

# Zdravljenje TTP na KOH UKC LJ od I. 2012 do 2015

Polona Novak  
Samo Zver  
Luka Čemažar



# Dileme pred I. 2012



- Diagnoza TMA in zdravljenje glede na klinično sliko: nevrološka simptomatika, driske, ledvična insuficienca
- Pomen ADAMTS13 – antigen vs. aktivnost
- Diagnoza primarne in sekundarne TTP glede na klinično sliko in ADAMTS13
- Meritve protiteles!!! (inhibitorna/avtoprotitelesa, ki povzročajo imunske komplekse in večji očistek – občutljivost slabša)
  
- Peyvandi et al. ADAMTS13 assays in TTP. Journal of thrombosis and haemostasis. 2010
- Froehlich-Zahnd et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent TTP. Haematologica 2012



	TTP	HUS
ADAMTS13 antigen (350-730 ng/mL)	24/48 (50%) znižan	4/12 (33%) znižan
ADAMTS13 protitelesa (poz. nad 9,6 E/mL)	32/48 (66%) povišana, 16 normalna*	3/8 (37,5%), 5 normalna

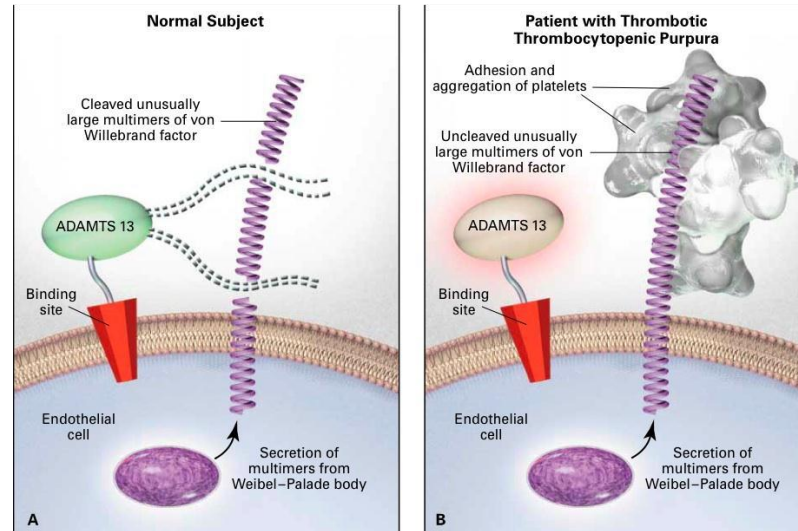
	TTP idiopatska (38)	TTP sekundarna (10)
ADAMTS13 antigen (350-730 ng/mL)	250	389
ADAMTS13 protitelesa (poz. nad 9,6 E/mL)	31	8
Relaps	6	0

