

Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura hos vuxna

– nationella rekommendationer Version 2.0

Gradering av rekommendationer (Rekommendationsgrad, RG)

RG-A Baserad på metaanalys av randomiserade studier eller resultat från minst en randomiserad studie

RG-B Baserad på resultat från minst en kontrollerad icke randomiserad studie eller annan typ av klinisk experimentell studie.

RG-C Baserad på resultat av minst en icke-experimentell deskriptiv studie liksom korrelationsstudier eller Case-Control-studier.

RG-D Baserad på rapport från expertkommittéer och/eller publicerade beskrivning av klinisk erfarenhet från experter inom området.

Rekommendationer utarbetade av en nationell arbetsgrupp på uppdrag från Svensk förening för Hematologi. Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Behandlingsrekommendationerna publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ned från: www.sfhem.se/riktlinjer

Arbetsgrupp

Riktlinjerna har utarbetats av en grupp kliniskt verksamma läkare med representation från samtliga sjukvårdsregioner. Arbetsgruppen har bestått av:

Alexandros Arvanitakis, bitr överläkare

Hematologi och Koagulationskliniken, VO Hematologi och Kärl, Skånes Universitetssjukhus, 205 20, Malmö, tel: 046-17 10 00, e-post: alexandros.arvanitakis@skane.se

Honar Cherif, docent, överläkare

Sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, tel: 018-611 00 00, e-post: honar.cherif@akademiska.se

Hamid Dezfoolian, överläkare

Njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg. tel: 031-342 10 00, e-post: hamid.dezfoolian@vgregion.se

Cecilia Karlström, med dr, specialistläkare

Patientområde Hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm, tel: 08-517 70 000, e-post: cecilia.karlstrom@sll.se

Jan Samuelsson, docent, överläkare

Hematologisektionen, Universitetssjukhuset i Linköping, 581 85 Linköping, tel: 010-103 00 00, e-post: jan.samuelsson@regionostergotland.se

Bertil Uggla, med dr, överläkare

Sektionen för hematologi, Universitetssjukhuset Örebro, 701 85 Örebro, tel: 019-602 10 00, e-post: bertil.uggla@regionorebrolan.se

Angeliki Vourtsi, specialistläkare

Hematologisk sektion, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå, tel: 090-7850000, e-post angeliki.vourtsi@regionvasterbotten.se

Disclosures

Alexandros Arvanitakis, Honar Cherif, Hamid Dezfoolian och Bertil Uggla har samtliga deltagit i advisory board arrangerat av Sanofi Genzyme. Inga disclosures i övrigt.

Innehållsförteckning

<u>Bakgrund</u>	5
<u>Diagnostik</u>	6
<u>Initial diagnostik</u>	6
<u>ADAMTS13</u>	8
<u>Primär vs sekundär aTTP</u>	9
<u>Behandling av förvärvad TTP (aTTP)</u>	10
<u>Initial behandling</u>	11
<u>Plasmaferes (Plasmabyte)</u>	11
<u>Kaplacizumab</u>	11
<u>Kortikosteroider</u>	12
<u>Rituximab</u>	13
<u>Understödjande åtgärder</u>	13
<u>Särskilda patientgrupper</u>	14
<u>Gravida kvinnor</u>	14
<u>Jehovas vittnen</u>	14
<u>Uppföljning av initial behandling</u>	14
<u>Klinisk och labbmässig monitorering</u>	14
<u>Förväntat behandlingssvar</u>	14
<u>Fortsatt behandling efter klinisk förbättring</u>	14
<u>Handläggning av refraktär sjukdom</u>	15
<u>Bakgrund</u>	15
<u>Handläggning</u>	15
<u>Behandling</u>	15
<u>Uppföljning efter avslutad behandling</u>	16
<u>Handläggning av återfall</u>	16
<u>Behandlingsalternativ vid terapivikt</u>	16
<u>Cyklofosamid</u>	16
<u>Bortezomib</u>	16
<u>Cyklosporin</u>	16
<u>Mykofenolatmofetil</u>	17
<u>Splenektomi</u>	17
<u>Referenser</u>	18

Bakgrund

Trombotisk trombocytopen purpura, TTP, är ett livshotande tillstånd där snabb diagnostik och behandling är avgörande för utgången. Det kännetecknas av brist på eller nedsatt funktion hos det von Willebrand- klyvande enzymet ADAMTS13, vilket leder till kapillär blodproppsbildning med organdysfunktion, trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolys som följd (1). Bristen på ADAMTS13 kan vara medfödd eller förvärvad (och då orsakad av antikroppar mot enzymet). Internationellt beräknas incidensen per år till 1,5-4,4 personer per miljon invånare, varav över 90 procent insjuknar i den förvärvade formen (acquired TTP, aTTP). Föreliggande riktlinjer har utarbetats med fokus på diagnostik och behandling av aTTP hos vuxna – för mer information om epidemiologi, patofysiologi etc hänvisas till andra källor, exempelvis [www. socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser).

Den viktigaste nyheten i denna version av riktlinjerna är tillägget av kaplacizumab i standardbehandlingen av aTTP.

