

Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)

SUOSITUS: diagnostiikka / hoito

Kaplasitsumabin käyttö ja tilaaminen

//päivitetty 02.01.2020

Yleistä

- Kuuluu tromboottisiin mikroangiopatioihin (TMA)
- Vuotuinen ilmaantuvuus:
 - TTP: 1-2 / 1 000 000
- Aiheutuu von Willebrand-tekijää (vWF) pilkkovan entsyymin, ADAMTS13:n toimintaa estävästä autovasta-aineesta (hankinnainen muoto, n. 95 % TTP-tapauksista) tai entsyymin toimintahäiriöön johtavasta mutaatiosta (synnynnäinen muoto eli Upshaw-Schulmanin syndrooma, n. 5 % tapauksista). Verisuoniin kertyy pitkäketjuisten von Willebrand -tekijän (vWF) ja verihiutaleiden muodostamia kasamia johtaen verihyytymiin ja endoteelivaurioon.
- Edeltää jokin laukaiseva tekijä (esim. raskaus, lääkitys).

Kliininen taudinkuva

- Kliinisen kuvan perusteella eri TMA-tauteja ei voi erottaa luotettavasti toisistaan (paitsi; tyypillinen HUS lapsilla). Erilaisia, epäspesifejä oireita: väsymys, kuume, vatsakipu.
- Kehittyy yleensä nopeasti (päiviä-viikkoja).
- TTP:n oireet ja puhkeamisikä: aikuisilla tavallisesti hankinnainen eli autoimmuunipohjainen. Peritty muoto voi puhjeta vasta aikuisiässä, sopivan altisteen myötä (raskaus, infektio jne.).
- Elinten toimintahäiriöt: tavallisesti TTP:ssä neurologisia poikkeavuuksia, mutta voi olla myös munuaisten vajaatoiminta

Diagnoosi ja tutkimukset

- Tyypillisesti 3 löydöstä: veren ei-immuunivälitteinen (=Coombsin testi negat., poikkeuksena pneumokokin aiheuttama TMA) fragmentaatiohemolyysi (=hemolyysikokeet positiiviset ja punasolujen fragmentaatio) **JA** trombopenia (tai ainakin merkittävästi laskenut trombosyyttien taso) **JA** elinvaurio.
- Tyypilliset veren löydökset ja elinvaurio(t) = tromboottinen mikroangiopatia (ks. **kuva 1**).
- Laboratoriokokeet (katso **taulukko 1**):
 - faktori H vasta-aineet ja komplementtitutkimukset (S-C-DEF ja P-CAkt) sekä ADAMTS13-aktiivisuus (P-ADAM13) otetaan **ennen** ensimmäistä plasmanvaihtoa. Muita tutkimuksia voidaan täydentää hoitotoimien aikana.
- Elinbiopsia (esim. munuaisbiopsia, jos munuaisten toiminnan poikkeavuuksia): epäselvissä tilanteissa tai haluttaessa arvioida kudosvaurion laajuutta

Erotusdiagnoosi

- TTP:n ja tyypillisen HUS:n erottaminen muista TMA-taudeista on melko selväpiirteistä.
- Dg-vaiheen vain lievästi koholla oleva P-krea (< 200 µmol/l) ja hyvin matala B-tromb (< 30 E9/l), viittaavat mieluummin TTP:hen kuin HUS-tauteihin.
- DIC:ssä erotusdiagnoosi perustuu hyytymistutkimuksiin
 - kohonnut INR ja D-dimeeri, ja pidentynyt aPTT tyypillisiä DIC:lle.

TTP:n hoito

- Plasmanvaihto (PV) päivittäin ja aloitetaan samana päivänä, kun dg saadaan tai epäily taudista herää. Korvausliuoksena Octaplas-LG®.
- Kaplasitsumabi (Cablivi®):
 - lääke aloitetaan mahdollisimman pian, jos on vahva epäily TTP:stä (ei jäädä odottamaan P-ADAM13 -vastausta): 10 mg i.v. ennen ensimmäistä PV:a (viimeistään 15 min ennen PV:n alkua), jotta mikrotrombien muodostuminen saataisiin loppumaan jo ennen kuin PV saadaan käyntiin

