

# Využití léčebné výměnné plazmaferézy u trombotických mikroangiopatií

## Therapeutic plasma exchange in the treatment of thrombotic microangiopathies

Lánská M.<sup>1</sup>, Kořístek Z.<sup>2</sup>, Žák P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava

**SOUHRN:** Léčebná výměnná plazmaferéza (*therapeutic plasma Exchange* – TPE) má nezastupitelné místo v léčbě některých typů trombotických mikroangiopatií a je léčbou volby u trombotické trombocytopenické purpury. TPE je podle American Society for Apheresis (ASFA) definována jako terapeutický extrakorporální postup, při kterém je plazma pacienta oddělena od ostatních krevních složek. Jedná se sice o invazivní techniku vyžadující kvalitní žilní přístup, na druhé straně je TPE vysoce bezpečná, a při správném provedení jsou komplikace raritní. Lze ji v případě potřeby zahájit během desítek minut a v zásadě nemá žádné reálné kontraindikace. Oddělení plazmy od ostatních složek krve je zajištěno centrifugací nebo membránovou filtrací. Jako náhradní roztok se v různých poměrech a kombinacích používají krystaloidy, 5% roztok albuminu a čerstvě zmražená dárcovská plazma, nebo se v poslední době stále častěji používá plazma ošetřená *solvent-detergentem*. Během jednoho výkonu se má vyměnit nejméně celý objem plazmy pacienta (*total plasma volume* – TPV), čímž dojde k výměně, a tedy nahrazení necelých 70 % TPV. Léčba TTP plazmaferézou by měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP, často ještě před znalostí výsledků aktivity enzymu ADAMTS13. Před zahájením léčby TPE je nutné pamatovat na odběr vzorků krve na vyšetření ADAMTS13 a dalších vyšetření, případně uchování vzorků plazmy, protože interpretace výsledků vzorků odebraných po provedení TPE může být chybná. Účinnost TPE je dána dvěma mechanismy: 1) odstranění mediátoru onemocnění nebo složek plazmy přispívajících k patogeneze daného stavu; 2) dodání chybějící či nefunkční složky plazmy v případě použití plazmy jako náhradního roztoku. Efektivita TPE se u jednotlivých forem trombotických mikroangiopatií různí, od jednoznačného a promptního efektu u TTP až po nulový efekt u některých forem atypického hemolyticko-uremického syndromu.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** trombotické mikroangiopatie – trombotická trombocytopenická purpura – výměnná plazmaferéza – plazma

**SUMMARY:** Therapeutic plasma exchange (TPE) has an irreplaceable place in the treatment of some types of thrombotic microangiopathies. In TTP, it has become the standard of care. TPE is defined by the American Society for Apheresis (ASFA) as a therapeutic extracorporeal procedure in which the patient's plasma is separated from other blood components. Although it is an invasive technique requiring high-quality venous access, TPE is quite safe, and when performed correctly, complications are rare. It can be started within tens of minutes if necessary, and it has essentially no real contraindications. Separation of plasma from other blood components is ensured by centrifugation or membrane filtration. Crystalloids, 5% albumin solution and freshly frozen donor plasma are used as a replacement solution in various proportions and combinations and nowadays, solvent-detergent-treated plasma is used increasingly. At least one total plasma volume (TPV) of the patient should be replaced in one procedure, with less than 70% of the TPV being replaced. It is important to remember to collect blood samples for ADAMTS13 and other tests, or preserve plasma samples, before starting TPE treatment, as interpretation of results from samples collected after TPE may be erroneous. The efficacy of TPE is determined by two mechanisms: 1) removal of the disease mediator or plasma components contributing to the pathogenesis of the condition; 2) delivery of the missing or dysfunctional plasma component when plasma is used as a replacement solution. The efficacy of TPE varies between the various forms of thrombotic microangiopathies, ranging from a clear and prompt effect in TTP to no effect at all in some forms of atypical haemolytic uraemic syndrome.

**KEY WORDS:** thrombotic microangiopathy – thrombotic thrombocytopenic purpura – therapeutic plasma exchange – plasma

### ÚVOD

Trombotické mikroangiopatie (TMA) představují skupinu heterogenních one-

mocnění, které různými mechanismy vedou k rozvoji nekontrolované intravaskulární agregace trombocytů, vzniku

trombů v mikrocirkulaci s následnou poruchou funkce postižených orgánů. Dochází ke konzumpci trombocytů a roz-

voji mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA) [1].

První pacientku s TMA popsal Moschcowitz v roce 1924. Jednalo se mladou nemocnou s trombotickou trombocytopenickou purpurou [2]. V roce 1955 popsal Gasser příznaky hemolyticko uremického syndromu u 5 dětí [3]. Postupně s rozvojem diagnostických technik byly objasněny i další příčiny TMA, léčba pacientů však byla bohužel dlouho neúspěšná, většinou byly dokumentovány pouze příznaky těsně před smrtí nebo popisy z pitevních nálezů. Až téměř po 40 letech od popisu prvního případu TTP publikoval Rubenstein úspěšnou léčbu 11leté dívky s TTP, která odpověděla na výměnnou transfuzi normalizací počtu trombocytů a retikulocytů a dostala se do remise trvající 16 měsíců [4]. V 70. letech minulého století se začaly objevovat další případy úspěšné terapie TTP výměnnou transfuzí [5,6]. V té době se také objevovaly první práce o odstranění cirkulujících protilátek nebo imunitních komplexů pomocí plazmaferézy u imunologických onemocnění jako je Goodpastureův syndrom nebo systémový lupus erythematoses. Na základě těchto zkušeností provedl Bukowski výměnnou plazmaferézu u 2 pacientů s TTP pomocí separátoru Aminco s kontinuálním průtokem. Během plazmaferézy byla provedena výměna 2–3l plazmy, jako náhradní tekutina byla použita čerstvě zmražená plazma. U obou pacientů došlo k normalizaci parametrů krevního obrazu. Autor proto vyslovil domněnku, že plazmaferézou lze odstranit cirkulující toxické substance nebo imunitní komplexy, i když u svých pacientů přítomnost imunitních komplexů nebo protilátek neprokázal. Teorie o náhradě spotřebovaných koagulačních faktorů se mu zdála nepravděpodobná [7]. Také Byrnes na základě léčby těhotné pacientky s TTP připustil možnost deficitu plazmatického faktoru u pacientů s TTP [8]. První randomizovaná kontrolovaná studie Rockové et al. publikovaná v roce 1991 prokázala vyšší účinnost terapeutické výměny plazmy (*therapeu-*