Diagnostik

Initial diagnostik

Patienter med TTP kan ha sinsemellan mycket varierande symtomatologi, från närmast symtomfrihet till svåra neurologiska symtom och njursvikt (2). Mycket få patienter (< 10 %) uppvisar den tidigare använda s k diagnostiska pentaden: anemi, trombocytopeni, neurologiska symtom, njurpåverkan och feber (3). Neurologiska symtom förekommer hos cirka 60 % av patienterna (kan variera från huvudvärk, synbesvär till strokesymtom, kramper och medvetslöshet). Till skillnad från aHUS är grav njursvikt inte lika vanligt vid TTP där 10-27 % av patienter uppvisar tecken till akut njurskada (kreatinin över 176 mikromol/L). Isolerad proteinuri eller hematuri kan förekomma (4, 5)

Även om det inte är ett klassiskt TTP-symtom är kardiellt engagemang en fruktad komplikation som förekommer hos 25 % av patienterna. EKG och hjärtmarkörer bör därför kontrolleras hos alla TTP-patienter och vårdnivån anpassas vid behov (6).

Laboratoriefyndet som ska inge misstanke om TTP är kombinationen av hemolytisk anemi och trombocytopeni (alla patienter med TTP uppvisar i praktiken denna kombination) där anemin visar sig vara DAT-negativ. Ytterligare stöd för diagnosen utgörs av fynd av schistocyter i blodutstryk, d v s hållpunkter för mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA).

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

Fynd av MAHA tillsammans med trombocytopeni innebär att trombotisk mikroangiopati (TMA) föreligger. TMA kan delas in i primära och sekundära tillstånd, [se faktaruta 2](#), där TTP är en av de primära formerna ([7](#), [8](#), [9](#)).

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

Schistocyter är fragment av röda blodkroppar som uppstår genom mekanisk påverkan på cirkulerande blodkroppar. Schistocyt förekomst $\geq 1\%$ i blodutstryk definieras som positivt. Schistocyter är typiska för trombotisk mikroangiopati (TMA), och är då den dominerande avvikelser i blodutstryket, men kan också ses vid ett antal andra tillstånd där förekomsten av schistocyter är en del av flera morfologiska förändringar av röda blodkroppar, se faktaruta 3. Majoriteten av patienterna med TTP är positiva för schistocyter men enstaka fall kan vara negativa initialt. Om stark klinisk misstanke rekommenderas i dessa fall upprepade undersökningar av blodutstryk ([7](#), [11](#), [12](#)).

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

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

Den kliniska situationen är avgörande för misstanken om TTP. Vid MAHA utan trombocytopeni bör alternativ diagnos till TTP övervägas i första hand, liksom om det finns klara hållpunkter för sekundär TMA, [se faktaruta 2](#). Om det inte är uppenbart att orsaken till TMA är en annan än TTP bör plasmaferes inledas i väntan på differentialdiagnostisk utredning. Diagnosen TTP verifieras genom undersökning av ADAMTS13, och prov för ADAMTS13 måste säkras innan plasmaferesbehandling påbörjas, se nedan. Som stöd för den kliniska bedömningen finns kliniska score, där det senast publicerade, PLASMIC, [se faktaruta 4](#), synes vara det bäst validerade och enklaste att använda ([13](#), [14](#)). Detta score kan användas som stöd för behandlingsbeslut (i väntan på resultat av ADAMTS13-resultatet), [se behandlingsavsnittet sid 11](#).

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/	

ADAMTS13

Prov för ADAMTS13 ska tas innan behandling med plasma eller plasmaferes påbörjas för att undvika falskt negativa prover. ADAMTS13 kan analyseras vid Karolinska universitetssjukhuset och vid Skånes universitetssjukhus. De två laboratorerna har olika analystekniker. Provet tas i citratrör (glas, drar 4,5 mL), blå propp. Röret ska fyllas tills vakuumsuget upphör samt vändas 5 – 10 gånger omedelbart efter provtagning. Ta provet genom direkt venpunktion, ej via inliggande kanyl eller port. Det ska ankomma till lokalt kemiskt laboratorium inom 30 minuter, www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/10178

På Karolinska Universitetssjukhuset har man i maj 2019 infört ett nytt snabbt semikvantitativt test för snabb orientering av ADAMTS13. Testet utförs akut på vardagar och svaras ut inom 1 timme. För att testet ska analyseras krävs att patienten har trombocytopeni och svar på LD och schistocyter önskas innan beställning av ADAMTS13. Vid intermediärt svar på det semikvantitativa testet konfirmeras svaret med ELISA. Undersökning av ADAMTS-13 ELISA som bekräftelsetest för exakt kvantifiering och diagnos av antikroppar analyseras icke-akut en gång per vecka.

På Skånes universitetssjukhus används en fluorescens-baserad teknik (FRETs) för analys. Rutinmässigt analyseras prov för ADAMTS13 1 gång/vecka. Vid behov av akut analys kontakta koagulationsjouren. vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/ttp-diagnostik.pdf

Resultatet av analysen anges i procent eller i E/L, där 100% motsvarar 1 E/L, 10% motsvarar 0,1 E/L o s v. I den fortsatta texten används procent. Inga analysmetoder för ADAMTS13 är 100 % specifika eller sensitiva varför diagnosen inte enbart kan ställas utifrån svar på ADAMTS13 ([14](#)). Svaret dröjer oftast, varför behandling ska startas på klinisk misstanke om TTP, utan att invänta svar på ADAMTS13, [se Behandling sid 11](#). Vid TTP föreligger med enstaka undantag en låg koncentration (<10 %) av enzymatiskt aktivt ADAMTS13-protein ([2](#), [15](#)).

Kraftigt sänkt ADAMTS13, värden under 10 %, stärker misstanken om TTP. Lätt till måttligt sänkt ADAMTS13 (<50 %) ses ofta hos svårt sjuka patienter med andra tillstånd, t ex uremi, post-operativt och vid inflammation, men också vid graviditet. ADAMTS13 mellan 10–20 % kan ses hos TTP-patienter som fått plasma eller plasmaferes innan provtagningen. Normal nivå av ADAMTS13 utesluter i praktiken TTP ([2](#), [16](#)).

