

Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečene imunوسne trombotične trombocitopenične purpore u odraslih

Dražen Pulanić^{1,2}, Ana Boban^{1,2}, Désirée Coen Herak^{3,4}, Davor Galušić⁵, Hrvoje Holik⁶, Ivan Krečak⁷, Marija Miloš^{3,8}, Zdravko Mitrović^{2,9}, Delfa Radić-Krišto^{2,10,11}, Goran Rinčić¹², Jasminka Sinčić Petričević¹³, Toni Valković^{14,15}

¹ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb

⁴ Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁵ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Split

⁶ Odjel za hematologiju OB Josip Benčević Slavonski Brod

⁷ Odjel za hematologiju OB Šibenik

⁸ Farmaceutski fakultet Sveučilišta u Mostaru

⁹ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KB Dubrava

¹⁰ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KB Merkur

¹¹ Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

¹² Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice

¹³ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Osijek

¹⁴ Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Rijeka

¹⁵ Medicinski fakultet i Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je rijetka bolest obilježena trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, neurološkim poremećajima, oslabljenom bubrežnom funkcijom te vrućicom. Uzrok TTP-a je nedostatak enzima ADAMTS13 koji cijepa von Willebrandov faktor. Nedostatak ADAMTS13 je najčešće stečen u odraslih i nastaje kao rezultat stvaranja anti-ADAMTS13 antitijela. Bolest ima šaroliku kliničku sliku s trombozama u malim krvnim žilama i posljedičnom ishemijom različitih organa, potrebna je žurna dijagnostička obrada i hitno liječenje kako bi se spriječila inače visoka smrtnost. Posljednjih nekoliko godina u Hrvatskoj je značajno unaprijeđena dijagnostika TTP-a, a postaju nam dostupne i nove terapijske mogućnosti. Stoga su Radna skupina za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem i Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora izradili hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečenog imunوسnog TTP-a u odraslih.

Ključne riječi: trombotična trombocitopenična purpura, ADAMTS13, smjernice, plazmafereza, rituksimab, kaplacizumab

1. Uvod

Posljednjih nekoliko godina u Hrvatskoj je značajno unaprijeđena dijagnostika trombotične trombocitopenične purpore (TTP), bolesti koja u akutnoj prezentaciji ima visoku smrtnost, posebno ako se

odmah ne prepozna i ne započne s liječenjem. Također, postaju nam dostupne i nove terapijske mogućnosti u liječenju TTP-a. Prepoznavši potrebu ujednačavanja dijagnostike i terapije TTP-a u Hrvatskoj, Radna skupina za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem i Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) izradili su hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečenog imunوسnog TTP-a u odraslih.

TTP je rijetka mikroangiopatija karakterizirana pojavom trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije, poremećaja bubrežne funkcije, neuroloških poremećaja te febriliteta¹. Bolest nastaje zbog teškog manjka ADAMTS13, metaloproteinaze koja cijepa von Willebrandov faktor (VWF) te na taj način inaktivira velike multimere VWF-a. Veliki multimeri VWF-a rezultiraju stvaranjem mikrotromba i ishemijom i oštećenjem različitih organa. Nedostatak ADAMTS13 je najčešće stečeni i posljedica je pojave anti-ADAMTS13 autoantitijela koja uzrokuju stečeni imunوسno posredovani TTP. Postoji i nasljedni kongenitalni TTP kao rezultat mutacije gena koji kodiraju ADAMTS13.

TTP je rijetka bolest s procijenjenom incidencijom od 1,5–6 slučajeva na milijun ljudi¹. Najčešće se pojavljuje iza četrdesete godine života, ali i u djece kada se najčešće radi o kongenitalnom obliku bolesti. Smrtnost TTP-a bez primjene terapije doseže i 90%, a čak i uz odgovarajuću terapiju iznosi 10–15%¹.

2. Postavljanje dijagnoze TTP-a

TTP je prije početka liječenja izmjenom plazme bio definiran klasičnom pentadom (povišena temperatura, mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija, neurološki deficiti i bubrežna insuficijencija)². Danas se smatra dovoljnim za posumnjati na TTP ako su prisutni mikroangiopatska hemolitička anemija i trombocitopenija ($<100 \times 10^9/L$) bez jasnog uzroka¹. Ukoliko postoji klinička sumnja na TTP, tada bismo trebali uz pomoć PLASMIC zbroja (engl. score) procijeniti vjerojatnost dijagnoze TTP-a³.

PLASMIC zbroj sastoji se od sedam laboratorijskih i anamnestičkih parametara od kojih svaki nosi jedan bod (Tablica 1.). Neovisnom evaluacijom potvrđena je senzitivnost od 90% i specifičnost od 92% za teški deficit ADAMTS13 ako je zbroj bodova veći ili jednak od šest⁴. U tom slučaju, potrebno je što prije poslati uzorak za ADAMTS13 testiranje i planirati plazmaferezu.

Tablica 1. PLASMIC zbroj.

Parametar	Zbroj
Broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$	(+1)
Kreatinin $< 177 \mu\text{mol/L}$	(+1)
Hemoliza: indirektni bilirubin $> 34 \mu\text{mol/L}$ ili broj retikulocita $> 2,4\%$ ili nemjerljiv haptoglobin	(+1)
Bez aktivne maligne bolesti unazad godinu dana	(+1)
Bez transplantacije solidnih organa ili krvotvornih matičnih stanica	(+1)
INR $< 1,5$	(+1)
MCV $< 90 \text{ fL}$	(+1)
Rezultat: zbroj ≥ 6 znači visoki rizik za teški deficit ADAMTS13	

Učestalost kliničkih manifestacija kod bolesnika s TTP-om varira: neurološki poremećaji (39-80%), povišena tjelesna temperatura (10-72%), gastrointestinalne smetnje (35-39%) i bubrežna ozljeda (10-75%)⁵. Dio kliničke slike mogu biti i bolovi u prsima. Anemija je prisutna kod gotovo svih bolesnika s prosječnom vrijednošću hemoglobina od 80 g/L, dok je trombocitopenija teška s prosječnom vrijednošću oko $20 \times 10^9/L$ ⁶. Hemolizu potvrđujemo povišenom vrijednošću retikulocita, laktat dehidrogenaze (LDH) te ukupnog i nekonjugiranog bilirubina. Haptoglobin je nemjerljivo nizak, a direktan

Coombsov test negativan⁷. Bubrežna ozljeda je najčešće praćena mikrohematurijom i proteinurijom i vrijednost kreatinina je blago povišena, no rijetko iznad $177 \mu\text{mol/L}$. Kod 50% bolesnika možemo naći pozitivna antinuklearna protutijela (ANA). Protrombinsko vrijeme, fibrinogen i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme su urednih vrijednosti. Povišena vrijednost troponina upućuje na ozljedu miokarda⁸.

U citološkom razmazu periferne krvi nalazimo shistocite, prosječno 4-8% od svih eritrocita⁵. Potrebno je broj shistocita izbrojati na 1000 eritrocita, a više od 1% shistocita upućuje na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju⁹. Patohistološki vidljivi su amorfnji trombi i subendotelijalni hijalini depoziti u malim arteriolama i kapilarama različitih organa (srce, gušterača, bubrezi, nadbubrežne žlijezde, mozak)¹⁰. No, središnje mjesto u dijagnostici TTP-a u današnje vrijeme ima mjerenje plazmatske aktivnosti ADAMTS13.