*tic plasma exchange* – TPE) oproti infuzi plazmy. Z celkového počtu 51 pacientů 24 pacientů léčených pomocí TPE dosáhlo normalizace počtu trombocytů na rozdíl od 13 z 51 pacientů léčených plazmou. Po 6 měsících byla léčebná odpověď u 40 pacientů léčených TPE, a pouze u 25 pacientů léčených plazmou ( $p = 0,02$ ). Výsledky této studie vedly k širokému využití TPE v léčbě TTP [9]. TPE se pro svoji vysokou účinnost u TTP prováděly, nicméně etiologie vzniku TTP a tedy mechanismus, který je podstatou efektivity TPE, zůstával nejasný až do roku 1996, kdy nezávisle Furlan [10] a Tsai [11] popsali proteázu štěpící multimery von Willebrandova faktoru a následně Furlan et al. [12] popsali u TTP deficit funkce této proteázy, označované jako ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13*), který se ukázal být absolutní u vrozených forem TTP a způsobený autoprotilátkou u získaných forem TTP.

TPE se tak postupně stala standardem péče o pacienty s TTP. Jelikož efektivita léčby byla prokázána před pochopením patogeneze TTP nebo jiných TMA, byla TPE následně aplikována na všechny TMA na základě zlepšeného přežití pacientů s TTP [13].

## PROVEDENÍ LÉČEBNÉ VÝMĚNNÉ PLAZMAFERÉZY

TPE je podle americké společnosti American Society for Apheresis (ASFA) definována jako terapeutický extrakorporální postup, při kterém je plazma pacienta oddělena od ostatních složek krve. Odebraná plazma je následně substituována náhradním roztokem – lidským albuminem nebo plazmou, krystaloidním roztokem nebo jejich kombinací. Separace plazmy může být provedena dvěma odlišnými technikami, centrifugací nebo membránovou filtrací. Centrifugační princip využívají separátory krevních elementů (cTPE), pro filtrační plazmaferézu se používají dialyzační přístroje osazené plazmatickým filtrem (membránou, proto mTPE). Přístroje pro mTPE

jsou obecně asi více rozšířené (obvyklé vybavení jednotek intenzivní péče), postačí osazení adekvátním filtrem. Obecně jsou obě techniky stran efektivity srovnatelné [14], nicméně u mTPE záleží na konkrétním přístroji a typu filtru, protože pro některé z nich byla účinnost mTPE popsána oproti cTPE jako významně nižší [15,16]. Poměrně zásadní rozdíl však spočívá ve vlastním provedení. Mezi nevýhody mTPE patří potřeba vyššího průtoku krve, takže mTPE je náročnější na žilní přístup, a také antikoagulace v mimotělním oběhu založená na nefrakcionovaném heparinu, což významně zvyšuje riziko krvácení při trombocytopenii často provázející trombotické mikroangiopatie.

Při centrifugační TPE (cTPE) jsou krevní komponenty rozděleny podle jejich specifické hmotnosti, erytrocyty se soustředí při obvodu rotující centrifugační nádoby, směrem ke středu se nacházejí leukocyty, trombocyty a v centru pak plazma. Během procedury se odebírá plazma do odpadu, náhradní tekutina se mísí s krevními elementy a vrací se zpět pacientovi. Během jedné procedury se provádí zpravidla výměna 1–1,5 plazmatického objemu, což odpovídá odstranění 63–72 % původních složek plazmy. Další zvyšování vyměněného objemu nad 1,5 plazmatického objemu neúměrně prodlužuje trvání procedury a zvyšuje riziko nežádoucích reakcí [17].

Při membránové TPE (mTPE) je plazma oddělena od krevních elementů pomocí plazmatického filtru a nahrazena substitučním roztokem [15], pro tyto účely jsou využívány dialyzační přístroje. Separace plazmy pomocí membrán není u některých typů přístrojů tak efektivní jako při centrifugační technice a v některých případech se k odstranění cílového množství plazmy musí zpracovat až čtyřnásobek objemu krve pacienta, tedy podstatně více než v případě použití centrifugačních systémů. Membránová TPE je preferována nefrology, centrifugační TPE je většinou v rukou hematologů a transfuziologů. Existují i geografické rozdíly, v Německu a Japonsku

převažují filtrační techniky, v USA centrifugační. Z literatury vyplývá, že mTPE vyžaduje více centrálních venózních přístupů, delší trvání procedury, ale způsobuje nižší ztrátu trombocytů. Dle dostupných studií rozdíl mezi technikami nejsou významné a většinou záleží na přístrojovém vybavení jednotlivých center a především na zkušenostech týmu [16–18].

Mezi mechanismy účinku TPE patří odstranění patologických protilátek, imunitních komplexů a cirkulujících cytokinů a nahrazení chybějících složek plazmy. Není jasný efekt TPE na další potencionálně patogenní substance v plazmě, jako jsou solubilní adhezivní molekuly. Někdy jsou také popisované změny ve funkci imunitního systému (vč. změn ve funkci T a B buněk), tyto mechanismy by mohly hrát roli v efektivitě TPE u některých typů TMA [19].

Pro provedení TPE je nezbytná správná antikoagulace. U cTPE se většinou používá roztok citrátu, u mTPE heparin nebo citrát. Citrát je přidáván do krve před vstupem do přístroje. Je účinným regionálním antikoagulantem v extrakorporálním oběhu, následně je rychle neutralizován, proto použití citrátu není spojeno s rizikem krvácení. U cTPE navíc dochází k odstranění citrátu spolu s odstraněnou plazmou, proto bývá citrátová toxicita mírná. Během mTPE je množství podaného citrátu větší vzhledem k vyššímu krevnímu průtoku, množství zpracované krve a nižší účinnosti extrakce plazmy. Použití heparinu u mTPE je limitováno závažnou trombocytopenií. Existují i protokoly pro mTPE bez použití antikoagulantu [17].