En viktig differentialdiagnos till TTP är atypisk HUS (aHUS), där TMA orsakas av en ohämmand komplementaktivering (ADAMTS 13-nivån är då normal). Vid aHUS finns specifik behandling, eculizumab. Även om det är vanligare med svår

trombocytopeni, multiorganskador, och neurologiska symptom vid aTTP och vanligare med njursvikt vid aHUS, är det inte möjligt att skilja mellan dessa två tillstånd bara på kliniska grunder utan ADAMTS13-prov är nödvändigt. För ytterligare information hänvisas till Nationellt råd för behandling av atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS): https://njurmed.se/wp-content/uploads/2021/05/210319_eculizumab-vid-aHUS.pdf

Vid ADAMTS13 < 10 % ska antikroppar mot ADAMTS13 analyseras (analyseras på det ursprungliga provet för ADAMTS13). Förekomst av antikroppar talar för förvärvad trombotisk trombocytopen purpura, aTTP. Antikroppar mot ADAMTS13 detekteras hos majoriteten av vuxna patienter med TTP (17, 18) medan avsaknad av antikroppar kan tyda på den medfödda formen av TTP. Vid misstanke om medfödd TTP bör en DNA-analys av genen ADAMTS13 genomföras.

Primär vs sekundär aTTP

I de flesta fall kan ingen utlösande orsak till aTTP identifieras, d v s tillståndet betraktas som primärt. Ibland kan dock en utlösande faktor misstänkas. Det kan gälla autoimmuna sjukdomar som SLE, infektioner (HIV, CMV) eller andra utlösande faktorer som läkemedel eller graviditet (19, 20). Sambandet kan i det enskilda fallet vara svårt att fastställa, men ett sådant bakomliggande eller samtidig tillstånd bör om möjligt behandlas (och misstänkta läkemedel utsättas) parallellt med riktad behandling mot aTTP.

Rekommendation:

- Kombinationen av DAT-negativ hemolytisk anemi och trombocytopeni ska inge misstanke om TTP (RG-C)
- Undersök förekomst av schistocyter – om positivt föreligger TMA (RG-D)
- Överväg omedelbar start av behandling (RG-D)
- Utred parallellt med undersökning av ADAMTS13 (RG-C)

Behandling av förvärvad TTP (aTTP)

Behandlingen av aTTP är oftast komplicerad, multidisciplinär och tidskrävande. Följande viktiga principer behöver man beakta vid handläggningen av en patient med aTTP ([3](#), [16](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#)):

1. Den initiala diagnosen aTTP är klinisk, eftersom mycket få centra har tillgång till snabbt svar på ADAMTS13 aktivitetmätning.
2. Utredning och behandling behöver påbörjas snarast och fortgå parallellt, så att ingen av delarna försenas.
3. Behandlingen skall alltid omfatta alla tre aspekter av patologin
 - a. Den skadliga trombotiska mikroangiopatin (plasmaferes och kaplacizumab)
 - b. Autoimmunitet (kortison och rituximab)
 - c. Eventuell bakomliggande sjukdom ([se sid 9](#)).
4. Behandlingen skall fortgå till komplett sjukdomskontroll, eftersom tidig nedtrappning efter klinisk och biokemisk förbättring är förknippad med snabbt sjukdomsåterfall, se respektive behandlingsform nedan.
5. Samråd alltid med kollega med erfarenhet i handläggningen av aTTP, med tanke på sjukdomens sällsynthet.
6. Patientinformation och utbildning gällande sjukdom och behandling har stor betydelse.

När det gäller val av och tidpunkt för insättande av behandling rekommenderas följande ([25](#)):

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

1. Ta blodprov för ADAMTS13 innan start av plasmaferes (eller av plasmabehandling i avvaktan på plasmaferes, se nedan).
2. Starta behandling med kaplacizumab, plasmaferes och kortikosteroider omedelbart, i väntan på resultatet av ADAMTS13-analys.
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 och alternativa diagnoser övervägs.
5. Om ADAMTS13 10-20% görs individuell bedömning angående fortsatt behandling beroende på klinisk bild och misstankegrad.

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

1. Ta blodprov för ADAMTS13 innan start av plasmaferes (eller av plasmabehandling i avvaktan på plasmaferes, se nedan).
2. Överväg, baserat på klinisk bild och misstankegrad, att starta behandling med plasmaferes och kortikosteroider omedelbart, i väntan på resultatet av ADAMTS13-analys.
3. Avvakta med kaplacizumab i väntan på resultatet av ADAMTS13-analys. Vid intermediär sannolikhet och hög risk för livshotande komplikationer eller mycket allvarlig presentation (svåra neurologiska symtom, IVA-behov) startas kaplacizumab omedelbart, i väntan på resultatet av ADAMTS13-analys.
4. Om TTP bekräftas (ADAMTS13 <10%) 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 angående fortsatt behandling, beroende på klinisk bild och misstankegrad.

Initial behandling

Plasmaferes (Plasmabyte)

Bakgrund

Plasmaferes är utan tvekan den viktigaste initiala behandlingen för aTTP och har reducerat mortaliteten i aTTP från 90 % till 10-20 % i ett akut skede ([21](#), [26](#), [27](#)), och genomförs som daglig plasmaferes, där patogena antikroppar mot ADAMTS13 tas bort och patienten erhåller donerad färskplasma eller färsk-frusna plasma (FFP), innehållande aktiva ADAMTS13-enzym ([28](#), [29](#)). Denna form av behandling är tillgänglig på alla universitetssjukhus och på majoriteten av stora länssjukhus.

