



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας
για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των
Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Συνταγογράφησης για τα Αιματολογικά Νοσήματα

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΧΑΡΙΣ ΜΑΤΣΟΥΚΑ: Συντονίστρια Διευθύντρια, Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

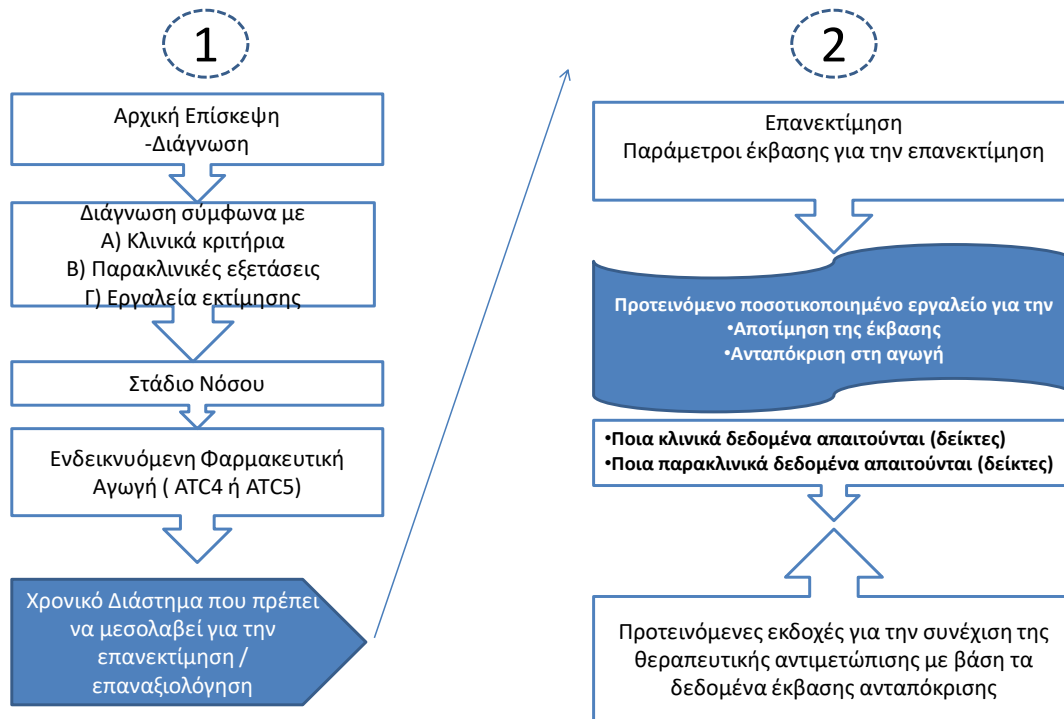
ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΜΠΡΙΣΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ειδικευόμενος Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. «Ευαγγελισμός»

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΘΘΠ - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/ΤΤΡ) περιγράφηκε πρώτη φορά το 1924 από τον Eli Moschowitz σε μια 16χρονη ασθενή με αναιμία, πετέχειες και εκχυμώσεις, μακροσκοπική αιματουρία, νευρολογικά συμπτώματα και θανατηφόρο έκβαση. Μαζί με το Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (ΟΑΣ - Hemolytic Uremic Syndrome/HUS) αποτελούν τα πλέον κλασικά σύνδρομα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Πρόκειται για επείγουσα κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα (>90%) απουσία έγκαιρης διαγνωστικής και θεραπευτικής παρέμβασης.

Η ΘΘΠ οφείλεται σε επίκτητη ή κληρονομική ανεπάρκεια μιας πρωτεΐνης, γνωστής με το όνομα ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease, with ThromboSpondin-1-like domains), που ρυθμίζει το μήκος των πολύ υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του παράγοντα von Willenbrand (vWF). Η έλλειψη δραστηριότητας της ADAMTS13 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα των πολύ μεγάλου μοριακού βάρους πολυμερών vWF (ULvWF), με αποτέλεσμα αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα ULvWF και δημιουργία αιμοπεταλιακών θρόμβων που αποφράσσουν τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας. Η κλινική έκφραση της περιγραφείσας παθολογίας είναι ισχαιμία και δυσλειτουργία διαφόρων ιστών και οργάνων, θρομβοπενία λόγω κατανάλωσης των αιμοπεταλίων και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (Microangiopathic Hemolytic Anemia/MAHA). Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογική συνδρομή και πυρετός αποτελούν την κλασική πεντάδα για τη διάγνωση της ΘΘΠ. Ωστόσο, μόλις στο 5% των ασθενών πληρούνται τα ευρήματα/κριτήρια της κλασικής πεντάδας. Πριν την εισαγωγή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (Therapeutic Plasma Exchange/TPE) στην αντιμετώπιση της ΘΘΠ σημαντικό ποσοστό των ασθενών είχε εξέλιξη της νόσου, εμφάνιση της πεντάδας των ευρημάτων και θανατηφόρο έκβαση. Πλέον MAHA, απουσία άλλης προφανούς αιτίας, και θρομβοπενία θεωρούνται επαρκή κριτήρια για τη διάγνωση και την άμεση έναρξη TPE, πρακτική που έχει οδηγήσει στην καλύτερη έκβαση των ασθενών και τη μείωση της θνητότητας.

Η ΘΘΠ διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητη. Η συγγενής ΘΘΠ είναι σπάνια και εμφανίζεται συνήθως στη βρεφική και παιδική ηλικία ή στην κύηση. Η πλειοψηφία των ασθενών πάσχουν από επίκτητη ΘΘΠ που μπορεί να είναι ιδιοπαθής, ή δευτεροπαθής στο πλαίσιο κακοήθειας, συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος, HIV λοίμωξης, αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, λήψης φαρμάκων και κύησης (Πίνακας 1). Εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες, που διανύουν την τέταρτη δεκαετία της ζωής τους. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία και η Αφρικανική καταγωγή. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται πως χρειάζεται ένας εκλυτικός παράγοντας, πχ βλάβη ή ενεργοποίηση ενδοθηλίου, κύηση, κλπ, για να εμφανισθεί ΘΘΠ.

Η διάγνωση της ΘΘΠ βασίζεται στην κλινική εικόνα του ασθενούς, τα ευρήματα από τη γενική αίματος και την ανεύρεση των χαρακτηριστικών σχιστοκυττάρων στη μικροσκόπηση καθώς και στα ευρήματα του βιοχημικού ελέγχου. Πρόκειται δηλαδή για διάγνωση που στηρίζεται πρωταρχικά στην κλινική εικόνα και την εικόνα της

μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και επιβεβαιώνεται από τα χαμηλά επίπεδα της ADAMTS13 (<10%, και συνήθως <5%) και την ύπαρξη ανασταλτικών anti-ADAMTS13 IgG αντισωμάτων. Πιο σπάνια εμφανίζονται αντισώματα που αυξάνουν την κάθαρση της ADAMTS13 ή αναστέλλουν τη σύνδεσή της με το ενδοθήλιο. Ωστόσο, μικρό ποσοστό ασθενών με ΘΘΠ έχει επίπεδα ADAMTS13 $\geq 10\%$.