2.1. Laboratorijska dijagnostika TTP-a

S obzirom kako je funkcionalna aktivnost ADAMTS13 ključni test za razlikovanje TTP-a od ostalih trombotskih mikroangiopatija od presudne su važnosti:

- izbor optimalne metode za određivanje aktivnosti ADAMTS13
- pravilno uzorkovanje, pažljivo postupanje s uzorcima i njihova pohrana kako bi se izbjegao gubitak aktivnosti *in vitro*
- u bolesnika sa sumnjom na novootkriveni TTP uzorkovanje provesti prije postupka plazmafereze (izmjene plazme), kako bi se osiguralo dobivanje pouzdanog rezultata početne (bazalne) aktivnosti ADAMTS13 s obzirom da aktivnosti ADAMTS13 mogu biti lažno povišene ako je uzorkovanje provedeno nakon plazmafereze¹¹.

2.1.1. Uzorkovanje i postupanje s uzorcima

Jedini pogodni uzorak za određivanje funkcionalne aktivnosti ADAMTS13, inhibitora i protutijela na ADAMTS13 citratna je plazma. Krv ispitanika potrebno je prikupiti u epruvetu (spremnik) s pufiranim trinatrijevim citratom kao antikoagulantom u koncentraciji od 105-109 mmol/L (tj. 3,2%-tni trinatrijev citrat, *epruveta s plavim čepom - koagulacijska epruveta*). Važno je naglasiti kako se nikako ne smije rabiti EDTA kao antikoagulant (*epruveta s ljubičastim čepom*) jer EDTA nepovratno snažno

inhibira enzimsku aktivnost ADAMTS13¹¹. U tom slučaju rezultati aktivnosti ADAMTS13 su lažno izrazito sniženi ili čak dolazi do potpunog izostanka aktivnosti, što za posljedicu može imati pogrešno postavljanje dijagnoze TTP-a. Nakon uzorkovanja, potrebno je što je prije moguće, uzorak pune citratne krvi ispitanika (1 epruveta s plavim čepom) dostaviti u koagulacijski laboratorij Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, s tim što je najmanji prihvatljivi volumen krvi 3 mL. Do transporta u laboratorij epruvetu treba pohraniti u uspravnom položaju isključivo na sobnoj temperaturi.

2.1.2. Postupak slanja krvi za određivanje ADAMTS13 iz drugih bolnica (ustanova)

Postupak slanja krvi za određivanje ADAMTS13 iz drugih bolnica (ustanova) ovisan je o vremenskom roku u kojem je moguće dostaviti uzorak.

1. Ukoliko je uzorak moguće dostaviti u laboratorij Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku (KZLD) KBC Zagreb unutar maksimalno 4 sata od uzorkovanja, potrebno je uz prethodnu najavu dostaviti 1 epruvetu s plavim čepom (najmanji prihvatljivi volumen krvi je 3 mL) i ako je ikako moguće dostaviti još i 1 epruvetu s ljubičastim čepom. Nakon uzorkovanja, preporučljivo je osigurati dostavu uzoraka u najkraćem mogućem razdoblju, ako je ikako izvedivo.
2. U slučaju kada nije moguće dostaviti uzorak unutar 4 sata nakon uzorkovanja potrebno je u dogovoru s laboratorijem bolnice (ustanove) iz koje se uzorak šalje za analizu, pripremiti i pohraniti uzorak do slanja u KZLD KBC Zagreb na sljedeći način:

- uzorak citratne krvi potrebno je odmah nakon zaprimanja centrifugirati dva puta po 15 minuta na sobnoj temperaturi na 2000 g, što približno odgovara 4000 okretaja po minuti
- nakon centrifugiranja, plazmu je potrebno u što kraćem roku, odvojiti od staničnog dijela i prenijeti u najmanje dva polipropilenska spremnika (odgovarajući volumen: 0,5 - 1,0 mL)
- svaki spremnik treba označiti punim imenom i prezimenom ispitanika, datumom rođenja i identifikacijskim brojem (matični broj osiguranika i/ili jedinstveni identifikacijski broj u laboratoriju), te obvezno navesti

informaciju o vrsti uzorka (npr. citratna plazma), datumu i vremenu uzorkovanja¹²

- pripremljene uzorke citratne plazme odmah zamrznuti, po mogućnosti na -70 °C, a ukoliko to nije moguće, poželjno je na temperaturi nižoj od -40 °C¹³, a u iznimnom slučaju za kratkotrajnu pohranu na najmanje -20 °C
- u slučaju ako je uzorak citratne plazme vidljivo hemoliziran zbog hemolize *in vitro*, potrebno je ponoviti uzorkovanje i postupiti prema prethodnim uputama
- uzorci zamrznute plazme trebaju se obvezno transportirati na suhom ledu^{13,14} (brzom poštom) tijekom radnog tjedna, od ponedjeljka do petka, kako bi zaprimljeni uzorci ostali čvrsto zamrznuti.

Prilikom slanja uzoraka za određivanje ADAMTS13 potrebno je ispuniti obrazac za određivanje ADAMTS13 (Slika 1.) koji je dostupan na mrežnim stranicama (Krohem, Hrvatsko društvo za hematologiju HLZ-a, KZLD KBC Zagreb) te ispunjeni poslati zajedno s uzorcima i/ili na adresu e-pošte: mmilos@kbc-zagreb.hr ili dcoen@kbc-zagreb.hr.

Slika 1. Obrazac za slanje uzoraka za određivanje ADAMTS13.