Plasmaferes sker med hjälp av en plasmaferesapparat, där en del av patientens plasma (som innehåller icke aktiva ADAMTS13-enzym samt patogena antikroppar mot ADAMTS13) separeras från blodet. Denna separation sker antingen genom filtration via ett membran eller genom centrifugering av blodet. Den separerade plasman slängs bort, vilket ger utrymme för samtidig infusion av donerad färskfrusen plasma (FFP) som innehåller aktiva ADAMTS13-enzym utan skadliga antikroppar ([28](#)). Ersättning av FFP med koksaltlösning och albumin har ingen plats vid behandling av aTTP (var god se avsnitt gällande Jehovas vittnen beträffande albumin) då aktiva ADAMTS13-enzym saknas.

Förberedelser

Plasmaferes måste startas så fort som möjligt. För att det ska kunna ske behövs följande förberedelser:

1. Patienten måste ha erhållit en fungerande dubbellumen central venös kateter (med fördel en central dialyskateter (CDK). I undantagsfall, vid bra kärlaccess, kan behandlingen ske via perifer ven eller artärnål, i de fall centrifugemetod används. Inläggning av kateter bör göras av erfaren anestesilog/radiolog, helst med hjälp av ultraljud/röntgen. Detta med anledning av blödningsrisk p g a låga trombocyter. Observera att trombocyttransfusion förorsakar nya mikroangiopatier som i sin tur försämrar patientens kliniska situation (var god se nedan om trombocyttransfusion).
2. Färskfrusen plasma (FFP) måste beställas snarast. Upptining av färskfrusen plasma tar tid. Lämplig mängd för varje plasmabyte är 1 till 1,5 plasmavolym. En plasmavolym är ungefär 40-50 ml/kg kroppsvikt.
3. När omedelbart plasmabyte (<6 timmar) inte är möjligt ska plasmainfusion (10-15 ml/kg) genomföras i väntan på plasmabyte.

Genomförande

Plasmaferes ska pågå dagligen tills TPK $\geq 150 \times 10^9/L$ och laktatdehydrogenas (LD) är nära normal nivå under 2 dagar i följd ([16](#), [24](#), [30](#), [31](#), [32](#)). Detta gäller även vid samtidigt behandling med kaplacizumab ([33](#)). I vissa allvarliga fall (hemodynamiskt eller neurologiskt instabil patient eller nytillkomna symptom och försämring av allmäntillståndet trots dagligt plasmabyte) kan en mer frekvent behandling, d v s två plasmabyten per dag, vara indicerad ([34](#)).

Successiv nedtrappning av plasmabyte (frekvens eller plasmavolym minskning) har inte kunnat påverka frekvensen återfall i sjukdomen ([35](#)).

Försiktighet/komplikationer

Riskerna vid plasmaferes är främst relaterade till CDK och till exponering för donerad plasma. Allvarliga komplikationer har rapporterats förekomma hos upp till 25 % av patienterna. Glädjande nog har komplikationer vid plasmabyte minskat betydligt under de senaste 15 åren. Detta är troligtvis beroende på en minskning av antal dagar i plasmabytebehandling, vilket i sin tur är relaterat till användningen av mer aggressiva och potenta immunosuppressiva läkemedel samt abrupt avslut av plasmabytebehandlingar i stället för nedtrappning. Användning av ultraljudsledd inläggning av central venkateter samt prevention av nosokomiala infektioner har också bidragit till färre komplikationer ([36](#), [37](#), [38](#)). Svåra komplikationer såsom blödningar vid kateterinsättning, kateterobstruktion, kateterrelaterade venös trombos och sepsis relaterad till centralven- kateterinfektion kan vara potentiellt livshotande.

Anafylaktisk chock, hjärtstillestånd, transfusionsrelaterade lungskada, uttalad hypotension och hypoxi samt serumsjuka är mindre vanliga allvarliga komplikationer som kan inträffa pga. exponering för donerad plasma ([29](#), [39](#)). Patienter med allergisk reaktion på donerad plasma behöver premedicinering med antihistamin och hydrokortison före plasmabyte.

Kaplacizumab

Bakgrund

Kaplacizumab (Cablivi®) är en monoklonal antikropp (immunoglobulinfragment, nanobody) mot von Willebrandfaktorn. Den hämmar von Willebrandfaktorns aktivitet genom att hindra interaktion med trombocyter och därmed trombocyt-aggregation ([33](#), [40](#), [41](#)).

Behandlingen syftar till att hindra sjukdomssymtom/organpåverkan, men har ingen immunosuppressiv effekt. Den utgör därmed ett komplement till plasmaferes, men ersätter inte vare sig rituximab eller kortikosteroider. I en dubbelblind randomiserad klinisk prövning sågs hos patienter som fick kaplacizumab, jämfört med placebo, oftare normalisering av trombocyter, en signifikant förkortning av tiden till normalisering av trombocytnivån, kortare sjukhusvistelse, färre plasmafereser, lägre risk för tidigt återfall samt bättre utfall beträffande ett sammansatt resultatmått bestående av mortalitet, nya trombotiska skador och sjukdomsåterfall (33). Dessa resultat bekräftade tidigare fas 2-data (40). Senare studier med s.k. "real world" data har bekräftat kaplacizumabs effektivitet gällande de parametrar som undersöktes i registreringsstudien (42, 43) och en studie har visat en minskning av mortalitet då både kaplacizumab och rituximab ges primärt till alla patienter (2,2%), jämfört med historiska kontroller (12,2%) (44). Kaplacizumab är godkänt av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) med indikation aTTP hos vuxna. NT-rådets rekommendation är att kaplacizumab bör användas som tillägg till plasmabyte och immunosuppressiv behandling vid förvärvad trombotisk trombocytopen purpura.