Nevyhnutelným předpokladem pro úspěšné provedení TPE je zajištění vhodného žilního přístupu. Většina centrifugačních přístrojů pracuje v kontinuálním režimu, proto je zapotřebí 2 vstupů. Vzhledem k opakovanému provedení TPE je většinou stav periferních žil nedostatečný, a proto je nutné zavedení centrálního žilního přístupu. Vstupní průtok krve u cTPE se pohybuje mezi 50–80 ml/min, u mTPE se pohybuje mezi

150–200 ml/min, pro tento typ procedury je nevyhnutelné zavedení vysoko-průtokového centrálního žilního katetru (CŽK). Pro provedení cTPE postačí dvojcestné CŽK o průsvitu každého z lumen 14G, kdy lze očekávat bezproblémový průtok rychlostí do 100–110 ml/min. Pro mTPE je obvykle zapotřebí použít dialyzačního dvojcestného CŽK o průsvitu každého z lumen 12G, které jsou určeny pro průtok okolo 300 ml/min [20]. Vzhledem k časté závažné trombocytopenii v úvodu léčby a vyššímu riziku krvácení při zavádění je preferován přístup přes femorální žílu [14].

TPE může výrazně ovlivnit plazmatické koncentrace mnohých léků podávaných pacientovi. Je nutné zohlednit distribuční objem léčiva, vazbu na plazmatické bílkoviny, biologický poločas, časový interval, který uplynul mezi podáním léčiva a TPE [21]. Dobře prozkoumaným příkladem je rituximab. Každá TPE odstraní kolem 65 % cirkulujícího rituximabu a snižuje také maximální a minimální dosaženou koncentraci léčiva. Za bezpečný se považuje interval 24 h mezi podáním rituximabu a další TPE. Předpokládá se, že obdobný interval mezi podáním je vhodný při podávání kaplacizumabu i eculizumabu [22]. Pracoviště provádějící TPE by mělo mít vypracovaný protokol pro úpravu dávkování léčiv během TPE [22].

Jako náhradní roztok u TPE se v léčbě TMA používají transfuzní přípravky: čerstvě zmrazená dárcovská plazma prošlá karanténou a patogen inaktivovaná plazma, obojí je vyráběno v zařízeních transfuzní služby. V poslední době je stále častěji upřednostňované a převažující použití krevního derivátu – směsné *solvent-detergent* patogenně inaktivované plazmy (Octaplas LG, Octapharma). Obsah koagulačních faktorů a aktivity ADAMTS13 v krevním derivátu Octaplas LG je vzhledem k poolované výrobě standardizován. Dárcovská plazma je vždy individuálním transfuzním přípravkem od jednoho dárce, a proto obsah koagulačních faktorů není přesně stanoven. Plazma i Octaplas LG jsou vždy

aplikovány AB0 kompatibilně. Poolování velkého množství dárcovských jednotek plazmy při výrobě krevního derivátu vede k neutralizaci protilátek a alergenů a výsledkem je významné snížení výskytu *transfusion-related acute lung injury* (TRALI), závažných alergických reakcí a HLA aloimunizace. Důležitým faktorem pro použití krevního derivátu je i vyšší bezpečnost z pohledu patogenní inaktivace. Efektivitu a bezpečnost použití *solvent* detergentně inaktivované plazmy prokázala řada studií [23]. Na pracovištích autorů se používá v posledních letech pro TPE ve všech indikacích téměř výhradně směsná patogenně inaktivovaná plazma.

TPE je extrakorporální invazivní výkon, který může být samozřejmě zatížen komplikacemi. Na druhé straně ale platí, že při správném provádění zkušeným týmem je TPE vysoce bezpečná metoda a případné komplikace nejsou v naprosté většině případů závažnějšího charakteru [24]. Obecně lze komplikace rozdělit na obtíže spojené s cévním přístupem, samotným aferetickým výkonem a podáním náhradní tekutiny. Komplikace související s cévním přístupem jsou všeobecně známé. Patří mezi ně krvácení v oblasti vpichu, pneumotorax při zavádění do podklíčkové nebo jugulární žíly, trombóza, místní nebo systémová infekce a dysfunkce katetru. Během samotného výkonu může dojít k hypotenzi, paresteziím, raritně i k arytmiím, tyto problémy nejčastěji souvisí s podáváním citrátu. Nejlepší prevencí citrátové toxicity je pomalejší provádění výkonu, kdy se zásadně nemá přerušovat schopnost organismu metabolizovat citrát, která odpovídá maximálně 0,020–0,025 mmol citrátu na kg/min. Pro plazmu to odpovídá rychlosti podávání maximálně 1 ml/kg/min. Ke snížení rizika citrátové toxicity během TPE je však vhodné provádět proceduru tak, aby rychlost podávání plazmy jako náhradní tekutiny nepřekročila 50–60 % zmíněné hodnoty, tedy 0,5–0,6 ml plazmy/kg/min, protože metabolismus citrátu může být zpomalen a rovněž

klesá během provádění TPE [24]. U mTPE je potřeba počítat mezi komplikace také vysrážení krve v místě filtru, což samozřejmě znemožní pokračování v proceduře, resp. je nutné filtr vyměnit [24]. Při použití plazmy jako náhradního roztoku samozřejmě nelze vyloučit možnost alergické až anafylaktické reakce, krví přenosných infekcí nebo akutního poškození plic v souvislosti s podáním transfuze (TRALI).

