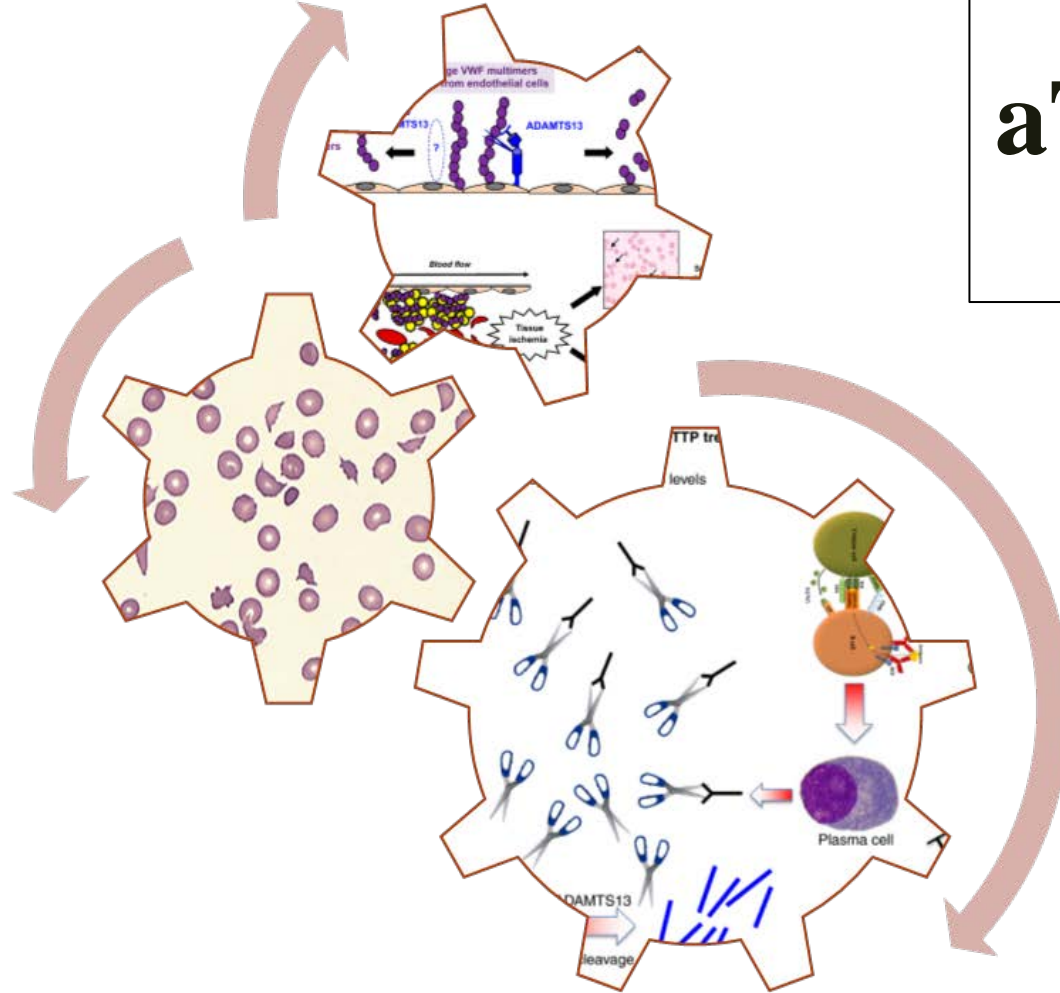
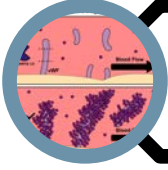


# aTTP YÖNETİMİ

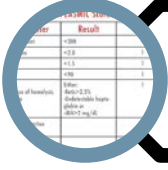


Prof.Dr.Hava ÜSKÜDAR TEKE  
ESOGÜTF İç Hastalıkları ABD  
Hematoloji BD

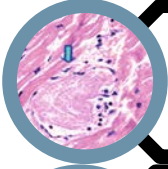
# Sunum Planı



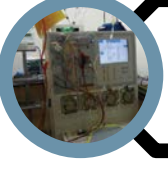
TTP genel bilgi



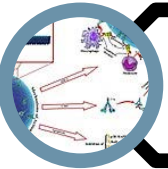
TTP'de klinik tahmin skorlamaları



TTP'de yanıt tanımları



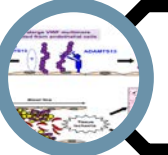
Yeni tanı TTP'de tedavi



Dirençli ve relaps TTP'de tedavi



Tedavi sonrası izlem



Özet

TPE'ye yanıtız TTP'de en iyi tedavi yaklaşımı nedir?



Rtx rutin olarak tedavi başlangıcında mı, remisyonda relapsı önlemek için mi kullanılmalıdır?



Rtx kullanımı için optimal zaman, doz ve program ne olmalıdır?

Yeni tedavileri, mevcut TTP tedavi yönetimine nasıl entegre etmeliyiz?



# TTP

- Trombotik trombositopenik purpura (TTP),
  - akut,
  - hayatı-tehdit edici,
  - primer trombotik mikroanjiyopati ile karakterize

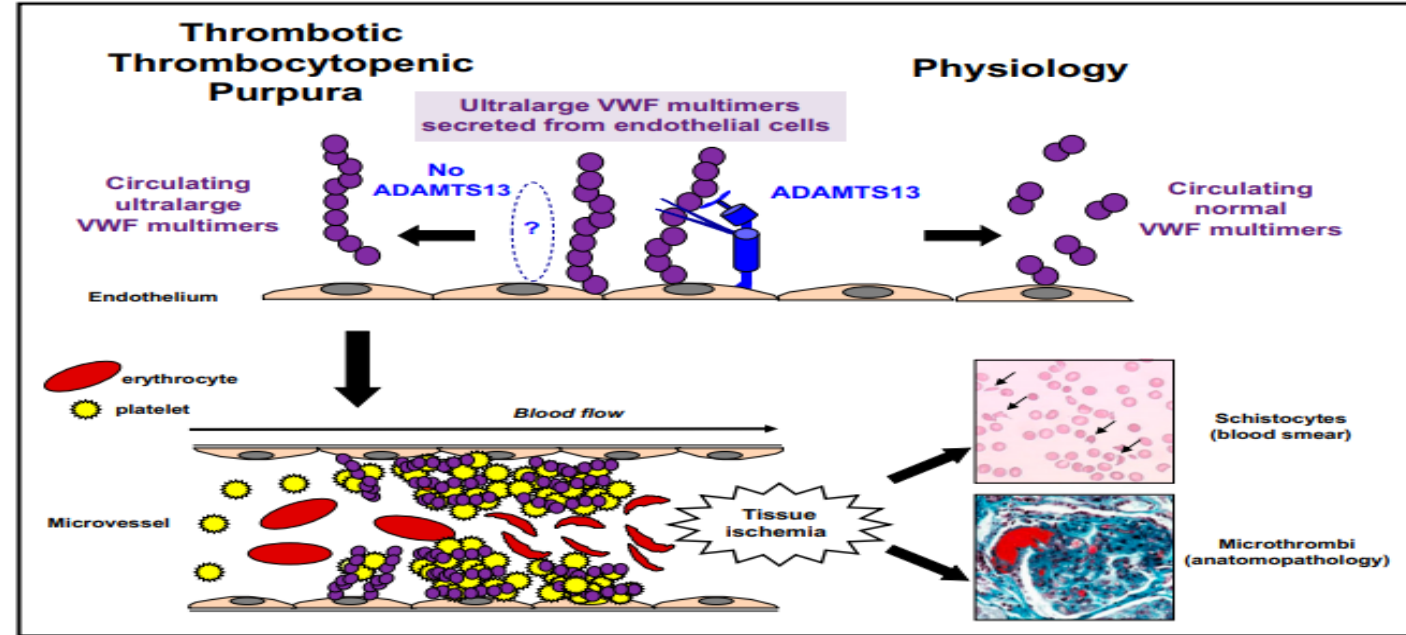
Tıbbi bir acildir

Nadir bir hematolojik hastalık  
Prevelansı 10 vaka/milyonda  
İnsidansı 1-6 yeni vaka/milyonda/yıl



- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi,
- trombosit mikrotrombüsleri nedenli
- organ iskemisi,
- derin periferel trombositopeni ve

- ciddi ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats, member 13) eksikliği (<% 10) ile karakterizedir. ADAMTS13 eksikliğinde VWF multimerleri parçalanamaz.



# TTP

- Konjenital veya sıklıkla ADAMTS13 enzimine karşı antikor gelişimine bağlı ‘**a**quired=kazanılmış=edinsel=**i**mmün’ olabilir.
- Tüm TTP olgularının **%90’ı erişkin** başlangıçlıdır (40-50 yaş).
- Çocukluk/adolesan başlangıç **%10’dur**.
- **Edinsel TTP (**aTTP=iTTP**); %95-98’i otoimmündür.**
  - *anti-ADAMTS13 antikorları (%75’i IgG tipi otoAb)*
- Kalıtsal TTP; immün olmayan (Upshaw-Schulman Sendromu)
  - *ADAMTS13 gen mutasyonları*
- TTP kadınlarda 2 kat daha sıktır.

# TTP

- Relapslarla karakterizedir.
- Relapsta prognoz ve şiddet ilk ataktan farklı olabilir.
- aTTP hastalarının %40'ı (genellikle ilk 1 yıl) en az 1 kez relaps\* olmaktadır (\*TPE kesildikten sonra relaps oranı %30-50'dir, genellikle de ilk 2 yıl içerisinde!, Remsiyonda ADAMTS13 düzeyi <%5 ise relaps oranı %38.5 iken, >%15 ise relaps oranı sadece %5'dir).
- Mortalite\* oranı hala %10-20'dir (\*TPE ile mortalite >%90'dan <%20'ye inmiştir, UK verilerine göre sıklıkla prezentasyondan sonraki ilk 24 saatte, özellikle kadınlarda!). 2 nedeni; 1.tanıda gecikme, 2.şiddetli vakalarda karşılanamayan tedavi

- Uygun tedaviler ile %90'a varan sağkalım oranları vardır.

- İleri yaş
- LDH yüksekliği
- Organ hasarı olan
- Kardiyak troponin yüksekliği

Mortalite ve refrakter hastalık ile ilişkilidir

## TTP'de Relaps için Tetikleyici Faktörler Nelerdir?

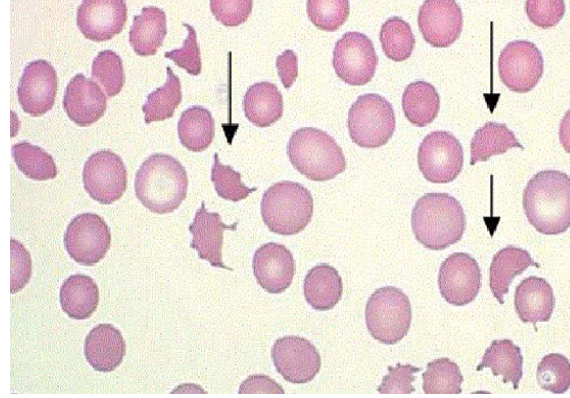
- Enfeksiyon, influenza, toplum kökenli pnömoni, periodontal ve dental enfeksiyonlar ve gastroenteritler
- Gebelik
- Majör travma ve cerrahi
- Oral kontraseptif kullanımı
- Kokain ve benzeri maddeler
- Kinin, tiklopiin, elpidogrel, check-point inhibitörleri, siklosporin ve takrolimus gibi ilaçlar\* (\*tüm TTP olgularının <%15'i ilaç ilişkilidir).
- Pankreatit

Zhang XL. J Thromb Haemost 2020

Dane K. Hematology 2018  
Ferrari S. Blood 2007  
Mazepa MA. Blood 2019  
Page EE. Blood 2016  
Joly BS. Blood 2017  
Coppo P. Res Pract Thromb Haemost 2019

# TTP'de **Tanısal** (Klinik Tahmin) Skorlamalar

- Trombositopeni  
ve
- MAHA birlikteliği



TTP tanısı için güçlü ve yeterli bir kanıt kabul edilse de

- Etkili tedavilerin giderek yaygınlaşması ile birlikte, **sensitif kriterler** ile TTP'nin hızlı tanısı zorunlu hale gelmiştir.
- Tedaviye **ACİL başlamak** için klinik tahmin skorları bu aşamada yol göstericidir.

