



# TMA Olgularına Tanısal Yaklaşım ve Yenilikçi Tedaviler:2019

Eren GÜNDÜZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

14.Ulusal Aferez Kongresi  
23 Kasım 2019  
İstanbul

## Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ≠ Trombotik mikroanjiyopati (TMA)



- ☐ İnvasküler eritrosit yıkımından kaynaklanan immün olmayan hemoliz olarak tanımlanır.
- ☐ Sıklıkla mikrovasküler yapıdaki anormallikler sorumludur.
- ☐ Damar içi cihazlara bağlı ortaya çıkabilir.
- ☐ (-) direkt Coombs testi, yüksek LDH, artmış indirekt bilirubin ve düşük haptoglobin ile karakterizedir.

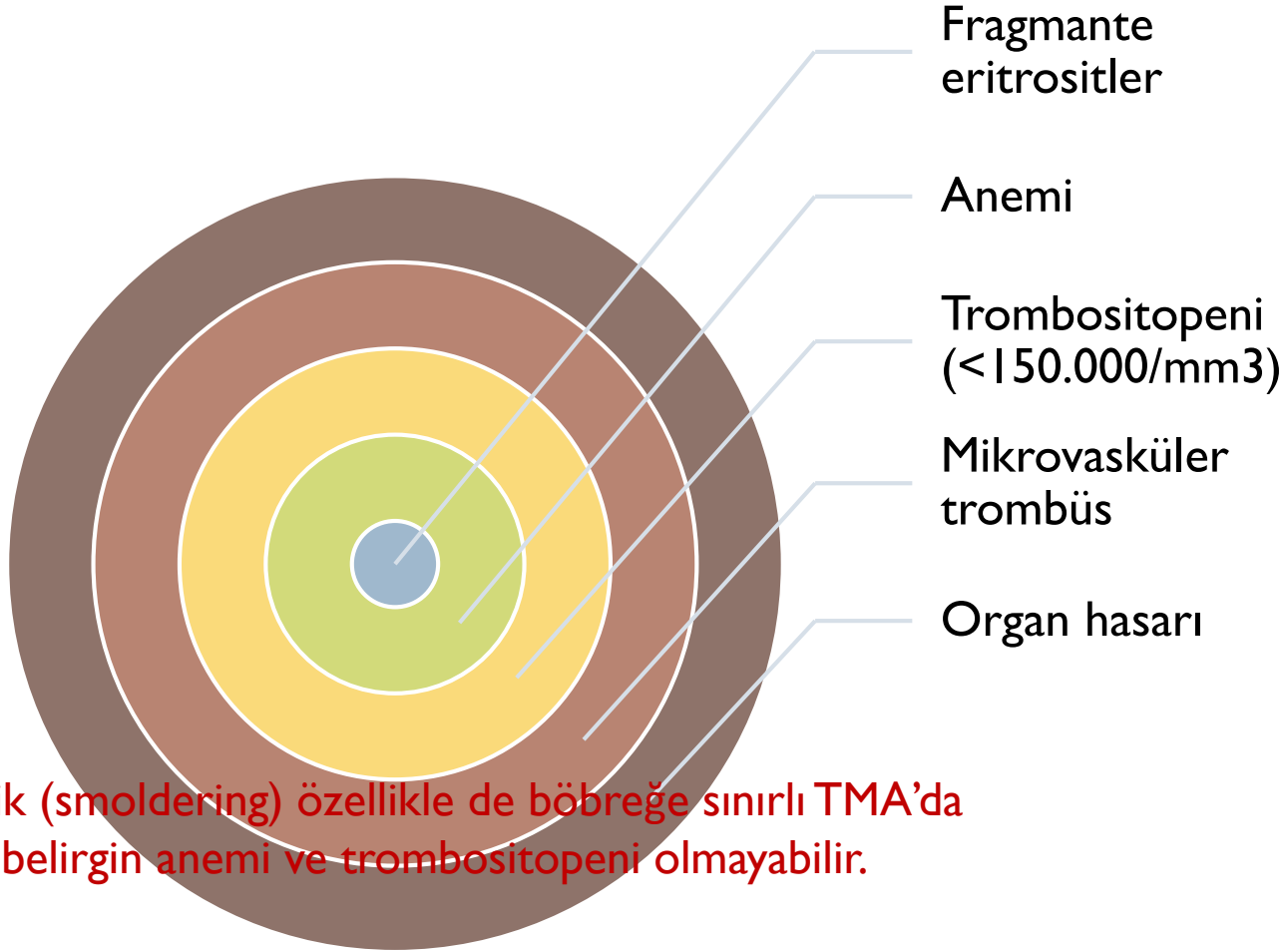


- ☐ Tüm MAHA'ların nedeni TMA değildir ancak TMA'ların hemen tümü MAHA ve trombositopeniye neden olur.
- ☐ Mikrovasküler tromboza neden olan arteriyol ve kapiller damar duvarı anormallikleri olarak tanımlanır.
- ☐ Doku biyopsisi ile konan patolojik bir tanıdır.



# TMA

---



Kronik (smoldering) özellikle de böbreğe sınırlı TMA'da belirgin anemi ve trombositopeni olmayabilir.

# Primer TMA sendromları

---

---

**Kalıtsal/Edinsel TTP**

---

**Shiga toksin ilişkili HÜS** (tipik, diyare ilişkili HÜS)

---

**İlaca bağlı TMA**

---

**Kalıtsal/Edinsel kompleman ilişkili TMA**  
(atipik HÜS)

---

**Metabolizma ilişkili TMA** (vitamin B12  
metabolizmasını etkileyen mutasyonlar)

---

**Koagülasyon ilişkili TMA** (DGKE, trombomodulin,  
plazminojen mutasyonları)

TMA patofizyolojisine  
yönelik acil tedavi  
gerektirir.

# Sekonder TMA (MAHA ve trombositopeni ile prezente olan diğer sistemik hastalıklar)

---

---

**Gebelik** (preeklampsi, HELLP sendromu)

---

**Malign HT**

---

**Enfeksiyonlar**

---

**Maligniteler**

---

**Otoimmün hastalıklar** (SLE, skleroderma, AFAS)

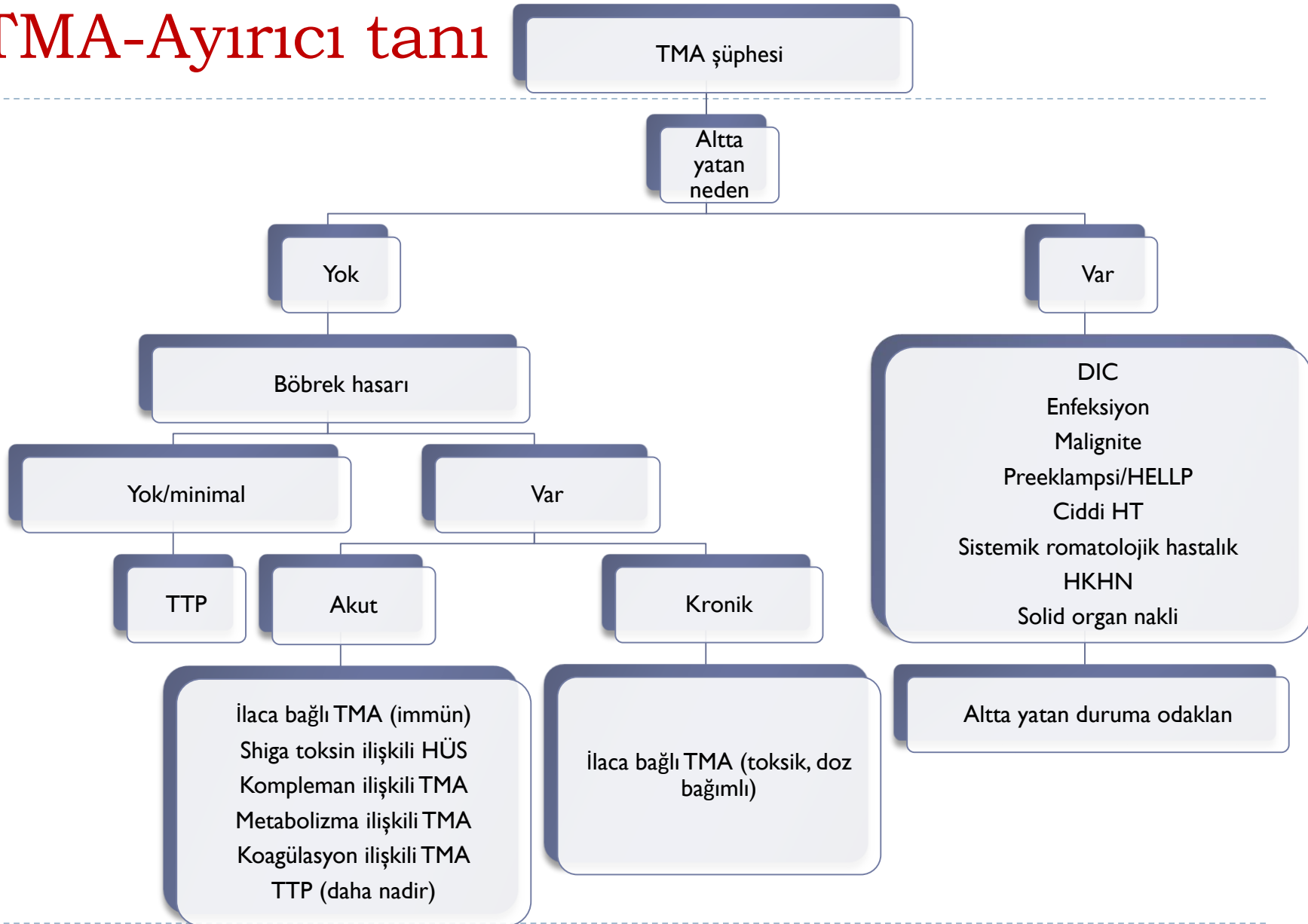
---

**Kök hücre ya da solid organ nakli**

---

TMA için spesifik tedaviden ziyade altta yatan sistemik hastalığa yönelik tedavi gerektirir.

