

Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura hos vuxna – nationella rekommendationer

Version 1.0

Gradering av rekommendationer (Rekommendationsgrad, RG)

RG-A Baserad på metaanalys av randomiserade studier eller resultat från minst en randomiserad studie

RG-B Baserad på resultat från minst en kontrollerad icke randomiserad studie eller annan typ av klinisk experimentell studie.

RG-C Baserad på resultat av minst en icke-experimentell deskriptiv studie liksom korrelationsstudier eller Case-Control-studier.

RG-D Baserad på rapport från expertkommittéer och/eller publicerade beskrivning av klinisk erfarenhet från experter inom området.

Rekommendationer utarbetade av en nationell arbetsgrupp på uppdrag från Svensk förening för Hematologi. Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Behandlingsrekommendationerna publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ned från: www.sfhem.se/riktlinjer

Arbetsgrupp

Riktlinjerna har utarbetats av en grupp kliniskt verksamma läkare med representation från samtliga sjukvårdsregioner. Gruppen har också tacksamt mottagit synpunkter från tre externa granskare, professor Diana Karpman, Lund, överläkare Fredrik Celsing, Stockholm och överläkare Helena Gustafsson, Gävle. Arbetsgruppen har bestått av:

Alexandros Arvanitakis, bitr överläkare

Hematologi och Koagulationskliniken, VO Hematologi och Kärl, Skånes Universitetssjukhus, 205 20, Malmö, tel: 046-17 10 00, e-post: alexandros.arvanitakis@skane.se

Honar Cherif, docent, överläkare

Sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, tel: 018-611 00 00, e-post: honar.cherif@akademiska.se

Hamid Dezfoolian, överläkare

Njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. tel: 031-342 10 00, e-post: hamid.dezfoolian@vgregion.se

Cecilia Kämpe-Björkvall, överläkare

Norrlands universitetssjukhus Umeå, 901 85 Umeå, tel: 090-785 21 64

Maria Ljungqvist, med dr, överläkare

Patientområde Hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm, tel: 08-517 70 000, e-post: maria.ljungqvist@sll.se

Kourosh Lotfi, docent, överläkare

Hematologisektionen, Universitetssjukhuset i Linköping, tel: 010-103 96 65, e-post: Kourosh.Lotfi@regionostergotland.se

Bertil Ugglå, med dr, överläkare

Sektionen för hematologi, Universitetssjukhuset Örebro, 701 85 Örebro, tel: 019-602 10 00, e-post: bertil.uggla@regionorebrolan.se

Disclosures

Alexandros Arvanitakis, Honar Cherif, Hamid Dezfoolian, Kourosh Lotfi och Bertil Ugglå har samtliga deltagit i advisory board arrangerat av Sanofi Genzyme. Inga disclosures i övrigt.

Innehållsförteckning

| | |
|---|----|
| Bakgrund | 5 |
| Diagnostik | 6 |
| Initial diagnostik | 6 |
| ADAMTS13 | 9 |
| Behandling av förvärvad TTP (aTTP) | 10 |
| Initial behandling | 10 |
| Plasmaferes (Plasmabyte) | 10 |
| Kortikosteroider | 11 |
| Rituximab | 11 |
| Understödjande åtgärder | 12 |
| Kaplacizumab | 12 |
| Särskilda patientgrupper | 14 |
| Gravida kvinnor med aTTP | 14 |
| Jehovas vittnen med aTTP | 14 |
| Uppföljning av initial behandling | 14 |
| Klinisk och labbmässig monitorering | 14 |
| Förväntat behandlingssvar | 14 |
| Fortsatt behandling efter klinisk förbättring | 14 |
| Handläggning av refraktär sjukdom | 15 |
| Bakgrund | 15 |
| Handläggning | 15 |
| Behandling | 15 |
| Uppföljning efter avslutad behandling | 16 |
| Handläggning av återfall | 16 |
| Behandlingsalternativ vid terapivikt | 16 |
| Cyklofosamid | 16 |
| Bortezomib | 16 |
| Cyklosporin | 16 |
| Mykofenolatmofetil | 17 |
| Splenekтоми | 17 |
| Referenser | 18 |

Bakgrund

Trombotisk trombocytopen purpura, TTP, är ett livshotande tillstånd där snabb diagnostik och behandling är avgörande för utgången. Det kännetecknas av brist på eller nedsatt funktion hos det von Willebrand-klyvande enzymet ADAMTS13, vilket leder till kapillär blodproppsbildning med organ dysfunktion, trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolys som följd [1]. Bristen på ADAMTS13 kan vara medfödd eller förvärd (och då orsakad av antikroppar mot enzymet). Internationellt beräknas incidensen per år till 1,5-4,4 personer per miljon invånare, varav över 90 procent insjuknar i den förvärvade formen (acquired TTP, aTTP). Föreliggande riktlinjer har utarbetats med fokus på diagnostik och behandling av aTTP hos vuxna – för mer information om epidemiologi, patofysiologi etc hänvisas till andra källor, exempelvis [www. socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser).

Diagnostik

Initial diagnostik

Patienter med TTP kan ha sinsemellan mycket varierande symtomatologi, från närmast symtomfrihet till svåra neurologiska symtom och njursvikt [2]. Mycket få patienter (< 10 %) uppvisar den tidigare använda sk diagnostiska pentaden: anemi, trombocytopeni, neurologiska symtom, njurpåverkan och feber [3]. Neurologiska symtom förekommer hos cirka 60 % av patienterna (kan variera från huvudvärk, synbesvär till strokesymtom, kramper och medvetlöshet). Till skillnad från aHUS är grav njursvikt inte lika vanligt vid TTP där 10-27 % av patienter uppvisar tecken till akut njurskada (kreatinin över 176 mikromol/L). Isolerad proteinuri eller hematuri kan förekomma [4, 5].

Även om det inte är ett klassiskt TTP symtom är kardiellt engagemang en fruktad komplikation som förekommer hos 25 % av patienter. EKG och hjärtmarkörer bör därför kontrolleras hos alla aTTP-patienterna och vårdnivån anpassas vid behov [6].

Laboratoriefyndet som ska inge misstanke om TTP är kombinationen av hemolytisk anemi och trombocytopeni (alla patienter med TTP uppvisar i praktiken denna kombination) där anemin visar sig vara DAT-negativ. Ytterligare stöd för diagnosen utgör fynd av schistocyter i blodutstryk, d v s hållpunkter för mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA).