\* Od I. 2005-2013 le 15% odvzemov pred plazmaferezo

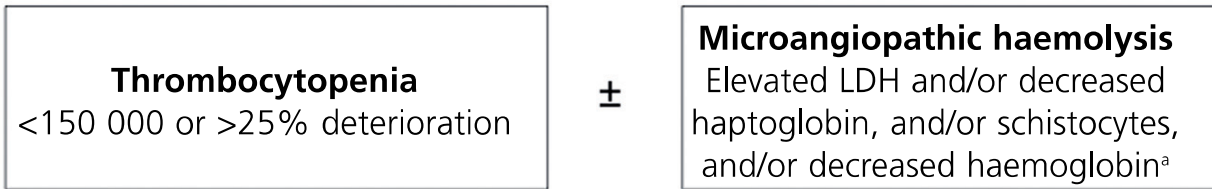


# Meritve aktivnosti ADAMTS13

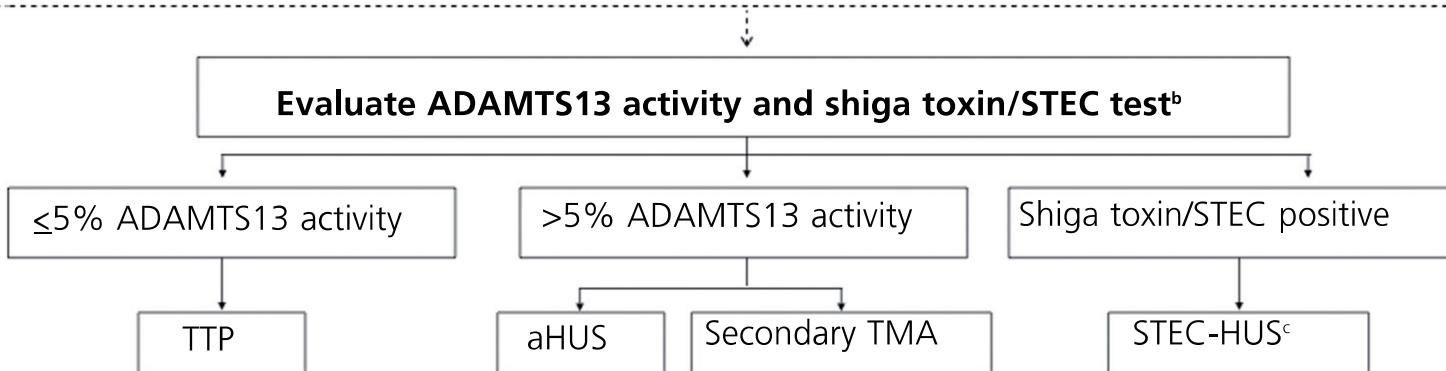
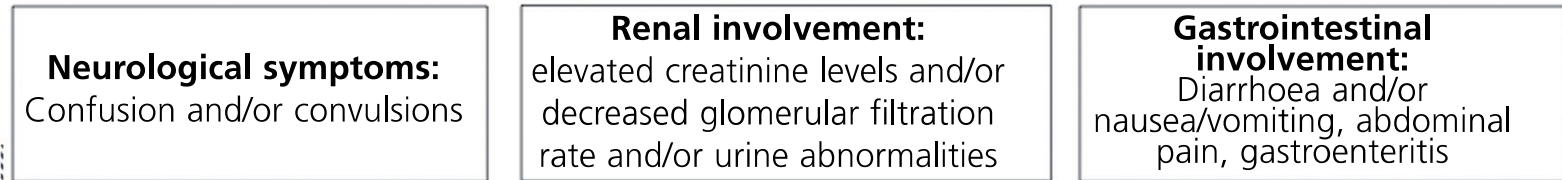
- Od septembra 2012

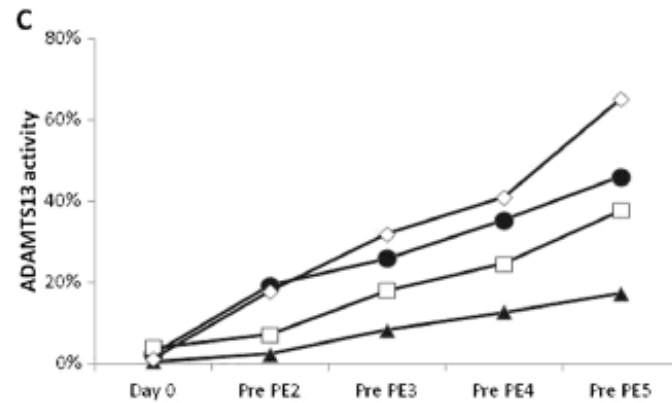
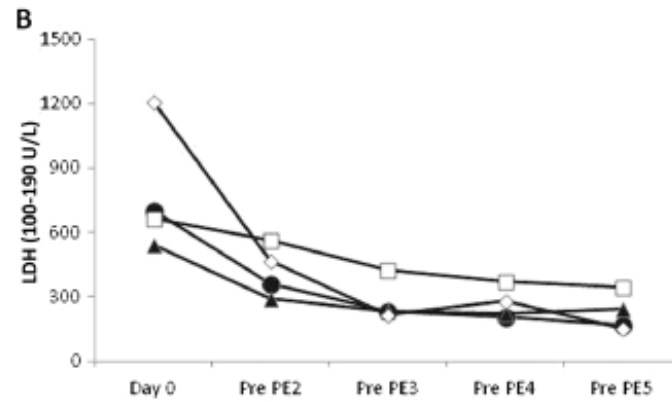
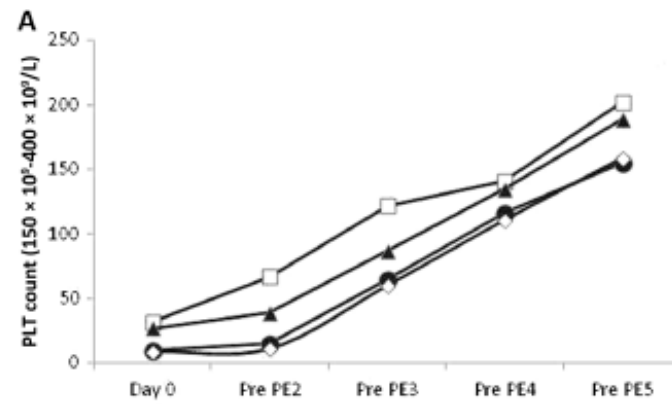