Σχετικά με τα επίπεδα της ADAMTS13, αξίζει να σημειώσουμε ότι τιμές μεταξύ 10-20% μπορεί να είναι συμβατές με ΘΘΠ σε ασθενείς που μεταγγίσθηκαν επιθετικά με συμπυκνωμένα ερυθρά ή άλλα παράγωγα αίματος, ή έχει γίνει πλασμαφαίρεση. Είναι λοιπόν σημαντικό η μέτρηση της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης να γίνεται σε δείγμα αίματος που έχει ληφθεί πριν την έναρξη μεταγγίσεων και ΤΡΕ. Ο κλινικός ιατρός πρέπει ακόμα να γνωρίζει ότι η ανεύρεση χαμηλής τιμής ADAMTS13 δεν είναι επαρκής συνθήκη αφ' εαυτής, για να τεθεί η διάγνωση της ΘΘΠ, καθώς χαμηλή δραστηριότητα (10-60%) μπορεί να συνοδεύει φλεγμονώδεις καταστάσεις, σήψη ή/και κακοήθεια.

Η ΘΘΠ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο και άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία. Στις περιπτώσεις που δεν είναι άμεσα διαθέσιμος ο προσδιορισμός της ADAMTS13 το PLASMIC score (Πίνακας 2) μπορεί να συνεισφέρει στη διάγνωση και τον αρχικό θεραπευτικό σχεδιασμό. Πρόκειται για ένα απλό στην εφαρμογή του σύστημα που περιλαμβάνει επτά κλινικές μεταβλητές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την πιθανότητα σοβαρής ανεπάρκειας ADAMTS13 σε ασθενείς με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και σχιστοκύτταρα. Εναλλακτικά, μπορεί να εφαρμοσθεί το FRENCH TTP score σε ασθενείς με αιμόλυση, σχιστοκύτταρα στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος και απουσία ιστορικού και/ή ενδείξεων καρκίνου, ιστορικού μεταμόσχευσης ή Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ) (Πίνακας 3). Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας >55 ετών η παράμετρος «κρεατινίνη» δεν μπορεί να αξιολογηθεί δεδομένου ότι συχνά είναι υψηλότερη για άλλους λόγους. Έτσι, αυτά τα συστήματα βαθμονόμησης είναι λιγότερο αξιόπιστα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Η αρχική θεραπεία του ασθενούς με νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπή ΘΘΠ είναι η άμεση έναρξη θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, η εισαγωγή της οποίας στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΘΘΠ άλλαξε δραματικά την έκβαση των ασθενών (επιβίωση >80% vs θνητότητα >90%). Ταυτόχρονα χορηγούνται κορτικοστεροειδή.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το ποσοστό των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην πλασμαφαίρεση και τα κορτικοστεροειδή και απαιτούν επιπλέον θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 10%-42%. Η μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας έχει οδηγήσει σε σημαντική πρόοδο στην θεραπεία της ΘΘΠ. Η χορήγηση του Rituximab έχει θέση τόσο στην νεοδιαγνωσθείσα ΘΘΠ, όσο και στην παρόξυνση, στην υποτροπή καθώς και στην πρόληψη της υποτροπής. Αποτελεί θεραπεία εκτός ένδειξης (off label treatment), αλλά έχει λογική βάση δεδομένου ότι έχει χορηγηθεί με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε πολλές αυτοάνοσες διαταραχές. Πρόσφατα πήρε έγκριση και προσπαθεί να βρει τη θέση του στη θεραπεία της ΘΘΠ ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του vWF, το Caplacizumab. Δρα μπλοκάροντας την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον vWF και τα αιμοπετάλια και έτσι αποτρέπει το σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων στη μικροκυκλοφορία. Από μελέτη φάσης 3 φάνηκε ότι μειώνει το χρόνο αποκατάστασης των αιμοπεταλίων, τον αριθμό των μειζόνων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και τον κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενου με την ΘΘΠ.

Το Carilacizumab έχει πάρει έγκριση EMA και FDA, ωστόσο δεν είναι διαθέσιμο σε όλες τις χώρες της Ευρώπης. Έχει ένδειξη στην αρχική θεραπεία, σε συνδυασμό με θεραπευτική πλασμαφαίρεση (TPE) και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Προς το παρόν δεν έχει βρεθεί ο βέλτιστος τρόπος ενσωμάτωσής του στην κλινική πράξη και δεν υπάρχουν δεδομένα για τον κίνδυνο αιμορραγίας σε “real-world” ασθενείς. Γενικά, συστήνεται η χορήγησή του εφόσον η διάγνωση της ΘΘΠ είναι επιβεβαιωμένη ή υπάρχει ισχυρή υποψία.

Η υποτροπή του νοσήματος αποτελεί τον μεγαλύτερο κίνδυνο σε βάθος χρόνου για έναν ασθενή με ΘΘΠ. Ωστόσο τους ασθενείς αυτούς απασχολούν και άλλα προβλήματα υγείας που πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται με την συνεργασία ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων.

Η εμφάνιση κατάθλιψης είναι η πιο συχνή διαταραχή σε επιβιώσαντες από ΘΘΠ και επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής. Αναφέρονται επίσης δυσκολία στη συγκέντρωση, τη μνήμη και αίσθημα καθημερινής κόπωσης υπό τον γενικό όρο «διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας». Αρκετά συχνή είναι και η εμφάνιση άλλων αυτοανόσων νοσημάτων, συχνότερα ΣΕΛ, γεγονός που εν μέρει εξηγείται από την αυξημένη επίπτωση του κάθε νοσήματος ξεχωριστά σε νεαρές μαύρες γυναίκες. Η εγκατάσταση οξείας νεφρικής βλάβης και ΧΝΑ σπάνια απασχολούν τους ασθενείς με ΘΘΠ. Ωστόσο, από τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους φάνηκε ότι εμφανίζουν πιο συχνά μικροαλβουμινουρία, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και θανάτου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι η ύπαρξη σοβαρής νεφρικής βλάβης κατά την διάρκεια του οξέος επεισοδίου της ΘΘΠ δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου, αλλά με την εμφάνιση ΑΥ. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ιστορικό ΘΘΠ που προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ**ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
(απουσία άλλης προφανούς αιτίας)
+
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (συνήθως <20.000/μL)
+
ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ στο επίχρισμα
+
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (ΠΥΡΕΤΟΣ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ)