Faktaruta 1: Förslag på provtagning vid misstanke om TTP

| Provtagning | Förväntat utfall |
|---------------------------------------|---|
| Blodstatus, blodutstryk | Anemi, trombocytopeni, schistocyter |
| Retikulyocyter | Förhöjda |
| Haptoglobin | Sänkt |
| PK, APTT, fibrinogen, D-dimer | Normala |
| LD | Förhöjt (pga hemolys) |
| Konjugerat/okonjugerat bilirubin | Okonjugerat förhöjt pga hemolys |
| ASAT, ALAT, ALP | Oftast normala |
| DAT | Negativ |
| Krea, eGFR, urea, U-alb/krea u-sticka | Njurpåverkan kan förekomma |
| ADAMTS13 | Sänkt aktivitet (<10 %), ev antikroppar. Vänta inte på resultat innan plasmaferes påbörjas. |
| TNT, proBNP, EKG | Tecken till kardiellt engagemang hos 25 % |
| Ett rör plasma | Sparas för ev kompletterande analyser |
| HIV, Hepatit B,C | Inför eventuell plasmaferes och immunosuppression |

Fynd av MAHA tillsammans med trombocytopeni innebär att trombotisk mikroangiopati (TMA) föreligger. TMA kan delas in i primära och sekundära tillstånd, se faktaruta 2, där TTP är en av de primära formerna [7-9].

Faktaruta 2: Differentialdiagnoser vid trombotisk mikroangiopati, TMA

| Primär TMA | |
|---|---|
| | TTP |
| | Kongenital |
| | Förvärvad |
| | HUS |
| | Shigatoxin-medierad |
| | Atypisk (kongenital el förvärvad) |
| Sekundär TMA | |
| | Malign hypertension |
| | Graviditetskomplikationer (preeklampsi/eklampsi, HELLP-syndrom) |
| | Läkemedelsutlöst (t ex calcineurinhämmare, kinin, ticlopidin) |
| | Hematopoetiska stamcells- och organtransplantationer: |
| | <i>Transplantations-associerad mikroangiopati (TA-TMA) är MAHA och trombocytopeni som uppträder efter benmärgstransplantation. Det kan spegla endoteltoxicitet i samband med kemoterapi, infektioner, immunosuppressiva medel, såsom ciklosporin A (CSA) och graft-versus-host disease (GVHD). TA-TAM har viktiga skillnader från de novo TTP, nämligen avsaknad av ADAMTS13-brist; sällsynta neurologiska symptom; ett dåligt svar på plasmaferes och brist på bevis för systemisk mikrotrombibildning [19].</i> |
| | <i>Transplantationsorsakad endotelskada, lokaliserad huvudsakligen till njurarna (glomeruli).</i> |
| Andra hematologiska tillstånd som undantagsvis kan uppvisa bild som vid TMA [7] | |
| | Disseminerad intravasal koagulation |
| | Metabol orsak (t ex kobalamin C-brist) |
| | Infektioner (t ex influensa, HIV, EBV, parvovirus) |
| | Evans syndrom: AIHA (DAT pos) och ITP samtidigt |

Schistocyter är fragment av röda blodkroppar som uppstår genom mekanisk påverkan på cirkulerande blodkroppar. Schistocyt förekomst $\geq 1\%$ i blodutstryk definieras som positivt. Schistocyter är typiska för trombotisk mikroangiopati (TMA), och är då den dominerande avvikelser i blodutstryket, men kan också ses vid ett antal andra tillstånd där förekomsten av schistocyter är en del av flera morfologiska förändringar av röda blodkroppar, anisopoikilocytos, se faktaruta 3. Majoriteten av patienterna med TTP är positiva för schistocyter men enstaka fall kan vara negativa initialt. Om stark klinisk misstanke rekommenderas i dessa fall upprepade undersökningar av blodutstryk [7, 10, 11].

Faktaruta 3: Tillstånd där schistocyter kan ses i blodutstryk, tillsammans med andra morfologiska avvikelser

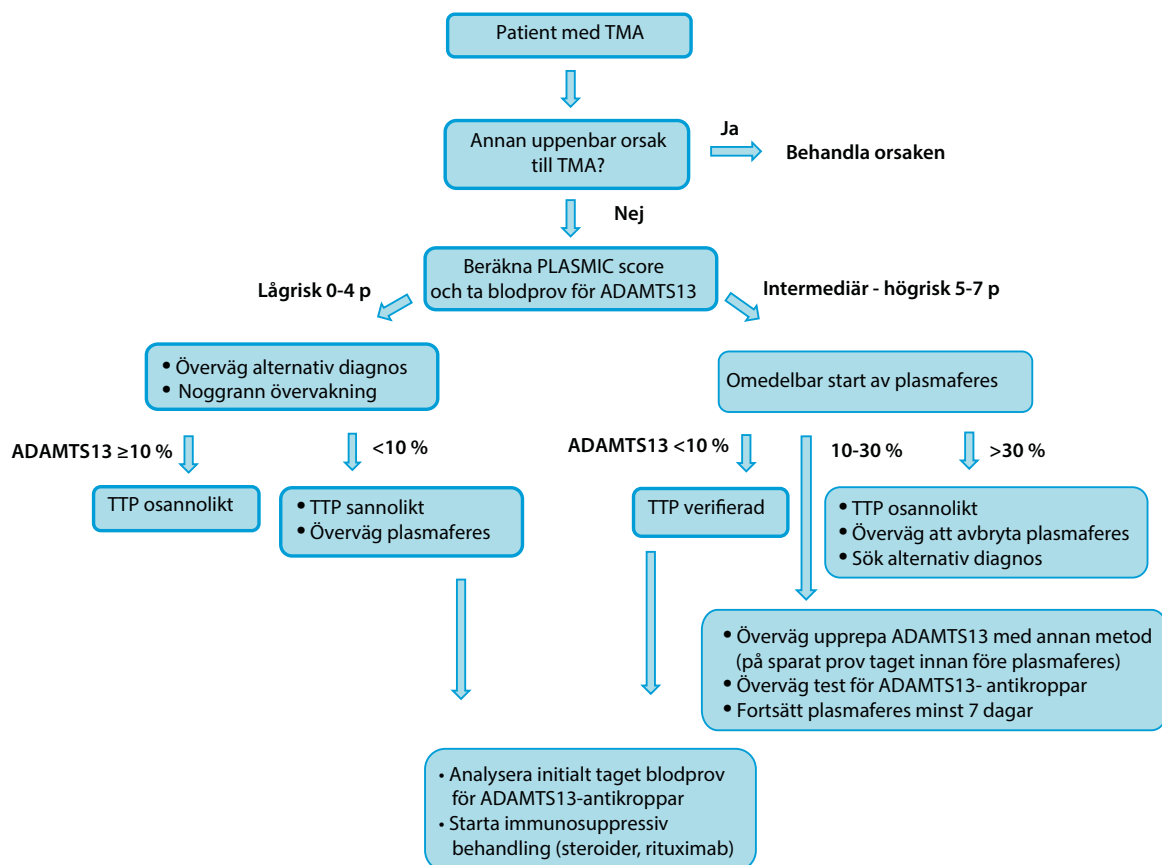
- Membrandefekter
- Thalassemier
- Megaloblastiska anemier
- Primär myelofibros
- Brännskador
- Mekanisk hjärtklaff