Genomförande (33, 40, 41, 44)

Behandlingen påbörjas tidigt, i samband med start av plasmaferesbehandlingen, dvs i fall där misstanken om aTTP är stark (>5 p om PLASMIC score används, se faktaruta 4). Första dosen ges som intravenös infusion av 10 mg mellan 6 timmar till 15 minuter före start av första plasmaferes. Sedan fortsätter behandlingen med subkutan injektion av 10 mg en gång dagligen, efter varje plasmaferes, inkluderande första dagen (dvs första dagen ger man en infusion intravenös före och en injektion subkutan efter plasmaferes). Dos Anpassning behövs inte vid njursvikt, lätt-måttligt leverpåverkan eller högre ålder.

Observationsdata tyder på att kaplacizumabbehandling kan avslutas tidigare än 30 dagar efter avslutad plasmaferes baserat på ADAMTS13-nivån (43, 45). Aktuella riktlinjer (46, 47) förespråkar också mer kortvarigt användande av kaplacizumab, dvs att behandling med kaplacizumab bör fortsätta efter avslutad plasmaferes tills följande kriterier uppfylls:

- Inom 30 dagar efter avslutad plasmaferes: ADAMTS13-nivåer > 20% alternativt
- > 30 dagar efter avslutad plasmaferes: ADAMTS13-nivåer > 10% (max total behandlingstid 58 dagar (33))
- I fall med fortsatt låg ADAMTS13-nivå efter 58 dagars behandling (den maximala behandlingstiden i den pivotala studien (33)) får eventuell ytterligare behandling bedömas på individuell basis. Det finns erfarenhet av fortsatt behandling efter 58 dagar (42, 45).

Av denna anledning rekommenderas att ADAMTS13-nivån följs med veckovisa prover.

Försiktighet/komplikationer

De vanligaste biverkningarna är blödningstendens av olika grad, huvudvärk, trötthet, feber och urtikariella hudutslag. Blödningstendensen är ett resultat av läkemedlets hämning av von Willebrandfaktorns interaktion med trombocyter.

Allvarliga blödningar är ovanliga, om inte patienten har annan koagulopati, och hanteras genom att avbryta behandlingen.

Kortikosteroider

Bakgrund

Kortison har en direkt immunhämmande effekt genom flera olika mekanismer. Hämmar lymfocytfunktionen och leder i höga doser till lymfocytapoptos.

Genomförande

Behandling med kortikosteroider skall påbörjas tidigt. Normal startdos är prednisolon 1 mg/kg dagligen (36, 37, 48).

Hos svårt sjuka patienter, med risk för akuta allvarliga komplikationer (såsom cerebrala manifestationer eller/och hjärtischemi) föredras intensivare kortisonbehandling med intravenös injektion av metylprednisolon 1000 mg dagligen i 3 dagar sedan 1 mg/kg dagligen med långsam nedtrappning beroende på kliniskt svar.

Fortsatt dosering, nedtrappningstakt och behandlingsperiod bedöms individuellt och baseras på den kliniska och laboratoriemässiga förbättringen.

Försiktighet/komplikationer

Monitorering och mediciner mot de vanligaste biverkningarna rekommenderas: dyspepsi, sömnsvårigheter, rastlöshet, sekundär diabetes och, vid längre tids behandling, osteoporosprofylax.

Rituximab

Bakgrund

Rituximab är en monoklonal antikropp mot CD20-positiva lymfocyter. Den är välbeprövad vid flera autoimmuna sjukdomar. Effekten är immunosuppressiv och leder till hämning av produktion av immunglobiner och är viktig för att behandla autoimmunitet, påskynda läkning och minska risken för återfall.

Genomförande

Rituximab ges till alla patienter med aTTP tidigt under sjukdomsförloppet (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55). Preparatet ska alltid ges efter plasmaferes, då läkemedlet avlägsnas av behandlingen (56). Standarddosen är 375 mg/m² en gång per vecka i 4 veckor. Tätare doseringar (de tre första doserna inom en vecka) och lägre doseringar (såsom 100 mg per dos) har prövats i olika små studier men standarddosen 375 mg/m² anses vara mer beprövad och pålitlig (50, 54). Vid kritisk sjukdom (IVA-krävande vård, svåra neurologiska symptom eller svårt hjärtengagemang) bör man dock överväga rituximab var 3:e dag, i standarddosering 375 mg/m².

Rituximab kan användas som s.k. ”pre-emptive” behandling, med ledning av ADAMTS13-monitorering, för att förebygga återfall efter avslutad behandling mot TTP (57, 58, 59, 60). Detta diskuteras i detalj nedan under Uppföljning.

Försiktighet/komplikationer

Behandlingen hanteras enligt rutin med bevakning för infusionsreaktioner, hepatitaktivering, och risk för sällsynta biverkningar långsiktigt.

Understödjande åtgärder

- Undvik trombocyttransfusion - svåra blödningar är ovanliga trots svår trombocytopeni. Därför är behovet av trombocyttransfusion inte stort. Dessutom är trombocyttransfusion relaterad till ökad risk för arteriell trombos och mortalitet (61). Profylaktisk trombocyttransfusion skall undvikas. Trombocyttransfusion ges enbart vid allvarliga blödningar eller inför akuta kirurgiska ingrepp och sällan vid CVK-inläggning hos gravt trombocytopen patient (individuell bedömning). Sjukdomen aTTP anses vara en relativ kontraindikation för trombocyttransfusion (61, 62)
- Trombosprofylax: Vid stabila TPK-värden över 50 x 10⁹/L kan man överväga tillägg av LMWH i profylaxdos eller ASA 75 mg per os för att minska trombosrisken (63) men denna behandling rekommenderas inte till patienter som behandlas med kaplacizumab, p g a den ökade blödningsrisk som är förknippad med kaplacizumab.
- Ulcusprofylax med omeprazol/esomeprazol.
- Infektionsprofylax mot pneumocystis jiroveci och herpes zoster vid långdragen immunosuppression.
- Folsyretilskott rekommenderas, så länge hemolys pågår.
- Patient- och anhörigutbildning.