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB KLINIČKI ZAVOD ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb Telefon: (01) 2367 262		
OBRAZAC ZA SLANJE UZORAKA ZA ODREĐIVANJE ADAMTS13		
PODATCI O LIJEČNIKU KOJI JE NARUČIO ANALIZU	PODATCI O BOLESNIKU ZA KOJEG SE TRAŽI ANALIZA	
LIJEČNIK: _____	IME I PREZIME: _____	
NAZIV USTANOVE: _____	SPOL: M Ž	
KONTAKT LIJEČNIKA: Telefon: _____ e mail: _____	DATUM I GODINA ROĐENJA: _____ Krvna grupa _____	
<input type="checkbox"/> HITNO (AKUTNO STANJE, 1. određivanje)	VRSTA POSLANIH UZORAKA ZA ADAMTS13	
<input type="checkbox"/> Uzorak uzet prije plazmaferenze DA NE	<input type="checkbox"/> PUNA CITRATNA KRV* (1 epruveta / plavi čep; najmanje 3 mL) *ako je uzorak krvi moguće dostaviti unutar maksimalno 4 sata od uzorkovanja	
<input type="checkbox"/> KONTROLNI UZORAK	<input type="checkbox"/> CITRATNA PLAZMA** (poželjno najmanje 2 alikvota od 0,5-1 mL) **ako nije moguće dostaviti uzorak pune krvi unutar 4 sata od uzorkovanja	
Broj učinjenih plazmaferenza _____	(priprema plazme: odvojiti plazmu nakon centrifugiranja pune citratne krvi na sobnoj temperaturi 2 x 15 min na 4000 okrimin i zamrznuti što prije, po mogućnosti na -70 °C)	
Terapija: _____	Obvezno je obilježene uzorke zamrznute plazme transportirati na suhom ledu (brzom poštom) tijekom radnog tjedna od ponedjeljka do petka.	
<input checked="" type="checkbox"/> Kontaktirati koagulacijski laboratorij KZLD, KBC Zagreb na telefonski broj 01 2367 262 ili doc. dr. sc. Mariju Miloš (mob: 091 492 2230) doc. dr. sc. Désirée Coen Herak (mob: 098 589 107)	<input type="checkbox"/> PUNA EDTA KRV*** (1 epruveta s ljubičastim čepom) ***poželjno poslati uz punu citratnu krv ako je uzorak krvi moguće dostaviti unutar maksimalno 4 sata od uzorkovanja	
	Datum i vrijeme uzimanja uzoraka: _____ Datum i vrijeme slanja uzoraka: _____	
PRETRAGA:	Uzorcima se šalju na adresu:	
<input type="checkbox"/> (P) ADAMTS13 AKTIVNOST (kvantitativna metoda)	Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku	
<input type="checkbox"/> (P) INHIBITORI NA ADAMTS13 (test miješanja)	Koagulacijski laboratorij	
<input type="checkbox"/> (P) PROTUTIJELA NA ADAMTS13 IgG (metoda ELISA)	KBC Zagreb	
Inhibitori na ADAMTS13 izvode se samo u slučaju ako je aktivnost ADAMTS13 < 0,20 kIU/L (< 20%).	Kišpatičeva 12	
	10 000 Zagreb	
PODATCI O LABORATORIJSKIM NALAZIMA BOLESNIKA (koji su dostupni)		
• Broj trombocita (x10 ⁹ /L) _____	• LDH (U/L) _____	• Direktni Coombs-ov test _____
• Hemoglobin (g/L) _____	• Haptoglobin (g/L) _____	• Indirektni Coombs-ov test _____
• Broj retikulocita (x10 ⁹ /L) _____	• Ukupni bilirubin (µmol/L) _____	• Ostalo _____
• Broj leukocita (x10 ⁹ /L) _____	• Ureja (mmol/L) _____	
• Shistociti (% ili po vidnom polju) _____	• Kreatinin (µmol/L) _____	

2.2. Laboratorijska dijagnostika ADAMTS13

Metode za mjerenje aktivnosti ADAMTS13 uključuju dva koraka: u prvom se koraku ispitivani uzorak inkubira sa supstratom (peptidni supstrat koji sadrži domenu A2 VWF i cijepno mjesto ADAMTS13) pri čemu ADAMTS13 iz uzorka proteolitički cijepa supstrat, a u drugom koraku se kvantitativno određuje nastali produkt koji je proporcionalan aktivnosti ADAMTS13 u ispitivanom uzorku. Metode kvantitativnog mjerenja nastalog proteolitičkog produkta imaju različite izvedbe, ali se danas najčešće koristi tzv. FRET tehnologija (engl. *fluorescence resonance energy transfer*) i kromogena ELISA metoda^{5,13,15}.

Metode za određivanje inhibitora / protutijela na ADAMTS13 (IgG) omogućavaju potvrdu dijagnoze stečenog imunosnog TTP-a. Ovisno o specifičnosti prema različitim domenama proteina ADAMTS13 protutijela mogu i ne moraju imati inhibitory učinak na funkciju ADAMTS13. Inhibitorna protutijela se dokazuju testom miješanja ili Bethesda metodom a negativan nalaz ne isključuje stečeni TTP jer je moguća prisutnost inhibitora u niskom titru ili prisutnost ne-inhibitornih protutijela. Ne-inhibitorna protutijela su IgG imunoglobulini koji su također klinički značajni jer ubrzavaju klirens ADAMTS13 iz cirkulacije. Najčešće se određuju ELISA metodom^{5,13,15}.

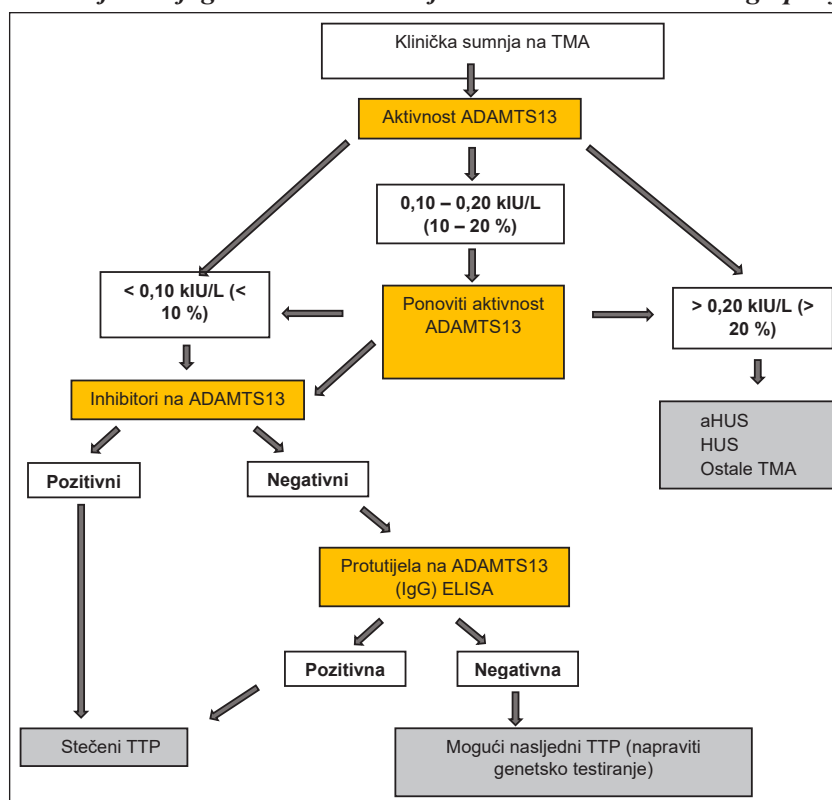
Metode za mjerenje antigena ADAMTS13 imaju manji dijagnostički značaj a potencijalno mogu

biti korisne u nasljednom obliku TTP-a te kao prognostički biljeg kod stečenog TTP-a. Metoda izbora je ELISA a dostupno je više komercijalnih metoda¹³.

Radna skupina za ADAMTS13 Internacionalnog odbora za standardizaciju u hematologiji (engl. *International Council for Standardization in Haematology, ICSH*) je 2020. godine objavila preporuke za laboratorijsko mjerenje ADAMTS13¹³ u kojima se izdvaja sljedeće:

- svaki laboratorij treba izabrati metodu koju će primjenjivati temeljem specifičnih lokalnih uvjeta a ICSH kao prvi izbor preporuča metode koje primjenjuju FRET tehnologiju ili kromogenu ELISA metodu.
- Za razlikovanje nasljednog i stečenog oblika TTP-a potrebno je odrediti inhibitore / protutijela na ADAMTS13 (ako je aktivnost ADAMTS13 < 0,20 kIU/L (<20%)).
- Za konačnu dijagnozu nasljednog TTP-a nužno je genetsko testiranje.
- **Aktivnost ADAMTS13 < 0,10 kIU/L (<10%) uz kliničke i laboratorijske pokazatelje trombotske mikroangiopatije upućuje na dijagnozu TTP-a.** U slučaju rezultata aktivnosti ADAMTS13 između 0,10 i 0,20 kIU/L (10-20%) treba imati na umu druge dijagnoze i ponoviti mjerenje aktivnosti ADAMTS13. U slučaju rezultata aktivnosti ADAMTS13 > 0,20 kIU/L (> 20%) potrebno je razmotriti druge dijagnoze (Slika 2.).