# TTP'de Tanısal-Klinik Tahmin Skorları

|                               | PLASMIC Skor | French Skor | Bentley Skor |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| <b>Trombosit sayısı</b>       | <30x         |             |              |
| <b>Kreatinin</b>              | <2 mg/dL     |             |              |
| Hemoliz bulgusu; Retikülosit  | >%2          |             |              |
| Haptoglobin                   | Sapta        |             |              |
| İndirekt bil.                 | >2 mg/dL     |             |              |
| Aktif kanser                  | Yok:         |             |              |
| Nakil (solid organ veya HKHN) | Yok:         |             |              |
| MCV                           | <90 fL       |             |              |
| INR                           | <1.5         |             |              |
| ANA                           | -            |             |              |
| D-dimer                       | -            |             |              |

Calculator: PLASMIC score for estimating the likelihood of severe ADAMTS13 deficiency in adults with suspect...

☐ Platelet count <30,000/microL [ $<30 \times 10^9/L$ ]

☐ One or more indicators of hemolysis:  
Reticulocyte count (percentage) >2.5%; or  
Haptoglobin undetectable; or  
Indirect bilirubin >2.0 mg/dL [ $>34 \text{ mcmol/L}$ ]

☐ No active cancer in the preceding year

☐ No history of solid organ or hematopoietic stem cell transplant

☐ Mean corpuscular volume (MCV) <90 femtoliters

☐ International normalized ratio (INR) <1.5

☐ Creatinine <2.0 mg/dL [ $<177 \text{ mcmol/L}$ ]

Total criteria point count: 0

Reset form

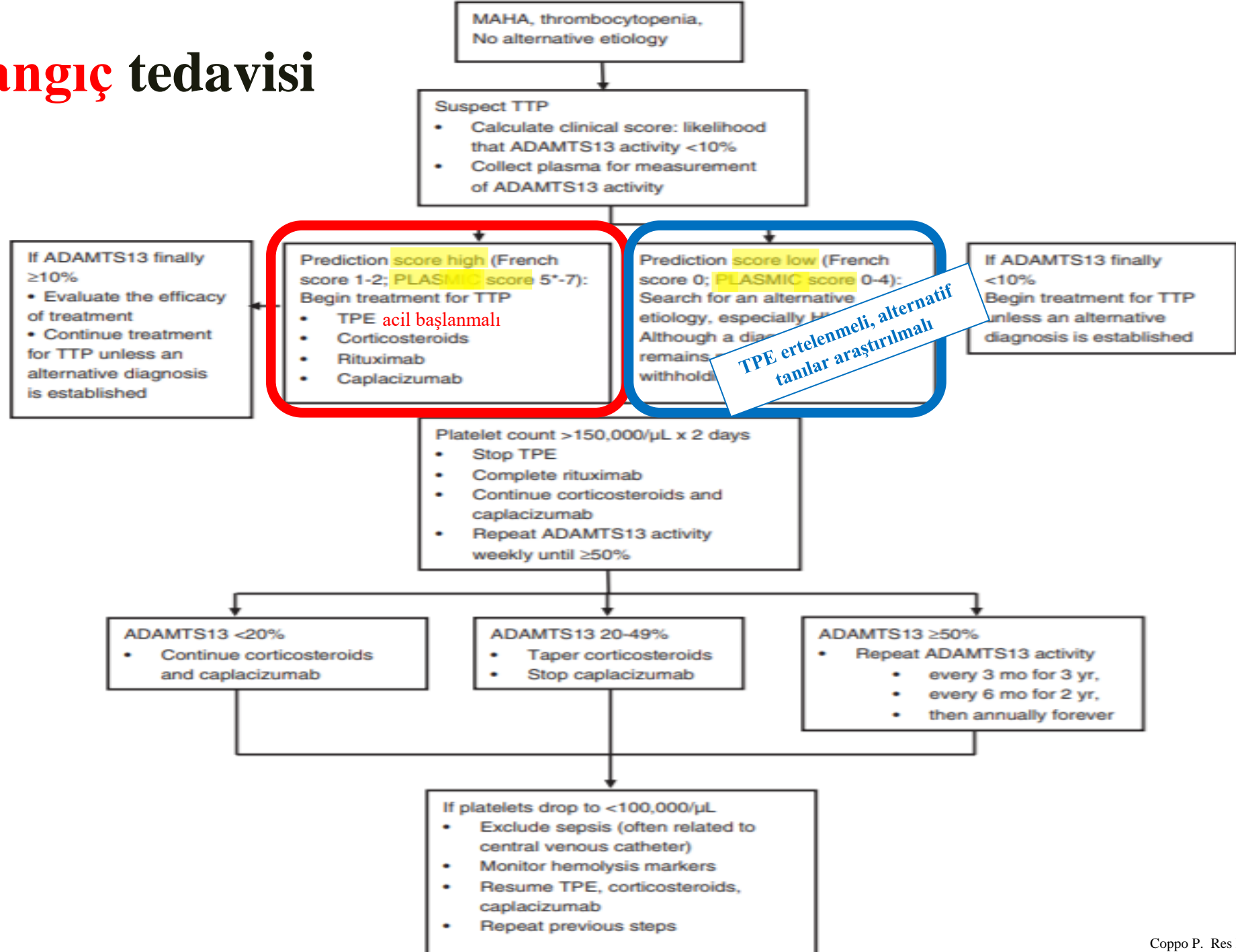
Interpretation

| PLASMIC score (points) | Risk of severe ADAMTS13 deficiency |
|------------------------|------------------------------------|
| 0 to 4                 | Low risk                           |
| 5                      | Intermediate risk                  |
| 6 to 7                 | High risk                          |

|             | PLASMIC | Ciddi ADAMTS13 eks. tahmini | French | Bentley |
|-------------|---------|-----------------------------|--------|---------|
| Düşük risk  | 0-4     | %0-%4                       | 0      | <20     |
| Orta risk   | 5       | %5-%24                      | 1      | 20-30   |
| Yüksek risk | 6-7     | %62-82                      | 2-3    | >30     |

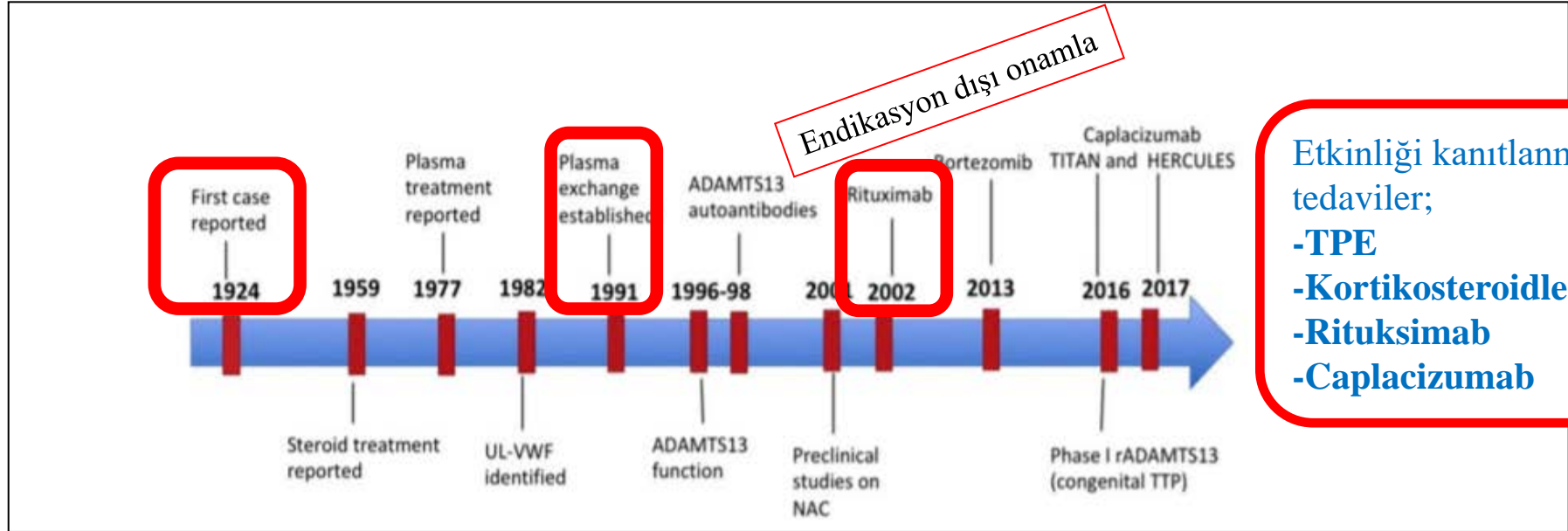
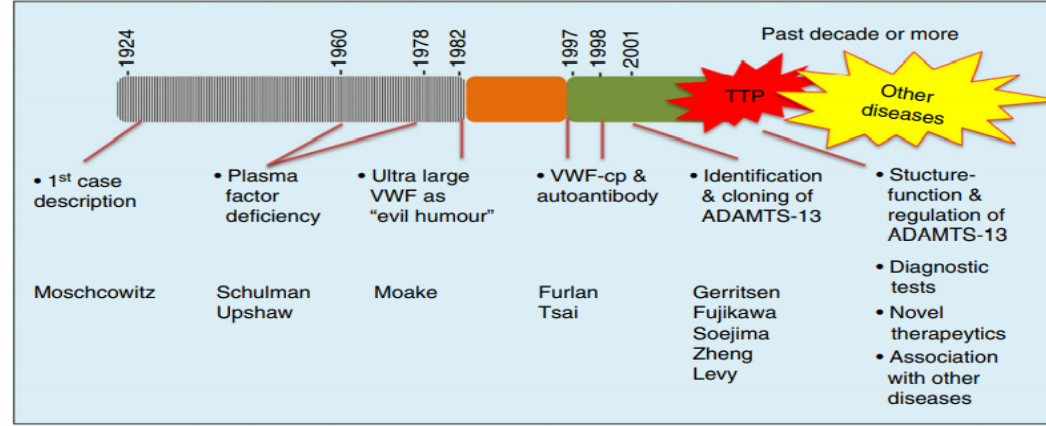