Během analýzy z dat oklahomského registru v letech 1996–1999 u 71 pacientů a celkem 884 TPE (průměrně 12 TPE na pacienta) byly zaznamenány pouze 3 závažné komplikace související s podáním plazmy, u dvou pacientů šlo o hypotenzi a hypoxémii pravděpodobně v důsledku alergické reakce, jeden pacient rozvinul sérovou nemoc. Většina komplikací připadala na infekce nebo byla spojená s ČŽK. Je potřeba zdůraznit, že 60 % pacientů dostávalo kortikoidy, 15 % cyklofosamid a/nebo vinkristin, 2 pacienti byli po splenektomii. Směsná patogen-inaktivovaná plazma nebyla používána. Z analýzy delšího období (1996–2014) vyplynulo, že u souboru 342 pacientů léčených TPE u TMA se vyskytla alespoň jedna nežádoucí událost u 31 % pacientů, u 7 pacientů (2 %) vedla k úmrtí – 3 pacienti zemřeli na systémovou infekci a 3 na krvácení do hrudníku, dle autorů ve spojitosti se zaváděním ČŽK. Většina komplikací souvisela s cévním přístupem (12 %, z toho 90 % byly trombózy) nebo šlo o infekci (11 %). Komplikace související s podáváním plazmy byly méně časté (6 %). Nezávažné komplikace (kožní alergická reakce, tetanie při hypokalcémii apod.) se vyskytly u 31 % pacientů. Přes relativně vysokou frekvenci komplikací autoři konstatují, že z analýz vyplynul jednoznačný a významný trend napříč pěti 3letými kohortami směrem k menšímu výskytu závažných komplikací, což přisuzují mimo jiné zkrácování celkové doby léčby pomocí TPE a doby potřebné k dosažení remise, což pravděpodobně souvisí se zvýšeným používáním další léčby, zejména kortikosteroidů a rituximabu [25–27].

Obecně tedy platí, že nejméně dvě třetiny závažnějších komplikací vznikají v souvislosti se zaváděním nebo zavedeným ČŽK a tedy nikoli se samotnou TPE. Většina zbývajících komplikací vzniká v souvislosti s podáním náhradního roztoku – plazmy (nezávažné alergické reakce), přičemž závažných komplikací je minimum. Závažné reakce provázené hypotenzí či hypoxií jsou vzácné a jsou z části způsobené hypokalcémií navozenou příliš vysokou rychlostí výměny plazmy, která nerespektuje schopnost organismu metabolizovat citrát. Je také vhodné zdůraznit, že frekvence komplikací je v publikacích vztažena k počtu pacientů a nikoli k počtu TPE výkonů. Navíc bychom měli při posuzování rizik provádění TPE vzít do úvahy rovněž to, že při každé TPE se v průměru vymění nejméně jeden celý objem plazmy pacienta (přibližně 3 000 ml), což odpovídá použití 12–15 transfuzních jednotek čerstvě zmrazené plazmy. Pokud tedy autoři [28] uvádějí, že zaznamenali u 342 pacientů celkem 20 závažnějších komplikací souvisejících s podáním náhradní plazmy, přičemž v průměru bylo prováděno 14 TPE na pacienta a výměna jednoho plazmatického objemu, pak jedna závažná komplikace způsobená podáním plazmy připadla na přibližně 3 000 transfuzních jednotek plazmy. Z tohoto pohledu je TPE s použitím čerstvě zmrazené plazmy jako náhradního roztoku vysoce bezpečná procedura. Je navíc velmi pravděpodobné, že použití *solvent-detergent* patogenně inaktivované plazmy vede k další redukci komplikací souvisejících s podáním plazmy.

Na základě těchto dat lze konstatovat, že samotná TPE je vysoce bezpečná procedura, největší rizika souvisí s žilním přístupem (krvácení při zavádění ČŽK, katérová infekce a trombóza v místě zavedení ČŽK).

S ohledem na to, že zpřesnění diagnózy TMA je s výjimkou TTP často záležitostí řady dnů, tak je u TMA nejasné etiologie správným přístupem neodkladné zahájení léčby pomocí TPE. Na druhé straně současně platí, že u řady

typů TMA je efekt TPE nejasný nebo sporný, u některých typů TMA efektivita TPE prokázána nebyla. Proto v některých situacích, kdy je vysoce pravděpodobné, že jde o TMA, u které TPE není efektivní, případně se nerozvíjí významnější postižení nebo porucha funkce orgánů, je vhodné rozhodnutí o zahájení TPE odložit do stanovení přesné diagnózy: vysoké podezření na endemický HUS, vysoké stádium gravidity a tedy nejspíše HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*) syndrom, vysoká pravděpodobnost sekundární TMA nereagující na léčbu pomocí TPE apod [22].

Každé 3 roky publikuje ASFA doporučení pro jednotlivé aferetické metody. Poslední aktualizace byla vydána recentně v roce 2023. V tabulce 1 je uveden souhrn jednotlivých TMA a současný pohled na možnosti využití TPE v léčbě. Efekt byl jasně prokázán pouze u TTP, kde zůstává TPE metodou 1. volby. U většiny dalších typů TMA jsou bohužel doporučení často založena na nedostatečných klinických datech, význam TPE je většinou sporný, chybí randomizované studie, k dispozici jsou pouze kazuistiky a série případů [18,22,29].

Následující text se věnuje významu TPE v léčbě jednotlivých typů TMA.

## VÝMĚNNÁ PLAZMAFERÉZA V LÉČBĚ ZÍSKANÉ TTP

TPE v případě TTP zajišťuje odstraňování protilátek proti ADAMTS13 a multimerů vWF (von Willebrandova faktor) a současně dochází k nahrazení chybějícího ADAMTS13 enzymem obsaženým v dárčcovské plazmě. Léčba TTP plazmaferézou by proto měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP, často ještě před znalostí výsledků aktivity enzymu ADAMTS13. Doporučení Britské společnosti pro hematologii (British Society for Haematology) přímo definují, že mezi vyslovením podezření na TTP a zahájením TPE by mělo uplynout maximálně 8 hodin, protože se jedná o urgentní stav (*medical emergency*). Stejně požadavky lze stáhnout i na podmínky

České republiky, kde je dostatečně hustá síť pracovišť schopných provádět TPE. Je tedy nutné okamžitě kontaktovat pracoviště provádějící výměnné plazmaferézy, obvykle aferetická centra v rámci krajských hematologických oddělení, specializovaná aferetická pracoviště zařízení transfuzní služby, případně dialyzační pracoviště. Je nutné bezodkladně zajistit transport pacienta, odebrat vzorky krve ke stanovení aktivity ADAMTS13 a jeho inhibitoru a zahájit TPE. Jakékoliv zdržení mezi vyslovením podezření na TTP a zahájením TPE může vést ke zhoršení ischemického postižení cílových orgánů a ve svém důsledku i k úmrtí pacienta.