Den kliniska situationen är avgörande för misstanken om TTP. Vid MAHA utan trombocytopeni bör alternativ diagnos till aTTP övervägas i första hand, liksom om det finns klara hållpunkter för sekundär TMA, se faktaruta 2. Om det inte är uppenbart att orsaken till TMA är en annan än TTP bör plasmaferes inledas i väntan på differentialdiagnostisk utredning. Diagnosen TTP verifieras genom undersökning av ADAMTS13, och prov för ADAMTS13 måste säkras innan behandling påbörjas, se nedan. Som stöd för den kliniska bedömningen finns kliniska score, där det senast publicerade, PLASMIC se faktaruta 4, synes vara det bäst validerade och enklaste att använda [12, 13]. Detta score kan användas som stöd för att initiera eller för att avstå från omedelbar plasmaferes (även om prov för ADAMTS13 tas), se diagnostisk algoritm figur 1, där utgångspunkten är tecken på TMA.

Faktaruta 4: Plasmic score [12, 13] Används vid konstaterad TMA för differentialdiagnostik mellan TTP och andra former av TMA

| Faktor | Poäng |
|--|-------|
| TPK < 30x10 ⁹ /L | 1 |
| Hemolys (okonjugerat bilirubin > 34 µmol/L, retikulocyter > 2,5 %, ELLER haptoglobin < 0,1 g/L) | 1 |
| Ingen aktiv cancer senaste året | 1 |
| Ingen anamnes på organ- eller stamcellstransplantation | 1 |
| MCV < 90 fl | 1 |
| PK INR < 1,5 | 1 |
| Kreatinin < 177 µmol/L | 1 |
| 0-4 p = låg sannolikhet; 5 p = intermediär sannolikhet; 6-7 p = hög sannolikhet | |
| Länk till beräkning via internet: harvardtma.partners.org/PLASMIC/ | |

Figur 1: Förslag på diagnostisk algoritm innefattande PLASMIC score



Efter Chiasakul and Cuker, ASH Education programme 2018

ADAMTS13

Prov för ADAMTS13 ska tas innan behandling med plasma eller plasmaferes påbörjas för att undvika falskt negativa prover. ADAMTS13 kan analyseras vid Karolinska universitetssjukhuset och vid Skånes universitetssjukhus. De två laboratorierna har olika analystekniker. Provet tas i citratrör (glas, drar 4,5 mL), blå propp. Röret ska fyllas tills vakuumsuget upphör samt vändas 5 – 10 gånger omedelbart efter provtagning. Ta provet genom direkt venpunktion, ej via ineliggande kanyl eller port. Det ska ankomma till kem lab inom 30 minuter, www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/10178.

På Karolinska Universitetssjukhuset har man i maj 2019 infört ett nytt snabbt semikvantitativt test för snabb orientering av ADAMTS13. Testet utförs akut på vardagar och svaras ut inom 1 timme. För att testet ska analyseras krävs att patienten har trombocytopeni och svar på LD och schistocyter önskas innan beställning av ADAMTS13. Vid intermediärt svar på det semikvantitativa testet konfirmeras svaret med ELISA. Undersökning av ADAMTS-13 ELISA som bekräftelsetest för exakt kvantifiering och diagnos av antikroppar analyseras icke-akut en gång per vecka.

På Skånes universitetssjukhus används en fluorescens-baserad teknik (FRETs) för analys. Rutinmässigt analyseras prov för ADAMTS13 1 gång/vecka. Vid behov av akut analys kontakta koagulationsjouren. vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/ttp-diagnostik.pdf.

Inga analysmetoder för ADAMTS13 är 100 % specifika eller sensitiva varför diagnosen inte enbart kan ställas utifrån svar på ADAMTS13 [14]. Svaret dröjer oftast varför behandling med plasmaferes ska startas på klinisk misstanke om TTP utan att invänta svar på ADAMTS13. Vid TTP föreligger med enstaka undantag en låg koncentration (<10 %) av enzymatiskt aktivt ADAMTS13-protein [2, 15].

Kraftigt sänkt ADAMTS13, värden under 10 procent eller under 0,05 E/L, beroende på metod, stärker misstanken om TTP. Lätt till måttligt sänkt ADAMTS13 (<40 % eller < 0.50 E/L) ses ofta hos svårt sjuka patienter med andra tillstånd, t ex uremi, post-operativt och vid inflammation, men också vid graviditet. ADAMTS13 mellan 10–20 procent kan ses hos TTP-patienter som fått plasma eller plasmaferes innan provtagningen. Normal nivå av ADAMTS13 utesluter i praktiken TTP [2, 16].

En viktig differentialdiagnos till TTP är atypisk HUS (aHUS), där TMA orsakas av en ohämmad komplementaktivering. Vid aHUS finns specifik behandling, eculizumab. För ytterligare information hänvisas till Nationellt råd för behandling av atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS): <http://njurmed.se/wp-content/uploads/2019/02/aHUS-final-rev-180927B.pdf>.

Vid ADAMTS13 < 10 % bör prov för antikroppar mot ADAMTS13 analyseras. Förekomst av antikroppar talar för förvärvad trombotisk trombocytopen purpura, aTTP. Antikroppar mot ADAMTS13 detekteras hos majoriteten av vuxna patienter med TTP [17, 18] medan avsaknad av antikroppar kan tyda på den medfödda formen av TTP. Vid misstanke om medfödd TTP bör en DNA-analys av genen ADAMTS13 genomföras.

Rekommendation:

- Kombinationen av DAT-negativ hemolytisk anemi och trombocytopeni ska inge misstanke om TTP (RG-C)
- Undersök förekomst av schistocyter – om positivt föreligger TMA (RG-D)
- Överväg omedelbar start av plasmaferes (RG-D)
- Utred parallellt med undersökning av ADAMTS13 (RG-C)

Behandling av förvärvad TTP (aTTP)

Behandlingen av aTTP är oftast komplicerad, multidisciplinär och tidskrävande. Följande viktiga principer behöver man beakta vid handläggningen av en patient med aTTP [3, 16, 20-23].

