

# Η εφαρμογή θεραπευτικής αφαίρεσης στην Αιματολογία: Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Ε. Παπαδάκης, Αιματολόγος,  
Μονάδα Αιμόστασης- Αιματολογικό Τμήμα  
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

**4η** Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση  
Νεφρολογικού Τμήματος  
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης  
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)

**Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης**

**14-16**  
Δεκεμβρίου 2018

Ξενοδοχείο **Electra Palace**  
Θεσσαλονίκη



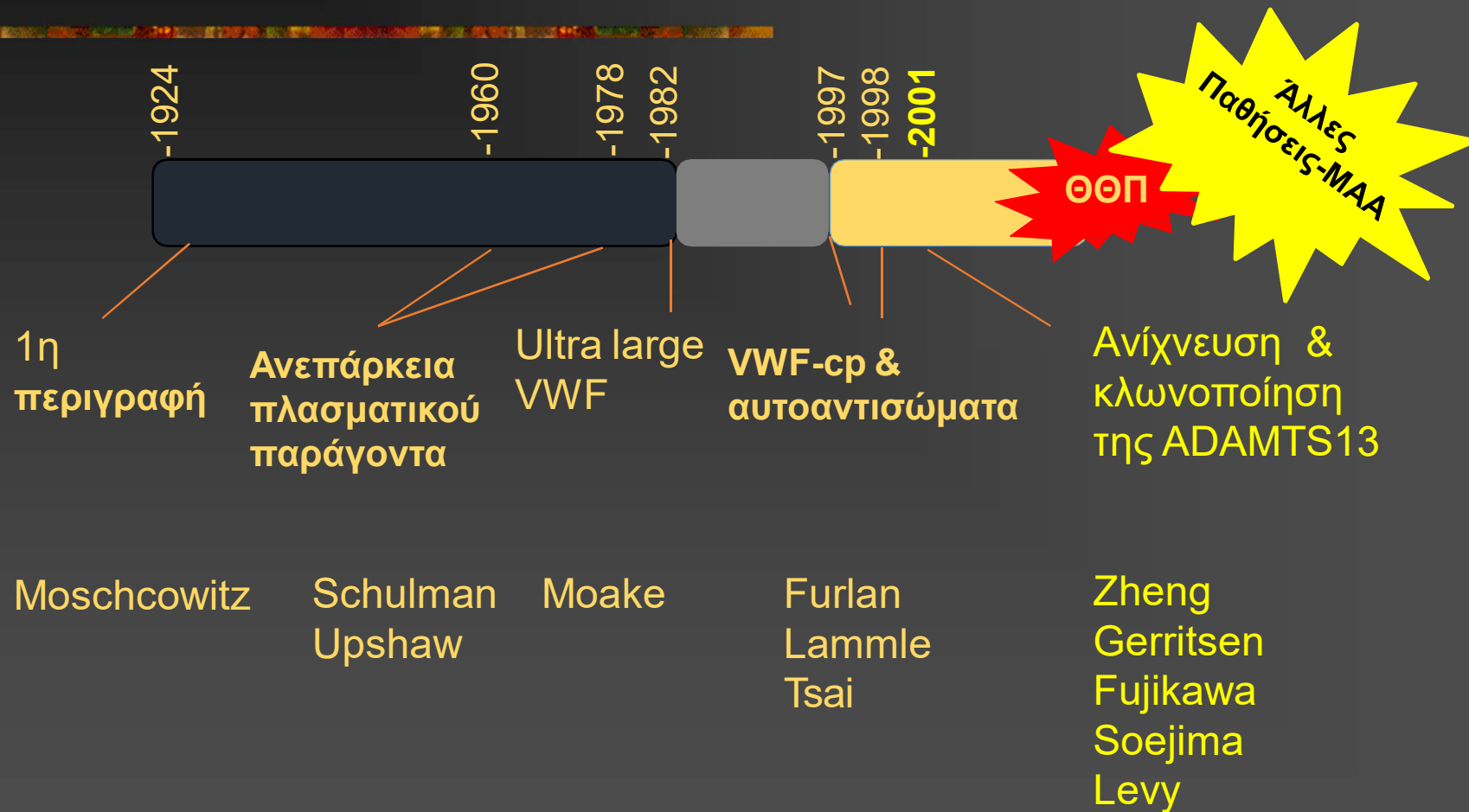
TABLE 1

## Classification of thrombotic microangiopathies (based on Brocklebank V, et al. [7])

Disease	Laboratory constellation, pathogenesis	Frequency	Clinical characteristics	Therapy
aTTP	ADAMTS13 <5%, usually ADAMTS13 inhibitor is detectable	Incidence 3.1 per million/year (USA) (8, 12)	Focal neurologic signs, convulsive seizures, renal involvement	Plasmapheresis, steroids, rituximab (off-label use)
cTTP: Upshaw-Schulman syndrome	ADAMTS13 deficit, autosomal recessive	Very rare, fewer than 1 per million/year (USA) (31)	Initial diagnosis in >50% in childhood, in adult females pregnancy may be a trigger	Acute phase: plasmapheresis followed by plasma infusion in chronic phase.
HELLP, (pre-)eclampsia	Elevated transaminases, normal ADAMTS13, complement factor mutations?	HELLP: 0.5–0.9% of all pregnancies TMA: 5–10% of all patients with severe eclampsia (32)	Seizures, hypertension	Cesarean delivery
TMA in autoimmune diseases	SLE, CAPS, ADAMTS13 occasionally reduced: TTP	CAPS: 14% incidence of TMA (33) SLE: 8–15% TMA in the biopsy (34)	Renal involvement, polyserositis	Plasmapheresis, immunosuppression if ADAMTS13 <10%: as for aTTP
Metastatic cancer	Leukoerythroblastic hemogram ADAMTS13 >10%	Unknown	Cancer in case history, often bone marrow involvement	Treatment of underlying disease
Cobalamin C defect	Homozygous or compound heterozygous MMACHC mutation	Rare, can occur in children and adult patients	Clinical aHUS	Hydroxycobalamin, folic acid
Coagulation cascade-dependent TMA	Thrombomodulin mutations	Very rare, children <1 year	Clinical aHUS	Experimental eculizumab
	DGKE mutations			Plasmapheresis, eculizumab if recurrence
	Plasminogen mutations			Experimental eculizumab
<b>Drug-induced TMA</b>				
– Antibody-mediated, dose independent	Ticlopidin: ADAMTS13 antibody Quinine: Endothelial cell antibodies	Ticlopidin: 1:5000 treated patients (Japan) (5, 24) Quinine: 3.7% of TMA cases in the TTP-HUS registry (USA) (23)	Renal failure, liver toxicity	ADAMTS13 antibody positive: plasmapheresis, discontinue medication
– Dose-dependent endothelial damage	Tacrolimus, CSA, mitomycin C, gemcitabine, bevacicumb	Mitomycin C: 2–10% (35) Tacrolimus: 1–4.7% (35) Gemcitabin: 0.4% (36) per treated patient	Liver failure, clinical HUS	Supportive therapy, discontinue medication, experimental (off-label) use of eculizumab (36)
TA-TMA	Endothelial cell damage, complement activation, elevated sC5b-9	10–40% all patients with allogenic PBSCT (USA) (37)	Renal failure, convulsive seizures, hypertension, heart failure	Supportive therapy, (eculizumab, off-label use)
HIV-TMA	ADAMTS13 normal, late-stage, rare: reduced ADAMTS13, ADAMTS13 inhibitor-positive	0.3% of the HIV-positive population (USA) (38)	Focal neurologic signs, seizures, renal involvement	Plasmapheresis, HAART (5)
Atypical HUS/ complement-mediated HUS	Activation of the alternative complement pathway, factor H antibody; mutations: factor H, MCP, factor I, C3	0.42 per million adults/year (UK) (39)	Chronic TMA recurrence	Eculizumab, if factor H antibodies are present: additional immunosuppression and plasmapheresis
STEC-HUS	<i>Escherichia coli</i> /Shigella/citrobacter (Shiga toxin)	6–8 per million children/year (USA, EU) 100–170 per million children/year (Latin America) (16)	Usually affects children, renal failure, bloody diarrhea	Supportive therapy
SP-HUS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (neuraminidase), Thomsen-Friedenreich antigen	Cumulative 10-year incidence of 1.2 per 100 000 children (New Zealand) (40)	Sepsis/meningitis with <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Antibiotic therapy, supportive therapy