# Başlangıç tedavisi



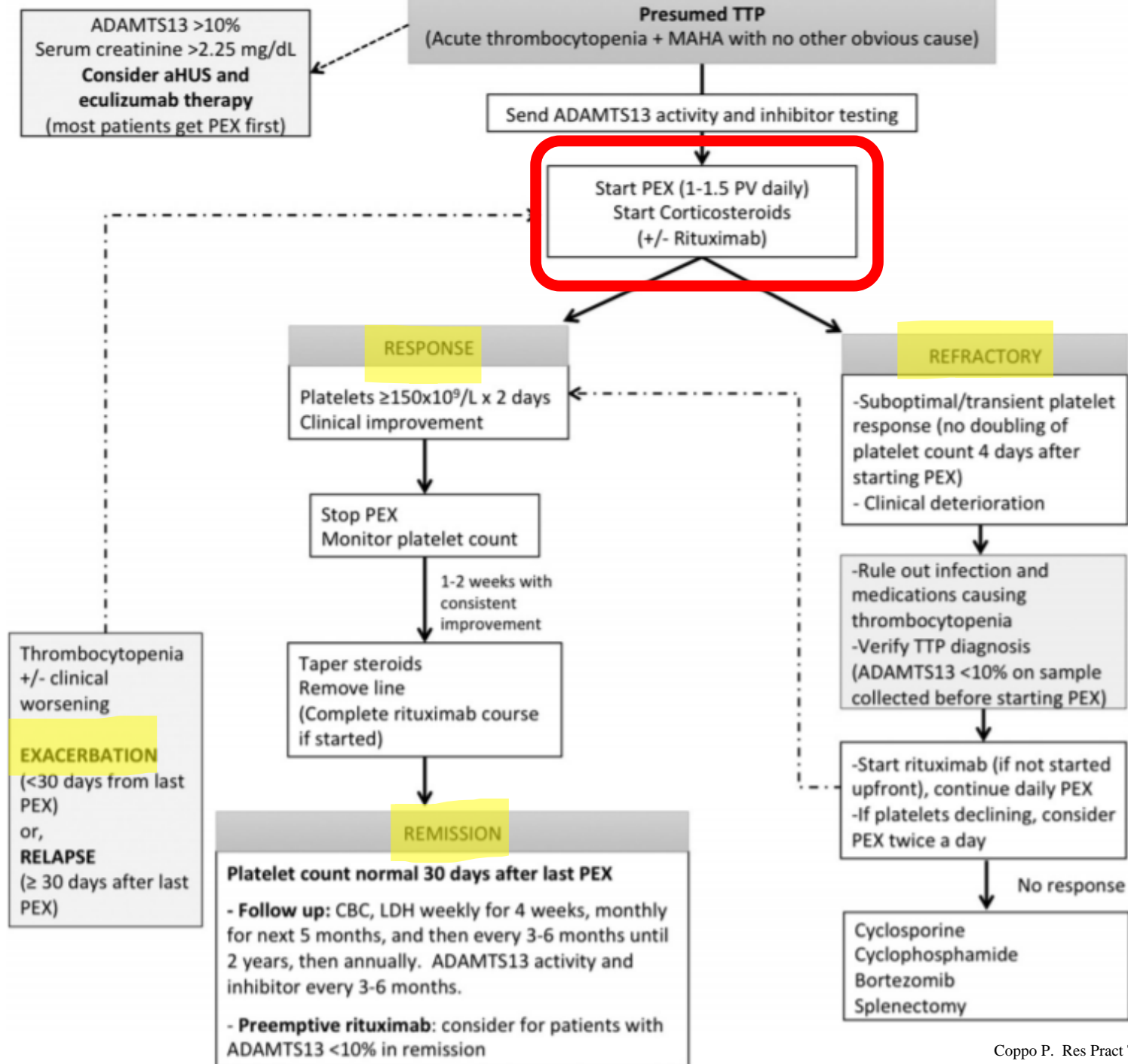


# TTP Tedavisinde Yıllar İçerisinde Gelişim



Etkinliği kanıtlanmış tedaviler;

- TPE
- Kortikosteroidler
- Rituximab
- Caplacizumab



# TTP'de Yanıt Tanımları



- TPE ile trombosit sayısının ardışık 2 gün  $\geq 150 \times 10^9/L$  olması, normal-normale yakın LDH ve klinik iyileşme/4 günlük tedavi sonrası trombosit sayısının < başlangıç değerinin 2 katı,
- ve persistan LDH  $\uparrow$ ,
- klinik kötüleşme



TAM YANIT/

YANITSIZ=  
REFRAKTER  
(7 gün TPE'ye rağmen)

REMİSYON

RELAPS

ALEVLENME

- Remisyon sonrası rekürrens

- TPE tedavisi kesildikten sonraki ilk 30 gün boyunca trombosit sayısının normal kalması, yanıtın devam etmesi

TPE tedavisi kesildikten sonraki 30 gün içinde klinik kötüleşme, trombositopeninin tekrarlaması (en az 2gün  $< 100 \times 10^9/L$ )

# Algorithm for the initial treatment of acquired, autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

1.

## Acquired, autoimmune TTP risk stratification

- High-risk disease includes one or more of the following:
  - Neurologic abnormalities
  - Decreased level of consciousness
  - Elevated serum troponin level
  - Other signs of critical illness
- Individuals without these features are considered standard risk.
- Therapeutic implications of high-risk disease:
  - Higher glucocorticoid dose (eg, intravenous methylprednisolone 1000 mg per day for 3 days)
  - Up-front caplacizumab

2.

Clinical diagnosis of acquired, autoimmune TTP\* with risk stratification (refer to table at left)

Treat:

- Urgent PEX (daily)
- Glucocorticoids (dose based on risk stratification)¶
- Rituximab
- Caplacizumab for high-risk patients
- Ongoing evaluation for other diagnoses

\*Proton pompa inh. ve folik asit



Akut aTTP'de, Rtx kullanımı; TPE sayısını ve hastanede yatış süresini azaltsa da randomize klinik çalışma yoktur.

Within the first week of therapy, most patients with autoimmune TTP will have a platelet count increase, and the results of ADAMTS13 activity testing will be available

Platelet count increases and ADAMTS13 activity obtained on presentation  $<10\% \Delta$

Platelet count does not increase and ADAMTS13 activity obtained on presentation  $<10\% \Delta$  and/or

Platelet count does not increase and ADAMTS13 activity obtained on presentation  $>10$  to  $20\% \Delta$

Platelet count  $\geq 150,000/\text{microL}$  for 2 days  
or  
platelet count plateau (normal or supranormal) for 3 days

Yes

No

Disease response: ◇

- Refer to algorithm for tapering therapy in responding disease

Refractory disease:

- Treat aggressively with the following:
  - PEX
  - High-dose glucocorticoids¶
  - Continue or start rituximab
  - Continue or start caplacizumab
  - Additional therapies may be required§
- Ongoing evaluation for other diagnoses
- Tapering of therapy for those whose disease responds

Diagnosis of TTP is in question:

- Make an aggressive search for another diagnosis (eg, other primary TMA, cancer, or DIC)
- Individualize the decision to continue or discontinue initial therapy

Başlangıç tedavisi



# Yeni Tanı TTP'de Tedavi

- TTP tahmin skoru/indeksi yüksek ise acilen **TPE** ve **kortikosteroid (doz risk durumuna göre!)** başlanmalıdır.

TTP'den şüphelenir-şüphelenmez, TPE'ye başlamadan önce plazma ADAMTS13 testi için (ADAMTS13 aktivite ve inhibitörü) kan örneği alınmalıdır!



- TTP tedavisinde hedef;

- *İnflamasyonu suprese etmek*
- *Trombosit agregasyonunu bloke etmek*
- *Eksik ADAMTS13 (metalloproteinaz enzim) yerine koymak*
- *ADAMTS13 Ab inhibe etmek*
- *ADAMTS13 Ab üretimini azaltmaktır*





# Yeni Tanı TTP'de **TPE** Tedavisi

## Treat:

- Urgent **PEX** (daily)
- Glucocorticoids (dose based on risk stratification) ¶
- Rituximab
- Caplacizumab for high-risk patients
- Ongoing evaluation for other diagnoses

VTE profilaksisi yapılmalı mıdır?

Plt < 50x10<sup>9</sup>/L ise non-farmakolojik VTE profilaksisi, >50x10<sup>9</sup>/L ise DMAH gibi farmakolojik VTE profilaksisi kararı verilmelidir.

Katater takılması sırasında trombosit transfüzyonu yapılmalı mı?

Arteriyel tromboz, klinik kötüleşme ve relaps hızında artış nedenli önerilmemektedir. Ciddi kanama varsa verilmeli!

En geç 4-8 saat içinde başlanmalıdır. 1-1.5 plazma volümü (40-60 ml/kg)  
Yanıt 9-16 günde alınır.

Plazma volümü ne olmalıdır?

Replasman sıvısı ne olmalıdır?

TDP

Kryo azaltılmış plazma  
Viral inaktif/solvent deterjan plazma  
Çözünmüş plazma (fark yok)

Hangi katater takılmalı?

-Periferik katater veya standart üç lümenli santral venöz katater  
- Standart diyaliz katateri veya tek lümenli santral venöz katater (femoralden kaçınılmalı, en geç 5-7 günde çıkarılmalıdır)

*Nasıl etki eder?  
ADAMTS13 Ab ve immün kompleksi uzaklaştırır  
Eksik ADAMTS13 yerine koyma  
VWF multimerlerini uzaklaştırma*



# Yeni Tanı TTP'de **TPE Tedavisi**

## ■ TPE ne kadar süreyle devam edilmelidir?

- Organ tutulumu düzelene
- Trombosit sayısı stabil olana
- Hemoliz kaybolan kadar GÜNLÜK\* devam edilmelidir.



(\*Kanada aferez çalışma grubu ve BSH kılavuzu; **ilk 3 gün 1.5 plazma volümü**, sonrası 1 plazma volümü önerirken, diğer kılavuzlar **1 plazma volümü** ile TPE önermektedir).

## ■ TPE birden mi, sıklığı azaltılarak mı kesilmelidir?

- Progresif olarak 3 hafta içerisinde sıklığı azaltılarak kesilmelidir
- Rtx tedavisi kullanılmış ise birden kesilebileceği ile ilgili veriler de mevcuttur.
- Katater (juguler ya da subklavyen katater) TPE tamamlandıktan 3-7 gün sonra çıkarılmalıdır.