- Ima do 100% senzitivnost, 99% specifičnost, 91% pozitivno napovedno verjetnost in 100% negativno napovedno verjetnost po številnih registrih (Oklahoma, francoski...)
- Omogočilo je reklasifikacijo in ustrezno zdravljenje
- Barrows. Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the diagnosis and treatment of suspected acquired TTP. Arch patol lab med. 2014



**More than one of the following:**





## Transfusion

Volume 55, Issue 1, pages 18-24, 23 JUN 2014 DOI: 10.1111/trf.12762

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12762/full#trf12762-fig-0002>

# + TTP



- 92 odvzemov za aktivnost ADAMTS13 in protitelesa v 3 letih
- 11 bolnikov z diagnozo TTP (10 aktivnost pod 5, 1 normalno), 2 sta imeli neustrezen odzem
- Protitelesa pri 2 bolnikih neg, aktivnost pa močno znižana (inhibitorna, optimizacija testa kot pri hemofiliji BE?)
- Ostali: sepsa, dik, masivna krvavitev, avtoimunske bolezni, hemolitična anemija zaradi umetne zaklopke, MDS, sideropenična anemija, ITP, HUS, metastatski Ca

# + Značilnosti bolnikov



- 7 žensk, 4 moški
- Povprečna starost je 39 let (od 24-65)
- Nevrološka simptomatika: 3
- Okužba: 3
- Driska: 2



# + Laboratorijski izvidi



- ▣ Tr 24 (7-67)
- ▣ Hb 90 (66-119)
- ▣ Celokupni bilirubin 60 (43-124)
- ▣ Direktni bilirubin 11 (8 – 13)
- ▣ LDH 17 (6 – 41)
- ▣ Sečnina 8 (6 – 9)
- ▣ Kreatinin 83 (56-116)
- ▣ Shizociti 7% (0,5-11)

# + Zdravljenje

- Plazmafereza (8-45)
- Medrol (1 mg/kg)
- Rituximab (375/m<sup>2</sup> 1x/teden)
- Splenektomija





# Ambulantno spremljanje



- ❑ **bolnica, I. 1987: 1. relaps I. 12 prejela rituximab, aktivnost nato normalna, rodila 2014, nosečnost v prihodnje?**
- ❑ **bolnica, I. 1972: 1. feb 13, relaps avg 2015, medrol, PF, Mabthera; AML**
- ❑ **bolnica, I. 1991: latentna hipotiroza, 3. relapsi, ritux, splenektomija, miksom v srcu**
- ❑ **bolnik, 1970: relaps po 1 mesecu**
- ❑ **bolnica, 1988: ITP I. 2011, nato 2014 TTP – nevrološka simptomatika, tekom spremljanja se slabša – mikrotromboza?, posledice TTP ob zagonu?**
- ❑ **bolnica, 1962 rezistenca na PF, takoj ritux**
- ❑ **bolnik, 1950 – še vedno nizka aktivnost 1% 1 leto, a normalna krvna slika, ritux?**
- ❑ **bolnik, 1980: še vedno nizka aktivnost, prejem ritux preventivno, 3 zagone TTP, po splenektomiji 07. Klinefelterjev sy, akcesorna vranica**
- ❑ **bolnica, 1966 – 1x**
- ❑ **bolnik, 1965, slab odziv na PF še ritux, revmatološko obolenje?**