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ

ADAMTS13 <10% + ανασταλτικό αυτοαντίσωμα, anti-ADAMTS13

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ICD -10: **M31.1**

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

Πίνακας 1

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ**1. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΘΘΠ** - Σύνδρομο Upshaw-Shulman: μεταλλάξεις ADAMTS13**2. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΘΠ**

- Ιδιοπαθής
- Δευτεροπαθής
 - ✓ Αυτοάνοσα νοσήματα (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος/ΣΕΛ, Σκληρόδερμα, Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, Αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA, IgA νεφροπάθεια)
 - ✓ Λοιμώξεις (HIV, CMV, EBV, H1N1, SARS-CoV19, Ελονοσία, Μπαμπεσίωση, Στρεπτοκοκκική πνευμονία, Βακτηριακή ενδοκαρδίτις, Ασπεργίλλωση)
 - ✓ Φάρμακα (π.χ. κινίνη, τικλοδιπίνη, κυκλοσπορίνη, κλοπιδογρέλη, γεμισιταμπίνη, καρφιλζομίμη)
 - ✓ Καρκίνος
 - ✓ Κύηση/Λοχεία
 - ✓ *Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (Αλλο-ΜΑΚ), Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων - Απόρριψη μοσχεύματος

* Η ΜΑΗΑ σε μεταμοσχευμένο ασθενή έχει εξαιρετικά σύνθετη παθογένεια και ιδιαίτερη αντιμετώπιση, που ξεφεύγουν του παρόντος Θεραπευτικού Πρωτοκόλλου

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ -I

1. Γενική αίματος
2. ΔΕΚ και IPF (κλάσμα άωρων αιμοπεταλίων)
3. Επίχρισμα αίματος
4. ΤΚΕ
5. Δραστικότητα και αντιγόνο ADAMTS13, anti-ADAMTS13 IgG
6. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, TBIL, DBIL, IBIL, AST, ALT, ALP, γGT, LDH, Ca, P, Mg, CRP, CK, CKMB, troponin, B12, Φυλλικό οξύ)
7. Γενική ούρων
8. Καρκινικοί δείκτες (CEA, AFP, PSA, CA 19-9, CA 125)
9. Έλεγχος πήξης (PT, APTT, INR, ινωδογόνο, D-dimers)
10. Ομάδα Αίματος, Διασταύρωση και Άμεση Coombs
11. Απτοσφαιρίνες
12. Ιολογικός έλεγχος (HIV, anti HBc, HbsAg, anti-HBs, HCV, ΤΡΗΑ, EBV, CMV)
13. Ανοσολογικός έλεγχος (ANA, anti-dsDNA, RF, C3, C4, Επίπεδα ανοσοσφαιρινών)
14. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (anti β2 GPI, aCL, LA)
15. Ηλεκτροκαρδιογράφημα
16. Υπερηχογράφημα καρδιάς
17. Ακτινογραφία θώρακος

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΙΙ

1. * Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T3, T4, anti-TPO, anti-TG)
2. *Μαστογραφία
3. *Ενδοσκόπηση ΓΕΣ
4. **Test κύησης
5. *Καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων
6. *Καλλιέργεια κοπράνων για E.Coli 0157
7. *Μοριακός έλεγχος για SARS-CoV19, Γρίπη
8. *Αντιγόνο Πνευμονιοκόκκου στα ούρα
9. *Έλεγχος με αξονική εγκεφάλου, θώρακος, κοιλίας
10. *MRI εγκεφάλου
11. [#] Έλεγχος μεταλλάξεων ADAMTS13
12. *Mantoux, Quantiferon
13. * Λόγος πρωτεΐνης-κρεατινίνης
14. * Βυθοσκόπηση

**Επί ενδείξεων, μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και κατά την κρίση του θεράποντος*

***Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας*

Σε ασθενείς που υπάρχει η υποψία κληρονομικής ΘΘΠ, δηλαδή οικογενειακό ιστορικό, πρώτο επεισόδιο στην παιδική ηλικία ή στην κύηση, πολλαπλά υποτροπιάζοντα επεισόδια, απουσία ανασταλτικού αυτοαντισώματος, χαμηλά επίπεδα ADAMTS13 κατά την επίτευξη ύφεσης

PLASMIC SCORE

	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ <30.000/μL	0	1
ΑΙΜΟΛΥΣΗ (ΔΕΚ >2,5% ή ibil >2,0 mg/dl ή χαμηλές αποσφαιρίνες)	0	1
ΕΝΕΡΓΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ (θεραπεία τους τελευταίους 12 μήνες)	1	0
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ (αιμοποιητικών κυτάρων ή συμπαγούς οργάνου)	1	0
MCV <90 fl	0	1
INR <1.5	0	1
Crea >2,0 mg/dl	0	1

Πίνακας 2

Προϋπόθεση για την εφαρμογή του Plasmic Score είναι η ύπαρξη σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος

SCORE	RISK OF SEVERE ADAMTS13 DEFICIENCY (<15%)
0-4	low risk - 0%
5	intermediate risk - 6%
6-7	high risk - 72%

FRENCH SCORE

	Points
Crea >2,26 mg/dl	1
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ <30.000/μL	1
ΘΕΤΙΚΑ ANA	1

Πίνακας 3

Προϋπόθεση για την εφαρμογή του French Score είναι η ύπαρξη αιμόλυσης, σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος και απουσία ιστορικού και/ή ενδείξεων καρκίνου, ιστορικού μεταμόσχευσης ή ΔΕΠ

Score 1-3 συσχετίζεται με επίπεδα
ADAMTS13 <5%

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΘΠ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη βιβλιογραφία η θνητότητα της ΘΘΠ έχει συσχετιστεί* με:

- Προχωρημένη Ηλικία, ήτοι >60 έτη
- Φυλή, και συγκεκριμένα την Καυκάσια
- Νοσογόνο Παχυσαρκία
- Κλινικές εκδηλώσεις, ήτοι επεισόδια αρτηριακής θρόμβωσης, νεφρική βλάβη, νευρολογικά συμβάματα/ εκδηλώσεις (αιμορραγικό/ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, κεφαλαλγία, εστιακή νευρολογική σημειολογία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και επιληπτικοί σπασμοί)
- Εργαστηριακά ευρήματα: αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, LDH ≥ 10 UNL, τίτλος αντισωμάτων έναντι της ADAMTS13 >2 Bethesda Units και/ή επίπεδα αντιγόνου ADAMTS13 $<1.5\%$, χαμηλή ολική πρωτεΐνη ή αλβουμίνη

* Έχουν αναπτυχθεί προγνωστικά μοντέλα π.χ. Mortality In TTP Score (MITS) (θνητότητα 30-ημερών σχετιζόμενη με ΘΘΠ), French TMA Reference Center Score (θνητότητα ασθενών από όλες τις αιτίες νοσηλευόμενων ασθενών με ΘΘΠ), που έχουν αναπτυχθεί πριν την εισαγωγή του Rituximab και του Caplacizumab στη θεραπεία πρώτης γραμμής και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα πραγματικού κόσμου για επαλήθευση της προγνωστικής τους αξίας.

