

TTP – trombotisk trombocytopen purpura

Cecilia Karlström

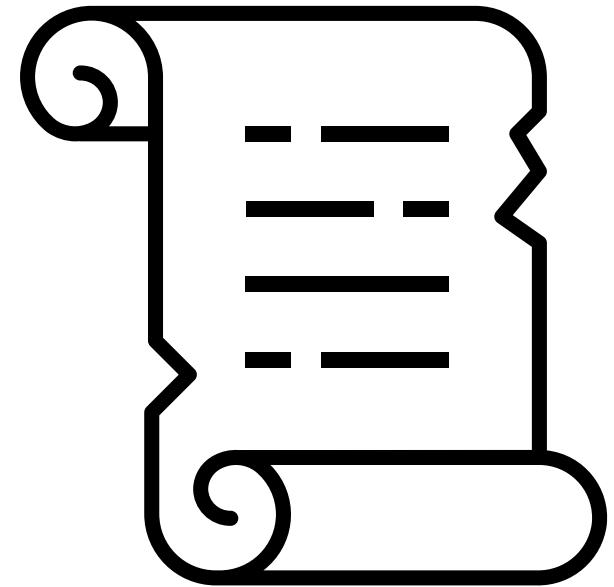
ST kurs Benign Hematologi

2024-04-25



Historik

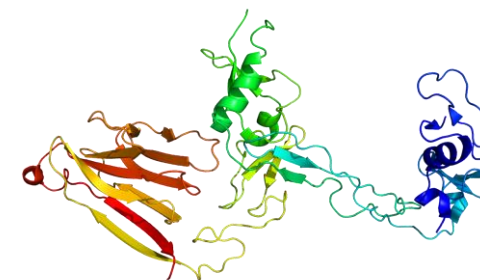
- Tidigt 1900-tal observerades och dokumenterades fall med oklar trombocytopeni, samtidig hemolys och dessutom mikrotromboser
- TTP eller ”trombotisk trombocytopen purpura” myntades på 40-talet för att beskriva kombinationen av symtom
- På 1980-talet kunde man beskriva en brist eller dysfunktion av ett specifikt enzym



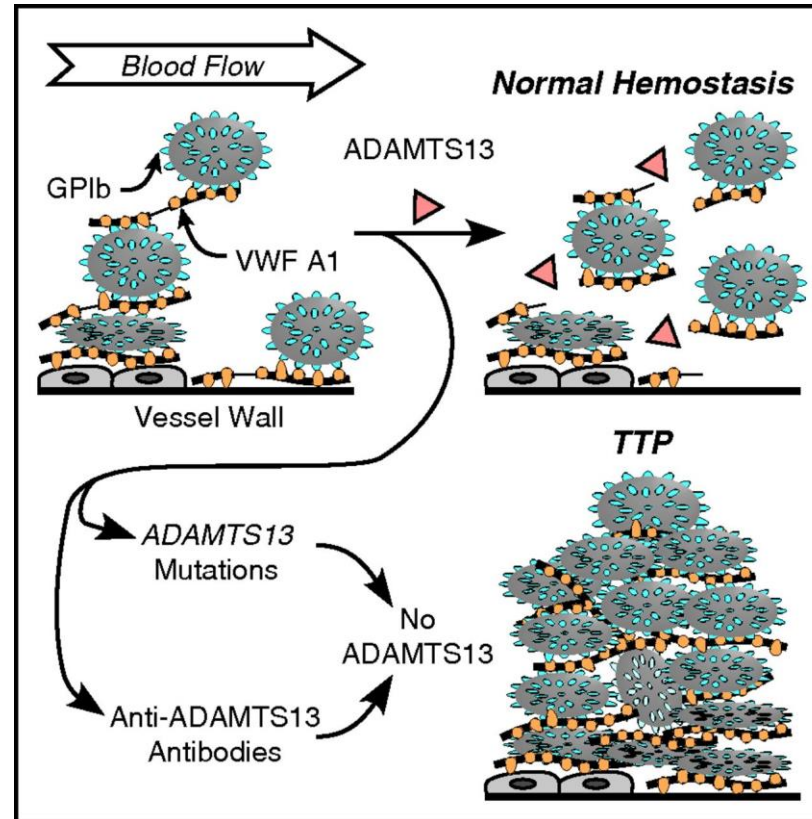
TTP – ett livshotande tillstånd

a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13

- TTP är ett livshotande tillstånd – 90% mortalitet om obehandlat
- Brist på eller nedsatt funktion hos det von Willebrandklyvande enzymet ADAMTS13
- → kapillär blodproppsbildning med organdysfunktion, trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolys
- Hereditär form hos barn (cTTP)
- Hos vuxna förvärvat, antikroppar mot ADAMTS13 (i/aTTP)
- Oftast idiopatiskt (ibland graviditet, autoimmun sjukdom, läkemedel)