# Preprečevanje relapsov z rituximabom



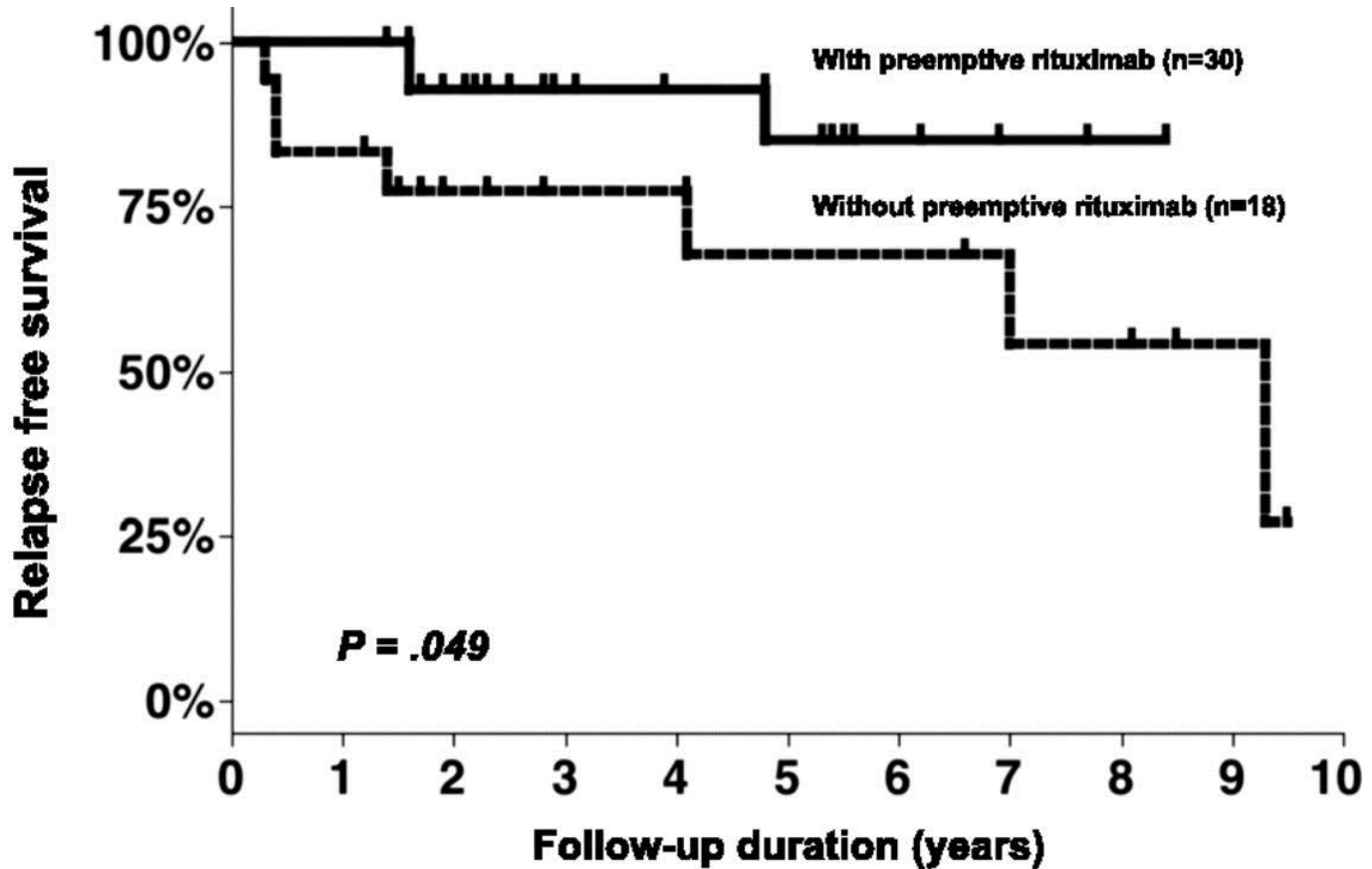
- 40% bolnikov ima še vedno nizko aktivnost ADAMTS po končani terapiji
- Od tega jih ima 40% relaps znotraj 1 leta po 1. terapiji, incidenca pa s časom porašča
- Preprečuje izbruhe, relapse, in skrajša trajanje PF
- Po študjah nima večjih neželenih učinkov

Froissart et al. Crit care. 2012

Scully et al . Blood. 2011

Hie et al Blood 2014

# Kaplan-Meier survival estimates of relapse-free survival.



### Numbers at risk

Rituximab	30	30	24	15	13	12	7	3	2	1
No rituximab	18	17	11	9	9	8	8	5	5	3

Miguel Hie et al. Blood 2014;124:204-210



# 1 izjema



- ▣ PF, 68
- ▣ Diagnoza TTP, ustrezen odvzem ADAMTS, normalna aktivnost, protitelesa povišana. Izključen HUS.
- ▣ Laboratorijski izvidi: Tr 13, Hb 130 , shozociti 1%, seč 18, krea 166, bili 26/6, LDH 51
- ▣ Influenca B +
- ▣ Po 13 plazmaferezah in medrolu boljše
- ▣ HEP2, Tu markerji???
- ▣ St. po glomerulonefritisu v mladosti – aHUS?
- ▣ Neinhibitorna protitelesa (redkejša!)

