prof. Dr. Vályi-Nagy István**, belgyógyász, klinikai immunológus-allergológus, hematológus, onkológus, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet főigazgatója, egyetemi magántanár, tagozatvezető, véleményező

### 2. Nefrológia és dialízis

**Prof. Dr. Wittmann István**, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum klinikaigazgatója, egyetemi tanár, tagozatvezető, véleményező

### 3. Klinikai immunológia és allergológia

**Prof. Dr. Nékám Kristóf**, klinikai immunológus és allergológus, Budai Irgalmasrendi Kórház, Immunológiai és Allergológiai Szakrendelő, egyetemi tanár, tagozatvezető, véleményező

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

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

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői  
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Független szakértő(k):

## 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 sajátosságainak 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 mikroangiopátiákban (thromboticus thrombocytopeniás purpura, haemolyticus uraemiás szindróma) szenvedő betegek ellátása

Ellátási folyamat  
szakasza(i):

diagnosztika, terápia, rizikóbecslés, gondozás

Érintett ellátottak  
köre:

minden thromboticus thrombocytopeniás purpurában és haemolyticus uraemiás szindrómában szenvedő beteg

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0102 hematológia  
0105 nefrológia

Egyéb specifikáció: Nincs

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**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 intravasculáris makromolekulák (nem dialyzálható) eltávolítása és esetenként valamilyen hiányzó plazmakomponens (pl. ADAMTS13 enzim, komplementregulátor fehérjék, stb.) nagy volumenű pótlása.

**Plazmatranszfúzió:** friss fagyasztott plazma beadása transzfúziós szereléken keresztül.

### 2. Rövidítések

**AKI:** akut vesekárosodás (acute kidney injury)

**ADAMTS13:** A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type I motif, member 13

**aHUS:** atípusos HUS

**APA:** anti-foszfolipid antitest

**BF:** komplement B faktor

**DGKE:** diacilglicerol kináz epszilon

**FFP:** friss fagyasztott plazma

**HELLP:** hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

**HF:** komplement H faktor

**HUS:** haemolytic uraemic syndrome

**IF:** komplement I faktor

**LPS:** lipopolysaccharid

**MAHA:** Mikroangiopátiás hemolitikus anémia

**MCP:** membránkofaktor protein (CD46)

**MMACHC:** methylmalonilaciduria és homocysteinuria

**PCR:** polimeráz lánreakció

**PEX:** plasma exchange (plazmacsere)

**SLE:** szisztémás lupus erythematosus

**SP-HUS:** streptococcus pneumoniae – asszociált HUS

**SSC:** szisztémás sclerososis

**TTP:** thromboticus thrombocytopeniás purpura

**ULVWF:** ultranagy VWF

**VTEC/STEC:** Verotoxin/ Shiga-toxinproducing Escherichia coli

**VWF:** von Willebrand-faktor

### 3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nómenklátúra alapján dolgozta ki [<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>].

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, esetbemutásokon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul. Nagyon valószínű, hogy 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 nómenklátúra alapján dolgozta ki [<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>].

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 kapcsolatban. 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 [10] besorolási rendszerét vette át és az egyéb adaptált irányelvből származó ajánlásokat is ennek alapján sorolták be. Amennyiben az adaptált irányelvek egy-egy ajánlásra eltérő fokozatot állapítanak meg, a fejlesztőcsoport az alacsonyabb fokozatú ajánlásbesorolást alkalmazza.

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A thromboticus microangiopathiák pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményt hoztak. A háttérben zajló molekuláris mechanizmusok keresése rutinyakorlattá 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 szindróma. Közös bennük a microvascularis thrombocytáaggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.

A hazai egészségügyi ellátásban a korszerű, költséghatékony módszerek többsége rendelkezésre áll. 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 betegségi körben 2010-ben írt utolsó irányelv megjelenése óta számos, lényeges változás állt be a betegségcsoporttal kapcsolatban, így indokolttá vált egy teljesen új irányelv megírása.

### 2. Felhasználói célcsoport

Felhasználói célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosainak napi gyakorlatához igyekeznek az 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 hozzátartozóinak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

### 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

**Az egészségügyi szakmai irányelv előzménye:**

*Dr. Lehoczky Dezső (szerk.): Hematológiai betegségek korszerű kezelése. A Magyar Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság kezelési irányelvei.* (Utolsó kiadás: Zafir Press-Mona-Lib Bt.-2011): Dr. Réti Marienn, Dr. Udvardy Miklós: A thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás szindróma (HUS) kezelése.

Jelen fejlesztés a fenti 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):** 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 [10]

#### Megjelenés adatai:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x/pdf>

**Elérhetőség:** British Journal of Haematology, 2012, 158(3), 323–335.

**Szerző(k):** Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL.

**Tudományos szervezet:** American Society for Apheresis (ASFA)

**Cím:** Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research [19]

#### Megjelenés adatai:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21302/pdf>

**Elérhetőség:** Journal of Clinical Apheresis, 2014, 29(3), 148–167.

**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 [1]

**Megjelenés adatai:**

<http://www.ouhsc.edu/platelets/documents/C-tmaarticle.pdf>

**Elérhetőség:** *Pediatr Nephrol.*, 2016 Jan; 31(1), 15–39.

**Szerző(k):** Salvadori M, Bertoni E

**Tudományos szervezet:**

–

**Cím:** Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations [15]

**Megjelenés adatai:**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832913/pdf/WJN-2-56.pdf>

**Elérhetőség:** *World J Nephrol.*, 2013 Aug 6; 2(3), 56–76.

**Szerző(k):** Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S.

**Tudományos szervezet:**

**Cím:** An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document [12]

**Megjelenés adatai:**

<http://digital.csic.es/bitstream/10261/80425/1/P1-E547-S3861-A11781-EN.pdf>

**Elérhetőség:** *Nefrologia*, 2013, 33(1), 27–45.

**Szerző(k):** Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. French Study Group for aHUS/C3G

**Tudományos szervezet:**

French Study Group for aHUS/C3G

**Cím:** Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies [83]

**Megjelenés adatai:**

<http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/pdf/nrneph.2012.214.pdf>

**Elérhetőség:** *Nat Rev Nephrol.*, 2012 Nov; 8(11), 643–657.

**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 [13]

**Megjelenés adatai:**

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0964-1>

**Elérhetőség:** *Pediatr. Nephrol.*, 2009, 24, 687–696.

**Szerző(k):** Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society

**Tudományos szervezet:**

Working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society

**Cím:** Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom [14]

**Megjelenés adatai:**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x/epdf>

**Elérhetőség:** *British Journal of Haematology*, 2010, 148(1), 37–47.

**Szerző(k):** Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM

**Tudományos szervezet:**

–

**Cím:** An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome [84]

**Megjelenés adatai:**

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-014-2817-4>

**Elérhetőség:** *Pediatr Nephrol.*, 2014 Oct; 29(10), 1967–1978.

**Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel**  
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

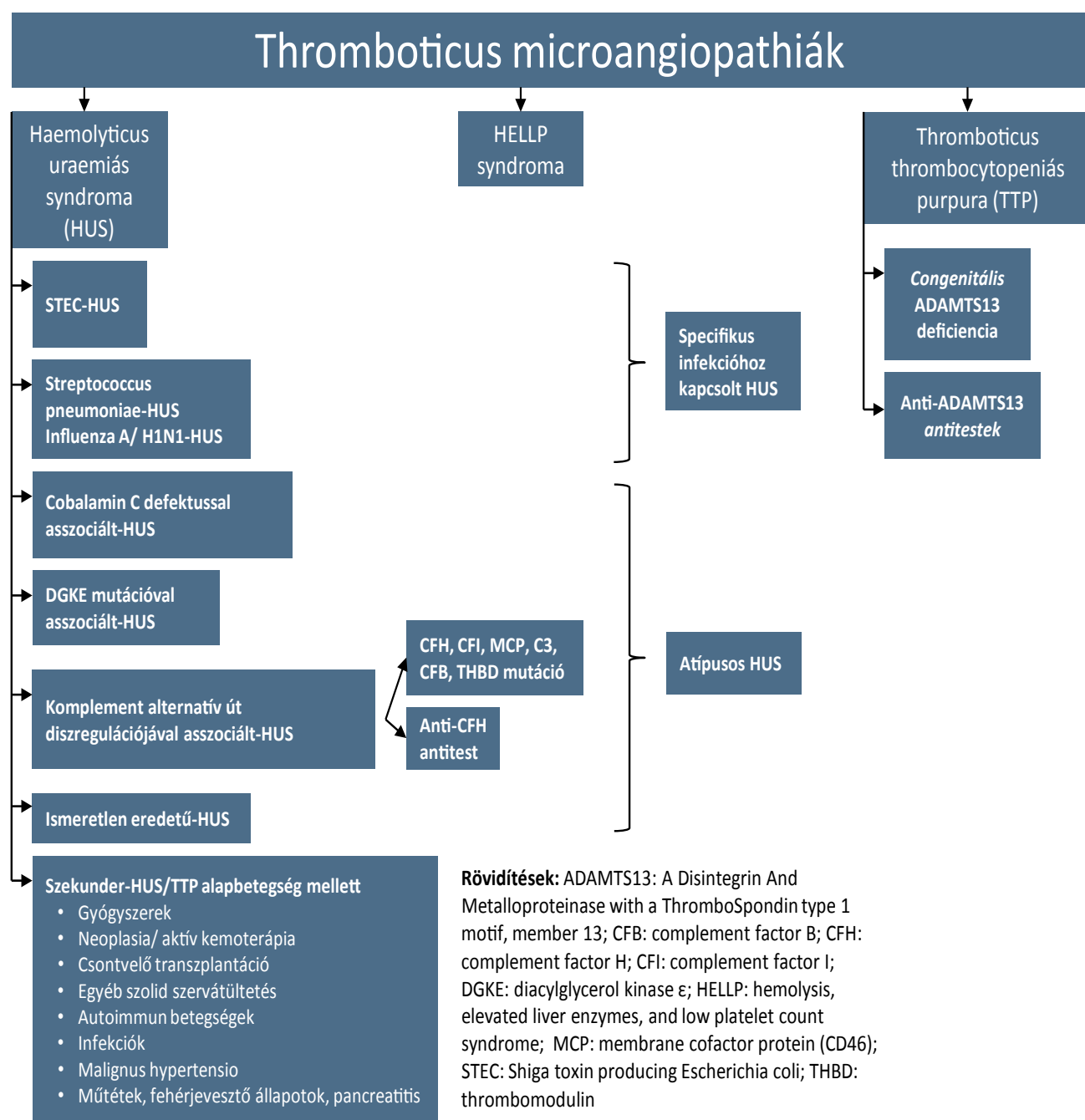
## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### 1. 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 microvascularis thrombocytáaggregáció, lényegesen eltérő azonban ennek lokalizációja, kiterjedtsége és ennek megfelelően a klinikum.

A thromboticus microangiopathiák felosztását az 1. ábra szemlélteti. Típusos életkor szerinti megjelenésük a 1. táblázatban látható.



1. ábra | A thromboticus microangiopathiák felosztása [1]



## 1. táblázat | TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [2]

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőtt korig  Terhesség	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)  'Late-onset' USS	súlyos sárgaság „burgundi” vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimeszterben	ADAMTS13-aktivitás <10 % ADAMTS13-inhibitor hiánya ADAMTS13-génmutáció
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionemia, methylmalonilaciduria, MMACHC-mutáció
Újszülöttkor - < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon-mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE-génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív S. pneumoniae infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (empyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régebben D+HUS)	(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 felnőtt korig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű veseérintettség láz	ADAMTS13-aktivitás <10 % ADAMTS13-inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	Komplementmediált aHUS	hematológiai tünetek akut vesekárosodás tünetei atípiára utaló tünetek (7. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplementgenetikai vizsgálat

HUS: haemolytikus uraemiás szindróma; 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: lipopolysaccharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

## 2. Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy Moschcowitz-szindróma

### 2.1. Incidencia

Korábban 1/1 millióra becsülték [3], mely az utóbbi évtizedekben többszörösére emelkedett [4]. 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.

### 2.2. 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 pentád azonban csak az esetek 40%-ában, az első 3 tünet (*triád*) mintegy 70–80%-ában mutatható ki. *A diagnózis kimondásához elegendő a más okkal nem magyarázható thrombocytopenia, fragmentocytás haemolyticus anemia (diád) igazolása.* A patológiai történések alapját a kiserekben zajló, kontrollálatlan thrombocytá-aggregáció, disszeminált microthrombus (thrombocytát és von Willebrand-faktort tartalmaznak) képződés adja. Mortalitása jelenleg kb. 5–20%, mely a 70-es évek előtt meghaladta a 90%-ot. Szerzett idiopathiás, congenitális/familiáris, valamint másodlagos formái ismertek. A klinikai lefolyás lehet egyepizódos 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.

### 2.3. Pathomechanizmus

Az ADAMTS13 (a distintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) metalloproteáz enzim aktivitásának jelentős csökkenését észlelték a betegek zöménél [5, 6].

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, ún. ultranagy VWF (ULVWF) multimerek kerülnek a keringésbe. Ezek adhesivitása a normális multimerekénél jóval nagyobb; nyíróerő hatására a trombocyták direkt aggregációját indítják el a kiserekben. Az enzimaktivitás csökkenését inhibitoroként viselkedő IgG izotípusú autoantitest vagy az enzimműködés genetikusan meghatározott hibája egyaránt okozhatja. Más esetekben az enzim relatív – konzumpció révén bekövetkező – hiányáról lehet szó. TTP-re a 10% alatti, elégtelen enzimaktivitás jellemző; enyhébb csökkenés számos kórképben kimutatható. Ritkán, a TTP egyes eseteiben semmilyen ADAMTS13-eltérést nem lehet kimutatni, ennek a formának a pathomechanizmusa még nem tisztázott. A feltételezett egyéb mechanizmusok közül megemlítendő az anti-CD36-autoantitest, mely több munkacsoport szerint [7] a betegek 70–80%-ban kimutatható. Pontos jelentősége még ma sem tisztázott.

Az ADAMTS13 enzimet döntően a máj termeli; génje a 9-es kromoszómán helyezkedik el, a q34-es locusban. Az enzim *in vitro* felezési ideje kb. 1 hét, *in vivo* mindössze 2–4 nap. Ugyanakkor genetikai enzimhiányban, az enzim pótlása FFP-transzfúzióval jóval hosszabb, 3–4 hetes tünetmentes állapotot eredményez. Az ellentmondás hátterében az enzim endothelhez kötődését feltételezik, ez mintegy reservoirként szolgálna. Előzetes adatok szerint, ebben talán a CD36-receptornak [8] lenne szerepe. Fontos megjegyezni, hogy az ADAMTS13-enzim-aktivitás hiánya önmagában nem okoz TTP-t, csak a betegség kialakulásának kockázatát növeli. A folyamat elindításához diffúz endothelaktiváció vagy egyéb indítómechanizmus is szükséges. A leggyakoribb klinikai „triggererek” a (légúti, húgyúti, gastrointestinális) fertőzések, a terhesség és a műtétek.

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

### 2.4. 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 trombocytaszám ellenére semmilyen vérzéses tünet sem észlelhető.
- Az intravasculáris hemolysis tünetei: icterus nincs vagy csak enyhe, a vizelet burgundi barna. Ehhez a változó mértékű anémia tünetei társulhatnak. A kórkép ritkán indulhat ITP-hez hasonlóan, ilyenkor az anaemia és esetleg a fragmentocytosis is csak napokkal később jelenik meg.

#### Neurológiai tünetek

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

#### Gastrointestinalis 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 nekrozist utánozhat. A francia munkacsoport adatai alapján az ADAMTS13 deficiens betegek döntő többségének az induló kreatinin értéke <200 mikromol/L [9]. Az akut vesekárosodás (AKI) pontos megítélését ld. a 6. táblázatban, az AKI mértékére és dinamikájára a kreatininemelkedés, illetve a diuresis alakulása adhat támpontot. Ritka az AKI 3. stádium (failure) bekövetkezése.

#### Cardiovascularis tünetek

Szívelégtelenség, ritmuszavar, akut myocardialis infarctus, hypertonia bár nem gyakoriak, előfordulhatnak.

#### Láz

A pentád része, nem fertőzőes 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 tüneteizény megjelenés, ITP-re, Evans-szindrómára (ITP és autoimmun hemolitikus anémia) emlékeztető klinikai kép lehet félrevezető. Ischaemiás tünetek (stroke, myocardialis infarctus, „akut has” stb.) nemcsak megelőzhetik a jellegzetes hematológiai eltéréseket, de uralhatják is a klinikai képet.

### 2.5. Diagnózis

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

#### Ajánlás 1

A kezelés elindításához szükséges klinikai diagnózishoz az anamnesisen, a klinikai tüneteken, a fizikális vizsgálaton és a 2. táblázatban feltüntetett rutin laborvizsgálatok eredményein kell alapulnia (1A) [10].

#### Ajánlás 2

A kóreredetet tisztázandó, a 3. táblázatban felsorolt vizsgálatokhoz a vérmintákat az 1. plazmacsere vagy plazmatranszfúzió előtt kell levenni (ld. <http://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/122-29608/>) és szükség esetén megfelelő körülmények között tárolni, a laboratóriumba küldeni vagy – a beteg áthelyezése esetén – a beteggel együtt továbbküldeni (1B) [10].

#### Ajánlás 3

Minden, klinikailag TTP-nek tartott esetben el kell végezni – legalább az első plazmacsere/plazmatranszfúzió előtti vérmintából – az ADAMTS13 aktivitás és inhibitor meghatározást (1B) [10].

**2. táblázat** | A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [10]

A diagnózishoz szükséges	Jellemző érték
direkt Coombs-teszt	negatív
teljes vérkép	thrombocytopenia (TTP << 50 G/l; HUS < 150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis ± magvas vörösvérsejtek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
se-haptoglobin	alacsony/mérhetően alacsony
se-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
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 ld. a 6. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
CRP	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (micro)haematuria

### 2.6. Klinikai kórformák

#### 2.6.1. Congenitális/familiáris

*TTP-Upsaw–Schulman-syndroma (USS)* [17]

Háttérben az ADAMTS13 enzim homozygota vagy dupla heterozygota génmutációja áll (eddig kb. 130 mutációt írtak le); az öröklésmenten autoszóm recesszív. Korábban nagyon ritkának vélték ezt a kórformát, azonban újabb francia adatok alapján, halmozott előfordulását észlelték a terhesség során [18].

#### Ajánlás 4

Újszülöttkorban jelentkező, súlyos sárgaság esetén USS-re is gondolni kell. Előfordul, hogy a klinikai megjelenés gyermek-, vagy akár felnőttkorra toódik (1A) [10].

#### Ajánlás 5

Gyermek- vagy felnőttkorban jelentkező, tisztázatlan eredetű thrombocytopenia esetén USS-re is gondolni kell (1B) [10].