Slika 2. Algoritam laboratorijske dijagnostike kod sumnje na trombotsku mikroangiopatiju (TMA).



- Za longitudinalno praćenje bolesnika s TTP-om u svrhu odluke o terapiji potrebno je uvijek koristiti istu metodu za mjerenje aktivnosti ADAMTS13.
- Praćenje aktivnosti ADAMTS13 je nužno tijekom remisije bolesti jer trajno niska vrijednost povećava rizik relapsa.
- Nužna je bliska suradnja između kliničara i laboratorijskih stručnjaka kako bi se osigurala pravodobna primjena odgovarajuće metode za laboratorijsko mjerenje ADAMTS13 i kako bi se izbjeglo nepotrebno testiranje.

2.3. Laboratorijska dijagnostika ADAMTS13 u Hrvatskoj danas

Koagulacijski laboratorij Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb provodi laboratorijsku dijagnostiku ADAMTS13 za cijelu Hrvatsku. Postupnik je opisan u 2.1.2. a Obrazac za slanje uzoraka u laboratorij, koji se iz udaljenih ustanova popunjen šalje zajedno s uzorkom, prikazan je na Slici 1.

U laboratoriju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb se izvode sljedeće analize:

- **Mjerenje aktivnosti ADAMTS13** automatiziranom kvantitativnom metodom na analizatoru Ceveron s100 (Technoclone, Austrija) (FRET tehnologija, kalibrator sljediv prema Internacionalnom standardu SZO).
 - Referentni interval je 0,60 – 1,21 kIU/L (60 – 121%) a donja granica detekcije 0,01 kIU/L (1,0 %).
 - Vrijeme izrade nalaza u hitnim situacijama – radnim danom unutar 24h ili po dogovoru.
 - Vrijeme izrade nalaza u praćenju – unutar 5 radnih dana ili po dogovoru.
- **Određivanje inhibitora na ADAMTS13 testom miješanja.** Nalaz se izdaje kao pozitivan / negativan, vrijeme izrade nalaza po dogovoru.
- **Određivanje protutijela na ADAMTS13 (IgG) ELISA metodom** (rezultat < 12 kU/L negativan; 12 – 15 kU/L graničan; > 15 kU/L pozitivan). S obzirom na metodologiju analiza se izvodi u serijama, kad se prikupi veći broj uzoraka.

3. Liječenje stečenog imunosnog TTP-a u odraslih

3.1. Liječenje stečenog imunosnog TTP-a u odraslih u prvoj liniji

Cilj liječenja TTP-a je u što kraćem vremenu postići remisiju bolesti kako bi se izbjegle teške i potencijalno smrtonosne komplikacije bolesti, te dugoročno smanjio rizik ponovne pojave bolesti. Liječenje treba započeti što ranije, te ne treba čekati definitivnu dijagnozu potvrđenu određivanjem aktivnosti ADAMTS13, već je za početak liječenja dovoljna čvrsta klinička sumnja na TTP ili pozitivan PLASMIC zbroj¹⁶.

Standardno liječenje stečenog imunosnog TTP-a u odraslih temelji se na izmjeni plazme uz imunosupresivnu terapiju¹⁷. Izmjena plazme uključuje plazmaferezu i infuziju svježe smrznute plazme u volumenu 1,5-2,0 puta većem od volumena bolesnikove plazme. Ovim postupkom se iz krvotoka odstranjuju protutijela na ADAMTS13 i ultra-veliki multimeri VWF, te istovremeno nadoknađuje ADAMTS13. Postupak se provodi svakodnevno do stabilnog oporavka broja trombocita i normalizacije vrijednosti LDH, te se tada nastavlja s postupkom izmjene plazme svaki drugi dan kroz sljedećih nekoliko dana¹⁶.

Kao prva linija imunosupresivne terapije koriste se kortikosteroidi, najčešće metil-prednizolon u dozi od 1-1,5 mg/kg tjelesne težine, te se nakon postizanja odgovora doza postupno reducira do potpunog ukidanja¹⁷.

Dodatak rituksimaba imunosupresivnoj terapiji u prvoj liniji terapije ima ulogu prvenstveno prevenirati relaps bolesti¹⁷. Međutim, mnogi bolesnici s TTP-om neće razviti relaps bolesti, neovisno o inicijalnom liječenju, te njegova primjena nije indicirana kod svih bolesnika. Rituksimab se u prvoj liniji liječenja može primijeniti kod bolesnika s visokim rizikom bolesti, te u kasnijim linijama u slučaju primarno refraktorne bolesti, te egzacerbacije ili relapsa bolesti¹⁸. Visoki rizik bolesti imaju bolesnici koji kod prezentacije bolesti imaju niske vrijednosti albumina i ukupnih proteina, visoki troponin, izrazito povišen LDH i produženo aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (aPTV). Višu smrtnost također imaju bolesnici koji uz standardnu terapiju ne oporave broj trombocita unutar sedam dana ili ne normaliziraju LDH unutar pet dana od početka liječenja¹⁹. Standardna doza rituksimaba je 375 mg/m² jednom tjedno kroz četiri tjedna²⁰, ali se mogu primjenjivati i intermedijarne (500 mg jednom tjedno

kroz četiri tjedna) ili niske doze rituksimaba (100 ili 200 mg, također jednom tjedno kroz četiri tjedna)²¹. Budući da se 65% rituksimaba odstranjuje plazmaferezom, lijek je potrebno dati neposredno nakon završenog postupka plazmafereze.

Primjena kaplacizumaba u prvoj liniji liječenja stečenog imunosnog TTP-a uz standardnu terapiju (izmjenu plazme i imunosupresiju) značajno ubrzava oporavak broja trombocita, te smanjuje rizik pojave komplikacija bolesti, tromboembolijskih epizoda i smrtnosti uzrokovane TTP-om, a također smanjuje i rizik egzacerbacije bolesti²². Kaplacizumab je humanizirano bivalentno nanotijelo koje se veže na A1 domenu VWF, čime sprječava vezanje VWF za Gp Ib-IX-V receptor trombocita, te time inhibira interakciju između trombocita i VWF²³. Lijek je registriran za liječenje epizode stečene TTP (u odraslih i adolescenata od navršениh 12 i više godina koji imaju najmanje 40 kg tjelesne težine) u kombinaciji s izmjenom plazme i imunosupresijom²⁴ te ga je indicirano primijeniti kod svih takvih bolesnika s akutnom epizodom TTP-a. Prvu dozu kaplacizumaba idealno treba primijeniti prije prvog postupka izmjenе plazme u dozi od 10 mg intravenski. Terapija se nastavlja svakodnevno nakon plazmafereze, 10 mg supkutano, do 30 dana nakon zadnjeg postupka

plazmafereze. Ukoliko aktivnost ADAMTS13 ostane niska, terapija se može nastaviti do maksimalno sveukupno 64 dana terapije²².