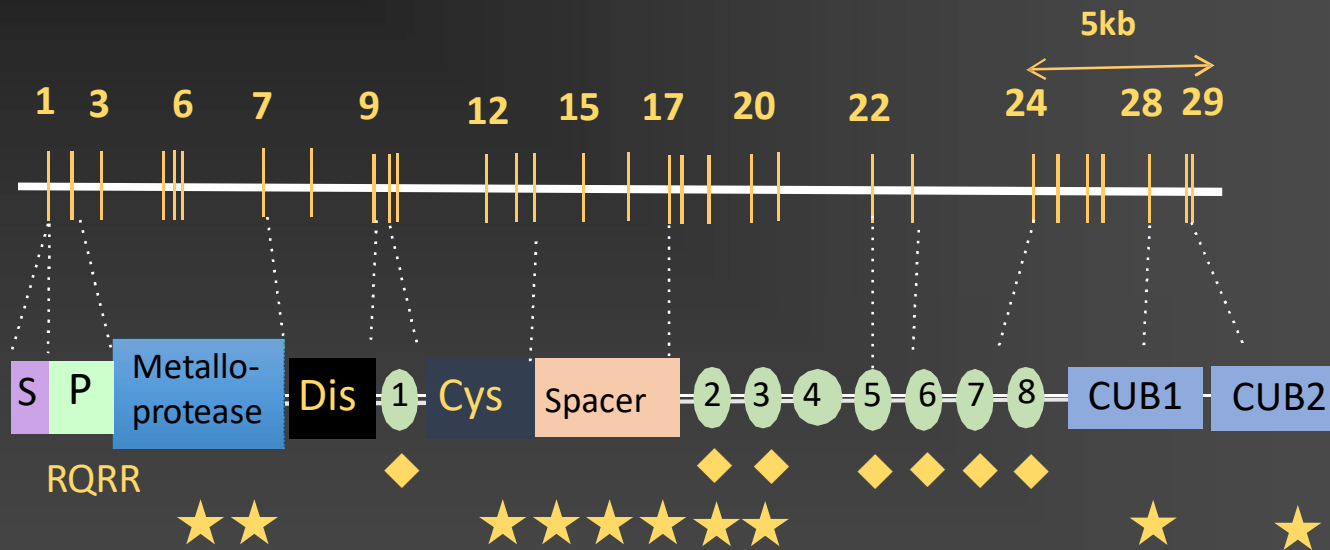
aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome; aTTP: immune-mediated, acquired TTP; ADAMTS13: a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13; C5b-9: soluble terminal complement complex; CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome; CSA: cyclosporin A; cTTP: congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; DGKE: diacylglycerol kinase E; EU: European Union; HAART: highly active antiretroviral therapy; HELLP: hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels; HIV: human immunodeficiency virus; HUS: hemolytic uremic syndrome; MCP: membrane cofactor protein; MMACHC: methylmalonate aciduria and homocystinuria type C protein; PBCST: peripheral blood stem cell transplantation; SLE: systemic lupus erythematosus; TA-TMA: transplant-associated thrombotic microangiopathy; TMA: thrombotic microangiopathy; UK: United Kingdom; USA: United States of America

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: από την περιγραφή έως την ταυτοποίηση της πάθησης



# ADAMTS13

A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats (ADAMTS), 13



1,427 amino acids  
145 -190 kDa

# Plasmapheresis in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Blood, Vol. 50, No. 3 (September), 1977

By R. M. Bukowski, John W. King, and James S. Hewlett

- Επιτυχής αντιμετώπιση 2 ασθενών με ΘΘΠ με πλασμαφαίρεση
- Απομάκρυνση της υπεύθυνης τοξικής ουσίας ή ανοσοσυμπλεγμάτων
- Η πλασμαφαίρεση είναι αποτελεσματικότερη από την αφαιμαξομετάγγιση
- Η ΘΘΠ είναι σύνθετο σύνδρομο και πιθανά η πλασμαφαίρεση να μην αποτελεί τη θεραπεία για όλους τους ασθενείς.

# ΘΘΠ-καθιέρωση της πλασμαφαίρεσης ως θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

1991

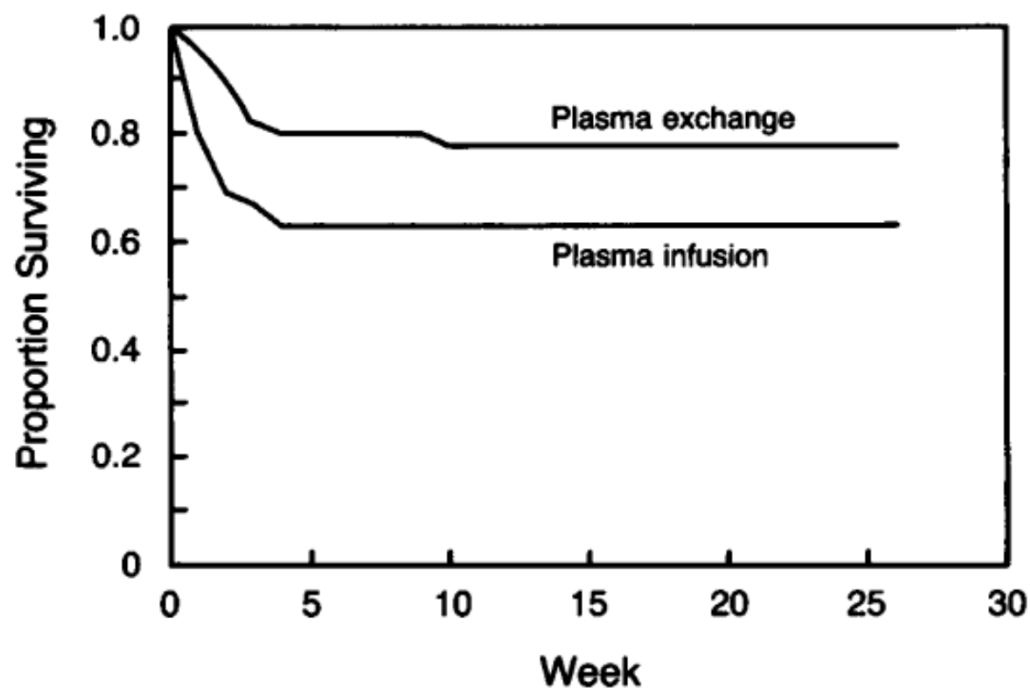
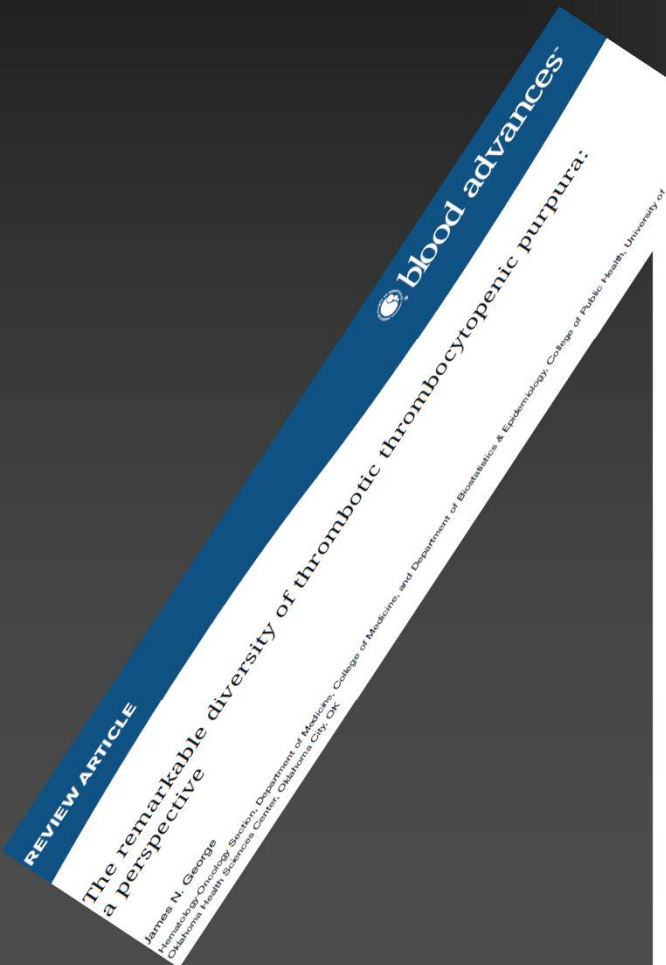


Figure 1. Survival of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

The survival curves differ significantly ( $P = 0.036$  by the Breslow–Gehan test).

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

# ΘΘΠ: Η διαχρονική εξέλιξη της κλινικής εικόνας και της θνησιμότητας

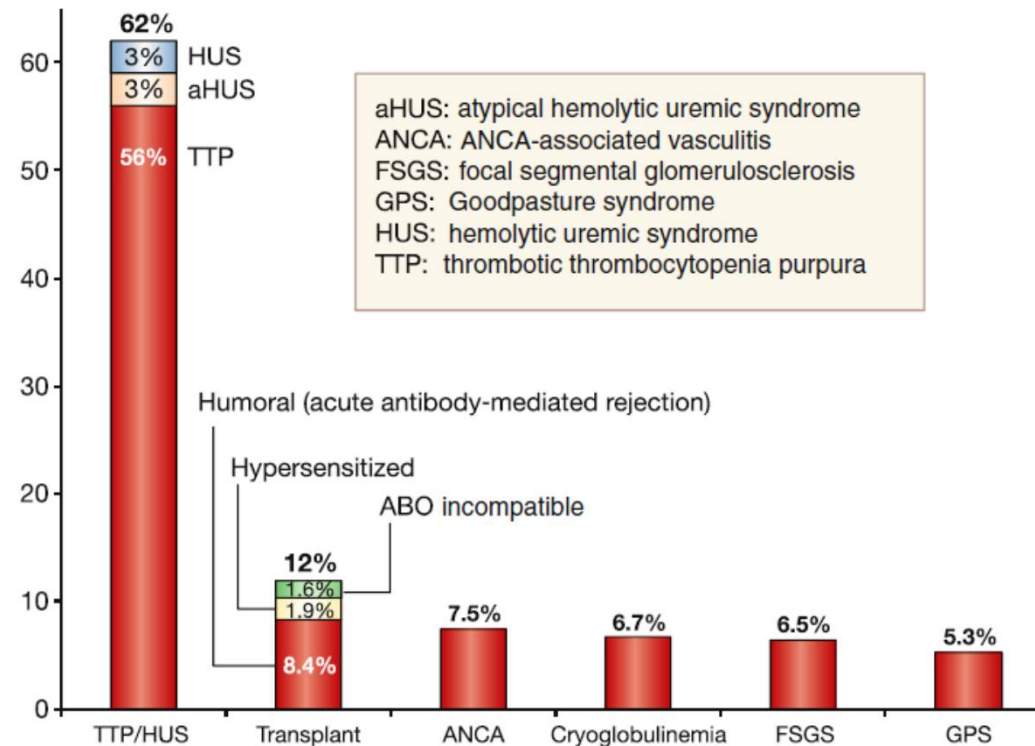


**Table 1. Clinical features and death of patients with TTP, 1925-2017**

Clinical feature	1925-1964 <sup>1</sup>	1964-1980 <sup>6</sup>	1982-1989 <sup>7</sup>	1995-2017 <sup>12</sup>
No. of patients	271	275	102	89
<b>Diagnostic criteria, %</b>				
Thrombocytopenia	96	96	100	100
Hemolytic anemia	96	98	100	100
Neurologic symptoms	92	84	71	64
Kidney injury	88	76	59	25
Fever	98	59	26	10
Survival, %	10	46	78	87