Patofysiologi



ADAMTS13 klyver vWF till mindre proteiner

Brist på ADAMTS13 leder till abnormt stora vWF proteiner

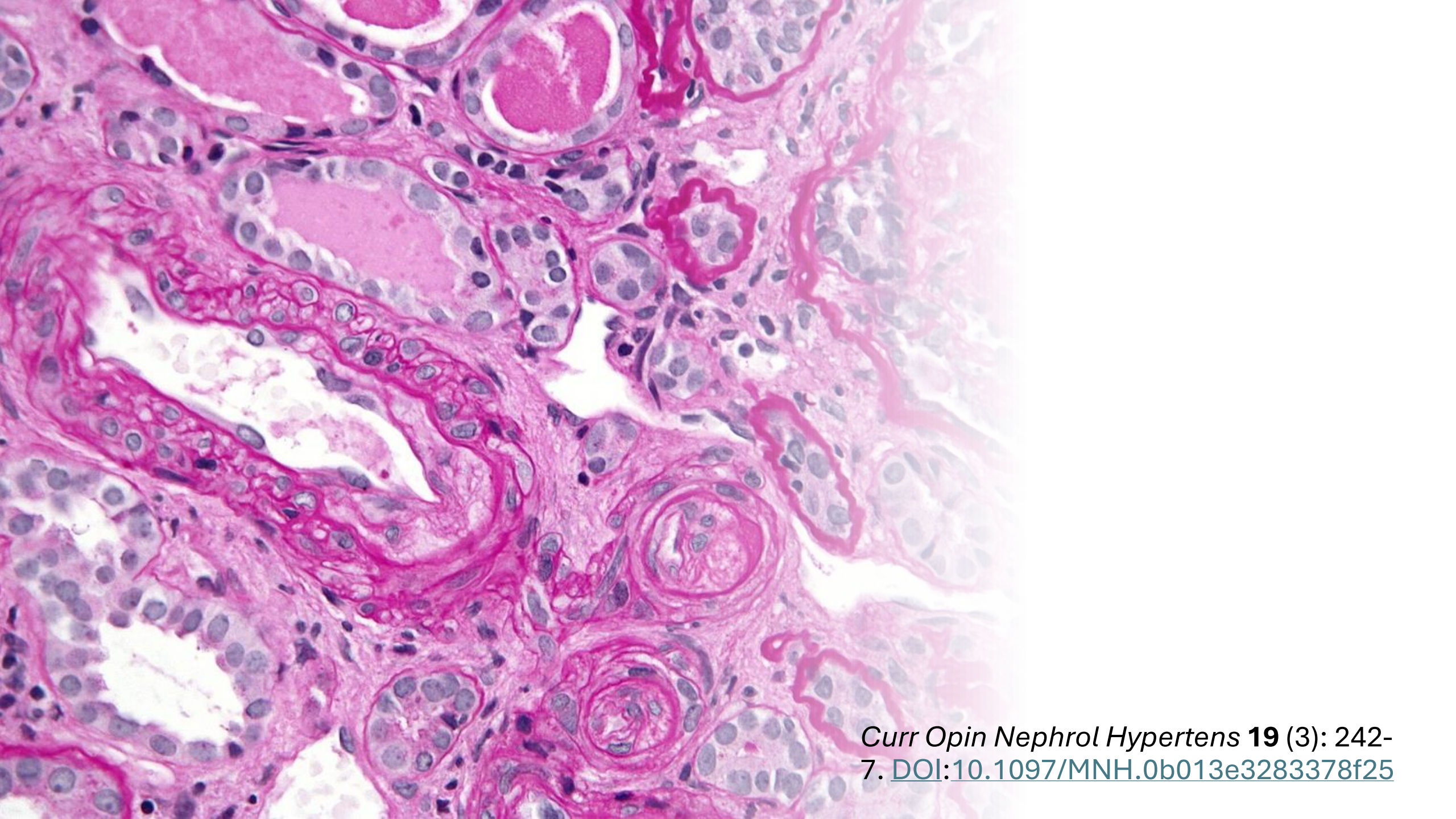
Aggregation av trombocyter och mikrotromboser