Με τα σημερινά δεδομένα, δεν είναι εφικτός ο σχεδιασμός της θεραπείας με βάση τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Η ΘΘΠ θα πρέπει να θεωρείται «δυσνητικά» σοβαρή νόσος ακόμα και αν δεν συνυπάρχουν οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου κατά την διάγνωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΘΘΠ

1. **Θεραπευτική πλασμαφαίρεση** καθημερινά.

- Η έναρξη της πλασμαφαίρεσης θα πρέπει να γίνει άμεσα μετά τη διάγνωση.
- Ως υγρό αντικατάστασης χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), με σκοπό αφενός μεν να απομακρύνονται τα πολυμερή uLvwf και τα ανασταλτικά αντισώματα και αφετέρου να προσφέρεται η μεταλλοπρωτεάση που λείπει.
- Στόχος της κάθε συνεδρίας πλασμαφαίρεσης είναι η ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος (~ 40 mL/kg ΣΒ). Η εκτίμηση του όγκου πλάσματος του ασθενούς γίνεται αυτόματα στα σύγχρονα μηχανήματα πλασμαφαίρεσης. Σε περίπτωση που θέλουμε να υπολογίσουμε τον όγκο πλάσματος του ασθενούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ακόλουθος τύπος:

“Εκτιμώμενος όγκος πλάσματος (σε λίτρα)= $0.07 \times \Sigma B(\text{kg}) \times [1 - (\text{Αιματοκρίτης \%}/100)]$ ”

- Ο αριθμός των συνεδριών πλασμαφαίρεσης εξαρτάται από την ανταπόκριση και συνήθως διακόπτεται όταν τα αιμοπετάλια είναι ≥ 150.000 για δύο συνεχόμενες ημέρες.
- Η TPE υπερέχει της χορήγησης FFPs και μειώνει τη θνητότητα. Ωστόσο αν δεν είναι δυνατή η άμεση έναρξη TPE, θα πρέπει να χορηγείται πλάσμα 25-30 mL/kg ΣΒ/ημέρα.

** Σημειώνεται ότι αν $Hb < 6 \text{ gr/dl}$ και $\Sigma \text{ΑΠ} < 100 \text{ mmHg}$ ή $Hb < 4 \text{ gr/dl}$, πρέπει να προηγείται μετάγγιση με ΜΣΕ*

2. **Κορτικοστεροειδή:** δεν υπάρχει επίσημη οδηγία ως προς την δόση ή το γλυκοκορτικοειδές που θα χορηγηθεί. Γενικά χορηγείται πρεδνιζολόνη 1mg/kg ΣΒ/ημέρα για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση. Σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση μπορεί να χορηγηθεί υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης 1g iv ανά ημέρα x 3 ημέρες με σταδιακή μείωση. Η διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από την ανταπόκριση και την πορεία του ασθενούς. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται μετά την πλασμαφαίρεση.

3. **Φυλλικό οξύ** 5mg, 1x2 ημερησίως.

4. **Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή** σε ασθενείς με μείζονα αγγειακά συμβάματα. Αποφεύγεται όταν χορηγείται Carlacizumab.

5. Συστήνεται **αντιπηκτική αγωγή** για τους ασθενείς με $\text{PLT} \geq 50.000$ ανεξάρτητα της χορήγησης Carlacizumab.

6. **Ανοσοτροποποιητική** αγωγή με Rituximab*[#] 375mg/m²

7. **Αντι-vWF** θεραπεία με Carlacizumab*[§]

* Χορηγούνται σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας ΘΘΠ και κατά την κρίση του θεράποντος

#Προτείνεται για την αρχική θεραπεία εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη για τον ασθενή. Αυτό βασίζεται σε δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η χορήγησή του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο παρόξυνσης και υποτροπής και να επιταχύνει την ανταπόκριση στη θεραπεία, ειδικά στους ασθενείς με συνυπάρχουσα αυτοανοσία.

Χορηγείται σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Τμήματος, συνήθως σε 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις. Καλόν είναι να χορηγείται αμέσως μετά την TPE, για να ελαχιστοποιηθεί η απομάκρυνσή του. Σε περίπτωση ωστόσο που προηγηθεί η χορήγησή του, δεν δικαιολογείται καθυστέρηση της TPE. Το Rituximab και σε αυτή την περίπτωση παραμένει δραστικό, αφού η δόση των 375mg/m², είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται για να μειωθούν τα B-λεμφοκύτταρα.

\$Το Carplacizumab χορηγείται με σκοπό να μειώσει την πιθανότητα επιπλοκών απειλητικών για την ζωή. Ωστόσο, αν και υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τις μελέτες, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετές επιφυλάξεις. Σύμφωνα με τα δεδομένα μπορεί το αρχικό όφελος να μην μεταφράζεται σε μείωση των υποτροπών σε βάθος χρόνου και επιπλέον υπάρχει το θέμα των αιμορραγικών επιπλοκών. Επίσης, το κόστος και η διαθεσιμότητα είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Χορηγείται σε ασθενείς χωρίς γνωστή υπερευαισθησία στα έκδοχα του φαρμάκου. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία. Το Carplacizumab χορηγείται πάντα μετά την TPE, εξαιρουμένης της πρώτης ημέρας χορήγησής του.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες το Carplacizumab χορηγήθηκε ως εξής:

- **1^η ημέρα θεραπείας:** 10mg iv τουλάχιστον 15' πριν την πρώτη TPE και 10mg sc με την ολοκλήρωση της πρώτης TPE.
- **Επόμενες ημέρες θεραπείας κατά τη διάρκεια της TPE:** 10mg sc με την ολοκλήρωση της ημερήσιας συνεδρίας.
- **Συνέχιση θεραπείας, μετά την διακοπή της TPE:** 10mg sc για 30 ημέρες μετά την διακοπή της TPE. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για 28 ημέρες ακόμα εφόσον η δραστηριότητα της ADAMTS13 παραμένει <10%.
- **Διακοπή της θεραπείας:** εάν συμβούν >2 επεισόδια «κλινικής επιδείνωσης» κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή επί σημαντικής κλινικής αιμορραγίας.
- **Αντιμετώπιση αιμορραγίας:** διακοπή Carplacizumab. Μπορεί να χορηγηθεί συμπύκνωμα vWF, αν και η κλινική εμπειρία είναι πολύ μικρή.
- **Αναστολή της θεραπείας με Carplacizumab** 7 ημέρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, οδοντιατρικές εργασίες ή/και άλλες επεμβατικές πράξεις.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΘΘΠ- ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συνήθως μετά από μια εβδομάδα εφαρμογής ΤΡΕ παρατηρείται αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

- Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 150.000/\mu\text{L}$ για 2 συνεχόμενες ημέρες, τα επίπεδα της LDH $< 1,5$ φορές ULN και δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις νέας ή εξελισσόμενης ισχαιμικής βλάβης, η ΘΘΠ ορίζεται ως «**ανταποκρινόμενη**» και οι συνεδρίες ΤΡΕ μπορεί να διακοπούν και να γίνει σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών.
- Από κάποια Κέντρα προτείνεται η σταδιακή μείωση των πλασμαφαιρέσεων με εφαρμογή παρ' ημέρα.
Δεν θεωρείται απαραίτητη η σταδιακή μείωση εφόσον ο ασθενής είναι επαρκώς σταθεροποιημένος και γίνεται στενή παρακολούθηση με γενική αίματος και LDH.
- *Εφόσον ο ασθενής έχει σταθερή εικόνα εκτός ΤΡΕ μπορεί να αφαιρεθεί ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας.*

«ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ» ΘΘΠ**«ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ» ΘΘΠ**

Ορίζεται ως αποτυχία ανόδου των ΑΜΠ μετά από 4 έως 7 συνεδρίες ΤΡΕ ή κλινική επιδείνωση ασθενούς που λαμβάνει την καθιερωμένη θεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΘΘΠ – «ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ» ΘΘΠ**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΘΘΠ – «ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ» ΘΘΠ**

Στις περιπτώσεις που δεν έχουμε ανταπόκριση εντατικοποιείται η θεραπευτική αντιμετώπιση ως εξής:

1. ΤΡΕ

Πλασμαφαίρεση μεγάλου όγκου, με αντικατάσταση 1,4 ή 2,0 όγκων πλάσματος του ασθενούς.

Σημειώνεται ότι με την αντικατάσταση ενός όγκου πλάσματος απομακρύνεται το 60% των μακρομορίων, ενώ με την αντικατάσταση 1,4 όγκων το 75%.

Ή

Πλασμαφαίρεση δύο φορές την ημέρα.

2. Χορήγηση **υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών** (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 1000mg iv/ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση).
3. **Rituximab 375mg/m²**, εφόσον δεν έχει χορηγηθεί. Η χορήγηση γίνεται όπως αναφέρεται στην ενότητα 1.2
4. **Caplacizumab**, εφόσον δεν έχει χορηγηθεί. Η χορήγηση γίνεται όπως αναφέρεται στην ενότητα 1.2
5. **Άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία** (κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινολική μοφετίλη)
6. **Σπληνεκτομή**. Πρέπει να προηγείται εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου, αιμόφιλου ινφλουέντζας Α και Β και μηνιγγιτιδόκοκκου τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη σπληνεκτομή και να χορηγούνται εφόρου ζωής αντιβιοτικά (πενικιλίνη G 1.500.000 ½ x 2 ή σιπροφλοξασίνη 500mg x 2 p.o.).

Παράλληλα, πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής έλεγχος για άλλη αιτία.

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ» ΘΘΠ**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ» ΘΘΠ**

Ασθενείς με «ανταποκρινόμενη» ΘΘΠ παρουσιάζουν, εντός 30 ημερών από την διακοπή της ΤΡΕ ή της αντι- vWF θεραπείας, πτώση των αιμοπεταλίων <150.000/μL, χωρίς κάποια άλλη αιτία, με ή χωρίς κλινικά ευρήματα νέας ή προοδευτικής ισχαιμικής βλάβης οργάνου-στόχου.

Η παρατεταμένη σοβαρή έλλειψη ADAMTS13 μετά την επίτευξη «ανταποκρινόμενης» ΘΘΠ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο «κλινικής επιδείνωσης».

Η χρήση Caplacizumab μέχρι την αποκατάσταση της δραστηριότητας της ADAMTS-13 μειώνει την επίπτωση της «κλινικής επιδείνωσης».

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ» ΘΘΠ**ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. **Rituximab 375mg/m²**, εφόσον δεν έχει χορηγηθεί. Η χορήγηση γίνεται όπως αναφέρεται στην ενότητα 1.2
2. **Caplacizumab**, εφόσον δεν έχει χορηγηθεί. Η χορήγηση γίνεται όπως αναφέρεται στην ενότητα 1.2
3. **Άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία** (κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινολική μοφετίλη)
4. **Σπληνεκτομή**. Πρέπει να προηγείται εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου, αιμόφιλου ινφλουέντζας Α και Β και μηνιγγιτιδόκοκκου τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη σπληνεκτομή και να χορηγούνται εφόρου ζωής αντιβιοτικά (πενικιλίνη G 1.500.000 ½ x 2 ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 2 p.o.).

Παράλληλα, πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής έλεγχος για άλλη αιτία.