The data in these 4 reports<sup>1,6,7,12</sup> illustrate the trends of clinical features and survival. They are not completely comparable. The earlier observations<sup>1,6</sup> represent data from both the initial presentation and hospital course, which was often prolonged in the era before effective treatment. In the 2 more recent studies,<sup>7,12</sup> thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia were required abnormalities for establishing the diagnosis of TTP. In the most recent data, fever was recorded only if it was accompanied by chills.<sup>12</sup>

# Καναδάς: συχνότερες ενδείξεις πλασμαφαίρεσης



**Figure 1 | The 6 most common renal indications for plasma exchange therapy in 2014.** Created with data from Patriquin C, Clark WF. Canadian Apheresis Group 2014 plasma exchange data review: hematological, renal/collagen vascular, dermatological and transplant. Data review. Paper presented at: 35th Annual General Meeting of the Canadian Apheresis Group. September 18–20, 2015; Winnipeg, Manitoba.<sup>9</sup> ANCA, anti-neutrophil cytoplasm antibodies. Source: Canadian Apheresis Group.



# ΘΘΠ: *Η απαρχή.....*

---

- Περιγραφή του Eli Moschcowitz το 1924
  - 16 ετών κορίτσι
  - Αναιμία, πυρετός, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές ΚΝΣ, καρδιακή ανεπάρκεια
  - Απεβίωσε σε 2 εβδομάδες
  - Ευρήματα Νεκροψίας: μικροθρόμβοι υαλίνης σε αρτηριόλια και τριχοειδή  
Καρδιά, σπλήνας, νεφροί
-

# ΘΘΠ επιδημιολογία

- Σπάνια πάθηση με επίπτωση 2-4/1.000.000 και επιπολασμό 4-11/εκατ. πληθυσμού
- Γυναίκες > άνδρες 3-4:1, πιο συχνή στη μαύρη φυλή
- Εμφανίζεται σε κάθε ηλικία πιο σπάνια σε παιδιά
- Μέση ηλικία τα 40 έτη
  - 70% των ασθενών 18-49 ετών
  - Συχνά οι ασθενείς δεν έχουν προϋπάρχουσες παθήσεις
- **Ελληνική ομάδα αφαίρεσης: 211 περιπτώσεις (1985-2011)**

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: Μορφές

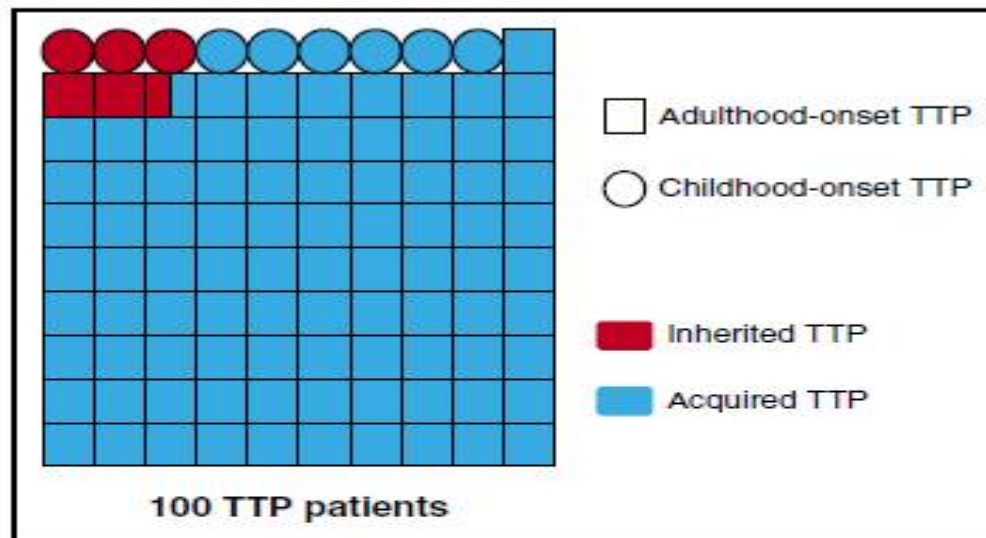
**Επίκτητη ΘΘΠ (95%),** η πιο συχνή μορφή που μπορεί να είναι:

- **Πρωτοπαθής** (ιδιοπαθής ή αυτοάνοση), που χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλά επίπεδα ADAMTS13 και παρουσία υπερμεγέθων πολυμερών του παράγοντα vWf
- **Δευτεροπαθής** (23%–67% των περιπτώσεων), σχετιζόμενες με ποικίλα αίτια όπως αυτοάνοσες παθήσεις (ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα), μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων ή Μ.Ο., κακοήθειες, φάρμακα (τικλοδιπίνη), κύηση.

**Συγγενής ΘΘΠ (Upshaw-Shulman syndrome-5%):** σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομούμενη πάθηση που προκαλείται από ομόζυγες ή σύνθετα ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της ADAMTS13, που προκαλούν την παραγωγή μη λειτουργικής ADAMTS13. Οι ασθενείς έχουν πολύ χαμηλή δραστικότητα ADAMTS13 χωρίς ωστόσο να αναπτύσσουν αυτοαντισώματα. Υψηλός κίνδυνος για χρόνια υποτροπιάζουσα εξέλιξη με εκλυτικούς παράγοντες όπως η κύηση ή η κατάχρηση αλκοόλ.

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: Μορφές

BLOOD, 25 MAY 2017 • VOLUME 129, NUMBER 21

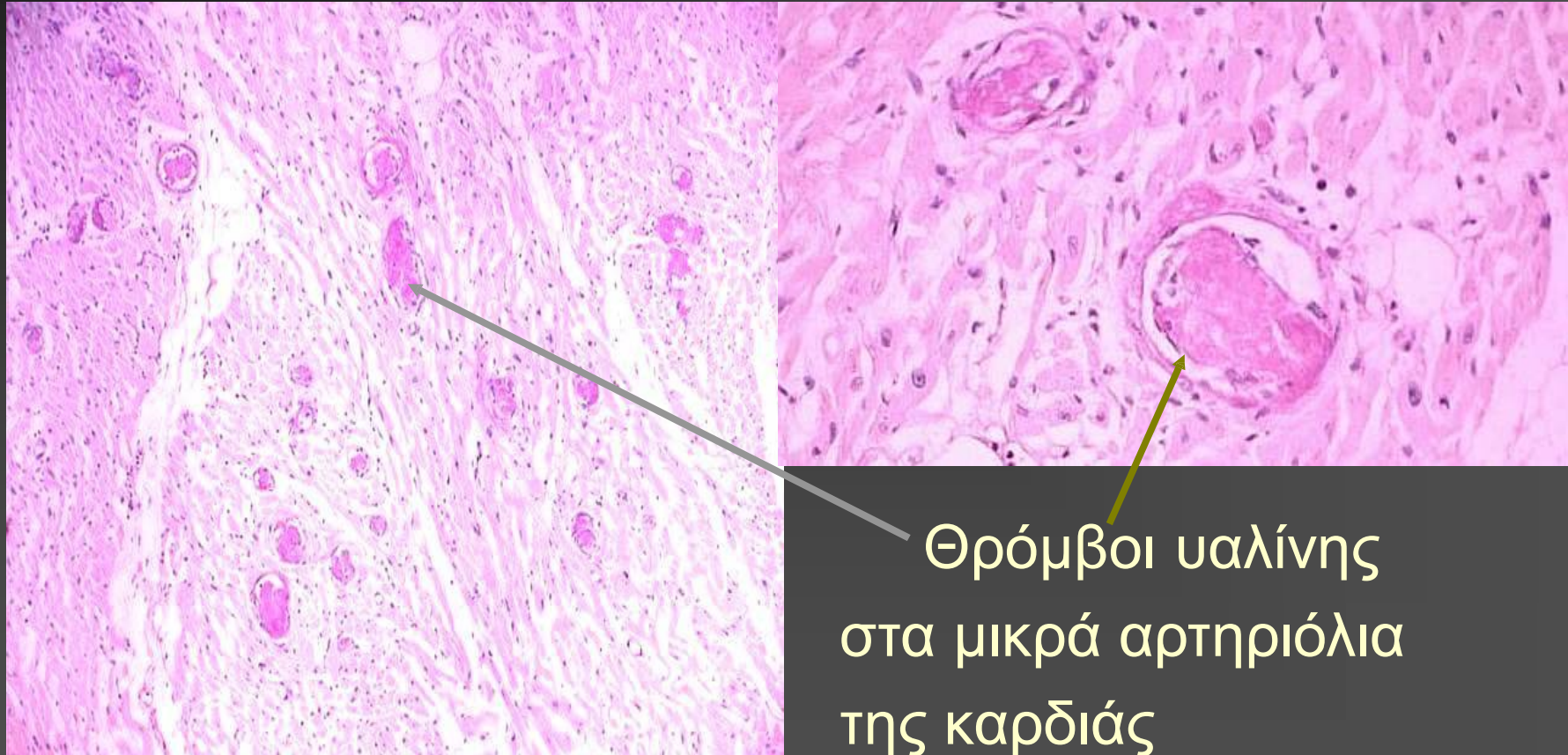


**Figure 1. TTP as a function of age of onset and mechanism for ADAMTS13 deficiency.** The proportions of adulthood-/childhood-onset TTP and acquired/inherited TTP, respectively, presented in this figure were calculated from the data of the French Registry for TTP (840 patients).<sup>10,13</sup> These data are in agreement with miscellaneous demographic data reported in the literature by other teams.<sup>3,5-9</sup> The diagram shows 100 patients with TTP, each patient being represented by a symbol, either a square for patients with adulthood-onset TTP (91%) or a circle for patients with childhood-onset TTP (9%). Acquired TTP is presented in blue (94.5%), and inherited TTP (USS) in red (5.5%). Interestingly, the proportion of USS is very low (2.5%) in adulthood-onset TTP, whereas it is as high as 33% in childhood-onset USS.



Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5): e237-e245.

# ΘΘΠ: παθοφυσιολογία

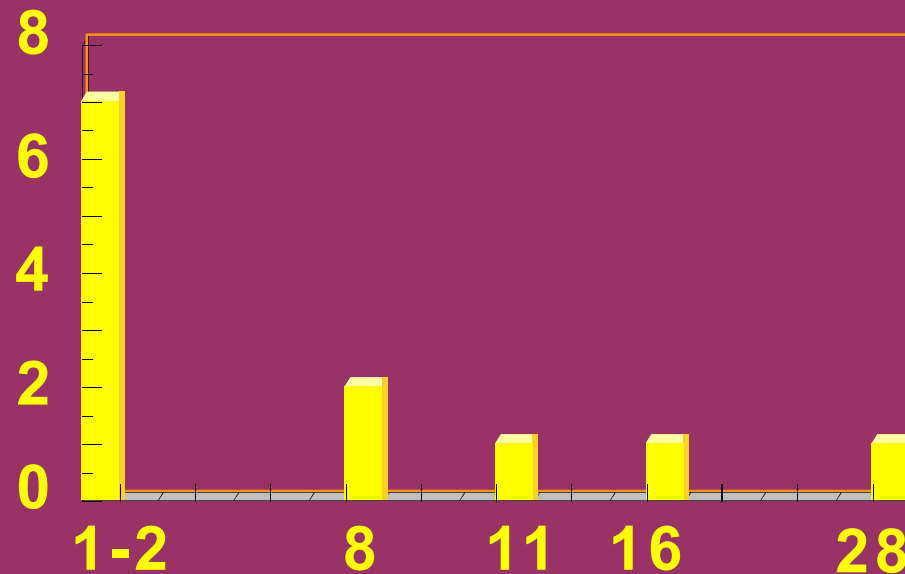


Θρόμβοι υαλίνης  
στα μικρά αρτηριόλια  
της καρδιάς

# ΘΘΠ Χαρακτηριστικά

- 90% επιβίωση
- 10% θνησιμότητα

# των Θανάτων



Διάρκειά επεισοδίου-ημέρες

Υψηλή θνησιμότητα το πρώτο 48ωρο

**Άμεση αναγνώριση και θεραπεία!!!**

Ο αριθμός αιμοπεταλίων, η LDH, και η ένταση της αιμόλυσης δεν είναι προγνωστικά της επιβίωσης

# ΘΘΠ: Διάγνωση

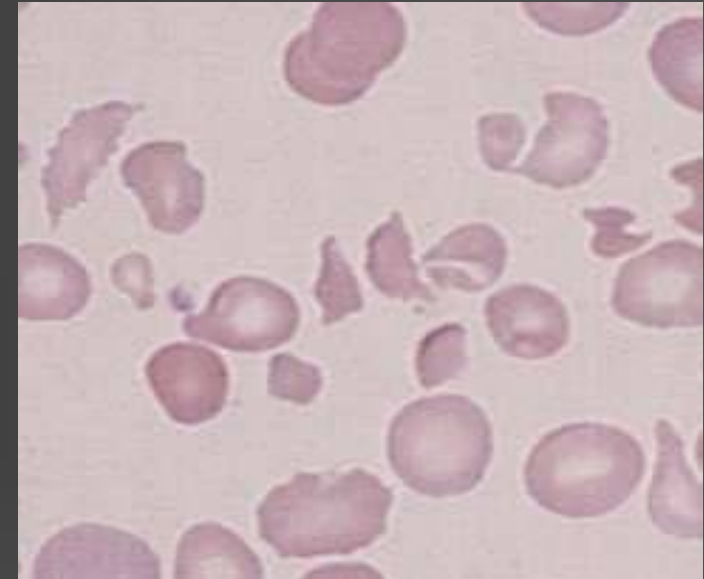
Κλασσική πεντάδα συμπτωμάτων:

Πλέον θετική στο 10-15%  
των ασθενών

- ΜΑΑ(Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία
  - θρομβοπενία
  - Νεφρική ανεπάρκεια
  - Νευρολογική συμπτωματολογία
  - Πυρετός
- Αποκλεισμός άλλων παθήσεων όπως ΔΕΠ
  - Το μόνο διαγνωστικό τεστ η δραστικότητα της ADAMTS13

# ΘΘΠ: Διάγνωση

- Ευρήματα από τη γενική αίματος μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (ΜΑΑ)
- Μηχανική καταστροφή ερυθρών. Θραύσματα ερυθροκυττάρων, σχιστοκύτταρα
- Θρομβοπενία
- Το πλάσμα μπορεί να είναι σκούρο ερυθρό ή ικτερικό





# ΘΘΠ: Διάγνωση

## Εργαστηριακός έλεγχος

- |                                |      |
|--------------------------------|------|
| ■ LDH * γαλακτική δευδρογενάση | ↑↑↑  |
| ■ Απτογλοβίνη                  | ↓    |
| ■ Έμμεσος χολερυθρίνη          | ↑    |
| ■ Κρεατινίνη, Ουρία            | +/-↑ |
| ■ PT , PTT Έλεγχος Αιμόστασης  | κ.φ  |
| ■ DAT Άμεσος Coombs            | αρν  |