J. Evan Sadler, Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura, Blood, 2017

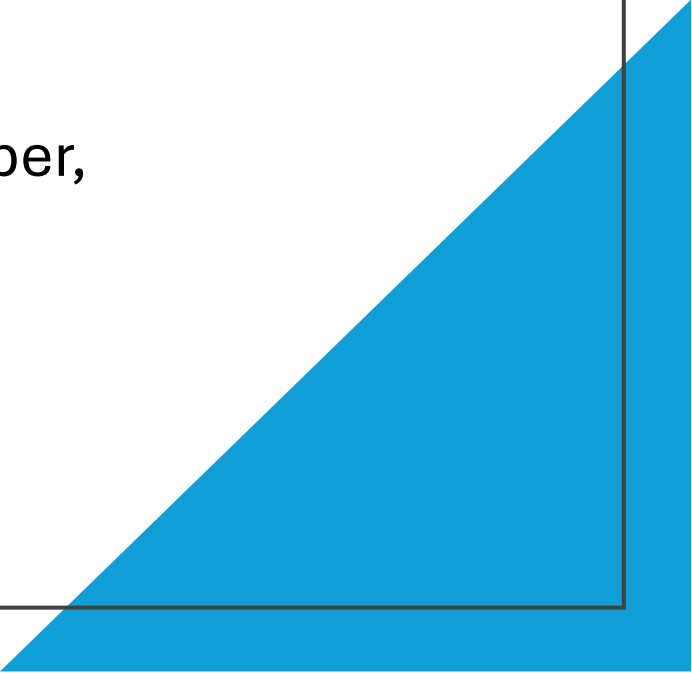
Hur leder detta till hemolys och trombocytopeni?

- Mekanisk påverkan på cirkulerande erythrocyter
- Erythrocyterna går sönder - schistocyter
- Trombocytopeni främst från konsumtion/trombbildning

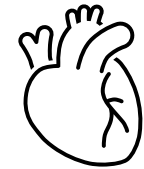




Symtom

- Varierande symtomatologi, symtomfrihet till svåra symtom
 - Neurologiska symptom dominerar – huvudvärk, kramper, yrsel, konfusion och fokala bortfall
 - Dyspné, peteckier, blödning, trötthet/fatigue
 - Buksmärta, GI symptom (69%)
- 

Hjärtengagemang



- Hjärtengagemang kan förekomma (25%)
- Förhöjt troponin dåligt prognostiskt
- Oberoende riskfaktor – trefaldigt ökad risk för död eller behandlingsrefraktäritet

 EKG och hjärtmarkörer



TTP? TTP!

- Kombinationen DAT-negativ hemolytisk anemi och trombocytopeni → erythrocytmorfologi/blodutstryk
- Schistocyter (fragmenterade erythrocyter) = TMA
- Klassisk pentad: neurologiska symptom, njursvikt, feber, trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi (TMA) = <10% av patienterna!!

Alla schistocyter är inte TMA...

Faktaruta 3: Tillstånd där schistocyter kan ses i blodutstryk, tillsammans med andra morfologiska avvikelser

- Membrandefekter
- Thalassemier
- Megaloblastiska anemier
- Primär myelofibros
- Brännskador
- Mekanisk hjärtklaff

Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura hos vuxna
– nationella rekommendationer Version 2.0

Faktaruta 2: Differentialdiagnoser vid trombotisk mikroangiopati, TMA

Primär TMA	
TTP	Kongenital Förvärvad
HUS	Utlöst av shigaliknande toxin Atypisk (kongenital el förvärvad)
Sekundär TMA	
Malign hypertension	
Graviditetskomplikationer (preeklampsi/eklampsi, HELLP-syndrom)	
Läkemedelsutlöst (t ex calcineurinhämmare, kinin, ticlopidin)	
Hematopoetiska stamcells- och organtransplantationer:	
	<i>Transplantations-associerad mikroangiopati (TA-TMA) är MAHA och trombocytopeni som uppträder efter benmärgstransplantation. Det kan spegla endoteltoxicitet i samband med kemoterapi, infektioner, immunosuppressiva medel, såsom ciklosporin A (CSA) och graft-versus-host disease (GVHD). TA-TAM har viktiga skillnader från de novo TTP, nämligen avsaknad av ADAMTS13-brist; sällsynta neurologiska symptom; ett dåligt svar på plasmaferes och brist på bevis för systemisk mikrotrombibildning (10).</i>
	<i>Transplantationsorsakad endotelskada, lokaliserad huvudsakligen till njurarna (glomeruli).</i>
Andra hematologiska tillstånd som undantagsvis kan uppvisa bild som vid TMA (7)	
Disseminerad intravasal koagulation	
Metabol orsak (t ex kobalamin C-brist)	
Infektioner (t ex influensa, HIV, EBV, parvovirus)	
Evans syndrom: AIHA (DAT pos) och ITP samtidigt	

*All
TMA
är
inte
TTP!*

Plasmic Score

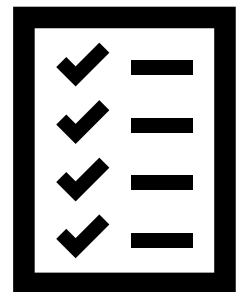
Faktaruta 4: Plasmic score ([13](#), [14](#)) Används för att bedöma risk för lågt ADAMTS13, vid konstaterad TMA, för differentialdiagnostik mellan TTP och andra former av TMA.