**3. táblázat** | A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) differenciáldiagnózisához és a célzott terápia kiválasztásához szükséges vizsgálatok [1, 10–16]

A differenciáldiagnózishoz és a terápia megválasztásához szükséges vizsgálatok	Megjegyzés
terhességi teszt	szülőképes korú nők esetében
szemészet, fundusvizsgálat	malignus hypertonia gyanújakor
vesebiopszia, ha kivitelezhető, szövettani vizsgálat	a TMA végleges diagnózisának alátámasztásához, a vesekárosodás reverzibilitásának megítéléséhez
virológia (HIV, hepatitis A/B/C ± CMV, EBV, VZV, Parvo B19)	a terápia megkezdése előtt <u>kell</u> a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
szűrővizsgálat autoimmun betegség irányában (RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid-antitestek, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is)	a terápia megkezdése előtt <u>kell</u> a vérmintát levenni és elküldeni a laboratóriumba
ADAMTS13-aktivitás, antigén, inhibitor, genetika	a terápia megkezdése előtt <u>kell</u> a vérmintát levenni és a szaklaboratórium előírása szerint tárolni vagy elküldeni a laboratóriumba
komplement-szűrővizsgálat + komplementgenetika + áramlási cytometria (CD46)	a terápia megkezdése előtt <u>kell</u> 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 vizsgálat (plazmahomocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B <sub>12</sub> -vitamin-szint, genetika)	gyermeknekél mindig, fiatal felnőtteknél hyperhomocysteinaemia esetén javasolt elvégzése

**4. táblázat** | A TTP és HUS differenciáldiagnózisa során ki-zárandó legfontosabb kórképek [1, 10–16]

Immunthrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Evans-szindróma (autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopenia)
Disszeminált intravasculáris coagulatio
(Pre)eclampsia, HELLP szindróma
Kobalamin C-hiány (gyermek, fiatal felnőtt), B <sub>12</sub> -vitamin-hiány (felnőtt)
Szekunder thromboticus microangiopathiák (ld. 10. táblázat)
Thrombocytopenia és/vagy haemolysis egyéb okai

A legsúlyosabb esetek újszülöttkorban kezdődnek; jellegzetes klinikai megjelenési formái a súlyos újszülöttkori sárgaság és a congenitális thrombocytopenia. Króni-

kus, ciklikus, visszaesésekkel tarkított kórlefordulású TTP-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-szindrómára emlékeztethetnek, a jellegzetes klinikum csak fiatal felnőtt korban bontakozik ki, fertőzés, terhesség, alkoholabúzus, stressz stb. hatására. Ritkán az első epizód jelentkezésének időpontja akár 50 éves korig is kitolódhat [10].

#### Ajánlás 6

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

#### Ajánlás 7

**Az USS elsőfokú vérrokonainál tünetmentesség esetén is gondolni kell a kórkép lehetőségére – ADAMTS13-szűrővizsgálat ajánlott, különösen terhesség esetén (1D) [10, 18].**

Egyes mutációk esetében a felnőttkori vagy kifejezetten terhesség alatti megjelenés a jellemző [18]. Ezeket el kell különíteni az idiopathiás kórformától, a nem normalizálódó, deficiens (<10%) ADAMTS13-aktivitás, az enzim elleni antitest/inhibitor konzekvens hiánya és a tünetmentes időszakokban a keringésben kimutatható ULVWF-multimerok alapján. A genetikai vizsgálat megerősítheti a diagnózist. Az elsőfokú vérrokonok szűrővizsgálata klinikai tünetek hiányában is javasolt.

### 2.6.2. Idiopathiás (szerzett) TTP

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. Akut (egyepizódos) vagy krónikus relabáló (intermittáló) formák ismertek. Utóbbiban a shubok rendszertelenül követik egymást.

A klinikailag idiopathiásnak tartott TTP-s betegcsoporton belül ellentmondóak a hiányzó ADAMTS13 aktivitás gyakoriságára vonatkozó adatok. Számos tanulmány szerint az idiopathiás TTP-s betegek közel 100%-a tartozik ebbe a csoportba, a kórkép kezdetekor kb. 90%-uknál, a későbbiekben még magasabb arányban mutatható ki inhibitor a keringésükben [19]. Ezzel szemben, egyes tanulmányokban számottevő a nem-ADAMTS13-hiányos betegek aránya – ráadásul, ezek a betegek is reagálnak a plazmacserére [20, 21]. Ez utóbbi betegcsoportra a plazmacserére adott rosszabb válasz, magasabb mortalitás, de alacsony relapszus ráta jellemző [22]. Egyelőre nem eldöntött, hogy ez utóbbi betegcsoport az idiopathiás TTP ismeretlen (nem-ADAMTS13) mechanizmusú alcsoportját képezné, vagy – a jelenleg

még nem tisztázott pathomechanizmus alapján – inkább az aHUS vagy secunder TMA körébe lennének sorolhatók [11, 23]. A kérdés eldöntése azért egyre fontosabb, mert a célzott terápiák a molekuláris mechanizmus szerint választandók. *Útmutatóként szolgálhat* a francia munkacsoport megfigyelése alapján a következő egyszerű szabály az ADAMTS13-hiányos TTP és a TMA egyéb formáinak elkülönítéséhez: ha a beteg kezdeti kreatininértéke <200  $\mu\text{mol/L}$ , és thrombocytaszáma <30 G/L, és az antinukleáris antitest vizsgálat pozitív, akkor mindhárom eltérés együttes előfordulása 98% specificitással azonosítja az ADAMTS13-hiányt [9].

### 2.6.3. Másodlagos (secunder) TTP

Részletesen a sekunder HUS-sal együtt, a későbbiekben tárgyaljuk (10. táblázat).

## 2.7. Terápia

ADAMTS13-deficienciával kapcsolt TTP-ben a terápia célja az enzimaktivitás pótlása, helyreállítása. Genetikailag determinált hiány esetén substitúciós terápia, ADAMTS13-ellenes ellenanyag jelenléte esetén az inhibitor eltávolító és az enzimműködést pótló plazmacsere, valamint az inhibitor újratermelődését gátló immunosuppresszív terápia indokolt.

### 2.7.1. A congenitális/familiáris TTP kezelése [10, 17, 19]

#### Ajánlás 8

A kezelésre plazmaterápia (plazmatranszfúzió vagy ritkán plazmacsere) vagy ADAMTS13-aktivitással rendelkező VIII. faktor készítmény egyaránt használható. A dózist és a kezelési frekvenciát úgy kell beállítani, hogy a beteg thrombocytaszáma stabilan 150 G/l felett maradjon (1B) [10, 17, 19].

#### Ajánlás 9

Az USS kezelése és gondozása a TTP kezelésében tapasztalt onkohematológiai (gyermek) vagy hematológiai (felnőtt) központban kell történnjen (1A) [10].

A kezelés történhet FFP-vel vagy vírusinaktivált gyári plazmakészítménnyel (Octaplas, Octapharma). Az alkalmankénti dózis 10–15 ml/kg, általában 2–3 hetenként. Az adagolás gyakoriságát egyénileg kell beállítani, úgy, hogy a thrombocytaszám 150 G/l feletti tartományban maradjon. Plazmacsere általában felesleges. Mivel nincs inhibitor, immunosuppresszív kezelésre sincs szükség. Tünetmentes állapotban általában nem indokolt a profilaktikus plazmaterápia, kivéve a terhességet, ahol a plazmaprofilaxis javítja az anya és a magzat életkilátásait [18]

Plazma intolerancia esetén alternatív kezelésként alkalmazható ADAMTS13-aktivitást tartalmazó, ún. in-

termediert tisztaságú VIII. faktor (pl. BPL 8Y, 15–30 U/kg) [24] is, vagy újabban nagy tisztaságú VIII. faktor készítmény is (pl. Koate, Talecris) [25]. Ezek előnye a vírusbiztonság mellett a kis térfogat, vagyis a folyadékterhelés hiánya.

### 2.7.2. Az idiopathiás TTP kezelése [10, 11, 19]

#### Ajánlás 10

A TTP sürgősségi kezelést igényel (1A) [10].

#### Ajánlás 11

TTP alapos gyanúja esetén a felnőtt beteget a területileg illetékes, apheresisközponttal és hematológiai 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).

TTP alapos gyanúja esetén a beteget a lehető legrövidebb időn belül 24 órás apheresisszolgálattal rendelkező hematológiai 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 hematológiai centrummal.

#### 2.7.2.1. Elsődleges terápia

#### Ajánlás 12

A plazmacserét 4–8 órán belül meg kell kezdeni (1B) [10]. Ha ez bármely okból nem sikerül, plazmatranszfúziót kell adni (1D) [26, 27].

#### Ajánlás 13

A plazmacserét az 5. táblázatban foglaltak szerint kell végezni (1B) [10].

#### Ajánlás 14

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 plazma terápia intenzitását (a plazmacsere volumenét és/vagy a plazmacsere gyakoriságát) növelni (2B) [10, 28, 29] vagy a plazmacserék között FFP-transzfúziót javasolt adni (1D).

A beteg kezelését lehetőség szerint azonnal, de legkésőbb 4–8 órán belül [10] meg kell kezdeni. Az anamnesztikus adatok, a klinikai tünetek, a standard fizikális vizsgálati lelet, és a 2. táblázatban jelzett laborvizsgálatok eredménye alapján felállított klinikai diagnózis vagy annak alapos gyanúja elegendő a terápia elindításához. A kontrollált adatok [26, 27] alapján továbbra is elsődlegesen választandó kezelés a plazmacsere (PEX), jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze.

A plazmacseréhez centrifugális elven működő készüléket ajánlott [10] használni, ugyanakkor a gyermekdialízis-állomásokon filtrációs készülékekkel nemzetközileg

is kedvező tapasztalatokról számolnak be [30]. A kezelést 1,5 plazmavolumen/nap intenzitással kell kezdeni, ez 1 plazmavolumen/nap-ra csökkenthető az állapot stabilizálódásakor. Amennyiben a beteg állapota a megkezdett terápia ellenére romlik (pl. gépi lélegeztetés válik szükségessé, új neurológiai vagy cardiális tünet jelenik meg, stb.), a PEX sűrűbben, naponta kétszer ismételtető [10, 28, 29] (ezt jelenleg az OEP nem finanszírozza), vagy a PEX-ek között nagyon lassan adott, közel folyamatos FFP-infúzió (10–15 ml/kg) adható, ha a beteg keringése ezt elviseli. Utóbbival a Szent László Kórházban kedvező tapasztalatokat szereztünk.

A szubsztitúciós folyadék hazai körülmények között jelenleg FFP vagy kryofelülűszo (ha hozzáférhető), de a nemzetközi guideline-oknak [10, 12, 13] és gyakorlatnak megfelelően kívánatos lenne vírusinaktivált plazma alkalmazása a rendkívül nagy donorexpozíció miatt. A vírusinaktiválás többféle módon végezhető, pl. solvens-detergens (SD), metilénkék-UVA, amotosalen-UVA, ill. riboflavin-UV kezeléssel. Az SD plazmaprotein S- és alpha 2-antiplasmin tartalma alacsonyabb, ennek ellenére klinikai vizsgálatban az FFP-vel egyenértékűnek bizonyult [31]. Hasonlóan jól szerepelt az amotosalen-UVA-FFP is [32], míg a metilénkék-UVA-FFP hatékonysága szerényebb volt [33]. A riboflavin-UV-FFP alkalmazásáról TTP-ben még nincs adat. A plazmacsere első felében az FFP helyett 5%-os albumin is adható [34], de a szubsztitúciós folyadék legalább 50%-a FFP kell legyen.

#### Ajánlás 15

**A plazmacserét a hematológiai remisszió eléréséig (egymást követő min. 2 napon thrombocytaszám >150 G/l, hemolysisre utaló jel nincs, emelkedő vagy normális hemoglobinszint) naponta kell ismétetni (1A) [10].**

#### Ajánlás 16

**A hematológiai remisszió elérésekor nem ajánlott a plazmacsere gyakoriságának fokozatos csökkentése (tapering) (2B) [10, 34].**

#### Ajánlás 17

**A hematológiai remisszió elérését követő legalább 1 hónapig szoros obszerváció szükséges. Folyamatosan romló vagy kórossá váló thrombocytaszám esetén a plazmacsere folytatása javasolt az állapot stabilizálódásáig, ill. a hematológiai remisszió eléréséig (1B) [10]. Az ellenőrzés gyakoriságát egyénileg kell meghatározni (1D).**

A thrombocytaszám normalizálódásakor a nem javuló anaemia, reticulocytosis a hemoglobin 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. Hematológiai remisszió (2 egymást követő napon thrombocytaszám >150 G/l

és emelkedő vagy normális hemoglobinszint) elérésekor fennálló neurológiai vagy renális maradványtünetek a kezelés folytatását általában nem indokolják. A hematológiai remisszió elérésekor a PEX frekvenciájának fokozatos csökkentése (a hirtelen elhagyás helyett) nem csökkenti a relapszus kockázatát [34].

A PEX önmagában nem csökkenti, inkább fokozza az ADAMTS13-ellenes ellenanyag képződést, ezért tartós remisszió csak az immunszuppresszív kezelés együttes alkalmazásától várható (ld 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 kórkepet fenntartó egyéb okot (infekció, tumor, autoimmun betegség) kell keresni.

#### 5. táblázat | A plazmacsere gyakorlata TTP-ben [10]

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen: 1,5 plazmavolumen/nap (kezdetben) 1,0 plazmavolumen/nap (az állapot stabilizálódását követően)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szubsztitúciós folyadék: FFP (&gt;50%)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frekvencia: naponta</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Végpont: hematológiai remisszió*</li> </ul>

\* Min. 2 egymást követő napon > 150 G/l-nél magasabb thrombocytaszám, haemolysis jele nélkül, emelkedő vagy normális hemoglobinszint mellett.

Késői relapszus (30 nap fenntartott hematológiai remissziót, vagyis inaktív betegséget követően) a betegek kb. 20–50%-nál észlelhető [10]; gyakran terhesség, műtét, infekció váltja ki, és kezelésre az első epizódhoz hasonlóan, általában jól reagál. A késői relapszus időpontja kiszámíthatatlan. Saját (Szent László Kórház) beteganyagunkban a leghosszabb, két epizód közötti tünetmentes időszak 24 év(!) volt.

#### 2.7.2.2. Alternatív plazmaterápia

Amennyiben plazmacsere 4–8 órán belül nem elérhető, FFP-infúzió adandó: szokásos napi dózisa 20–30 ml/kg. Törekedni kell azonban a plazmacsere, mivel kontrollált adatok alapján a plazmainfúziós terápia hatékonysága szignifikánsan rosszabb. A 3. táblázatban jelzett specifikus vizsgálatokhoz a vért az első FFP bekötése előtt kell levenni és a szakkollegium utasításának megfelelően tárolni vagy továbbítani.

#### 2.7.2.3. Immunszuppresszív kezelés (ISU) [10]

Az autoimmun (ADAMTS13-inhibitor) mechanizmusú TTP-ben az immunszuppresszív terápia alkalmazása széles körben elfogadott. Az alábbi szerek használatáról van irodalmi adat:

### Ajánlás 18

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 ld. 6. táblázat is) esetén, a plazmacsere mellett szteroidterápia indítandó lökéskezelésként (felnőtteknél 1 g/nap 3 napon át) vagy standard dózis (1 mg/kg/nap) adásával (1B) [9, 10, 35–37].

### Kortikoszteroidok [35–37]

Leggyakrabban és legrégebben használt szerek, dózisa az 1 mg/kg/nap (iv. vagy p.os) és a néhány grammos lökéskezelés között változhat. Ha nincs kontraindikációja, célszerű az adását mielőbb elkezdni; lehetőség szerint mindig a plazmacsere után kell beadni. Óvatosan kell leépíteni, mert a dózis hirtelen csökkentésekor gyakori a visszaesés.

### Ajánlás 19

Rituximab adása javasolt, ha 4 plazmacsere után sincs legalább minimális hematológiai válasz (a thrombocytaszám <50 G/l alatt marad, vagy emelkedése <2-szeres) (1D), átmeneti javulás után újra csökken a thrombocytaszám és/vagy új klinikai (neurológiai, cardiális stb.) tünet jelenik meg (1B) [10]. Kritikus állapotú betegeknél első vonalú kezelésként is adható rituximab (1B) [10, 38].

### Ajánlás 20

A rituximabkezelés előtt a beteg HBV, HCV státusza tisztázandó (1C). Pozitivitás esetén infektológus bevonásával kell egyéni kezelési tervet kialakítani [39–41].

### Rituximab

Indikáción túli alkalmazása ellenére ma már a standard terápia része. Terhességben nem adható, alkalmazását követően 1 évig nem javasolt a fogamzás [41]. A kezelés megkezdése előtt a virológiai státusz (kötelező: HBV és HCV, javasolt: CMV, EBV, VZV, Parvo B19) tisztázandó, mivel a szer vírusreaktivációt okozhat [39–41]. Pozitivitás esetén infektológussal együttműködve kell személyre szabott kezelési tervet kialakítani. A leggyakrabban használt dózis: 375 mg/m<sup>2</sup>, általában hetente 1-szer, 4 héten át. A kis dózisu rituximabbal (100 mg hetente 1-szer, 4 héten át) kevesebb a nemzetközi tapasztalat, de saját magunk a Szent László Kórházban évek óta eredményesen alkalmazzuk. Ha a beteg állapota megengedi, a beadást követő napon plazmacserét nem végzünk, helyette FFP-infúziót adunk kb. 15–20 ml/kg dózisban. Ha a plazmacsere nem hagyható ki, akkor legalább 4 órának [42] kell eltelnie a következő plazmacsere előtt, továbbá mérlegelhető a szer gyakoribb, 3–4 naponkénti beadása. A rituximab gyorsítja a remisszió elérését, csökkenti a plazmacsereigényt és a kórházi kezelés hosszát,

valamint az 1 éven belüli relapszusrátát [43]. A 3 napon belül elkezdett rituximabterápia hatásosabbnak bizonyult a 3 napon túl indított kezelésnél [38]. Ha 4 plazmacserét követően sincs legalább minimális hematológiai 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 első vonalú kezelésként is szóba jön a plazmacsere és szteroidterápia mellett. Hatása 1–2 hét alatt alakul ki, ezért fulmináns esetekben a korai halálozást nem minden esetben képes kivédeni. A B-sejt depleció kb. 9 hónapig tart, ezt követően az inhibitor termelés visszatérhet, és ezzel összhangban a késői relapszusokra már nincs befolyása [43].

### Ciklofoszfamid, vinkrisztin, azatioprin, ciklosporin, mikofenolat-mofetil stb.

Esetismertetések, kis esetszámú tanulmányok szólnak e szerek hatásossága mellett. Leginkább a ciklofoszfamid ajánlható [44]. Optimális adagolási módja nem ismert, a szisztémás autoimmun kórképekben használt sémák alkalmazása javasolható. 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.

### 2.7.2.4. *Thrombocytafunkció-gátló szerek*

### Ajánlás 21

A thrombocytaszám emelkedő fázisában (>50 G/l) kis dózisu aszpirin adása javasolt (2B) [10, 45].

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 [45]; de biztonságossága és olcsósága miatt a BCSH Guideline is javasolja [10].