# TMA-Ayırıcı tanı



# TMA-Epidemiyoloji

---

- 1) Trombotik trombositopenik purpura
- 2) Atipik hemolitik üremik sendrom
- 3) Nakil ilişkili trombotik mikroanjiyopati

**Fig. 1.** Distribution of thrombotic microangiopathies (TMA) syndromes in patients recruited in 2014 to the Johns Hopkins Thrombotic Microangiopathies Registry. aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; STEC-HUS, Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

# Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

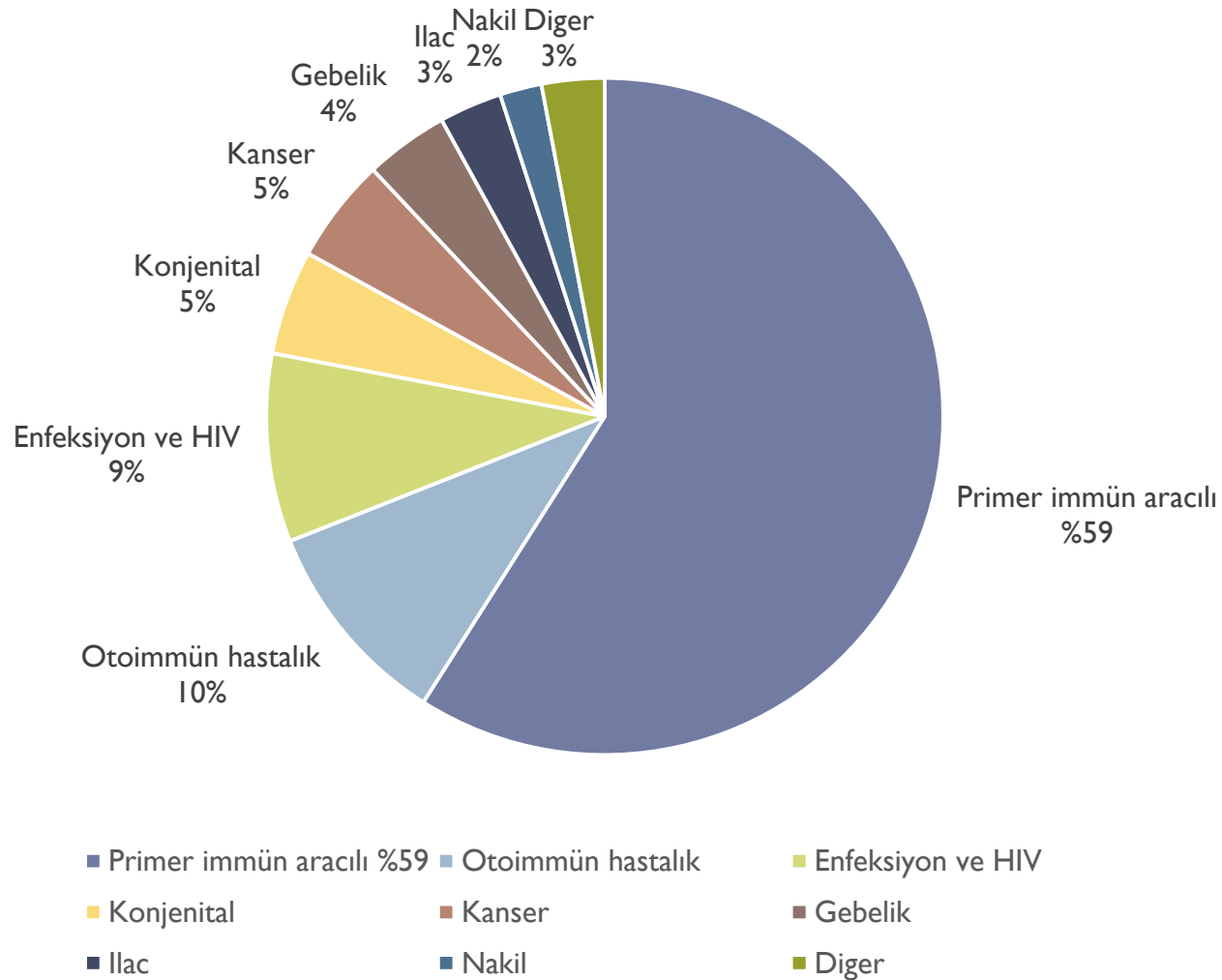


# TTP

---

- ▶ Ciddi ADAMTS13 eksikliği (aktivite <%10)
- ▶ Diğer primer TMA'lardan farklı olarak
  - ▶ Böbrekte görülen mikro trombüslere rağmen böbrek fonksiyonlarındaki anormallik minimal
  - ▶ Trombositopeni daha ciddi
  - ▶ Organ hasarına bağlı daha fazla sistemik bulgu mevcut
- ▶ Akciğerler tipik olarak iskemik hasardan korunur.

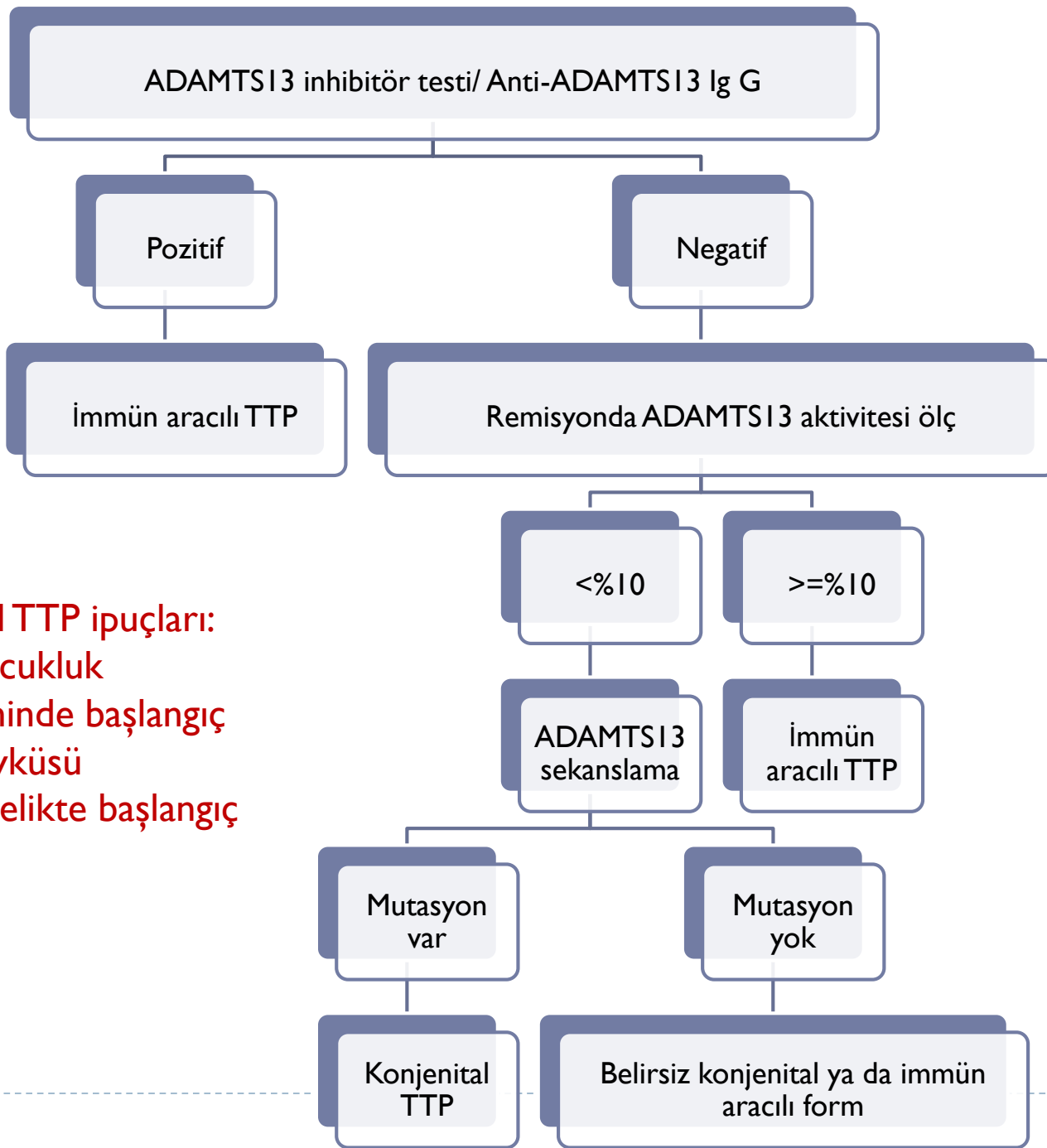
# TTP-Predispozan durumlar



# Konjenital TTP (Upshaw-Schulman sendromu)

---

- ▶ TTP olgularının  $\leq 5\%$ 'i
- ▶ Klasik TTP semptomları + Düşük ADAMTS13 düzeyi + İnhibitör yokluğu
- ▶ O.D.
- ▶  $>75\%$  mutasyon (+)
- ▶ Erişkin yaşta ortaya çıkabilir.
- ▶ Ateşli hastalık, enfeksiyon, aşı, alkol ve gebelik ile tetiklenebilir.



### Konjenital TTP ipuçları:

- YD/çocukluk döneminde başlangıç
- Aile öyküsü
- İlk gebelikte başlangıç

# Kazanılmış TTP

---

- ▶ ADAMTS13 inhibitörü %70-80 (+)
  - ▶ En sık IgG4 tipi
  - ▶ ADAMTS13'ün proteolitik etkisini inhibe eder ve klirensini arttırır.
- ▶ Mortalite PEX öncesi %95-100, PEX sonrası <%20

# Kazanılmış TTP-Hematolojik bulgular

---

- ▶ Spontan trombosit agregasyonu ve hasarlı endotelial yüzeylerde birikim → Trombositopeni
- ▶ Sürekli trombosit aktivasyonu → Trombosit fonksiyon bozukluğu
- ▶ İntravasküler hemoliz
- ▶ Direkt Coombs testi (-)
- ▶ Her büyük büyütmede en az 1 fragmente eritrosit
- ▶ Koagülasyon normal
- ▶ Fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer artışı yok ya da düşük titrede

