



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Trombotische trombocytopenische purpura

Tanja Netelenbos

Internist-hematoloog en transfusiespecialist

Afdeling Immunoematologie en bloedtransfusie,
LUMC



Casus I

Mw J. 73 jaar

Voorgeschiedenis: migraine, 2011 prolaps
vaginavorwand wv sacrospinale fixatie

15-11-2012 uit Portugal terug van vakantie. Avond
tevorens: hematomen armen en petechien
onderbenen; week tevorens liep ze nog hard
Geen medicatie



Via Alrijne ZKH > LUMC

diagnostiek

CKHL Algemeen hematologie

Bepaling	Uitslag	Eenheid	Ref waarde
Trombocyten	12	$\times 10^9/L$	150-400
Reti #	211.80	$\times 10^9/L$	25.00-85.00
MCV	95	fL	80-100
Hb	4.8	mmol/L	7.5-10.0
16% schistocyten			

15-11-2012

CKCL: Klinische Chemie

Bepaling	Uitslag	Eenheid	Ref waarde
Haptoglobine	<0.1	g/L	0.3-2.0
Glucose	7.9	mmol/L	3.1-6.4
LDH	1132	U/L	0-247
ALAT [GPT]	25	U/L	0-34
ASAT [GOT]	47	U/L	0-31
Gamma GT	20	U/L	0-38
Albumine	41	g/L	34-48
Bilirubine Geconj.	8	$\mu\text{mol/L}$	0-5
Bilirubine Totaal	28	$\mu\text{mol/L}$	0-17
Kreatinine	58	$\mu\text{mol/L}$	49-90

Directe antiglobuline test: negatief

Conclusie, beleid en verdere diagnostiek:

- Trombotische microangiopathie
- Mogelijk TTP
- Start plasmaferese 50 ml/kg tegen FFP
- Tijdens de eerste procedure wegraking en hypotensief 1 dag naar de IC, geduid als neurologische symptomen; CT hersenen niet afwijkend

Casus I beloop

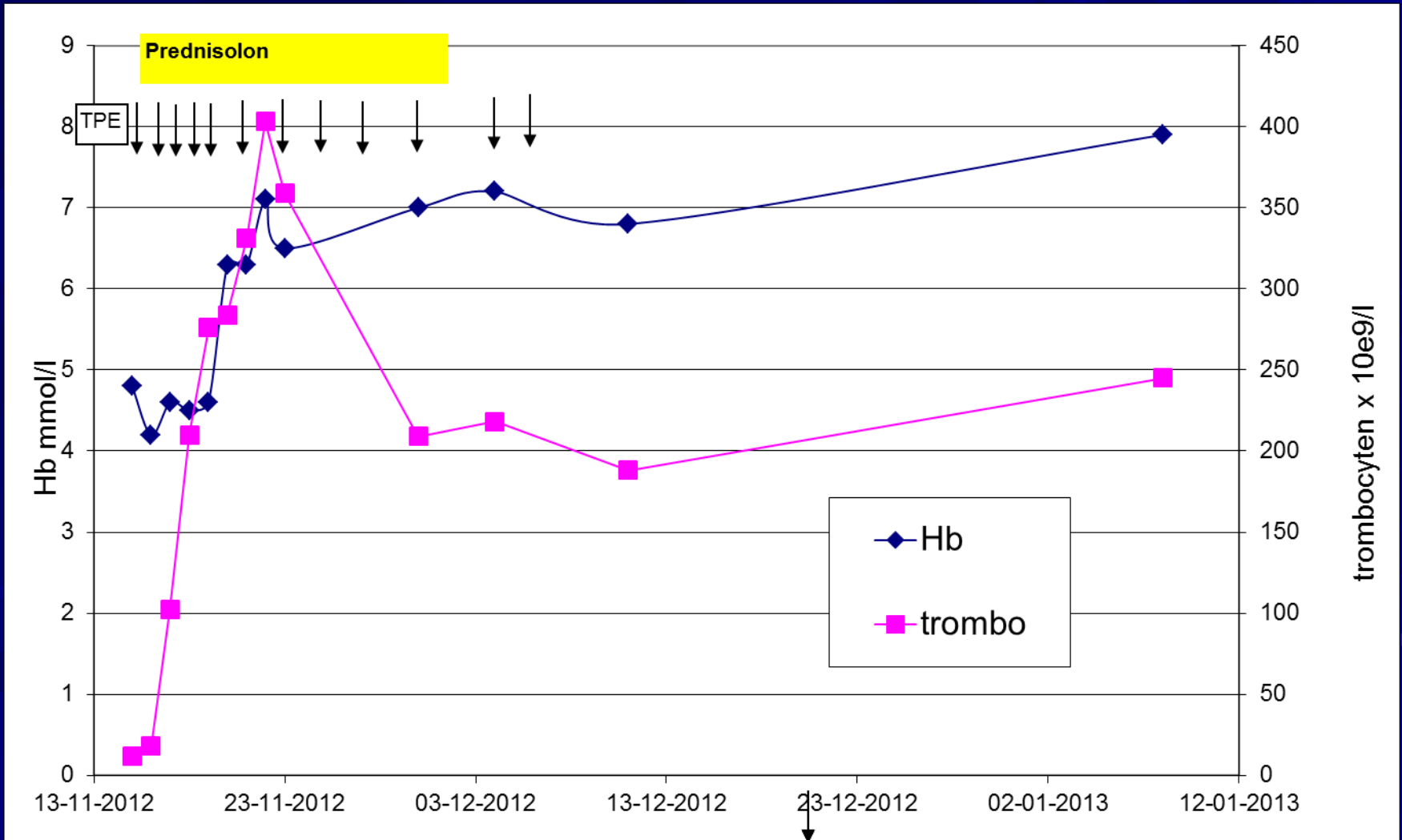
- ❑ ADAMTS-13: 7%
- ❑ Prednisolon toegevoegd 1,5 mg/kg
- ❑ LATER: Autoantistoffen tegen ADAMTS13
zwak positief