«ΥΦΕΣΗ» ΘΘΠ**«ΥΦΕΣΗ» ΘΘΠ**

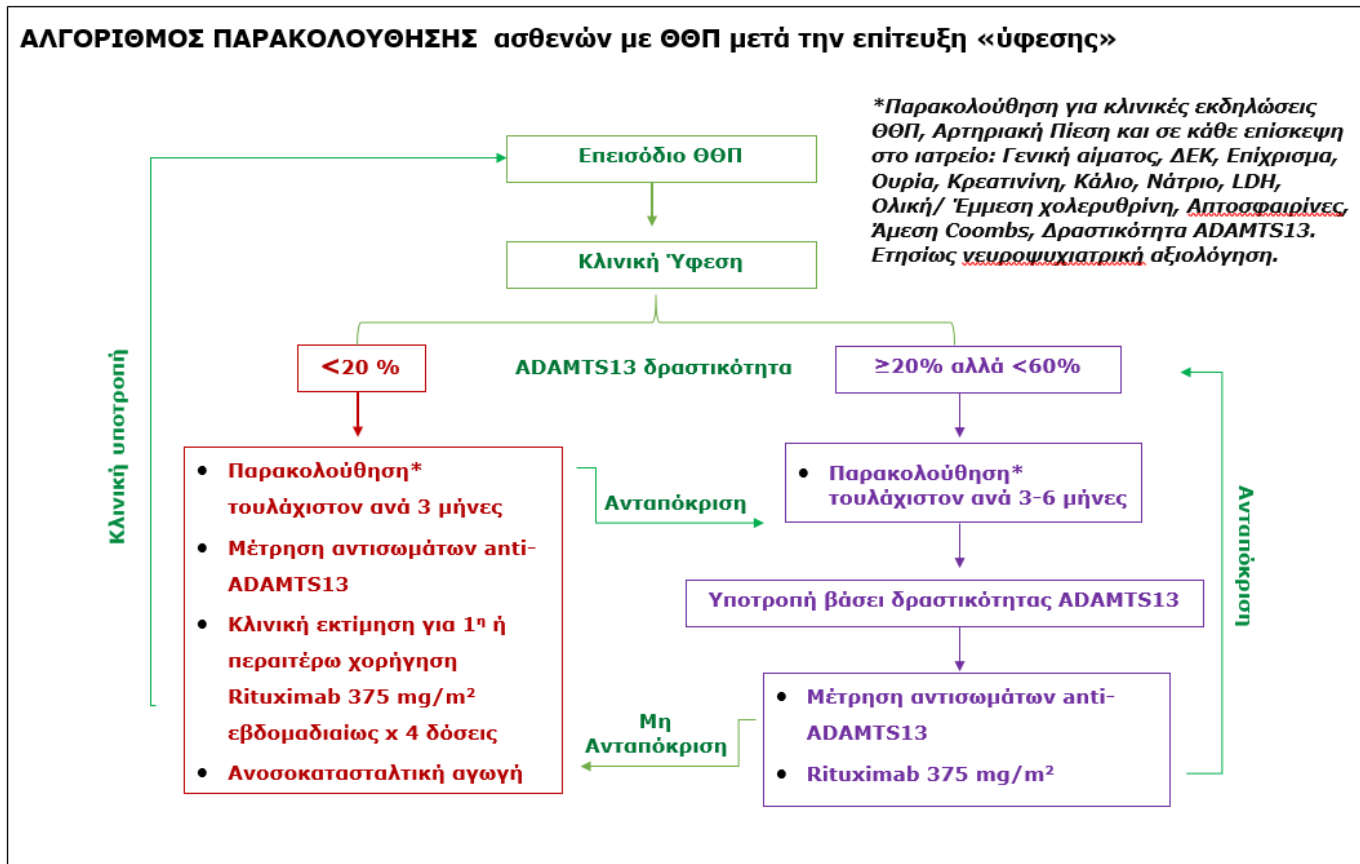
Ασθενείς με σταθερά «ανταποκρινόμενη» ΘΘΠ
χωρίς TPE και anti-vWF θεραπεία για τουλάχιστον 30 ημέρες
ή
δραστικότητα της ADAMTS13 $\geq 20\%$ *

Οποιαδήποτε συνθήκη και αν συμβεί πρώτα, αρκεί για τον ορισμό.

*Υφεση βάσει της δραστηριότητας της ADAMTS13
«Πλήρης» ορίζεται όταν η δραστηριότητα της ADAMTS13 $\geq 60\%$
«Μερική» ορίζεται όταν η δραστηριότητα της ADAMTS13 $\geq 20\%$ αλλά $< 60\%$

Σε ορισμένες περιπτώσεις επιτυγχάνεται κλινική ύφεση αλλά η δραστηριότητα της ADAMTS13 παραμένει σε παθολογικά επίπεδα. Ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα ADAMTS13 με/ή anti-ADAMTS13 αυτοαντισώματα κατά την διάρκεια της ύφεσης έχουν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής συγκριτικά με ασθενείς με υψηλότερη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης και μη ανιχνεύσιμο τίτλο αντισώματος. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ασθενών με ΘΘΠ μετά την επίτευξη «ύφεσης»



“ΥΠΟΤΡΟΠΗ” ΘΘΠ

“ΥΠΟΤΡΟΠΗ” ΘΘΠ

- «Κλινική υποτροπή» ΘΘΠ: Πτώση των αιμοπεταλίων $<150.000/\mu\text{L}$, χωρίς κάποια άλλη αιτία θρομβοπενίας, με ή χωρίς κλινικά ευρήματα νέας ισχαιμικής βλάβης οργάνου-στόχου, μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης.
Η «κλινική υποτροπή» πρέπει να επιβεβαιώνεται με την απόδειξη σοβαρής έλλειψης δραστικότητας της ADAMTS13.
- «Υποτροπή» ΘΘΠ με βάση τη δραστικότητα της ADAMTS13: Μείωση της δραστικότητας της ADAMTS13 $<20\%$, μετά την επίτευξη ύφεσης βάσει της δραστικότητας της ADAMTS13.
Η υποτροπή βάσει της δραστικότητας της ADAMTS13 είναι προγνωστική «κλινικής υποτροπής».

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΘΘΠ ΚΑΙ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΠΕΡΑΝ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΥ

- **«Κλινική υποτροπή» ΘΘΠ**
Αντιμετώπιση επεισοδίου όπως αναφέρεται στην **«Θεραπεία πρώτου επεισοδίου ΘΘΠ»**
- **«Υποτροπή» ΘΘΠ βάσει δραστικότητας της ADAMTS13.**
Αντιμετώπιση επεισοδίου όπως αναφέρεται στον **«Αλγόριθμο παρακολούθησης ασθενών με ΘΘΠ μετά την επίτευξη ύφεσης»**

Ασθενής με ιστορικό ΘΘΠ μπορεί να εμφανισθεί με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων χωρίς κανένα άλλο κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα ΘΘΠ. Στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι πάντα εύκολη η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΘΘΠ και θρομβοπενίας άνοσης αρχής.

Ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπισθεί χωρίς άμεση έναρξη ΤΡΕ, αλλά με χορήγηση κορτικοστεροειδών και πλάσματος. Απαιτείται βέβαια στενή παρακολούθηση.

ΘΘΠ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

ΘΘΠ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η σχετιζόμενη με κύηση ΘΘΠ αποτελεί το 12-25% των περιπτώσεων σε ενήλικες, καθώς τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ακόμα, η συγγενής μορφή της νόσου είναι συχνότερη μεταξύ των εγκύων με ΘΘΠ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (24-66% vs <5%). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΘΘΠ στην κύηση φαίνεται να σχετίζεται με τις αιμοστατικές και ανοσολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη και τη λοχεία και ευοδώνουν την υπερπηκτικότητα, μεταξύ των οποίων αύξηση των επιπέδων vWF και μείωση της ADAMTS13, και την ανοσοανοχή, που ευοδώνει την ανάπτυξη αυτοανώσων νοσημάτων.