# Kazanılmış TTP-Tanı

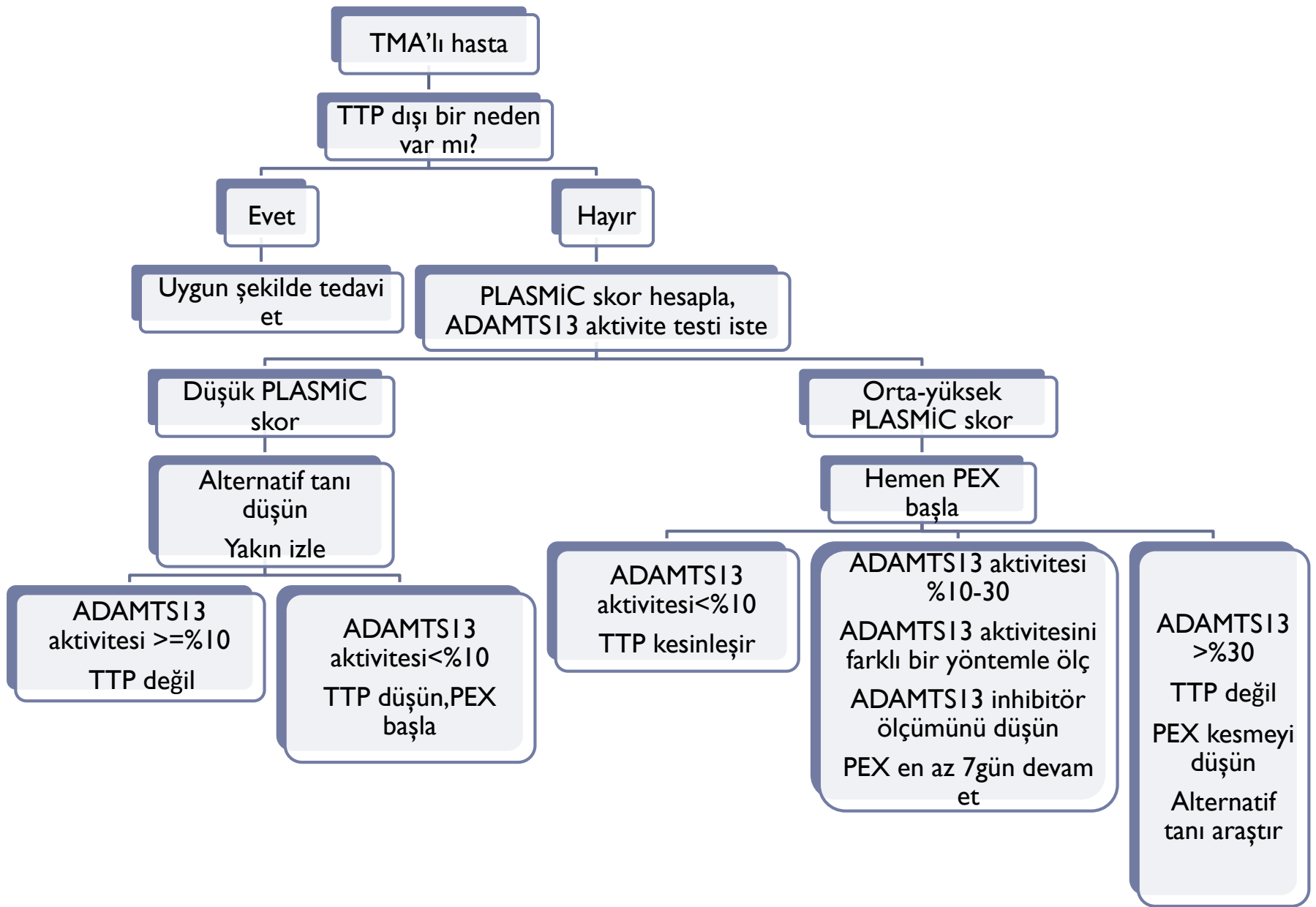
---

- ▶ CBC, PY
- ▶ Retikülosit
- ▶ Serum kimyası ve kreatinin
- ▶ LDH, bilirubin
- ▶ Haptoglobin
- ▶ PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer
- ▶ DAT
- ▶ ADAMTS13 aktivitesi ve inhibitör testi
- ▶ Proteinüri açısından TİT
- ▶ Kardiyak tutulum açısından TnT, EKG, EKO
- ▶ Otoimmün hastalığı dışlamak için ANA, RF, LAK, ACA
- ▶ Kalıtsal TTP şüphesi varlığında ADAMTS13 gen mutasyon testi
- ▶ Nörolojik anormallik varlığında beyin MR
- ▶ Enfeksiyon bulgusu varlığında kan kültürleri, viral seroloji
- ▶ Diyare varlığında gayta kültürü ve Shiga toksin testi
- ▶ Malignite şüphesi varlığında toraks, abdomen, pelvis BT +/- tümör belirteçleri

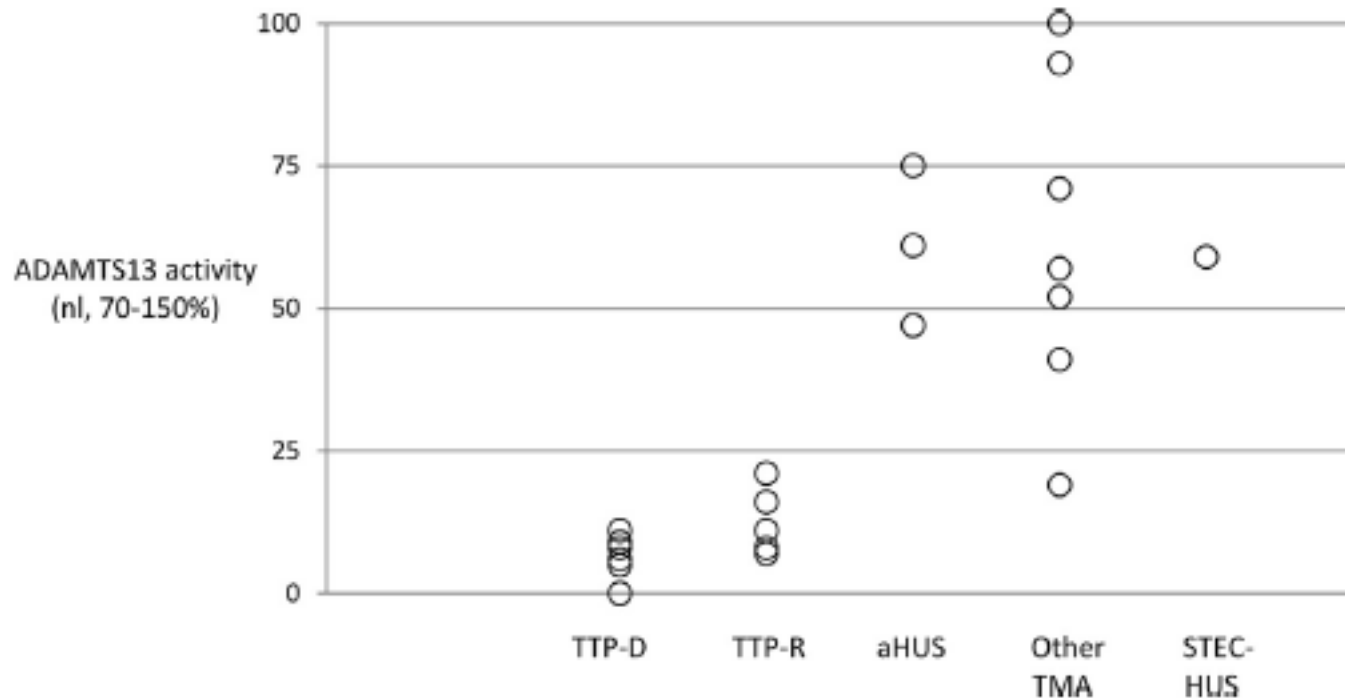
# TTP-Klinik tahmin skorları

	PLASMIC	French	Bentley
Trombosit sayısı	$<30 \times 10^9/L$ : 1 puan	$\leq 30 \times 10^9/L$ : 1 puan	$>35 \times 10^9/L$ : -30 puan
Kreatinin	$<2 \text{ mg/dl}$ : 1 puan	$<2.26 \text{ mg/dl}$ : 1 puan	$>2 \text{ mg/dl}$ : -11.5 puan
Retikülosit	$>\%2.5$ : 1 puan	-	$>\%3$ : +21 puan
Haptoglobin	Saptanamaz: 1 puan	-	-
İndirekt bilirubin	$>2 \text{ mg/dl}$ : 1 puan	$>2 \text{ mg/dl}$ : 1 puan	$>2 \text{ mg/dl}$ : +20.5 puan
Aktif kanser	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orta-yüksek → Acil PEX başlanmalı</li> <li>Düşük → PEX ertelenmeli, alternatif tanılar araştırılmalı</li> </ul>		
Nakil			
MCV	$<90 \text{ fl}$ : 1 puan	-	-
INR	$<1.5$ : 1 puan	-	-
ANA	-	Pozitif: 1 puan	-
D-dimer	-	-	$>4 \text{ mcg/ml}$ : -10 puan
Düşük risk	0-4	0	$<20$
Orta risk	5	1	20-30
Yüksek risk	6-7	2-3	$>30$





# ADAMTS13 aktivitesi



**Fig. 2.** A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) activity in patients recruited in 2014 to the Johns Hopkins Thrombotic Microangiopathy Registry. aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; STEC-HUS, Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathies; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP-D, patients with first episode of TTP; TTP-R, prevalent TTP patients with relapsed disease.

# ADAMTS13 aktivitesi

<%10	%10-60	>%60
TTP tanısı ile PEX ve İST'nin uygunluğunu destekler.	Sepsis, malignite, multipl transfüzyon, üremi, inflamatuvar durumlar, post-op, gebelik vb durumlarda saptanabilir.	Çok nadir istisnalar haricinde TTP dışındaki nedenleri düşündürür.
TTP için %100 sensitif ya da spesifik değildir.		
Sepsis, sistemik kanser vb durumlarda bildirilmiştir.		

Sonuç olarak, <%10 aktivite TTP klinik tanısını destekler, diğer nedenlerin saptanmadığı MAHA ve trombositopenili hastalarda tanıyı kesinleştirir ancak >=%10 aktivite TTP olasılığını ortadan kaldırmaz.

# Anti-ADAMTS13 antikor ölçümü

---

## ▶ Nötralizan antikorlar:

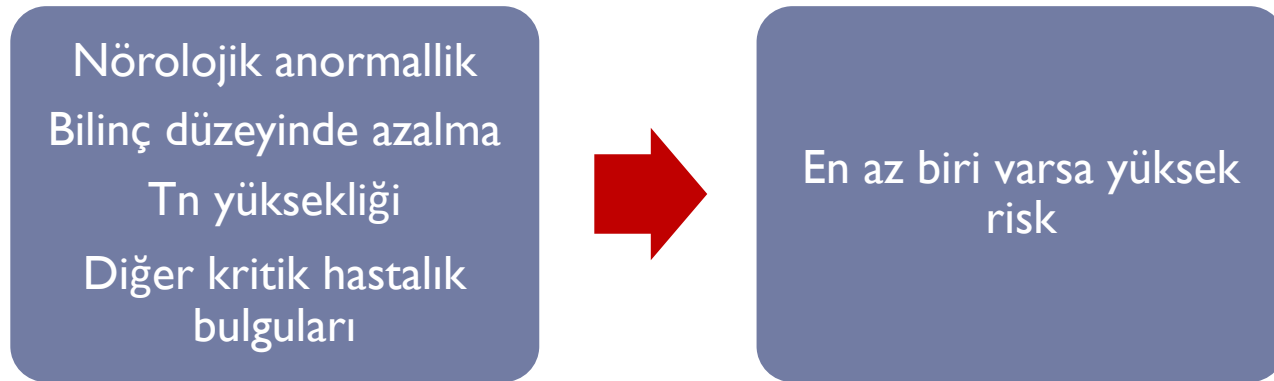
- ▶ Fonksiyonel inhibitör ölçüm yöntemi ile saptanır.
- ▶ Prensibi Bethesda tipi karışım çalışmalarına benzer.
- ▶ Minimum pozitiflik 0.4-0.5 BU/ml
- ▶ Yüksek titreli inhibitör  $\geq 2$

## ▶ Non-nötralizan antikorlar:

- ▶ Proteolitik aktiviteyi önlemek yerine plazmadan ADAMTS13 klirensine neden olur.
- ▶ ELİSA ya da western blotting ile ölçülür.
- ▶ Spesifik değildir.