Tiklopidin, klopidogrel önmagukban is okozhatnak TTP-t, ezért a TTP aktív szakában mindenképpen, azonban TTP-s kórtörténet esetén is általában kerülendő az alkalmazásuk. Vitális indikációval, nagyon szoros observáció mellett adhatók.

### 2.7.2.5. *Splenectomia* [46]

### Ajánlás 22

A tartós immunszuppresszív kezelés ellenére gyakran visszaeső betegeknél splenectomia javasolható (1C) [10, 19, 46].

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 relapsusrátát, nagyon hosszú időre tünetmentessé teheti a beteget, 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), antibiotikus profilaxis lehet szükséges (penicillin, makrolid).

### 2.7.2.6. Szupportív terápia

#### Vörösvérsejt-transzfúzió

##### Ajánlás 23

**Vörösvérsejt-transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt (1C). Az indikáció felállítása során az anémia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén (1A) [10].**

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 hemoglobintartalom felett [10].

#### Thrombocyta-transzfúzió

##### Ajánlás 24

**Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést (1A) [10, 47].**

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 [47], míg más tanulmányok nem találtak ilyen összefüggést [48]. A jelenlegi, széles körben elfogadott nézet szerint thrombocyta-transzfúzió csak vitalis indikációval, súlyos vérzés esetén [10] 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

##### Ajánlás 25

**Thromboprophylaxis céljából LMWH adandó 50 G/1 feletti thrombocytaszám esetén (1B) [10].**

Az immobilitás okozta thromboemboliás rizikó csökkentésére LMWH-profilaxis adandó.

#### Folsavpótlás

##### Ajánlás 26

**Folsavpótlás szükséges a haemolysis szakában (1C) [10].**

A folyamatos haemolysis miatt a folsavpótlás minden betegnél javasolt. A napi javasolt minimális dózis felnőtteknek 6 mg.

#### Hepatitis elleni vakcinálás

A BCSH-irányelv elvi megfontolások alapján javasolja a HBV elleni vakcinálást a kórkép aktív szakában, 50 G/L feletti thrombocytaszámnál [10]. Mivel a legtöbb beteg ilyenkor nagy dózisu szteroid ± rituximab kezelést kap, a vakcinálás haszna jelenleg kérdéses.

### 2.7.2.7. Kimenettel

##### Ajánlás 27

**Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell. A betegeket részletesen tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a relapsus kockázatáról, tüneteiről, a terhesség és az orális fogamzásgátlás veszélyeiről, valamint az ezzel kapcsolatos teendőkről (ld. csatolt „TTP-HUS beteg-tájékoztató”) (1C) [10].**

##### Ajánlás 28

**Fogamzásgátláshoz nem oestrogentartalmú készítményt javasolt alkalmazni (1C) [10].**

##### Ajánlás 29

**Hematológiai remisszió melletti ADAMTS13-deficiencia esetén preemptíve adható rituximab (2C) [10, 19, 49, 50].**

##### Ajánlás 30

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

A plazmacsere ellenére új tünet megjelenése vagy persisztáló thrombocytopenia esetén plazmarefrakter 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% [10]. Ezek kivédésére a French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre munkacsoportja rituximab preemptív alkalmazását javasolja [49] 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 [51], ennek tényleges bekövetkezése, ill. időpontja azonban teljesen kiszámíthatatlan. Nem mindenki ért egyet a preemptív rituximabkezeléssel [50], mivel számos beteg hosszú időn keresztül tünetmentes lehet 0%-os ADAMTS13-aktivitás mellett is, ill. az aktivitás spon-tán is javulhat. Ezért jelenleg a személyre szabott döntés javasolható az anamnesis, az epizód(ok) súlyossága, a kezelésre adott válasz, az esetleges maradványtünetek és a beteg kívánságának figyelembevételével.

A beteget tájékoztatni kell a kórkép természetéről, a terhesség és az orális fogamzásgátló-szedés veszélyeiről, a visszaesés lehetőségéről, leggyakoribb okairól (infekció, terhesség, műtét) és ezzel kapcsolatban a fokozott ellenőrzés szükségességéről (ld. csatolt „TTP-HUS beteg-tájékoztató”). A triggerként szereplő gyógyszerek (kinin, oestrogen, ticlopidin, clopidogrel, interferon, ciklosporin) általában kerülendők.

Sajnos nem mindig gyógyul nyomtalanul a TTP, renális [52], továbbá idegrendszeri [53] maradványtünetek maradhatnak vissza. Ezért nem lehet eléggé hangsúlyozni a gondozás fontosságát.

### 2.7.3. A jövő terápiás lehetőségei

#### Rekombináns ADAMTS13

Preklinikai fázisban van az alkalmazása. Elsődlegesen az USS kezelését tenné nagyon egyszerűvé és biztonságossá. Folynak a kísérletek olyan ADAMTS13-variáns előállítására, amelyhez az inhibitor kisebb affinitással kötődne, ugyanakkor az enzim proteolitikus funkciója fokozott lenne [54].

#### A VWF – thrombocyt-interakciót gátló terápiák

Ezek közös alapja, hogy a VWF A1 domain GPIIb/IIIa kötőhely blokkolásával felfüggeszthető a thrombocyt microthrombus-képződés – az alapfolyamat befolyásolása nélkül, vagyis ez azonnal hatásos tüneti terápia lehetne. Jelenleg erre 3-féle kísérleti gyógyszer – aptamer (ARC1779) [55], humanizált mAb (GBR600) [56], bivalens nanobody (ALX-0681) [57] – vizsgálatai folynak.

#### N-acetilcisztein (NAC) [58]

*In vitro* csökkenti a szolubilis VWF-multimerek számát és lebontja az ULVWF-t a mucinnal mutatott szerkezeti hasonlóságuknak köszönhetően. Kiegészítő kezelésként jönne elsősorban szóba, de nagyon kevés még a tapasztalat.

#### Bortezomib (Velcade) [59]

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. Mindössze egyetlen esetismertetés szól a hatékonysága mellett.

## 3. Haemolyticus uraemiás syndroma (HUS)

A kórképre jellemző triád a 6. táblázatban látható. A diagnózis felállításához mindhárom tünet egyidejű vagy egymást követő jelenléte szükséges [2, 12–16].

### 3.1. Klinikai formák

A HUS gyűjtőnév; a bevezető tünetek, az etiológia és a klinikai kórlefordulás alapján 2 nagy csoportja különböztethető meg (1. 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 veseptöltő kezelésre, klinikai kórlefordulásuk relapszusokkal tarkított és/vagy családi halmozódást mutatnak. Gyakran progrediálnak, a veseműködés tartós hanyatlásához vezetnek; nem ritka a fatális kimenetel (ld. a 7. táblázatot is). HUS-ban az ADAMTS13-aktivitás jellemzően normális, vagy csak kissé csökkent.

#### 3.1.1. Specifikus infekcióhoz társuló HUS-formák

##### 3.1.1.1. Típusos HUS [61]

A verotoxint/shiga-like toxint termelő, enterohaemorrhagiás *E. coli* (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*-fertőzéshez is társul

### 6. táblázat | A HUS-ra jellemző klinikai triád [2, 12–16]

• Konzumpciós thrombocytopenia
• Microangiopathiás haemolyticus anaemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Igazolt akut vesekárosodás: proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria és/vagy beszűkült vesefunkció, ennek besorolása a RIFLE kritériumok szerint [60]:</li> <li>• Risk: szérumkreatinin 1,5x-es emelkedése, vagy GFR-csökkenés &gt;25%, vagy óradiurézis &lt;0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül,</li> <li>• Injury: szérumkreatinin 2x-es emelkedése, vagy GFR-csökkenés &gt;50%, vagy óradiurézis &lt;0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül,</li> <li>• Failure: szérumkreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR-csökkenés &gt;75%, vagy szérumkreatinin &gt;353 mikromol/l akut emelkedéssel (&gt;44 mikromol/l), vagy óradiurézis &lt;0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül</li> <li>• Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése &gt;4 hét</li> <li>• ESRD: End stage kidney disease (&gt;3 hónap)</li> </ul>

hat. A kórképet Gasser írta le 1955-ben, de az *E. coli*-fertőzésekkel való összefüggését csak 1982-ben tisztázták. A gyermekkori akut veseelégtelenség leggyakoribb formája, azonban felnőttkorban sem ritka. A Magyarországon igazolt STEC-HUS megbetegedések kb. fele fordult elő felnőttekben. A közelmúltban Németországban lezajlott járványban is nagyszámú, súlyos, szövődmenyes felnőttmegbetegedést jelentettek. A fertőzés forrása a toxintermelő baktériummal szennyezett étel, ital, víz, de faecalis-oralis átvitel is lehetséges. A prodromális fázisban görcsös, vizes, majd gyakran véres hasmenés alakul ki, amelyet kb. 7–10 nap múlva követ az akut veseelégtelenség. A tünetekért a bélből felszívódó toxin a felelős. Receptora a globotriaozil-ceramid (GB3), a receptor-expresszió mértéke szerepet játszik a szöveti károsodás lokalizációjában és súlyosságában. A toxin a fehérjeszintézis gátlásán keresztül, közvetlenül toxikus hatású az érendothelre. Emellett a fehérvérsejt, thrombocytá és véralvadási rendszer aktivációja, cytokin (IL-6, IL-8, TNF) hatás, a stimulált endothelből megnövekedett ULVWF-kiáramlás, valamint másodlagos ADAMTS13-enzim-konzumpció is szerepet játszik a kóros következményekben. A verotoxinnal és a CD36 struktúrával keresztreakáló autoantitestek kialakulását is leírták [62].

Ritkán, a típusos HUS 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, a hypertoniás és metabolikus encephalopathia vagy az agyi microangiopathia következménye. Összességében véve, gyermekkorban viszonylag jóindulatú kórforma, a mortalitás 3–5%. Amennyiben a korai szakaszban jelentős vesefunkcióromlás volt megfigyelhető, a tünetek teljes regresszióját követően évekkel később kialakulhat hypertonia, proteiuria, illetve vesefunkció-romlás, ezért a betegek időszakos ellenőrzését biztosítani kell. Gyógyulását követően relapszus nincs. Idősebb korban a kórkép sokkal rosszindulatúbb, magas halálozással jár.

#### 3.1.1.1.1. A típusos HUS diagnózisa

A típusos HUS felismerését segíti, hogy jellemzően akut gastroenteritist követően 7–10 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 az Országos Epidemiológiai Központ Enterális Nemzeti Referencia Laboratóriumában érhetőek el a fenti mikrobiológiai vizsgálatok. A típusos HUS kötelezően bejelentendő betegség.

#### 3.1.1.1.2. 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 [63]: ennek elemei a folyadék- és elektrolitegyensúly biztosítása, vérnyomás-beállítás, szükség szerint veseptőló kezelés, parenterális táplálás, transzfúzió. Bélmotilitást gátló gyógyszerek alkalmazása kerülendő. Az antibiotikumok alkalmazása lehetőség szerint kerülendő, mivel fokozhatják a baktériumok shiga-toxin-termelését. Újabb in vitro adatok szerint egyes antibiotikumok (meropenem, azithromycin, rifaximin) ebből a szempontból inkább előnyösek, ezért amennyiben antibiotikum alkalmazására van szükség, terápiás opciót jelenthetnek.

#### Ajánlás 31

**Típusos HUS-ban a plazmacsere hatásossága nem bizonyított (2B) [63–65].**

#### Ajánlás 32

**Plazmacsere-terápia megkísérrelhető súlyos gyermekkori, neurológiai tünetekkel járó STEC-HUS-ban (2C) [30, 63, 66].**

Plazmacsere a gyermekkori formában általában nem javasolható, a gyakorlatban alkalmazását a súlyos, neurológiai tünetekkel járó formákra tartjuk fenn [67]. Felnőtt korban, a skóciai epidemia során a plazmacsere mérsékelte a mortalitást [64]. Ezzel ellentétben, a 2011-es, németországi, túlnyomórészt felnőtt betegeket érintő járvány során a hosszan tartó plazmacsere a kimenetelt inkább rontotta [65].

#### 3.1.1.2. Neuraminidáztermelő kórokozók által okozott HUS

Neuraminidáz termelő kórokozó, leggyakrabban *Streptococcus pneumoniae* [68] 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. 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 szialinsavat hasít le, melynek következtében rejtett, ún. Thomsen–Friedenreich (T) antigének kerülnek felszínre. Ezek ellen reguláris anti-T ellenanyagok találhatóak a keringésben. A folyamatot T aktivációnak nevezik, a vércsoport-szerológiai vizsgálatok során észlelt polyagglutinatio, autokontroll-pozitivitás, Coombs-pozitivitás hívhatja fel rá a figyelmet.

#### 3.1.1.2.1. 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 (ld. 6. táblázat), és
- kizárható a DIC (vérzés nem igazolható, a fibrinogén-szint nem csökkent).

*Újabban lehetőség van a neuraminidázaktivitás kimutatására a betegek szérumából, ez segíthet a terápiás döntések meghozatalában.*

#### 3.1.1.2.2. A *Streptococcus pneumoniae*-HUS (SP-HUS) terápiája [68]

Mivel az alternatív komplementaktivációs út szabályozásában központi szerepet játszó H-faktor a szialsavhoz kötődik a sejtmembránon, és átfedés lehet a neuraminidázmediált és a komplementmediált aHUS formák között [69], indokolt a diagnosztikai vizsgálatok kiterjesztése a komplementrendszer irányába is.

#### Ajánlás 33

**Streptococcus pneumoniae**-mediált HUS-ban friss fagyasztott plazma alkalmazása kerülendő. A plazmaferezishez albumin használata javasolt (2C) [70–72].

A streptococcus-mediált HUS terápiájában döntő a fertőzés megfékezése, szupportív és veseptlő kezelésre csak szükség esetén kerül sor. 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 [70–72]. Az a ferezistől várható haszon és a lehetséges mellékhatások, szövődmények egyéni mérlegelést igényelnek.

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

#### 3.1.2. Komplementmediált atípusos HUS [2, 12]

Heterogén betegségecsoport, amelybe sporadikus vagy familiáris formák tartoznak, ezek egyes esetekben trigger tényezők (melyek lehetnek fertőzések vagy terhesség) hatására manifesztálódnak. 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 [12, 73]. Az alábbi, kóreredet szerinti alcsoportok ismertek:

#### 3.1.2.1. A komplementreguláció zavara által okozott, atípusos HUS

Az aHUS-esetek több mint felének háttérében a komplement alternatív út regulációs zavara áll. A komplementrendszer alternatív útjának jellegzetessége a spontán aktiváció a folyamatos C3-hasadás miatt, valamint az amplifikáció. A komplementregulációs fehérjék feladata ennek a folyamatnak a féken tartása.

Az alternatív út szabályozási zavarának háttérében funkcióvesztéses vagy funkciónyeréses mutációk vagy a H-faktor-regulátor működését gátló autoantitest állhat. Eddig a H-faktor (HF), I-faktor (IF), membránfaktor proteín (MCP, CD46), B-faktor (BF) és C3, valamint a thrombomodulin gének mutációit írták le aHUS háttérében. Az HF, IF, MCP és thrombomodulin-mutációk jellemzően funkcióvesztő mutációk, vagyis az érintett fehérje nem termelődik, vagy nem működik. A BF és C3 esetében funkciónyerő mutációról van szó, mely az élet-tani szabályozást nem engedi érvényre jutni. Bármelyik mechanizmus áll is a háttérben, a végeredmény az alternatív út amplifikációja, a terminális reakcióút túlzott aktiválódása, következményes szöveti károsodással (gyulladások, anafilatoxinok és sejtkárosító komplex hatására).

A komplementmediált aHUS-ra klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hypertonia, fluktuáló klinikai tünetek és laboratóriumi leletek jellemzőek. A betegség megjelenéséhez a legtöbb esetben közvetlen kiváltó tényezők vezetnek, pl. infekció vagy terhesség. Számos hasonlóságot mutat a TTP-vel. Nem csak a gyermekkor betegsége, az esetek kb. 60%-a a fiatal felnőtt korban manifesztálódik, de 85 éves betegen is leírták. Gyermekkorban az esetek fele 2 éves kor előtt kezdődik. Gyermekkorban 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 [73]. Bár a klinikai képet többnyire az akut veseelégtelenség uralja, extrarenális (neurológiai, cardiális, egyéb) tünet 10–30%-uknál fordul elő [74]. A felnőttek és a familiáris esetek prognózisa rosszabb. A relapszusok zöme 1 éven belül jelentkezik. A kimenetelt a genetikai háttér jelentősen befolyásolja [73, 74].

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

### H-faktor- és I-faktor-mutációk

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

### MCP-mutációk

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

### Egyéb mutációk

- A **C3 és B-faktor** funkcionyeréses mutációi klinikailag kedvezőtlen lefolyású, gyakran tartós hypocomplementaemiával kísért aHUS-ként jelennek meg, melyeknél vesetranszplantációt követően a betegség nagy eséllyel újul ki a graftban.
- A **thrombomodulin** (amely komplement szabályozó szerepet is betölt) mutációit azonosítják a legkisebb arányban aHUS-betegekben, és több mutáció esetén a variáció funkcionális relevanciája sem igazolható. A thrombomodulin mutációkkal kapcsolatban nincs elegendő klinikai tapasztalat.
- **Plazminogén** mutációkat 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 [75].

#### 3.1.2.2. Autoimmun (anti-H-faktor- autoantitest-pozitív) aHUS [76]

Az autoimmun mechanizmus talaján kialakuló aHUS – földrajzi elhelyezkedéstől függően – a betegek 6–56%-

ában igazolható. Jellemzője az alternatív út regulátora, a H-faktor ellen képződött autoantitestek jelenléte, melyek megjelenése szoros kapcsolatot mutat a komplement-H-faktor-szerű 1 és 3 gének (*CFHR1, 3*) homozigóta deléciójával. Igazolták, hogy az anti-HF-autoantitestek a H faktor C-terminális doménhez kötődnek, funkcionális hatásuk a HF sejt felszínhez való kötődésének gátlása, vagyis az FH regulátorfunkciójának neutralizálása.

#### 7. táblázat | Atípusos HUS-ra utaló jelek [13]

• Hasmenés hiánya a HUS kialakulása előtt
vagy
• Hasmenés + az alábbiak közül <u>bármelyik</u> 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

#### 3.1.3. Egyéb atípusos HUS-formák

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

##### 3.1.3.1. Defektív kobalamin C-metabolizmus okozta HUS

Autoszomális recesszív öröklésmentű HUS képében jelentkezhet. Már a születéskor kibontakozó fulmináns, vagy csak később manifesztálódó, enyhébb lefolyású formák [77, 78] egyaránt ismertek. Táplálási nehézség, növekedési elmaradás, hypotonia, lethargia, leukopenia, megaloblastos anaemia irányíthatják rá a figyelmet. Jellemző tünete a hyperhomocysteinaemia és metylmaloninuria. A betegség fennállása az MMACHC gén szekvenálásával igazolható, ennek mutációit írták le a legtöbb érintett esetben. A vesebiopszia kórjelző. Terápiája: hidroxikobalamin naponkénti adagolása. A kobalamin E és G betegséghez kapcsolódó aHUS-t is közöltek már.