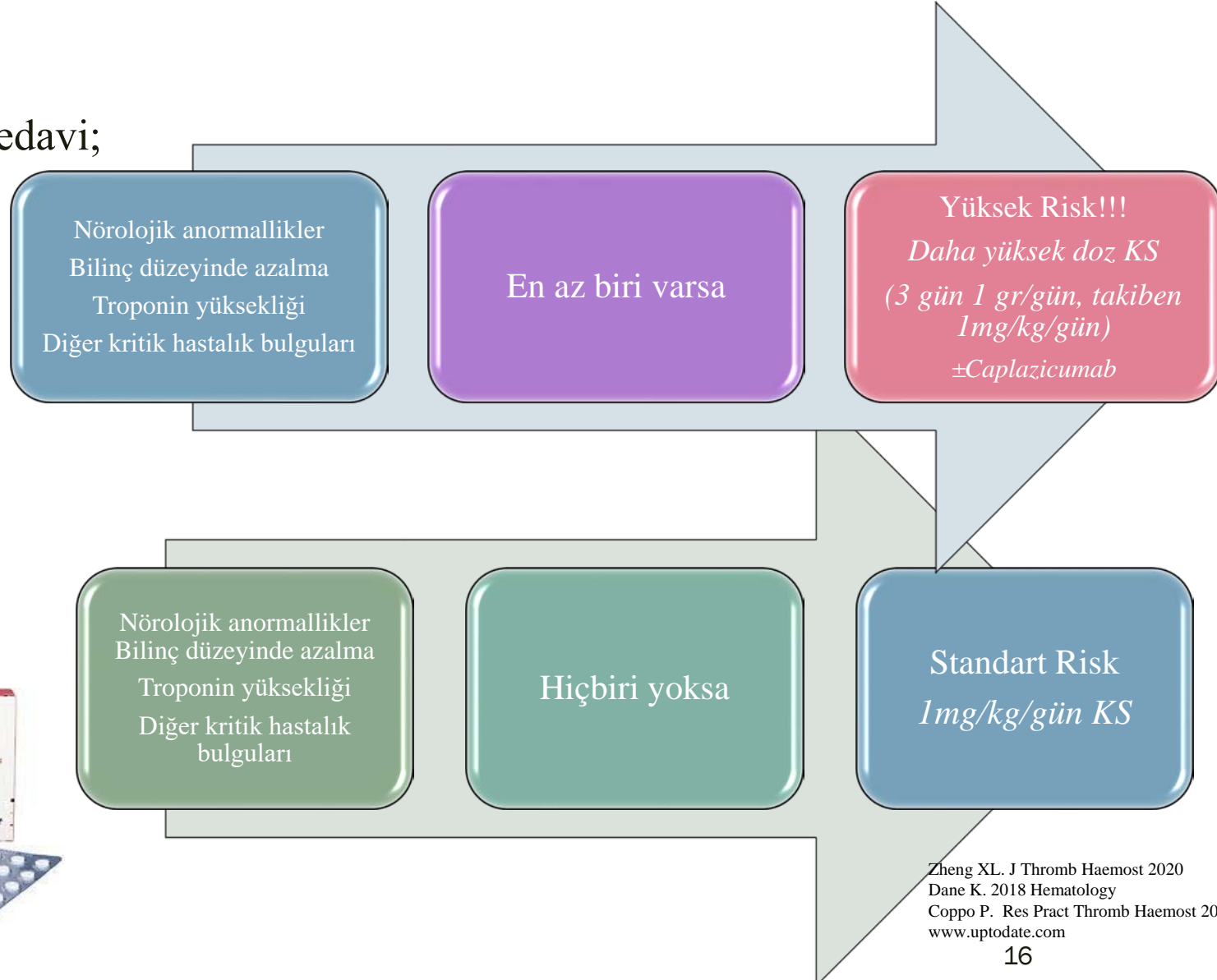
# Yeni Tanı TTP'de Kortikosteroid Tedavisi

## Treat:

- Urgent PEX (daily)
- Glucocorticoids (dose based on risk stratification)¶
- Rituximab
- Caplacizumab for high-risk patients
- Ongoing evaluation for other diagnoses

- aTTP'de risk sınıflamasına göre KS tedavi;

Çok merkezli, randomize bir çalışma; özellikle yeni tanı aTTP'de yüksek doz metilprednizolon (10 mg/kg/gün 3 gün, sonrası 2.5mg/kg/gün) [standart doza (1mg/kg/gün) göre daha etkili?]



# Yeni Tanı TTP'de Kortikosteroid Tedavisi

## ■ KS'ler nasıl etki eder?

- ADAMTS13 oto Ab üretimini inhibe eder
- Sitokin üretimini azaltır
- Akut inflamasyonu inhibe eder
- Endotel fonksiyonunu düzenler



## ■ KS'ler arasında fark var mı?

- Metilprednizolon (2-4x125 mg/IV/gün) ve prednizon (1 mg/kg/gün oral) arasında **fark yok**,

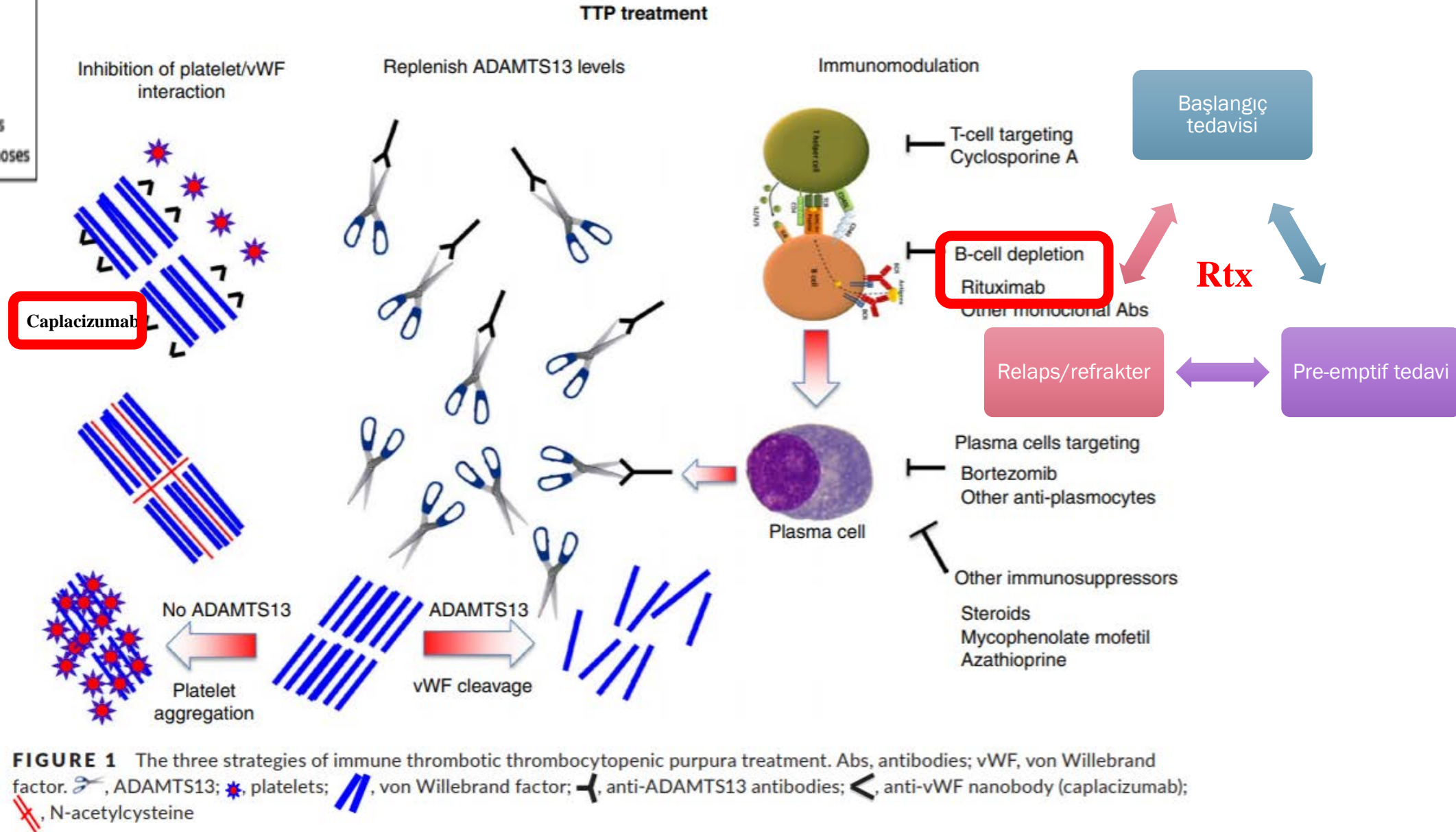
**3 hafta devam etmeli** (\*3-4 günde trombosit sayısı artmaz ise yüksek doz kullanılmalıdır. Yüksek doz KS, trombosit sayısı düzelene ve TPE kesilene kadar devam edilip trombosit sayısı 5-7 gün süreklilik gösterdiğinde 3 hafta içerisinde azaltılarak kesilmelidir)

## ■ KS'ler ne kadar süre devam edilip nasıl kesilmelidir?

- Kararlı yanıt elde edildikten sonra doz azaltılır (\***sonuca hızlı ulaşmak mümkünse ADAMTS13 aktivitesi >%20-30 olduktan sonra doz azaltmaya başlanır**).
- TPE tamamlandıktan sonra 2-3 hafta daha devam edilir (steroid dozu geç ve yavaş şekilde; trombosit sayısı, ADAMTS13 düzeyi ve klinik semptomla göre azaltılmalıdır).

Treat:

- Urgent PEX (daily)
- Glucocorticoids (dose based on risk stratification) ¶
- Rituximab
- Caplacizumab for high-risk patients
- Ongoing evaluation for other diagnoses



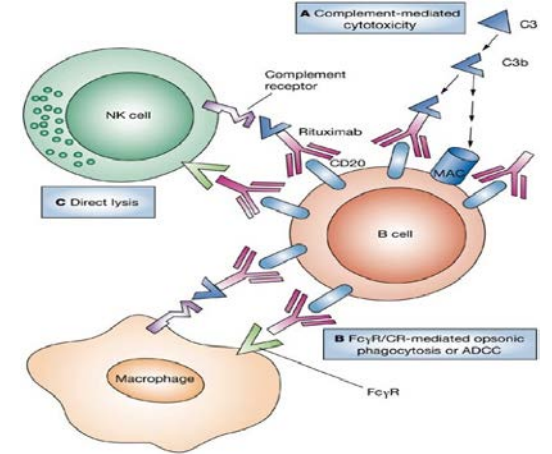
# Yeni Tanı TTP'de Rituksimab Tedavisi

Treat:

- Urgent PEX (daily)
- Glucocorticoids (dose based on risk stratification)†
- Rituximab
- Caplacizumab for high-risk patients
- Ongoing evaluation for other diagnoses

- **Yeni tanı** TTP'de ilk basamakta Rtx kullanımının alevlenme ve relapsı azalttığı gösterilmiştir (%10 vs %57, faz 2, 40 hasta).
- İlk tanıda kullanılması hala tartışmalıdır (aTTP standart tedavi ile düzelebileceği için yaklaşık %50 hastada gereksiz kullanılmış olabileceği için)

- Hastanede **yatış süresini** kısaltır
- **Relaps** oranını azaltır
- Yanıt (stabil trombosit sayısını median) 2 haftada sağlamaktadır
- Median 12-19 ayda relaps görülmemektedir
- ADAMTS13 aktivitesi 3 ay içerisinde normale gelmektedir.



- Fakat kılavuz önerileri; TPE ve KS tedavisine **yanıtsız/dirençli** veya **relaps** hastada kullanılması yönündedir (\* **Yeni tanı** bir hastada yüksek mortalite ile ilişkili nörolojik/kardiyak patoloji varsa ilk tanı sırasında TPE+steroidle kombine kullanılması önerilir).