# Kazanılmış TTP-Risk sınıflaması

---



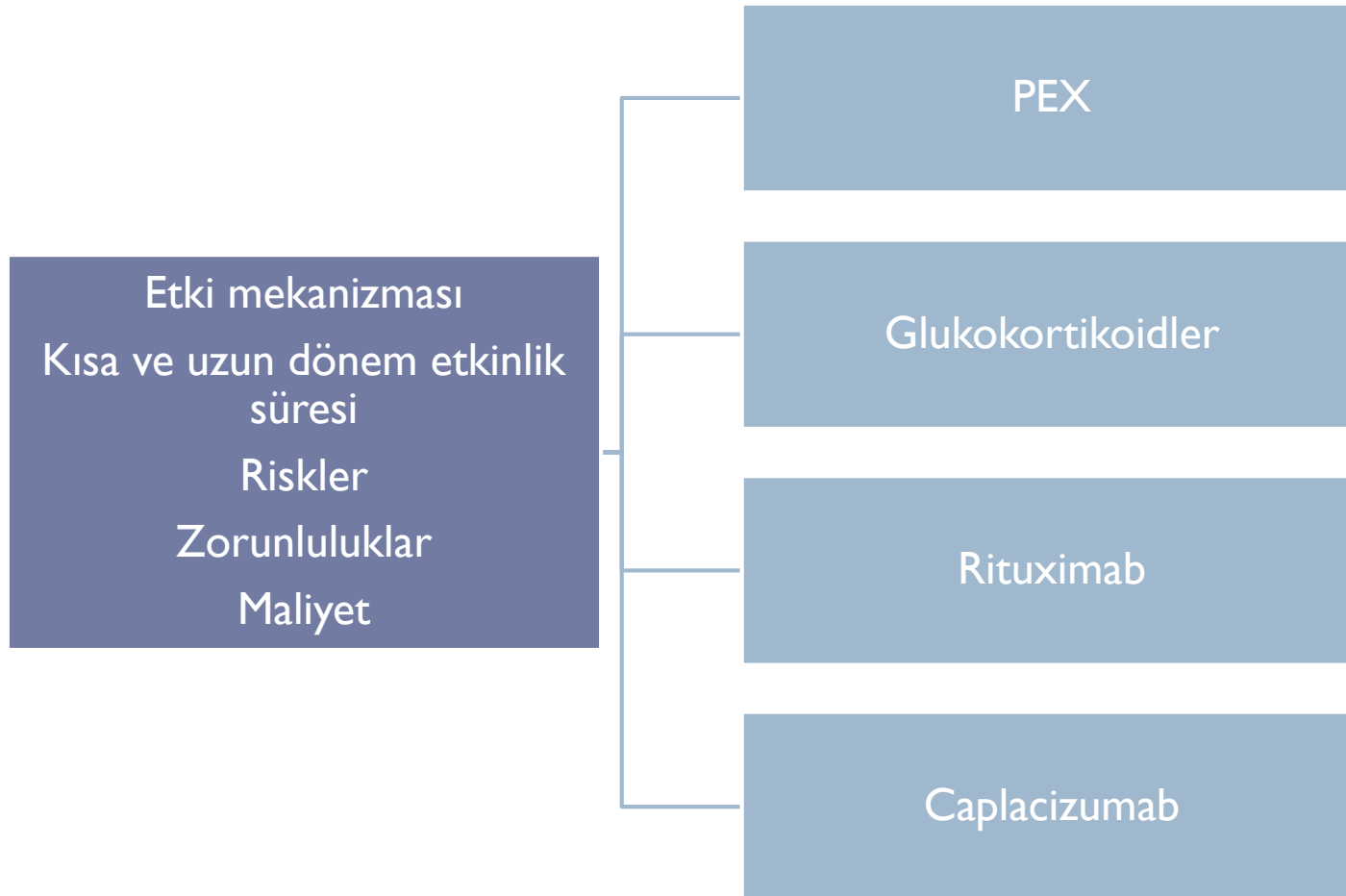
# Yanıt tanımları

---

- ▶ Tam yanıt: 2 gün üst üste trombosit  $>150000/\text{mm}^3$ , LDH normal, klinik iyileşme (+)
- ▶ Remisyon: PEX kesildikten sonra en az 30 gün devam eden yanıt
- ▶ Alevlenme: Tedaviye yanıt elde edildikten sonraki 30 gün içinde rekürren hastalık
- ▶ Relaps: Tedaviye yanıt sonrası  $\geq 30$  günde rekürren hastalık

# Kazanılmış TTP-Tedavi

---



N Engl J Med. 1991 Aug 8;324(6):393-7.

Rock GA, 4-6 saatte bir 1 ünite tte VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA.

Auth

## Abstract

**METHODS:** One hundred two patients with thrombotic thrombocytopenic purpura were randomly assigned to receive either plasma exchange or plasma infusion with fresh-frozen plasma on seven of the first nine days after entry into the trial. The total volume of plasma received by patients undergoing plasma exchange was three times that received by patients undergoing plasma infusion. All the patients also received aspirin and dipyridamole. The outcomes in the two groups were compared at the end of the first treatment cycle (day 9) and after six months.

**CONCLUSIONS:** Plasma exchange is more effective than plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.



# Plazma değişimi + glukokortikoidler

N Engl J Med. 1991 Aug 8;325(6):398-403.

## **Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients.**

Bell WR<sup>1</sup>, Braine HG, Ness PM, Kickler TS.

### **Author information**

1 Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine and Hospital, Baltimore, MD 21205.

### **Abstract**

**BACKGROUND AND METHODS:** Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, central nervous system abnormalities, and renal dysfunction. In early reports the mortality approached 100 percent. A treatment protocol was introduced in 1979 for patients admitted to Johns Hopkins Hospital with the diagnosis of TTP-HUS. Treatment regimens included 200 mg of prednisone a day, for patients with minimal symptoms and no central nervous system symptoms, and prednisone plus plasma exchange, for patients with rapid clinical deterioration who did not improve after 48 hours of prednisone alone and for patients presenting with central nervous system symptoms and rapidly declining hematocrit values and platelet counts.

**RESULTS:** A total of 108 patients were treated, and 91 percent survived. Prednisone alone was judged to be effective in 30 patients with mild TTP-HUS (two relapses and two deaths). Plasma exchange plus prednisone was given to 78 patients with complicated TTP-HUS, resulting in 67 relapses and 8 deaths. Relapses occurred in 22 of 36 patients given maintenance plasma infusions. Neither splenectomy nor treatment with aspirin and dipyridamole was effective in those with a poor response to plasma exchange. None of the 71 patients tested had positive cultures for O157:H7 Escherichia coli. Nine percent of the patients were pregnant, and none gave birth to infants with TTP-HUS.

**CONCLUSIONS:** Effective treatment with 91 percent survival is available for patients with TTP-HUS.

# Plazma değişimi iřlemi ve plazma rnleri

---

- ▶ Taze donmuř plazma
- ▶ çözünmüř plazma
- ▶ Kriyopresipitat azaltılmış plazma
- ▶ Patojen inaktive edilmiř rnler

TTP tedavisi için hepsi benzer etkili, ürün seçimi klinisyenin kararına bağlı

# Plazma deęişiminde hacim ve program

---

- ▶ Her işlemde değiştirilmesi önerilen plazma hacmi | tahmini plazma hacmi (yaklaşık 40 ml/kg)
- ▶ İyileşmeye ya da TTP tanısı dışlanana kadar
- ▶ Şiddetli alevlenmeleri önlemek için 3 hafta içinde yavaş olarak azaltılmasını önerenler var ancak bu yaklaşım özellikle RTX kullanımının yaygınlaşması sonrası tartışmalı
- ▶ Plazma ve plazma proteinlerini uzaklaştırdığından bazı biyolojik tedavileri de uzaklaştıracaktır → Tedavi zamanlaması önemli

# TTP-Glukokortikoidler

---

- ▶ Standart risk → Prednizon 1 mg/kg/gün po
- ▶ Yüksek risk → Metil prednizolon 1000 mg/gün 3 gün iv, takiben prednizon 1 mg/kg/gün po
- ▶ Kararlı yanıt elde edildikten sonra doz azaltılır, 2-3 hafta içinde kesilir.

# TTP-Rituksimab

**Table 2. Treatment with rituximab in the acute phase of autoimmune TTP, in reports involving 10 or more patients**

Series (year)	N	Age (yr), median (range), mean±SD	%F	%R	Number of rituximab infusion, median (range)	CR (%)	Days to CR, median (range), mean ± SD
Scully et al (2007) <sup>94</sup>	25	43 (17-67)	76	44	4 (2-8)	100	11
Jasti et al (2008) <sup>90</sup>	12	43 (19-59)	83	8	(1-13)	83	18 (14-41)
Ling et al (2009) <sup>91</sup>	13	42 (23-71)	69	54	NA	92	NA
de la Rubia et al (2010) <sup>92</sup>	24	(24-72)	71	42	4 (1-8)	87.5	14 (7-35)
Scully et al (2011) <sup>89</sup>	40	42 (21-76)	65	15	4 (2-8)	82.5	12
Froissart et al (2012) <sup>82</sup>	22	36.8 ± 11	67	14	4	82	12 ± 6.7
Page et al (2016) <sup>93</sup>	16	41 (20-79)	75	0	4 (1-4)	100	21* (5-76)

CR, complete remission; F, first relapse; R, relapsing patients (recurrent disease)

available; R, relapsing

**Table 3. Clinical relapse in reports involving 10 or more patients**

Series (year)	Clinical relapse (%)	Time to relapse, median (range)	median (range)	Serious adverse events
Scully et al (2007) <sup>94</sup>	0	—	10 (1-33 mo)	1 fatal pneumonia, 1 morbilliform rash
Jasti et al (2008) <sup>90</sup>	8	23 mo	48.5 (1-79 mo)	1 VZV transverse myelitis and encephalitis
Ling et al (2009) <sup>91</sup>	0	—	24 (13-84 mo)	0
de la Rubia et al (2010) <sup>92</sup>	12.5	29 mo (7-29 mo)	30 (7.5-64 mo)	0
Scully et al (2011) <sup>89</sup>	10	27 mo (17-31 mo)	≥12	0
Froissart et al (2012) <sup>82</sup>	14	24 mo (20-36 mo)	33 ± 17.4	0
Page et al (2016) <sup>93</sup>	12.5*	2.5 and 9.9 y	—	0

RFS, relapse-free survival; VZV, varicella zoster virus.

\*Two relapses.

ilk basamak tedavide kullanılması uygun ancak kazanılmış TTP standart tedavi ile iyileşebildiğinden %50 olguda fazladan kullanılmış olabilir.

# TTP-Rituksimab

---

- ▶ 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta, 4 hafta
- ▶ Daha düşük dozlar ve farklı uygulama şemaları eşit oranda etkili.
  - ▶ 375 mg/m<sup>2</sup> ilk 3 doz 1 hafta içinde, 4.doz 1 hafta sonra
  - ▶ 100 mg/hafta 4 hafta
  - ▶ 200 mg/hafta 4 hafta
  - ▶ 500 mg/hafta 4 hafta

# TTP-Diğer İST

---

- ▶ Vinkristin
- ▶ Siklosporin
- ▶ Siklofosfamid
  
- ▶ Sıklıkla RTX'e dirençli hastalarda kullanılır.

# TTP-Splenektomi

---

- ▶ Relaps ya da refrakter hastalarda uygulanır.
- ▶ Sonuçlar değişkendir.
- ▶ Daha efektif farmakolojik immün modülasyon sonrası kullanımı azalmıştır.



# TTP-Yeni ilaçlar

Tedavi	Mekanizma/hedef	Destekleyici kanıt
RTX	CD20+ B hücreleri eksilterek anti ADAMTS13 antikorunu baskılar	Retrospektif ve prospektif çalışmalar akut TTP ve relapsın önlenmesinde etkili olduğunu gösteriyor
Caplacizumab	VWF'nin A1 domainine karşı nanobody, trombosit GP-Ib-IX-V ile VWF etkileşimini inhibe eder	Faz 2 ve faz 3 çalışmalar trombosit normalizasyonuna kadar geçen sürede kısalma, düşük alevlenme oranları, ortalama PEX işlemlerinde azalma ve hastanede kalış süresinde kısalmayı gösteriyor
NAC	<div>TTP kompleman aktivasyonu ile ilişkili olabildiğinden eculizumab kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.</div> <div>Hematology 2018</div>	
Bortezomib	Plazma hücrelerinde apoptotik yıkım sonucu anti-ADAMTS13 antikor üretiminde azalma	Çoklu seri tedaviye dirençli TTP'de başarılı olduğuna dair olgu sunumları ve serileri var
rADAMTS13	Anti-ADAMTS13 antikorlarını nötralize eder ve ADAMTS13 aktivitesini geri kazandırır	Faz I konjenital TTP çalışmasında güvenli, faz 3 çalışma planlanmış durumda
Anfibatid	Trombosit GPIb reseptörünü antagonize ederek trombosit-VWF etkileşimini azaltır	İn vitro çalışmalarda trombosit-VWF agregat oluşumunu inhibe ettiği ve fare modelinde trombositopeniyi iyileştirdiği gösterilmiş

# TTP-Caplacizumab

---

- ▶ VWF'ye bağlanarak onun trombosit glikoprotein Ib-IX-V reseptörüne bağlanmasını bloke eden insan monoklonal antikor fragmanıdır.
- ▶ Mikro trombüslerin oluşumunu azaltır fakat ADAMTS13 antikorlarının üretimini azaltması beklenmez.
- ▶ FDA tarafından Şubat 2019'da onaylanmıştır.
- ▶ PEX ve immünsupresif ajanlarla (glukokortikoidler ve RTX) birlikte TTP'nin başlangıç tedavisinde endikedir.