1. Den initiala diagnosen av aTTP är klinisk eftersom mycket få centra har tillgång till snabbt svar på ADAMTS13 aktivitetsmätning.
2. Utredning och behandling, behöver påbörjas snarast och fortgå parallellt så att ingen av delarna försenas.
3. Om svar på ADAMTS13 aktiviteten visar en aktivitet > 10-30 %, beroende på klinisk misstanke/PLASMIC score, se diagnostisk algoritm figur 1, bör man överväga annan diagnos/annan typ av TMA.
4. Behandlingen skall alltid omfatta alla tre aspekter av patologin
 - a. Den skadliga trombotiska mikroangiopatin (plasmaferes och ev kaplacizumab)
 - b. Autoimmunitet (kortison och rituximab initialt)
 - c. Eventuell bakomliggande sjukdom
5. Behandlingen skall fortgå tills komplett sjukdomskontroll eftersom tidig nedtrappning efter klinisk och biokemisk förbättring är förknippad med snabbt sjukdomsåterfall, se respektive behandlingsform nedan.
6. Samråd alltid med kollega med erfarenhet i handläggningen av aTTP med tanke på sjukdomens sällsynthet.
7. Patientinformation och utbildning gällande sjukdom och behandling har stor betydelse.

Initial behandling

Plasmaferes (Plasmabyte)

Bakgrund

Plasmaferes är utan tvekan den viktigaste initiala behandlingen för aTTP och har reducerat mortaliteten i aTTP från 90 % till 10-20 % i ett akut skede [20, 24, 25]. Stöttepelaren vid aTTP-behandling är daglig plasmaferes, där patogena antikroppar mot ADAMTS13 tas bort och patienten erhåller donators färskplasma eller färskfrusen plasma (FFP) innehållande aktiva ADAMTS13-enzymmer [26, 27]. Denna form av behandling är tillgänglig på alla universitetssjukhus och på majoriteten av stora länssjukhus.

Plasmaferes sker med hjälp av en plasmaferesapparat, där en del av patientens plasma (som innehåller icke aktiva ADAMTS13-enzymmer samt patogena antikroppar mot ADAMTS13) separeras från blodet. Denna separation sker antingen genom filtration via ett membran eller genom centrifugering av blodet. Den separerade plasman slängs bort, vilket ger utrymme för samtidig infusion av donerad färskfrusen plasma (FFP) som innehåller aktiva ADAMTS13-enzymmer utan skadliga antikroppar [26]. Ersättning av FFP med koksaltlösning och albumin har ingen plats vid behandling av aTTP (var god se avsnitt gällande Jehovas vittnen beträffande albumin) då aktiva ADAMTS13-enzymmer saknas.

Förberedelser

Plasmaferes måste startas så fort som möjligt. För att det ska kunna ske behövs följande förberedelser:

1. Pat måste ha erhållit en fungerande dubbellumen central venös kateter (med fördel en central dialyskateter (CDK)). I undantagsfall, vid bra kärlaccess, kan behandlingen ske via perifer ven eller artärnål, i de fall centrifugemetod används. Inläggningen av katetern bör göras av erfaren anestesilog/radiolog, helst med hjälp av ultraljud/röntgen. Detta med anledning av blödningsrisk på låga trombocyter. Observera att trombocyttransfusion förorsakar nya mikroangiopatier som i sin tur försämrar patientens kliniska situation (var god se nedan om trombocyttransfusion).
2. Färskfrusen plasma (FFP) måste beställas snarast. Upptining av färskfrusen plasma tar tid. Lämplig mängd för varje plasmabyte är 1 till 1,5 plasmavolym. En plasmavolym är ungefär 40-50 ml/kg kroppsvikt.
3. Lämpliga prover såsom ADAMTS13-aktivitetsnivå och ADAMTS13-antikroppar måste tas innan plasmabytet. OBS! Ta och spara ett provtagningsrör med plasma för eventuellt senare analyser (sparas i frysa).
4. När omedelbart plasmabyte (<6 timmar) inte är möjligt ska plasmainfusion (10-15 ml/kg) genomföras i väntan på plasmabyte.

Genomförande

Vissa Europeiska guidelines rekommenderar byte av 1,5 plasmavolym dagligen under de tre första dagarna, vilket sedan minskas till en plasmavolym dagligen. I vissa allvarliga fall (hemodynamiskt eller neurologiskt instabil patient eller nytill-

komna symptom och försämring av allmäntillståndet trots dagligt plasmabyte) kan en mer frekvent behandling, d v s två plasmabyten per dag, vara indicerad.

Plasmaferes ska pågå dagligen tills TPK $\geq 150 \times 10^9/L$ och laktatdehydrogenas (LD) är nära normal nivå under 2 dagar i följd [16, 21, 28-30].

Successiv nedtrappning av plasmabyte (frekvens eller plasmavolym minskning) har inte kunnat påverka på återfall av sjukdomen [31].

Försiktighet/komplikationer

Riskerna vid plasmaferes är främst relaterade till CDK och till exponering för donerad plasma. Allvarliga komplikationer har rapporterats förekomma hos upp till 25 % av patienterna. Glädjande nog har komplikationer vid plasmabyte minskat betydligt under de senaste 15 åren. Detta är troligtvis beroende på en minskning av antal dagar i plasmabytebehandling, vilket i sin tur är relaterat till användningen av mer aggressiva och potenta immunosuppressiva läkemedel samt abrupt avslut av plasmabytebehandlingar i stället för nedtrappning. Användning av ultraljudsledd inläggning av central venkateter samt prevention av nosokomiala infektioner har också bidragit till färre komplikationer [32-34]. Svåra komplikationer såsom blödningar vid kateterinsättning, kateterobstruktion, kateterrelaterade venös trombos och sepsis relaterad till centralvenkateterinfektion kan vara potentiellt livshotande.

Anafylaktisk chock, hjärtstillestånd, transfusionsrelaterade lungskada, uttalad hypotension och hypoxi samt serumsjuka är mindre vanliga allvarliga komplikationer som kan inträffa pga. exponering för donators plasma [27, 35]. Patienter med allergisk reaktion på donators plasma behöver premedicinering med antihistamin och hydrokortison före plasmabyte.