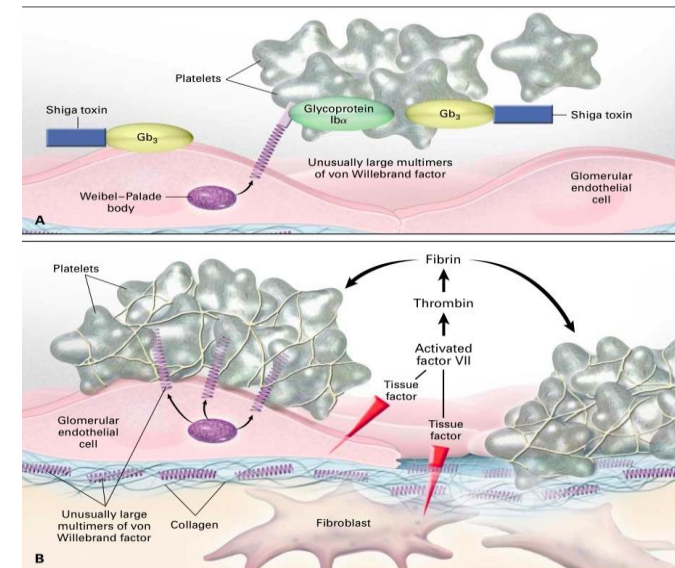
# + Neustrezni odvzemi



- ▣ 2 bolnici
- ▣ LJ, 1990: vzorec neprimerno shranjen jun. I. 2012, TMA, 25 plazmaferez, odkrita hipertiroza, relaps maja 2013 ob amb. kontroli blaga anemija in T-penija– 11 plazmaferez, normalna aktivnost 85%, VISOKA PROTITELESA (nenevtralizirajoča)
- ▣ MD, 52: napačna oznaka na epruveti – TMA, dober odgovor na plazmafereze (13) in Medrol, izključene avtoimunske bolezni, nevrološka simptomatika, po plazmaferezi 29%

# + HUS -CIIM

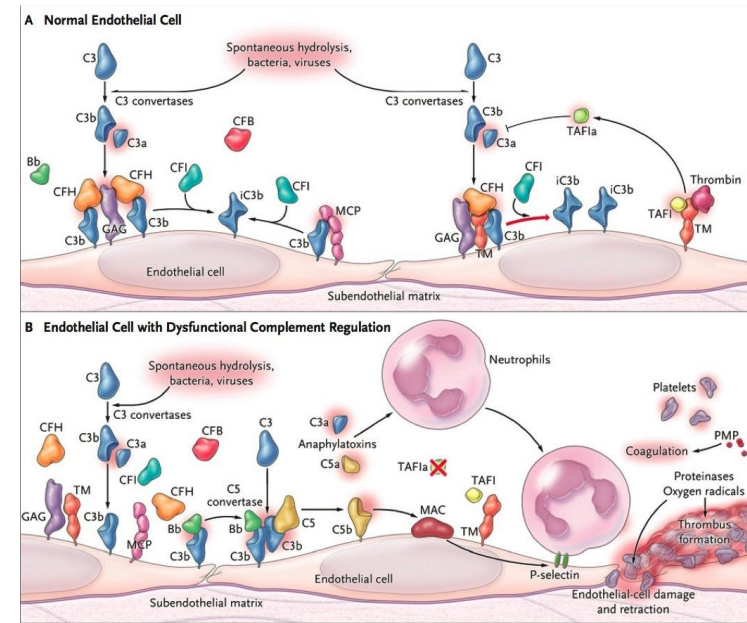
- PM, 1945
- Krvava driska, izrazita nevrološka simptomatika, febrilen, seč 21, krea 159, bili 137/88, LDH 22, Hb 126, Tr 18, tu-markerji neg, shizociti 4%, aktivnost ADAMTS 38%
- Koprokultura: NEG
- Plazmafereze, medrol, dializa - izboljšanje
- Blato na šiga toksin: verotoksin E.Coli 0103+