[illegible]

## Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

Scully M<sup>1</sup>, Cataland SR<sup>1</sup>, Peyvandi F<sup>1</sup>, Coppo P<sup>1</sup>, Knöbl P<sup>1</sup>, Kremer Hovinga JA<sup>1</sup>, Metjian A<sup>1</sup>, de la Rubia J<sup>1</sup>, Pavenski K<sup>1</sup>, Callewaert F<sup>1</sup>, Biswas D<sup>1</sup>, De Winter H<sup>1</sup>, Zeldin RK<sup>1</sup>; [HERCULES Investigators](#).

### Abstract

**BACKGROUND:** In acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), an immune-mediated deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 allows unrestrained adhesion of von Willebrand factor multimers to platelets and microthrombi, leading to anemia, and tissue ischemia. Caplacizumab, an anti-von Willebrand factor fragment, inhibits interaction between von Willebrand factor

**METHODS:** We assigned 145 patients with TTP to receive caplacizumab (10-mg intravenous bolus daily) or placebo during plasma exchange and for 30 days thereafter. The primary outcome was the time to normalization of the platelet count, with discontinuation of daily plasma exchange within 5 days of thrombocytopenia normalization.

**RESULTS:** Among 145 patients, 72 received caplacizumab and 73 received placebo. The primary outcome was achieved in 95% of patients in the caplacizumab group and 48% in the placebo group. The time to normalization of platelet count was significantly shorter in the caplacizumab group (median 2.69 days vs 2.88 days; *P* = .001). Other outcomes favoring caplacizumab included shorter time to discontinuation of plasma exchange (median 5.8 days vs 9.4 days; *P* = .001), shorter time to discontinuation of hospitalization (median 9.9 days vs 14.4 days; *P* = .001), and shorter time to discontinuation of intensive care (median 3.4 days vs 9.7 days; *P* = .001). The incidence of TTP recurrence was lower in the caplacizumab group (12% vs 38%; *P* = .001). One patient in the caplacizumab group died.

**CONCLUSIONS:** Among patients with TTP, treatment with caplacizumab was associated with faster normalization of the platelet count; a lower incidence of a composite of TTP-related death, recurrence of TTP, or a thromboembolic event during the treatment period; and a lower rate of recurrence of TTP during the trial than placebo. (Funded by Ablynx; HERCULES ClinicalTrials.gov number, [NCT02553317](#) ).

### HERCULES

(Faz 3, n=145, randomize çift kör)



Daha az ölüm (caplacizumab %1, plasebo %4)



Trombosit sayısında daha hızlı normalleşme (2.69 vs 2.88 gün)



Daha az gün PEX (5.8 vs 9.4)



PEX kesildikten sonraki 30 gün içinde daha az alevlenme (%12 vs %38)



Daha kısa hospitalizasyon süresi (ort 9.9 vs 14.4 gün)



Yoğun bakımda daha kısa süre (ort 3.4 gün vs 9.7 gün)



Daha fazla kanama (%65 vs %48)

# TITAN ve HERCULES-Sonuçlar

---

- ▶ Koruyucu etki akut döneme ait
- ▶ Patofizyolojiye etki yok
- ▶ İmmün supresiflerle birlikte kullanılmalı
- ▶ I.basamakta tüm hastalara verilmesinin maliyet etkinliği değerlendirilmeli
- ▶ Dirençli hastalarda ve PEX'e ulaşımın olmadığı yerlerde başlangıç tedavide umut vadediyor

## Dirençli TTP (Herhangi biri) (%10)

---

- ▶ PEX ve İST (glukokortikoidler, RTX) ile tatmin edici yanıt elde edilememesi (4 gün sonra trombosit sayısının 2 katına çıkmaması)
- ▶ PEX sırasında başka bir nedenle açıklanamayan yeni nörolojik anormallikler gelişmesi
- ▶ PEX sırasında ya da PEX kesildikten sonraki 30 gün içinde semptom ya da laboratuvar bulgulara alevlenme olması

Yoğun tedavi gerektirir.

# Dirençli TTP-Tedavi

---

- ▶ En iyi yaklaşım ?
- ▶ Standart PEX ve prednizona yanıt alınamazsa tedavinin yoğunluğu arttırılır:
  - ▶ RTX
  - ▶ PEX günde 2 kez 1.5xplazma volümü
  - ▶ Pulse siklofosfamid
  - ▶ Bortezomib
  - ▶ Splenektomi



# Relaps TTP-Tedavi

---

- ▶ Daha önce yanıt verdiği tedaviye yanıt vermesi beklenir.





# Relapsın önlenmesi

---

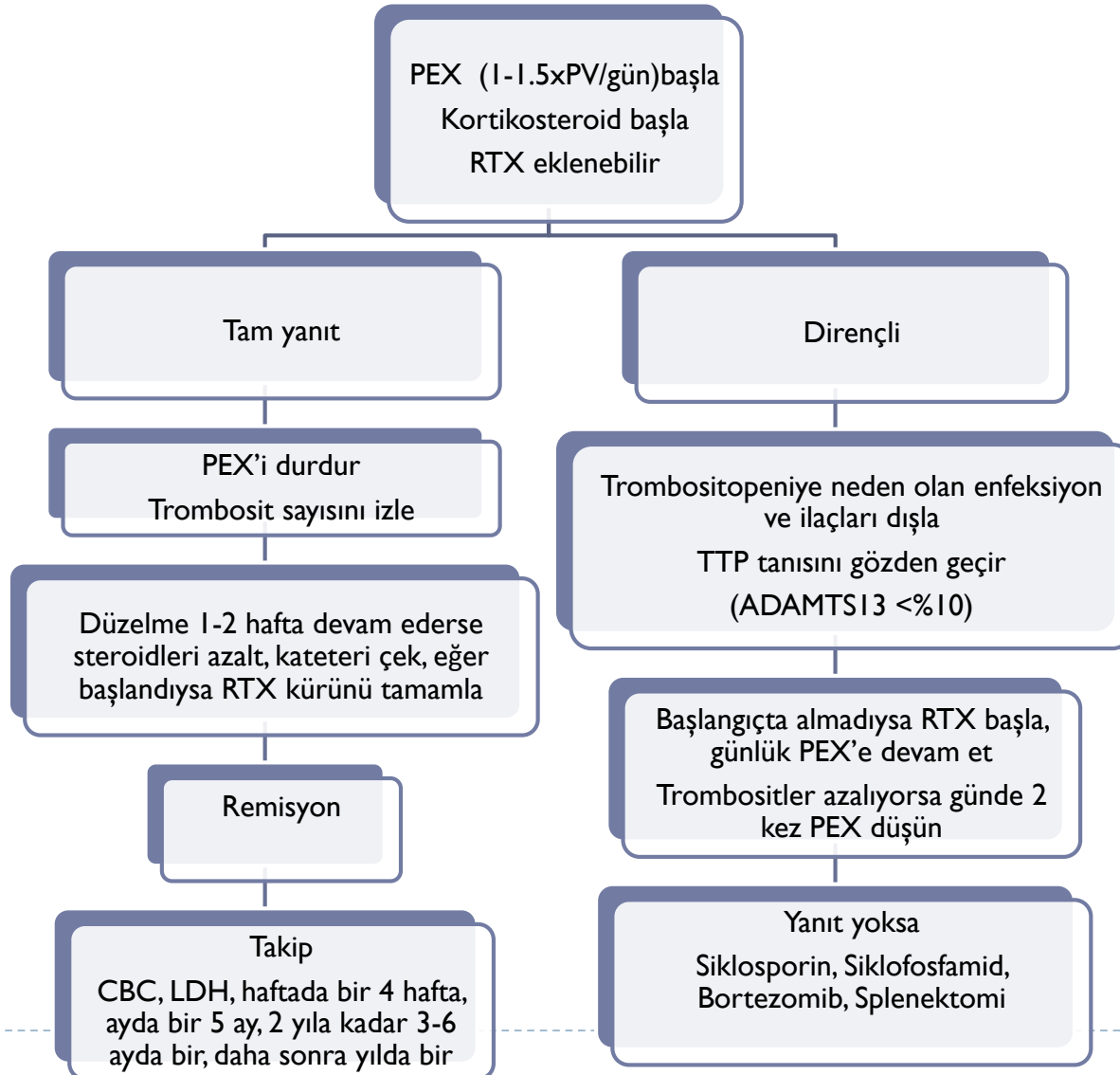
- ▶ Profilaktik RTX (ADAMTS13 aktivitesi azaldığında)
- ▶ İdame RTX (ADAMTS13 aktivitesinden bağımsız)
- ▶ Diğer İST
- ▶ Splenektomi
- ▶ Konjenital TTP'de plazma infüzyonu (2-3 haftada bir)

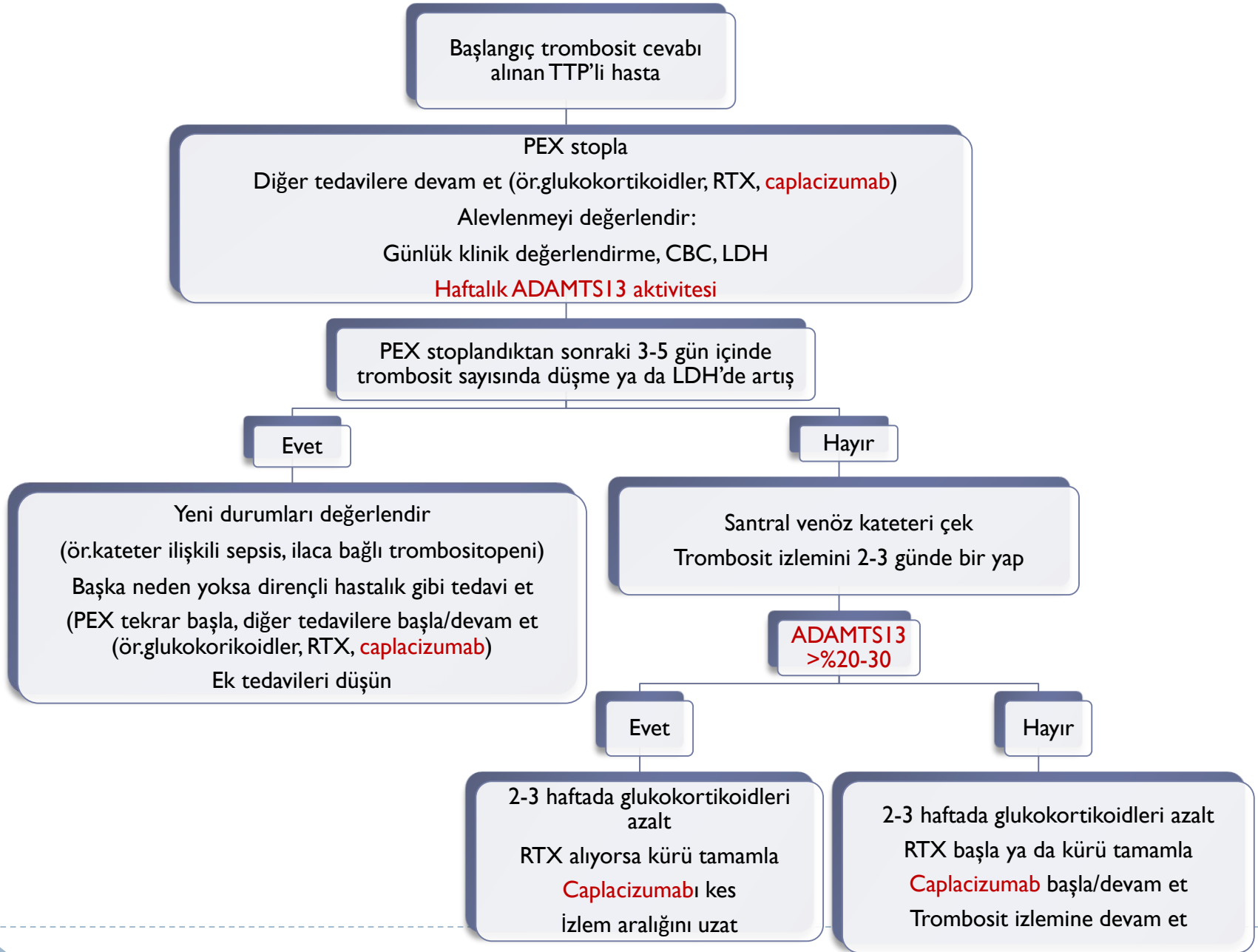
# Relapsın önlenmesi-Rituksimab

---

- ▶ Remisyonndaki hastalarda ADAMTS13 aktivitesi <%10-20 ise profilaktik olarak RTX 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta 4 doz önerilmekte.
- ▶ ADAMTS13 aktivitesi ilk yıl 3 ayda bir, 2 yıl 3-6 ayda bir ve daha sonra yılda bir izlenmeli ancak bu şema gerektiğinde bireyselleştirilmeli.
  - ▶ Sık relaps sık izlem!