Faktor	Poäng
TPK < 30x10 ⁹ /L	1
Hemolys (okonjugerat bilirubin > 34 µmol/L, retikulocyter > 2,5 %, ELLER haptoglobin < 0,1 g/L)	1
Ingen aktiv cancer senaste året	1
Ingen anamnes på organ- eller stamcellstransplantation	1
MCV < 90 fl	1
PK INR < 1,5	1
Kreatinin < 177 µmol/L	1
0-4 p = låg risk; 5 p = intermediär risk; 6-7 p = hög risk. Länk till beräkning via internet: harvardtma.partners.org/PLASMIC/	

Diagnostik

Faktaruta 1: Förslag på provtagning vid misstanke om TTP

Provtagning	Förväntat utfall
Blodstatus, blodutstryk	Anemi, trombocytopeni, schistocyter
Retikulocyter	Förhöjda
Haptoglobin	Sänkt
PK, APTT, fibrinogen, D-dimer	Normala
LD	Förhöjt (pga hemolys)
Konjugerat/okonjugerat bilirubin	Okonjugerat förhöjt pga hemolys
ASAT, ALAT, ALP	Oftast normala
DAT	Negativ
Krea, eGFR, urea, U-alb/krea u-sticka	Njurpåverkan kan förekomma
ADAMTS13	Sänkt aktivitet (<10 %). Vänta inte på resultat innan behandling påbörjas.
TNT, proBNP, EKG	Tecken till kardiellt engagemang hos 25 %
Ett rör plasma	Sparas för ev kompletterande analyser
HIV, Hepatit B,C	Inför eventuell plasmaferes och immunosuppression



ADAMTS13 - provtagning

- På Karolinska Universitetssjukhuset finns sedan 2019 ett snabbt semikvantitativt test som utförs akut på vardagar och svaras ut inom 1 timme
- Malmö/Labmedicin Skåne har också ett snabbtest som svaras ut vardagar samt akut vid behov
- Övriga lab skickar till något av dessa

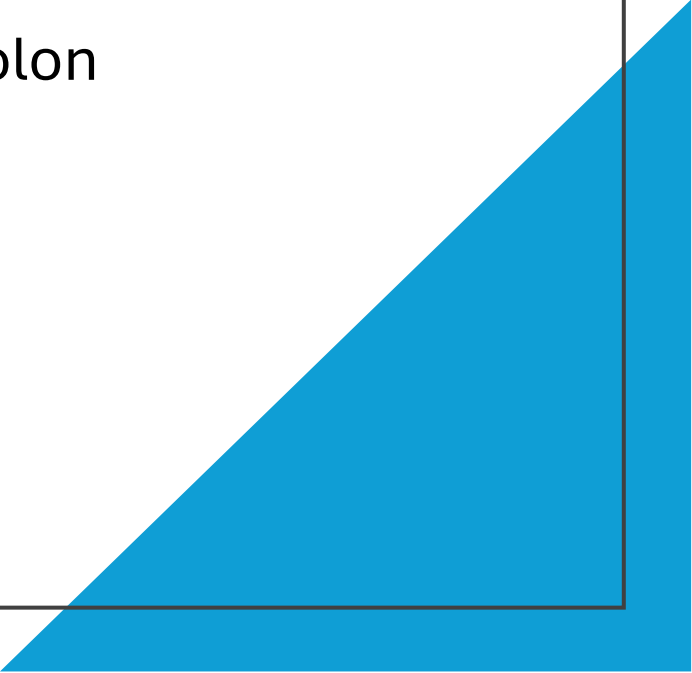
ADAMTS13 - tolkning

- Kraftigt sänkt ADAMTS13 (<10 %) stärker misstanken om TTP
 - Lätt till måttligt sänkt nivå (<50%) ses ofta hos svårt sjuka patienter med andra tillstånd
 - Nivå på 10–20 % kan ses hos TTP-patienter som fått plasma eller plasmaferes innan provtagningen
 - Normal nivå utesluter i praktiken TTP (aHUS...)
- Vid nivå < 10 % ska antikroppar mot ADAMTS13 analyseras (analyseras på det ursprungliga provet)
- Avsaknad av antikroppar kan tyda på den medfödda formen av TTP
→ överväg DNA-analys av genen ADAMTS13

