

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b><i>Наименование на заболяването</i></b>
Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (Тромботична Микроангиопатия, синдром на Мошковиц)
<b><i>Определение на заболяването</i></b>
<b>Определение:</b> Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (ТПП) е агресивна и живото-застрашаваща форма на тромботична микроангиопатия, характеризираща се с тежка тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия и органна недостатъчност с различна тежест и локация. Съществуват вродена (идиопатична форма, синдром на Upshaw-Schulman) и придобита (имуно-медирана) форма. <b>Етиология:</b> ТПП се причинява от силно намалена активност на ADAMTS13 - металопротеаза, участваща в разграждането на мултимерите на фактора на фон Вилебранд (vWF). При вродената ТПП, дефицитът на ADAMTS13 се причинява от хомозиготни или двойни хетерозиготни мутации в 2-та алела на гена ADAMTS13 (9q34), докато при придобитата ТПП намалената активност е свързана с наличието на анти-ADAMTS13 имуноглобулинови G антители (IgG). <b>Генетично консултиране:</b> Вродената ТПП се унаследява автозомно рецесивно и при тази форма се препоръчва генетично консултиране. <b>Патогенеза:</b> В отсъствието на ADAMTS13, се образуват ултра-големи мултимери на VWF (ULvWF), които причиняват спонтанни тромбоцитни агрегати в участъците на повишено тангенциално напрежение (shear stress), а именно в микроваскулатурата на мозъка, сърцето и бъбреците. <b>Клиника:</b> Тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия (МАХА), неврологична симптоматика, бъбречно увреждане и треска. <b>Лечение:</b> Плазмен обмен, компонентни вливания, таргетно лечение при придобитата ТПП, гликокортикостероиди, биологични медикаменти, антиагреганти.
<b><i>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</i></b>
M31.1, Тромботична Микроангиопатия, вкл. Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура
<b><i>Код на заболяването по Orpha code</i></b>
ORPHA54057
<b><i>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</i></b>
Липсват епидемиологични данни за България.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Липсват епидемиологични данни за България.

### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

ТПП е ултра-рядко заболяване, с годишна заболеваемост от 1,2 до 11 случая на милион души и болестност - 10 случая на милион души. В 95% от случаите се касае за придобита форма. ТПП е преобладаваща при жените, с отношение 2:1 до 3,5:1. Пикът на възникване на придобитата форма е през третата декада от живота<sup>1</sup>.

Без лечение, преживяемостта е едва 10%. След въвеждането на плазмаферезата като стандарт, краткосрочната преживяемост се повишава до 78%. Кумулативната честота на рецидивите е до 36% за 10-годишен период. Смъртността е приблизително 10% за тригодишен период, като най-честите смъртни случаи са до 30 дни след остър епизод (50-80%)<sup>2</sup>.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. (2005), The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005 Jul; 3(7):1432-6.. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01436.x
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване**

ТПП е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз, което отговаря на дефиницията "Рядко заболяване", съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

**Критерии за диагностициране на заболяването**

**Клиника:** Придобитата ТПП обикновено се среща в зряла възраст, докато вродената ТПП - в неонаталния период, по време на детството, или се изявява в хода на бременността. Началото обикновено е остро. Широко-обхватната микроваскуларна тромбоза води до консумативна периферна тромбоцитопения, микроангиопатична анемия и увреждане на различни органи, със съответни неврологични (главоболие, объркване, сопор, кома, гърчове, хемипареза и нарушения на зрението), сърдечни (аритмия, инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност и сърдечен арест) и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане, коремна болка и диария). Пурпурата и петехиите по долни крайници са най-честите хеморагични прояви. Бъбречните увреди обикновено са леки, но са възможни олигурия, анурия, хемоглобинурия и остра бъбречна недостатъчност. Фебрилитет ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) се среща при по-малко от 50% от пациентите.<sup>1,2</sup>