Conclusie en beleid

- TTP
- Door met dagelijks plasmaferese met plasma



Behandeling casus I



Beloop casus I

- Totaal 12x plasmafereses = 133 FFP
- Poliklinisch volledig herstel

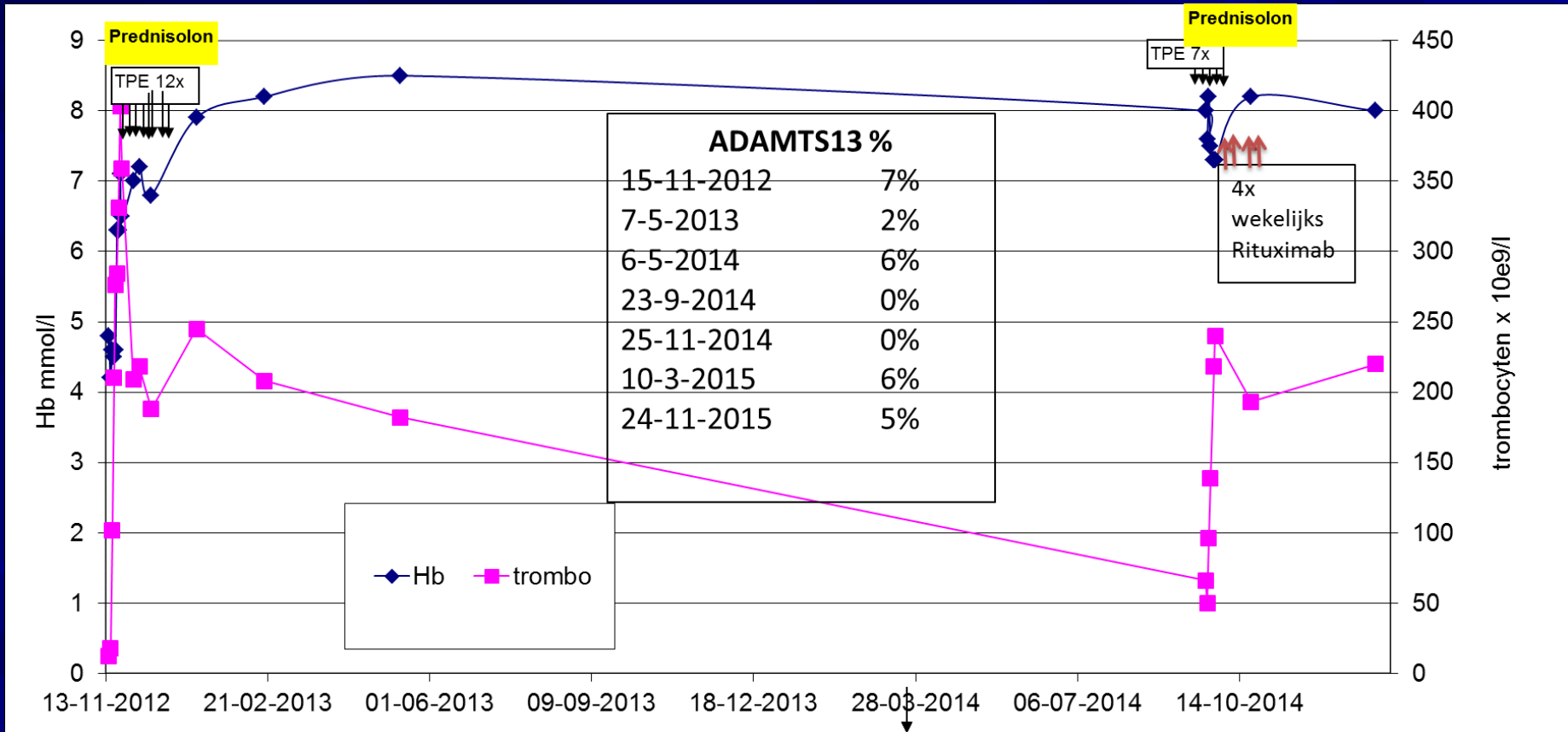
■ Poli 23-9-2014:

23-09-2014

Hb: 8.0 mmol/L; MCV: 94 fL; Reti #: 74.20 x10⁹/L; Leukocyten: 5.93 x10⁹/L; Neutrofielen #: 3.60 x10⁹/L; Lymfocyten #: 1.50 x10⁹/L; Trombocyten: 65 x10⁹/L; ADAMTS13 activiteit: 0 %; 5% schistocyten

Kreatinine: 56 µmol/L; eGFR (ml/min/1,73m²): >60 ml/min/1,73m²; Bilirubine Totaal: 13 µmol/L; Totaal Eiwit: 80 g/L; Alkalische Fosfatase: 86 U/L; Gamma GT: 20 U/L; ALAT [GPT]: 21 U/L; LDH: 364 U/L; Glucose (serum): 6.0 mmol/L; Haptoglobine: <0.1 g/L;

Recidief TTP



Casus 2

- Mw B. 40 jaar

Voorgeschiedenis

- 2000 B-cel ALL waarvoor autologe SCT (VUMC)
- 2008 Factor V Leiden mutatie.
- 2010 Nefrotisch syndroom op basis van membraneuze glomerulonefritis (MGN)

- 07-01-2015 AMC: cervixcarcinoom waarvoor abdominale uterusextirpatie na irradicale conisatie. Op proef gestart met Tibolon. Na enkele weken gestopt vanwege algehele malaise, dyspneu d'effort en pijn op de borst.

Presentatie en Beloop

- 5/2/2015 CEH in WFG ivm neurologisch beeld met afasie, milde centrale facialis asymmetrie. Aantal dagen steken op de borst, dyspneu en doof gevoel in hand/gelaat;
- CT-cerebrum geen afwijkingen: hypothese herseninfarct: waarop Alteplase gegeven
- daarna lab bekend (Hb 3.0, Trombo 8, kreat normaal, LDH 856, bili 41, hopto <0.1, Coombs negatief, wel veel schistocyten. Normale diff.
- Latere CT-hersenen subarachnoïdale bloeding en mogelijk sinustrombose.
- Na afname materiaal voor diagnostiek FFP, erythrocyten en trombocyten gegeven (!).
- Werkdiagnose TTP, gezien geen plek AMC/VUMC overplaatsing naar LUMC voor plasmaferese