# Kazanılmış TTP-Tedavi\*





# Konjenital TTP-Tedavi

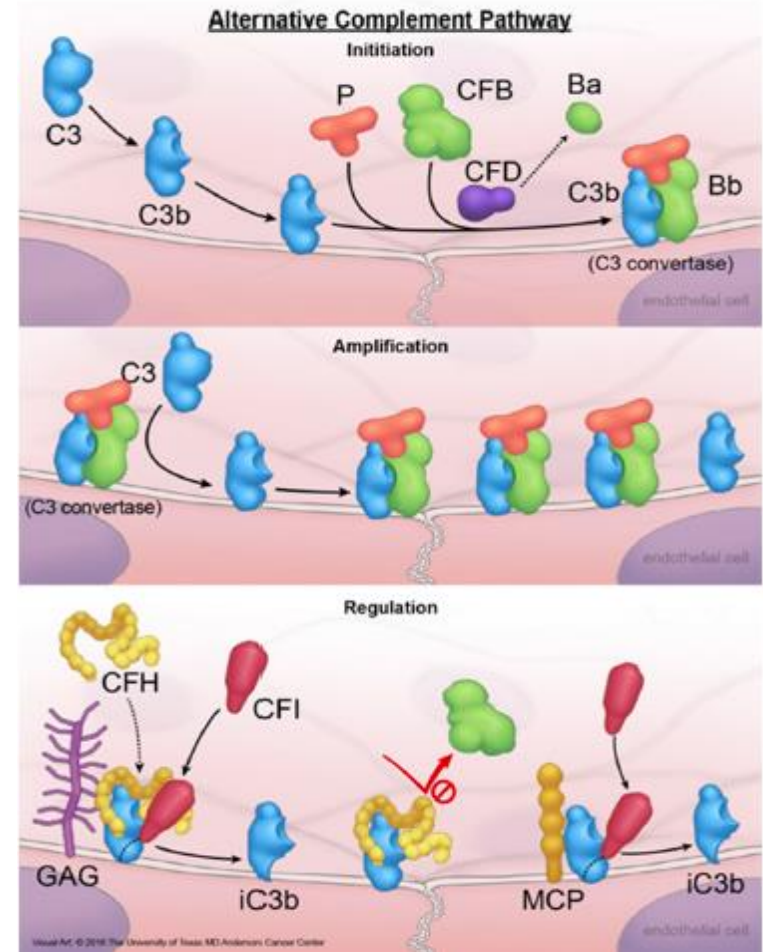
---

- ▶ Tedavi fenotipe göre yapılır.
  - ▶ PEX
  - ▶ Plazma infüzyonu (10–15 mL/kg)
  - ▶ ADAMTS13 içeren FVIII konsantresi

# Hemolitik üremik sendrom (HÜS)

# aHÜS

- ▶ Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sınırlayan düzenleyici proteinlerde (CFH, CFHR, CFI, MCP[CD46]) kalıtsal eksiklik
- ▶ CFH ya da CFI otoantikorlar nedeniyle kazanılmış olarak da eksik olabilir.
- ▶ Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu hızlandıran proteinlerde (CFB, C3) kalıtsal anormallik



# aHÜS

---

- ▶ Genetik anormallikler %50-70
- ▶ Gen mutasyonları aHÜS riskini arttırmakla birlikte ilave çevresel tetikleyicilerin yokluğunda aşikar semptomlar oluşturmaya yetmez.
- ▶ Tetikleyiciler → Enfeksiyonlar, gebelik, bazı ilaçlar, malignite, sepsis, KİT, bağ doku hastalıkları
- ▶ Akut tanı için genetik test gerekli değil ancak tanıyı destekler, prognostik önemi vardır ve uzun süreli tedavi konusunda yol gösterir.



# aHUS-Genetik

**Table 1. Frequencies of the most common mutations identified in aHUS patients**

Mutated gene/protein	Type	Frequency (%)*	Death or end-stage renal disease 3-10 y after onset (%)†
Factor H (including <i>CFH/CFHR1</i> hybrid genes)	Loss of complement regulation	24-28	70-80
<i>MCP</i> (CD46)	Loss of complement regulation	5-9‡	<20
Factor I	Loss of complement regulation	4-8	60-70
<i>C3</i>	Gain of complement activation	2-8	60-70
Factor B	Gain of complement activation	0-4	70
Thrombomodulin	Possibly loss of complement regulation and procoagulative state	0-5	50-60
<i>CFHR1/3</i> deficiency with anti-factor H autoantibodies	Loss of complement regulation	3-10§	30-70
Diacylglycerol kinase $\epsilon$	Prothrombotic	0-3	46
None identified		30-48	50

\*Frequencies of the genetic abnormalities have been adopted from a recent review<sup>8</sup> and cohort studies.<sup>65,66</sup>

†The values represent averages of the earlier reported values.<sup>10,90,65-67</sup>

‡Frequency of the isolated heterozygous *MCP* (CD46) mutation is usually 7% to 8%, but the mutations are frequently found in combination with other mutations in complement genes (up to 22%).<sup>67</sup>

§Autoantibodies against factor H have been reported in 56% of pediatric aHUS cases in India.<sup>68</sup>

||Diacylglycerol kinase  $\epsilon$  mutations are most frequently found in patients with disease manifestation within the first year of life (5%-27% in this population).

# aHÜS-Tanı



- Trombositopeni+Organ hasarı ya da
- MAHA+Organ hasarı → Testleri 24 saat sonra tekrarla

- Trombositopeni+Organ hasarı+MAHA → Şistositler, haptoglobin, DAT, koagülasyon testleri iste
- 2 kriter varsa TMA kesinleşir
- Sağlanmıyorsa testleri 24 saat sonra tekrarla

- Gi: Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, kanlı diyare
- SSS: Konfüzyon, felç, koma
- Renal: Oligoanüri, ödem, kreatinin yüksekliği, proteinüri, mikro/makro hematüri
- Diğer: Halsizlik, peteşi, purpura, HT, ateş

# aHÜS-Tanı

---

- DIC
- Evans sendromu
- S.Pneumoniae HÜS
- OİHA
- İlaç kullanımı
- Yaygın malignite/kemik iliği karsinomu
- Organ nakli vb **DIŞLA !**

ADAMTS13 aktivitesi  
<%10  
TTP

ADAMTS13 aktivitesi  
>%10  
**aHÜS**

Shiga toksin/EHEC(+)  
STEC HÜS

# aHÜS-PEX

---

- ▶ Genellikle ilk 24 saatte başlanır.
- ▶ En az 5 gün ve 2 gün süreyle trombositler  $>100.000$  ve şistositler  $<\%2$  olana dek günlük (1.5 plazma volümü), daha sonra gün aşırı ve haftada 2 gün uygulanır.
- ▶ Hematolojik remisyona kadar geçen median süre 11.5 gün
- ▶ 33.günde hematolojik remisyon elde edilemeyen hasta %11, diyaliz bağımlılığı devam eden hasta %17

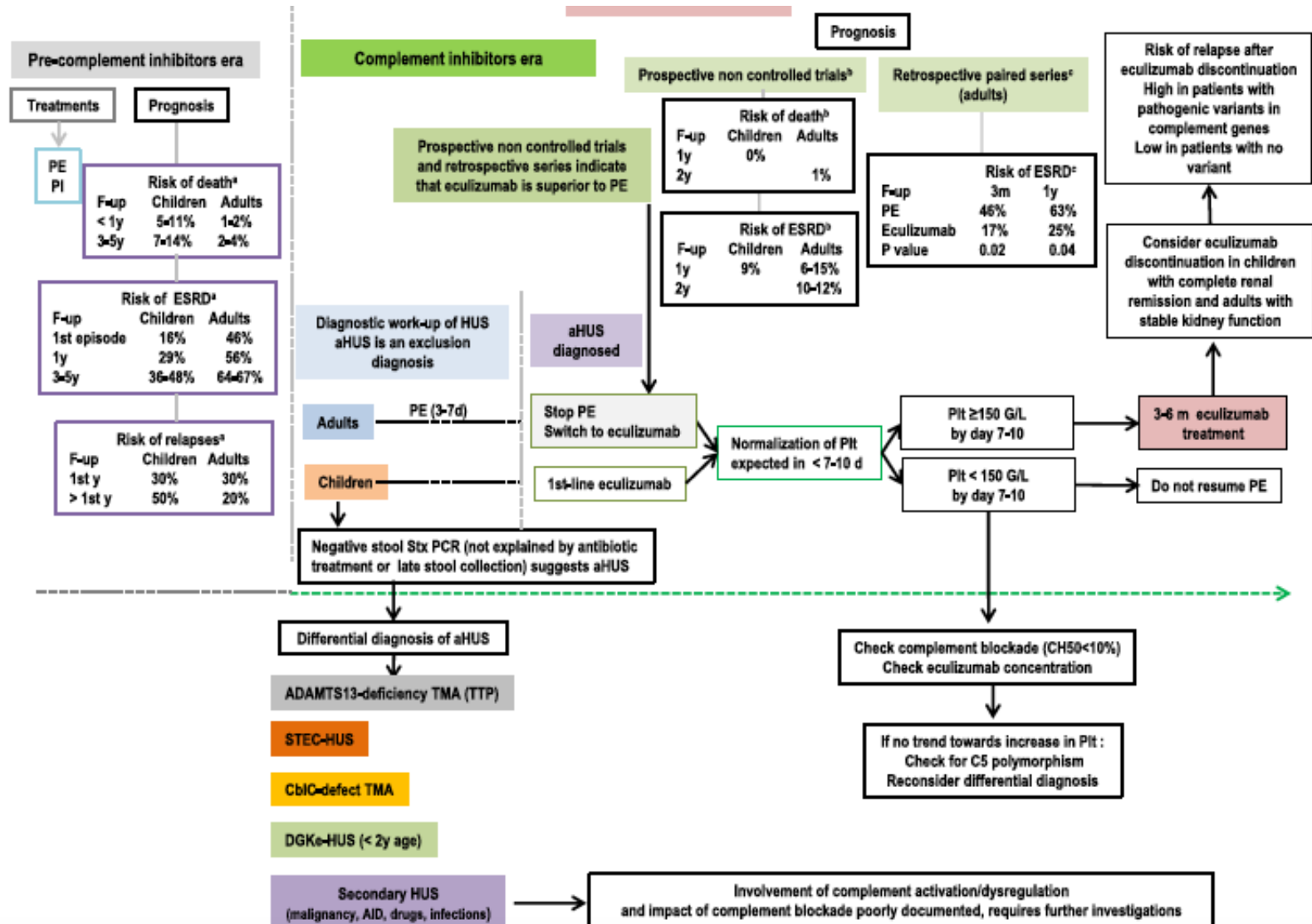
aHÜS'te ampirik PEX sonuçları tatmin edici değil, son dönem böbrek yetmezliği ve erken ölüm riskini arttırmakta

# aHÜS-PEX

---

- ▶ Gelişmiş ülkelerde ampirik PEX önerilmemekle birlikte eculizumaba hemen ulaşılamayacaksa yapılabilir.
- ▶ PEX'in önerileceği bir diğer istisnai durum anti-FH antikorlarının varlığıdır.
- ▶ Eculizumab temin edildiğinde ya da 5-7 PEX'e rağmen hematolojik remisyon sağlanmamışsa, hayatı tehdit edici bulgular (inme, Mi) varsa ya da PEX/katetere bağlı komplikasyon varsa eculizumaba geçilmelidir.