# Yeni Tanı TTP'de Rituksimab Tedavisi

Table 1. Summary of studies (including ≥20 patients) evaluating rituximab therapy for TTP

| Reference  | Study design   | No. of patients   | Dose and schedule  | CR rate (%)  | Time to CR (days) | Relapse rate   | Comments  |
|--|--|---|--|--|-------------------|--|---|
| <b>Upfront for the initial treatment of TTP</b>                      |  |   |  |  |                   |  |   |
| Scully et al <sup>7</sup>  | Prospective multicenter phase 2 (matched historical control group) | 40 (40 historical controls matched for age, sex, ethnicity, and number of relapses) | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses (up to 8 doses for persistent anti-ADAMTS13 antibodies)  | 82.5   | 12                | 10% vs 57% in historical controls; median time to relapse, 27 (17-31) months for rituximab group and 18 (3-60) months for controls | Median duration of hospitalization was reduced by 7 d in patients who did not need intensive care admission; possible selection bias with controls who had a slightly higher relapse rate (57%) than shown in other cohorts; ADAMTS13 activity <10% was not confirmed in all patients |
| Westwood et al <sup>24</sup>   | Single-center retrospective case series                            | 100 (86 rituximab naive and 14 pretreated)  | 375 mg/m <sup>2</sup> per dose weekly or twice a week, 4 doses (up to 8 infusions for patients with persistent anti-ADAMTS13 antibodies)     | 95, rituximab naive; 88, prior rituximab                                 | 14 (4-52)         | 13.4% Median time to relapse 24 (4-49) months  | Earlier administration of rituximab (≤3 d or >3 d from admission) was associated with fewer TPEs for remission (16 vs 24, <i>P</i> = 0.03), and shorter median length of stay (16 vs 23 d, <i>P</i> = 0.01); similar response to weekly or twice-weekly dosing                        |
| <b>Treatment of refractory or relapsed TTP</b>                       |  |   |  |  |                   |  |   |
| Scully et al <sup>20</sup>   | Case series  | 25 (14 refractory and 11 relapsed)  | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses  | 100  | 11 (7-12)         | No relapses at median follow up of 10 mo (range, 1-33 mo)  | 21/25 patients had normal ADAMTS13 activity at 3 mo and 23/25 had no detectable inhibitor   |
| Froissart et al <sup>14</sup>  | Prospective multicenter phase 2                                    | 21 (18 first episode, 3 relapsed) with matched historical controls                  | 375 mg/m <sup>2</sup> per dose on days 1, 3, 7, and 14 after determination of refractory TTP   | —  | —                 | 40% (2 relapses at 6 mo and 51 mo)   | ADAMTS13 activity ranging from 15% to 75% with disappearance of inhibitors was achieved after 3 mo in all patients  |
| Clark et al <sup>6</sup>   | Prospective multicenter single arm phase 2                         | 40 (20 refractory, 20 relapsed)   | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses  | Refractory: 63.6 at 8 wk, 88.9 at 1 y; relapsed: 90% at 8 wk, 100 at 1 y | —                 | —  | —   |
| Page et al <sup>22</sup>   | Single-center cohort   | 16 (14 refractory) treated with rituximab and 21 not treated                        | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses  | —  | —                 | 12.5% in the rituximab treated group vs 42.8% in the non-rituximab-treated group   | —   |
| <b>Treatment of persistent anti-ADAMTS13 antibodies in remission</b> |  |   |  |  |                   |  |   |
| Westwood et al <sup>24</sup>   | Single-center retrospective case series                            | 15 patients (21 episodes).  | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses ( <i>n</i> = 13) or 100 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses ( <i>n</i> = 2)                              | —  | —                 | 1 relapse over median follow-up of 23 mo (range, 1-89 mo)  | ADAMTS13 activity normalized at 3 mo in 16/17 episodes  |
| Hie et al <sup>29</sup>  | Cross-sectional study  | 30 treated with rituximab and 18 not treated with rituximab in remission            | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses  | —  | —                 | 0 episodes/y and 0.5 episodes/y with and without preemptive rituximab, respectively  | —   |
| Westwood et al <sup>28</sup>   | Retrospective multicenter case series                              | 45 (76 episodes)  | 375 mg/m <sup>2</sup> per wk, 4 doses ( <i>n</i> = 24); 200 mg per wk, 4 doses ( <i>n</i> = 19); and 500 mg per wk, 4 doses ( <i>n</i> = 17) | —  | —                 | 3.9%   | All relapses occurred in the reduced-dose (200 mg/wk) group, which also had a high rate of retreatment  |

CR, complete response.

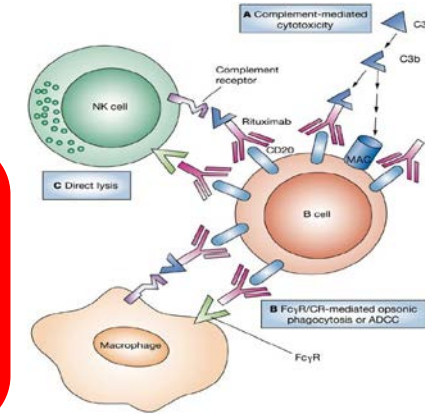
Retrospektif

Prospektif

# Yeni Tanı TTP'de Rituksimab Tedavisi

## ■ Optimal rituksimab dozu ne olmalıdır?

- En sık yaklaşım şekli **375 mg/m<sup>2</sup>/gün** haftada bir 4 dozdur
- 375 mg/m<sup>2</sup>/gün 1.4.ve 15.gün (faz 2 çalışma)



## ■ TPE'den ne kadar süre önce infüzyon yapılmalıdır?

- TPE ile Rtx'in %60-70 oranında uzaklaştırıldığı bildirilmektedir. Bu nedenle Rtx verildikten en erken **18-24 saat sonra** TPE yapılması önerilmektedir.
- Aksine, faz2 olan diğer bir çalışma ise Rtx infüzyonu ile TPE arasında **minimum 4 saatin** olmasının yeterli olacağını göstermiştir

## ■ SC Rituksimab ile ilgili çalışma var mıdır?

2015-2019, 12 TTP hastası, remisyonda ADAMTS13<%10 iken 1400 mg/SC Rtx, 22 ay süresince klinik relaps yok. **Preemptif SC Rtx vs IV Rtx ile benzer etkiye sahiptir.**

Dane K. Hematology 2018  
Benhamou Y. Am J Hematol 2016  
Westwold JP. J Thromb Haemost 2013  
Scully M. British J of Haematology. 2007  
Delrue M. ISTH Congress. 2019

# Remisyonda TTP'de Proflaktik Rituksimab Tedavisi

- Hastaların yaklaşık %40'ı relaps olmaktadır. Relapsı önlemek mümkün müdür? Remisyonda iken **ADAMTS13 düzeyinde azalma relaps için en önemli prediktördür.**
- Remisyonda TTP olup **ADAMTS13 aktivitesi <%10** olan hasta grubunda PROFLAKTİK/PRE-EMPTİF 375 mg/m<sup>2</sup>/gün/haftada bir/4 doz Rtx tedavisi önerilmektedir.
- Olguların %85'inde ADAMTS13 aktivitesini arttırmakta ve %74 oranında relapsı önlemektedir.

- UK grubu;
  - 375 mg/m<sup>2</sup>/4doz
  - 500 mg/4 doz
  - 200 mg/4 doz\*

TTP relapsını önleme ve ADAMTS13 aktivitesinin normal saptanma oranı %79.8, sadece 3 relaps (hepsi 200 mg Rtx kolunda)



**Düşük doz  
Rtx etkili  
midir?**

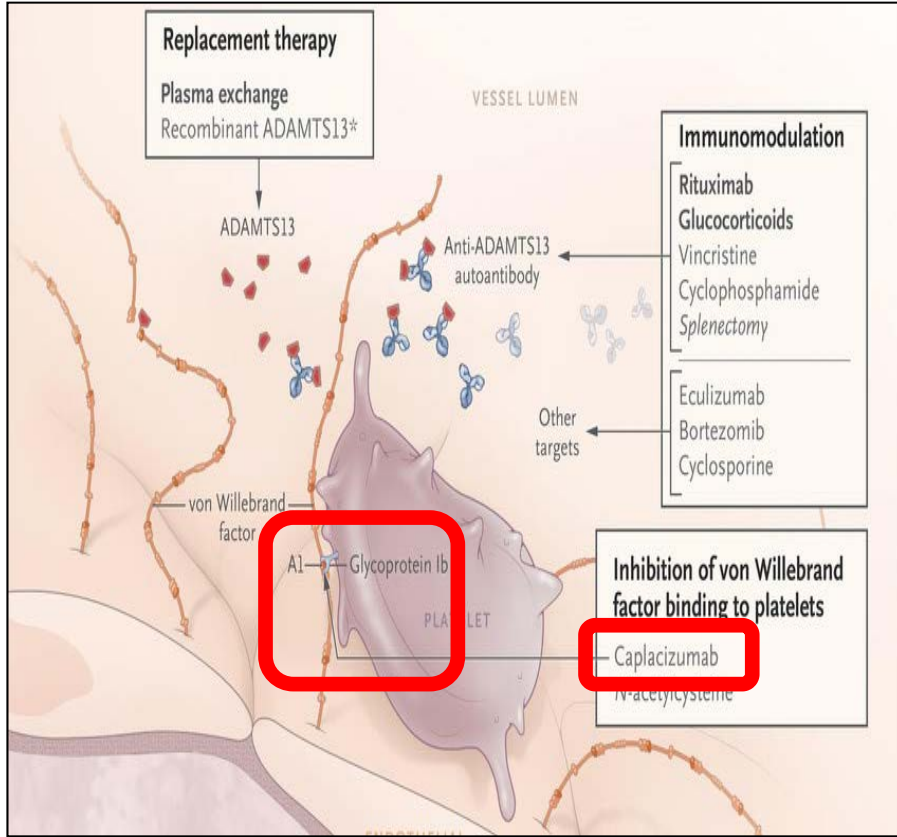
(\*100-200-500 mg fix doz ile yapılan çalışmada ise, daha düşük dozlarda da etkin tedavi sağlayabilir)

- Proflaktik Rtx tedavisi sonrası ADAMTS13 aktivitesi yükselmez ise 'relapsa ait klinik kanıt olmadan' tekrar Rtx verilmesi önerilmemektedir.
- Rtx'a yanıt vermeyen veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen yaklaşık %10-15 hastada lenfomada olduğu gibi **idame Rtx tedavisi ile** Rtx refrakterliğine çözüm olabilir.



# Yeni Tanı TTP'de **Caplazicumab (anti-VWF) Tedavisi**

- Treat:
- Urgent PEX (daily)
  - Glucocorticoids (dose based on risk stratification)<sup>¶</sup>
  - Rituximab
  - **Caplazicumab** for high-risk patients
  - Ongoing evaluation for other diagnoses



-VWF'nin A1 bölgesine bağlanarak, VWF multimerleri ile trombositlerin (GpIb-IX-V etkileşimini) bağlanmasını inhibe eden bir bivalan, **anti-VWF nano-Ab'dur**. 2019'da FDA onayı almıştır.

-Trombosit agregasyonu ve mikrotrombüsleri (küçük arteriyol ve kapillerlerde) azaltır.

-İmmüsupresif etkisi olmadığı için **ADAMTS13 Ab'ları üzerine bir etkisi yoktur**.

-Bu nedenle immüsupresif\* tedaviler ile birlikte TTP'nin başlangıç tedavisinde endikedir (\*TPE ve steroid±Rtx ile birlikte, ilk doz IV TPE'ye başlamadan 15 dk önce, sc dozlar TPE tamamlandıktan sonra).