*\* Η αναιμία δεν είναι ανοσολογικής αρχής*

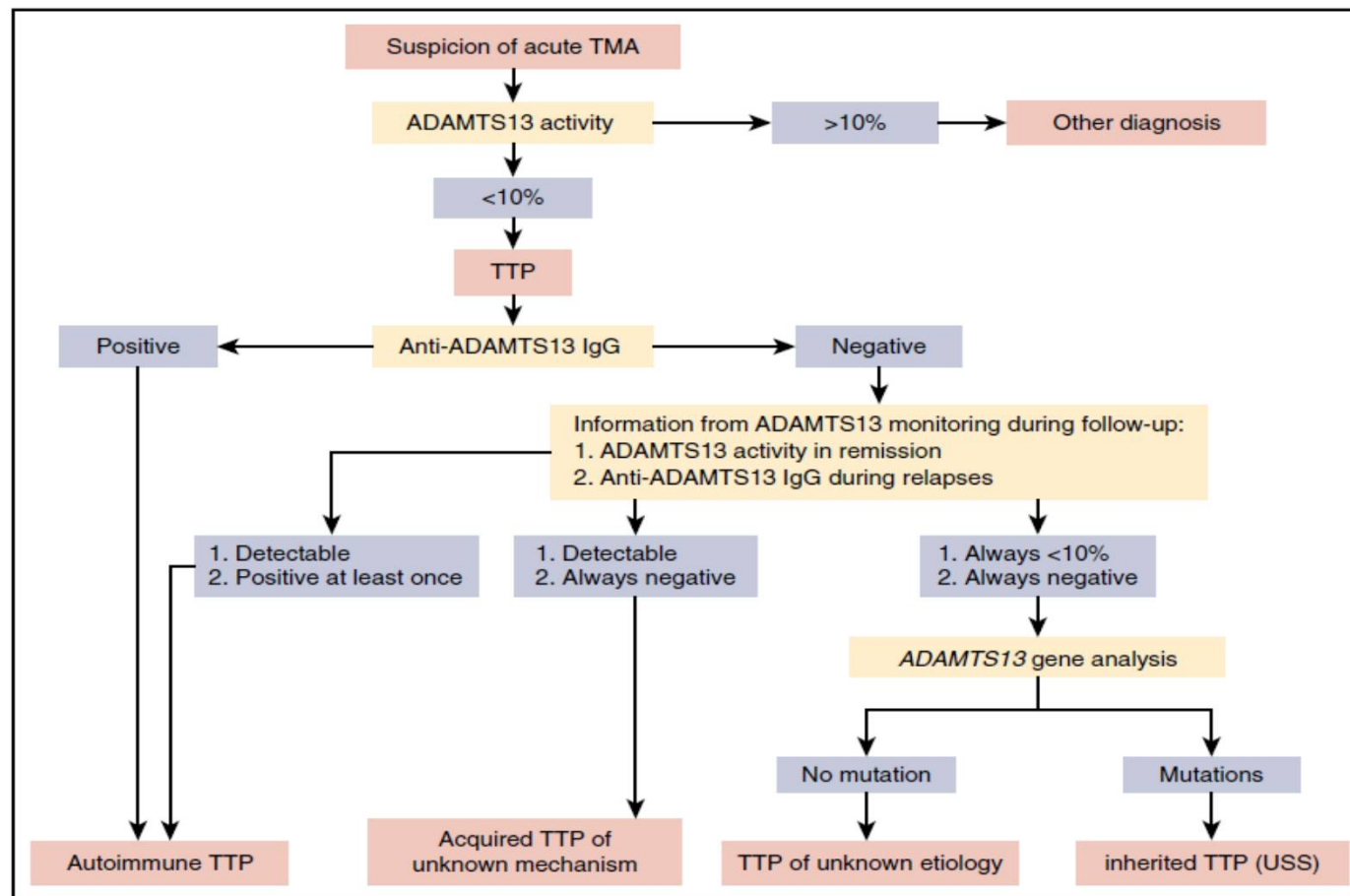
**TABLE 2**

**Laboratory testing for the differential diagnosis of thrombotic microangiopathy (recommendation grade IA-IB) (5)**

Laboratory	Parameter	Suspected diagnosis
<b>Mandatory</b>		
Hematology	Complete differential blood analysis (smear, increased schistocytes fraction)	Microangiopathic anemia
Clinical chemistry	Creatinine, protein excretion in urine LDH, haptoglobin levels	HUS Hemolysis
Coagulation	Quick ↓, PTT ↑, fibrinogen ↓, (D-dimer ↑)	Hyperfibrinolysis, DIC
Microbiology/ virology	Shiga toxin in stool or blood Blood culture Test for HIV, hepatitis B/C	EHEC-HUS SP-HUS HIV-associated TMA
Pregnancy test (for women of childbearing age)	Beta-HCG	HELLP, eclampsia
Immunology	Coombs' test positive	Autoimmune hemolytic anemia, Evans syndrome
	ADAMTS13 antigen ↓, ADAMTS13 activity ↓, positive for ADAMTS13 inhibitor	aTTP
	ADAMTS13 antigen ↓, ADAMTS13 activity ↓, negative for ADAMTS13 inhibitor	cTTP
<b>Special indications</b>		
Immunology	sC5b-9↑, C3↓, C4↓, anti-H-antibody positive	aHUS
Bone marrow puncture	Cytology and histology of bone marrow	Bone marrow carcinosis
Renal biopsy	Immunohistochemistry	Complement-dependent nephropathy, aHUS
Skin biopsy	Immunohistochemistry	TMA
Molecular genetics	ADAMTS13 mutation	Congenital TTP (Upshaw–Schulman syndrome)
	Mutation of factor H, factor I, MCP, C3, DGKE, thrombomodulin, MMACHC, plasminogen	aHUS

ADAMTS13: a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome; aTTP: immune-mediated, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; beta-HCG: beta-human chorionic gonadotropin; cTTP: congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; DGKE: diacylglycerol kinase E; DIC: disseminated intravascular coagulopathy; EHEC: enterohaemorrhagic *Escherichia coli*-associated HUS; HELLP: hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels; HUS: hemolytic uremic syndrome; LDH: lactate dehydrogenase; HIV: human immunodeficiency virus; MCP: membrane cofactor protein; MMACHC: methylmalonate aciduria and homocystinuria type C protein; PTT: partial thromboplastin time; SP-HUS: *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome; TMA: thrombotic microangiopathy

# ΘΘΠ: Διαφορική Διάγνωση



**Figure 4. Flowchart for ADAMTS13 investigation in TTP.** ADAMTS13 investigation is mandatory in the management of TMA because it is the unique marker able to definitely establish the diagnosis of TTP. ADAMTS13 activity is always the screening assay to perform. If ADAMTS13 activity is less than 10%, the clinical suspicion of TTP is confirmed. Thus, to document the mechanism for ADAMTS13 severe deficiency, detection of anti-ADAMTS13 IgG is the second-rank assay, whereas *ADAMTS13* gene sequencing is a third-rank assay limited to selected indications. Data provided by ADAMTS13 monitoring during follow-up are also important to elucidate the mechanism for ADAMTS13 severe deficiency. In almost all cases, this panel of assays performed during both TTP inaugural episode and follow-up allows us to identify the 3 forms of TTP: acquired autoimmune TTP, acquired TTP of unknown mechanism (apparently not linked to ADAMTS13 autoantibodies), and inherited TTP (USS). In some exceptional cases, however, TTP remains with an unknown etiology.

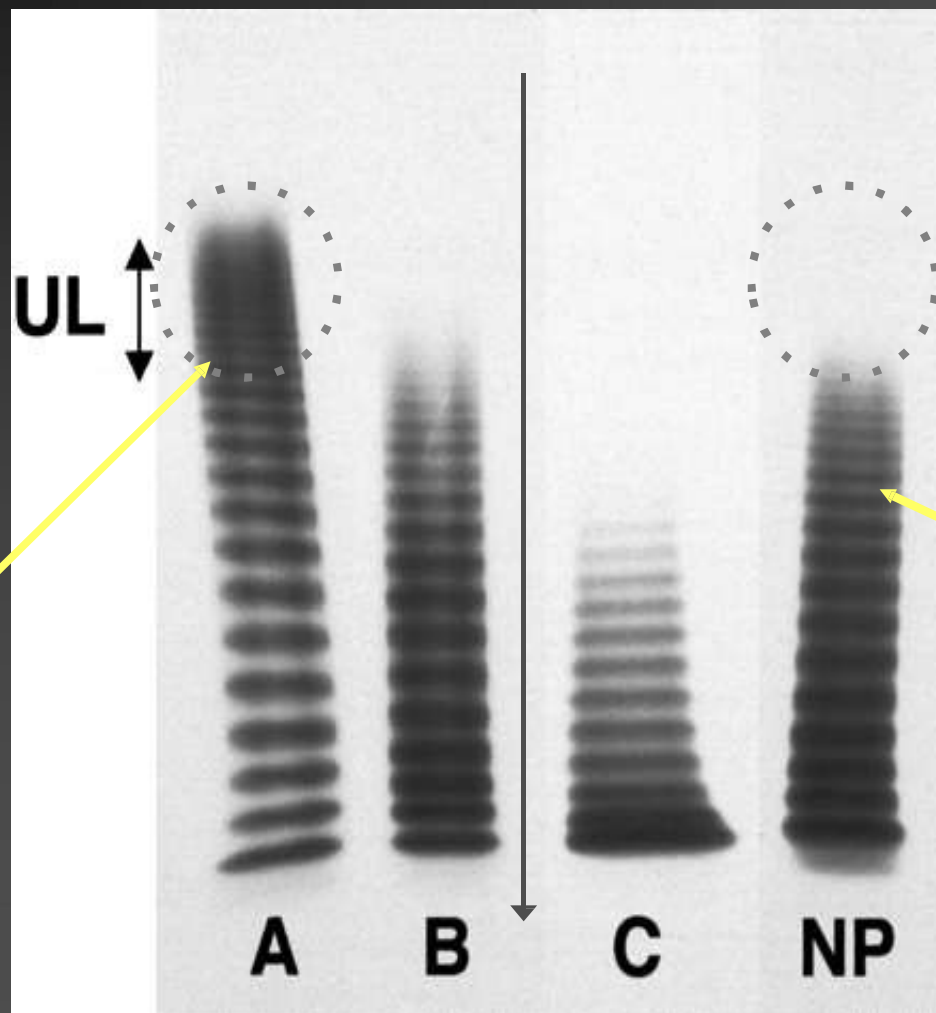


# ΘΘΠ: Παθοφυσιολογία, υπερμεγέθη πολυμερή vWF

Multimeric patterns of plasma

vWF

ΘΘΠ



Φυσιολογικό πλάσμα

# ΘΘΠ: Παθοφυσιολογία

Ο παράγοντας von Willebrand παίζει καίριο ρόλο στην πήξη και στην αιμοπεταλιακή συγκόλληση.

## Moake, et al

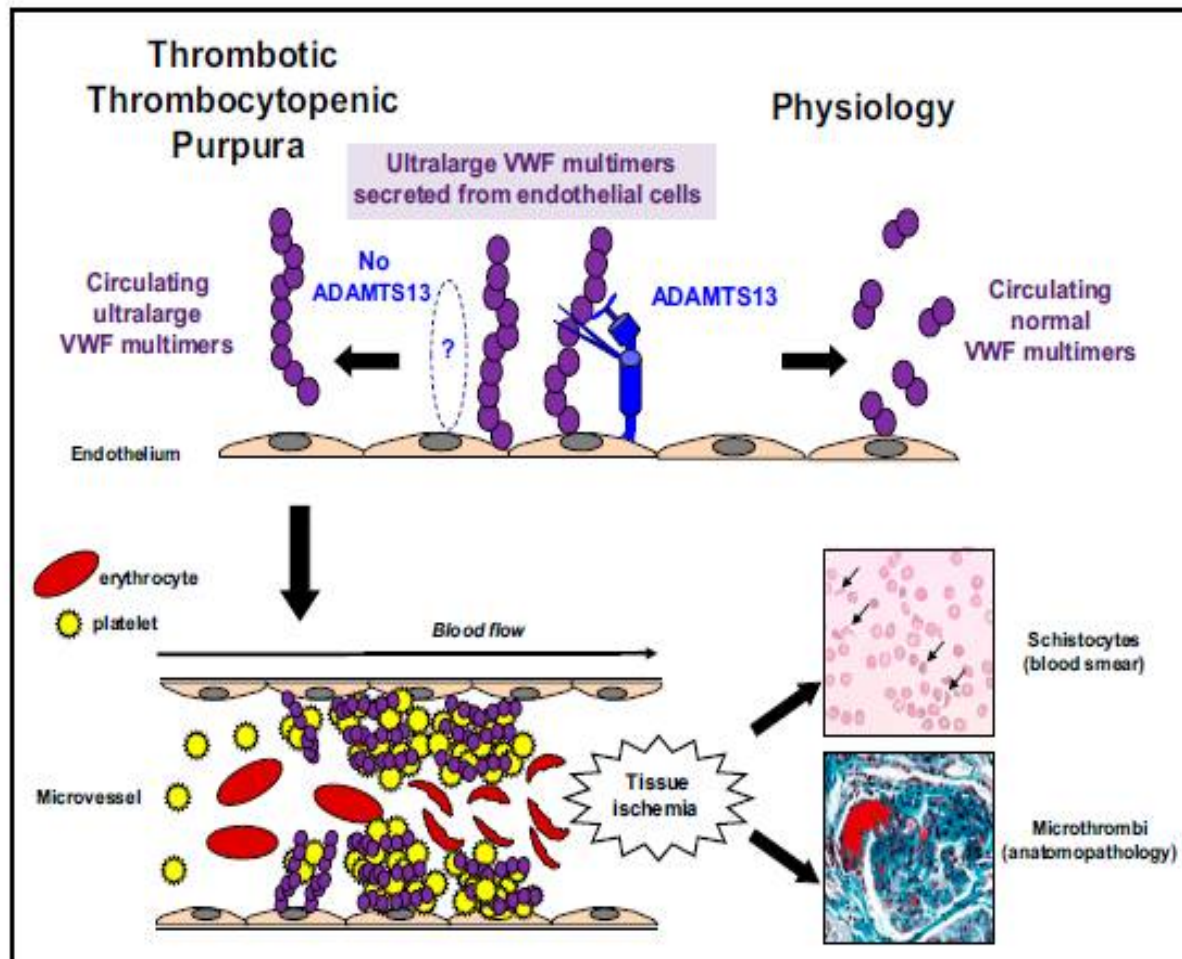
- Τα πολυμερή του vWF είναι αφύσικα μεγάλα στην υποτροπιάζουσα ΘΘΠ
  - Και απουσιάζουν κατά την οξεία φάση προφανώς λόγω κατανάλωσης τους
- Τα υπερμεγέθη πολυμερή ξεδιπλώνονται σε όταν υπόκεινται σε διατμητική τάση-*sheer stress*
- Ευνοούν την σε αιμοπεταλιακή συγκόλληση
  - Τα υπερμεγέθη πολυμερή του vWF συνδέονται μηχανικά ευκολότερα με τα αιμοπετάλια