Nagyon ritkán az anaemia perniciosa [79] is járhat microangiopathiás vérképpel. A klinikai kép azonban inkább TTP-nek felel meg, az aránytalanul magas LDH hívhatja fel rá a figyelmet, az alacsony serum-B12-vitamin-szint és a normális ADAMTS13-aktivitás pedig segít az elkülönítésben.

##### 3.1.3.2. Diacilglicerol-kináz-epszilon (DGKE)-mutációhoz kapcsolt HUS

2013-ban írták le a DGKE gén funkcióvesztéses mutációit korai kezdetű, jellemzően súlyos hipertóniával mani-

fesztlődő HUS hátterében [80]. A DGKE-funkciózavar nem érinti a komplementrendszer működését, ugyanakkor az endothelsejtek protrombotikus változását okozza. 2014-ben közzétették, hogy egyes betegekben együtt van jelen a komplement alternatív út szabályozási zavara és a DGKE-mutáció, és a komplement-rendellenesség nagyban meghatározza a HUS megjelenésének idejét és súlyosságát [81]. Indokolt ezért minden korai kezdetű HUS esetén a genetikai vizsgálatokat a DGKE irányában is kiterjeszteni.

### 3.2. Az atípusos HUS diagnózisa [1]

#### Ajánlás 34

**Akut veseelégtelenség esetén az aHUS lehetőségére mindig gondolni kell (1D). A klinikai diagnózisnak az anamnesisen, klinikai tüneteken (6. és 7. táblázat) és a rutin laboratóriumi eredményeken (2. táblázat) kell alapulnia (1A) [13, 14].**

#### Ajánlás 35

**A kóreredet tisztázásához szükséges vizsgálatokat (3. táblázat) a plazma terápia megkezdése előtt kell elindítani (1B) [14].**

#### Ajánlás 36

**Az aHUS klinikai gyanúja esetén minden betegnél részletes komplementdiagnosztikai vizsgálatot (komplement C3, C4, alternatív összkomplement, HF, BF, IF, MCP expresszió, anti-HF-antitest ± genetika) és ADAMTS13 (aktivitás, inhibitor ± genetika) kell végezni (1B) [1, 14, 15].**

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

#### 1. lépés:

A HUS klinikai diagnózisának alapja az akut thrombocytopenia, akut, nem-immun (Coombs-negatív) fragmentocytás haemolyticus anaemia és a vesekárosodás felismerése (6. táblázat). A korai diagnosztikus lépéseket a 2. táblázatban, míg az „atípusos” jelként értékelendő klinikai tüneteket a 7. táblázatban [13] foglaltuk össze. Helyes megfontolás, hogy amennyiben a HUS nem akut gastroenteritis (hasmenés), súlyos, purulens tüdőgyulladás vagy meningitis, vagy valamely nyilvánvaló kísérőbetegség mellett jelenik meg, akkor az klinikailag atípusosnak ítélandó.

#### 2. lépés:

Az aHUS diagnózisának megerősítése. Atípusos HUS gyanúja esetén, még az esetlegesen szükséges szupportív terápia (vörösvérsejt, ill. ritkán thrombocytatranszfúzió), illetve a plazmaterápia megkezdése előtt, vérmintát kell

venni részletes komplementdiagnosztikai (klasszikus és alternatívút-aktivitás, C3, C4, HF, IF, BF-szint, MCP-expressio, anti-HF antitest szűrés és komplementgenetika) és ADAMTS13 (enzimaktivitás, inhibitor és genetika) és kobalaminanyagcsere-vizsgálatok céljára [14]. A nagyobb laboratóriumokban gyakran elérhető C3 és C4-vizsgálatok normálértéke a komplementdefektus lehetőségét nem zárja ki, ezért a vérmintát speciális laboratóriumba (pl: Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium) [82] kell küldeni, vagy a laboratórium utasítása szerint a szállításig le kell fagyasztani (ld. <http://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/122-29608/>). Az eredmény megvárására természetesen általában nincs mód, a terápia 24 órán belül elkezdendő és a későbbiekben az eredménytől függően módosítandó (intenzifikálás, felfüggesztés, kiegészítés, lásd alább). Az aHUS diagnózisa akkor is kimondható, ha komplex vizsgálatokkal sem bizonyítható az alternatív út szabályozásának zavara, vagy a hypocomplementaemia. Ugyanakkor az aHUS-esetek döntő többségében a pozitív lelet megerősíti a diagnózist és alkalmas a terápia vezetésére, hatásosságának nyomon követésére (legfőképpen pl. az anti-HF-autoantitest-pozitív betegek esetében).

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

#### 3. lépés:

A differenciáldiagnosztika eredményeinek és a kezdeti terápiára adott klinikai válasz jeleinek kritikus értékelése. A HUS megjelenését követő 2–4 nap során, ha nem igazolható verotoxinpozitivitás, ADAMTS13-hiány, a kobalamin-anyagcsere zavara vagy HUS-szövődményt indokoló alaptergység (ld. 2. ábra és 10. táblázat), az aHUS diagnózisa kimondható. Atípusos HUS esetén a kezdeti (szupportív, infekciókontroll, plazmakezelés) terápiára adott klinikai válasz (thrombocytaszám-emelkedés, haemolysis mértéke, vesekárosodás súlyossága, az oligoanuria oldódása, a vesefunkció javulása, egyéb szervi károsodások jelei) sok esetben részleges, lassú ütemű, vagy teljesen elmarad.

#### 4. lépés:

A genetikai vizsgálatok indokoltsága és eredményei aHUS-ban. Genetikai vizsgálatok (CFH, CFI, CD46, CFB, C3, THBD2, CFHRI-5 DNS-szekvencia-analízis a ritka és gyakori variációk azonosítására, valamint kópia-szám-meghatározás) elvégzése indokolt minden új aHUS-beteg esetében, már az első betegségépezód során. Úgyszintén indokolt a részletes genetikai vizsgálat HUS-relapszus esetén (igazolt vagy gyanított), HUS aszinkron családi halmozódása esetén (szűrővizsgálat céljából és későbbi betegség rizikó 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 vese-transzplantációja csak részletes genetikai kivizsgálást követően engedhető meg. A fenti genetikai vizsgálatok elvégzése aHUS-betegekben a következő tényezők miatt indokolt: a betegség komplementmediált formájának igazolása (a betegek kb. 50–60%-ában lehetséges); a prognózis és a relapszusrizikó felbecslése; genetikai tanácsadás, családszűrés lehetősége; szükség esetén transzplantációs protokoll tervezése (ld. alább); hatásos és biztonságos terápiás protokollok kiválasztásának lehetősége, döntés a szükséges terápia időtartamáról.

A fenti genetikai vizsgálatok eredményeinek értékelésekor fokozott körültekintés szükséges. Csak olyan mutációk minősíthetők nagy biztonsággal kóroki hatásúnak aHUS esetén, amelyeket korábban már leírtak aHUS-betegekben (egészségesekben azonban nem), és káros funkcionális hatások igazolt. Úgyszintén okozati hatásúnak tekintendő az a mutáció, amelyet ugyan nem írtak le sem betegekben, sem egészségesekben, azonban kísérletesen igazolható a variáció káros hatása a komplementregulációra. Minden egyéb esetben gondos *in silico*, kísérletes és családi analízis stb. szükséges az adott variáció funkcionális relevanciájának és kóroki jellegének megítéléséhez.

### 3.3. Az atípusos HUS terápiaja [1, 83]

A HUS diagnosztikus és terápiás algoritmusát a 2. ábrán szemléltetjük.

Mivel felnőttkorban a szekunder HUS/TTP esetek előfordulása a gyermekkorinál sokkal gyakoribb (tumor, autoimmun megbetegedések, terhesség, malignus hipertonia és egyéb provokáló tényezők lehetősége miatt), ezért a kóroki háttér feltárása és a végleges diagnózis felállítása általában hosszadalmasabb.

#### Ajánlás 37

**Atípusos HUS gyanúja esetén a gyermek beteget haladéktalanul a HUS kezelésében jártas olyan gyermeknefrológiai központba kell áthelyezni, ahol gyermekdialysis és gyermek-intenzív osztályos ellátás is rendelkezésre áll (1D) [12].**

#### Ajánlás 38

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

#### Ajánlás 39

**Az aHUS klinikai diagnózisa esetén gyermekeknél első vonalú eculizumabkezelést kell alkalmazni, és ezt 24–48 órán belül kell elkezdni (1B) [1, 12, 83, 84] – ennek hiányában 24 órán belül plazmacsere kezdése javasolt (8. táblázat) (1B) [13].**

#### Ajánlás 40

**Felnőtt betegeknél aHUS klinikai diagnózisa esetén első vonalú kezelésként plazmacsere javasolt a TTP-plazmacsere-protokoll szerint (5. táblázat). A kezelés végpontját azonban egyénre szabottan kell meghatározni (1B) [14, 16, 83, 85].**

#### Ajánlás 41

**Felnőtt betegeknél is eculizumabra kell váltani, ha 5 plazmacserét követően sincs legalább 25%-os javulás a szérumkreatinin szintben, függetlenül a hematológiai tünetek és paraméterek változásától, ha a szekunder okok nagy valószínűséggel kizárhatók (1B) [83].**

#### Ajánlás 42

**Az aHUS relapszusa esetén felnőtt betegnél is első vonalú eculizumabkezelés javasolt (1B) [83].**

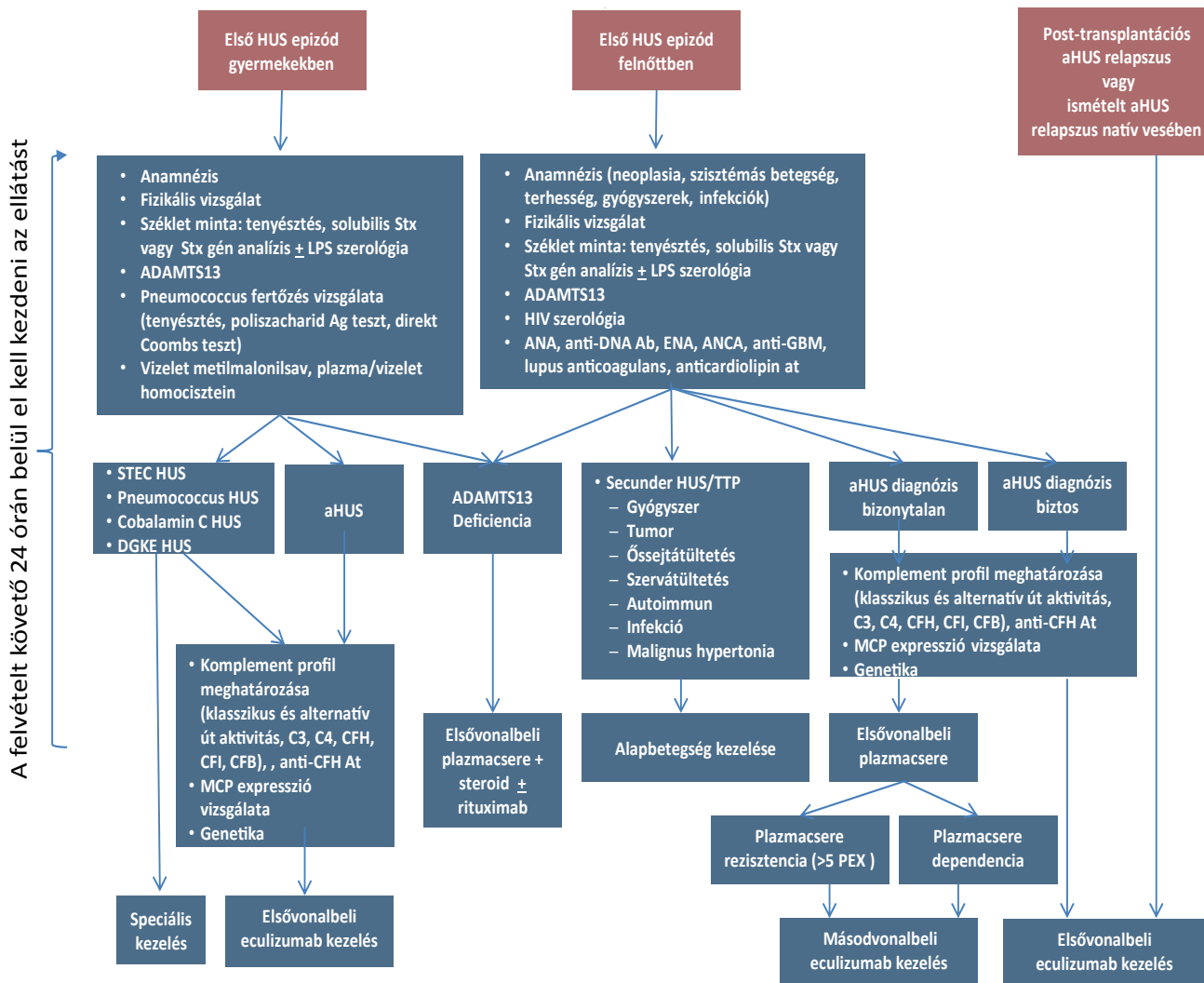
### 3.3.1. Plazmaterápia

A European Pediatric Study Group for HUS gyermekekre vonatkozó, standardizált, 2009-es plazmacsere-ajánlását a 8. táblázat tartalmazza [13]. A TTP plazmacsere-protokolljához képest nagyobb volumenű, de fokozatosan csökkenő frekvenciájú kezelést javasol. Felnőtteknél a TTP-nél leírt naponkénti plazmacsere-protokoll továbbra is használható [14].

Tisztán faktorhiányt eredményező mutációk 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 mutációkban, különösen a funkcionyeréses formákban, a kóros fehérje eltávolítása is szükséges, ezért ezekben az esetekben mindenképpen a plazmacsere választandó. A THBD-mutációk esetén plazmaterápiára a betegek 80%-a reagált [74]. MCP-mutáció fennállása esetén a klinikai kép súlyossága szerint kell dönteni a plazmaterápiáról [74], amelyről DGKE-mutációkban lényeges eredmény nem várható.

A 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 hematológiai remisszió, és 31%-uknál valamilyen centráliskanül-szövődmény lépett fel [84]. 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 [1].

A French Study Group for aHUS/C3G munkacsoport javaslata alapján felnőtteknél is komplementgátló kezelésre kell áttérni, ha 5 plazmacserét követően a szérumkreatinin-szint kevesebb mint 25%-kal csökken, függetlenül a hematológiai paraméterek alakulásától [83]. Ez az időtartam általában elegendő az ADAMTS13-hiány, verotoxin, autoimmun mechanizmus, tumor, gyógyszerhatás, infekciók kizárására. Megerősítheti a di-



2. ábra | A HUS diagnosztikus algoritmus és a lehetséges terápiás módok összefoglalása. A részletes magyarázatot ld. a szövegben, a [83] referencia alapján, módosításokkal.

agnózt a szövettani vizsgálat is, ha a vesebiopszia az aktuális thrombocytaszám és haemostasisparaméterek mellett biztonsággal elvégezhető. Igazolt aHUS-relapszus esetén felnőttéknél is az első vonalú eculizumabkezelés választandó, plazmacsere csak az eculizumabkezelés megkezdéséig jön szóba.

Amennyiben nem áll rendelkezésre komplementgátló terápia, a plazmacserét a komplett remisszióig vagy az elérhető maximális javulásig, de legalább 1 hónapig folytatni kell. Kivétel, ha időközben kiderül, hogy a folyamat plazmarefrakter, vagy más specifikus terápiát igényel, vagy a kezelés folytatását megakadályozó mellékhatás jelentkezik [13].

A maximális javulás elérését követően a kezeléseket óvatos ritkítása mellett fenntartó terápiára lehet áttérni, ennek mikéntjét (plazmainfúzió vagy plazmacsere), dózisát, gyakoriságát és időtartamát egyénileg kell meghatározni [2].

Eculizumab hiányában, végstádiumú veseelégtelenség esetén, plazmacserére nem reagáló, súlyos, befolyásolha-

atlan aktív thromboticus microangiopathia és/vagy malignus hypertonia esetén kétoldali nephrectomia is szóba jöhet [14, 15].

### 3.3.2. Célzott komplementgátló kezelés (eculizumab)

#### Ajánlás 43

Eculizumab tervezett alkalmazása előtt legalább 2 héttel a betegeket a Meningococcuszal szemben vakcinálni kell (Menveo: „A, C, Y, W135” szerotípusok ellen, Bexsero: „B” szerotípus ellen). Két héten belül indított kezelésnél antibiotikum-profilaxist (metilpenicillin vagy makrolid) kell alkalmazni. A 18 év alatti betegeket Meningococcus és Haemophilus influenzae ellen is oltani kell (1A) [1, 12, 86].

#### Ajánlás 44

Eculizumabkezelés előtt a betegeket betegtájékoztató füzetrel (ld. csatolva) és betegbiztonsági kár-

tyával kell ellátni. Részletesen fel kell világosítani őket arról, hogy az oltás nem nyújt teljes körű védelmet (ld. csatolt tájékoztató). Ha láz, láz kíséretében fejfájás és/vagy tarkómerevség jelentkezik vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek *Meningococcus*-fertőzést jelezhetnek (1A) [1, 86].

#### Ajánlás 45

Az eculizumabterápia megkezdése előtt felnőtt betegek esetében vesebiopszia javasolt a diagnózis pontosítása és a prognózis megítélése céljából, ha a hematológiai paraméterek és az egyéb körülmények ennek biztonságos kivitelezését lehetővé teszi (1D) [12].

#### Ajánlás 46

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

#### Ajánlás 47

Súlyos extrarenalis tünetek kezeléséhez az eculizumabterápia akkor is javasolható, ha a veseelégtelenség nem reverzibilis (2C) [1].

#### Ajánlás 48

Az eculizumab kezelés elindításakor a 2. dózis előtt vett vérmintából a komplementgátlás ellenőrzése javasolt, szaklaboratóriumban (mintavételi útmutatót ld.: <http://semmelweis.hu/kutlab/betegellatas/122-29608/>). A későbbiekben ugyancsak ellenőrzés javasolt, ha klinikailag gyanítható a hatékonyság hiánya vagy csökkenése (1C) [1].

#### Ajánlás 49

Az eculizumab hatástalanságának kimondásához legalább 3 hónapos eredménytelen eculizumab kezelés szükséges (1C) [1].

#### Ajánlás 50

Az eculizumabkezelés felfüggesztése esetén nagyon szoros obszerváció szükséges. Reaktiváció esetén (kontraindikáció hiányában) újra kell indítani a kezelést (1B) [1].