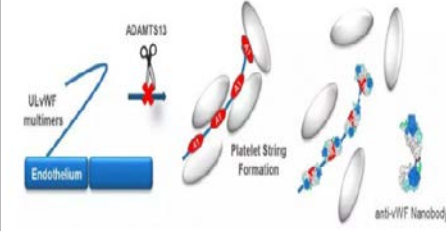
-Caplazicumab'ın etkinlik ve güvenlik çalışmaları;

- Faz 2 TITAN (n=75)

- Faz 3 HERCULES (n=145)

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic  
Purpura

Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Marie Scully, M.D., Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., Spero Cataland, M.D.,  
Paul Knöbl, M.D., Haifeng Wu, M.D.,\* Andrea Artoni, M.D., John-Paul Westwood, M.D.,  
Magnus Mansouri Taleghani, M.D., Bernd Jilma, M.D., Filip Callewaert, Ph.D., Hans Ulrichs, Ph.D.,  
Christian Duby, M.D., and Dominique Tersago, M.D., for the TITAN Investigators†



**TITAN Çalışması (Faz 2),  
(10 mg IV, takiben SC)**

**Sonuç;**

- Trombosit sayısının normale gelme süresinde kısalma (tam yanıtı kadar geçen sürede, 3 vs 4.9 gün)
- Tam yanıt oranında artış (%81 vs %46)
- TPE sayısında azalma (8 vs 12 gün)
- TTP alevlenmesinde azalma (%8 vs %28)
- Majör tromboembolik olaylarda azalma (%3 vs %19)
- \*Tedavi kesildikten sonra relaps sıklığında artış (%22 vs %8, Caplazicumab ile trombosit sayısı normale gelmesi nedeniyle tedavi kesilen ve persistan olarak ADAMTS13 düzeyi <%10 olanlarda), bu nedenle immunsupresif ile birlikte kullanılması önerilmektedir.
- Minör kanama

## ORIGINAL ARTICLE

## Cuplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knöbl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, for the HERCULES Investigators\*

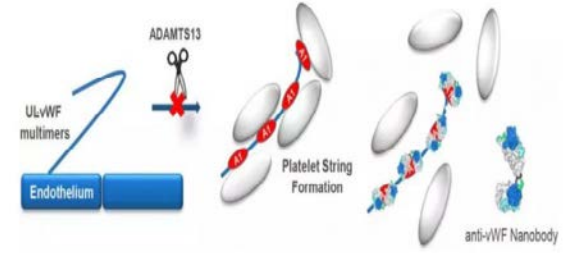


Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics and Concomitant Treatments for TTP in the Intention-to-Treat Population.\*

| Characteristic | Cuplacizumab (N=72) | Placebo (N=73) | Total (N=145) |
|----------------|---------------------|----------------|---------------|
|----------------|---------------------|----------------|---------------|

### HERCULES Çalışması (Faz 3), Sonuç;

- Trombosit sayısının normale gelme süresinde kısalma (2.69 vs 2.88 gün)
- TPE gün sayısında azalma (5.8 vs 9.4)
- TPE kesildikten sonra TTP alevlenmesinde azalma (%12 vs %38)
- Hastanede yatış süresinde azalma (ort.9.9 vs 14.4 gün)
- YB yatış süresinde azalma (ort.3.4 vs 9.7 gün)
- Mortalitede azalma (%1 vs %4)
- \*Tedavi kesildikten sonra rekürrens %8 (\*tedavi kesildikten sonra ADAMTS13 düzeyi <%10 olanlara 4 hafta daha cuplazicumab tedavisi uygulanmış)
- Plaseboya göre kanama daha fazla (%65 vs %48), en sık epistaksis ve gingival kanamayı içeren mukokutanöz kanamalar

After ...  
among patients who had exacerbation

During the follow-up period

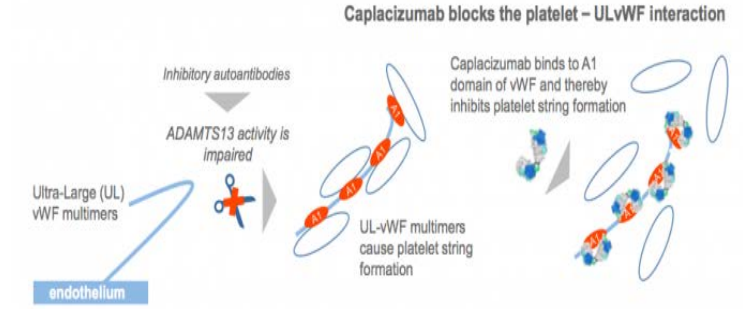
5 (7)

3 (4)

8 (6)

# Caplazicumab (anti-VWF) Tedavisi

## Klinik Pratikte Ne Zaman Kullanılmalıdır?



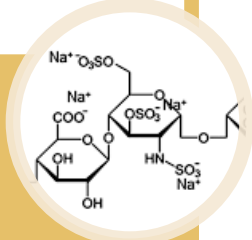
- Caplazicumab'ın (median 35 doz), maliyet nedeniyle klinikte kullanımını sınırlıdır.
- Fakat rekürrensi azaltması, erken rekürrensi önlemesi nedeniyle sınırlı da olsa, özellikle şiddetli TTP kliniği için prediktör olan '**kardiyak ve nörolojik tutulumu**' olan hastalarda **akut dönemde kullanılması önerilmektedir.**
- **HERCULES** çalışmasında ADAMTS13 düzeyi >%10 olana kadar tedavi devam edilse de tedavinin kesilmesi için bir çalışma yapılmamıştır.
- ADAMTS13 düzeyi ardışık iki hafta > %20-30 ise tedavi sonlandırılabilir önerisi mevcuttur.
- **TPE kesildikten sonra 30 gün süre ile devam edilmesi önerilmektedir.**

# TTP'de Destek Tedavisi

- Akut TTP'de venöz tromboembolizm riski ile ilgili çalışma yapılmamıştır, ancak hareketsizlik ve akut hastalık nedeniyle artması muhtemeldir. Bu nedenle trombosit sayısı  $>50 \times 10^9/l$  olduğunda DMAH tromboproflaksisi rutin verilmelidir\* (\*özellikle iskemik stroke ve myokardiyal infarktüs gibi makrotrombotik komplikasyonu olanlarda).

- Antiplatelet ajanların relapsı önlediği ile ilgili literatür bilgisi olmayıp rutin kullanımı önerilmemektedir, fakat klinikte TTP ilişkili komplikasyon varlığına göre kullanılabilir.

Antikoagülan/Antiplatelet  
Tedavi



- ES transfüzyonu klinik ihtiyaca göre\* yapılmalıdır (\*özellikle kardiyak tutulum varlığında).
- Kritik hastalarda Hb eşik değeri 7 g/dl kullanılarak ES transfüzyonu yapılması güvenlidir. Fakat kardiyak semptom ve akut hemolizde bu eşik değer geçerli değildir, daha yüksek Hb düzeyi gereklidir.
- Trombotik olayları presipite edebileceği, klinik kötüleşme yapabileceği ve relaps oranını arttırabileceği için trombosit transfüzyonu hayatı tehdit edici kanama olmadığı sürece kontrendikedir.

Transfüzyon



- Aktif hemoliz süresince verilmelidir.

Folik asit tedavisi



Yarranton H. British J of Haematology. 2003  
Scully M. British J of Haematology. 2012  
Hebert PC. New England Journal of Medicine. 1999



# How I treat **refractory** thrombotic thrombocytopenic purpura

Farzana A. Sayani<sup>1</sup> and Charles S. Abrams<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and <sup>2</sup>Department of Pathology & Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at Philadelphia, PA

## How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns

Marshall A. Mazepa,<sup>1,\*</sup> Camila Masias,<sup>2,\*</sup> and Shruti Chaturvedi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN; <sup>2</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD and <sup>3</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

(Blood. 2019;134(5):415-420)

## bjh guideline

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

Marie Scully,<sup>1</sup> Beverley J. Hunt,<sup>2</sup> Sylvia Benjamin,<sup>3</sup> Ri Liesner,<sup>4</sup> Peter Rose,<sup>5</sup> Flora Peyvandi,<sup>6</sup> Betty Cheung<sup>7</sup> and Samuel J. Machin<sup>8</sup> on behalf of British Committee for Standards in Haematology

Received: 4 June 2020 | Accepted: 10 July 2020  
DOI: 10.1111/jth.15010

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

## ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Balkan Med J 2018;33:417-21

## Vincristine as an Adjunct to Therapeutic Plasma Exchange for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single-Institution Experience

Seniz Öngören<sup>1</sup>, Ayşe Salihoğlu<sup>1</sup>, Tuğçe Apaydın<sup>2</sup>, Sevil Sadri<sup>1</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>1</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>1</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>1</sup>, Zafer Başlar<sup>1</sup>, Yıldız Aydın<sup>1</sup>, Teoman Soysal<sup>1</sup>

Original Article | 417  
OPEN ACCESS



## Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura

Kathryn Dane<sup>1</sup> and Shruti Chaturvedi<sup>2</sup>

| TTP 2019: STATE OF THE ART |

## CLINICAL PLATELET DISORDERS

## Thrombotic thrombocytopenic purpura

Bérangère S. Joly,<sup>1-3</sup> Paul Coppo,<sup>3-5</sup> and Agnès Veyradier<sup>1-3</sup>

TTP management. (Blood. 2017;129(21):2836-2846)

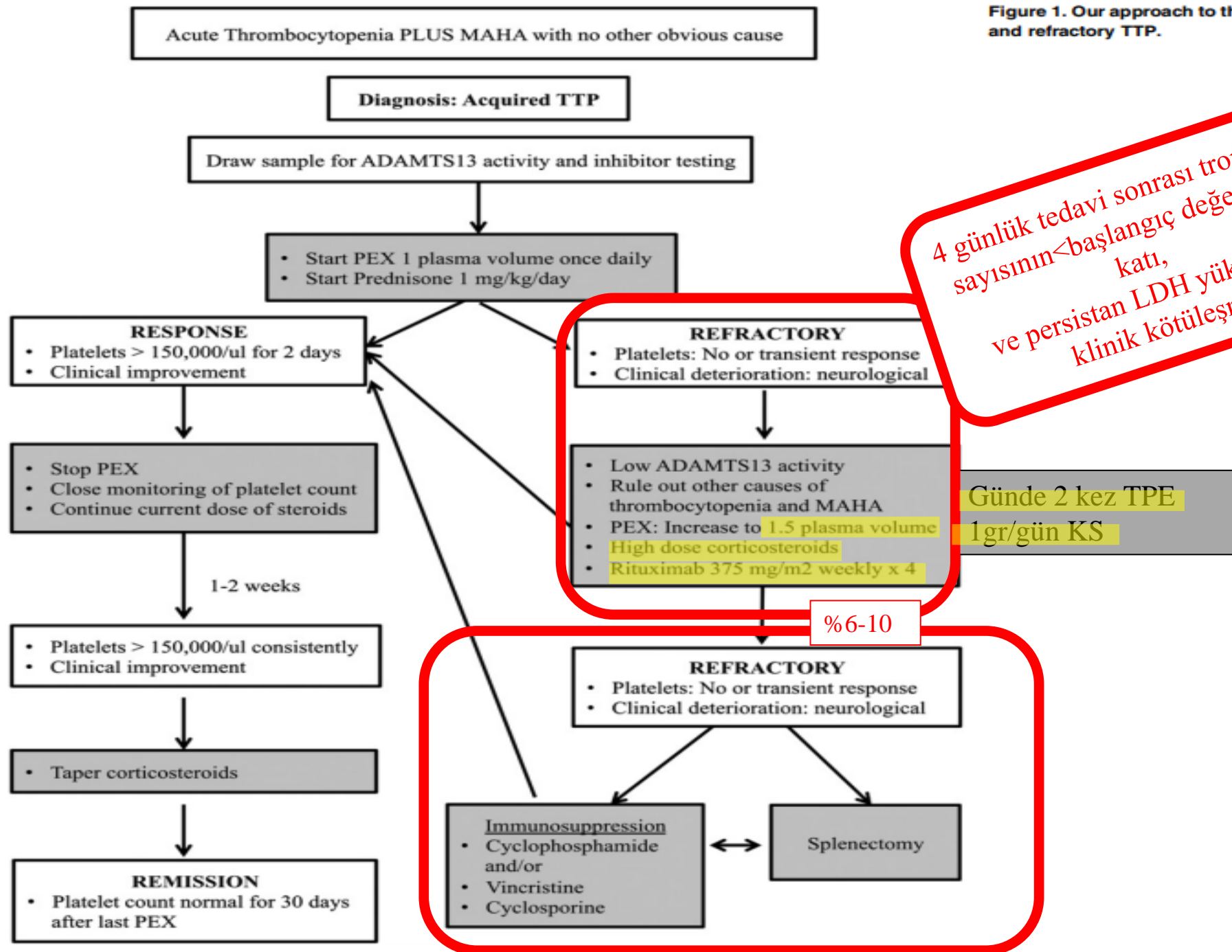
## REVIEW ARTICLE

## Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics

M. SAHA,\* J. K. MCDANIEL† and X. L. ZHENG‡

DOI: 10.1111/jth.13764

Figure 1. Our approach to the management of acute and refractory TTP.