Behandling - översikt


- Akut:
 - Plasmaferes
 - har reducerat mortaliteten från 90 % till 10-20 % i det akuta skede
- Kortison
- Rituximab
- Kaplacizumab (Cablivi®): en monoklonal antikropp mot vWF

Kortison

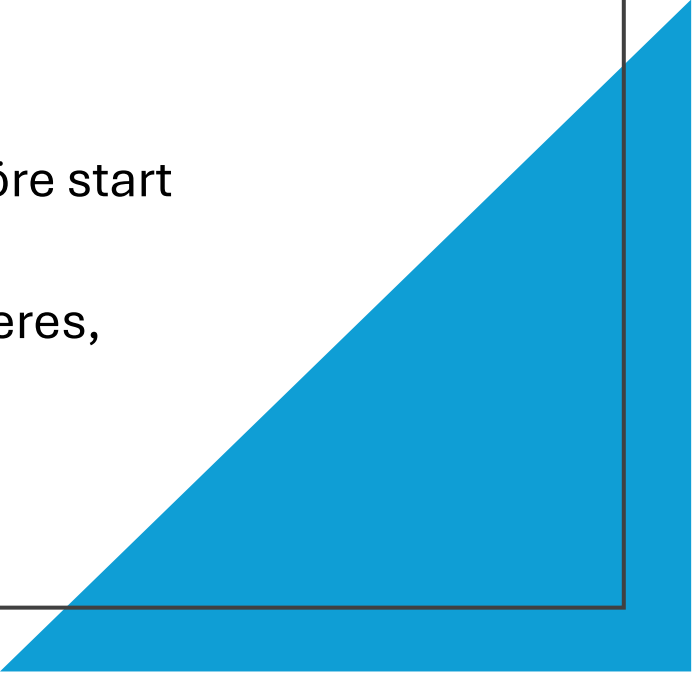
- Prednisolon 1 mg/kg dagligen
 - Hos svårt sjuka patienter iv injektion av metylprednisolon 1000 mg dagligen i 3 dagar
 - Biverkningar att beakta: dyspepsi, sömnsvårigheter, rastlöshet, sekundär diabetes och osteoporos
- 

Rituximab

- Ges alltid efter plasmaferes
 - Standarddosen är 375 mg/m² en gång per vecka i 4 veckor
 - Vid kritisk sjukdom eventuellt var 3:e dag

 - Hanteras enligt rutin med bevakning för infusionsreaktioner, hepatitaktivering, och risk för sällsynta biverkningar långsiktigt
- 

Kaplacizumab

- Kaplacizumab (Cabliivi®) är en monoklonal antikropp (immunoglobulinfragment, nanobody) mot von Willebrandfaktorn.
 - Den hämmar von Willebrandfaktorns aktivitet genom att hindra interaktion med trombocyter och därmed trombocyttaggregation
 - Första dosen i v infusion 10 mg mellan 6 timmar till 15 minuter före start av första plasmaferes
 - Fortsatt sc injektion 10 mg en gång dagligen, efter varje plasmaferes, inkluderande första dagen
 - Biverkningar: blödningstendens, huvudvärk, trötthet, feber och urtikariella hudutslag
- 

Behandling - Vid hög sannolikhet (> 5p enligt PLASMIC score eller enligt klinisk bedömning):

1. Ta blodprov för ADAMTS13 innan start av plasmaferes
2. Starta behandling med kaplacizumab, plasmaferes och kortikosteroider omedelbart
3. Om TTP bekräftas (ADAMTS13 <10%) fortsätts behandlingen inklusive kaplacizumab. Överväg att starta rituximab i väntan på resultat gällande antikroppar mot ADAMTS13.
4. Om ADAMTS13 >20% avbryts behandlingen
5. Om ADAMTS13 10-20% görs individuell bedömning

Behandling - Vid låg-intermediär sannolikhet (< 6p enligt PLASMIC score eller enligt klinisk bedömning):

1. Ta blodprov för ADAMTS13 innan start av plasmaferes
2. Överväg att starta behandling med plasmaferes och kortikosteroider omedelbart
3. Avvakta med kaplacizumab
4. Om TTP bekräftas fortsätts plasmaferesbehandlingen. Kaplacizumab startas om detta inte gjorts tidigare. Överväg att starta rituximab i väntan på resultat gällande antikroppar mot ADAMTS13
5. Om ADAMTS13 >20% avbryts behandlingen och alternativa diagnoser övervägs.
6. Om ADAMTS13 10-20% görs individuell bedömning