Kortikosteroider

Bakgrund

Kortison har en direkt immunhämmande effekt genom flera olika mekanismer. Hämmar lymfocytfunktionen och leder i höga doser till lymfocytapoptos.

Genomförande

Behandling med kortikosteroider skall påbörjas tidigt. Normal startdos är prednisolon 1 mg/kg dagligen [33, 34, 36].

Hos svårt sjuka patienter, med risk för akuta allvarliga komplikationer (såsom cerebrala manifestationer eller/och hjärtischemi) föredras intensivare kortisonbehandling med iv injektion av metylprednisolon 1000 mg dagligen i 3 dagar sedan 1 mg/kg dagligen med långsam nedtrappning beroende på kliniskt svar.

Fortsatt dosering, nedtrappningstakt och behandlingsperiod bedöms individuellt och baseras på den kliniska och laboratoriemässiga förbättringen.

Försiktighet/komplikationer

Monitorering och medicinering mot de vanligaste biverkningarna rekommenderas: dyspepsi, sömnsvårigheter, rastlöshet, sekundär diabetes och, vid längre tids behandling, osteoporosprofilax.

Rituximab

Bakgrund

Rituximab är en monoklonal antikropp mot CD20 positiva lymfocyter. Den är välbeprövad vid flera autoimmuna sjukdomar. Effekten är immunosuppressiv och leder till hämning av produktion av immunglobiner och är viktig för att behandla autoimmunitet, påskynda läkning och minska risken för återfall.

Genomförande

Rituximab ges till alla patienter med aTTP tidigt under sjukdomsförloppet [37-43]. Preparatet ska alltid ges efter plasmaferes, då läkemedlet avlägsnas av behandlingen [44]. Standarddosen är 375 mg /m² en gång per vecka i 4 veckor. Tätare doseringar (de tre första doserna inom en vecka) och lägre doseringar (såsom 100 mg per dos) har prövats i olika små studier men standarddosen 375 mg/m² anses vara mer beprövad och pålitlig [38, 42]. Vid kritisk sjukdom (IVA-krävande vård, svåra neurologiska symptom eller svårt hjärtengagemang) bör man dock överväga dosering var 3:e dag enl ovan).

Rituximab kan användas som s.k. ”pre-emptive” behandling, med ledning av ADAMTS13-monitorering, för att förebygga återfall efter avslutad behandling mot TTP [45-48]. Detta diskuteras i detalj nedan under ”uppföljning”.

Försiktighet/komplikationer

Behandlingen hanteras enligt rutin med bevakning för infusionsreaktioner, hepatitaktivering, och risk för sällsynta biverkningar långsiktigt.

Understödjande åtgärder

- Undvik trombocyttransfusion - svåra blödningar är ovanliga trots svår trombocytopeni. Därför är behovet till trombocyttransfusion inte stort. Dessutom är trombocyttransfusion relaterad till ökad risk för arteriell trombos och mortalitet [49]. Profylaktisk trombocyttransfusion skall undvikas. Trombocyttransfusion ges enbart vid allvarliga blödningar eller inför akuta kirurgiska ingrepp och sällan vid CVK-inläggning hos gravt trombocytopen patient (individuell bedömning). Sjukdomen aTTP anses vara en relativ kontraindikation för trombocyttransfusion [49, 50].
- Trombosprofylax: Vid stabila TPK-värden över $50 \times 10^9/L$ kan man överväga tillägg av LMWH i profylaxdos eller ASA 75 mg per os för att minska trombosrisken [51] men denna behandling rekommenderas inte till patienter som behandlas med kaplacizumab.
- Ulcusprofylax med omeprazol/esomeprazol.
- Infektionsprofylax mot pneumocystis jiroveci och herpes zoster vid långdragen immunosuppression.
- Folsyre tillskott rekommenderas, så länge hemolys pågår.
- Patient- och anhörigutbildning.

Kaplacizumab [52-54]

Bakgrund

Kaplacizumab (Cablivi®) är en monoklonal antikropp (immunoglobulinfragment, Nanobody) mot von Willebrandfaktorn och hämmar dess aktivitet genom att hindra interaktion med trombocyter och därmed trombocyttaggregation [52, 54]. Behandlingen syftar till att hindra sjukdomssymtom/organpåverkan, men har ingen immunosuppressiv effekt. Den utgör alltså ett komplement till plasmaferes, men ersätter inte vare sig rituximab eller kortikosteroider.

I en dubbelblind randomiserade klinisk prövning sågs hos patienter som fick kaplacizumab, jämfört med placebo, oftare normalisering av trombocyter, en signifikant förkortning av tiden till normalisering av trombocytnivån, kortare sjukhusvistelse, färre plasmafereser, lägre risk för tidig återfall samt bättre utfall beträffande ett sammansatt resultatmått bestående av mortalitet, nya trombotiska skador och sjukdomsåterfall. Dessa resultat bekräftade tidigare fas 2-data. Vår arbetsgrupps bedömning är att preparatet torde kunna ha sin viktigaste roll vid de svåraste fallen, d v s patienter med antingen initialt allvarliga, exempelvis neurologiska eller kardiella, symtom, i väntan på effekt av immunosuppressiv behandling eller med refraktäritet/progress trots adekvat behandling, men bevis för att några speciella undergrupper av patienter har särskilt stor nytta av behandlingen saknas i dagsläget.

Kaplacizumab godkänt av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) med indikation aTTP hos vuxna. NT-rådet (Rådet för nya terapier) har beslutat om nationell samverkan för preparatet, vilket betyder att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande och att NT-rådet kommer att ge en rekommendation till regionerna om dess användning. Utredning pågår och under tiden har NT-rådet avgett en tillfällig rekommendation.

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- Att avvakta med användning av Cablivi till dess att NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering.
- Att i undantagsfall överväga behandling av patienter med akut livshotande tillstånd som fått behandling med plasmaferes, kortikosteroider, rituximab samt behandling mot eventuellt bakomliggande sjukdom.
 - o Vid refraktär sjukdom som inte förbättras med intensifierad immunosuppression.
 - o Vid klinisk eller laboriemässig försämring under pågående plasmaferes och med fortsatt låga ADAMTS13 nivåer < 10 %.

Genomförande [52-54]

Behandlingen påbörjas tidigt, i samband med start av plasmaferesbehandlingen.

Första dosen ges som i v infusion av 10 mg 15 minuter innan plasmaferes. Sedan fortsätter behandlingen med s c injektion av 10 mg en gång dagligen, efter varje plasmaferes, inkluderande första dagen (d v s första dagen ger man en infusion iv före och en injektion s c efter plasmaferes). Dos Anpassning behövs inte vid njursvikt, lätt-måttligt leverpåverkan eller högre ålder.