# ΘΘΠ: Παθοφυσιολογία

From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on December 5, 2018. For personal use only.

2838 JOLY et al

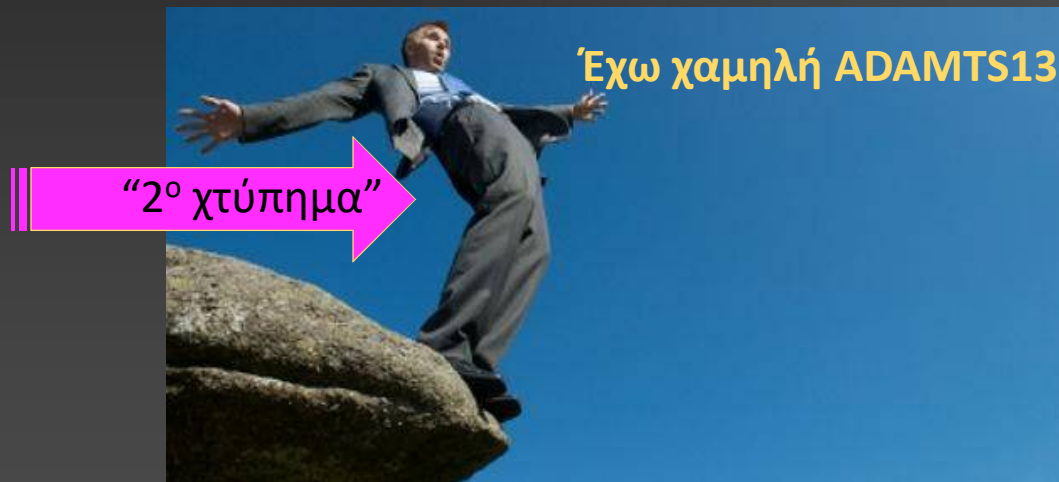
BLOOD, 25 MAY 2017 • VOLUME 129, NUMBER 21



**Figure 2. Pathophysiology for TTP.** In physiologic conditions, ultralarge VWF multimers released from endothelial cells are cleaved by ADAMTS13 in smaller VWF multimers, less adhesive to platelets. In TTP, because of the absence of functional ADAMTS13 (either absent by congenital defect or inhibited by specific autoantibodies), ultralarge VWF multimers are released into the blood and bind spontaneously to platelets to form aggregates within the arterial and capillary microvessels. The VWF-platelet aggregates are large enough to form microthrombi inducing tissue ischemia, platelet consumption, and microangiopathic hemolytic anemia (schistocytes on blood smear).

# Πιθανά εκλυτικά αίτια

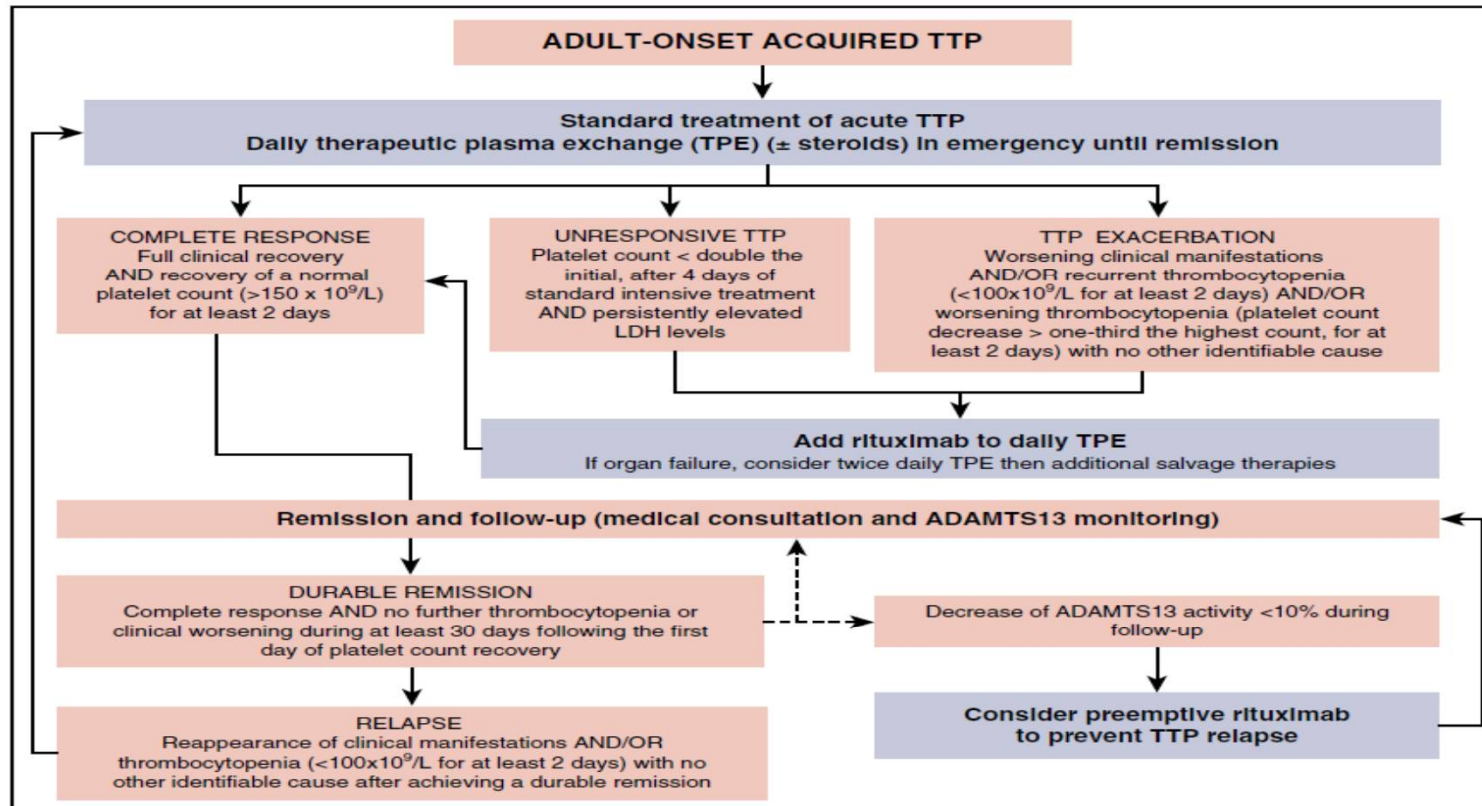
- Λοιμώξεις ή συστηματικές φλεγμονές
- Κύηση
- Κακοήθειες
- Φάρμακα
- **Επιπρόσθετοι γενετικοί παράγοντες**



**Παρόμοια εκλυτικά αίτια με του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS)**



# ΘΘΠ: αντιμετώπιση, η πλασμαφαίρεση και... οι άλλοι



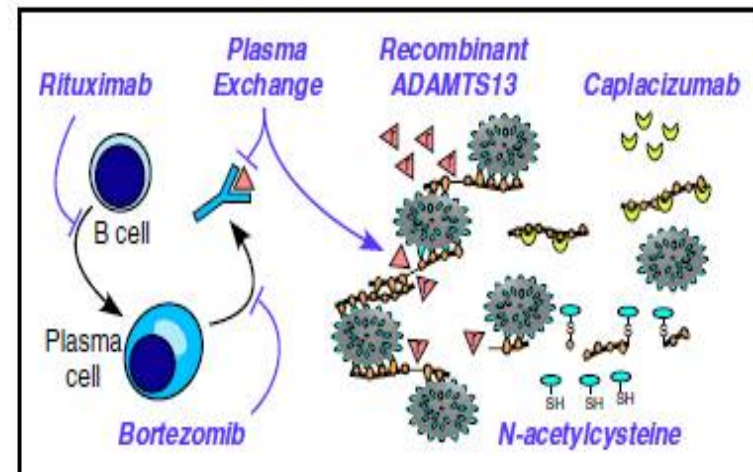
**Figure 5. Flowchart for the therapeutic management of adult-onset acquired TTP.** The standard treatment of adult-onset acute acquired TTP is daily therapeutic plasma exchange ( $\pm$ steroids) initiated in emergency. This first-line treatment may induce a complete response, but some patients may also be unresponsive, or they may exhibit an exacerbation. In both these latter cases, twice-daily plasma exchange may be prescribed together with rituximab, with this second-line treatment usually leading to complete remission. Follow-up of patients in remission (consisting of medical consultation with standard biology and ADAMTS13 monitoring) may show either a durable remission or relapses requiring standard treatment (with variable outcomes similar to those of the inaugural acute event). In some cases, ADAMTS13 monitoring allows us to identify a decrease of ADAMTS13 activity less than 10%, in the absence of clinical relapse. Considering the high risk for relapse in this situation, it is reasonable to consider a preemptive treatment with rituximab.