- Starta plasmaferes omedelbart vid fynd av TMA och klinisk misstanke om aTTP (RG-B).
- Immunosuppressiv behandling (kortikosteroider och rituximab) inleds så snart aTTP fastställts (RG-B).
- Kaplacizumab övervägs till utvalda fall med uttalat svår sjukdomsbild (NT-rådets rekommendation).
- Trombocyttransfusioner skall undvikas och ges endast i undantagsfall (RG-C)

Fortsatt behandling

- Plasmaferes dagligen tills TPK $>150 \times 10^9/L$ två dagar i rad
- Kortisonbehandlingen trappas ner när TPK har normaliserats och ADAMTS13 nivån ligger $>20-30\%$
- Rituximab ges i totalt 4 infusioner (4 veckor) även vid snabbt svar på behandling
- Kaplacizumabbehandling avslutas baserat på resultatet av veckovis provtagning
 - Inom 30 dagar efter avslutad plasmaferes: ADAMTS13-nivåer $> 20\%$
 - >30 dagar efter avslutad plasmaferes: ADAMTS13-nivåer $> 10\%$

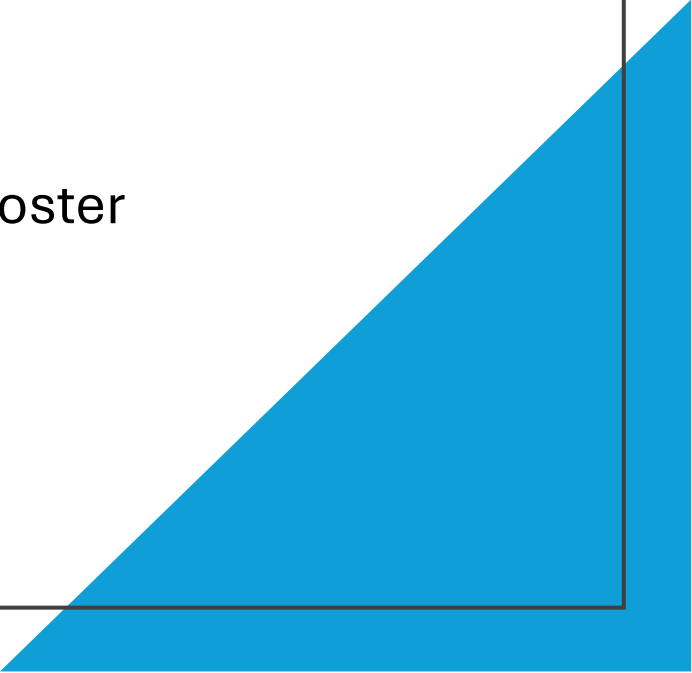
Utvärdering av initial behandling

- Daglig klinisk bedömning och blodprover
 - blodstatus, elektrolyter, kreatinin och LD
- Monitorering av trombocytantal (TPK) och LD ger pålitlig uppföljning
- ADAMTS13-nivån kontrolleras dagen efter avslutad plasmaferes
- ADAMTS13 < 10 % efter avslutad plasmaferes är en stark prediktor för återfall
- ADAMTS13 bör kontrolleras veckovis efter avslutad plasmaferes för att kunna avgöra utsättning av kaplacizumab

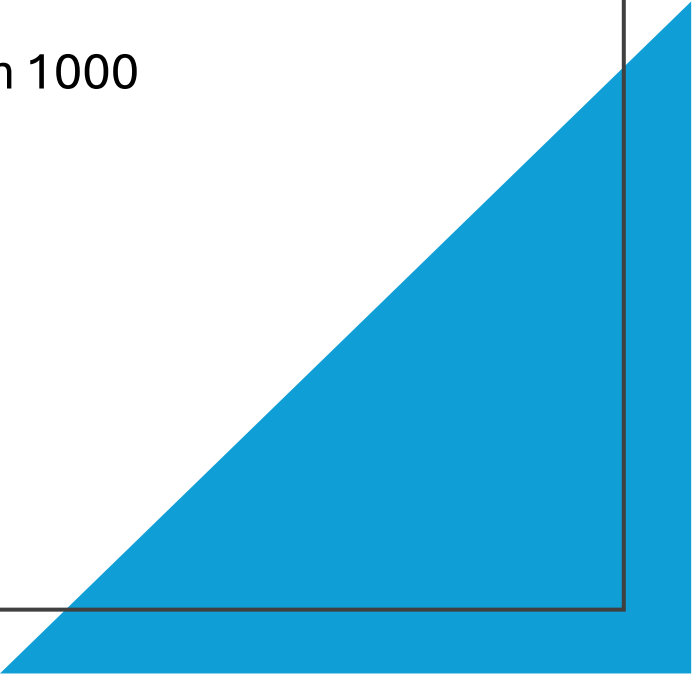
Uppföljning

- Efter normalisering av blodvärden och nedtrappning av immunosuppression: blodprover 2-3 gånger per vecka i några veckor och därefter 1 gång/månad för att tidigt upptäcka återfall
- ADAMTS13 nivåer kontrolleras var 3:e månad under första 2 åren
- Vid återkommande ADAMTS13 nivåer $<10\%$ utan samtidiga kliniska eller labmässiga tecken på aTTP rekommenderas förebyggande behandling med rituximab