Az eculizumabot a PNH és az aHUS kezelésére törzskönyvezték. Humanizált IgG2/4 kappa-monoklonális antitest, mely a C5 komplementfehérjéhez nagy affinitással kötődve megakadályozza annak hasítását és így a C5b-9 komplex (membrane attack complex) kialakulását. Ezáltal leállítja a komplement terminális út aktiválódását anélkül, hogy az alternatív út aktivációját a C3 szintjén érdemben befolyásolná. Nem gátolja a proximális komplementaktivációt, amely nélkülözhetetlen a mikroorganizmusok opsonizációjához és az immunkomplekx kiürüléséhez.

A nemzetközi ajánlások [1, 83] és az eculizumab alkalmazási előírása [86] szerint a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel a betegeket a *Meningococcus*szal szemben vakcinálni kell (Menveo: „A, C, Y, W135” szerotípusok ellen, Bexsero: „B” szerotípus ellen). Két hé-

ten belül indított kezelésnél antibiotikum-profilaxist (penicillin V vagy makrolid) kell alkalmazni. Egyes országokban ez a kezelés teljes időtartama alatt és a befejezése után még további 60 napig kötelező. A betegeket betegtájékoztató füzetrel és megbiztonsági 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.

Alkalmazása terhesség alatt biztonságos, az újszülött komplementrendszerére nincs hatással [87]. A kevés klinikai tapasztalat miatt az alkalmazási előírás még nem javasolja a terhesség alatti használatát, ezért ehhez jelenleg OGYI off label engedélyt kell kérni.

Alkalmazása infúzióban, kezdetben hetente 1 alkalommal 4 héten át, majd 2 hetente történik. 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, ischaemiareperfusio), masszív proteinuria, helytelen dózis és – nagyon ritkán – genetikai rezisztencia (rezisztens C5-variáns ázsiai és japán betegeknél) [1] is meghúzóthat. 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 komplementmutációval járó és mutáció nélküli esetekben. Extrarenalis tünetek esetén a veseelégtelenség reverzibilitásától függetlenül indokolt az alkalmazása [1]. Korán (HUS megjelenését követő <28 nap) indított kezelés esetén nagyobb a veseműködés helyreállításának valószínűsége [83]. Három hónapnál hosszabb dializáló kezelés után a vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról [1]. A kezelést elméletileg élethosszig kell folytatni, kivéve, ha a szer hatástalannak bizonyul. Ennek kimondásához legalább 3 hónapos kezelés szükséges [88]. 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 remiszió elérése után [89]. Ilyenkor nagyon szoros obszerváció szükséges (vizelet ellenőrzése stix-szel heti 2-szer) és a reaktiváció első jelére folytatni kell a kezelést. H-faktor-mutációkban és alacsony reziduális GFR mellett azonban a kockázat még így is tetemes.

### 3.3.3. Az autoimmun aHUS kezelése

#### Ajánlás 51

Az aHUS autoimmun kórformájában az elsődleges kezelés a plazmacsere és az immunszuppresszív te-



**rápia (1B). Életveszélyes extrarenális tünetek esetén, az immunszuppresszív kezelés mellett eculizumab is adható első vonalú kezelésként (1C) [1].**

A hagyományos kezelés intenzív plazmacseréből és immunszuppresszív (indukció: szteroid, ciklofoszamid vagy rituximab, fenntartó kezelés: szteroid, mikofenolat-mofetil vagy azatioprin) kezelésből áll. A kezelést úgy kell végezni, hogy az antitesttiter lehetőleg 1000 AU/ml alá csökkenjen. A 8000 AU/ml feletti kiindulási antitesttiter kedvezőtlen prognózist sejtet [90]. Súlyos extrarenális tünetek esetén (azonnali hatása miatt) az első vonalú eculizumab + immunszuppresszív kezelés lehet az optimális választás [91].

### 3.3.4. Szupportív terápia

#### Ajánlás 52

**Vörösvérsejt-transzfúzió során választott, fehérvérsejt-depletált készítmény adása javasolt, az indikáció felállításakor az anémia mértékén kívül a klinikai tüneteket is figyelembe kell venni, különösen cardiális érintettség esetén (1C). Renális anémia esetén a transzfúziós igény csökkentésére eritropoetin adása javasolt (2B) [92].**

#### Ajánlás 53

**Thrombocyta transzfúzió általában kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést (1A) [2, 15].**

#### Ajánlás 54

**A haemolysis időszakában folsavpótlás szükséges (1C) [10].**

#### Ajánlás 55

**A betegeket ajánlott influenza A ellen vakcinálni (1C) [2, 83].**

#### Ajánlás 56

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

A TTP szupportív terápiájánál leírtakon kívül különös gondot kell fordítani az elektrolit-, sav-bázis és folyadék-egyensúly rendezésére, valamint a 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 [2, 83].

### 3.3.5. Vesetranszplantáció indikációja aHUS-betegekben [14]

#### Ajánlás 57

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

**8. táblázat** Plazmacsere atípusos HUS-ban gyermekkorban (a European Pediatric Study Group for HUS ajánlása) [13]

• Plazmacsere indítása 24 órán belül, <u>kivéve</u> :
– más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja esetén
– kisgyermeknél a vénabiztosítás technikai nehézségei esetén
– enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen
• Szubsztitúció: FFP vagy Octaplas plazma
• 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
– hematológiai remisszió*

\*A plazmacsere folytatásához a kóreredit tisztázása is szükséges

#### Ajánlás 58

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

#### Ajánlás 59

**Vesetranszplantációt követő relapszus esetén első vonalú eculizumabkezelés szükséges, mert a plazmacsere a vese szempontjából az irodalmi adatok és a hazai tapasztalat alapján is hatástalan (1B) [1, 93].**

#### Ajánlás 60

**Vesetranszplantációhoz profilaktikus kezelésként nagy rizikójú betegeknél eculizumab, közepes rizikójú betegeknél eculizumab vagy plazmacsere javasolható (1C) [83].**

Végállapotú veseelégtelenség esetén az atípusos HUS alapdiagnózis hosszú ideig a vesetranszplantáció ellenjavallatát képezte, döntően a kifejezetten rossz grafttúlélési adatok miatt. Atípusos HUS-ban végzett vesetranszplantáció esetén, történeti adatok szerint, a graftvesztés legfőbb oka az alapbetegség visszatérése volt [93]. 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 [94, 95]. Az aHUS transzplantációt követő visszatérését előre jelző, legfontosabb predikciós tényezőnek az igazolt komplementmutáció bizonyult. A genetikai eltérések

jellemzőinek (érintett gén, mutáció típusa, mutáció funkcionális hatása) összegzése során megállapították, hogy mely variációk állnak kapcsolatban alacsony, közepes vagy magas rekurrenciarizikó-fokozódással [83]. A francia munkacsoport ajánlásának megfelelően, a recidíva közepes vagy magas kockázata esetén profilaktikus terápia szükséges a peritranszplantációs időszakban, melynek módja jelenleg a plazmacsere vagy célzott komplementgátló kezelés lehet (9. táblázat). A magyarországi betegek korábbi kezelése során szerzett tapasztalatok (az összes, jelenleg transzplantációra váró beteg korábban a vese szempontjából plazmarezisztensnek bizonyult) és az irodalmi adatok (poszttranszplantációs időszakban betegségrekurrencia esetén a graftvesztés plazmacserével nem volt kivédhető [93]) alapján, a profilaktikus komplementgátló kezelés (anti-C5-monoklonális antitest-terápia, eculizumab) közepes és magas rekurrenciarizikó esetén (ld. 9. táblázat) indokolt.

A peritranszplantációs plazmakezelést a transzplantáció előtt 12–24 órával kell megkezdeni, és a transzplantáció után legalább 24–48 órán át folytatni. Ritkítása és elhagyása a komplementprofil és az ADAMTS13-aktivitás értékeinek függvényében tervezhető. Javasolt szubsztitúció a peritranszplantációs időszakban: 100% FFP vagy Octaplas.

A profilaktikus peritranszplantációs eculizumabkezelés időtartamát a francia munkacsoport tapasztalataira alapozva (a graftban visszatérő aHUS alapbetegség kockázati aránya a poszttranszplantációs 15–20. hónap között lényegesen lecsökken [93]), minimum 12–18 hónapos kezelés indokolt. A kezelés során az Alkalmazási előírás útmutatása és a francia munkacsoport [96] 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 (min. 12–18 hónapon át). A kezelés időtartamát a mutáció típusa, a kórtörténet és a családi anamnézis, a poszttranszplantációs időszak komplementprofil-eredményei és ADAMTS13-aktivitása függvényében kell megtervezni. A kezelés felfüggesztése abban az esetben lehetséges, 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.

Transzplantációt követően kialakuló HUS epizód aHUS-nak ítélandó, és első vonalú kezelésére célzott komplementgátló terápia (eculizumab) szükséges (ld. 2. ábra).

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

### 3.3.6. Kombinált máj- és veseátültetés aHUS-ban

Mivel a komplementregulátor fehérjét a máj termeli, jelenleg az egyetlen kuratív terápia a kombinált máj- és veseátültetés [97], azonban potenciális szövődményei miatt az eculizumabkezelés korszakában egyre inkább háttérbe szorul.

#### 9. táblázat | Vesetranszplantáció előtti profilaxis [1]

Rekurrencia rizikója	Profilaxis módja
Nagy <ul style="list-style-type: none"> <li>• HF- és funkcióyeréses mutációk: BF, C3</li> <li>• Kombinált mutációk, kivéve MCP-kombinációk</li> <li>• Korábbi graftvesztés recidíva miatt, függetlenül a genetikai eredménytől</li> </ul>	Eculizumab
Közepes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izolált IF-mutáció</li> <li>• Kombinált MCP mutáció</li> <li>• Ismeretlen funkcionális hatású mutáció</li> </ul>	Eculizumab vagy plazmacsere
Alacsony <ul style="list-style-type: none"> <li>• DGKE-mutáció</li> <li>• Izolált MCP-mutáció</li> <li>• Nincs kimutatható mutáció</li> <li>• Alacsony anti-HF-antitest-titer</li> </ul>	Nem szükséges prophylaxis

## 4. TTP és atípusos HUS a terhesség alatt

A terhesség alatt és a post partum időszakban a TTP és az aHUS nehezen különböztethető meg egymástól, valamint a súlyos pre-eclampsziától és a HELLP szindrómától.

### 4.1. TTP

Az összes TTP-s epizód kb. 5%-a jelentkezik a terhesség ideje alatt. Ezek 46%-a a 30. terhességi hét után vagy post partum, 54%-a a 30. hét előtt (20–29. hét: 38%; a 20. hét előtt: 15%) kezdődik [98].

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. trimeszterben. 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 normáltartományban 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 [98].

Az inhibitoros kórforma jelentkezése leginkább a 2. trimeszterre vagy a post partum időszakra jellemző.

A magzati túlélés 65%. A magzatelhalás mindkét TTP-típusban a 2. trimeszterben a leggyakoribb, ezért a placéntában kialakuló microthrombosisok tehetők felelőssé. A terhesség elején kóros ADAMTS13-aktivitás a relapszus valószínűségét növeli [98], azonban a normális aktivitás sem garantálja a relapsuszmentes terhességet. Ismert inhibitoros TTP-s beteg esetében, az ADAMTS13-aktivitás sorozatos ellenőrzése (havonta) javasolt a terhesség alatt. 10% alá csökkenő aktivitás esetén profilaktikus plazmaterápia ( $\pm$  szteroid, + 100 mg aszpirin a 12. hét után) javasolt. A kezelést úgy kell végezni, hogy a beteg thrombocytaszáma a normáltartományban maradjon.

A TTP klinikai relapszusa esetén naponkénti plazmacsere (+ szteroid, aszpirin a 12. hét után, ha a thrombocytaszám >50 G/l) végzendő (5. táblázat), a remiszióig.

Saját (Szt. László kórházi) tapasztalataink alapján a szülés a folyamatot aktiválhatja, még akkor is, ha teljes remissziót értünk el a terhesség alatti kezeléssel. Erre számítani kell, és a beteget a szülést követő időszakban legalább 6 hétig szorosan kell obszerválni, különösen, ha kóros az ADAMTS13 aktivitása. A laborleletek folyamatos romlása esetén a terápiát újra kell indítani a TTP-nél leírtak szerint.

#### 4.2. Atípusos HUS

Az újonnan kialakuló aHUS-epizódok kb. 20%-a a terhesség alatt jelentkezik. A terhességasszociált aHUS (becsült incidencia: 1:25.000 terhesség) 79%-a a postpartum időszakban kezdődik (a szülés utáni 3. naptól a 6. hónapig), de komplementaktiváló tényezők (pl. infekció) hatására hamarabb jelentkezhet (akár az 1. trimeszterben) [99]. Francia adatok [99] alapján a rizikó a 2. terhesség során a legnagyobb (közel 30%) – ennek oka nem ismert. A terhesség alatt jelentkező aHUS-esetek 86%-ában valamilyen komplementmutáció (HF: 48%, IF: 9%, C3: 9%, MCP: 5%, >1 mutáció: 14%, nincs mutáció: 14%) és 57%-uknál homozygota aHUS-rizikó-halotípus (MCP<sub>ggaac</sub>: 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%-nál enyhe (>100 G/l) [99]. Terápiaként azonnali plazmacsere és haladéktalanul eculizumabra történő váltás szükséges.

#### 4.3. HELLP szindróma

A HELLP szindróma (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) az összes terhesség kb. 0,2–0,9%-ában és a súlyos eclampsia 10–20%-ában fordul elő. Incidenciája kb. 1:1000 terhesség. Kezdeté az esetek 70%-ában ante partum (28–36. hét), 30%-ban post partum, a szülést követő 48 órán belül. Ez utóbbi az esetek

80%-ában nem jár megelőző (prae)eclampsiaival. Gyakoribb a fehér bőrű, többször szült, 25 év feletti nőknél [100]. Jelenleg a TMA önálló alcsoportját képezi (1. ábra) – endotheldysfunctio, melynek pathológiai alapját a placenta kóros fejlődése képezi. Újabban a kóros komplementregulációval is kapcsolatba hozták [101, 102]. A komplement szabályozási zavara már önmagában is másfél-kétszeresére növeli a magzati halálozás és az eclampsia rizikóját [99]. A terhesség alatt a TTP-től elkülönítendő, az ADAMTS13-deficiencia, és a 3. trimeszterben a 22 feletti LDH/SGOT [103] arány is a TTP mellett szólnak. 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 post partum kórfórmában a plazmacsere hatásos lehet [104]. Nem kielégítően javuló esetekben az aHUS irányában is ki kell terjeszteni a vizsgálatokat.

### 5. Szekunder TTP-HUS kórfórmák

Leggyakoribb kiváltó okaikat a 10. táblázatban foglaltuk össze. Közös jellemzőjük, hogy endothelkárosodás áll a háttérben, azonban ennek pontos molekuláris me-

10. táblázat | Szekunder thromboticus microangiopathiák [1, 10–13, 15, 16, 19]

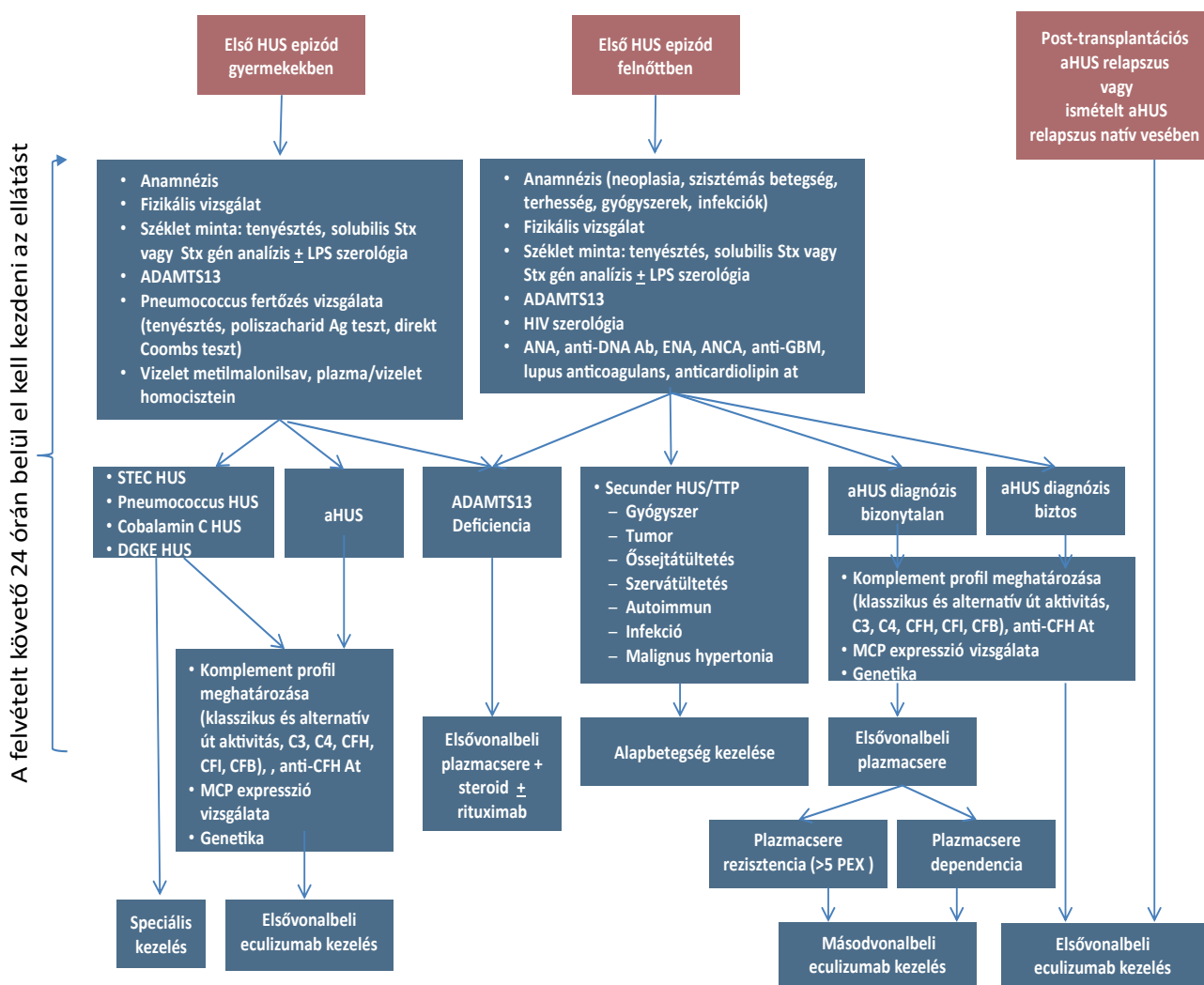
• Gyógyszeres kezelés:
– Kinin
– Tienopiridinek: tiklopidin, klopidogrel
– Kalcineurininhibitorok: ciklosporin, takrolimus
– mTOR-gátlók: szirolimus, everolimusz
– Kemoterápiás szerek: mitomicin B, ciszplatin, bleomicin, gemcitabin stb.
– Angiogenezisgátlók: bevacizumab
– Tirozin-kináz gátlók: szunitinib
– Egyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon stb.
• Malignus hipertonia (gyakran tünetszegény IgA-nephropathia talaján)
• Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinómák
• Terhesség
• Infekciók:
– vírusinfekciók (pl. HIV, CMV stb.)
– sepsis: baktérium, gomba
• Allogén összejtültetés: graft versus host betegség
• Autoimmun kórképek:
– SLE,
– antifoszfolipid szindróma
– SSC renális krízis
– egyéb kórképek
• Műtétek, fehérjevesztő állapotok, pancreatitis

chanizmusa még nem, vagy nem kellően tisztázott. A klinikai kép gyakrabban HUS, de TTP is lehet. Előfordul tünetszegény megjelenés is, ahol a csekély hematológiai tünetek mellett a progresszív veselégtelenség dominál. Az irodalomban szekunder TTP-HUS/HUS-TTP/TMA vagy HUS-like/TTP-like név is használatos. A kimenetel a kiváltó októl függ, annak kezelése alapvető, és a kezelhetősége általában a kimenetelt is meghatározza. Az ADAMTS13-aktivitás a legtöbb körképben normális, vagy csak mérsékelten csökkent. Ritkán azonban kialakulhat súlyos aktivitáshiány, konzumpció is. Egyes formákban ADAMTS13-inhibitor (pl. tiklopidin, klopidozrel, interferon, terhesség, SLE, APA syndroma, lymphoma, HIV-infekció stb.) is előfordulhat. Ennek tisztázása a kezelés szempontjából perdöntő. Az elégtelen ADAMTS13-aktivitással és -inhibitorral járó esetekben az alapbetegség kezelése mel-