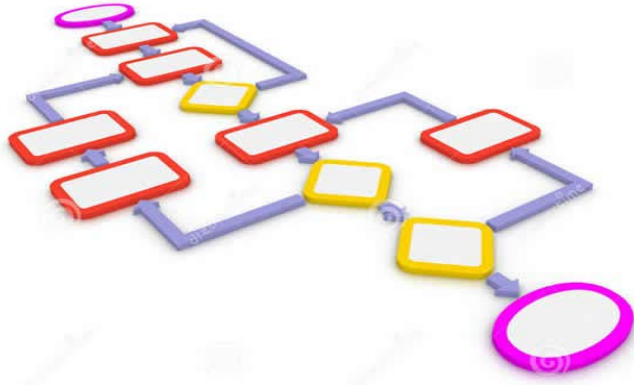




# Dirençli TTP'de Tedavi

**Dirençli TTP hastalarında tedavi seçeneğine nasıl karar verebiliriz?**

1. Hastanın yaşı
2. Diğer komorbiditeleri (renal yetmezlik gibi)
3. İlaç erişimi
4. Hekimin tecrübesi



## ■ *Vinkristin*

- Dirençli hastalarda düşünülmelidir, **yanıt oranı %50-87** arasında bildirilmiş olsa da **düşük etkinliği olduğuna dair yayınlar da** mevcuttur.
- 2mg, IV, yavaş hızda infüze edilmelidir.
- Ek dozlar nörotoksisite ve kemik iliği süpresyonuna neden olabileceği için tek doz kullanılmalıdır.

## ■ *Siklosporin*

- 300 mg/gün oral veya 2-3 mg/kg/gün IV/2 doza bölünmüş olmalı
- Dirençli hastalarda remisyon oranı **%89**'dur.
- Tedaviye **en az 6 ay** devam edilmeli, doz azaltılarak kesilmelidir.

## ■ *Siklofosfamid;*

- 500mg/gün, IV, 2 saatlik infüzyon. Median 10.günde stabil trombosit yanıtı alınır.
- Ciddi kemik iliği supresyonu yapması nedeni ile tek doz kullanılmalıdır

# Dirençli TTP'de Tedavi

## ■ *Splenektomi;*

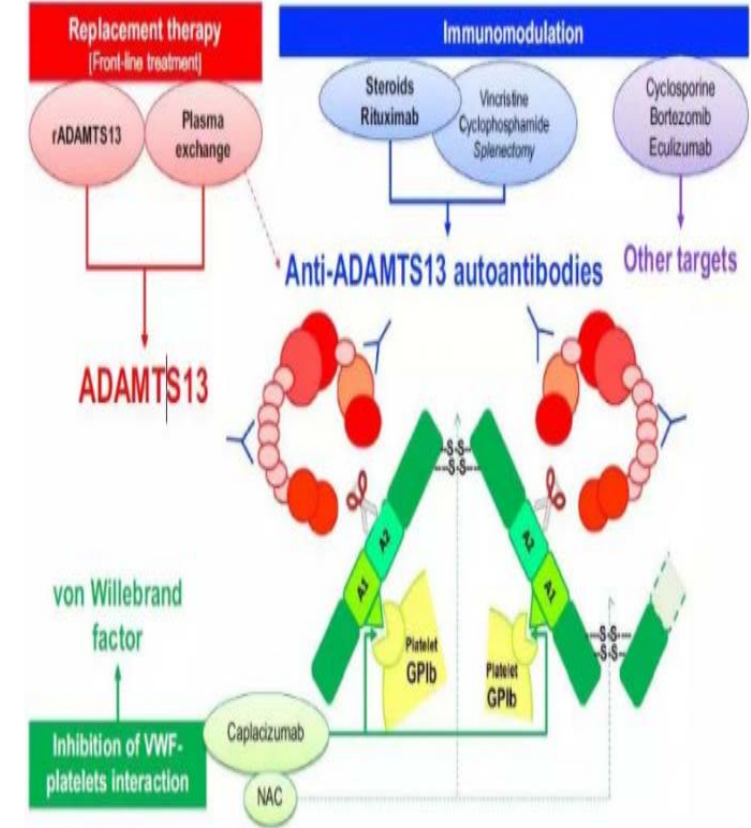
- 1978 yılında akut TTP'de laparatomik splenektomi ile **mortalite %40** olarak bildirilmiştir.
- 33 hastayı içeren retrospektif bir çalışma ise akut refrakter veya relaps TTP'de splenektomi ile **10 yıllık relapssız sağkalımı %70** saptamıştır.
- 18 çalışmanın analizi, 74 refrakter TTP hastası → splenektomi ile **yanıt oranı %92** saptanmıştır.
- **Splenektomi**nin yerini **Rtx** gibi diğer tedaviler almıştır.
- **Seçilmiş olgularda** (Rtx dirençli) splenektomi yapılmalıdır!

## ■ *Azotiopürin;*

- anti-ADAMTS13 Ab üretimini inhibe ederek plazma ADAMTS13 düzeyini normalize edebileceği için standart tedaviye yanıt vermeyen relaps/refrakter hastalarda kullanılabilir.

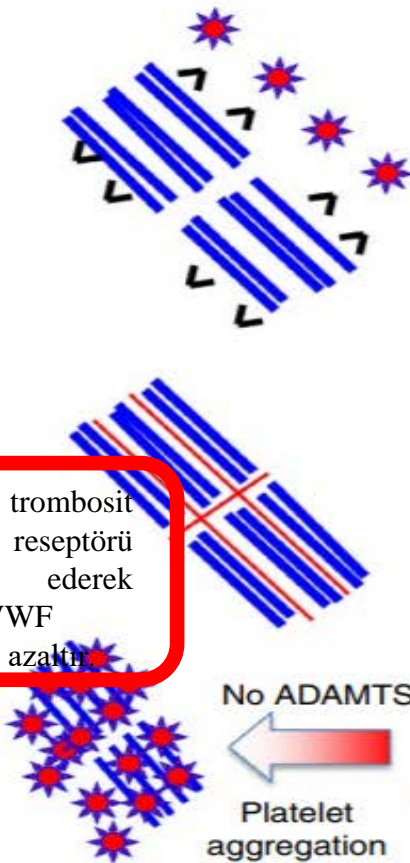
## ■ *NAC;*

- Büyük VWF multimerlerini azaltır ve trombosit-VWF bağlanmasını inhibe eder (300mg/kg/gün).



## TTP treatment

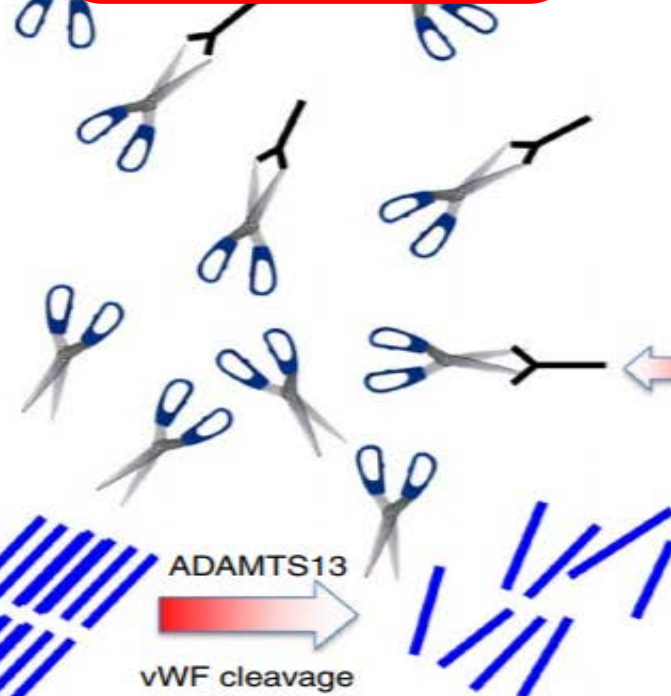
### Inhibition of platelet/vWF interaction



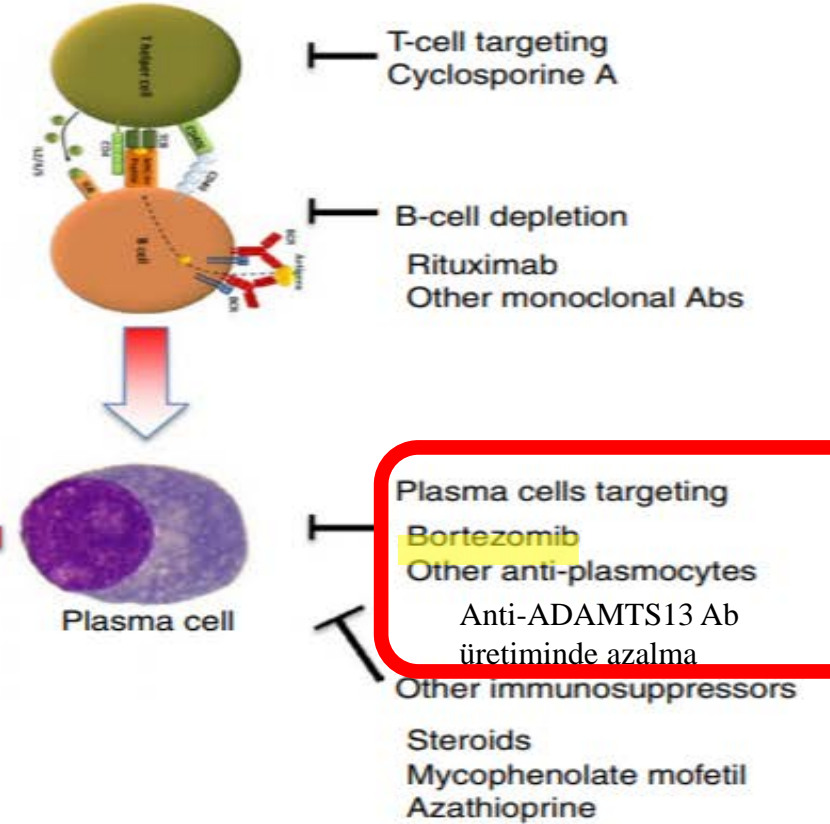
**Anfibatid;** trombosit GPIb reseptörü antagonize ederek trombosit-VWF etkileşimini azaltır.