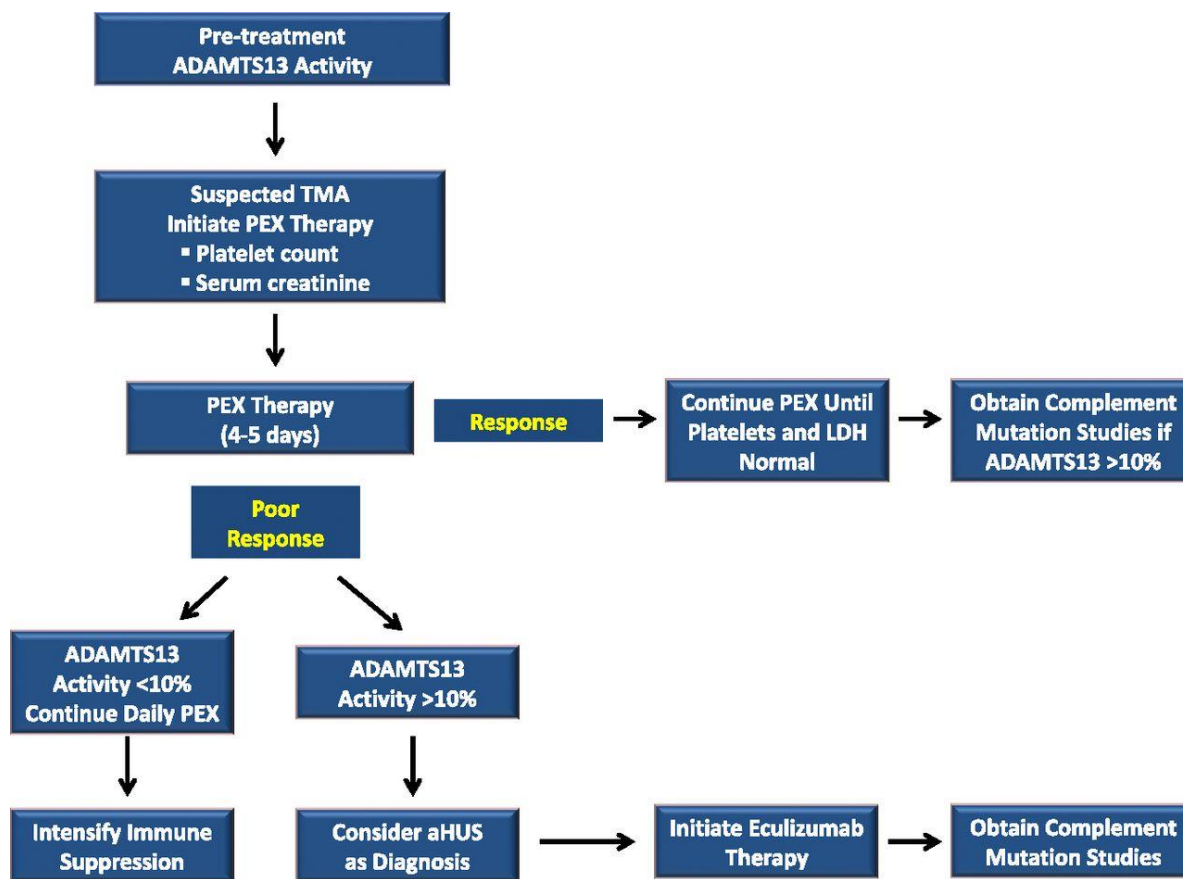
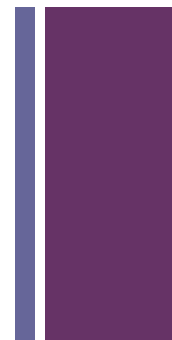




# + aHUS

- 57-letni pacient z ALO (seč 19, krea 261)
- TMA + postinfekcijski glomerulonefritis
- 14 PF, medrol
- TTP in HUS izključena
- Alternativna pot komplementa - odvzem?
- Genetske preiskave neg
- Trombotični zaplet, ishemija očesa
- PF 3x/teden – Eculizumab terapevtski poskus







# Prihodnost



- Hitrejša diagnostika (hitrejši test za aktivnost ADAMTS, aHUS)
- Optimizacija uporabe rituximaba
- Vodenje v nosečnosti
- Caplacizumab (protitelo proti vWF, ki prepreči vezavo trombocitov – prepreči trombotične dogodke, a 2x več krvavitev)



**Laboratorijski testi PRED plazmaferezo:** virusni markerji, presejalni avtoimunski testi, ščitnični hormoni, beta hcg pri ženskah, hemogram, DKS in krvni razmaz, haptoglobin, testi hemostaze, elektroliti, troponin, jetrni testi, kalcij, LDH, urin, Coombs testi, krvna skupina, koprokultura, serologija na šiga toksin, tumorski markerji, test alternativne poti komplementa, protitelesa proti faktorju H, nivo I, B, H faktorjev,

■ **PRVAVILEN ODZEM ZA ADAMTS13 aktivnost in protitelesa**

+ Hvala za pozornost!