# Kompleman inhibitörleri öncesi aHÜS'te sonuçlar kötü



# aHÜS-Eculizumab

---

- ▶ Etkili ve güvenlidir.
- ▶ PEX'e göre daha iyi hastalık kontrolü sağlar.
- ▶ Risk profili PEX'ten daha düşüktür.
- ▶ Semptom iyileşmesi, kreatinin ve trombosit normalizasyonu açısından fark saptanmayan çalışmalar olmakla birlikte mortalitede belirgin azalma sağlar.
- ▶ Erken başlanması durumunda daha iyi yanıt elde edilir.

# aHÜS-Eculizumab

---

- ▶ CFH, CFI, C3, ya da CFB mutasyonları olan hastalarda hastalığın tedavisi ve rekürrenslerin önlenmesinde tercih edilir.
- ▶ Post-transplant hastalık rekürrensi, nakil ilişkili aHÜS, gebelik ilişkili aHÜS ve kemoterapiye sekonder HÜS'te de etkilidir.
- ▶ Cbl C eksikliği ya da DGKE mutasyonuna bağlı aHÜS'te kullanılmamalıdır.



## aHÜS-Eculizumab dozu

---

- ▶ Doz 900 mg haftada bir 4 doz (indüksiyon), 1200 mg 2 haftada bir (idame)
- ▶ Yanıt suboptimalse idame dozu 300 mg daha arttırılabilir.
- ▶ PEX yapılan hastalara her değişimden sonra ilave 600 mg eculizumab verilmelidir.

# aHÜS-Eculizumab tedavisinin izlemi

---

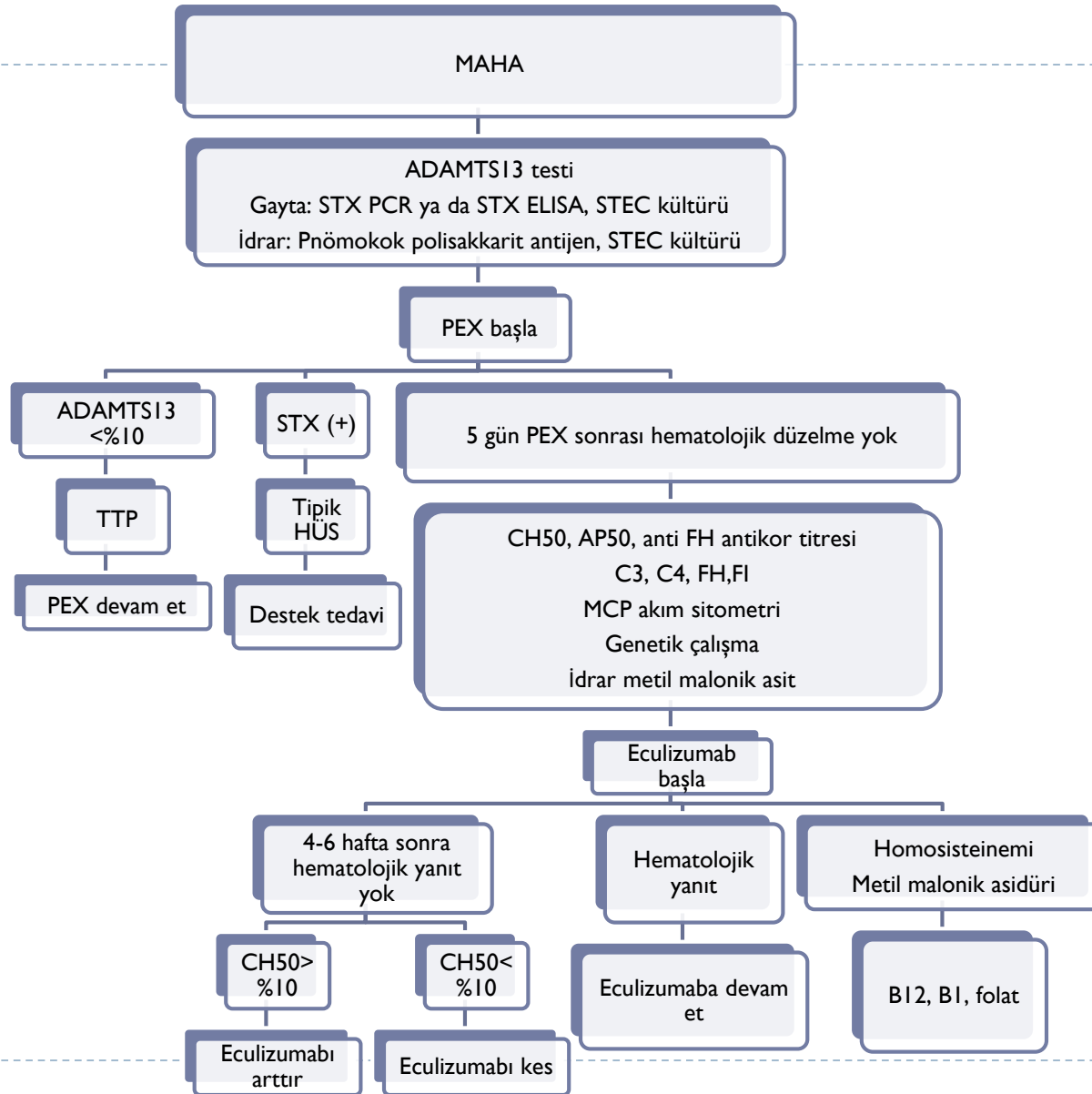
- ▶ Kompleman blokajını test etmenin en sık kullanılan yolu  
→ Kompleman hemolitik 50 (CH50)(ya da diğer hemoliz bazlı ölçümler ya da Wieslab kompleman sistemi)
  - ▶ Optimal blokaj genellikle CH50  $<10$  olarak tanımlanır.
  - ▶ 7.günde (2 dozdan hemen önce), takiben 2 haftada bir ya da daha fazla ölçülmeli.
- ▶ Bazı ülkelerde eculizumab plazma düzeyinin ölçümü kullanılmaktadır.
  - ▶ Hedef aralık (Cmin)  $>100 \mu\text{g/mL}$
- ▶ Plazma C5b-9 düzeyi ölçümü valide edilmemiştir.

# aHÜS-Eculizumab kesilmesi

---

- ▶ Tedavinin kesilmesine ilişkin kılavuz yok.
- ▶ Böbrek nakli yapılan ve yüksek riskli genotiplerde (FH, C3, FB ve FI mutasyonları), başlangıçta şiddetli ekstrarenal bulguları olan hastalarda uzun süreli tedavi düşünülebilir.
- ▶ Anti FH antikoru olan hastalarda antikor titresi üst sınırın  $\leq 2.5$  katına düştüğünde ve son dönem böbrek yetmezliği stabil olanlarda eculizumabın kesilmesi düşünülebilir.

# aHÜS-Tanı ve tedavi



# Nakil ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA)

# Nakil ilişkili TMA

---

- ▶ Yüksek ölüm riski oluşturan ciddi bir komplikasyondur.
- ▶ Uzun dönemde HT, kronik böbrek hastalığı, Gİ ve SSS hastalığı ile pulmoner HT'ye neden olabilir.
- ▶ Çeşitli tetikleyiciler sonrası küçük damarlarda endotelial yaralanma sonucu doku hasarına neden olan multi sistem bir hastalıktır.
- ▶ En sık böbrek etkilenir.
- ▶ Patogenez aHÜS'e benzer.

# Nakil ilişkili TMA

---

- ▶ aHÜS ve TTP ile ortak özellikleri olmakla birlikte ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir.
- ▶ Tanıyı koyabilmek için şüphelenmek gerekir çünkü diğer transplant komplikasyonları ile karışabilir.
- ▶ Etkilenen organlara özgü hasar özellikleri gözlenir.
- ▶ En güvenilir tanı yöntemi histolojik değerlendirmedir.

# Nakil ilişkili TMA-Klinik

---

- ▶ GFR'de azalma
- ▶ Proteinüri
- ▶ Hipertansiyon
- ▶ Ciddi hipoksemi
- ▶ Şiddetli karın ağrısı
- ▶ Gİ kanama
- ▶ Klinik ileus
- ▶ Konfüzyon
- ▶ Baş ağrısı
- ▶ Halüsinasyon
- ▶ Felç
- ▶ Perikardiyal efüzyon
- ▶ Plevral efüzyon
- ▶ Asit

Genellikle nakilden 20-100 gün sonra görülür.



# Nakil ilişkili TMA-Risk faktörleri

Endoteli prokoagülan hale getiren faktörler	Endotelyal hasarı başlatanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uzun süreli immobilizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalsinörin inhibitörleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• mTOR inhibitörleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemoterapi/radyoterapi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfeksiyon</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• GVHD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TBI</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Santral venöz kateter</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rezidü lösemik hücreler</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyüme faktörü kullanımı</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Venöz tromboemboli</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akraba dışı nakil</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fludarabin tabanlı hazırlama rejimi</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek doz busulfan (&gt;16 mg/kg)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• HLA uyumsuzluğu</li></ul>	

# Nakil ilişkili TMA-Genetik

**Table 2.** Complement-related variants implicated in the pathophysiology of TA-TMA

<i>Genes</i>	<i>Mechanism of actions</i>	<i>Site of dysregulation</i>	<i>Clinical relevance in aHUS</i>
Complement factor H (CFH)	Complement regulator	Serum and membrane	Yes
Complement factor I (CFI)	Complement regulator	Serum	Yes
Thrombomodulin (THBD)	Complement regulator	Membrane	Unknown
CD46 or membrane cofactor protein (MCP)	Complement regulator	Membrane	Unknown
CD55	Complement regulator	Membrane	Not dysregulated
Complement factor B (CFB)	Complement activator	Serum	Yes
C3	Complement activator	Serum	Yes
C5	Complement activator	Serum	Yes

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; TA-TMA = transplant-associated thrombotic microangiopathy.

Genetik mutasyonların önemini anlamak için  
daha fazla çalışmaya ihtiyaç var.