Behandlingen fortsätter dagligen i 30 dagar efter avslutat plasmaferes. Förlängd behandling kan behövas vid refraktär sjukdom (var god se nedan).

Försiktighet/komplikationer

De vanligaste biverkningarna är blödningstendens av olika grad, huvudvärk, trötthet, feber och urtikariella hudutslag. Allvarliga blödningar är ovanliga, om inte patienten har annan koagulopati och hanteras genom att avbryta behandlingen. Vid livshotande blödning kan vW-faktor-ersättning behövas. Var god se även FASS om läkemedlet.

Rekommendation:

- Starta plasmaferes omedelbart vid fynd av TMA och klinisk misstanke om aTTP (RG-B).
- Immunosuppressiv behandling (kortikosteroider och rituximab) inleds så snart aTTP fastställts (RG-B).
- Kaplacizumab övervägs till utvalda fall med uttalat svår sjukdomsbild (NT-rådets rekommendation).
- Trombocyttransfusioner skall undvikas och ges endast i undantagsfall (RG-C).

Särskilda patientgrupper

Gravida kvinnor med aTTP [55-58]

Plasmaferes och kortison är förstalinjens behandling under graviditet. Viktigt att snabbt behandla bakomliggande sjukdom om sådan finns.

Gravida kvinnor exponerade för rituximab, oavsett indikation, hade i en retrospektivstudie ökad risk att födda barn med lymfopeni och neonatala infektioner [59]. I denna studie rekommenderas graviditet först 12 månader efter senaste rituximab dosen. Rituximab ska inte administreras till gravida kvinnor, om inte de möjliga fördelarna överväger de eventuella riskerna.

Jehovas vittnen med aTTP

Kortison, rituximab och kaplacizumab accepteras av Jehovas vittnen. Samråd med patienten och med expert på njurmedicin/transfusionsmedicin om möjligheten att utföra plasmaferes med byte till albumin istället för plasma, att ge andra produkter innehållande ADAMTS13 eller att nöja sig med enbart immunosuppression [60, 61].

Uppföljning av initial behandling

Klinisk och labmässig monitorering

- Klinisk bedömning och blodprover behövs dagligen för att utvärdera behandlingseffekten.
- Monitorering av trombocytantal (TPK) och LD är mycket pålitliga för att följa upp sjukdomen.
- Dagliga prover ska alltid inkludera blodstatus, elektrolyter, kreatinin och LD.
- Mätning av andel schistocyter i blodet är, pga metodiken och att schistocyter kan ses i blodet flera veckor efter förbättrad sjukdom, inte användbart för monitorering.
- Tät monitorering av ADAMTS13 nivå rekommenderas inte under plasmaferesbehandling, men man bör kontrollera ADAMTS13-nivån dagen efter avslutad plasmaferes, då ADAMTS13 < 10 % efter avslutad plasmaferes är en stark prediktor för återfall [62-64].
- ADAMTS13 prover måste kontrolleras hos kaplacizumabbehandlade patienter efter 30 dagars behandling, då ADAMTS13 nivåer < 10 % är starkt kopplade till återfall och i de kliniska studier som legat till grund för godkännandet av kaplacizumab har man fortsatt med behandling upp till 28 dagar (tills ADAMTS13-nivåerna översteg 10 %) [52, 54].

Förväntat behandlingsvar

- Sjukdomsförloppet varierar mycket.
- Sjunkande LD och klinisk förbättring är bra initiala tecken på svar.
- Förbättring av blodvärden och stigande trombocyter förväntas inom 7-10 dagar.
- Cirka 15 % av patienter återfaller efter avslutad plasmaferes-behandling. Risken är betydligt större hos patienter som, av någon anledning, inte fått rituximab..

Fortsatt behandling efter klinisk förbättring

- Plasmaferes fortsättes dagligen tills TPK > 150 uppmätts två dagar i följd. Därefter kan avslutas direkt (ingen nedtrappning behövs).
- Kortisonbehandlingen trappas ner när TPK har normaliserats och ADAMTS13 nivån ligger > 20-30 %. Nedtrappningen sker då inom 2-3 veckor för att undvika långsiktiga kortisonbiverkningar.
- Rituximab ges i totalt 4 infusioner (4 veckor) även vid snabbt svar på behandling inom några dagar. Detta med tanke på risk för tidigt sjukdomsåterfall. Om man har behövt ge tätare Rituximab pga mycket svår sjukdom eller dålig respons rekommenderas minst en ytterligare Rituximab behandling efter avslutad plasmaferes då det leder till högre peak rituximab nivåer, mer långvarig lymfocytdepletion och därmed lägre återfallsrisk.
- Kaplacizumab, i det fall behandling påbörjats, ges enligt rekommendation i FASS, d.v.s till 30 dagar efter avslutad plasmaferes.

Handläggning av refraktär sjukdom

Bakgrund

Ungefär 10 % av patienterna med aTTP har en sjukdom som inte svarar på initial behandling. Dessa patienter är svårare att behandla och har sämre prognos. Terapirefraktär sjukdom misstänks när

- Patienten försämras kliniskt under pågående behandling: nya neurologiska symptom, nya trombosser eller tecken på mer organskada.
- Förbättring av laboratorieparameter med sjunkande LD och stigande TPK uteblir trots 5-7 dagar behandling.
- Tidigt sjukdomsåterfall (inom 30 dagar) efter avslutad plasmaferes.

Handläggning

- Uteslut sjukdom och komplikationer som kan likna TTP, såsom sepsis, DIC sekundärt till infektion eller malignitet, läkemedelsbiverkningar eller läkemedelsutlöst TTP [65-67].
- Bekräfta autoimmunitet med ny ADAMTS13 prov för att skilja från andra TMA tillstånd som har helt annan mekanism och behandling (var god se diagnostikavsnittet).

