

Senast reviderat: 2024-05-30 Rev 5

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

## C5-8 Transplantationsassocierad trombotisk mikroangiopati (TA-TMA)

### Revideringar i denna version

- U-albumin/Kreatinin kvot ersätter u-sticka som screening
- Modifierad algoritm för behandling med ekulizumab

### Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
4	2022-02	Uppdaterade diagnoskriterier och ändrad screening- och behandlingsalgoritm.	Jan-Erik Johansson
3	2017-06	Uppdaterade (kombinerade) diagnoskriterier.	Jan-Erik Johansson
2	-	-	-
1.1	2012-06	Första utgåvan av dokumentet	Jan-Erik Johansson

### Granskare

Krista Vaht, överläkare

Mikael Lisak, specialistläkare

---

## Innehåll

1. Bakgrund och patogenes.....	2
2. Riskfaktorer.....	2
3. Incidens.....	2
4. Symptom/Klinik.....	3
5. Diagnoskriterier.....	3
6. Differentialdiagnoser.....	4
7. Screening.....	4
8. Åtgärder baserat på screening.....	4
9. Specifik behandling vid TA-TMA.....	5
10. Prognos.....	6
11. Referenser.....	6

### 1. Bakgrund och patogenes

Transplantationsassocierad trombotisk mikroangiografi (TA-TMA; även HSCT-TMA) tros vara en sjukdom som beror på mikrovaskulär endotelial dysfunktion och komplementaktivering som kan utvecklas efter en rad olika händelser i en flerstegsmodell inkluderande a. medfödd predisposition (endoteldysfunktion och komplementgenetiska förändringar), b. toxicitet från konditioneringsbehandlingen eller profylax mot graft-versus-host-sjukdom (GVHD) och c. tillstötande komplikationer som GVHD och infektion.

Summaeffekten kan bli en aktivering av komplementkaskaden via lectin-vägen med mikrotrombotisering och påföljande ischemisk organdysfunktion.

### 2. Riskfaktorer

Rapporterade riskfaktorer varierar beroende på studiepopulation (barn vs vuxna) och diagnoskriterier men ofta nämns: tidigare genomgången transplantation, pågående aGVHD grad 3-4, pågående infektion (tex CMV, EBV, JC-virus, adenovirus, clostridie difficile), mis-match-URD, diagnos neuroblastom som genomgår autolog tandemtransplantation.

### 3. Incidens

Den angivna incidensen varierar stort (1-40 %) beroende på varierande diagnoskriterier och studiepopulationer (barn vs vuxna) men anges vanligen kring 10-20%. Förekommer även efter autolog transplantation men i lägre frekvens (0-25%) med undantag för patienter med neuroblastom (se ovan).

Debuterar oftast inom 3 mån (vanligast inom 30-40 dagar) efter transplantation men senare debut (efter 3 månader) förekommer, framförallt vid sent debuterande aGVHD och/eller infektion.

## 4. Symptom/Klinik

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

## 5. Diagnoskriterier

Det förekommer flera olika diagnoskriterier. I denna riktlinje används de sk modifierade kriterierna enligt Jodele (Schoettler et al 2023) enligt följande:

Biopsiverifierad sjukdom (njur- eller tarmbiopsi) <i>eller</i>	
Kliniska kriterier; krävs $\geq 4$ av nedanstående 7 inom 14 dagar vid 2 konsekutiva tillfällen	
Kriterium	Definition
1. Anemi	Minst ett av nedanstående: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Transfusionsbehov trots mäganslag för ANC/TPK</li><li>2. Hb-fall med minst 10 g/L från basnivå</li><li>3. Transfusionsberoende efter period av transfusionsoberoende</li></ol> Uteslut andra orsaker till anemi (tex AIHA, PRCA, blödning)
2. Trombocytopeni	Minst ett av följande <ol style="list-style-type: none"><li>1. Uteblivet mäganslag för TPK</li><li>2. Öväntat högt transfusionsbehov för trombocyter</li><li>3. Refraktäritet för trombocytransfusioner</li><li>4. Över 50% fall i trombocytnivå efter TPK-mäganslag</li></ol>
3. Förhöjt LD	> ULN
4. Fragmentocyter (schistocyter)	Förekomst
5. Hypertoni	Upprepat $\geq 140/90$ trots 2 antihypertensiva medel
6. Förhöjd nivå av sC5b-9	$\geq$ ULN
7. Proteinuri	U-albumin/Krea $\geq 3$ g/mol

ULN; Upper limit of normal, U-albumin /kreatinin kvot (i ett stickprov) morgonurin (för urinprov övrig tid > 5 g/mol)

## 6. Differentialdiagnoser

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

## 7. Screening

Tidig upptäckt/tidigt insatt intervention är en grundförutsättning för förbättrad prognos. Därför rekommenderas:

Basal screening från dag 0 till dag +30	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ LD 2 ggr/vecka</li><li>▪ U-albumin/Krea 1 g/vecka</li><li>▪ Fragmentocyter 1 g/vecka</li><li>▪ Blodtryck x 2 dagligen</li><li>▪ Blodstatus/Kreatinin dagligen</li></ul>
Basal screening från dag +30 till dag +100	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ovanstående men 1 g/vecka</li></ul>
Positiv screening?	≥ 3 av följande (se diagnoskriterier):  <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anemi</li><li>2. Trombocytopeni</li><li>3. Förhöjt LD</li><li>4. Fragmentocyt förekomst</li><li>5. Refraktär hypertoni</li><li>6. U-albumin/Krea ≥ 3 g/mol</li></ol>
Förekomst av högrisk-kriterier?	Något av följande:  <ol style="list-style-type: none"><li>1. sC5b-9* ≥ ULN</li><li>2. U-albumin/Krea ≥ 3 g/mol (morgonurin)</li><li>3. Organdysfunktion (njur, lung, tarm, lever, CNS, hjärta)</li><li>4. LD &gt; 2 x ULN</li><li>5. Samtidigt pågående aGVHD grad 2-4</li></ol> Samtidigt pågående viral infektion (tex CMV, EBV, adenovirus, JC)

## 8. Åtgärder baserat på screening

Vid positivt utfall av basal screening görs utvidgad provtagning för fastställande av *riskgrupp* enligt ovan. Även utvidgad provtagning för *differentialdiagnostik*:

- Bestämning av sC5b-9\* i plasma. Provet skickas till Lund och på remissen (länk nedan) skall anges huruvida plasma givits och kryssas i rutorna för "Monitorering av Solirisbehandling" (CH50) samt "TCC/sC5b-9"
- Bestämning av ADAMTS13 för uteslutande av TTP (Malmö\*\*)
- DIC-prover
- Hemolysprover inkl DAT

\* Även kallat TCC (Terminal Complement Complex) eller MAC (Membrane Attack Complex) som tecken på komplementaktivering

Provtagningsanvisning: <http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=2946>

---

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

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

Remiss: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser---fillistning/ttp-diagnostik.pdf>

## 9. Specifik behandling vid TA-TMA

### Basala åtgärder oavsett riskgrupp:

- Behandling av hypertoni
- Behandla ev GVH och/eller infektion
- Dosreducera eller sätt ut CNI och vid behov övervägs alternativ GVHD-profylax/behandling (MMF, kortison)

### Behandling vid högriskkriterier

Utöver basala åtgärder:

Ta prov för sC5b-9 och CH50 (Immunologen Lund\*\*) och därefter ges utan att vänta på svar:

#### 1. *Ekulizumab (BEKEMV):*

- a. **Induktion:** 900 mg iv var 7:e dag (upp till 4 doser)
- b. **Underhåll:** 600 mg var 14:e dag (upp till 4 doser). Underhållsfas startas när CH50 < 10% (maximalt hämmat komplementsystem) 2 prover i rad samtidigt som normaliserad nivå av sC5b-9
- c. sC5b-9 och CH50 (samma remiss) monitoreras 1 g/vecka
- d. Dosjustering kan bli aktuell vid blödningskomplikationer (sänkning) eller vid kvarstående förhöjd nivå av sC5b-9 och/eller utebliven förbättrad organfunktion (dosökning till 900 mg)
- e. **OBS: Skydd mot meningokockinfektion** (och kapslade bakterier) efter ekulizumab-behandling:
  - i. Oftast initieras ekulizumab-behandling tidigt efter transplantation då det som regel saknas förutsättningar för antikropps bildning efter vaccination. I dessa fall rekommenderas *antibiotikaprofylax* mot meningokocker (och övr kapslade bakterier) med PcV till 8 veckor efter avslutad ekulizumabbehandling. Vid sent debuterande TA-TMA som ekulizumabbehandlas kan ev vaccination övervägas (i första hand meningokocker men även H influenze och pneumokocker)

#### **Behandlingen avslutas när.**

- a. Avsaknad av hematologiska tecken på TA-TMA
- b. Förbättring/ingen progress av ev organsvikt
- c. Normaliserad CH50 aktivitet och sC5b-9 nivå trots utsättning av ekulizumab

#### 2. **Andrahandsval:**

- a. Defibrotide 10-25 mg/kg/d
- b. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> var 7:e dag 4 veckor
- c. TPE (plasmaferes): Genomförs endast om ADAMTS13-aktivitet är låg (< 5-10%)

---

## 10. Prognos

TA-TMA är en oberoende riskfaktor för ökad non-relapse mortality (NRM). Milda former utlösta av läkemedel (t.ex calcineurinhämmare eller sirolimus) kan ha god prognos medan patienter med högriskfaktorer har betydligt sämre prognos, i synnerhet vid multiorgansvikt (mortalitet > 50%). Tidig upptäckt/snabbt insatt behandling vid komplementaktivering kan förbättra prognosen.

## 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.

Dandoy et al. A pragmatic multi-institutional approach to understanding transplant-associated thrombotic microangiopathy after stem cell transplant. *Blood Advances* 2021.

Schoettler et al. Harmonizing Definitions for Diagnostic Criteria and Prognostic Assessment of Transplantation Associated Thrombotic Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant and cellular therapy* 2022.