

RUTIN**C5-8 Transplantationsassocierad trombotisk
mikroangiopati (TA-TMA)**

Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Universitetssjukhusöverläkare Hematologi (janjo26)
Godkänd av: Lars Möllgård, Sektionschef
Denna rutin gäller för: Verksamhet Specialistmedicin

Revideringar i denna version

Uppdaterade diagnoskriterier och ändrad screening- och behandlingsalgoritm.

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
3	2017-06	Uppdaterade (kombinerade) diagnoskriterier.	Jan-Erik Johansson
2	-	-	-
1.1	2012-06	Första utgåvan av dokumentet	Jan-Erik Johansson

Granskare

Sektionen för hematologi och koagulation
Krista Vaht, överläkare
Mikael Lisak, specialistläkare

Innehåll

1.	Bakgrund och patogenes	2
2.	Riskfaktorer	2
3.	Incidens	2
4.	Symptom/Klinik	2
5.	Diagnoskriterier	2
6.	Differentialdiagnoser	3
7.	Screening	3
8.	Åtgärder baserat på screening	3
9.	Specifik behandling vid TA-TMA	3
9.1	Icke allvarlig (utan högriskkriterier)	3
9.2	Allvarlig (med högriskkriterier)	3
10.	Prognos	4
11.	Referenser	4

1. Bakgrund och patogenes

Transplantationsassocierad trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) avser mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni/trombocyttaggregering som uppträder efter stamcellstransplantation.

Patogenesen anses innefatta en tre-stegsmodell där första fasen inkluderar predisposition för kärlendoteltoxicitet och komplementaktivering följt av en andra fas som inducerar skadan (toxisk konditionering) följt av en tredje fas som accentuerar skadan (t.ex. calcineurinhämmare, allo-reaktivitet, och infektioner).

Summaeffekten kan bli en aktivering av komplementkaskaden och mikrotrombotisering med påföljande ischemisk organ dysfunktion.

Milda former är oftast associerade med calcineurinhämmare emedan svårare varianter också innefattar komplementaktivering.

2. Riskfaktorer

Calcineurin-hämmare och mTOR-hämmare (CyA/takrolimus, sirolimus), GvHD, infektioner (t.ex. CMV, svamp, adenovirus), TBI i konditionering.

Orelaterad givare (speciellt vid mismatch) och tidigare tromboembolisk sjukdom.

3. Incidens

Den angivna incidensen varierar stort (10-75%) beroende på varierande diagnoskriterier men anges vanligen kring 10-15%. Förekommer även efter autolog transplantation men i lägre frekvens (0-25%). Ingen skillnad mellan MAC och RIC.

Debuterar oftast inom 3 mån efter transplantation men tidigare eller senare debut förekommer.

4. Symptom/Klinik

Organsystem	Klinisk presentation
Njurar	Akut/kronisk njursvikt, Hypertoni, Proteinuri
Lungor	Pulmonell hypertension, pleuravätska
Gastrointestinalt	Diarré, kräkning, buksmärtor, ascites, blödning
CNS	Konfusion, Kramper, Huvudvärk, Hallucinationer
Polyserosit	Perikardvätska, Pleuravätska, Ascites

5. Diagnoskriterier

Det förekommer flera olika definitioner och diagnoskriterier som i vissa fall inkluderar varierande grad av njurfunktionsnedsättning och neurologiska symptom. I denna riktlinje används dock en förenklad variant (Jodele et al 2014) enligt följande:

Prov	Definition
1.LD	Över övre referensintervallet
2.Fragmentocyter	Förekomst
3.TPK	De novo trombocytopeni eller ökat transfusionsbehov
4.Hb	De novo anemi eller ökat transfusionsbehov
5.Hypertoni	Upprepat >140/90 trots 2 antihypertensiva medel
Högriskkriterier:	
6.Signifikant proteinuri	>0,3 g/L vid två mättillfällen
7.sC5b-9 (komplementaktivering)	Förhöjd nivå (≥244 ng/mL)

6. Differentialdiagnoser

Dissiminerad intravaskulär koagulation (DIC), TTP, DAT-positiv hemolytisk anemi

7. Screening

Basal screening	<ul style="list-style-type: none"> ✓ LD 3 ggr/vecka ✓ Proteinsticka 3 ggr/vecka ✓ Blodtryck x 2 dagligen ✓ Blodstatus/Kreatinin dagligen
Utvidgad provtagning om positiv basal screening:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Blodutstryk: Fragmentocyter? ✓ Haptoglobin <u>Fastställande av högriskkriterier:</u> ✓ Kvantitativ proteinuri (U-Protein) ✓ Bestämning av sC5b-9 (Lund)* ✓ Bestämning av CH50 (Lund)* ✓ Bestämning av ADAMTS13 (Malmö)**

*<https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/komplement-specialistremiss.pdf>

**<http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=1597>

8. Åtgärder baserat på screening

Vid positivt utfall av basal screening görs utvidgad provtagning för fastställande av riskgrupp enligt ovan.

9. Specifik behandling vid TA-TMA

9.1 Icke allvarlig (utan högriskkriterier)

- ✓ Behandling av hypertoni
- ✓ Behandla ev GVH och/eller infektion
- ✓ Dosreducera eller sätt ut CNI
- ✓ Vid utsättning av CNI; överväg alternativ GVHD-profylax (MMF, kortison, basiliximab)

9.2 Allvarlig (med högriskkriterier)

Utöver åtgärder som vid icke allvarlig form: Om signifikant proteinuri tas prov för sC5b-9 och CH50 (Immunologen Lund) och därefter ges utan att vänta på svar:

1. Eculizumab (Soliris):
 - a. Induktion 900 mg iv var 7:e dag i 4 v
 - b. Underhåll 1200 mg var 14:e dag till normal komplementaktivitet (CH50; Immunologen Lund)

Behandlingen avslutas när:

- a. Avsaknad av hematologiska tecken på TA-TMA
- b. Förbättring/Ingen progress av ev multiorgansvikt
- c. Normaliserat sC5b-9

2. Andrahandsval:

- a. Defibrotide 10-25 mg/kg/d
- b. Rituximab 375 mg/m² var 7:e dag 4 veckor
- c. TPE (plasmaferes): Genomförs endast om ADAMTS13-aktivitet är låg (<5-10%)

10. Prognos

Patienter med högriskfaktorer (proteinuria) har dålig prognos (överlevnad < 20%) men kan tjäna på behandling riktad mot komplementaktivering (eculizumab) baserat på studier på barn.

Prognosen för patienter med utvecklad multi-organsvikt är extremt dålig medan den är relativt god hos patienter utan högriskfaktorer eller tecken på komplementaktivering.

11. Referenser

Ho VT et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 Aug;11:571-5

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 Jan;92:95- 100.

Yeates et al, Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the Paediatric Diseases and Inborn Errors Working Parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017

Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* 2007;

Cho BS, Yahng SA, Lee SE et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 918–926.

E Gavriilaki et al, Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplantation* 2017 (review)

Khosla et al. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies, *BMT* 2018

Jodele et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014

Young et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplantation* 2021.

Jodele et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood* 2020.