Bolesnici s akutnom epizodom TTP-a trebali bi biti zbrinuti na odjelima s mogućnošću intenzivnog praćenja (jedinice intenzivnog liječenja), a nakon stabilizacije na odjelima hematologije.

3.2. Liječenje refraktornog i relapsnog stečenog TTP-a u odraslih

Nakon započinjanja liječenja akutne epizode TTP-a potrebno je dnevno pratiti vrijednosti trombocita, LDH i klinički status. **Refraktorni TTP** definira se perzistentnom trombocitopenijom, bez održivog porasta trombocita ili trombociti $<50 \times 10^9/L$ i perzistentno povišena razina LDH ($>1,5 \times$ iznad gornje granice normale) unatoč pet plazmafereza i primanja adekvatne doze glukokortikoida^{11,25}. Ako broj trombocita ostane ispod $30 \times 10^9/L$, bolest se klasificira kao “teški” refraktorni TTP¹¹. Dijagnoza refraktorne bolesti može biti izazovna, i potrebno je temeljito evaluirati druge uzroke koji mogu doprinijeti neuspjehu prve linije liječenja TTP-a (sistemska infekcija, zloćudna bolest ili trombotična mikroangiopatija izazvana lijekovima). U Tablici 2. navedene su definicije terapijskih odgovora stečenog TTP-a.

Tablica 2. Definicije terapijskih odgovora stečenog TTP-a (prilagođeno prema Cuker i sur.²⁵).

Ishod	Definicija	Implikacije
Klinički odgovor	Održani broj trombocita $> 150 \times 10^9/L$ i LDH $< 1,5 \times$ gornje granice normale, bez kliničkih pokazatelja nove ili progresije postojeće ishemijske ozljede organa.	Plazmafereza se može prekinuti ubrzo nakon postizanja kliničkog odgovora.
Egzacerbacija	Broj trombocita $<150 \times 10^9/L$ nakon postizanja kliničkog odgovora i prije kliničke remisije, uz isključenje drugih uzroka trombocitopenije, s ili bez kliničkog dokaza nove ili progresivne ishemijske ozljede organa, a unutar 30 dana od prestanka plazmafereze ili anti-VWF terapije (kaplacizumaba).	Teški nedostatak ADAMTS13 nakon postizanja kliničkog odgovora povezan je s povećanim rizikom od kliničke egzacerbacije.
Klinička remisija	Održani klinički odgovor s ili bez plazmafereze ili bez anti-VWF terapije (kaplacizumaba) >30 dana ili s postizanjem ADAMTS13 remisije (parcijalne ili potpune), što god prvo nastane.	Klinička remisija može nastupiti s ili bez remisije ADAMTS13.
Remisija ADAMTS13	Parcijalna: ADAMTS13 $> 20\%$ ($> 0,20$ kIU/L), ali ispod donje granice normale Potpuna: ADAMTS13 $>$ donje granice normale	
Klinički relaps	Smanjenje broja trombocita $<150 \times 10^9/L$ nakon kliničke remisije, uz isključenje drugih uzroka trombocitopenije, s ili bez kliničkog dokaza nove ili progresivne ishemijske ozljede organa.	Klinički relaps mora biti potvrđen dokumentiranim nedostatkom ADAMTS13.
Relaps ADAMTS13	$<20\%$ ($< 0,20$ kIU/L) razine ADAMTS13 nakon potpune ili parcijalne remisije ADAMTS13.	
Refraktorna TTP	Perzistentna trombocitopenija, izostanak povećanja broja trombocita ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$ uz trajno povišen LDH $>1,5 \times$ gornje granice normale ili progresija postojeće, odnosno pojava nove ishemijske ozljede organa, a unatoč liječenju, odnosno provođenju pet plazmafereza i adekvatne steroidne terapije.	

Refraktornu bolest treba liječiti agresivno, nastavkom ranije započete terapije i dodatkom novih lijekova, ukoliko isti nisu ranije započeti, a to uključuje plazmaferezu, kortikosteroide, započinjanje ili nastavak primjene kaplacizumaba, započinjanje ili nastavak primjene rituksimaba^{17,22}. Terapijska izmjena plazme (plazmafereza) uključuje izmjenu plazme svakodnevno dok broj trombocita ne dosegne $>150 \times 10^9/L$, a LDH blizu normale dva do tri uzastopna dana²⁶. Kod teških oblika bolesti može se razmotriti terapijska izmjena plazme dva puta dnevno²⁷. Od kortikosteroidne terapije najčešće primjenjujemo metilprednizolon 1 mg/kg/dnevno^{28,29}, a potrebno je razmotriti i visoke doze kortikosteroida npr. metilprednizolon 1000 mg i.v. kroz 3 dana³⁰ +/- nastavku prednizon 1 - 2,5 mg/kg/dnevno³¹. Kaplacizumab se primjenjuje kao udarna iv doza od 10 mg, potom s.c. 10 mg /dnevno (zaključno 30 dana nakon završetka terapijske izmjene plazme)²². Kod refraktorne bolesti preporučamo primjenu rituksimaba u dozi od 375 mg/m² jednom tjedno kroz 4 - 8 tjedana³⁰ ili 375 mg/m² na dane 1,4,8,15²⁹.

Kod pojedinaca koji ne mogu primiti kaplacizumab i/ili kod onih koji imaju trajni teški nedostatak ADAMTS13 i/ili tešku kliničku sliku potrebno je razmotriti iduće linije terapije. Važno je naglasiti da su podaci idućih linija terapija o refraktornoj stečenoj TTP oskudni, ponekad kontradiktorni i ograničeni na prikaze pojedinačnih slučajeva ili malih serija slučajeva. Ti drugi terapijski izbori uključuju: bortezomib³² (npr. 1 mg/m² i.v./s.c.³³ ili 1,3 mg/m² ^{34,35}); daratumumab (npr. 16 mg/kg tjedno 4-6 tjedana)^{32,36}; mikofenolat mofetil (npr. 250-750 mg dva puta dnevno³⁷⁻³⁹); ciklofosamid (npr. pulsna doza 600 mg/m²/tjedno, potom mjesečno⁴⁰ ili 1 - 1,2 g/m² jednokratno^{41,42}); ciklosporin (npr. 2-3 mg/m² u 2 dnevne doze kroz 6 mjeseci^{43,44}); obinutuzumab⁴⁵; N-acetil cistein⁴⁶. Liječenje TTP-a je napredovalo posljednjih godina. Velik broj bolesnika postigne remisiju bolesti, no kod određenih bolesnika koji postignu klinički odgovor na inicijalno liječenje može se vidjeti pad trombocita unutar 30 dana, a ponekad i čak već tri do pet dana od zadnje terapijske izmjene plazme. Ukoliko se isključe drugi uzroci pada trombocita tada se radi o egzacerbaciji bolesti. **Egzacerbacija TTP-a** definira se kao sniženje broja trombocita ispod donje granice referentnih vrijednosti (trombociti manji od $150 \times 10^9/L$, uz isključenje drugih uzroka trombocitopenije) nakon što se prethodno postigao klinički odgovor, s ili bez kliničkih dokaza novih ili progresivnih ishemijskih oštećenja organa, unutar 30 dana od zadnje plazmafereze ili prima-