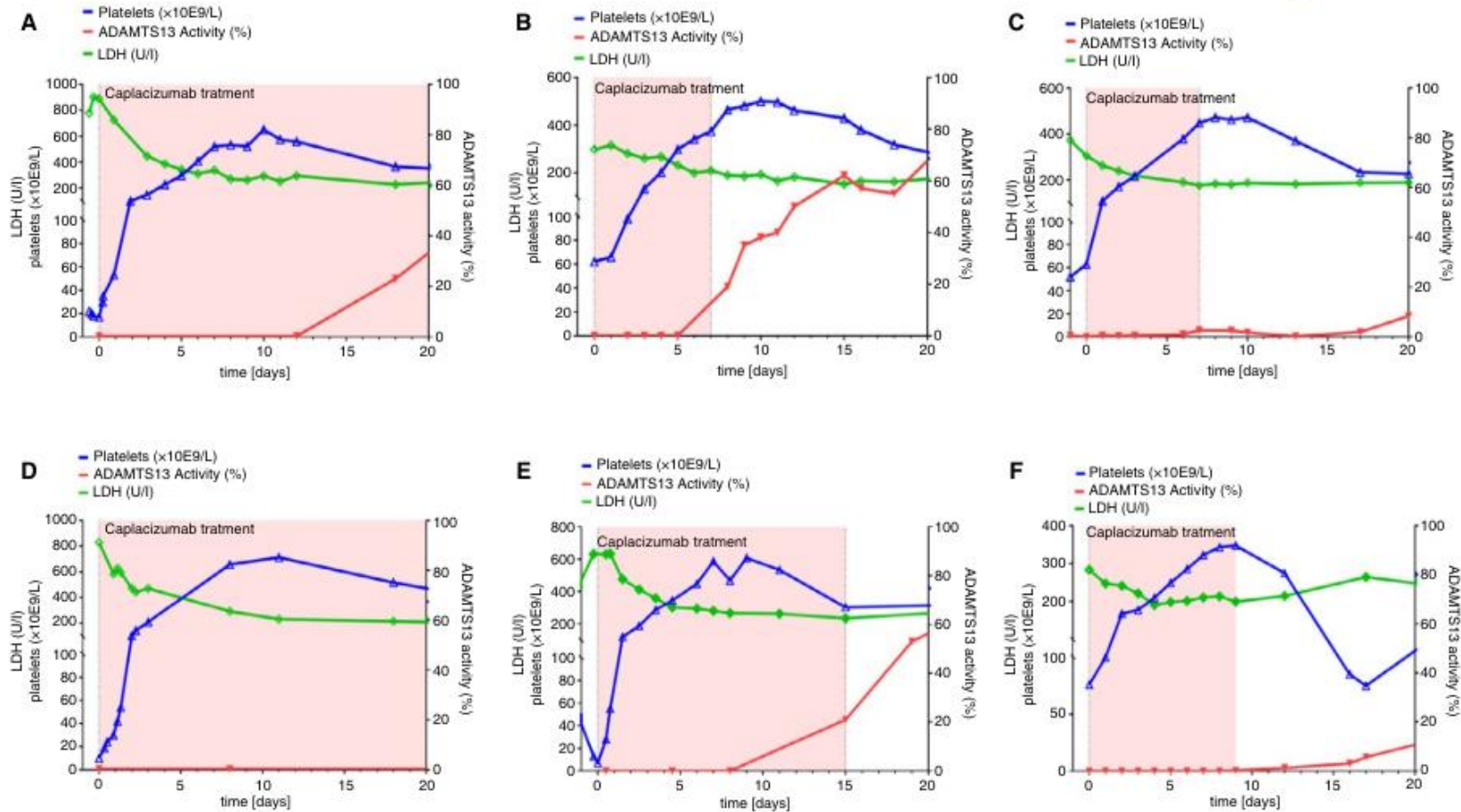
Understödjande åtgärder

- Trombosprofylax: Vid stabila TPK-värden (>50) överväg tillägg av LMWH i profylaxdos eller ASA 75 mg per os
 - Ulcusprofylax med omeprazol/esomeprazol
 - Infektionsprofylax mot pneumocystis jiroveci och herpes zoster vid långdragen immunosuppression
 - Folsyretillskott så länge hemolys pågår
 - Patient- och anhörigutbildning
- 

Refraktär TTP

- Omvärdera diagnosen
 - Har patienten ADAMTS13 <10% OCH antikroppar = sannolikt TTP
 - Överväg pulsbehandling med högdos kortison: metylprednisolon 1000 mg iv infusion dagligen i 3 dagar
 - Cyklofosamid
 - Bortezomib
 - Ciklosporin
 - Mykofenolatmofetil (MMF)
 - Splenektomi
- 

Plasmaferes-fri behandling?