TPE se mají provádět denně, dokud nedojde ke vzestupu trombocytů nad  $150 \times 10^9/l$  a snížení laktátdehydrogenázy (LDH) téměř k normě. Obojí by mělo být provázeno vymizením neurologických příznaků a symptomů z postižení dalších orgánů ischemií. V minulosti bylo při zhoršování příznaků, zejména neurologických, doporučováno zvážit provádění TPE 2x denně, nyní vzhledem k novějším léčebným přístupům již tento přístup doporučován není [29]. Jako náhradní roztok lze použít transfuzní přípravek čerstvě zmrazenou dárcovskou plazmu, v poslední době se spíše doporučuje používat krevní derivát, patogenně inaktivovanou plazmu, pro jeho vyšší bezpečnost z pohledu inaktivace virových patogenů a nižší riziko výskytu alergických reakcí a TRALI. Zvýšený počet schistocytů může přetrvávat delší dobu, neměl by proto být kritériem hodnocení léčebné odpovědi [29]. Podrobnosti o provádění TPE jsou uvedeny v tab. 1. Průběh TPE je znázorněn na obr. 1.

Stále spornou otázkou zůstává, jakým způsobem TPE u TTP ukončit. Nejsou k dispozici žádné randomizované studie porovnávající okamžité ukončení TPE po dosažení cílových hodnot s pokračujícím prováděním TPE s postupným prodlužováním intervalu mezi výkony. V roce 1998 publikovala americká pracovní skupina pro TPE u TTP práci, ve které byl mimo jiné hodnocen vliv

**Tab. 1. Charakteristika léčebné výměnné plazmaferézy procedury dle doporučení American Society for Apheresis (ASFA) z roku 2023 (modifikováno podle [14]).**

Frekvence: denně

Doba trvání: do vymizení neurologických obtíží, normalizace LDH, vzestup trombocytů nad  $150 \times 10^9/l$  po dobu 2 dnů, lze ukončit ihned nebo postupně

Vyměněný objem plazmy: 1–1,5násobek plazmatického objemu pacienta

Náhradní tekutina – solvent detergentní plazma, případně čerstvě zmrazená plazma



**Obr. 1. Průběh výměnné plazmaferézy.**

postupného vysazování TPE na četnost rekurence či recidivy TTP. Autoři konstatovali, že způsob vysazení léčby pomocí TPE neměl na výskyt relapsů (rekurence/recidivy) TTP žádný prokazatelný vliv [30]. O 15 let později publikoval

Chae et al. práci, která porovnávala výskyt relapsů TTP ve dvou centrech provádějících TPE u získané TTP. V jednom centru se prakticovalo postupné ( $n = 46$ ) a ve druhém okamžité ukončení TPE ( $n = 61$ ) při dosažení léčebné odpo-

vědi. Četnost relapsů byla posuzována do 30 a do 180 dnů po dosažení remise, přičemž v obou intervalech došlo k relapsu TTP významně častěji ve skupině pacientů, u kterých byly TPE ukončeny okamžitě, doplňková léčba kortikoidy a ani rituximabem výsledky neovlivnila. Určitou slabinou této studie bylo, že šlo v podstatě o porovnání dvou center, kdy přeci jen řada procesů mohla být prováděna různě a výsledky mohly být také interpretovány odlišně ve smyslu konstatování relapsu TTP [31]. Na základě této práce bylo doporučeno postupné vysazování léčby TPE, kdy po normalizaci počtu trombocytů měly být TPE prováděny 3× během 1. týdne, 2× během 2. týdne a jednou během 3. týdne. Hypotetickým benefitem by mohl být podpůrný efekt TPE do doby rozvoje plného efektu imunosupresivní terapie, ovšem, na druhé straně, s počtem TPE narůstají významně rizika dlouhodobého zavedení CŽK a zvyšuje se pravděpodobnost alergických reakcí na plazmu.

Prospektivní observační studie Ravala et al. publikovaná v roce 2020 nepotvrdila snížení frekvence exacerbací onemocnění ve skupině pacientů s postupným ukončováním TPE (postup „3–2–1“ popsany výše). Exacerbace onemocnění ve skupině 26 pacientů s intermitentně prováděnými TPE se významně nelišila od skupiny 24 pacientů s okamžitým ukončením TPE po dosažení remise (37,9 vs. 33,3 %;  $p = 0,78$ ) i přesto, že všichni pacienti ve skupině „3–2–1“ dostávali časné rituximab, přičemž ve druhé skupině to byla pouze třetina pacientů. Podle očekávání byl výskyt komplikací přímo souvisejících s TPE (reakce na plazmu a komplikace související se žilním vstupem) signifikantně vyšší ve skupině „3–2–1“ (9 vs. 1 příhoda;  $p = 0,01$ ). Autoři na základě těchto výsledků přestali na svém pracovišti postupně vysazovat TPE. Důraz ale kladli na pečlivou monitoraci pacienta k vyloučení exacerbace nebo relapsu onemocnění [32].

Otázka, jak a kdy ukončit TPE u TTP tedy zatím není jednoznačně zodpovězená a názory se průběžně mění. Do

praxe se to promítá tak, že na konci 20. století praktikovalo postupné vysazování plazmaferéz u TTP v USA i Kanadě asi 40 % center, po roce 2010 už šlo přibližně o 85 % center [30,33,34]. Proto také ve studii TITAN, randomizované klinické hodnocení s kaplacizumabem, novým lékem pro léčbu akutní ataky TTP, byl způsob ukončení TPE na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. V obou hodnocených skupinách bylo nakonec postupné vysazování TPE prováděno přibližně u 30 % pacientů [35].

Při rozhodnutí o způsobu ukončení léčby pomocí TPE je nutno vzít do úvahy nejen pravděpodobnost recurence nemocí, ale také rizika provázející dlouhodobé zavedení CŽK a další komplikace vyplývající z prodloužení léčby s využitím TPE. Pravidelné monitorování aktivity ADAMTS13, použití kaplacizumabu v léčbě akutní ataky by mohly postupně ukončování TPE nahradit.