Η διάγνωση της ΘΘΠ στην κύηση δεν είναι πάντα εύκολη καθώς απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων μικροαγγειοπαθητικών συνδρόμων που εμφανίζονται συχνά ή αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη, όπως η βαριά προεκλαμψία (PE-SF), το σύνδρομο HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets), η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η αγγειίτιδα με παρουσία ANCA ή το καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο με ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

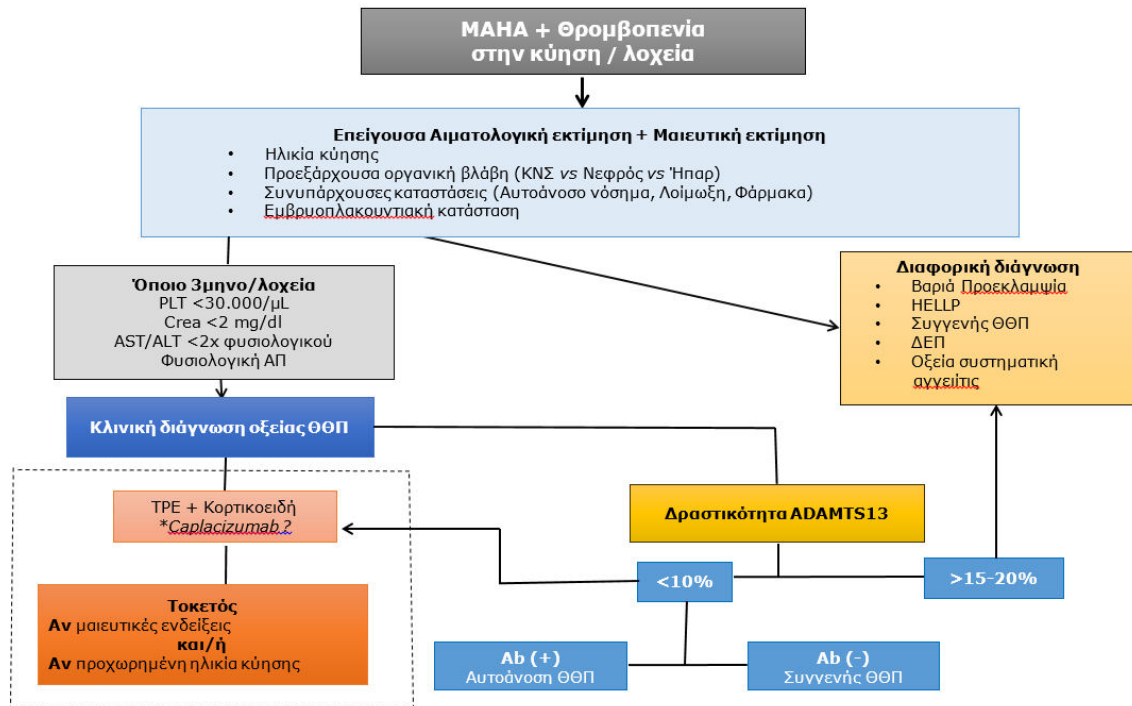
Η ΘΘΠ της κύησης, αν και συχνότερη στο 3^ο τρίμηνο και τη λοχεία, μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης.

Τυπικά, η ΘΘΠ και το HUS δεν βελτιώνονται με τον τοκετό ενώ η προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP υφίστανται 48-72 ώρες μετά τον τοκετό. Τιμές PLT <30.000/μL και υψηλή LDH παραπέμπουν σε ΘΘΠ, ενώ υψηλές AST/ALT σε σύνδρομο HELLP και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε HUS.

Η αντιμετώπιση της ΘΘΠ στην κύηση απαιτεί συνεργασία ομάδας ειδικών (αιματολόγου, γυναικολόγου) με εμπειρία στο πεδίο καθώς απειλείται η ζωή τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου λόγω θρομβώσεων στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία με αποτέλεσμα εμβρυικό θάνατο ή καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR).

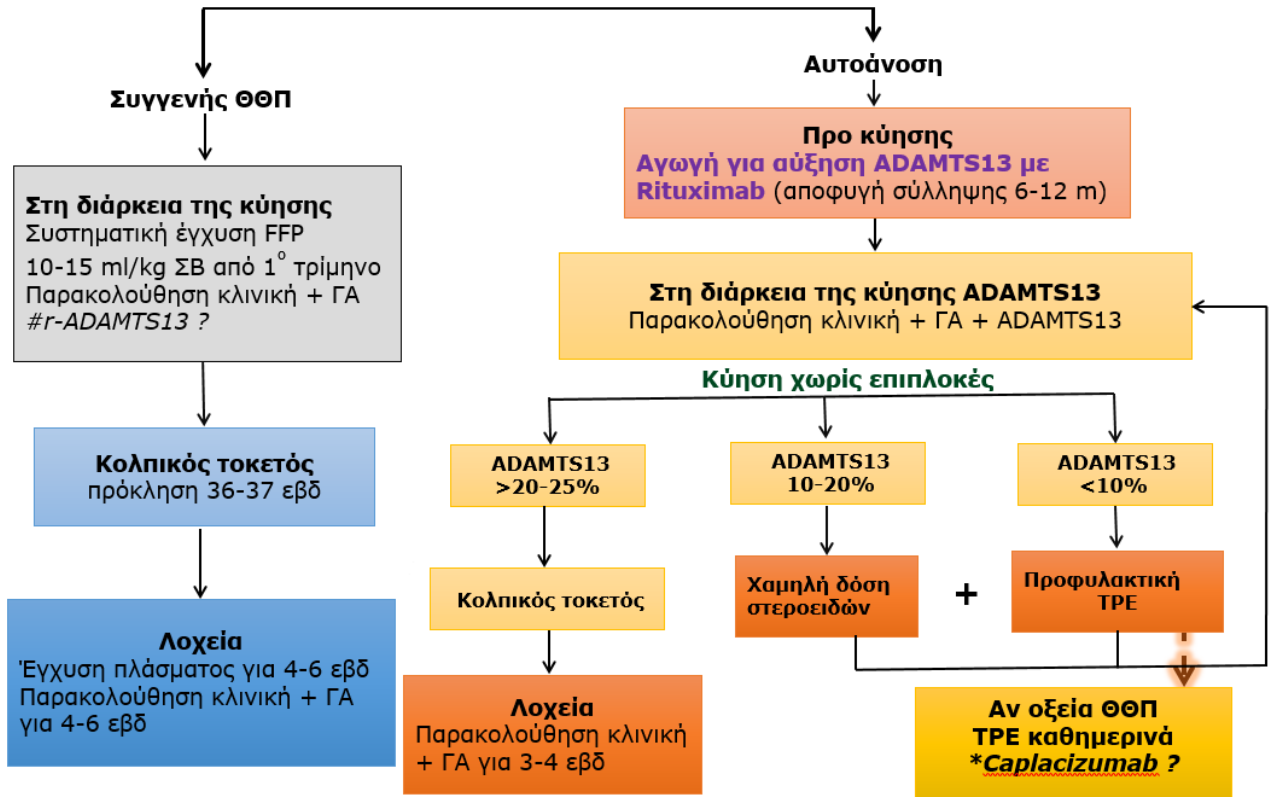
Γυναίκα με ιστορικό ΘΘΠ στην κύηση μπορεί να εμφανίσει ΘΘΠ σε επόμενη κύηση.