Rekommendation:

- Starta plasmaferes och kortisonbehandling omedelbart vid fynd av TMA och hög klinisk sannolikhet för aTTP (RG-B).
- Starta kaplacizumabbehandling omedelbart vid fynd av TMA och hög klinisk sannolikhet för aTTP (RG-A).
- Överväg att starta plasmaferesbehandling, kaplacizumabbehandling och kortisonbehandling omedelbart, beroende på klinisk bild och misstankegrad, vid fynd av TMA och låg-intermediär sannolikhet för aTTP (RG-D).
- Efter avslutad plasmaferes fortsätts kaplacizumabbehandling tills ADAMTS13-nivån överstiger 20% (om inom 30 dagar efter avslutad plasmaferes) respektive 10% (om >30 dagar efter avslutad plasmaferes) (RG-D).
- Trombocyttransfusioner skall undvikas och ges endast i undantagsfall (RG-C).

Särskilda patientgrupper

Gravida kvinnor (25, 64, 65, 66, 67, 68)

Plasmaferes och kortison är första linjens behandling under graviditet. Viktigt att snabbt behandla bakomliggande sjukdom om sådan finns. 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.

Gravida kvinnor exponerade för rituximab, oavsett indikation, hade i en retrospektiv studie ökad risk att föda barn med lymfopeni och neonatala infektioner (69). I denna studie rekommenderas graviditet först 12 månader efter senaste rituximab-dosen. Rituximab ska inte administreras till gravida kvinnor, om inte de möjliga fördelarna överväger de eventuella riskerna. Kaplacizumab rekommenderas inte vid graviditet.

Jehovas vittnen

Kortison, rituximab och kaplacizumab accepteras av Jehovas vittnen. Samråd med patienten och med expert på njurmedicin/ transfusionsmedicin om möjligheten att utföra plasmaferes med byte till albumin istället för plasma, att ge andra produkter innehållande ADAMTS13 eller att nöja sig med enbart immunosuppression (52, 53). Det finns fallbeskrivningar där man avstått från plasmaferes och behandlat med enbart kaplacizumab i kombination med immunosuppression (70).

Uppföljning av initial behandling

Klinisk och labmässig monitorering

- Klinisk bedömning och blodprover behövs dagligen för att utvärdera behandlingseffekten.
- Monitorering av trombocytantal (TPK) och LD är mycket pålitliga för att följa upp sjukdomen.
- Dagliga prover ska alltid inkludera blodstatus, elektrolyter, kreatinin och LD.
- Mätning av andel schistocyter i blodet är, pga metodiken och att schistocyter kan ses i blodet flera veckor efter förbättrad sjukdom, inte användbart för monitorering.
- Tät monitorering av ADAMTS13 nivå rekommenderas inte under plasmaferesbehandling, men man bör kontrollera ADAMTS13-nivån dagen efter avslutad plasmaferes, då ADAMTS13 < 10 % efter avslutad plasmaferes är en stark prediktor för återfall (71, 72, 73).
- ADAMTS13 bör kontrolleras veckovis hos kaplacizumabbehandlade patienter efter avslutad plasmaferes, för att kunna avgöra hur länge kaplacizumabbehandlingen ska fortgå.

Förväntat behandlingssvar

- Sjukdomsförloppet varierar mycket.
- Sjunkande LD och klinisk förbättring är bra initiala tecken på svar.
- Förbättring av blodvärden och stigande trombocyter förväntas inom 7-10 dagar.
- Cirka 15 % av patienter återfaller efter avslutad plasmaferes-behandling. Risken är betydligt större hos patienter som, av någon anledning, inte fått rituximab.

Fortsatt behandling efter klinisk förbättring

- Plasmaferes fortsättes dagligen tills TPK > 150 x 10⁹/L uppmätts två dagar i följd. Därefter kan plasmaferes avslutas direkt (ingen nedtrappning behövs).
- Kortisonbehandlingen trappas ner när TPK har normaliserats och ADAMTS13 nivån ligger > 20-30 %. Nedtrappningen sker då inom 2-3 veckor för att undvika långsiktiga kortisonbiverkningar.
- Rituximab ges i totalt 4 infusioner (4 veckor) även vid snabbt svar på behandling inom några dagar. Detta med tanke på risk för tidigt sjukdomsåterfall. Om man har behövt ge tätare rituximab pga mycket svår sjukdom eller dålig respons rekommenderas minst en ytterligare rituximabbehandling efter avslutad plasmaferes då det leder till högre toppkoncentration av rituximab, mer långvarig lymfocytdepletion och därmed lägre återfallsrisk.
- Kaplacizumabbehandling fortsätts efter avslutad plasmaferes och avslutas baserat på resultatet av veckovis provtagning, [se avsnitt Kaplacizumab sid 15](#).

Handläggning av refraktär sjukdom (34)

Bakgrund

Ungefär 10 % av patienterna med aTTP har en sjukdom som inte svarar på initial behandling. Dessa patienter är svårare att behandla och har sämre prognos. Terapirefraktär sjukdom misstänks när

- Patienten försämras kliniskt under pågående behandling: nya neurologiska symptom, nya trombosor eller tecken på mer organskada.
- Förbättring av laboratorieparameter med sjunkande LD och stigande TPK uteblir trots 5-7 dagar behandling.
- Tidigt sjukdomsåterfall (inom 30 dagar) efter avslutad plasmaferes.