nja terapije protiv VWF (tj. kaplacizumaba) (Tablica 2.)²⁵. Egzacerbaciju TTP-a liječimo kao refraktornu bolest, kako je ranije navedeno. **Relaps TTP-a** dijelimo na klinički relaps i na relaps ADAMTS13²⁵ (Tablica 2.). **Klinički relaps TTP-a** definiran je smanjenjem broja trombocita $<150 \times 10^9/L$ nakon postizanja kliničke remisije, s isključenim drugim uzrocima trombocitopenije, s ili bez kliničkog dokaza nove ili progresivne ishemijske ozljede organa. Klinički relaps mora biti potvrđen dokumentiranim nedostatkom ADAMTS13²⁵. **Relaps ADAMTS13** definiran je smanjenjem $<20\%$ ($<0,20$ kIU/L) razine ADAMTS13 nakon potpune ili parcijalne remisije ADAMTS13²⁵ (Tablica 2.). Glavni čimbenik rizika za klinički relaps TTP-a je trajni teški nedostatak ADAMTS13 ili relaps ADAMTS13. Klinički relaps mora biti potvrđen dokumentiranim nedostatkom ADAMTS13. S obzirom na biološku varijabilnost ADAMTS13 i varijabilnost u laboratorijskom mjerenju preporuča se učiniti dva nezavisna testa razine ADAMTS13²⁵. Nakon postavljanja dijagnoze relapsnog TTP-a preporučamo započeti liječenje plazmaferezom, kortikosteroidima, rituksimabom i kaplacizumabom, kao u prvoj akutnoj epizodi. Kod bolesnika koji su prethodno imali dobar odgovor samo na plazmaferezu i kortikosteroide, ili kod onih koji u prethodnoj epizodi nisu imali odgovor na rituksimab, može se razmotriti izostavljanje rituksimaba. Također, može se razmotriti izostavljanje rituksimaba i kod pojedinaca kod kojih je nedavno primjenjen, kod onih koji već primaju drugu imunosupresivnu terapiju ili u slučaju trudnoće. Kod određenih bolesnika s multiplim relapsima, uz standardno liječenje akutne epizode, mogla bi biti prikladna splenektomija⁴⁰ i/ili održavanje rituksimabom svaka tri mjeseca.

4. Praćenje stečenog TTP-a

Ne postoje jasne preporuke o praćenju bolesnika koji su postigli remisiju stečenog TTP-a¹⁷. Iako postoje izvješća o povećanoj učestalosti relapsa nakon obustavljanja plazmafereza, u prospektivnim i retrospektivnim analizama nije potvrđena učinkovitost provođenja plazmafereza u rjeđim vremenskim intervalima nakon postizanja remisije bolesti⁴⁷. Nakon otpusta iz bolnice nužne su učestale kontrole, kao i edukacija bolesnika i obitelji o kliničkim simptomima koji bi mogli upućivati na relaps bolesti. Budući da je relaps najčešći u prvim tjednima nakon postizanja remisije, svakako je preporučljivo u tom periodu planirati češće kontrole bolesnika. U prvih mjesec dana od otpusta iz bolnice postupno se sni-

žava terapija glukokortikoidima i završava terapija rituksimabom (ako je bila primijenjena). U tom periodu potrebne su tjedne kontrole laboratorijskih nalaza, uključujući parametre hemolize, bubrežne funkcije i aktivnost ADAMTS13 (ako se već nije postigla normalizacija aktivnosti ADAMTS13). Daljnje kontrole ovise o kliničkom stanju, stilu života bolesnika i o kliničkoj prosudbi nadležnog liječnika. Naša preporuka je da se osnovni laboratorijski nalazi i ADAMTS13 aktivnost kontroliraju svaka tri mjeseca tijekom dvije godine, a nakon toga jednom godišnje. Nužno je prepoznati bolesnike koji imaju povećan rizik za relaps. Bolesnici čija je kontrolna aktivnost ADAMTS13 niža od 10% imaju znatno veći rizik od relapsa unutar dvije godine od bolesnika s vrijednostima aktivnosti višim od 20%⁴⁸. Takvim bolesnicima opravdano je provoditi i češće kontrole, a preemptivna terapija rituksimabom trebala bi se ordinirati svim bolesnicima kojima je kontrolna aktivnost ADAMTS13 niža od 20%^{49,50}. Preporuka je ordinirati rituksimab u dozi od 375 mg/m² te kontrolirati ADAMTS13 aktivnost za mjesec dana. Ukoliko nije postignut porast aktivnosti preko 40%, mogu se ordinirati još tri tjedne aplikacije rituksimaba u istoj dozi. U bolesnika koji u kontrolnim intervalima učestalo imaju aktivnost ADAMTS13 manju od 10%, može se razmotriti i terapija održavanja rituksimabom u dozi od 375 mg/m² svaka tri mjeseca⁵¹. Bolesnici u remisiji TTP-a imaju povećan rizik za nastanak arterijske hipertenzije i ostalih kardiovaskularnih komplikacija^{52,53}. Rizik je posebno naglašen u bolesnika u kojih se u kontrolnim intervalima prati niža ADAMTS13 aktivnost⁵⁴. Bolesnicima se treba preporučiti profilaksa acetilsalicilnom kiselinom uz redovno kontroliranje kardiovaskularnog rizika i reduciranje ostalih čimbenika rizika. S obzirom da je TTP multisistemska bolest, ovisno o kliničkoj prezentaciji i nastalim komplikacijama, multidisciplinarni pristup je poželjan u zbrinjavanju komplikacija i praćenju bolesnika.

5. TTP povezan s trudnoćom

Gotovo polovica slučajeva TTP-a javlja se u žena reproduktivne dobi, uglavnom u trećem i četvrtom desetljeću života, a trudnoća je prepoznata kao važan precipitirajući čimbenik. Štoviše, TTP povezan s trudnoćom čini i do 30% svih slučajeva bolesti, a u kongenitalnom TTP-u prva manifestacija bolesti često se javlja upravo u trudnoći, uglavnom nakon 30. tjedna trudnoće^{55,56}. Zanimljivo, blago snižena plazmatska aktivnost ADAMTS13 (~20-40%) može se naći i u normalnim trudnoćama, hemolitičko-

uremičkom sindromu (HUS) povezanom s trudnoćom i HELLP sindromu (engl. *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets syndrome*)⁵⁷⁻⁵⁹. Ipak, treba naglasiti kako tek vrlo niska plazmatska aktivnost ADAMTS13 (<20%) jasno definira TTP povezan s trudnoćom⁵⁶ s prevalencijom 1 na 17.000-200.000^{60,61}, što TTP čini vrlo rijetkom komplikacijom trudnoće.