- o ensimmäisen PV:n jälkeen annetaan 10 mg s.c. (viimeistään 6 tuntia PV:n jälkeen)
- o tämän jälkeen 10 mg x 1 s.c., joka päivä (PV-päivinä vasta PV:n jälkeen, max 6 h jälkeen)
- o plasmanvaihtohoitojen päätyttyä 10 mg x 1 s.c., 30 vrk:n ajan (lyhyempääkin hoitoa on käytetty: esim. vain siihen asti, kunnes ADAMTS13-aktiivisuus nousee normaaliksi)
- o Kts. ohje lääkkeen tilaamisesta alla.
- Glukokortikoidilääkitys (metyyliprednisoloni, jättipulssit á 500-1000 mg/vrk tai 1 mg/kg/vrk po)
- Rituksimabin harkinta mahd. jo alkuvaiheessa.
- Antikoagulaatio: kyse on tromboottisista tiloista, joten antikoagulaatio LMWH-pistoksin aiheen heti, kun trombosyyttitaso huomioiden on mahdollista (tarv. hyytymislääkärin kons.).
- Nefroprotektio: kaikille erityisesti myöhemmässä vaiheessa; antiproteinurinen ja verenpaineen hoito, lisäksi dyslipidemian hoito.

Ennuste

- TTP: kuolleisuus nykyhoidoin 10-20 % (ennen PV:n aikakautta 90 %).
 - o riippuu ADAMTS13-vasta-aineen pitoisuudesta / ADAMTS13:n aktiivisuuden mataluudesta. Sydän- ja CNS-affiisiossa kuolleisuus erityisen korkeaa.
 - o munuaisvaurio (jos sitä ollenkaan on) yleensä lievä.

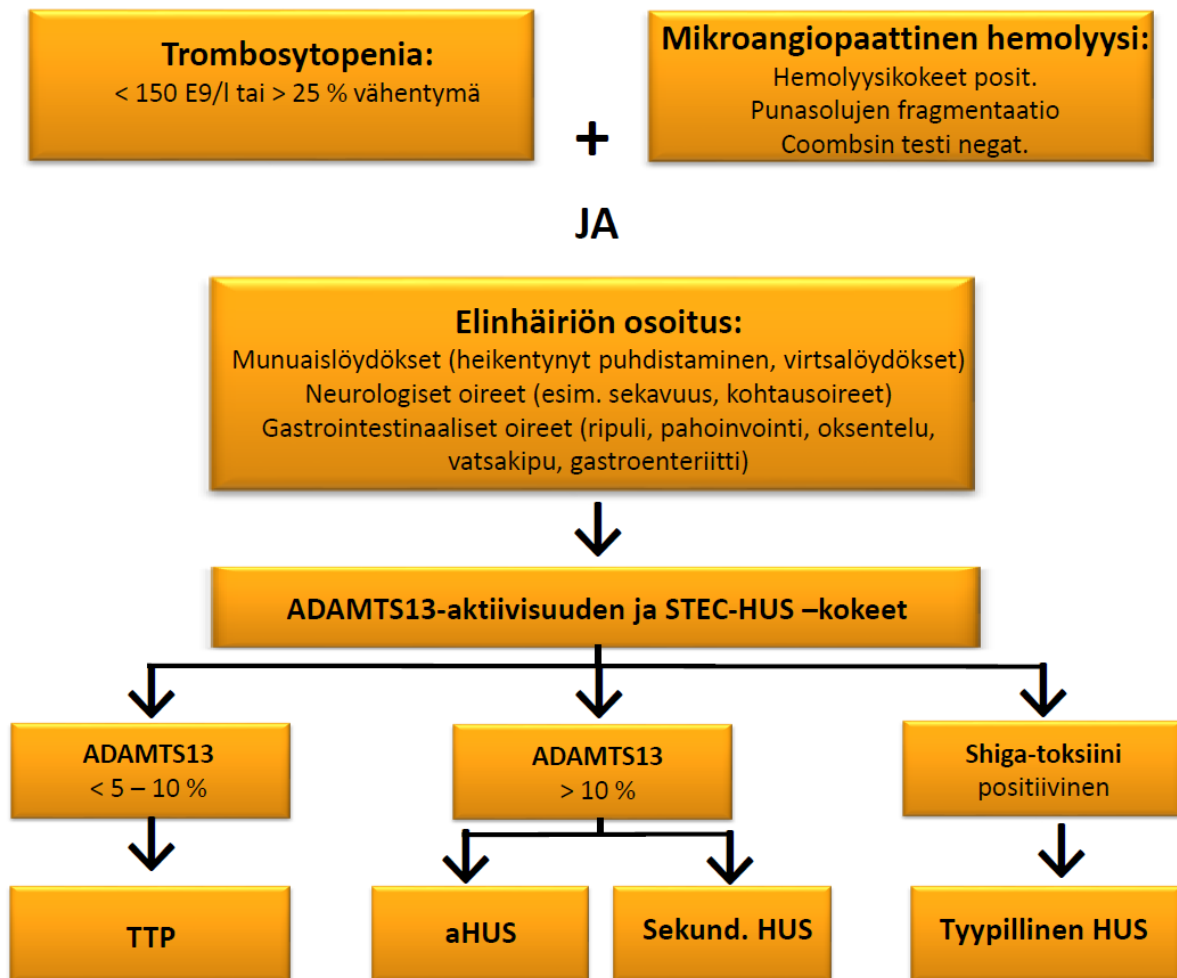
Kaplasitsumabin (Cablivi®) tilaaminen potilaalle