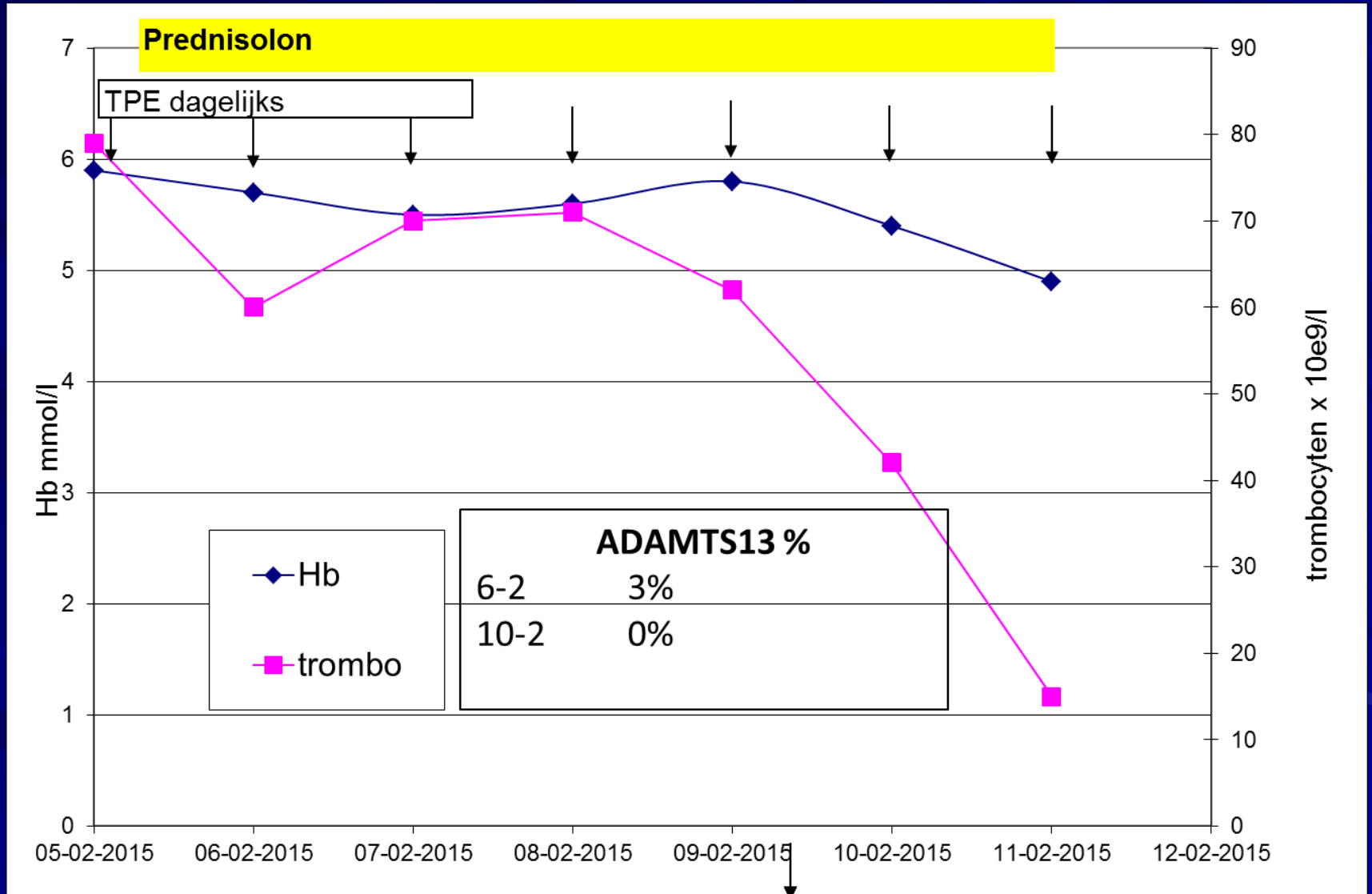
Beloop casus 2

- 6/2 ADAMTS13: 3%
- conclusie primaire TTP, start prednison en continueer plasmaferese
- 8/2 Klinische verbetering (neurologie), echter achterblijven hematologisch herstel

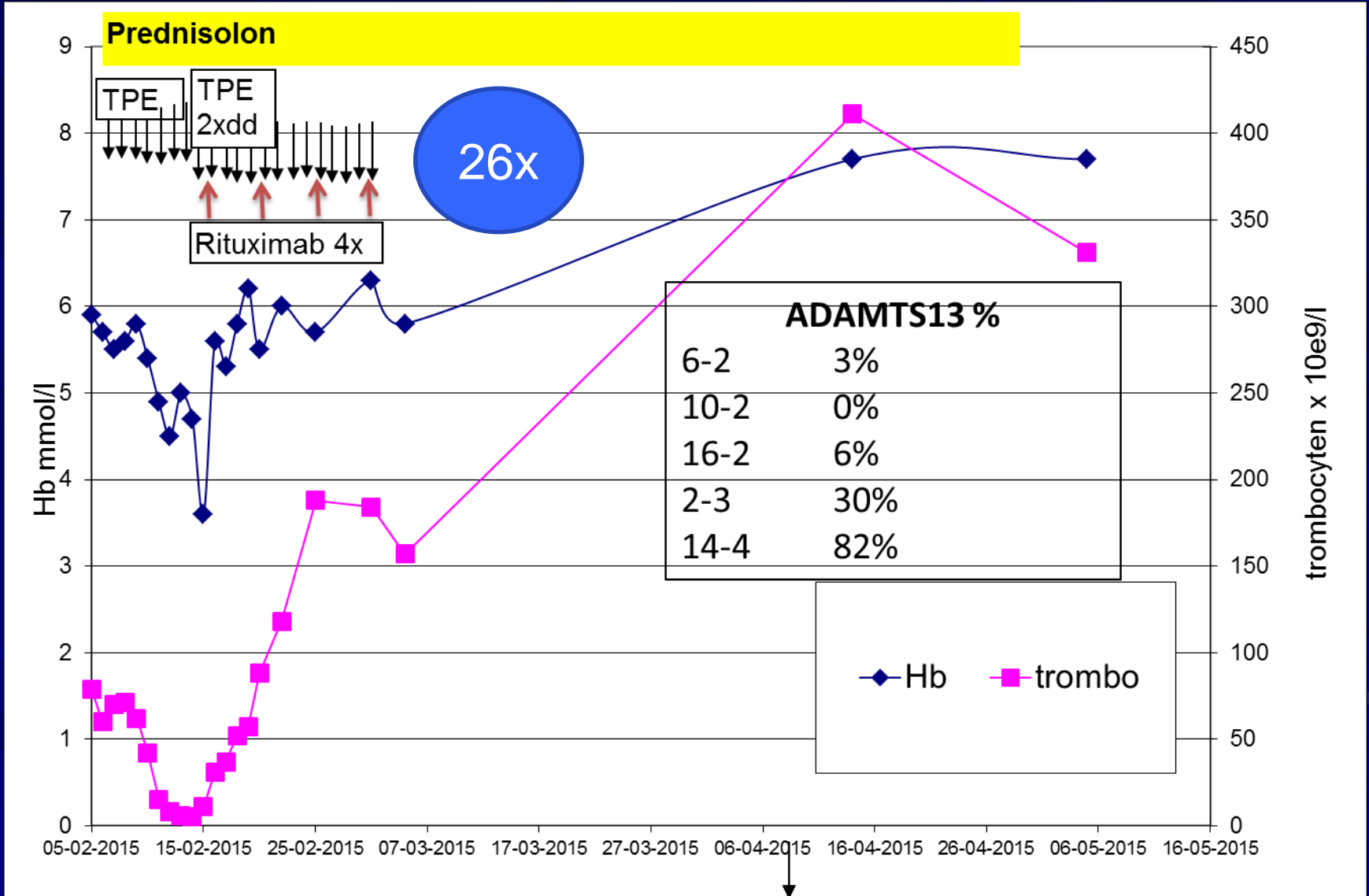
Beloop casus 2

- 9/2 Verdere achteruitgang hematologie, intensivering plasmaferese naar 1,5x plasmavolume
- MRI-hersenen: Een tweetal kleine focale infarcten cerebellair rechts. Klein focaal infarct links frontaal corticaal. Geen aanwijzingen voor sinus trombose.
- 11/2 Refractaire TTP, start Rituximab; Sterk positieve ADAMTS 13 antistoffen
- 12/2 Gezien verdere achteruitgang hematologie intensivering plasmaferese naar 2 dd ipv 1 dd