### VÝMĚNNÁ PLAZMAFERÉZA V LÉČBĚ VROZENÉ TTP

TPE má v léčbě vrozené TTP omezené indikace, zpravidla se provádí během první ataky TTP, kdy není diagnóza vrozené TTP potvrzená, zejména při opožděných výsledcích aktivity enzymu a inhibitoru ADAMTS13 a kdy chybí výsledky genetického vyšetření. Léčba prokázané vrozené TTP spočívá většinou v podání rekombinantního ADAMTS13 nebo podání plazmy. Podrobněji se vrozené TTP věnuje článek Hrdličkové publikovaný v časopisu *Transfuzie a hematologie* dnes v roce 2023 [36].

### TPE U TMA ASOCIOVANÝCH S INFEKČÍ

Do této heterogenní skupiny patří TMA asociovaná s infekcí, kdy je produkován *Shiga* toxin (STEC-HUS) nebo s infekcí *Streptococcus pneumoniae* (pHUS). U těchto TMA nebyl jednoznačně prokázán efekt TPE, proto podle ASFA doporučení TPE spadá do kategorie III [29]. Nejvíce informací pochází z Německa, kde v roce 2011 proběhla epidemie STEC-HUS. TPE byla prováděna

u 84 % z 298 pacientů zařazených v observační studii, a to režimem standardním (3–5 procedur) nebo do doby vstupu trombocytů nad  $100 \times 10^9/l$ . Ani u jednoho režimu nebyl prokázán benefit TPE [37]. Na druhé straně retrospektivní studie z Francie prokázala přínos TPE u poloviny pacientů s STEC-HUS a akutním neurologickým postižením [38]. Přínos TPE při léčbě TMA asociované s infekcí nemá oporu v patofyziologii těchto onemocnění. *Shiga* toxin se v oběhu vyskytuje velmi krátkou dobu a bývá navázán na leukocyty, poškození endotelu vzniká rychle a samozřejmě předchází zahájení léčby s využitím TPE. Původně pozorovaný příznivý efekt TPE byl pravděpodobně dán tím, že TPE byly zahajovány na vrcholu aktivity onemocnění, tedy 6–8 dnů od vypuknutí příznaků, což vedlo k závěru, že došlo ke zlepšení krátce po zahájení terapie pomocí TPE [29].

Podobně v případě pHUS by TPE mohla hypoteticky odstraňovat protilátky namířené proti exponovanému T-antigenu a současně cirkulující bakteriální neuraminidázu, nicméně důkazy podporující použití TPE při pHUS jsou omezeny pouze na popis případů.

V současnosti nelze TPE u TMA asociovanými s infekcí doporučit, ovlivnění patofyziologických mechanismů není příliš pravděpodobné a přínos TPE nebyl prokázán nebo je sporný [29].

### TPE U KOMPLEMENTEM ZPROSTŘEDKOVANÉ TMA (ATYPICKÝ HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM)

V době „před eculizumabem“ byla léčba plazmou, zahrnující TPE nebo infuzi plazmy, na základě dobrých výsledků v léčbě TTP doporučována také pro léčbu komplementem zprostředkované TMA (CM-TMA, dříve atypický HUS), nebyly však provedeny žádné prospektivní studie potvrzující efekt TPE, což mimo jiné vyplývá z raritního výskytu těchto onemocnění.

Pokud nelze podle klinických příznaků a laboratorních parametrů odlišit TTP od CM-TMA, měla by být co nejdříve zahá-

**Tab. 2. Indikace léčebné výměnné plazmaferézy v léčbě TMA (modifikováno podle [14]).**

Onemocnění	Indikace	Úloha TPE podle ASFA	Síla důkazů (EBM)
TTP		I	1A
TMA asociovaná s infekcí	STEC-HUS	III	2C
	pHUS	III	2C
TMA zprostředkovaná komplementem (aHUS)	protilátky proti H faktoru	I	2C
	mutace genů MCP	III	2C
TMA asociovaná s transplantací krvetvorných buněk		III	2C
TMA asociovaná s léky	ticlopidin	I	2B
	clopidogrel	III	2B
	gemcitabine/quinine	IV	2C
TMA asociovaná s těhotenstvím	asociovaná s těhotenstvím, závažná	III	2C
	preeklampsie	III	2C
TMA asociovaná s poruchou koagulace	mutace genů THBD, DGKE, PLG	III	2C

kategorie: I – léčba 1. linie; II – léčba 2. linie; III – optimální role aferézy nebyla stanovena; IV – aferéza se zdá být neefektivní  
aHUS – atypický hemolyticko uremický syndrom; ASFA – American Society for Apheresis; DGKE – diacylglycerol kináza epsilon; EBM – evidence-based medicine; MCP – membránový proteinový kofaktor; pHUS – TMA asociovaná s infekcí *Streptococcus pneumoniae*; PLG – plasminogen; STEC-HUS – TMA asociovaná s infekcí s produkcí Shiga toxinu; THBD – trombomodulin; TMA – trombotické mikroangiopatie; TTP – trombotická trombocytopenická purpura

jena a prováděna léčba pomocí TPE až do znalosti výsledku aktivity ADAMTS13. Při potvrzené diagnóze CM-TMA by měla být zahájena léčba eculizumabem. TPE je v současné době u CM-TMA indikována pouze v případech, že eculizumab není dostupný a dále u pacientů s prokázanými protilátkami proti faktoru H (anti-CFH) v kombinaci s další imunopresivní terapií i když ve druhém případě nejsou důkazy efektivity zcela přesvědčivé a léčebná odpověď se podle jednotlivých studií liší [29,38]. Zahájení TPE u pacientů s prokázanými anti CFH protilátkami lze zvážit zejména při přítomnosti závažného extrarenálního postižení (neurologické, kardiovaskulární příznaky) [38]. Pokud se provádí TPE, tak se procedura provádí analogicky jako u pacientů s TTP, v léčbě by mělo být pokračováno, pokud je přítomna léčebná odpověď a léčbu lze ukončit při zahájení eculizumabu z důvodu neefektivity nebo nemožnosti pokračovat v TPE. Není zcela jasné, jak přesně hodnotit efekt TPE, ale rozhodně by se měla léčebná odpověď hodnotit nejdříve po 3–5 dnech TPE [39,40].