Patofiziološki, pojava TTP-a u trudnoći uzrokovana je multifaktorijalno, različitim hemostatskim, imunološkim, hormonalnim i genetskim promjenama. Napredovanjem trudnoće i hemostatskom pripremom za porod postupno raste cirkulirajuća koncentracija VWF-a, a smanjuje se aktivnost ADAMTS13. S druge strane, postpartalna dinamika imune tolerancije često dovodi do relapsa podležećih (npr. sistemskog lupusa eritematodesa) ali i do pojave sasvim novih autoimunskih bolesti (npr. stečenih inhibitora na faktor VIII), pa tako i stečenog imunone TTP-a. Naposljetku, na dinamiku TTP-a u trudnoći sasvim sigurno utječu i hormonalne promjene (npr. estrogenom potaknuta hiperkoagulabilnost) kao i određena genetska predispozicija (npr. tip mutacije i polimorfizmi gena ADAMTS13), no ti patofiziološki mehanizmi nisu potpuno razjašnjeni.^{56,62}

Dijagnostika i liječenje TTP-a povezanog s trudnoćom zahtjeva multidisciplinarni pristup koji uključuje liječnika specijaliziranog za intenzivnu medicinu, hematologa, transfuziologa, opstetričara, neonatologa i ekspertni laboratorijski tim s poznavanjem koagulacijskih posebitosti TTP jer je ispravna i pravodobna dijagnoza ključna za optimalni ishod majke i djeteta. U neliječenih trudnica često dolazi i do poremećaja u placentalnoj cirkulaciji uslijed mikrotromboza, ishemije i infarkta posteljice, što može uzrokovati zastoj u rastu ploda, pobačaj ili porod mrtvorodenog djeteta^{55,56}. S obzirom na nedostatak podataka iz randomiziranih kliničkih studija, preporuke za liječenje TTP-a povezanog s trudnoćom uglavnom se temelje na retrospektivnim podacima velikih svjetskih centara i mišljenjima međunarodnih ekspertnih skupina.

5.1. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza TTP-a u trudnoći uključuje HELLP, HUS, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) i katastrofalni antifosfolipidni sindrom (kAPS)^{56,62}. Najčeći uzrok trombotičke mikroangiopatije u trudnoći je HELLP sindrom. Potrebno je napomenuti da PLASMIC zbroj nije validiran u trudnica, pa se u ovom kontekstu ne preporuča za korištenje. Konačna dijagnoza TTP-a postavlja se

određivanjem plazmatske aktivnosti ADAMTS13 i inhibirajućih protutijela na ADAMTS13. Treba naglasiti da klinički simptomi (glavobolja ili druge neurološke smetnje, mučnina, povraćanje i bolovi u trbuhu ili prsima) nisu dovoljno specifični za razlikovanje pojedinih entiteta. Ukoliko se radi o ranoj trudnoći, TTP je najvjerojatnija dijagnoza, dok postpartalno u obzir mogu doći TTP, DIK i kAPS^{56,62}. Trombocitopenija je zajednička značajka svih entiteta, no teška trombocitopenija (trombociti $<30 \times 10^9/L$) ipak se najčešće nađe u bolesnika s TTP-om. Mikroangiopatska hemolitička anemija izrazita je u TTP-u i HUS-u, dok je znatno blaža

u HELLP-u, DIK-u i kAPS-u. Bubrežna ozljeda, periferni edemi i arterijska hipertenzija česti su u HUS-u i HELLP-u, a povišeni jetreni enzimi dominiraju u HELLP sindromu. Naposljetku, koagulacijski poremećaji (produženo protrombinsko vrijeme i aPTV te snižen fibrinogen) glavna su karakteristika DIK-a i često kAPS-a, a nisu tipični za TTP, HUS i HELLP. Klinički je kAPS najteže razlikovati, no sindrom se može potvrditi koagulacijskim testovima i serološkim metodama. U Tablici 3. prikazani su klinički znakovi i laboratorijski poremećaji koji mogu pomoći u razlikovanju navedenih entiteta.

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza TTP-a u trudnoći.

Dijagnoza	MAHA	Trombocitopenija	Bubrežna ozljeda	Arterijska hipertenzija	Proteinurija i edemi	Jetrena ozljeda	Koagulacija	Ključni laboratorijski dokazi
TTP	+++	+++	+	+/-	-	-	-	ADAMTS13 $<20\%$, autoprotutijela u imunosnom TTP-u
HUS	+++	++	+++	++	+	-	-	ADAMTS13 $\geq 20\%$, kreatinin $>177 \mu\text{mol/L}$, trombociti >30
HELLP	+/-	+	-	+++	+++	+++	+/-	AST \uparrow , ALT \uparrow ($>40 \text{ IU/L}$)
DIK	+/-	++	+/-	+/-	-	-	+++	PV \uparrow , aPTV \uparrow , fibrinogen \downarrow
kAPS	+/-	++	+/-	+/-	+/-	+/-	++	LAC, anti-beta2GPI (IgG i IgM), aCL (IgG i IgM)

MAHA=mikroangiopatska hemolitička anemija, TTP=trombotička trombocitopenična purpura, HUS=hemolitičko-uremički sindrom, HELLP=Hypertension, Elevated Liver enzymes and Low Platelet syndrome, DIK=diseminirana intravaskularna koagulacija, kAPS=katastrofalni antifosfolipidni sindrom, AST=aparat aminotransferaza, ALT=alanin aminotransferaza, IU/L=internacionalne jedinice po litri, PV=protrombinsko vrijeme, aPTV=aktivirano parcijalno trombotično vrijeme

5.2. Planiranje trudnoće

Prije svake trudnoće potrebno je bolesnice s ranijom anamnezom TTP-a educirati o posebitostima TTP-a povezanog s trudnoćom, njegovom nepredvidivom kliničkom tijeku, potencijalnim rizicima za majku i dijete te saznati preferencije bolesnice vezane uz mogućnosti liječenja. Treba naglasiti kako rizik relapsa nije vezan uz anamnezu prethodnog stečenog TTP-a već uz plazmatsku aktivnost ADAMTS13 koju se preporuča odrediti prije samog planiranja trudnoće i potom serijski pratiti, barem

jednom u trimestru, no isplativost ovog pristupa nije jasno utvrđena⁵⁶. Kod bolesnica s od ranije poznatom anamnezom stečenog TTP-a i plazmatskom aktivnošću ADAMTS13 $<20\%$ preporuča se primjena rituksimaba (375 mg/m^2 , 1 do 4 ciklusa u tjednim intervalima) s ciljem postizanja plazmatske aktivnosti ADAMTS13 $\geq 20\%$. Rituksimab je najbolje primijeniti 6-12 mjeseci prije planirane trudnoće da se smanji potencijalna izloženost fetusa lijeku^{49,56,62,63}.

Liječenje akutnog TTP-a povezanog s trudnoćom se ne razlikuje od onog van trudnoće i po-

trebno ga je započeti odmah, ako je ikako moguće prije toga uzorkovati krv za određivanje aktivnosti ADAMTS13. Primjena rituksimaba u trudnoći se općenito ne preporuča, no lijek se može primijeniti postpartalno u refraktornih bolesnica. Isto tako, u slučaju refraktornog TTP-a koji kompromitira preživljenje majke i/ili djeteta, potrebno je inducirati porod i primijeniti rituksimab^{56,62}. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene kaplacizumaba u trudnoći.