Refractaire TTP



refractaire TTP

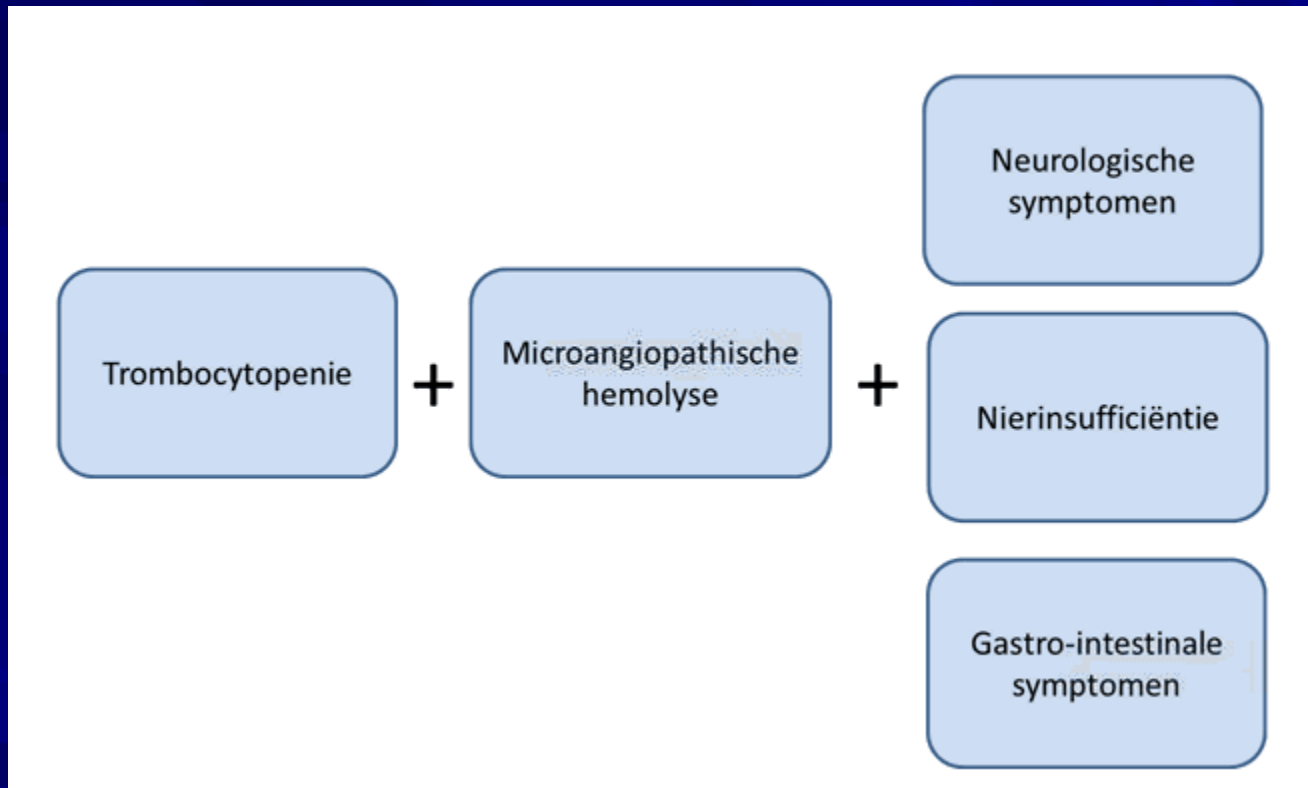


TTP

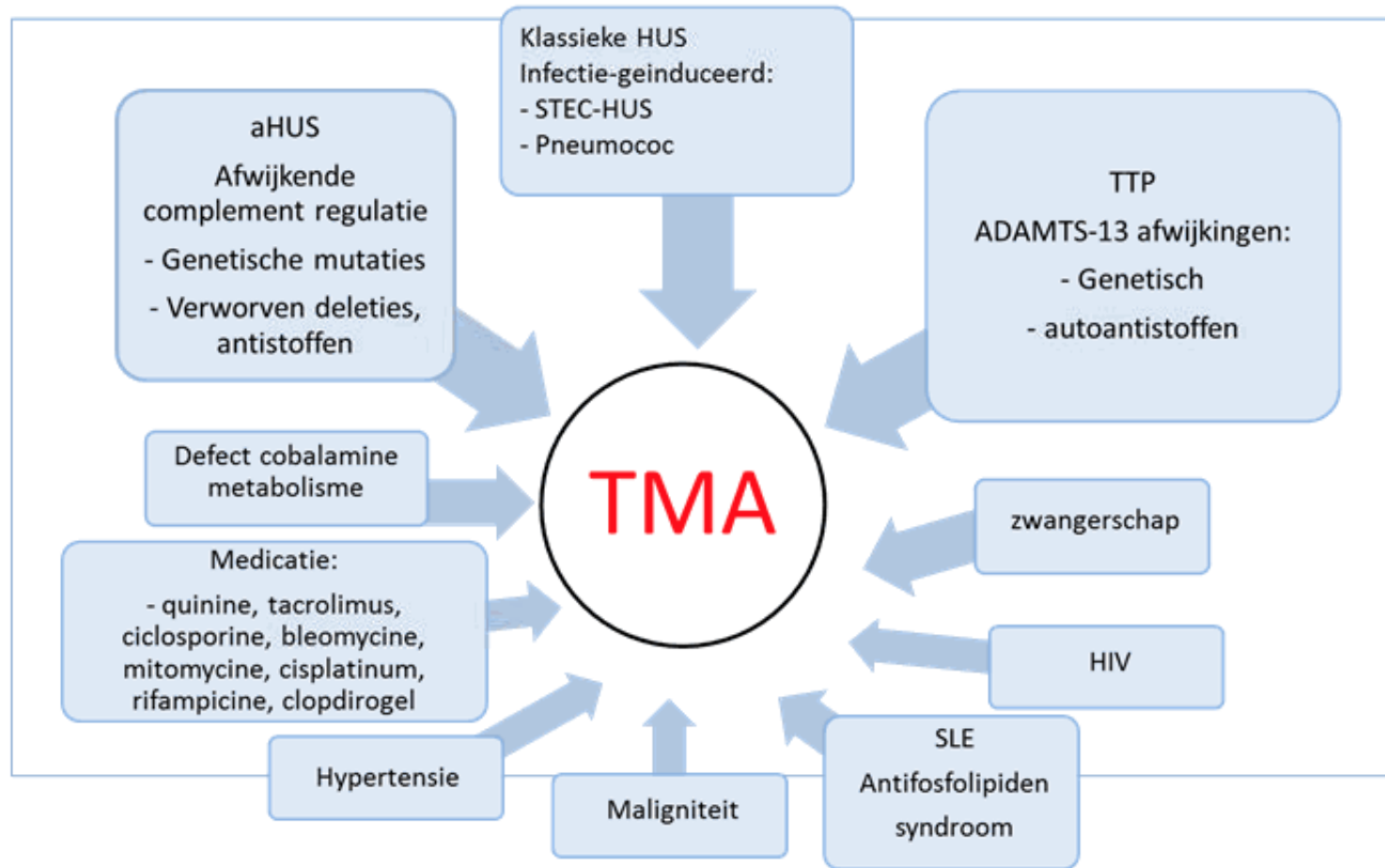
trombotische trombocytopenische purpura

- Is acuut en levensbedreigend
- Klinische diagnose met: een microangiopathische hemolytische anemie, fragmentocyten en trombopenie ten gevolge van microvasculaire tromboses (en bij uitsluiting van andere oorzaken)