### TPE U TMA ASOCIOVANÉ S TRANSPLANTACÍ (TA-TMA)

Před objasněním úlohy dysregulace komplementu v patofyziologických mechanismech vzniku TMA po transplantaci krvetvorných buněk/kostní dřeni byla TPE lékem volby i přes nepřesvědčivé výsledky. Nebyla provedena žádná randomizovaná studie, k dispozici jsou jenom série případů. Celková míra odpovědi se liší, je v rozmezí od 0–75 %, ale jsou popisovány často pouze částečné odpovědi a časté relapsy [29,41]. Onemocnění je bohužel provázeno vysokou mortalitou. Recentní studie u 82 pacientů léčených TPE uvádí léčebnou odpověď u 52 % pacientů, ovšem mortalita byla extrémně vysoká, 1 rok po transplantaci přežilo pouze 15 % nemocných. Na vysoké úmrtnosti se výrazně podílela i přítomnost reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) stádia III nebo IV. Tak jako u řady jiných TMA není efektivita TPE dořešená. Vzhledem k tomu, že někteří pacienti reagovali příznivě na TPE, mohla by být TPE zvažována jako záchranná léčba u vybraných pacientů s přetrvávající nebo progredující TA-TMA navzdory zvládnutí

infekce a GVHD [29]. V poslední době se objevují kasuistické případy úspěšné léčby eculizumabem [42,43].

TMA může být také vzácnou, ale závažnou komplikací po transplantaci solidních orgánů. Je spojena s vysokým stupněm mortality a často vede k odhození transplantovaného orgánu. Význam TPE po transplantaci solidních orgánů zůstává kontroverzní [29].

### TPE U TMA ASOCIOVANÉ S LÉKY

TMA asociovaná s léky je vzácnou příčinou TMA, patogeneze je multifaktoriální. Vysazení léku vede zpravidla k normalizaci parametrů hemolýzy. TMA vyvolaná tiklopidinem se typicky projevuje výrazně sníženou aktivitou ADAMTS13 (< 10 %) s přítomností inhibitoru a měla by být řešena jako TTP. U většiny pacientů se projev > 2 týdny po počáteční expozici léku a obvykle dobře reaguje na TPE. Procedura se provádí analogicky jako u TTP, náhradním roztokem bývá plazma [44].

TMA u ostatních léků (tab.2) má obvykle normální aktivitu ADAMTS13 a zpravidla

nereaguje na TPE. V publikovaných sériích případů nebyl prokázán přínos provádění TPE [29].

### TPE U TMA V TĚHOTENSTVÍ

V těhotenství se nejčastěji setkáváme s TTP, CM-TMA a HELLP syndromem. TTP se objevuje typicky v prvním a druhém trimestru, na rozdíl od HELLP syndromu, který se vyskytuje v závěru gravidity. U HELLP syndromu je léčbou volby ukončení gravidity, což je spojeno s velmi rychlou úpravou stavu rodičky. Relativně novou jednotkou TMA je postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom (PTMS), který laboratorními výsledky i klinickými projevy připomíná HELLP syndrom, ale průběh je odlišný. Pro PTMS je typické, že i přes ukončení gravidity se progresivně zhoršuje laboratorní a klinický nálezný se známkami diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) a komplexní mikroangiopatie s multiorgánovým postižením bez reakce na klasickou a agresivní léčbu obvykle používanou v managementu HELLP syndromu, vč. podání kortikoidů. U těchto pacientů dochází k úpravě stavu až po zahájení TPE, které jsou v tomto případě léčbou volby [45]. Etiologie PTMS není dosud plně objasněna.

Nebyly provedeny žádné specifické studie zaměřené na použití TPE u těhotných s TMA, zpravidla se vychází z výsledků studií u obecné populace. Lze konstatovat, že provedení TPE během těhotenství se opírá většinou o vlastní zkušenosti lékařů provádějících TPE u gravidních a dostupné jednotlivé kasuistiky.

U těhotných nebyly zaznamenány žádné specifické nežádoucí události spojené s TPE ve srovnání s obecnou populací, incidence výše popsaných nežádoucích účinků nebyla rozdílná kromě hypotenze během výkonů, která bývá u těhotných vyšší. U části pacientek byly popsány změny frekvence srdečního rytmu plodu v souvislosti s hypotenzí matky, jednalo se pouze o přechodné změny dobře reagující na podání tekutin. Obecně se doporučuje během TPE u těhotných udržovat dostatečný in-

travaskulární objem matky a ve druhém a třetím trimestru polohu na levém boku, aby nedošlo ke kompresi dolní duté žíly dělohou. Sledování kardiokografie plodu neprokázalo nepříznivý vliv TPE na průtok krve pupečnickem. Je doporučováno vyvarovat se TPE 24 h před porodem z důvodu vyššího rizika krvácivých komplikací při poklesu koagulačních faktorů. Lze uzavřít, že v indikovaných případech je provádění TPE u těhotných bezpečné [46,47].

### TPE U JINÝCH TROMBOTICKÝCH MIKROANGIOPATIÍ

Efekt TPE u jiných, výše nepopsaných trombotických mikroangiopatií bývá sporný. Rychlou diagnostikou pomocí vyšetření aktivity ADAMTS13 můžeme odlišit TTP od jiných příčin TMA. V roce 2016 byly publikovány výsledky studie Li et al., která nezjistila žádný přínos TPE u pacientů s TMA, kde aktivita ADAMTS13 byla vyšší než 10%. U 186 pacientů nebylo zjištěno signifikantní zlepšení 90. denní mortality, nárůstu trombocytů ani délky hospitalizace [48].