# ΘΘΠ: αντιμετώπιση, η πλασμαφαίρεση και.... οι άλλοι

## Στοχεύοντας την ΘΘΠ

- ✓ Ανοσοκαταστολή-αναστολή της παραγωγής αντισωμάτων
- ✓ Αναπλήρωση της ADAMTS-13
- ✓ Μείωση του μεγέθους των πολυμερών του vWF
- ✓ Αναστολή της σύνδεσης των αιμοπεταλίων στα πολυμερή του vWF

BLOOD, 7 SEPTEMBER 2017 • VOLUME 130, NUMBER 10



Thrombotic thrombocytopenic purpura

B. S. Joly Blood. 2017;129(21):2836-2846.



# Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz,<sup>1</sup> Anand Padmanabhan,<sup>2</sup> Nicole Aqui,<sup>3</sup> Rasheed A. Balogun,<sup>4</sup> Laura Connelly-Smith,<sup>5</sup> Meghan Delaney,<sup>6</sup> Nancy M. Dunbar,<sup>7</sup> Volker Witt,<sup>8</sup> Yanyun Wu,<sup>9</sup> and Beth H. Shaz<sup>1,10,11\*</sup>

Thrombotic thrombocytopenic purpura

TPE

I 1A 327

Thrombotic microangiopathy, coagulation mediated	TPE	<i>THBD</i> mutation	III	2C	317
Thrombotic microangiopathy, complement mediated	TPE	Complement factor gene mutations	III	2C	319
	TPE	Factor H autoantibodies	I	2C	
	TPE	MCP mutations	III	1C	
Thrombotic microangiopathy, drug associated	TPE	Ticlopidine	I	2B	321
	TPE	Clopidogrel	III	2B	
	TPE	Calcineurin inhibitors	III	2C	
	TPE	Gemcitabine	IV	2C	
	TPE	Quinine	IV	2C	
Thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation associated	TPE		III	2C	323
Thrombotic microangiopathy, Shiga toxin mediated	TPE/IA	Severe neurological symptoms	III	2C	325
	TPE	Streptococcus pneumoniae	III	2C	
	TPE	Absence of severe neurological symptoms	IV	1C	



## Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products

C. Howell,<sup>1</sup> K. Douglas,<sup>2,3</sup> G. Cho,<sup>4</sup> K. El-Ghariani,<sup>5</sup> P. Taylor,<sup>6</sup> D. Potok,<sup>7</sup> T. Rintala<sup>8</sup> & S. Watkins<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Diagnostic & Therapeutic Services, NHS Blood and Transplant, Bristol, UK, <sup>2</sup>Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK, <sup>3</sup>Scottish National Blood Transfusion Service, Glasgow, UK, <sup>4</sup>London North West Healthcare NHS Trust, Harrow, UK, <sup>5</sup>Therapeutics & Tissue Services, NHS Blood and Transplant, Sheffield, UK, <sup>6</sup>The Rotherham NHS Foundation Trust, Rotherham, UK, <sup>7</sup>Diagnostic & Therapeutic Services, NHS Blood and Transplant, Leeds, UK, <sup>8</sup>Kings College Hospital, London, UK, and <sup>9</sup>Cardiff & Vale NHS Trust, Cardiff, UK

### 1. Plasma exchange is the main treatment in TTP and can be life-saving. It must be initiated as soon as possible, ideally within 4 h of presentation (1A).

1. For TTP, at least daily plasma exchange should be performed until the platelet count has been normal for three consecutive days, with exchange volume being 150% plasma volume initially and reducing to 100% plasma volume on clinical response (1A). In occasional patients with very severe TTP, plasma exchange may be required twice a day initially.

1. For TTP, atypical haemolytic uraemic syndrome (HUS) and related thrombotic microangiopathies, Solvent-Detergent-treated Fresh Frozen Plasma (SD-FFP, Octaplas<sup>®</sup>) must be the sole replacement fluid for plasma exchange (1A).

## Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies



2012

3 In view of the high risk of preventable, early deaths in TTP, treatment with PEX should be initiated as soon as possible, preferably within 4–8 h, regardless of the time of day at presentation, if a patient presents with a MAHA and thrombocytopenia in the absence of any other identifiable clinical cause (1B).

### *Recommendation*

- 1 PEX should be started with 1.5 PV exchanges, using S/D plasma in all age groups and reassessed daily (1B).
- 2 The volume of exchange can be reduced to 1.0 PV when the clinical condition and laboratory test results are stabilizing (2C).
- 3 Intensification in frequency and or volume of PEX procedures should be considered in life-threatening cases (2B).
- 4 Daily PEX should continue for a minimum of 2 d after platelet count has been  $>150 \times 10^9/l$  and then stopped (2B).

### *Recommendation*

- 1 If a TMA cannot be fully explained by a non-TTP pregnancy-related TMA, then the diagnosis of TTP must be considered and PEX should be started (2B).
- 3 PEX in conjunction with HAART (triple or quadruple therapy) should be started as soon as the diagnosis of HIV-associated TTP is made (1B).
- 1 PEX is not indicated in the management of malignancy and bone marrow transplant-associated TMA (1A).

### *Recommendation*

- Increased frequency of PEX and addition of rituximab can be considered in refractory TTP (1B).
- 1 Increased PEX and/or rituximab therapy are the agents of choice in relapsing disease (1B).

# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση

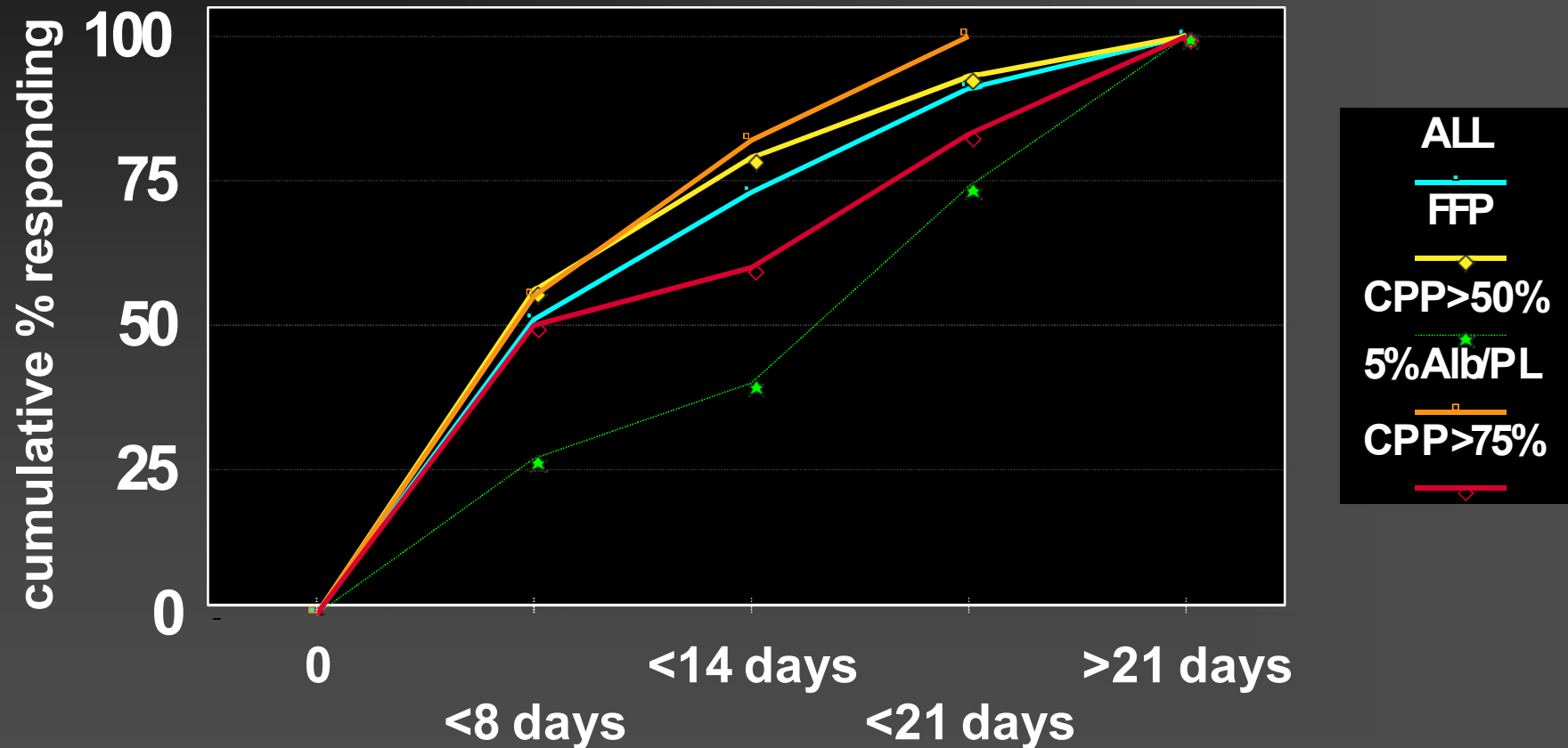
- **Επείγουσα πλασμαφαίρεση**
- **1.5 όγκος πλάσματος** ασθενούς αφαιρείται και αντικαθίσταται από πλάσμα δοτών
  - Ο μέσος όγκος πλάσματος είναι 3000mL (2500-4000 mL)
  - Χρειάζονται 8-15 μονάδες πλάσματος
- Η πλασμαφαίρεση γίνεται **καθημερινά**
  - Σε μη ικανοποιητική απάντηση μπορεί να αυξηθεί ο ανταλασσόμενος όγκος πλάσματος ή η συχνότητα της πλασμαφαίρεσης
- **Η θεραπεία συνεχίζει** εωσότου η θρομβοπενία και η αιμόλυση υποχωρήσουν αλλά και όταν η συμπτωματολογία υφεθεί

# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Χορήγηση Πλάσματος

- Ποιο τύπο πλάσματος?
- FFP, S/D πλάσμα ή CPP?
- Το CPP- κρυοϋπερκείμενο προκύπτει μετά τη παρασκευή του κρυοκαθιζήματος
  - Περιέχει λιγότερο vWf με μικρότερα πολυμερή
  - Θεωρείται ισάξιο του FFP, αν και σε κάποιες μελέτες έδειξε ανωτερότητα



# Χρόνος απόκρισης στην πλασμαφαίρεση ανάλογα με τον τύπο πλάσματος



*J of Clin Apheresis* 13:133-141, 1998. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): Multicenter Survey and Retrospective Analysis of Current Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange



# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Χορήγηση Συμπυκνωμένων Ερυθρών

- Οι ασθενείς με **σοβαρή αναιμία (<7g/dl)** μπορεί να είναι συμπτωματικοί
- Ιδιαίτερη μέριμνα σε ασθενείς με **καρδιακή επιβάρυνση**
- Οι μεταγγίσεις μπορεί να είναι **αναγκαίες εωσότου υποχωρήσει η ΜΑΑ**



# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Χορήγηση Αιμοπεταλίων

- ❑ Η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει **νέα θρομβωτικά επεισόδια και αντενδείκνυται**
- ❑ Αιμοπετάλια χορηγούνται μόνο σε **απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες**



# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Επιπλοκές

- Οι ασθενείς με ΘΘΠ βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για **αλλεργικές αντιδράσεις**
- Κατά την πλασμαφαίρεση μπορεί οι ασθενείς να παρουσιάσουν και **σοβαρότερες επιπλοκές**



# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Επιπλοκές

- Θάνατος
- Μη θανατηφόρο καρδιακό επεισόδιο
- Επιπλοκές από την τοποθέτηση καθετήρα (αιμορραγία, πνευμοθώρακας)
- Συστηματική λοίμωξη
- Υπόταση (θεραπεία με βαζοπρεσσίνη)
- Φλεβική θρόμβωση

TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS\*

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
<b>Catheter-related complications</b>		
Death	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
Nonfatal complications	12	53
Systemic infection	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
Thrombosis	4	20
Catheter obstruction‡	3	15
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	1	5
Pulmonary hemorrhage	0	2
Retroperitoneal hemorrhage	0	1
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
<b>Plasma-related complications (none were fatal)</b>		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

\* The classification of complications as central venous catheter-related or plasma-related and the definition of major complications have been previously described.<sup>3</sup>

† Negative blood cultures but presence of systemic symptoms required treatment with a full course of parenteral antibiotics for presumed sepsis.

‡ Required placement of a new catheter and/or prevented PE.

§ Required chest tube.

|| Required mechanical ventilation.

¶ Required stopping PE.

Howard MA et al. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2006 Jan;46(1):154-6.

# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: Αλλεργικές αντιδράσεις

- Σε αναδρομική μελέτη ασθενών με ΘΘΠ κατά τα έτη 1982-1999
- Κνησμός/αλλεργικό εξάνθημα στο 55%-76% των ασθενών
- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στο 4%
- Οι αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρούνταν συνήθως μετά λήψη 30-35 μονάδων πλάσματος ή 9-10 λίτρα πλάσμα

Reutter JC, Sanders K, et al. Incidence of Allergic Reactions with Fresh Frozen Plasma or Cryo-supernatant Plasma in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Clinical Apheresis* 2001 16(3):134-138.

# Αντιμετώπιση της ΘΘΠ με Πλασμαφαίρεση: παρενέργειες του κιτρικού(ACD)

- Το ACD αντιπηκτικό χρησιμοποιείται στην πλασμαφαίρεση αλλά υπάρχει και στις μονάδες πλάσματος.
- Η υποασβεστιαμία από το ACD μπορεί να εμφανιστεί με :
  - Παισθησίες
  - ναυτία & εμετό
  - Υπόταση
  - ΗΚΓ αλλαγές



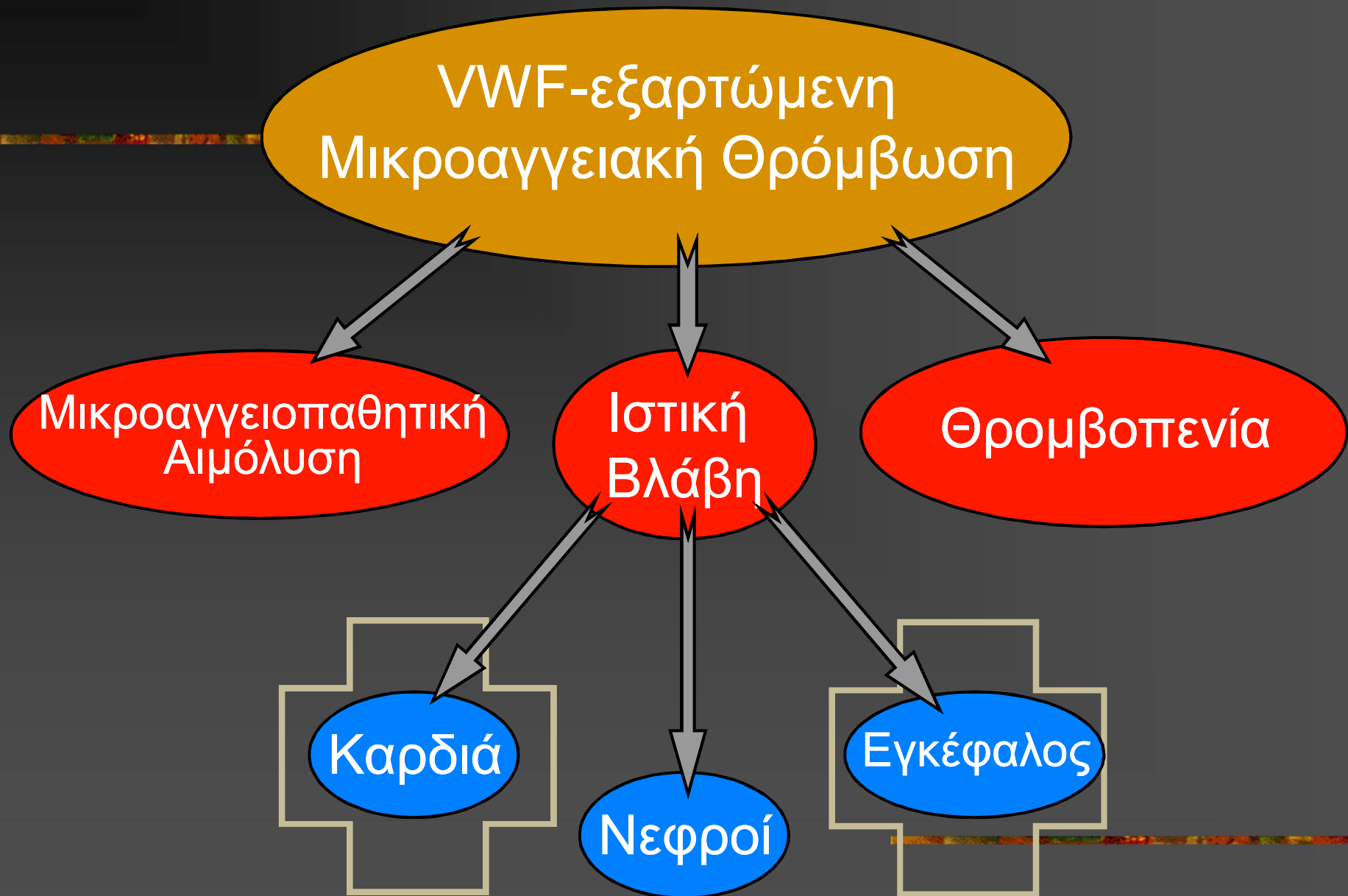
Answering T.T.P.  
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

## Στόχοι μας πλέον είναι:

- η περαιτέρω μείωση ή εξαφάνιση της θνησιμότητας της ΘΘΠ (ιδίως της πρώιμης)
- Η ελάττωση των υποτροπών της ΘΘΠ που συμβαίνουν έως και στο 40% των ασθενών
- Η βελτίωση μακροχρόνια της ποιότητας ζωής των ασθενών μας με ΘΘΠ

Σας ευχαριστώ

# Θρομβωτικά επεισόδια πριν την εκδήλωση της νόσου ?





# ΘΘΠ: Παθοφυσιολογία, συνήθειες και μη ύποπτοι

**Figure 3. Known and unknown players involved in TTP.** Among the known players involved in TTP occurrence, ADAMTS13 severe deficiency, either acquired via specific autoantibodies or inherited via *ADAMTS13* gene mutations, is the only causing factor identified so far. Other factors are well established as predisposing factors for acquired TTP (ie, female sex, black ethnicity, HLA-DRB1\*11, and obesity). Also, pathophysiological conditions increasing plasma VWF levels such as inflammation, sepsis, or pregnancy are known to potentially act as precipitating factors of acute episodes of either acquired or inherited TTP. Other still unknown players are suspected to be involved in TTP occurrence: these may be either proteins of the ADAMTS13/VWF system or cellular candidates such as platelets or endothelial cells.