# Nakil ilişkili TMA-Tanı

**Table 4.** Different diagnostic criteria proposed for TA-TMA

<i>Parameter</i>	<i>CTN 2005<sup>8</sup></i>	<i>IWG 2007<sup>9</sup></i>	<i>Overall TMA, Cho et al.<sup>7</sup></i>	<i>TMA by Jodele et al.<sup>5</sup></i>
Schistocytes	≥ 2/HPF	> 4%	≥ 2/HPF	Present
Serum LDH	Elevated	Sudden or persistent elevation	Elevated	Elevated
Renal and/or neurological dysfunction	Serum creatinine 2 × baseline or 50% dec'd creatinine clearance	NA	NA	Proteinuria ≥ 30 mg/dL or hypertension
Direct and indirect Coombs test	Negative	NA	Negative	NA
Thrombocytopenia	NA	<i>De novo</i> prolonged or progressive	<i>De novo</i> prolonged or progressive	<i>De novo</i>
Anemia	NA	Decreased Hb or increased transfusion requirements	Decreased Hb	Decreased Hb or increased transfusion requirements
Serum haptoglobin	NA	Decreased	Decreased	NA
Terminal complement activation	NA	NA	NA	Elevated sC5b-9

Abbreviations: CTN = Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; Hb = hemoglobin; HPF = high-power field; IWG = European LeukemiaNet International Working Group; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; TA-TMA = transplantation-associated thrombotic microangiopathy.

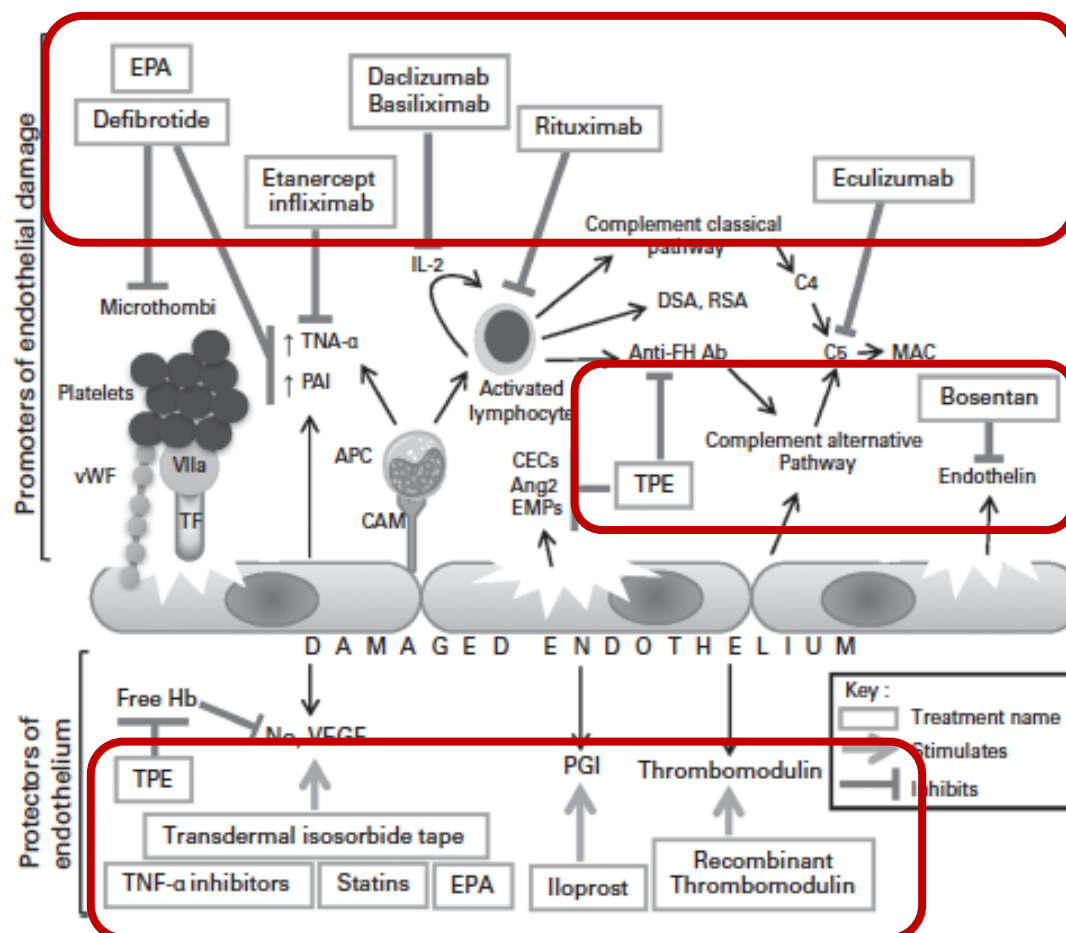
# Nakil ilişkili TMA-Tanı kriterleri

- Doku biyopsisinde mikroanjiyopati ya da TMA'yı gösteren laboratuvar ve klinik belirteçler varsa nakil ilişkili TMA tanısı koydurur.
- TMA'yı gösteren laboratuvar ya da klinik işaretler:
  1. LDH yüksekliği
  2. Proteinüri (rastgele  $\geq 30$  mg/dl)
  3. Hipertansiyon
  4. Trombositopeni (de novo  $< 50.000$  ya da başlangıca göre  $\geq 50\%$  azalma)
  5. Yaşa göre düşük Hb ya da transfüzyon gerektiren anemi
  6. PY'de şistositler ya da doku biyopsisinde histolojik mikroanjiyopati
  7. Plazmada C5b-9 yüksekliği
- 1,2,3  $\rightarrow$  Nakil ilişkili TMA düşün ve çok yakın izle
- 2+7  $\rightarrow$  Kötü prognostik, tedavi düşün

# Nakil ilişkili TMA-Tedavi

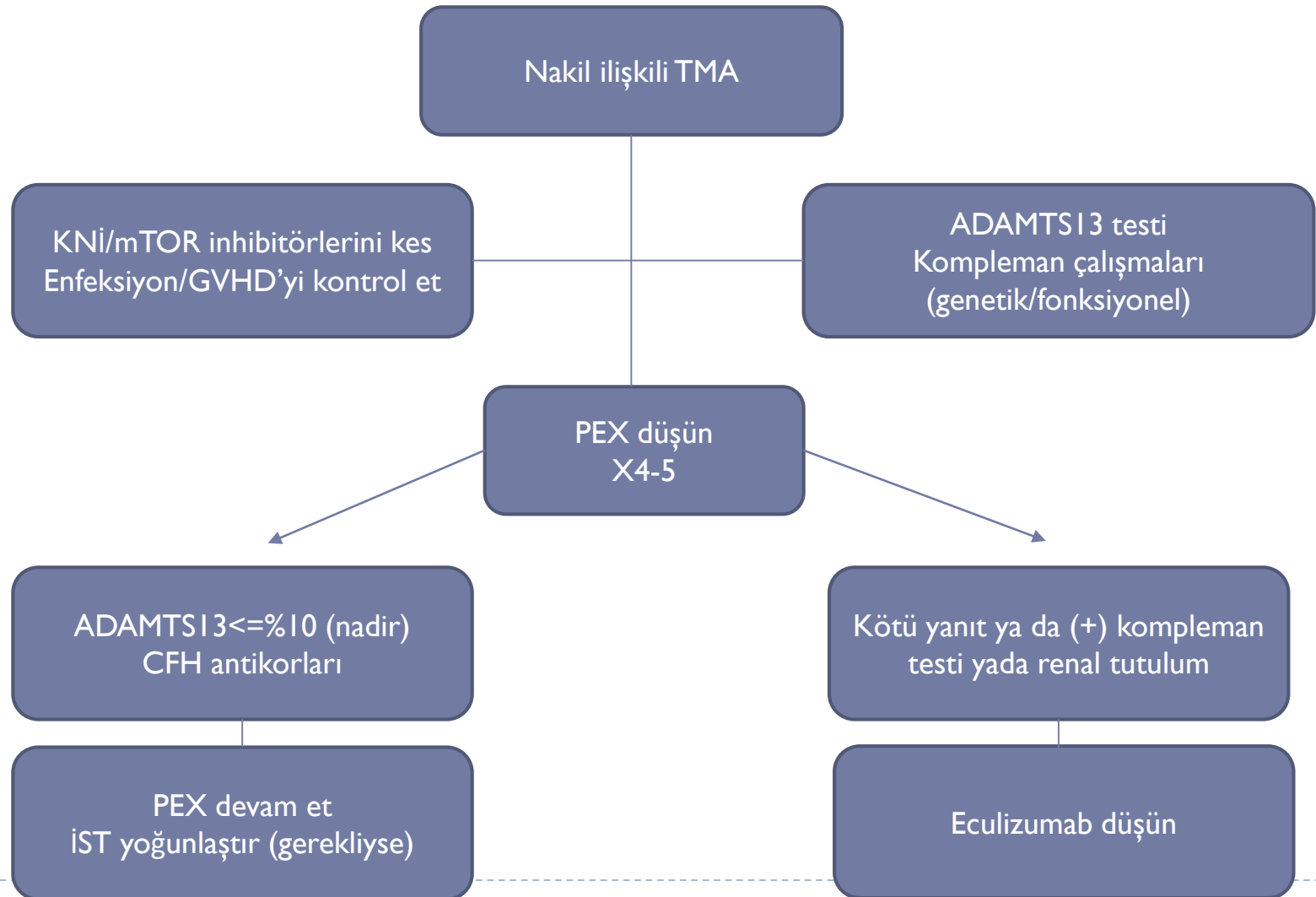
---

- ▶ Destek tedavi:
  - ▶ Endotele hasar veren ilaçların kesilmesi ya da azaltılması
- ▶ PEX:
  - ▶ Yanıt %27-80, mortalite %44-100
  - ▶ Yanıtı etkileyen faktörler: Başlama zamanı (2-3 hafta içinde), eşlik eden aGVHD varlığı, anti-FH antikorları, donör ya da alıcı spesifik antikorlar
  - ▶ Anti-FH antikorları varsa RTX ile birlikte uygulanması ve 3-4 hafta içinde azaltılarak kesilmesi önerilir.
- ▶ İST'nin değiştirilmesi:
  - ▶ Siklosporinin takrolimusla değiştirilmesi ya da tersi etkili olmayabilir.
  - ▶ Alternatif tedavi olarak MMF, kortikosteroidler, IL-2R antagonistleri (daclizumab, basiliximab) düşünülebilir.
- ▶ Yeni ajanlar:
  - ▶ Eculizumab, defibrotid, RTX



**Figure 4.** Mechanisms of action of treatments used in TA-TMA patients. This illustration is divided into two parts. The upper half represents the various mechanisms in human body that promote endothelial damage and treatments, which act on different components of these promoters to lead to improvement in TMA patients. The lower half represents various mechanisms by which the endothelium tries to protect itself from further damage and treatments, which act by enhancing these protective factors. The most commonly used treatments include TPE, rituximab, defibratide and, recently, eculizumab. Other pharmacological options have been tried in fewer studies and larger studies are needed to assess for their potential. Ang2 = angiopoietin 2; APC = antigen-presenting cell; CAM = cell adhesion molecules; CEC = circulating endothelial cell; DSA = donor-specific antibodies; EMP = endothelial microparticles; EPA = eicosapentaenoic acid; FH = Factor H; Hb = hemoglobin; IL = interleukin; MAC = membrane attack complex; PAI = plasminogen-activator inhibitor; PGI<sub>2</sub> = prostacyclin; RSA = recipient-specific antibodies; TF = tissue factor; VEGF = vascular endothelial growth factor; vWF = von Willebrand factor.

# Nakil ilişkili TMA-Tedavi



Teşekkürler...