### ZÁVĚR

Výměnná plazmaferéza změnila prognózu pacientů s některými typy TMA, zejména u pacientů s TTP, kde zůstává život zachraňujícím výkonem s výrazným snížením mortality pacientů. TPE nadále zůstává nedílnou součástí managementu léčby TMA do přesného stanovení diagnózy. Největším přínosem v diagnostice i terapii je v posledních letech rychlé stanovení aktivity enzymu ADAMTS13, což umožní odlišení TTP od ostatních TMA. U ostatních forem TMA je využití TPE omezené. Chybí výsledky randomizovaných studií, které by přinesly dostatečné důkazy o účinnosti.

### Literatura

1. Novotný J, Penka M. Trombotické mikroangiopatie. *Transfuze Hematol Dnes*. 2020;26(2):80–90.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An unde-

scribed disease. *Arch Intern Med*. 1925;6(1):89–93.

3. Gasser C, Gauthier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische syndrome bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen anämien. *Schweiz Med Wschr*. 1955;85:905–909.

4. Rubenstein MA, Kagan BM, MacGillivray MH, Merliss R, Sacks H. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenia purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med*. 1959;51:1409–1419.

5. Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW, et al. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 1976;13:219–232.

6. Garthwaite T, Laurie A, Aster RH, Kaminskas E, Pisciotto AV. Remission in thrombotic thrombocytopenic purpura apparently induced by exchange transfusion [abstract]. *Clin Res*. 1976;24:570A.

7. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1977;50(3):413–417.

8. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*. 1977;297(25):1386–1389.

9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393–397.

10. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood*. 1996;87:4223–4234.

11. Tsai H-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87:4235–4244.

12. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997;89:3097–3103.

13. Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dialysis*. 2012;25(2):214–219.

14. Keklik M, Çelik S, Yıldızhan E. Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2022;37(3):217–222.

15. Hafer C, Golla P, Gericke M, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:133–138.

16. Kes P, Janssens ME, Bašić-Jukić N, Kljak M. A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures. *Transfusion*. 2016;56:3065–3072.

17. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apher*. 2011;26(5):230–238.

18. Winters JL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):632–638. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.632.
19. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. Br J Haematol. 2014;164(3):342–351. doi: 10.1111/bjh.12629.
20. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. Transfusion. 2018;58(Suppl 1):580–589.
21. Cheng CW, Hendrickson JE, Tormey CA, Sidhu D. Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels: an ACLPS critical review. Am J Clin Pathol. 2017;148(3):190–198.
22. Piedrafitá A, Ribes D, Cointault O, Chauveau D, Faguer S, Huart A. Plasma exchange and thrombotic microangiopathies: from pathophysiology to clinical practice. Transfusion Apheresis Sci. 2020;59(6):102990.
23. Lee LJ, Roland KJ, Sreenivasan GM, Zypchen LN, Ambler KL, Yenson PR. Solvent-detergent plasma for the treatment of thrombotic microangiopathies: a Canadian tertiary care centre experience. Transfusion Apheresis Sci. 2018;57(2):233–235.
24. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. Intensive Care Med. 2022;48:1382–1396.
25. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. Transfusion. 2000;40:896–901.
26. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Transfusion. 2012;52:2525–2532.
27. McClain RS, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: 2011 to 2014. Transfusion. 2014;54(12):3257–3259.
28. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Transfusion. 2012;52:2525–2532.
29. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77–278.
30. Bandarenko N, Brecher ME. United States thrombotic thrombocytopenic purpura apheresis study group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. J Clin Apher. 1998;13:133–141.
31. Chae P, Raval JS, Liles D, Park YS, Mazepa MA. Plasma exchange taper for acquired TTP is protective against recurrence at both 30 days and 6 months: a retrospective study from 2 academic medical centers. Blood. 2015;126(23):1046.
32. Raval JS, Mazepa MA, Rollins-Raval MA, Kasthuri RS. Therapeutic plasma exchange taper does not decrease exacerbations in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients. Transfusion. 2020;60(8):1676–1680.
33. Patriquin CJ, Clark WF, Pavenski K, et al. How we treat thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Canadian TTP practice survey. J Clin Apher. 2017;32:246–256.
34. Mazepa MA, Raval JS, Brecher ME, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the U.S. remains heterogeneous: current and future points of clinical equipoise. J Clin Apher. 2018;33:291–296.
35. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2016;374(6):511–522.
36. Hrdličková R, Blahutová Š, Kovářová P, Čermáková Z. Vrozená trombotická trombocytopenická purpura. Transfuzie Hematol Dnes. 2023;29(Suppl 3):3534–3537.
37. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. Br Med J. 2012;345:e4565.
38. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1218–1228.
39. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJ. Haemolytic uraemic syndrome. The Lancet. 2022;400(10364):1722–1740.
40. Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical haemolytic uremic syndrome. Blood. 2023;141(9):984–995.
41. Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Hematology 2017, Am Soc Hematol Educ Program Book. 2017;2017(1):632–638.
42. Yang LP, Zhao P, Wu YJ, et al. Treatment outcome and efficacy of therapeutic plasma exchange for transplant-associated thrombotic microangiopathy in a large real-world cohort study. Bone Marrow Transplant. 2022;57:554–561.
43. Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. Bone Marrow Transplant. 2021;56(8):1805–1817.
44. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). Br J Haematol. 2013;161:896–898.
45. Simečka O, Klat J, Gumulec J, Doležalková E, Salounová D, Kacerovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. Transfus Apher Sci. 2015;52:54–59.
46. Colpo A, Marson P, Pavanello F, et al. Therapeutic apheresis during pregnancy: A single center experience. Transfusion Apher Sci. 2019;58(5):652–658.
47. Wind M, Gaasbeek AG, Oosten LE, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2021;260:29–36.
48. Li A, Makar RS, Hurwitz S, et al. Treatment with or without plasma exchange for patients with acquired thrombotic microangiopathy not associated with severe ADAMTS13 deficiency: a propensity score-matched study. Transfusion. 2016;56(8):2069–2077.

## PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

ML – příprava rukopisu  
ZK, PZ – korekce a revize rukopisu

## PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 6. 12. 2023.

Přijato po recenzi dne: 20. 5. 2024.

MUDr. Miriam Lánská, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

FN Hradec Králové

Sokolská 581

e-mail: miriam.lanska@fnhk.cz