- ADAMTS13 < 5 -10% (normaal 50-150%)

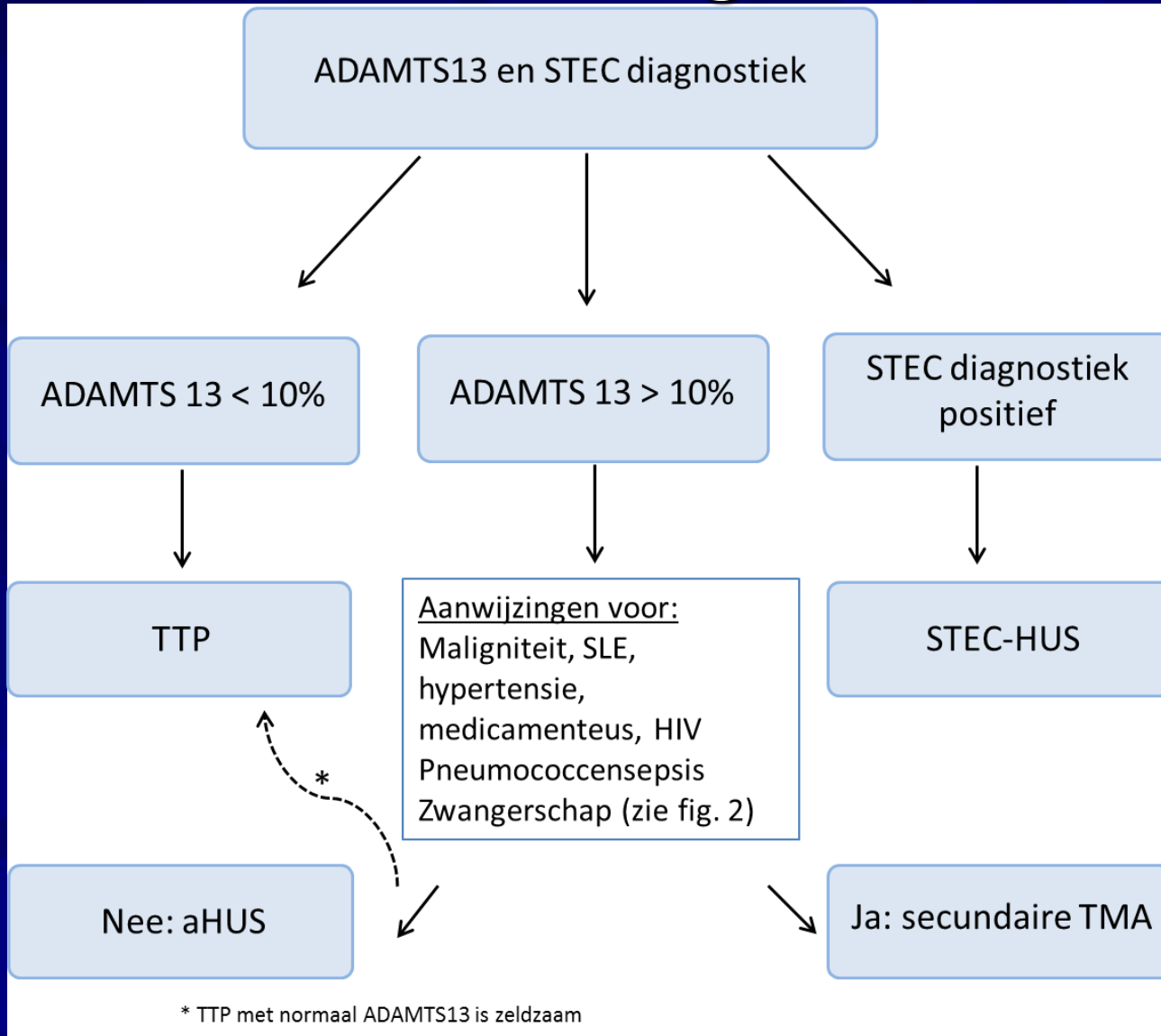
Denk aan een trombotische microangiopathie (TMA) bij



Oorzaken TMA



TMA en diagnostiek



TTP

■ Congenitaal:

- 100 patiënten wereldwijd.
 - Presentatie in neonatale periode
 - Presentatie in kindertijd
 - Presentatie tijdens zwangerschap
 - Late onset presentatie