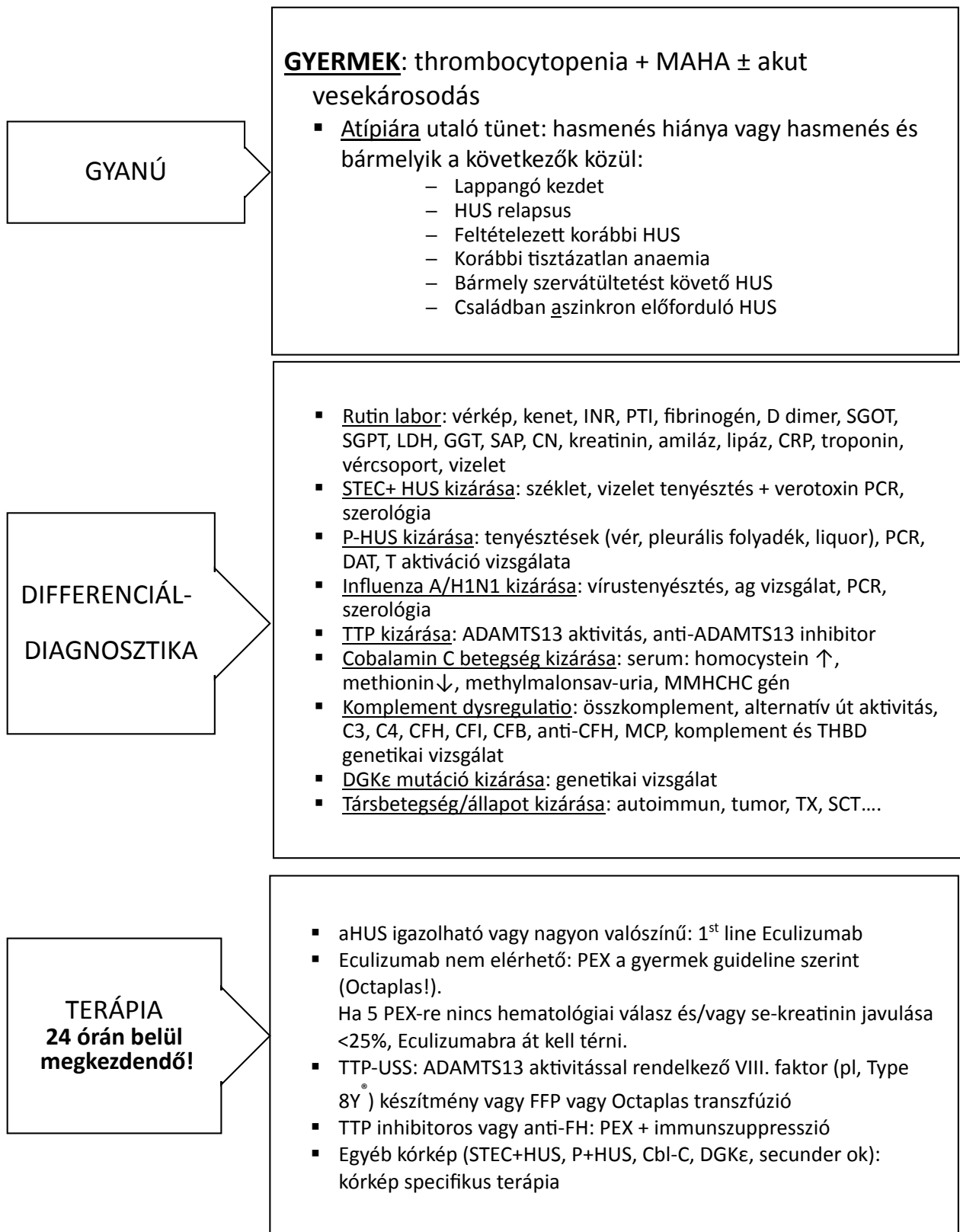
lett plazmacsere és immunszuppresszív kezelés is indokolt, ezeket a TTP-nél leírtak szerint kell végezni. Kifejező ADAMTS13-aktivitás esetén plazmacsere általában nem jön szóba, egyes esetekben viszont az eculizumab hatásos lehet (pl. mitomicin- [105], gemcitabin- [106] asszociált HUS). Súlyosan csökkent, de nem elégtelen aktivitás esetén, a plazmatranszfúzió hatásosságára vonatkozóan nincs megbízható adat. A tumorasszociált kórfarmákban a thrombocyta-VWF interakciót befolyásoló szerektől jelentős előrelépés várható a jövőben.

### Az ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

**A HUS diagnosztikus algoritmus és a lehetséges terápiás módok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [83] számú referencia alapján, módosításokkal.**



**3. ábra** | A HUS diagnosztikus algoritmus és a lehetséges terápiás módok összefoglalása. A részletes magyarázatot lásd a szövegben. A [83] számú referencia alapján, módosításokkal



4. ábra | Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében

Gyanú	<b>FELNŐTT:</b> thrombocytopenia + MAHA ± akut vesekárosodás
Vizsgálatok	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Vizsgálat elvégzése:</u> vérkép, kenet, INR, PTI, fibrinogén, D dimer, SGOT, SGPT, LDH, GGT, SAP, CN, kreatinin, amiláz, lipáz, CRP, troponin, vércsoport, vizelet</li> <li>▪ <u>Minta levétele és tárolása:</u> ACA, LA, RF, dsDNA, ENA, ANCA, anti-GBM, B12, homocystein, hepatitis ABC+HIV szerológia, ADAMTS13, komplement, FACS (MCP)</li> <li>▪ <u>Társbetegség/állapot kizárása</u> (nem feltétlenül azonnal kell elvégezni): szív echo, koponya, hasi és mellkas CT, széklet, vizelet tenyésztés+verotoxin, terhességi teszt</li> </ul>
Transzfúzió	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FFP rendelése</li> <li>▪ Választott vér rendelés</li> <li>▪ THR transzfúzió kontraindikált, kivéve: életveszélyes vérzés</li> </ul>
Plazmacsere	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6 órán belül elkezdése</li> <li>▪ 60 ml/kg dózisban (FFP tartalom &gt;50%)</li> <li>▪ Napenkénti kezelés</li> </ul>
Gyógyszer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azonnal methylprednisolon (1 g/nap x3 vagy 1 mg/kg/nap), ha: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ADAMTS13 &lt;10% (vagy thr&lt;30 G/l és kreatinin&lt;200 umol/l)</li> </ul> </li> <li>▪ Folsav, PPI, LMWH, ASA (Thr&gt;50 G/l) ± hepatitis ellen oltás</li> </ul>
Terápia módosítás	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rituximab off label engedély kérése, ha ADAMTS13&lt;10%, és <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nincs terápiás válasz, extrém súlyos állapot, exacerbatio, relapsus</li> </ul> </li> <li>▪ Eculizumabra váltáshoz engedély kérés ha ADAMTS13&gt;=10% <ul style="list-style-type: none"> <li>– A vesefunkció nem javul (kreat ↓ &lt;25%, min 5 PEX után) <u>és</u></li> <li>– aHUS igazolható (vese szövettan, komplement profil),</li> <li>– Secunder ok kizárható</li> </ul> </li> </ul>
Terápia vége	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kezelés folytatása CR-ig (thr &gt;150 G/l min 2 egymást követő nap, LDH normális)</li> <li>▪ ISU fokozatos leépítése</li> <li>▪ Eculizumab folytatása vese CR-ig vagy maximális javulásig</li> </ul>

5. ábra | Javasolt ellátási algoritmus gyermek betegek esetében

## VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

- Referencialaboratóriumok létesítése (Komplement, genetika, ADAMTS13) és a szükséges vizsgálatok finanszírozásának megteremtése a kellően gyors leletközlés érdekében (ezzel csökkenthetővé válik a szükségtelen plazmacserék száma). A TMA-betegek kivizsgálására alkalmas laboratóriumok listáját az irányelv részeként fel kell sorolni, ezek kijelölése a társszerző szakmai kollégiumok feladata.
- Nemzeti Enterális Referencia Laboratórium (verotoxinvizsgálatok) fenntartása és a szükséges vizsgálatok finanszírozásának megteremtése a kellően gyors leletközlés érdekében (ezzel csökkenthetővé válik a szükségtelen plazmacserék száma). A verotoxinvizsgálatok elvégzésére alkalmas laboratóriumok listáját az irányelv részeként fel kell sorolni, ezek kijelölése a társszerző szakmai kollégiumok feladata.
- Immunológiai differenciáldiagnosztikai regionális laboratóriumok fenntartása és a szükséges vizsgálatok finanszírozásának megteremtése a kellően gyors leletközlés érdekében (ezzel csökkenthetővé válik a szükségtelen plazmacserék száma). A TMA-betegek sürgős immunológiai differenciáldiagnosztikájára alkalmas regionális immunológiai laboratóriumok listáját az irányelv részeként fel kell sorolni, ezek kijelölése a társszerző szakmai kollégiumok feladata.
- 7/24 regionális terápiás aferezis-centrumok létrehozása és fenntartása a harmadlagos ellátócentrumokkal együttműködésben. A TMA-betegek ellátására alkalmas centrumok listáját az irányelv részeként fel kell sorolni, ezek kijelölése a társszerző szakmai kollégiumok feladata.
- Biztonságos hemoszubsztitúciós kezeléshez alkalmas vírusinaktivált plazmakészítmények széles körű elérhetősége és finanszírozása igazolt TTP, USS vagy aHUS-betegek részére, ill. minden 18 évnél fiatalabb TMA-beteg részére.
- Az ajánlásokban szereplő indikációkban az immunszuppresszív (pl. rituximab) és a specifikus komplementgátló szerek (pl. eculizumab) széles körű, plazmaterápia indítását követően *egy héten* belüli elérhetősége és finanszírozása.
- Az ajánlásokban szereplő indikációkban az immunszuppresszív (pl. rituximab) és specifikus komplementgátló szerek (pl. eculizumab) széles körű, *azonnali* elérhetősége és finanszírozása minden 18 évnél fiatalabb beteg részére.
- Igazolt atípusos HUS-beteg tervezett vesetranszplantációja előtt (indokolt esetben) preemptív komplementgátló terápia (pl. eculizumab) finanszírozásának

megteremtése graftban visszatérő aHUS-relapszus rizikójának és a graftvesztés megelőzésének céljából.

- A betegek krónikus gondozásával járó költségek finanszírozása (pl. útiköltség-térítés, kontroll vizsgálatok, kivizsgálás transzplantáció előtt stb.)

#### 1.1. Ellátók kompetenciája

(pl. licenc, 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 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 afereziscentrumok nevesítése
- Mobil aferezist nyújtó szolgáltatók nevesítése (lélegeztetett és/vagy nem szállítható beteg átmeneti ellátásához)
- Akut dialízis centrumok nevesítése
- A diagnosztikai vizsgálatok, a specifikus immunszuppresszív és komplementgátló terápiák és a hemoszuppresszív kezelések finanszírozási algoritmusai

## 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

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

### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

### 2.3. Táblázatok

Ld. szövegben.

### 2.4. Algoritmuskok

Ld. szövegben.

### 2.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

- A TTP- és HUS-incidencia és -prevalencia hazai adatainak változása.
- A TTP- és HUS-betegek morbiditásának (pl. tartós szervkárosodás vagy a munkaképesség megváltozása) és mortalitásának alakulása.
- aHUS-betegek sikeres vesetranszplantációjának alakulása, a vesegraftok átlagos túlélési idejének változása.

## VIII. AZ IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv tervezett felülvizsgálati folyamata a lejárattól 6 hónappal kezdődik. A társszerző tagozatok vezetői által kijelölt szakértők és a fejlesztő munkacsoport közösen értékeli 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 irányelvfejlesztő munkacsoport rendkívüli felülvizsgálatot kezdeményezhet, amennyiben a szakirodalomban az irányelvvvel kapcsolatos lényeges új tény, evidencia vagy adat kerül publikálásra, illetve ha a hazai ellátókörnyezetben az irányelv alkalmazásával kapcsolatos lényegi változás következik be.

## IX. IRODALOM

Hivatkozások jegyzéke:

- [1] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V, International HUS. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 15-39. 10.1007/s00467-015-3076-8.
- [2] Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60. 10.1186/1750-1172-6-60.
- [3] Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review. *Semin Thromb Hemost*. 1980; 6: 350-5. 10.1055/s-2007-1005108.
- [4] Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, Bevan D, Mackie I, Machin S. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008; 142: 819-26. 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.
- [5] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1578-84. 10.1056/NEJM199811263392202.
- [6] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1585-94. 10.1056/NEJM199811263392203.
- [7] Porta C, Caporali R, Montecucco C. Thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmunity: a tale of shadows and suspects. *Haematologica*. 1999; 84: 260-9.
- [8] Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion*. 2009; 49: 206-13. 10.1111/j.1537-2995.2008.01978.x.
- [9] Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010; 5: e10208. 10.1371/journal.pone.0010208.
- [10] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in H. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopa-



- thies. *Br J Haematol.* 2012; 158: 323-35. 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
- [11] Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014; 164: 759-66. 10.1111/bjh.12718.
- [12] Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodriguez de Cordoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013; 33: 27-45. 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.
- [13] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB, European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrheanegative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 687-96. 10.1007/s00467-008-0964-1.
- [14] Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010; 148: 37-47. 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
- [15] Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013; 2: 56-76. 10.5527/wjn.v2.i3.56.
- [16] Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2014; 123: 2478-84. 10.1182/blood-2013-11-516237.
- [17] Perez-Rodriguez A, Loures E, Rodriguez-Trillo A, Costa-Pinto J, Garcia-Rivero A, Batlle-Lopez A, Batlle J, Lopez-Fernandez MF. Inherited ADAMTS13 deficiency (Upshaw-Schulman syndrome): a short review. *Thromb Res.* 2014; 134: 1171-5. 10.1016/j.thromres.2014.09.004.
- [18] Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A, French Reference Center for Thrombotic M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 119: 5888-97. 10.1182/blood-2012-02-408914.
- [19] Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014; 29: 148-67. 10.1002/jca.21302.
- [20] Rock G, Clark WF, Anderson D, Benny B, Sutton D, Leblond P, Sternbach M, Sontrop J, Members of the Canadian Apheresis G. ADAMTS-13 may not predict disease or outcome in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Thromb Res.* 2013; 131: 308-12. 10.1016/j.thromres.2013.01.024.
- [21] George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion.* 2015; 55: 11-3. 10.1111/trf.12885.
- [22] Mannucci PM, Franchini M. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in the prognostic assessment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* 2012; 41: e157-e62. 10.1016/j.lpm.2011.10.025.
- [23] Peyvandi F, Rossio R, Ferrari B, Lotta LA, Pontiggia S, Ghiringhelli Borsa N, Pizzuti M, Donadelli R, Piras R, Cugno M, Noris M. Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 340-5. 10.1111/jth.13210.
- [24] Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 135: 101-4. 10.1111/j.1365-2141.2006.06264.x.
- [25] Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP by a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35: 551-3. 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.
- [26] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 393-7. 10.1056/NEJM199108083250604.
- [27] Henon P. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study. *Presse Med.* 1991; 20: 1761-7.
- [28] Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, Salvadori MI, Garg AX. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. *Kidney Int Suppl.* 2009; S50-1. 10.1038/ki.2008.621.
- [29] Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion.* 2008; 48: 349-57. 10.1111/j.1537-2995.2007.01530.x.
- [30] Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufrecht C, Watson AR, Ariceta G, Fischbach M, Klaus G, Holta T, Bakaloglu SA, Zurawska A, Jankauskiene A, Vande Walle J, Schaefer B, Wright E, Connell R, Edefonti A. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 103-11. 10.1007/s00467-014-2907-3.
- [31] Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2007; 93: 154-8. 10.1111/j.1423-0410.2007.00940.x.
- [32] Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon L, Lopez-Plaza I, Rouault C, Crookston KP, Benjamin RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2006; 46: 1693-704. 10.1111/j.1537-2995.2006.00959.x.
- [33] del Rio-Garma J, Alvarez-Larran A, Martinez C, Muncunill J, Castella D, de la Rubia J, Zamora C, Corral M, Viejo A, Pena F, Rodriguez-Vicente P, Contreras E, Arbona C, Ramirez C, Garcia-Erce JA, Alegre A, Mateo J, Pereira A. Methylene blue-photoactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol.* 2008; 143: 39-45. 10.1111/j.1365-2141.2008.07292.x.
- [34] Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of the therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 1998; 13: 133-41.
- [35] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Piersca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E, Italian TT-PSG. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010; 89: 591-6. 10.1007/s00277-009-0877-5.
- [36] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991; 325: 398-403. 10.1056/NEJM199108083250605.
- [37] Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawat B, Intragumtornchai T. The role of pulse dexamethasone in acquired

- idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1148-50. 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
- [38] Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 481-90. 10.1111/jth.12114.
- [39] Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, Ohigashi H, Shiratori S, Naruse H, Teshima T. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2344-51. 10.4254/wjh.v7.i21.2344.
- [40] Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 6716-24. 10.3748/wjg.v20.i22.6716.
- [41] Rituximab, alkalmazási előirat.
- [42] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011; 118: 1746-53. 10.1182/blood-2011-03-341131.
- [43] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, Schwarzwinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012; 40: 104-11. 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66.
- [44] Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F, Mira JP, Galicier L, Guidet B, Baudel JL, Subra JF, Tanguy-Schmidt A, Pourrat J, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P, Thrombotic Microangiopathies Reference C. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012; 52: 2436-44. 10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x.
- [45] Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, Tacconi F, Ascari E. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997; 82: 429-35.
- [46] Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, Lowenberg B, Brand A. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 130: 768-76. 10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x.
- [47] Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood.* 2015; 125: 1470-6. 10.1182/blood-2014-10-605493.
- [48] Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2015; 109: 168-72. 10.1111/vox.12274.
- [49] Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P, French Thrombotic Microangiopathies Reference C. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014; 124: 204-10. 10.1182/blood-2014-01-550244.
- [50] Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015; 125: 1526-31. 10.1182/blood-2014-10-559211.
- [51] Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, Valsecchi C, Canciani MT, Fabris F, Zver S, Reti M, Mikovic D, Karimi M, Giuffrida G, Laurenti L, Mannucci PM. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* 2008; 93: 232-9. 10.3324/haematol.11739.
- [52] Tsai HM. The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Minerva Med.* 2007; 98: 731-47.
- [53] Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2015; 90: 709-14. 10.1002/ajh.24060.
- [54] Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin SY, Kwaan HC, Zheng XL. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 119: 3836-43. 10.1182/blood-2011-12-399501.
- [55] Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, Lammle B, Kremer Hovinga JA, Machin SJ, Scully M, Rock G, Gilbert JC, Yang S, Wu H, Jilma B, Knoebl P. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012; 87: 430-2. 10.1002/ajh.23106.
- [56] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, Pareyn I, Mottl H, Hou S, Lamprecht S, Van Rensburg WJ, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Inhibition of von Willebrand factor-platelet glycoprotein Ib interaction prevents and reverses symptoms of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in baboons. *Blood.* 2012; 120: 3611-4. 10.1182/blood-2012-04-421248.
- [57] Holz JB. 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: 343-6. 10.1016/j.transci.2012.03.027.
- [58] Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41: 678-83. 10.1007/s11239-015-1259-6.
- [59] Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, Shen YM, Sarode R. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfusion.* 2014; 54: 2064-7. 10.1111/trf.12614.
- [60] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204-12. 10.1186/cc2872.
- [61] Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2012; 6: 195-208. 10.2147/DDDT.S25757.
- [62] Rock G, Clark W, Sternbach M, Kolajova M, McLaine P. Haemolytic uraemic syndrome is an immune-mediated disease: role of anti-CD36 antibodies. *Br J Haematol.* 2005; 131: 247-52. 10.1111/j.1365-2141.2005.05761.x.
- [63] Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nurnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klaus N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R, Collaborators of the DS-HUSr. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3807-15. 10.1093/ndt/gfs394.