Behandling

- Den basala behandlingen med plasmaferes och rituximab skall fortsätta eller återstartas om den har avslutats.
- Överväg behandling med kaplacizumab.
- Överväg pulsbehandling med högdos kortison: metylprednisolon 1000 mg iv infusion dagligen i 3 dagar sedan prednisolon 1 mg/kg dagligen.
- Hos patienter som når ett stabil sjukdomsläge (TPK > 30) utan några tecken på försämring, kan man fortsätta samma behandling i några dagar utan intensifiering eftersom förbättringen kan komma gradvis.
- Överväg nedtrappning av plasmaferes efter på nytt uppnådd klinisk remission (TPK > 150 i minst 2 dagar, normalt LD) med exempelvis plasmaferes 3 ggr/vecka i en vecka, 2 ggr/vecka i en vecka och 1 gång/vecka i en vecka, innan plasmaferes avslutas.
- Val av behandling vid terapivikt är mycket individuell och beror på sjukdomsläget, patientens kliniska tillstånd och risk för biverkningar, se under "Alternativ immunosuppressiv behandling" nedan. Kontakt med klinik/läkare med stor erfarenhet av aTTP-behandling rekommenderas.

Rekommendation:

- Daglig kontroll av blodstatus, njurfunktion och LD (RG-D).
- Plasmaferes fortsätts tills TPK minst $150 \times 10^9/L$ två dagar i följd (RG-D).
- Immunosuppression fullföljs vid tillfredsställande behandlingssvar (RG-D).
- Vid tecken på refraktär sjukdom
 - intensifiera immunosuppression och överväg tillägg av alternativ immunosuppressiv behandling (RG-D).
 - överväg kaplacizumab (NT-rådets rekommendation)

Uppföljning efter avslutad behandling

- Efter komplett normalisering av blodvärden och nedtrappning av immunosuppression kontrolleras blodprover 2-3 gånger per vecka i några veckor och därefter 1 gång/månad för att tidigt upptäcka återfall.
- ADAMTS13 nivåer kan kontrolleras efter avslutad behandling och var 3:e månad under första 2 åren, då återfallsrisken är högst. Vid återkommande ADAMTS13 nivåer < 10 % utan samtidiga kliniska eller labmässiga tecken på aTTP (d.v.s inget kliniskt återfall) rekommenderas ”preemptive” (förebyggande) behandling med rituximab 375 mg/m² x 4 veckovis p g a högt återfallsrisk [68].
- Ökad infektionsbenägenhet som är relaterad till hypogammaglobulinemi efter tung immunosuppression kan förekomma. Substitutionsbehandling med immunglobuliner kan övervägas på liknande sätt som vid andra hematologiska diagnoser med sekundär hypogammaglobulinemi.

Handläggning av återfall

Vid återfall i sjukdomen (mer än 30 dagar efter avslutad plasmaferes eller efter nedtrappning av immunosuppressiv behandling) rekommenderas i princip:

1. Ny omgång med utredning och behandling enligt ovan.
2. Utredning av bakomliggande autoimmunsjukdom, läkemedel eller malignitet.
3. Tillägg av rituximab om denna av någon anledning inte gavs vid den initiala behandlingen [45, 46, 69, 70].
4. Överväg nedtrappning av plasmaferes efter uppnådd klinisk remission (TPK > 150 i minst 2 dagar, normalt LD) med plasmaferes 3 ggr/vecka i en vecka, 2 ggr/vecka i en vecka och 1 gång/vecka i en vecka innan plasmaferes avslutas.
5. Säkra en bra remission (ADAMTS13 > 30 %) innan nedtrappning av kortison.
6. Överväg långsammare nedtrappning av kortison och tätare kontroller därefter.

Behandlingsalternativ vid terapisivikt

Cyklofosamid [45, 47]

Bakgrund: Cyklofosamid är ett alkylterande cytostatikum med potent immunhämmande effekt som används vid behandling av en del autoimmuna sjukdomar.

Genomförande: kan ges som per oral (100 – 200 mg/dag) eller iv behandling 1000-1500 mg (totaldos) med som upprepas var 2-4 veckor (doseringsintervall anpassas för att undvika neutropeni). Var god se även FASS.

Försiktighet: Risk för pancytopeni som biverkning. Kombineras vid behandling med högre doser alltid med Mesna för att undvika hemorragisk cystit.

Bortezomib [48, 71-73]

Bakgrund: Bortezomib är en proteasomhämmare som orsakar apoptos av lymfocytceller. Fallrapport och lokala erfarenheter finns gällande nyttan av detta preparat som tillägg till aTTP behandling vid refraktär sjukdom.

Genomförande: ges med fördel som iv injektion då man har noterat sämre effekt vid sc behandling. Dosering som vid myelom. Var god se FASS.

Försiktighet: risk för perifer sensoriskt neuropati som biverkning.

Cyklosporin A [34, 74, 75]

Bakgrund: immunhämmande läkemedel som hämmar T-lymfocytfunktionen

Genomförande: kan ges som per oral eller iv behandling i immunhämmande dosering förslagsvis 3 mg/kg delat på två doser per dag peroralt.

Försiktighet: Nefrotoxicitet som kräver dosjustering och monitorering av plasmakoncentration. Cyklosporin A kan i sällsynta fall orsaka läkemedelsinducerad TMA med klinik som liknar TTP.

Mykofenolatmofetil [76, 77]

Bakgrund: Immunhämmande läkemedel som hämmar lymfocytproliferationen. Har i olika fallrapport visat effekt vid behandling av refraktär aTTP.

Genomförande: Ges som peroral behandling med dosering 250-750mg två gånger dagligen. Dosupptitrering under några veckor för att undvika gastrointestinala biverkningar. Var god se www.fass.se.

Splenektomi [78-80]

Bakgrund: rekommenderas numera inte som behandling med tanke på andra tillgängliga behandlingsalternativ och risk för allvarliga komplikationer.

Referenser

1. Sadler, J.E., Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2017. 130(10): p. 1181-1188.
2. George, J.N., The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. *Blood Adv*, 2018. 2(12): p. 1510-1516.
3. George, J.N., How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*, 2010. 116(20): p. 4060-9.
4. Joly, B.S., P. Coppo, and A. Veyradier, Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2017. 129(21): p. 2836-2846.
5. Bugarin-Estrada, E., et al., Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher*, 2018. 33(6): p. 645-653.
6. Wiernek, S.L., et al., Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Cardiol*, 2018. 10(12): p. 254-266.
7. Arnold, D.M., C.J. Patriquin, and I. Nazy, Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*, 2017. 189(4): p. E153-E159.
8. George, J.N. and Z.L. Al-Nouri, Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 2012: p. 604-9.
9. George, J.N. and R.S. Charania, Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39(2): p. 153-60.
10. Schapkaitz, E. and M.H. Mezgebe, The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines. *Turk J Haematol*, 2017. 34(1): p. 59-63.
11. Zini, G., et al., ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol*, 2012. 34(2): p. 107-16.
12. Bendapudi, P.K., et al., Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*, 2017. 4(4): p. e157-e164.
13. Li, A., et al., External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost*, 2018. 16(1): p. 164-169.
14. Scully, M., et al., Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*, 2017. 15(2): p. 312-322.
15. Saha, M., J.K. McDaniel, and X.L. Zheng, Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*, 2017. 15(10): p. 1889-1900.
16. George, J.N. and C.M. Nester, Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*, 2014. 371(7): p. 654-66.
17. Ferrari, S., et al., Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity. *Blood*, 2007. 109(7): p. 2815-22.
18. Thomas, M.R., et al., Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine*, 2015. 2(8): p. 942-52.
19. Ruutu, T., et al., Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*, 2007. 92(1): p. 95-100.
20. Bell, W.R., et al., Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*, 1991. 325(6): p. 398-403.
21. Zheng, X.L., et al., Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2004. 103(11): p. 4043-9.
22. Michael, M., et al., Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD003595.
23. Scully, M., et al., Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*, 2012. 158(3): p. 323-35.
24. Page, E.E., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*, 2017. 1(10): p. 590-600.
25. Pereira, A., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*, 1995. 70(6): p. 319-23.