### Replenish ADAMTS13 levels

**ADAMTS13,** anti-ADAMTS13 Ab'larını nötralize eder ve ADAMTS13 aktivitesini geri kazandırır.



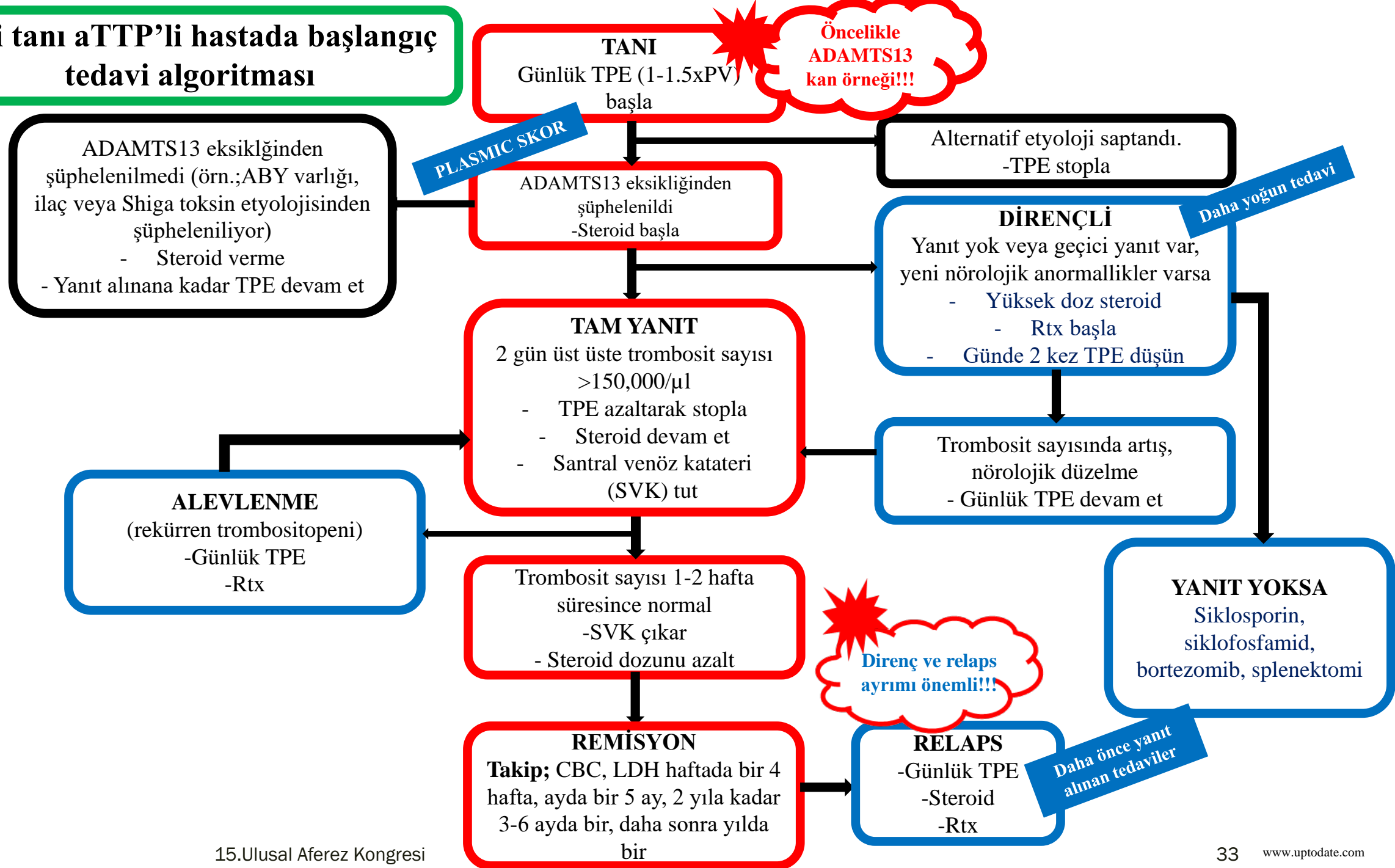
### Immunomodulation



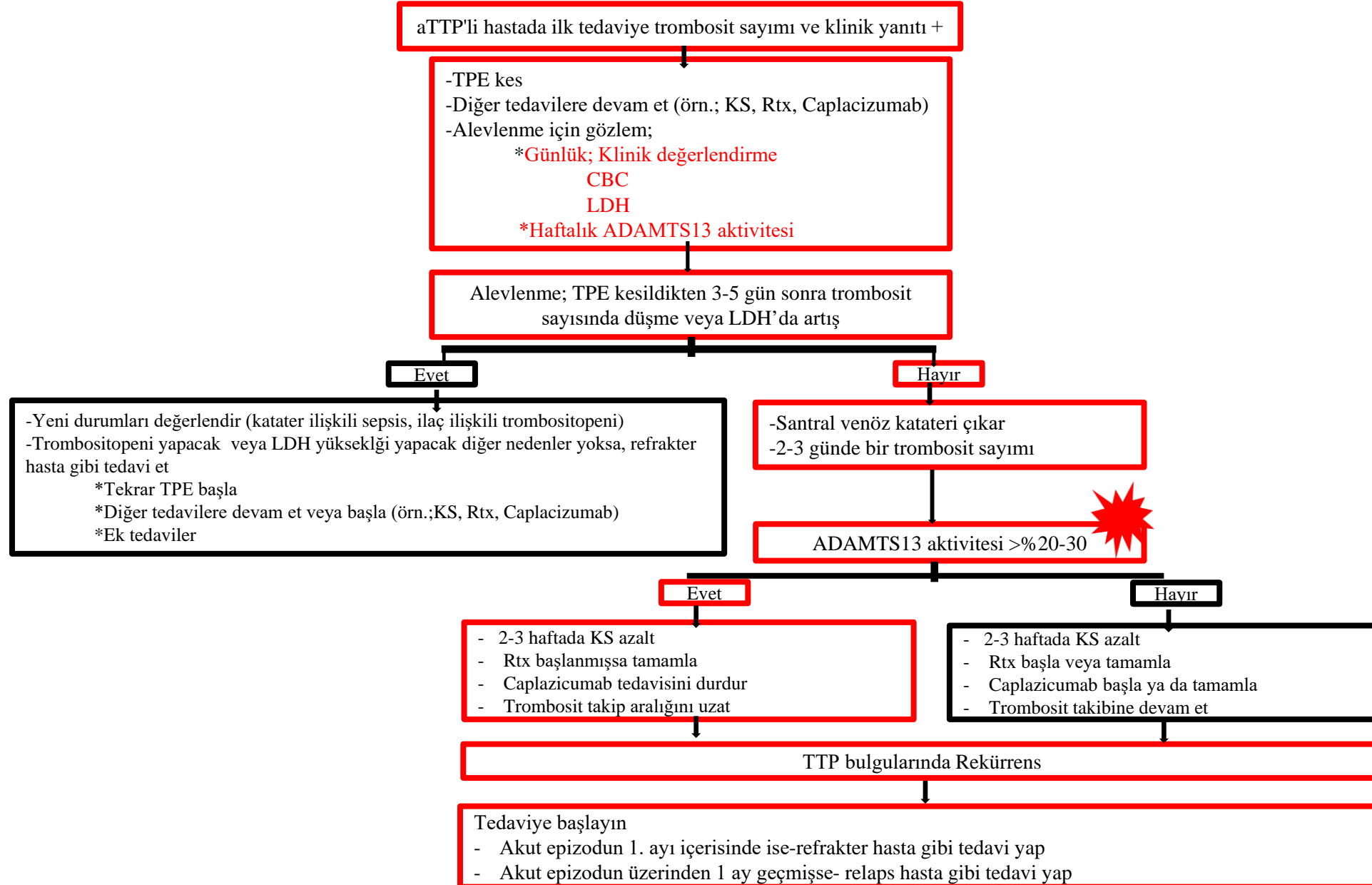
Plasma cells targeting **Bortezomib** Other anti-plasmocytes Anti-ADAMTS13 Ab üretiminde azalma

**FIGURE 1** The three strategies of immune thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. Abs, antibodies; vWF, von Willebrand factor. ✂, ADAMTS13; ★, platelets; //, von Willebrand factor; T, anti-ADAMTS13 antibodies; <, anti-vWF nanobody (caplacizumab); X, N-acetylcysteine

# Yeni tanı aTTP'li hastada başlangıç tedavi algoritması



# aTTP'li hastada ilk yanıtta sonra tedaviyi **azaltma** algoritması





# Tedavi sonrası **izlem**

|                     | Tedavi  | İzlem  | Rutin bakım   | Yorum  |
|---------------------|---|--|---|--|
| 1.Hafta             | *Glukokortikoidlere devam et<br>*Rtx'e devam et | *Semptomları değerlendir   | *Santral venöz katateri çek   | *Alevlenme riski 1.haftada en yüksek<br>*Alevlenmeler TPE, glukokortikoidler ve Rtx ile tedavi edilir.   |
| 1.ay                | *Glukokortikoidleri azalt ve kes                | *Semptomları değerlendir<br>*Haftalık CBC, daha sonra 2 haftada bir CBC  | *Tanıtıcı kart taşınması<br>*Normal aktivitelere yeniden başlangıç  |  |
| 1. ve 2.yıl         |   | *Rtx sonunda, 1 ay sonra ve daha sonra 3 ayda bir <b>ADAMTS13 aktivitesi</b><br>*Aktivite <%40 olursa tekrar aylık ölçüm | *Semptom varlığında acil hastane başvurusu ve CBC   | *Relaps riski ilk 2 yıl ve <b>ADAMTS13&lt;%10 ise daha yüksek</b>  |
| Daha sonraki yıllar |   | * <b>Yıllık</b> ADAMTS13 aktivitesi  | *Rutin bakım<br>*Yıllık hematoloji viziti<br>*Uzun dönem komplikasyonların takibi<br>*Semptomların varlığında acil hastane başvurusu ve CBC | *ADAMTS13<%20 ise her ölçüm sonrası tek doz Rtx<br>* Sık relaps var ve ADAMTS13<%20 ise splenektomi, 3 ayda bir idame Rtx 2-3 yıl süre ile ya da diğer immunsupresif tedaviler |



## Sonuç olarak;

- aTTP nadir görülen, **ölümcül** bir hastalıktır.
- Olguların %40'ında en az 1 **relaps** görülmektedir.
- Acil olarak tedaviye başlamak için **Plasmic klinik tahmin skoru** pratikte kullanılmalıdır.
- Klasik başlangıç tedavisi TPE+**KS**'dir. KS dozu = **risk sınıflandırması!!!**
- Yeni tanı aTTP hastası **yüksek risk** grubunda ise başlangıç tedavisinde **Caplacizumab** endikedir.
- Başlangıç tedavisinde **Rtx** kullanımı tartışmalı iken, **direnç/relaps** söz konusu ise mutlaka kullanılmalıdır.
- **ADAMTS13 aktivitesi** remsiyondaki hastalarda **takip** edilmeli, **<%10** ise proflaktik/pre-emptif Rtx tedavisi düşünülmelidir.





# Teşekkürler