Handläggning

- Uteslut sjukdom och komplikationer som kan likna TTP, såsom sepsis, DIC sekundärt till infektion eller malignitet eller läkemedelsutlöst TTP ([74](#), [75](#), [76](#)).
- Bekräfta autoimmunitet med ny ADAMTS13 prov för att skilja från andra TMA tillstånd som har helt annan mekanism och behandling ([var god se diagnostikavsnittet](#)).

Behandling

- Den basala behandlingen med plasmaferes och rituximab skall fortsätta eller återstartas om den har avslutats.
- Överväg behandling med kaplacizumab. I observationsdata rapporteras behandling under längre tid än rekommenderade 58 dagar ([50](#), [53](#)).
- Överväg pulsbehandling med högdos kortison: metylprednisolon 1000 mg iv infusion dagligen i 3 dagar sedan prednisolon 1 mg/kg dagligen.
- Hos patienter som når ett stabilt sjukdomsläge (TPK > 30) utan några tecken på försämring, kan man fortsätta samma behandling i några dagar utan intensifiering eftersom förbättringen kan komma gradvis.
- Val av behandling vid terapivikt är mycket individuell och beror på sjukdomsläget, patientens kliniska tillstånd och risk för biverkningar, se under "Alternativ immunosuppressiv behandling" nedan. Kontakt med klinik/läkare med stor erfarenhet av aTTP-behandling rekommenderas.

Rekommendation:

- Daglig kontroll av blodstatus, njurfunktion och LD (RG-D).
- Plasmaferes fortsätts tills TPK minst $150 \times 10^9/L$ två dagar i följd (RG-D).
- Immunosuppression fullföljs vid tillfredsställande behandlingssvar (RG-D).
- Vid tecken på refraktär sjukdom
 - intensifiera immunosuppression och överväg tillägg av alternativ immunosuppressiv behandling (RG-D).
 - överväg (fortsatt) kaplacizumabbehandling (RG-D)

Uppföljning efter avslutad behandling

- Efter komplett normalisering av blodvärden och nedtrappning av immunosuppression kontrolleras blodprover 2-3 gånger per vecka i några veckor och därefter 1 gång/månad för att tidigt upptäcka återfall.
- ADAMTS13 nivåer kan kontrolleras efter avslutad behandling och var 3:e månad under första 2 åren, då återfallsrisken är högst. Vid återkommande ADAMTS13 nivåer < 10 % utan samtidigt kliniska eller labmässiga tecken på aTTP (d.v.s inget kliniskt återfall) rekommenderas förebyggande behandling med rituximab 375 mg/m² en gång/vecka i fyra veckor, p g a högt återfallsrisk (77).
- Ökad infektionsbenägenhet som är relaterad till hypogammaglobulinemi efter tung immunosuppression kan förekomma. Substitutionsbehandling med immunglobuliner kan övervägas på liknande sätt som vid andra hematologiska diagnoser med sekundär hypogammaglobulinemi.

Handläggning av av återfall (34)

Vid återfall i sjukdomen (mer än 30 dagar efter avslutad plasmaferes eller efter nedtrappning av immunosuppressiv behandling) rekommenderas i princip:

1. Ny omgång med utredning och behandling som vid nyinsjuknande.
2. Utredning av bakomliggande autoimmunsjukdom, läkemedel eller malignitet.
3. Tillägg av rituximab om denna av någon anledning inte gavs vid den initiala behandlingen (57, 58, 78, 79).
4. Säkra en bra remission (ADAMTS13 > 30 %) innan nedtrappning av kortison.
5. Överväg långsammare nedtrappning av kortison och tätare kontroller därefter.

Behandlingsalternativ vid terapivikt

Cyklofosfamid (57, 59)

Bakgrund: Cyklofosfamid är ett alkylerande cytostatikum med potent immunhämmande effekt som används vid behandling av en del autoimmuna sjukdomar.

Genomförande: kan ges som per oral (100-200 mg/dag) eller iv behandling 1000-1500 mg (totaldos) som upprepas med 2-4 veckors intervall (doseringsintervall anpassas för att undvika neutropeni). Var god se [FASS](#).

Försiktighet: Risk för pancytopeni som biverkning. Kombineras vid behandling med högre doser alltid med Mesna för att undvika hemorragisk cystit.

Bortezomib (60, 80, 81, 82)

Bakgrund: Bortezomib är en proteasomhämmare som orsakar apoptos av lymfocytceller. Fallrapport och lokala erfarenheter finns gällande nyttan av detta preparat som tillägg till aTTP behandling vid refraktär sjukdom.

Genomförande: ges med fördel som iv injektion då man har noterat sämre effekt vid sc behandling. Dosering som vid myelom. Var god se [FASS](#).

Försiktighet: risk för perifer sensoriskt neuropati som biverkan.

Cyklosporin A (7, 83, 84)

Bakgrund: immunhämmande läkemedel som hämmar T-lymfocytfunktionen

Genomförande: kan ges som per oral eller iv behandling i immunhämmande dosering förslagsvis 3 mg/kg delat på två doser per dag peroralt. Var god se [FASS](#)

Försiktighet: Nefrotoxicitet som kräver dosjustering och monitorering av plasmakoncentration. Cyklosporin A kan i sällsynta fall orsaka läkemedelsinducerad TMA med klinik som liknar TTP.