ΘΘΠ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ: Διαγνωστικός αλγόριθμος



ΘΘΠ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ: Θεραπευτικός αλγόριθμος

Κύηση σε γυναίκα με ιστορικό ΘΘΠ



* Το Caplacizumab δεν έχει έγκριση για χορήγηση στην κύηση. Είναι μικρό μόριο που διέρχεται τον πλακούντα και περνάει στο μητρικό γάλα.

Υπάρχουν δύο αναφορές για χορήγηση του φαρμάκου off label σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία με TPE και υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ΘΘΠ σε κύηση.

Στην 1η περίπτωση, γυναίκας 36 ετών σε κύηση 17 εβδομάδων, η ΘΘΠ της μητέρας, ανθεκτική σε TPE και πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, βελτιώθηκε ταχέως με Caplacizumab, αλλά το έμβρυο κατέληξε λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας και θρομβώσεων του πλακούντα.

Στη 2η περίπτωση, γυναίκας 30 ετών σε κύηση 28 εβδομάδων, η έκβαση ήταν ευνοϊκή τόσο για τη μητέρα όσο και για το κύημα, αν και γεννήθηκε πρόωρα στις 33 εβδομάδες λόγω διαταραχής καρδιακού ρυθμού, 2 μέρες μετά τη χορήγηση του Caplacizumab.

Σε καμία από τις δύο περιπτώσεις δεν υπήρξε αιμορραγική διάθεση στη μητέρα ή στο έμβρυο από τη χορήγηση του Caplacizumab.

Ο Recombinant ADAMTS13 (TAK-755) είναι νέο θεραπευτικό όπλο για την ΘΘΠ, που βρίσκεται σε μελέτες φάσης 3 και θα είναι χρήσιμο φάρμακο στη θεραπεία υποκατάστασης της συγγενούς ΘΘΠ στην κύηση, όταν δεν ελέγχεται επαρκώς από την ποσότητα ADAMTS13 που περιέχεται στα FFPs.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΘΘΠ

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΘΘΠ

1. Συστήνεται παρακολούθηση τουλάχιστον ανά 4-6 μήνες
-για κλινικές εκδηλώσεις ΘΘΠ, ακόμα και υποκλινικής, όπως κεφαλαλγία με αύρα, συγκοπτικό επεισόδιο, παροδική απώλεια προσοχής και/ή κακουχία και/ή κοιλιακή δυσφορία
-εργαστηριακό έλεγχο, όπως αναφέρεται στην ενότητα «παρακολούθηση ασθενών με ΘΘΠ».

Διαχείριση ασθενών με συγγενή ΘΘΠ

1. Για ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές, ειδικά αν αυτές συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα, προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση FFP 10-15 mL/kg ΣΒ κάθε 1-3 εβδομάδες.
2. Για ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, που έχουν κάποια σοβαρή ασθένεια ή σοβαρό τραυματισμό και χρήζουν νοσηλείας, προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση μιας δόσης FFP 10-15 mL/kg ΣΒ.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΘΘΠ

1. Γενική αίματος, ΔΕΚ
2. Επίχρισμα αίματος
3. Δραστικότητα ADAMTS13, anti-ADAMTS13 IgG
4. Βιοχημικός έλεγχος (Ur, Crea, Na, K, TBIL, DBIL, IBIL, LDH, απτοσφαιρίνες ορού)
5. Μικροαλβουμίνη ούρων (λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων σε τυχαίο δείγμα ούρων ή μέτρηση ούρων 24ώρου)
6. Τακτική παρακολούθηση ΑΠ
7. Ρύθμιση σωματικού βάρους
8. Παραπομπή σε Καρδιολόγο, Ψυχίατρο ή άλλης ειδικότητας Ιατρό ανάλογα με τις αιτιάσεις του ασθενούς και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allford SL, Machin SJ. Current understanding of the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pathol*. 2000 Jul;53(7):497-501.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2496-2502.
3. 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 Jun;8(6):1201-8.
4. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020 Nov 5;136(19):2125-2132.
5. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860-3867. *Blood*. 2017 Oct 5;130(14):1684.
6. Hanlon A, Metjian A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol*. 2020 Feb 7;11:2040620720902904.
7. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.
8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):323-35.
9. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Azoulay E, Schlemmer B; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 Jan;132(1):66-74.
10. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4060-9.
11. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):393-7.
12. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey CA, Bendapudi P, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2020 Dec 6;blood.2020006052.
13. Sukumar S, George JN, Cataland SR. Shared decision making, thrombotic thrombocytopenic purpura, and caplacizumab. *Am J Hematol*. 2020 Jan 1.
14. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):548-552.
15. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010 Feb 25;115(8):1500-11; quiz 1662.
16. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(10):1916-1918. .

17. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1746-53.
18. L. Zheng and X. L. Zheng. How should caplacizumab be used for treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura? *Annals of Blood*; Vol 8 (June 30, 2023): *Annals of Blood* 2022
19. Fodil S, Zafrani L. Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with Organ Failure in Critically Ill Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(4):1103.
20. Scully, M, Rayment, R, Clark, A, Westwood, JP, Cranfield, T, Gooding, R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023; 203(4): 546–563
21. Westwood JP, Scully M. Management of acquired, immune thrombocytopenic purpura (iTTP): beyond the acute phase. *Ther Adv Hematol*. 2022 Jul 26;13:20406207221112217. doi: 10.1177/20406207221112217. PMID: 35923772; PMCID: PMC9340390.
22. Kuhne I., Volker LA, Hagmann H., Hagele H., Osterholt T., Eschenauer DA. et al. First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol* 2022;196 (3) : 50-53
23. Odetola O., Martin K.A., Dreyer M., Rayan P., Zakarija A., Stein BL. Safe and effective use of caplacizumab in pregnancy-related acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2023;202 : 879-82
24. Coppo P., Berangere SJ. Caplacizumab : A game changer also in pregnancy-associated immune thrombotic thrombocytopenic purpura? *Commentary. Br J Haematol* 2023;202 : 725-27.
25. Takeda Newsroom. Takeda announces favorable phase 3 safety and efficacy results of TAK-755 as compared to standard of care in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (gTTP). cited 2023 June 5, Available from : <https://www.takeda.com/newsroom>.