■ Verworven: immuungemedieerd

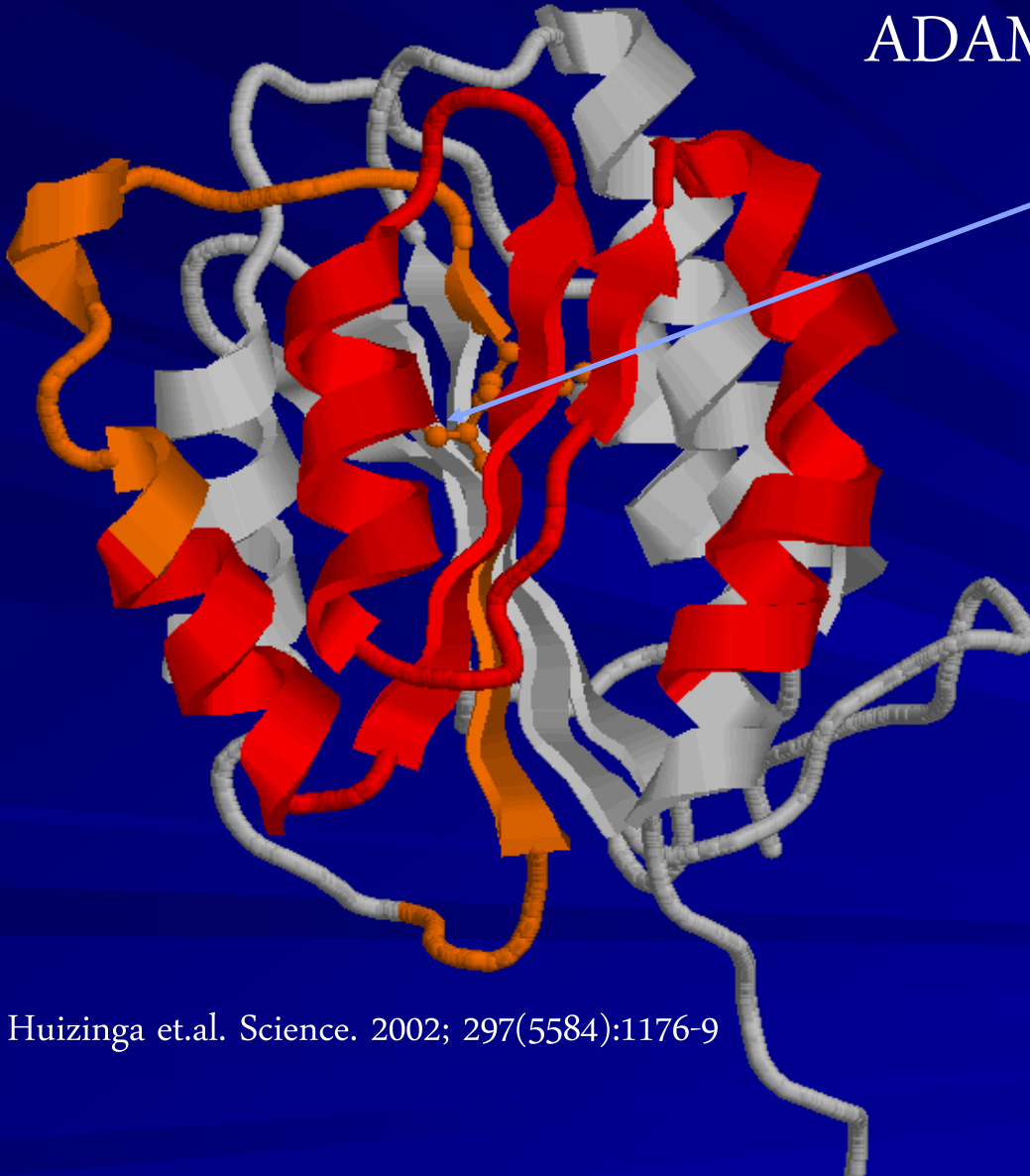
- incidentie: 3.7-6 per 10e6/ jaar
- 40-50 jaar, M:V = 2:8
- luxatie: zwangerschap, medicatie, infectie

TTP symptomen

- ❑ Centraal zenuwstelsel meestal aangedaan (70%)
- ❑ koorts (50%).
- ❑ meestal normale nierfunctie of slechts milde nierinsufficiëntie (creatinine < 170 $\mu\text{mol/L}$).
- ❑ 10% van de eerste aanvallen van TTP worden gezien tijdens zwangerschap.

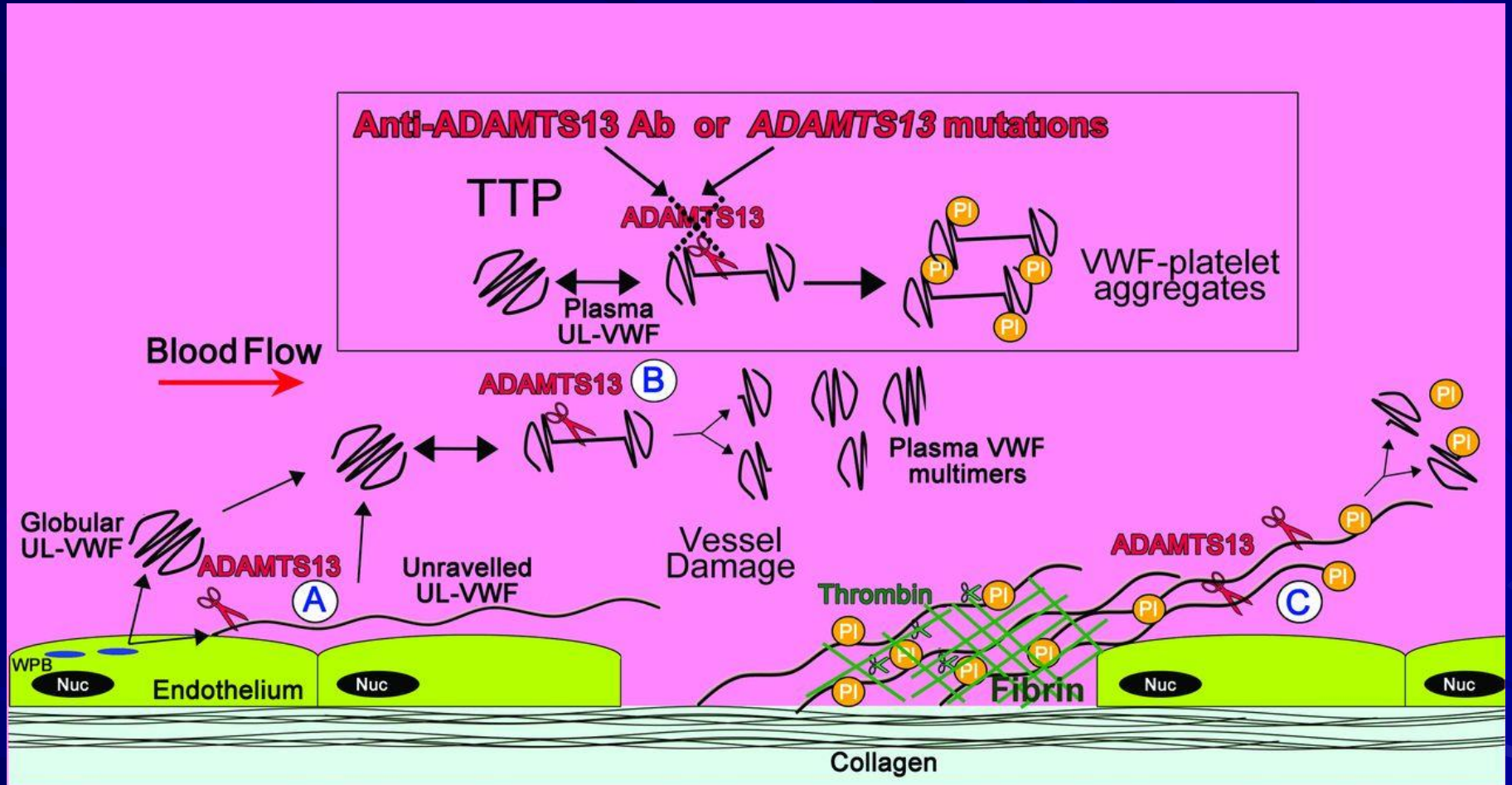
vWF A2 with the cleavage site

ADAMTS-13 cleavage site



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

High shear stress unfolds



Antistoffen tegen ADAMTS13

- In 90% aantoonbaar bij ADAMTS13 $< 5\%$
- Vaak lage spiegels
- Niet meer detecteerbaar na weken/maanden (tenzij refractair)
 - Daarom plasmaferese zo succesvol
- Hypothese: uitgelokt door externe factor: molecular mimicry