Mykofenolatmofetil (85, 86)

Immunhämmande läkemedel som hämmar lymfocytproliferationen. Har i olika fallrapporter visat effekt vid behandling av refraktär aTTP.

Genomförande: Ges som peroral behandling med dosering 250-750 mg två gånger dagligen. Dosen titreras upp under några veckor för att undvika gastrointestinala biverkningar. Var god se [FASS](#).

Splenektomi (57, 87, 88)

Enstaka studier och fallbeskrivningar finns där splenektomi har gett snabb remission av aTTP. Samtliga studier är publicerade innan rituximab-användningen vid aTTP. Verkningsmekanismen är oklar. Allvarliga komplikationer inkluderar kirurgiska komplikationer samt blödning och trombos. Pre-operativ trombocyttransfusion kan inte ges. Denna behandling bör reserveras till patienter med svår terapi-refraktär aTTP som inte svarar på immunhämmande behandlingar och där nyttan av en sådan operation anses vara större än risken för allvarliga komplikationer.

Referenser

1. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8.
2. George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. *Blood Adv*. 2018;2(12):1510-6.
3. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116(20):4060-9.
4. Bugarin-Estrada E, Gomez-De Leon A, Lopez-Garcia YK, Diaz-Chuc EA, Priesca-Marin JM, Ruiz-Arguelles GJ, et al. Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher*. 2018;33(6):645-53.
5. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-46.
6. Wiernek SL, Jiang B, Gustafson GM, Dai X. Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Cardiol*. 2018;10(12):254-66.
7. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017;189(4):E153-E9.
8. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9.
9. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(2):153-60.
10. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007;92(1):95-100.
11. Schapkaitz E, Mezgebe MH. The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines. *Turk J Haematol*. 2017;34(1):59-63.
12. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(2):107-16.
13. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157-e64.
14. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):164-9.
15. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-900.
16. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-66.
17. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*. 2007;109(7):2815-22.
18. Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JT. Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine*. 2015;2(8):942-52.
19. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-22.
20. Sukumar S, Lammle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3).
21. 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(6):398-403.
22. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD003595.
23. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.

24. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(11):4043-9.
25. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486-95.
26. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600.
27. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*. 1995;70(6):319-23.
28. Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):133-8.
29. Rock G, Yousef H, Neurath D, Lu M. ADAMTS-13 in fresh, stored, and solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion*. 2006;46(7):1261-2.
30. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;5:15-23.
31. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2006;46(10):1693-704.
32. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion*. 2015;55(10):2445-51.
33. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46.
34. Lemiale V, Valade S, Mariotte E. Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:577-87.
35. 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(3):133-41.
36. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, Haemostasis, Thrombosis Task Force BCfSiH. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120(4):556-73.
37. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2017;1(23):2075-82.
38. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion*. 2012;52(12):2525-32; quiz 4.
39. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion*. 2000;40(8):896-901.
40. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22.
41. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knobl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1448-52.
42. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021;137(13):1731-40.
43. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Braehler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2020;4(13):3085-92.
44. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bige N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-42.

45. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093-101.
46. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(1):26-37.
47. Picod A, Veyradier A, Coppo P. Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):58-67.
48. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.
49. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-11.
50. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(10):1526-31.
51. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-4.
52. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-61.
53. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.
54. Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion.* 2017;57(10):2532-8.
55. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-66.
56. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201-8.
57. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012;52(11):2436-44.
58. Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol.* 2010;89(10):1029-33.
59. Stein GY, Zeidman A, Fradin Z, Varon M, Cohen A, Mittelman M. Treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab and cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2004;80(1):94-6.
60. van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol.* 2014;92(1):80-2.
61. 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(9):1470-6.
62. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009;49(5):873-87.
63. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429-35.
64. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4 Pt 1):950-6.
65. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol.* 1996;51(1):1-6.
66. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood.* 2020;136(19):2125-32.
67. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(4):328-44.

68. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-9.
69. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
70. Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3061-6.
71. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*. 2015;55(1):11-3.
72. van der Veen BS, Besseling R, Hoogendoorn M. Serial ADAMTS13 measurements during initial plasma exchange therapy guide decisions for management of unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015;55(10):2511-5.
73. Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR, Li H, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015;55(1):18-24.
74. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2011;86(9):743-51.
75. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher*. 2007;22(1):21-5.
76. Douglas KW, Pollock KG, Young D, Catlow J, Green R. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher*. 2010;25(2):47-53.
77. Rinott N, Mashiach T, Horowitz NA, Schliamser L, Sarig G, Keren-Politansky A, et al. A 14-Year Experience in the Management of Patients with Acquired Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Northern Israel. *Acta Haematol*. 2015;134(3):170-6.
78. Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol*. 2004;77(2):171-6.
79. Galbusera M, Bresin E, Noris M, Gastoldi S, Belotti D, Capoferri C, et al. Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood*. 2005;106(3):925-8.
80. Mazepa MA, Raval JS, Moll S, Ma A, Park YA. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2014;164(6):900-2.
81. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2013;368(1):90-2.
82. Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, Shen YM, Sarode R. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfusion*. 2014;54(8):2064-7.
83. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2007;136(1):146-9.
84. Cataland SR, Jin M, Zheng XL, George JN, Wu HM. An evaluation of cyclosporine alone for the treatment of early recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1162-4.
85. Ahmad HN, Thomas-Dewing RR, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2007;78(5):449-52.
86. Beeker-Koepke SJ KG, Grossman BJ. A case of relapsing, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to mycophenolate mofetil. *J Clin Apher*. 2008.
87. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg*. 2010;53(5):349-55.
88. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005;130(5):768-76.