- [64] Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 923-31. 10.1086/322598.
- [65] Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbach M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Munte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbach T, consortium E-H. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012; 345: e4565. 10.1136/bmj.e4565.
- [66] Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 161-4. 10.1007/s00467-011-2067-7.
- [67] Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Muller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, Konig J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 753-9. 10.1093/cid/cis531.
- [68] Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 203-8. 10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c.
- [69] Szilagyi A, Kiss N, Bereczki C, Talosi G, Racz K, Turi S, Gyorko Z, Simon E, Horvath E, Kelen K, Reusz GS, Szabo AJ, Tulassay T, Prohaszka Z. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2237-45. 10.1093/ndt/gft198.
- [70] Petras ML, Dunbar NM, Filiano JJ, Braga MS, Chobanian MC, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Clin Apher*. 2012; 27: 212-4. 10.1002/jca.21208.
- [71] Hopkins CK, Yuan S, Lu Q, Ziman A, Goldfinger D. A severe case of atypical hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection and T activation treated successfully with plasma exchange. *Transfusion*. 2008; 48: 2448-52. 10.1111/j.1537-2995.2008.01871.x.
- [72] Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr*. 2007; 151: 140-4. 10.1016/j.jpeds.2007.03.055.
- [73] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 554-62. 10.2215/CJN.04760512.
- [74] Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1844-59. 10.2215/CJN.02210310.
- [75] Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 55-64. 10.1681/ASN.2013050453.
- [76] Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, Jokiranta TS, Roumenina LT, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol*. 2015; 194: 5129-38. 10.4049/jimmunol.1402770.
- [77] Komhoff M, Roofthoof MT, Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NC, Berger RM. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatr*. 2013; 132: e540-4. 10.1542/peds.2012-2581.
- [78] Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, Fremeaux-Bacchi V, Le Meur Y. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 119-23. 10.1053/j.ajkd.2013.08.031.
- [79] Tadakamalla AK, Talluri SK, Besur S. Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia. *N Am J Med Sci*. 2011; 3: 472-4. 10.4297/najms.2011.3472.
- [80] Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45: 531-6. 10.1038/ng.2590.
- [81] Sanchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Justa Roldan ML, Pena A, Lopez Trascasa M, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1611-9. 10.2215/CJN.01640214.
- [82] Prohaszka Z. A hemolitikus urémiás szindróma és a trombotikus trombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájuk aktuális kérdései. *Orvosi Hetilap*. 2008; 149: 1251-61.
- [83] Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 643-57. 10.1038/nrneph.2012.214.
- [84] Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1967-78. 10.1007/s00467-014-2817-4.
- [85] Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, Spasoff R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. *Canadian Apheresis Study Group*. *Transfusion*. 1992; 32: 710-4.
- [86] Eculizumab, alkalmazási előirat.
- [87] Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2015; 220: 452-9. 10.1016/j.imbio.2014.11.003.
- [88] Sevinc M, Basturk T, Sahutoglu T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Akgol C, Kara E, Brocklebank V, Goodship TH, Kavanagh D, Unsal A. Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome

- associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 2015; 9: 92. 10.1186/s13256-015-0575-y.
- [89] Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 633-7. 10.1053/j.ajkd.2014.01.434.
- [90] Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmons M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A, Indian HUSR. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 2014; 85: 1151-60. 10.1038/ki.2013.373.
- [91] Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K, Adams B. Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2014; 133: e1764-8. 10.1542/peds.2013-1594.
- [92] Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrlich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1061-4. 10.1007/s00467-008-1087-4.
- [93] Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, Chatelet V, Mousson C, Mourad G, Bridoux F, Cassuto E, Loirat C, Rondeau E, Delahousse M, Fremeaux-Bacchi V. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013; 13: 663-75. 10.1111/ajt.12077.
- [94] Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G, International Registry of R, Familial HT. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 88-99. 10.2215/CJN.00050505.
- [95] Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C, French Society of Pediatric N. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2392-400. 10.1681/ASN.2006080811.
- [96] Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noel LH, Hourmant M, Niaudet P, Fremeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C, French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12: 3337-54. 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x.
- [97] Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, Consensus Study G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 940-9. 10.1681/ASN.2008080906.
- [98] Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, P OB, collaborators of the UKTTPR. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014; 124: 211-9. 10.1182/blood-2014-02-553131.
- [99] Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 859-67. 10.1681/ASN.2009070706.
- [100] Satpathy Hemant K SC, Donald Frey. HELLP syndrome. *J Obstet Gynecol India.* 2009; 59:1: 30-40.
- [101] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Durrbach A, Grunfeld JP, Knebelmann B, Fremeaux-Bacchi V. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood.* 2008; 112: 4542-5. 10.1182/blood-2008-03-144691.
- [102] Vaught AJ, Gavrilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert SM, York S, Brodsky RA. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol.* 2016. 10.1016/j.exphem.2016.01.005.
- [103] Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sune-sara I, Martin JN, Jr. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1059-63. 10.3109/14767058.2011.619603.
- [104] Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakirhan FA, Ozgul M. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci.* 2015; 52: 194-8. 10.1016/j.transci.2014.12.026.
- [105] Faguer S, Huart A, Fremeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2013; 6: 484-5. 10.1093/ckj/sft078.
- [106] Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, Iyer R. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol.* 2014; 5: E30-3. 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.042.

## X. A FEJLESZTÉS MÓDSZERE

(A kapcsolódó dokumentumokat csatolni szükséges a tervezethez.)

### 1. A 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 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 (keresés lezárása 2016. 03. 31.) 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. A felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**

A bizonyítékok szintjére használt besorolási rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nomenklatúra alapján dolgozta ki [<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>].

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

### **4. Az ajánlások kialakításának módszere**

Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

Az ajánlások rangsorolására alkalmazott rendszert a fejlesztőcsoport a GRADE nomenklatúra alapján dolgozta ki [<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>].

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 irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvetélre.

### **5. A véleményezés módszere**

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

### **6. A független szakértői véleményezés módszere**

Független szakértői véleményezés nem történt.

### I. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

#### 1. TTP-HUS betegájékoztató

##### Thromboticus microangiopathiák (TMA)

Hasonló tüneteket és laboreltéréseket mutató kórképek összefoglaló neve. A patológiai alapot a kóros vérlemezke-aktiváció és -összecsapzódás (aggregáció) képezi, amely a kisereken kialakuló rögzítés révén az érintett területek vérellátási zavarát eredményezi következményes szervi funkciócsökkenéssel. 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 vérlemezkek felhasználódnak. Ha a csontvelői termelés nem képes ezzel lépést tartani, thrombocytopenia alakul ki. Ennek mértéke az egyes kórképekben eltérő lehet.
- *Microangiopathiás haemolyticus anaemia*: a kisereken kialakuló rögzítés következtében a vörösvérsejtek mechanikusan károsodnak, szétrohadnak (fragmentocyták) és a vérpályán belül szétesnek, feloldódnak (haemolysis). Ha a termelés nem képes ezzel lépést tartani, akkor vérszegénység alakul ki.
- *Magas LDH* (laktátdehidrogenáz): hemolysis (vörösvérsejt-szétesés), szövetszéteséssel járó folyamatokban szintje jelentősen emelkedik.
- *Alacsony szérumbaptoglobin*: az érpályán belüli haemolysis során felhasználódó fehérje, melynek élettani funkciója a széteső vörösvérsejtekből származó vérfesték (hemoglobin) megkötése. Alacsony szintje jelzi a hemolízis jelenlétét.
- *Kreatinin emelkedés*: a vese károsodása esetén a kreatinin szintje emelkedik, ennek mértéke kórképenként változó.
- *Vizeleteltérések*: a vizeletben gyakran fehérje és vörösvérsejt, valamint szabad hemoglobin jelenik meg. A veseműködés károsodásának jele.

##### 2. Leggyakoribb klinikai tünetek

- *Thrombocytopenia okozta vérzés*: a bőrön és a nyálkahártyákon pontszerű bevérvések 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 vér-

szegénység mértéke változó, kezdetben akár hiányozhat is.

- *Neurológiai tünetek*: fejfájás, tudatzavar, beszédzavar, érzékszavar, 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 művesekezelésre 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 microthrombosisok az egész szervezetet érintik, egyéb tünetek is jelentkezhetnek: bélperforáció, hasnyálmirigy-gyulladás stb.

##### 3. A legfontosabb klinikai formák

###### a. *Thromboticus thrombocytopeniás purpura* (Moschcowitz-szindróma, TTP)

Ritka betegség, főként nőket érint, leggyakrabban fiatal felnőtt korban jelentkezik, de bármely életkorban előfordulhat. Leggyakrabban egy vérplazmában keringő faktor (az ADAMTS13 enzim) szerzett vagy veleszületett hiánya okozza, 10% alatti enzimaktivitás jellemzi. Az enzim a von Willebrand-faktor (VWF) fiziológias 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 vérlemezkek lehorgonyozása, ún. „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-enzim-működés bármilyen ok miatt hiányzik, akkor vérlemezkek alakulnak ki a kisereken, melyek elárasztják a szervezetet, elsodródva, távoli szervekben (leggyakrabban: agy, vese, szív) is vérellátási zavart okozhatnak. A folyamat felhasználja a vérlemezkeket, lecsökken a vérlemezkeszám (thrombocytopenia), vérzékenység jöhet létre. A vörösvérsejtek az elrögződött kisereken áthaladva mechanikusan károsodnak és szétesnek (haemolysis), ami vérszegénységben nyilvánulhat meg. A kórképnek szerzett és veleszületett formája egyaránt ismert:

- *A veleszületett forma*: *Upshaw-Schulman-szindrómának* is hívják, nagyon ritka, az *enzim genetikus zavara* áll a háttérben. Típusosan jelentkezhet már az újszülöttkorban vagy csak a későbbiekben, főleg a terhesség során. Az enyhe formák esetében a diagnózis gyakran sokáig késik. A kórkép öröklődhet.

- *A szerzett forma:* az enzimműködés zavara az *enzimműködést gátló autoantitest (inhibitor)* miatt következik be. Kezelés nélkül a halálozási arány 90% feletti, időben elkezdett, megfelelő kezeléssel a betegek közel 80–95%-nál érhető el tartós tünetmentes állapot. A kórkép a későbbiekben visszatérhet (l. még a 6/a pont alatt). Nem öröklődik.

#### b. *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 jellemző. 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 szialinsavat lehasítva rejtett antigének felszínre kerülését okozza. A plazmában normálisan jelen lévő antitestek ezekkel a rejtett antigénnel 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, ill. 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 (haemolysis, anaemia, thrombocytopenia) általában szerényebbek, mint a TTP-ben. Bármely életkorban előfor-

dulhat, de főleg újszülötteket, 5 évnél idősebb gyermekeket, és fiatal felnőtteket érinti. Nincs jellegzetes bevezető fázisa (hiányzik a véres hasmenés), a folyamat rendszerint krónikus, visszaesésekkel tarkított, családi halmozódást is mutathat. Megfelelő kezelés nélkül gyakran vezet végstádiumú veseelégtelenséghez, magas a halálozása, az átültetett vese graftban pedig rendszerint visszatér. Több formája ismert:

- **Veleszületett forma:** a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozó faktorai genetikai okból nem megfelelően működnek vagy nem termelődnek. Öröklődő kórkép.
- **Szerzett forma:** autoantitest akadályozza a szabályozó fehérjék (pl: H-faktor) működését. Nem öröklődő kórkép.
- **Secunder (másodlagos) TTP-HUS**

Különböző gyógyszerek, infekciók, daganatok, autoimmun kórképek mellett a TTP-re és a HUS-ra is emlékeztető klinikai tünetek és laboreltérések 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 vérkenet
- vérkémiai és immunológiai vizsgálatok
- véralvadási vizsgálatok
- ADAMTS13-vizsgálatok (indokolt esetben genetikai is)
- komplementvizsgálatok (indokolt esetben genetikai is)
- vércsoport-szerológiai vizsgálatok
- virológia (HIV is)
- vizeletvizsgálat (kémia, tenyésztés, terhességi teszt)
- székletvizsgálat (tenyésztés, verotoxin is)
- képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi/szívultraahang, koponya CT/MRI)
- egyéb vizsgálatok (crisabiopszia, 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 betegből kb. 40–60 ml/testtömegkg plazmát távolítanak el és a TTP és a HUS

esetében döntően friss, véradóktól származó plazmával pótolnak. Az eljárás célja a kórképerért 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. (A részleteket ld. az intézményi szintű plazmacserebetegtájékoztató 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 transfúziós szereléken történő beadása 10–30 ml/kg dózisban. A TTP genetikai formájának bázis-terápiája. 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, így OGYI- és OEP-finanszírozási engedélyt igényel. Rituximab terhesség alatt nem adható, alkalmazása után terhesség egy évig nem javasolt. Nem veszélytelen szer, akár halálos szövődmény is előfordulhat (l. rituximab betegájékoztató). Ritkábban egyéb szerek (cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolate-mofetil, stb.) is szóba jöhetnek.
- d. **Komplementgátló kezelés (eculizumab):** igazolt atípusos HUS-ban (gyermeknél alapos gyanú esetén is) az elsődlegesen választandó kezelés. Óriási kezelési költsége miatt alkalmazása minden esetben OEP-finanszírozási engedélyhez kötött. Tüneti terápia, mely leállítja a komplementaktivációt anélkül, hogy az alapfolyamatot befolyásolná. Rendszerint tartós, több hónapos vagy -éves, sok betegnél az élet végéig történő kezelést jelent. A terápia megkezdése előtt legalább 2 héttel *Neisseria meningitidis* elleni (gyermekekben *Haemophilus influenza* és *Pneumococcus* ellen is) oltás szükséges, egyes esetekben antibiotikum átmeneti vagy tartós alkalmazása mellett. (Részleteket l. Alexion: aHUS-beteg, ill. szülői információs füzet.)
- e. **Lépelátvitás, splenectomia:** a TTP szerzett, inhibitoros formájában a gyakori visszaesések kivédésére ma is használható eljárás. A visszaesés gyakoriságát csökkenti. Előtte a tokos baktériumokkal szemben oltás szükséges.
- f. **Thrombocytaaggregáció-gátlás, thrombosisprophylaxis, vérrögösödés-megelőzés:** 50 G/lfeletti thrombocytaszám esetén általában kis dózisú aspirint és alacsony molekulású heparint is alkalmaznak a kezelés során.
- g. **Transzfúziós kezelés:** thrombocytatranszfúzió általában csak súlyos klinikai vérzés esetén adható, önma-

gában az alacsony thrombocytaszám az alkalmazását nem indokolja. Vörösvérsejt-transzfúzió a betegek jelentős részénél szükséges, választott, szűrt (fehérvérsejtmentes) készítmény formájában. Friss fagyaszott 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.

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

## 6. Gyógyulási esélyek

- a. **TTP-ben:** időben elkezdett plazmacsere (szükség esetén kiegészítve immunszuppresszív kezeléssel) mellett a betegek 80–95%-a kerül tartósan tünetmentes állapotba. A betegek kis részénél kisebb-nagyobb, főleg idegrendszeri maradványtünetek lehetnek: memória-problémák, személyiségzavar, bénulás vagy egyéb tünetek. A kórkép a betegek 20–50 %-nál a későbbiekben visszatér (relapsus). Ennek időpontja szélsőséges határok között változik és előre nem jósolható meg. A 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 rituximabkezelés az enzimaktivitást a betegek egy részénél normalizálhatja. Ugyanakkor számos beteg alacsony vagy akár nulla aktivitás mellett is évekig tünetmentes lehet.
- b. **Atípusos HUS-ban:** minél korábban kezdjük a komplementgátló kezelést, az esély annál nagyobb a veseműködés visszatérésére: 28 napon belül indított kezelésnél a legjobbak az eredmények, 3 hónapon túli dialysis esetén vesebiopszia dönthet a gyógyszer adásának vagy folytatásának javallatáról. Az enormis kezelési költségek, a szövődmények lehetősége, valamint a rendszeres infúziós kezelés okozta kellemetlenség elkerülése céljából eredményes próbálkozások folynak a szer adásának felfüggesztésével a stabil remisszió elérése után. Ilyenkor nagyon szoros betegkontroll szükséges (vizelet ellenőrzése tesztcsikkal heti 2-szer), és a visszaesés első jelére folytatni kell a kezelést. Plazmacsere alkalmazása mellett hematológiai remisszió könnyen kialakul, de a vesefunkció javulása csak ritkán látható, a legtöbb beteg végstádiumú veseelégtelen lesz. Atípusos HUS miatti veseátültetés esetén a komplementgenetikai vizsgálat eredménye elengedhetetlen az optimális terápia megválasztásához.
- c. **Típusos HUS:** szupportív kezelés mellett általában meggyógyul. A maradványtünet ritka, a halálozási ráta alacsony.



d. *Secundaer 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 szteroidterápiával (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 plazmatranszfúzió 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 az eculizumab adását a terhesség alatt a gyártó cég kellő számú klinikai adat hiányában jelenleg még nem javasolja. Ezért a kezelés csak OGYI off-label és OEP-finanszírozási engedélyt követően végezhető.