Therapie



Spectra Optia® Apheresis System

■ Plasmaferese

- (evt start met plasmainfusie)
- FFP 50 ml/kg/d x 7 in 7 – 9 dagen (1e 3 dagen aansluitend), daarna afbouwen, totaal 3 weken

embocytenconcentraat alleen bij levensbedreigende
(WHO gr III/IV).

Begin therapie : niet wachten op de uitslagen!!

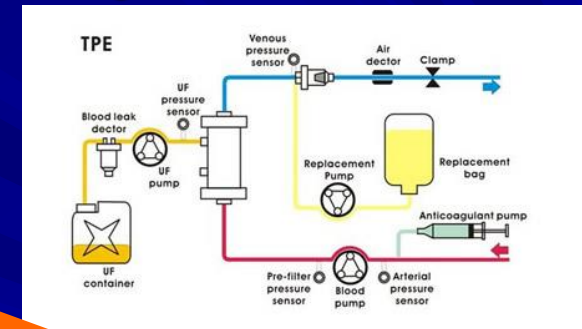
■ Intensivevenotherapie 2 wkn

- Prednisolon
- (Rituximab)

■ Als refractair

- Intensiveren plasmaferese
- Rituximab 4x wekelijks
- Splenectomie, Vincristine, IVIG

– <http://www.hematologienederland.nl/>

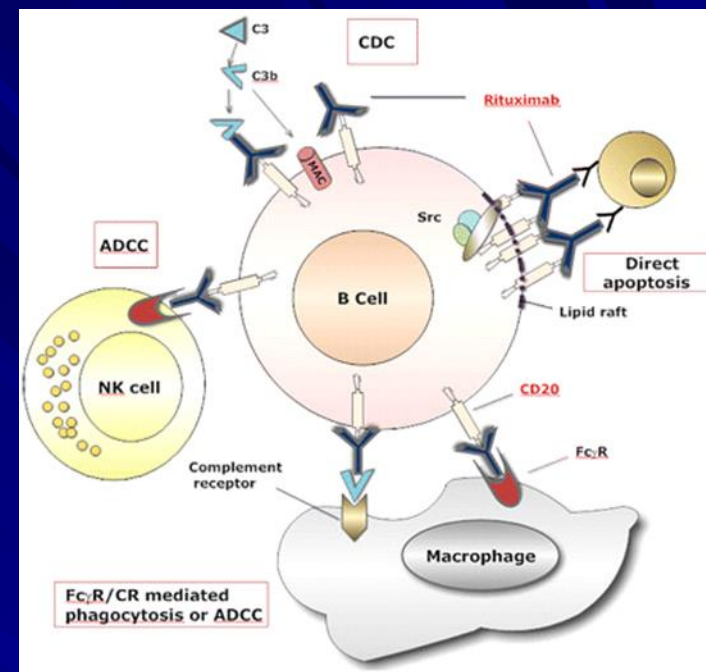


Rituximab = anti-CD20

- Upfront: 1 (retrospectief) gecontroleerde studie, Scully et al. 2011)
 - Upfront behandeling in acute TTP met Rituximab, PEX en corticosteroiden: remissie > 90%
 - Mogelijk minder recidieven later

- Rituximab bij refractaire TTP: >80% verbetering trombocytengetal en snellere respons, mogelijk minder recidieven

- Rituximab in asymptomatische patiënten met ADAMTS13 deficientie: mogelijk minder recidieven, follow up nog niet lang genoeg.
 - 1 cyclus Rituximab soms niet voldoende om ADAMTS13 activiteit te herstellen



The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Nederlandse richtlijn: plaats Rituximab

- **Evaluatie 1e cyclus op dag 7:**
 - **no response/progressive disease:** Rituximab: 375 mg/m²/IV, 1x/week, 4x (na plasmaferese)
- **Evaluatie 2e cyclus op dag 14:**
 - **partial response:** Rituximab: 375 mg/m²/IV, 1x/week, 4x

Follow up

- Vervolgen ADAMTS13 na 3 en 6 maanden
- Recidiefkans 41% tot 7,5 jaar



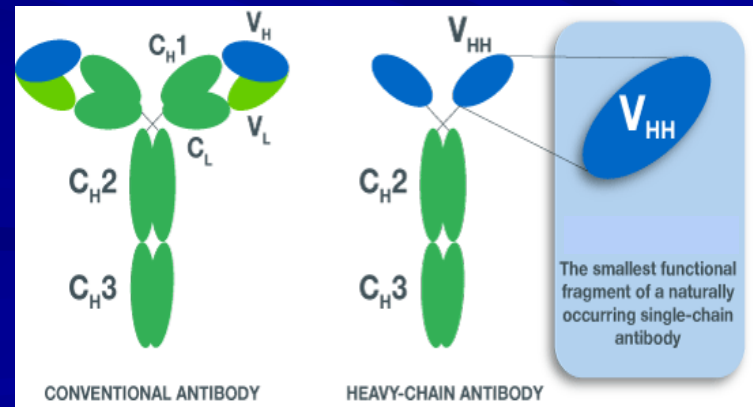
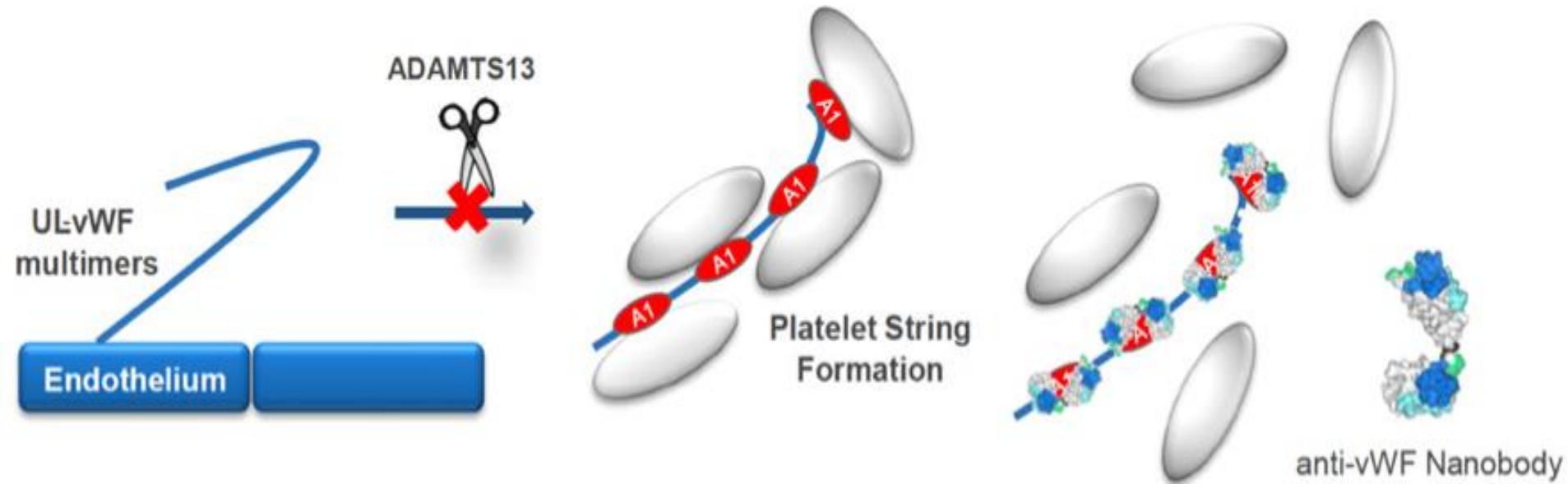
Andere strategieën