- Lääkettä on varalla 5 annosta (á 10 mg) Meilahden sairaala-apteekissa
 - o voi tilata sieltä normaalisti Osti-järjestelmän kautta arkisin klo 8-16. Muina aikoina tulee soittaa varalla olevalle farmaseutille (puh. 050-427 9286), ja sopia, miten lääke saadaan ripeästi toimitetuksi (haetaanko se itse, vartijan kanssa, Meilahden apteekista, vai tuleeko farmaseutti paikalle antamaan lääkkeen).
 - o Ohjeita myös intranetissa ("Lääkkeiden saanti HUS-apteekin ollessa suljettuna").
 - o Lääke säilytetään jääkaapissa. Yhden annoksen hinta on noin 4000 € (2.1.2020)

Taulukko 1. Diagnostiikassa ja erotusdiagnostiikassa tarvittavat laboratoriokokeet.

Perustutkimukset	PVK+TKD (2475), P-K, -Na, -CRP, B-gluk, Ca-ion, Pi, vB-HE-Tase
Hemolyysikokeet	P-LD (4526), P-Haptog (20476) , E-retik (2582), P-Bil (4592), P-Hb (1554)
Punasolujen fragmentaatio	E-Fragm (8368), B-Morfo (2643)
Elinhäiriön osoitus	P-Krea, U-KemSeul, U-Solut, U-AlbKrea tai dU-Prot, P-ALAT, -ASAT, -Amyl, -CK-MBm, -Tnl, EKG
Komplementti-tutkimukset (aHUS/sekund. HUS)	S-C3 (2106), S-C4 (2107), S-C-DEF (9035) Faktori-H vasta-aineet ja aHUS-geenivirhepaketti (HY bakteriologian ja immunologian laitos, BluePrint Genetics, ks. erillinen ohje näistä) P-CAkt (sis. mm. P-Sc5b-9), tutkimuspaikka TYKS-Sapa, ks. erillinen ohje tästä
Erotusdiagnostisesti ja hoidollisesti tärkeät tutkimukset	TTP: P-ADAM13 (20695, pyydä kiireellisenä) Tyypillinen HUS: F-BaktVIP (21088) (sis. mm. F-EHECVTx) Lisäksi: P-Hyyttek (8665), E-Coomb-O (3015), S-ANAAb (9380), S-DNAnAb (1261), S-ENAAbLa (8073), P-PLAb (3607), S-HIVAgAb (4814), S-HBsAg (1605) tai S-HBVPAK (17602), S-HCVAb (3815), P-Hcyst (1876), S-RNAPoAb (21117) Tarvittaessa: plasman metioniini (osana fP-Aminoh-määrittystä, 1061), veriviljelyt, influenssapikatesti, pneumokokkipikatesti (ja muita infektion osoituksia laukaisijaa haettaessa), raskaustesti, iäkkäämmillä plasmasoludyskrasian poissulku: S- vapaat kevyetketjut (4949), S-Prot-Fr (2522) ja S-ImmFix (3401), ja dU-Prot-Fr (2520) ja dU-ImmFix (3403)

Kuva 1. Punasolujen fragmentaation määrä > 1 % riittää TMA-diagnosiin (jos muita syitä punasolujen pirstoutumiselle ei todeta). Renaalisten ja CNS-oireiden lisäksi huomioi muut mahdolliset elin­häiriöt: kardiovaskulaariset (sydäninfarkti, perifeerisia gangreenoita), keuhko- (keuhkoöde­ma ja -hemorragia) sekä näköhäiriöt (retinasuonten okluusio, silmän hemorragia). P-ADAM13 voi HUS-tau­deissa olla hieman alentunut, mutta ei koskaan tasolle, jota TTP-taudissa tavataan. Luokittelu on epävarmaa, jos P-ADAM13 = 5-10 %, mutta silloinkin suurin osa sairastaa TTP-tautia.



Laatineet: LT nefrologi Mikko Haapio ja LT nefrologi Kati Kaartinen / HUS Vatsakeskus Nefrologia, ja hyytymiskonsultti, prof. Riitta Lassila. (Muokattu 11/2017–ohjeesta / HYKS Nefrologia / K.Kaartinen, M.Haapio.)