Slično kao i u općoj populaciji, kompletne remisije trudnica postižu se u ~80-90% slučajeva, a rano prepoznavanje i liječenje TTP-a povezanog s trudnoćom ključni su za povoljan ishod majke i djeteta^{55,56,62}. Prekid trudnoće se preporuča samo u bolesnica koje ne reagiraju na liječenje i u slučajevima fetalnog distresa. Načelno, transfuzije trombocita je potrebno strogo izbjegavati, a prije procedura s određenim rizikom od krvarenja (npr. postavljanje centralnog venskog katetera ili carski rez) i vrlo niskih vrijednosti trombocita, isti se mogu transfudirati, no uz konkomitantnu primjenu svježih smrznute plazme ili uz plazmaferezu. Primjena malih doza acetilsalicilne kiseline (75-100 mg) i/ili niskomolekularnog heparina nije nužna, no može se razmotriti kod broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ s ciljem da se dodatno poboljša placentalna cirkulacija i generalno smanji trombotski rizik⁶².

Porodaj se uobičajeno inducira oko 37. tjedna trudnoće. Opisani su vrlo rijetki prijenosi protutijela na ADAMTS13 preko majčinog mlijeka i posteljice, no bez razvoja kliničke bolesti u djeteta^{64,65}.

6. Zaključak

Posljednjih nekoliko godina u Hrvatskoj je značajno unaprijeđena dijagnostika TTP-a, a postaju nam dostupne i nove mogućnosti liječenja TTP-a. Ove nacionalne smjernice namijenjene su kliničarima u Hrvatskoj kako bi se olakšala dijagnostika i odabir najoptimalnijeg liječenja pojedinog odraslog bolesnika sa stečenim TTP-om, a periodično će se dopunjavati ovisno o novim saznanjima o toj bolesti.

Literatura:

1. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536; <https://doi.org/10.3390/jcm10030536>
2. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 cases and Review of the Literature. *Medicine*. 1966;45:139–59.
3. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A i sur. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4:e157–64.
4. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost*. 2018;16:164-9.
5. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;1:530-8.
6. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115:1500-11.
7. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325:398-403.
8. Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S i sur. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: Association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. 2009;7:529-36.
9. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1889-900.
10. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res*. 1985;38:469-79.
11. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J i sur. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15:312-22.
12. Bronić A, Coen Herak D, Margetić S, Milić M. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Nacionalne preporuke za postupke uzorkovanja, pripreme i analize uzoraka te izvještavanje rezultata probirnih koagulacijskih pretraga protrombinskog vremena, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena, trombinskog vremena, fibrinogena i D-dimera. Zagreb: Mediaprint Tiskara Hrastić d.o.o, svibanj 2019.
13. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S i sur. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685-96.
14. Langley K, Fretwell R, Kitchen S, MacDonald S, Dutt T, Baker P i sur. Multiple centre evaluation study of ADAMTS13 activity and inhibitor assays. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:21-5.
15. Favaloro EJ, Pasalic L, Henry B, Lippi G. Laboratory testing for ADAMTS13: Utility for TTP diagnosis/exclusion and beyond. *Am J Hematol*. 2021;96:1049-1055.

16. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846.
17. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, i sur. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-2502.
18. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S i sur. 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):451-61.
19. Staley EM, Cao W, Pham HP, Kim CH, Kocher NK, Zheng L i sur. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(1):166-175.
20. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860-7.
21. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA i sur. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1(15):1159-1166.
22. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA i sur; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-346.
23. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H i sur; TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22.
24. Sažetak opisa svojstava lijeka Cablivi (kaplacizumab), posljednji odobreni sažetak. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_en.pdf (Pristupljeno 20.4.2023.)
25. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, i sur. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021;137(14):1855-1861.
26. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N i sur. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
27. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y i sur. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol*. 2016;97(2):183-91.
28. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H i sur. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017;1:2075–82.
29. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E i sur. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-742.
30. Scully M, McDonald V, Cavenagh J i sur. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746-53.
31. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M i sur. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010;89(6):591-6.
32. Chen M, Shortt J. Plasma Cell Directed Therapy for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP). *Transfus Med Rev*. 2022;36(4):204-214.
33. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T i sur. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2016;173(5):779-85.
34. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H i sur. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv*. 2016;1(1):31-35.
35. Pandey MR, Vachhani P, Ontiveros EP. Remission of Severe, Relapsed, and Refractory TTP after Multiple Cycles of Bortezomib. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:9681832.
36. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, Hegemann I, Stehle G, Holbro A i sur. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2022;6(3):993-997.
37. Fioredda F, Cappelli E, Mariani A i sur. Thrombotic thrombocytopenic purpura and defective apoptosis due to CASP8/10 mutations: the role of mycophenolate mofetil. *Blood Adv*. 2019;3(21):3432-3435.
38. Ahmad HN, Thomas-Dewing RR, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2007;78(5):449-52.
39. Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):147.
40. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP i sur. Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*. 2012;52(11):2436-44.
41. Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med*. 2003;138(2):105-8.
42. Stein GY, Zeidman A, Fradin Z, Varon M, Cohen A, Mittelman M. Treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab and cyclophosphamide. *Int J Hematol*. 2004;80(1):94-6.
43. Cataland SR, Jin M, Lin S i sur. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol*. 2007;139(3):486-93.
44. Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009;84(5):313-4.
45. Robertz J, Andres M, Mansouri Taleghani B i sur. Obinutuzumab in two patients suffering from immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura intolerant to rituximab. *Am J Hematol*. 2019;94(10):E259-E261.
46. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):678-83.
47. Raval JS, Mazepa MA, Rollins-Raval MA, Kasthuri RS, Park YA. Therapeutic plasma exchange taper does not decrease exacerbations in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Transfusion*. 2020;60(8):1676-1680.

48. Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P i sur.; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;124(2):204-10.
49. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provôt F, Galicier L i sur.; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-2153.
50. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016;127(24):3092-4.
51. Saleem R, Rogers ZR, Neunert C, George JN. Maintenance rituximab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfusion*. 2019;59(3):921-926.
52. Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, Yanek L, Moliterno A, Brodsky R i sur. Cardiovascular disease is a leading cause of mortality among TTP survivors in clinical remission. *Blood Adv*. 2022;6(4):1264-1270.
53. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA i sur. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-9; quiz 2142.
54. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S i sur. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019;134(13):1037-1045.
55. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS i sur. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-9.
56. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M i sur. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103-2117.
57. Sánchez-Luceros A, Farías CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C i sur. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1320-6.
58. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica*. 2003;88(9):1029-34.
59. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziane N, Tsatsaris V i sur. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1703-9.
60. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E i sur. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888-97.
61. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D i sur. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:137.
62. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020;136(19):2125-2132.
63. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1201-8.
64. Rottenstreich A, Kalish Y, Tvito A, Hauschner H, Arad A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: The role of placental and breast-milk mediated transfer of ADAMTS13-autoantibodies. *Thromb Res*. 2017;156:80-81.
65. Gerth J, Schleussner E, Kentouche K, Busch M, Seifert M, Wolf G. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2009;101(2):248-51.