- Recombinant ADAMTS13
 - Werkt in muizen modellen
- ADAMTS13 variant
 - Zowel resistent tegen remmende effecten pathogene antilichamen als in staat om VWF effectief te knippen.
- Anti-VWF therapie

Anti-VWF therapie

- an aptamer (termed ARC1779)
- a humanized mAb (termed GBR600)
- a bivalent nanobody (termed ALX-0681)

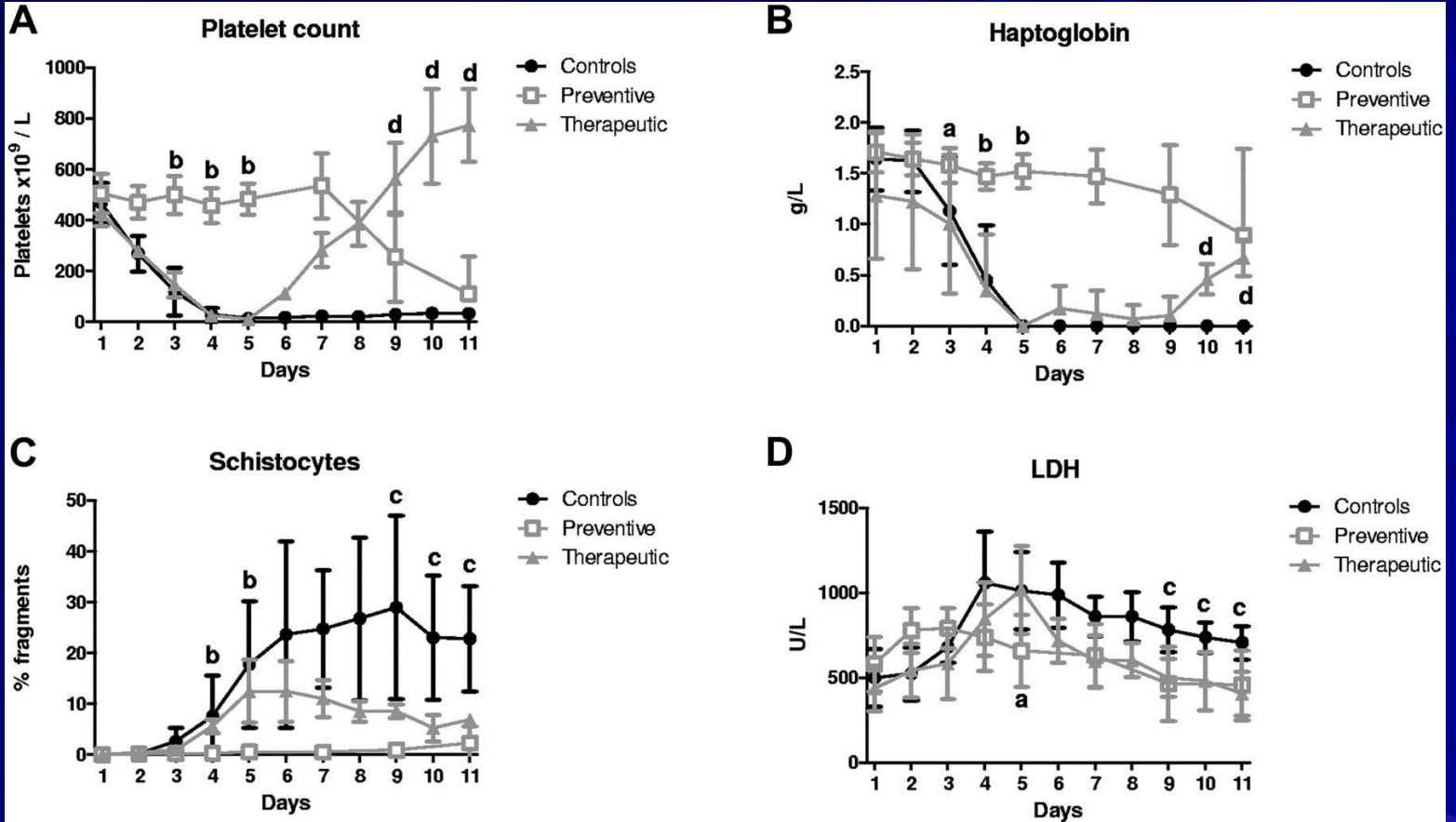
anti VWF nanobody in TTP



Preventive and therapeutic effect of ALX-0681 on the markers of thrombocytopenia and schistocytic hemolytic anemia.

blood

JOURNAL OF
THE AMERICAN
SOCIETY OF
HEMATOLOGY



Callewaert F et al. Blood 2012;120:3603-3610

Titan phase II study

110 patienten;

Inclusie: primaire TTP plasma exchange indicated

Exclusie : active bleeding (DIS etc)

Randomisatie: 10 mg sc anti-active vWF nanobody
versus placebo

Primary outcome: time to recovery na 48 uur
behandeling

Holz JB Transf. Apher.Sci 2012; 46

Titan phase III study volgt gebaseerd op
postieve resultaten phase II studie

Dus: toekomstige therapieën

- Preemptief Rituximab
- Recombinant ADAMTS13 (die niet gevoelig is voor auto-a.s.)
- Anti-VWF nanobody