26. Hafer, C., et al., Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48(1): p. 133-8.
27. Rock, G., et al., ADAMTS-13 in fresh, stored, and solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion*, 2006. 46(7): p. 1261-2.
28. Blombery, P. and M. Scully, Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*, 2014. 5: p. 15-23.
29. Mintz, P.D., et al., A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2006. 46(10): p. 1693-704.
30. Toussaint-Hacquard, M., et al., Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion*, 2015. 55(10): p. 2445-51.
31. Bandarenko, N. and M.E. Brecher, United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*, 1998. 13(3): p. 133-41.
32. Som, S., et al., Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion*, 2012. 52(12): p. 2525-32; quiz 2524.
33. Allford, S.L., et al., Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*, 2003. 120(4): p. 556-73.
34. Cataland, S.R., et al., Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*, 2017. 1(23): p. 2075-2082.
35. Rizvi, M.A., et al., Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion*, 2000. 40(8): p. 896-901.
36. Sayani, F.A. and C.S. Abrams, How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2015. 125(25): p. 3860-7.
37. Froissart, A., et al., Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*, 2012. 40(1): p. 104-11.
38. Lim, W., S.K. Vesely, and J.N. George, The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2015. 125(10): p. 1526-31.
39. Page, E.E., et al., Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2016. 127(24): p. 3092-4.
40. Scully, M., et al., Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*, 2007. 136(3): p. 451-61.
41. Scully, M., et al., A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1746-53.
42. Uhl, L., et al., Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion*, 2017. 57(10): p. 2532-2538.
43. Westwood, J.P., et al., Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*, 2017. 1(15): p. 1159-1166.
44. McDonald, V., et al., Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(6): p. 1201-8.
45. Beloncle, F., et al., Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*, 2012. 52(11): p. 2436-44.
46. Chemnitz, J.M., et al., Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol*, 2010. 89(10): p. 1029-33.
47. Stein, G.Y., et al., Treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab and cyclophosphamide. *Int J Hematol*, 2004. 80(1): p. 94-6.
48. van Balen, T., et al., Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol*, 2014. 92(1): p. 80-2.
49. Goel, R., et al., Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*, 2015. 125(9): p. 1470-6.

50. Swisher, K.K., et al., Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2009. 49(5): p. 873-87.
51. Bobbio-Pallavicini, E., et al., Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*, 1997. 82(4): p. 429-35.
52. Peyvandi, F., et al., Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 2016. 374(6): p. 511-22.
53. Peyvandi, F., et al., Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2017. 15(7): p. 1448-1452.
54. Scully, M., et al., Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 335-346.
55. Egerman, R.S., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175(4 Pt 1): p. 950-6.
56. Ezra, Y., M. Rose, and A. Eldor, Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*, 1996. 51(1): p. 1-6.
57. Pentsuk, N. and J.W. van der Laan, An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2009. 86(4): p. 328-44.
58. Scully, M., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*, 2014. 124(2): p. 211-9.
59. Chakravarty, E.F., et al., Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011. 117(5): p. 1499-506.
60. Baseri, B., et al., Survival of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura without using plasma: A case report and review of the literature. *J Clin Apher*, 2019.
61. George, J.N., S.A. Sandler, and J. Stankiewicz, Management of thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange: the Jehovah's Witness experience. *Blood Adv*, 2017. 1(24): p. 2161-2165.
62. George, J.N., Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*, 2015. 55(1): p. 11-3.
63. van der Veen, B.S., R. Besseling, and M. Hoogendoorn, Serial ADAMTS13 measurements during initial plasma exchange therapy guide decisions for management of unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2015. 55(10): p. 2511-5.
64. Wu, N., et al., Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2015. 55(1): p. 18-24.
65. Booth, K.K., et al., Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 2011. 86(9): p. 743-51.
66. Cserti, C.M., S. Landaw, and L. Uhl, Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher*, 2007. 22(1): p. 21-5.
67. Douglas, K.W., et al., Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher*, 2010. 25(2): p. 47-53.
68. Rinott, N., et al., A 14-Year Experience in the Management of Patients with Acquired Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Northern Israel. *Acta Haematol*, 2015. 134(3): p. 170-6.
69. Ahmad, A., et al., Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol*, 2004. 77(2): p. 171-6.
70. Galbusera, M., et al., Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood*, 2005. 106(3): p. 925-8.
71. Mazepa, M.A., et al., Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2014. 164(6): p. 900-2.
72. Shortt, J., D.H. Oh, and S.S. Opat, ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2013. 368(1): p. 90-2.
73. Yates, S., et al., Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfusion*, 2014. 54(8): p. 2064-7.
74. Cataland, S.R., et al., An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2007. 136(1): p. 146-9.
75. Cataland, S.R., et al., An evaluation of cyclosporine alone for the treatment of early recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(5): p. 1162-4.

76. Ahmad, H.N., R.R. Thomas-Dewing, and B.J. Hunt, Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*, 2007. 78(5): p. 449-52.
77. Beeker-Koepke SJ, K.G., Grossman BJ, A case of relapsing, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to mycophenolate mofetil. *J Clin Apher*, 2008.
78. Aqui, N.A., et al., Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*, 2003. 18(2): p. 51-4.
79. Kappers-Klunne, M.C., et al., Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2005. 130(5): p. 768-76.
80. Lotta, L.A., et al., Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2010. 151(5): p. 488-94.