Völker LA et al.
Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost.* 2020

[Hemasphere](#). 2023 Aug; 7(Suppl): e8651306.

PMCID: PMC10428421

Published online 2023 Aug 8. doi: [10.1097/01.HS9.0000968132.86513.06](https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000968132.86513.06)

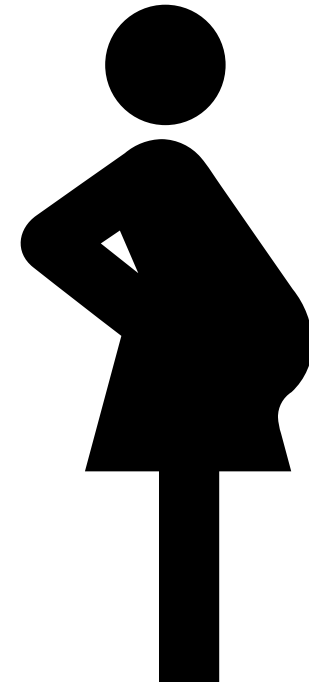
S305: PHASE 2 RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF RECOMBINANT ADAMTS13 IN PATIENTS WITH IMMUNE-MEDIATED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

[Marie Scully](#),¹ [Jovanna Baptista](#),² [Indranil Bhattacharya](#),² [Spero Cataland](#),³ [Paul Coppo](#),⁴ [Loredana Cuccia](#),² [Tina Dutt](#),⁵ [Shih-Han Susan Huang](#),⁶ [Cristina Pascual Izquierdo](#),⁷ [María Eva Mingot-Castellano](#),⁸ [Aric Parnes](#),⁹ [Katerina Pavenski](#),¹⁰ [Kavitha Rajavel](#),² [Isidro Jarque](#),¹¹ [Linda T. Wang](#),² [Miguel Fernández Zarzoso](#),¹² [Andy Zhu](#),² and [Björn Mellgård](#)²

Summary/Conclusion: rADAMTS13 plus PEX showed favorable tolerability and increased ADAMTS13 exposures compared with placebo plus PEX, leading to increasing ADAMTS13 activity levels over time in patients with iTTP. Post-remission, rADAMTS13 alone improved platelet levels. The data support a therapeutic effect of rADAMTS13 in patients with iTTP and further investigation is warranted.

Behandling vid TTP under graviditet

- **Plasmaferes och kortison är första linjens behandling**
- Viktigt att snabbt behandla eventuell bakomliggande sjukdom
- Vid efterföljande graviditet rekommenderas monitorering av ADAMTS13-nivåer före, under och efter graviditeten
- Vid minskande plasmanivåer bör profylaktisk behandling med steroider och/eller plasmaferes övervägas
- Rituximab ska inte administreras till gravida kvinnor, om inte de möjliga fördelarna överväger de eventuella riskerna
- Kaplacizumab rekommenderas inte vid graviditet



Läkemedelsutlöst TTP?

- Trombocythämning, immunosuppression, östrogeninnehållande p-piller, HIV och graviditet – vanligaste triggers
- Enstaka fallrapporter
 - Alemtuzumab
 - Durvalumab (checkpoint hämmare för lungcancer)
 - Nivolumab
- Data från läkemedelsövervakning (farmakovigilans) har rapporterat 613 läkemedel som potentiellt orsakande TTP

cTTP

- Prevalens 1/60000-2500000
- Mutationer i genen för ADAMTS13
- Bristen på ADAMTS13 är inte ensamt tillräckligt för att orsaka symtomatisk TTP
- Asymtomatiska tills trigger så som graviditet eller infektion
- Behandlas med plasmainfusioner (FFP)
- Rekombinant ADAMTS13, faktor VIII-koncentrat eller caplacizumab är alternativ för patienter som ej tolererar FFP



Take home message

Despite these advances, TTP remains a challenging condition to diagnose and manage. Its rarity and variable presentation can make it easily overlooked or misdiagnosed. Moreover, while treatment options have improved outcomes for many patients, TTP can still be fatal if not promptly recognized and treated.