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

#### 1.2. *A tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok*

Nincsenek.

#### 1.3. *Táblázatok*

Ld. a szövegben.

#### 1.4. *Algoritmusok*

Ld. a szövegben.

#### 1.5. *Egyéb dokumentumok*

Nincsenek.

## 2. Alexion – aHUS beteg, ill. szülői információs füzet

# aHUS beteg, ill. szülői információs füzet



Ezen tájékoztató füzetet minden aHUS-os beteg illetve szülője/gondviselője az első gyógyszerzállítvánnyal meg kell kapja kezelőorvosától.



Ennek a dokumentumnak a legutóbbi jóváhagyási dátuma: (DATE OF APPROVAL OF THE DOCUMENT) Jóváhagyta: (NATIONAL AUTHORITY TO BE COMPLETED LOCALLY)

### BEVEZETÉS

Ez az útmutató atipusos hemolitikus urémia szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt és serdülő betegek, illetve gyermek és serdülő aHUS betegek szülei számára készült. Az útmutatóban információkat talál a SOLIRIS® gyógyszerrel, hogyan kell azt beadni, továbbá fontos biztonsági információkat, amelyeket ismernie kell. Kezelőorvosától kaphat egy másik útmutatót is, amely speciálisan kisgyermek szülei számára készült.

### MI A SOLIRIS®?

A SOLIRIS az aHUS betegek kezelésére szolgáló gyógyszer. Humanizált monoklonális ellenanyag típusú szer. Az ellenanyagok olyan anyagok, amelyek a vérben speciális célpontokhoz kötődhetnek. A „humanizált” azt a tényt írja le, hogy az ellenanyagot úgy állították össze, hogy a lehető legjobban hasonlítson egy humán ellenanyaghoz. A „monoklonális” azt jelenti, hogy a hatóanyag egy eredeti ellenanyagból származik, vagyis azok pontosan megegyeznek.

Az aHUS betegségben a természetes immunrendszer speciális, komplement rendszernek nevezett részének, rendszerint a komplement rendszer szabályozásának genetikus hibája következtében, túlzottan nagy az aktivitása. A komplement rendszer mindig bekapcsolt állapotban van, és túlzott aktivitása károsíthatja a szervezet saját szöveteit és szerveit. Ennek során elpusztítja a kis ereket és vérrögöket képez, amelyek elzárják a szövetekhez és szervekhez szállított vér áramlását. Ennek a folyamatnak az orvosi neve trombotikus mikroangiopátia (TMA). aHUS betegségben a TMA több szervet károsíthat, többet között a vesét, az agyat és a szívet.

A SOLIRIS ellenanyag, amely kötődik a komplement rendszer egyik részéhez, és inaktiválja a rendszert. Ezért a SOLIRIS megakadályozza, ill. csökkenti a kis erek pusztulását és a vérrögképződést, valamint csökkenti az aHUS tüneteit és a szervi károsodást. Mivel az aHUS krónikus betegség, a SOLIRIS kezelés általában hosszú távú.

### GYIK

MELYEK A SOLIRIS KEZELÉSSEL ÖSSZEFÜGGŐ BIZTONSÁGI MEGFONTOLÁSOK?

#### FONTOS BIZTONSÁGI INFORMÁCIÓK

Mivel a SOLIRIS részben gátolja immunrendszerét, növeli a súlyos fertőzés és szepszis kockázatát, különösen a *Neisseria meningitidis* nevű baktériumtípus esetében. Ez meningitist, agyhártyagyulladás, illetve súlyos vérmérgezést okozhat.

Ezek a fertőzések sürgős és megfelelő kezelést igényelnek, és gyorsan végzetessé vagy életveszélyessé válhatnak, illetve súlyos maradandó károsodásokat okozhatnak.

Fontos megérteni az ezen fertőzések kockázatának csökkentése érdekében tett óvintézkedéseket, illetve mit kell tennie, ha fertőzésére gyanakszik (lásd alább).

### SZÓSZEDET

#### Atipusos hemolitikus urémiaszindróma (aHUS)

Ritka rendellenesség, amelyet normál immunrendszer egy része, a komplement rendszer krónikus és túlzott aktiválása okoz. A túlzottan aktív komplement rendszer károsítja a kis véreket és a szervezetben mindenütt vérrögök képződését okozza, ennek a folyamatnak a neve trombotikus mikroangiopátia (TMA). A TMA sok szervet károsíthat, többek között az agyat, a vesét és a szívet.

#### Vérrögök

A vér alvadékok képezhet a vérzés elállítására, azonban aHUS betegségben nagyon könnyen képződnek vérrögök, ami az erek elzáródásához és szervi károsodáshoz vezet.

#### Hemolízis

A vörösvértestek rendellenes lebomlása, amely aHUS betegségben különféle tüneteket okozhat.

#### krónikus hemolízis

A vörösvértestek lebomlása (hemolízis), amely hosszú ideig tart (krónikus).

#### Komplement rendszer (másik neve gyakran komplement kaszkád vagy csak komplement)

Immunrendszerének az a része, amely normál esetben elpusztítja a baktériumokat és más idegen sejteket. aHUS betegségben ez krónikusan és túlzott mértékben aktivált, ami a saját szöveteket károsítja a vékony erek tönkretételével, és vérrögök képzésével, ami károsítja a szerveket, többek között az agyat, a vesét, a szívet és más szerveket.

#### Vesekárosodás, illetve -elégtelenség

Olyan állapot, amelyben a vese működése leáll, a vese nem képes eltávolítani a káros anyagokat, és nem képes szabályozni a szervezetben a víz és életfontosságú anyagok mennyiségét.

#### Meningococcus fertőzés

A *Neisseria meningitidis* baktérium okozta fertőzés (más néven agyhártyagyulladás). Ez a baktérium meningitist vagy általános vérmérgezést (szepszist) okozhat.

#### Vérlemezek

A vérlemezek egymáshoz tapadt kis sejtek a vérben, amelyek vérrögöt képeznek. aHUS betegségben a vérlemezek könnyen vérrögöt képeznek, és emiatt előfordulhat, hogy vérvizsgálat alacsony vérlemezkeszámot mutat ki.

#### Vörös vértestek (RBC-k)

Olyan vértestek, amelyek egy hemoglobinnak nevezett összetett fehérje segítségével oxigént szállítanak. aHUS betegségben a vörösvértestek az elzár és elroncsolt kis erekben áthaladva elpusztulnak.

#### Trombózis (trombotikus események)

Vérrög képződése, amely megakadályozza a vér átfolyását az éren. aHUS betegségben a kisméretű erekben (jellemzően az agyban, a vesében, a szívben és más szervekben) vérrögök jelenhetnek meg.

#### Trombotikus mikroangiopátia (TMA)

aHUS betegségben annak a folyamatnak a leírása, amelynek során a vékony erek elpusztulnak, és ezekben a károsodott erekben vérrögök képződnek. A TMA oka a komplement rendszer krónikus és túlzott mértékű aktiválódása, ez okozza aHUS betegeknél a károsodást és a betegséget.

Biztonsági óvintézkedésként:

A SOLIRIS kezelés megkezdése előtt **VÉDŐOLTÁST KELL KAPNIA meningococcus fertőzés ellen, és bizonyos esetekben antibiotikummal kell csökkenteni a *Neisseria meningitidis* fertőzés kockázatát arra az időre, amíg a védőoltás hatása elkezdődik.**

Kezelőorvosa vagy a nővér gondoskodik róla, hogy az első infúzió előtt legalább 2 héttel megkapja ezt a védőoltást.

Amennyiben nem áll rendelkezésre kisgyermek számára oltóanyag, illetve az oltás Önnél ellenjavallt, gyermeke, ill. Ön a kezelés időszaka alatt, illetve a védőoltás beadhatóságát követő két héten antibiotikumot fog kapni.

Gyermekek és 18 év alatti serdülők *Haemophilus influenzae* és pneumococcus fertőzés elleni védőoltást is kapnak a nemzeti védőoltási irányelvek szerint legalább két héttel a SOLIRIS terápia megkezdése előtt, az egyes korcsoportokra vonatkozó nemzeti védőoltási ajánlásokkal összhangban.

### MELYEK AZOK A TÜNETEK, AMELYEK FIGYELMEZTETNEK ENGEM A KEZELÉS ALATT?

A védőoltás csökkenti a fertőzés kialakulásának kockázatát, de teljesen nem szünteti azt meg.

Ismernie kell a fertőzés jeleit és tüneteit és haladéktalanul értesítenie kell kezelőorvosát, ha a következő tünetek BÁRMELYIKÉT észleli:

- Émelygással vagy hányással járó fejfájás
- A nyak vagy a hát merevségével járó fejfájás
- Láz
- Kiütés
- Zavartság
- Súlyos izomfájdalom influenzaszerű tünetekkel kombinálva
- Fényre való érzékenység

Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen sürgősségi osztályra, és mutassa meg nekik betegbiztonsági kártyáját.



Újszülöttek szülei, ill. gondviselői számára: legyen tudatában annak, hogy a jellegzetes tünetek, például a fejfájás, a láz és a nyakmerevség nehezen észlelhető ebben a korban, így csecsemők esetében egyéb tüneteket is figyelni kell többek között: aktivitás hiánya, ingerlékenység, hányás és gyenge evés.

## MIK A TEENDŐIM A TERÁPIA MEGKEZDÉSE ELŐTT?

A kezelés elkezdése előtt orvosa megbeszéli Önnel a következők fontosságát:

- Meningitis elleni védőoltásban részesülnie és bizonyos esetekben speciális antibiotikumot szednie *Neisseria meningitidis* nevű baktérium típusú való fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.
- Meg kell értenie a fertőzéssel járó tüneteket és a teendőket ezeknek a tüneteknek az észlelése esetén.
- Ha gyermeke kezelése alatt áll, meg kell értenie, hogy gyermeke a nemzeti védőoltási irányelvekkel összhangban legalább két héttel a SOLIRIS terápia megkezdése előtt védőoltást kell kapjon *Haemophilus influenzae* és pneumococcus fertőzések ellen.
- Hogy kezelőorvosa a SOLIRIS kezelés esetleges abbahagyása után gondosan figyelemmel kísérelje állapotát.

**Kezelőorvosa vagy a nővér gondoskodik róla, hogy az első infúzió előtt legalább 2 héttel megkapja a meningococcus fertőzés elleni védőoltást és/vagy esetleg antibiotikumos kezelést is a *Neisseria meningitidis* fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.**

Ezenkívül, kezelésének ideje alatt szoros megfigyelés alatt tartják meningococcus és más fertőzések vonatkozásában.

## HOGYAN KEZDIK EL SOLIRIS TERÁPIÁMAT?

A SOLIRIS-t csak orvos rendelheti el.

Kezdőkészletet is fog kapni, amelynek tartalma:

- **Betegbiztonsági kártya:** Nagyon fontos, hogy SOLIRIS kezelésben részesülő betegek orvosai gyorsan azonosítsanak és kezeljenek bizonyos típusú fertőzéseket; ezért biztonsági kártyát kapnak, amely felsorolja azokat a speciális tüneteket, amelyekre mindig oda kell figyelnie. Ezt a kártyát mindig magánál kell hordani, és meg kell mutatni az önt kezelő egészségügyi szakembereknek.
- **aHUS beteg-, ill. szülői információs füzet.**
- **Kisgyermekek szülei, ill. törvényes gondviselői aHUS szülői útmutatót kapnak.**
- Kezelőorvosa felajánlja Önnek, illetve gyermekének az **aHUS nyilvántartásban való részvételt**. Ebben a nyilvántartásban kezelőorvosa regisztrálhatja Önt, illetve gyermekét.

## MENNYI IDEIG KELL KAPNOM A SOLIRIS KEZELÉST?

Mivel az **aHUS krónikus betegség**, a SOLIRIS készítmény  **folyamatosan** alkalmazandó.

Azoknak a betegeknek, akik SOLIRIS kezelést kezdtek, továbbra is kapniuk kell a SOLIRIS készítményt, akkor is, ha jobban érzik magukat. Ha megszűnik vagy befejezi a SOLIRIS kezelést, a leállítást követően visszatérhetnek az aHUS tünetei.

Egyes betegek, akiknél leállították a SOLIRIS kezelést, utána azt tapasztalták, hogy visszatérnek az aHUS jelei és tünetei. A SOLIRIS kezelést csak akkor hagyja abba, ha ezt megbeszélte az Önt kezelő egészségügyi szakemberrel, illetve csak orvosi felügyelet mellett.

**Ha a SOLIRIS kezelés abbahagyását tervezi, előzőleg beszélje meg kezelőorvosával a lehetséges mellékhatásokat és kockázatokat, amelyek között szerepel a kis véredények pusztulása és a vérrögképződés. Ez a következőket okozhatja:**

- A következő tüneteket tapasztalhatja: Csökkent vizeletürítés (vese problémák), zavartság, illetve éberségi szintjének megváltozása.
- Következmények a vérképben: Lényegesen csökkent trombocitaszám, mivel a vérlemezkék felhasználódnak a vérrögképzésben, jelentős növekedés vörös vértestjeinek pusztulásában, növekvő szérum kreatinin szint (problémák a veséjével).
- Mellkasi fájdalom vagy angina, légszomj.

## HOGYAN ADJÁK BE A SOLIRIS-T?

A SOLIRIS beadási módja **intravénás infúzió** (oldat bevezetése vénába). Az infúzió időtartama **25 és 45 perc** között van. A gyógyszert orvosnak vagy egyéb, megfelelően képzett egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia.

Hasonlóan más intravénás infúzióban beadott hatóanyagokhoz, a SOLIRIS kezelésnek lehetnek azonnali vagy késleltetett mellékhatásai. Ha ilyet észlel, forduljon kezelőorvosához.

**Mivel fennáll az infúziós reakció (például allergiás reakció) kockázata, az egyes infúziók után kb. egy órán át megfigyelés alatt tartják. Pontosan be kell tartania kezelőorvosának utasításait.**

## MILYEN DÓZISBAN ALKALMAZZÁK A SOLIRIS-T?

**Felnőtteknél:**

Kezdeti fázis	Fenntartó fázis
Az első négy héten kezelőorvosa hetente bead egy hígított SOLIRIS infúziót. Mindegyik infúzió 900 mg dózist tartalmaz (3 db 30 mL-es fiola), ez 25–45 percig tart.	Az ötödik héten kezelőorvosa egy 1200 mg-os hígított SOLIRIS dózist ad be intravénás infúzióban (4 db 30 mL-es fiola), 25–45 perc alatt. Az ötödik hét után kezelőorvosa hosszú távú terápiaként minden két héten bead 1200 mg (4 db 30 mL-es fiola) gyógyszert.

**Gyermekeknél és serdülőknél:**

Testtömeg	Kezdeti fázis	Fenntartó fázis
≥40 kg	900 mg hetente, 4 héten át	1200 mg az 5. héten; utána 1200 mg minden két héten
30–<40 kg	600 mg hetente, 2 héten át	900 mg a 3. héten; utána 900 mg minden két héten
20–<30 kg	600 mg hetente, 2 héten át	600 mg a 3. héten; utána 600 mg minden két héten
10–<20 kg	600 mg hetente, 1 alkalommal	300 mg a 2. héten; utána 300 mg minden 2 héten
5–<10 kg	300 mg hetente, 1 alkalommal	300 mg a 2. héten; utána 300 mg minden 3 héten

aHUS betegségben szenvedő, 40 kg fölötti testtömegű gyermekek és serdülők a felnőtt adagolást kapják.

aHUS betegségben szenvedő, 40 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők esetében a testtömeg alapján kisebb a dózis. Ezt kezelőorvosa kiszámolja.

## VANNAK-E MÁS TUDNIVALÓK SOLIRIS KEZELÉSEM ALATT?

### Fertőzési kockázat

Hatásmechanizmusa következtében a SOLIRIS terápia körütekintéssel alkalmazandó aktív szisztémás fertőzésben szenvedő betegeknek.

### Allergiás reakciók

A SOLIRIS fehérvért tartalmaz, és a fehérvér egyes embereknél allergiás reakciókat váltanak ki. Ha a SOLIRIS alkalmazása után bármilyen jelet vagy tünetet észlel, beszélje meg az Önt kezelő egészségügyi szakemberrel.

### Kezelés egyéb gyógyszerekkel

Fontos megérteni, hogy az Ön által szedett egyes gyógyszerek (különösen véralvadást gátlók (vérhígítók), mint pl. aspirin vagy warfarin) adagjának módosítását meg kell beszélnie kezelőorvosával. Gondoskodjon róla, hogy kezelőorvosa ismerjen minden Ön által szedett gyógyszert.

### Vese- és májkárosodás

Ha vese- vagy májkárosodásban szenved erről még a kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát.

### Terhesség

A SOLIRIS kezelés terhesség alatt nem ajánlott, mivel az ekulizumab károsíthatja a magzatot. SOLIRIS kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes vagy terhességét tervezi. Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és azt követően 5 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni.

### Szoptatás

A SOLIRIS az anyatejben keresztül bejuthat csecsemője szervezetébe. Ezért SOLIRIS kezelés alatt és azt követően 5 hónapig ne szoptasson.

### Idősek

65 éves vagy idősebb kezelt betegeknél nincsenek különleges óvintézkedések.

### Nemkívánatos hatások

A SOLIRIS alkalmazását általában jól tolerálják. A leggyakrabban leírt mellékhatások: fejfájás és alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), valamint a legsúlyosabb mellékhatás, a meningococcus fertőzés. A legtöbb fejfájás enyhe, és a SOLIRIS alkalmazásának első fázisa után megszűnik.

## HIVATKOZÁSOK

01. SOLIRIS (eculizumab) aktuális betegtájékoztató Alexion Europe.

## Az Alexion Europe betegtatási szolgálatása

Az aHUS-ra vonatkozó további információkért az alábbi elérhetőségeken érdeklődhet : Email:  
info@unicorp.hu

Telefon: 06 1 393 5057

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen, a Soliris-szel feltételezhetően összefüggő mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez az útmutatóban és a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézethez a [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) honlapon található online bejelentő-felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lap kitöltésével, mely elküldhető emailen (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450), vagy faxon (+36 1 886 9472).

A mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosult magyarországi képviselőének is jelentheti (amennyiben a hatóságnak már bejelentette, nem szükséges a jogosultnak is jelentenie) az alábbi elérhetőségeken:

e-mail: info@unicorp.hu

telefon: 06 1 393 5057

fax: 06 1 393 5055

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**ALEXION™**

Alexion Europe SAS  
1-15 avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison – FRANCIAORSZÁG

**SOLIRIS®**  
(eculizumab)

SOLIRIS® az Alexion Pharmaceuticals, Inc. védjegye  
Copyright © 2015, Alexion Pharmaceuticals, Inc.  
Minden jog fenntartva.

aHUS16/HU/02