**Лаборатория:** Наличие на фрагментирани еритроцити (шистоцити) в периферната кръв; позитивиране на маркерите за хемолiza (повишение на индиректния билирубин и нивата на лактат-дехидрогеназата (LDH)); тромбоцитопения: тромбоцити –  $10-30 \times 10^9/\text{L}$ ; негативен (с редки изключения) директен антиглобулинов тест, нормални коагулационни тестове (протромбиново време, активирано парциално тромбoplastиново време, фибриноген и D-димери); повишени нива на креатинин, лека протеинурия, микроскопска хематурия; бъбречна увреда с уринарен седимент от нефритен тип. Специфичен за ТПП е тежкия дефицит на ADAMTS13 ( $< 5\%$  активност в плазмата).<sup>1,2</sup>

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
2. Milcheva K, Spasov Br (2018), Trombocytopenia and pregnancy, Hematology, LIV, № 1-2, 2018, p.68, ISSN 2367-7864

### Алгоритми за диагностициране на заболяването

Тромботичната тромбоцитопенична пурпура се характеризира с тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия (МАХА), флукуиращи неврологични признаци, бъбречно увреждане и фебрилитет. Въпреки това, до 35% от пациентите нямат неврологични признаци, а бъбречното засягане и фебрилитета също не са задължителни. Ето защо, за ТТП трябва да се мисли при всяка проява на **тромбоцитопения в комбинация с МАХА**, с диференциално-диагностично изключване на състояния, проявяващи се с подобна комбинация.

**Дефицитът на ADAMTS13** (< 5% активност) потвърждава диагнозата - трябва да се вземе кръв за изследване преди започване на лечението, за да се оцени изходното ниво.

Наличието на анти-ADAMTS13 антитела, както и потвърдения генен дефект, отграничават придобитата от вродената форма<sup>1</sup>.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

### Алгоритми за лечение на заболяването

1) Плазмафереза: Трябва да стартира в рамките на 3 - 4 часа от хоспитализацията, още преди лабораторното потвърждение на понижената активност на ADAMTS13 - прилага се до 3,0 l (20-50 ml/kg) за 24 часа, веднъж дневно (два пъти дневно при сериозна неврологична симптоматика). Броят необходими плазмени инфузии варира за всеки случай, но средно са около пет. Лечението се прекратява при трайно нормализиране на тромбоцитния брой ( $\geq 150 \times 10^9/L$  в продължение на най-малко 2 дни), липса на данни за хемолиза и отсъствие на неврологични симптоми. При рецидив (спад на тромбоцитите под  $100 \times 10^9/L$ ) - вливанията се подновяват<sup>1,2</sup>; 2) Таргетна терапия (при имуно-медирана ТТП): Каплацизумаб (анти vWF нанотяло) - 10 mg интравенозно преди първия плазмообмен; ежедневно подкожно приложение на 10 mg след завършване на всяка последваща плазмафереза; поддържащо лечение с по 10 mg в продължение на 30 дни след спиране на ежедневния плазмообмен<sup>3</sup>; спиране на медикамента се препоръчва и при повишаване на активността на ADAMTS13 до  $>20\%$ <sup>4</sup>; 3) Компонентни вливания: При изразена анемия се прелива еднорупова еритроцитна маса; 4) Гликокортикостероиди: Метилпреднизолон i.v. (1 g дневно) или преднизолон p.o. (1 mg / kg дневно); 5) Биологична терапия (при вродена ТТП или профилактично при висок риск от релапс): Rituximab - 375 mg/m<sup>2</sup> седмично за 4 седмици (без официална регистрация за приложение при ТТП); 6) Антиагреганти: Прилагат се ниска доза acetylsal (75 mg), dipyramidole и нискомолекулярен хепарин; 6) Спленектомия: Рядко може да влезе в съображение поради ограничените ползи и високия риск<sup>1,2</sup>.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
2. Milcheva K, Spasov Br (2018). Thrombocytopenia and pregnancy, Hematology, LIV, № 1-2, 2018, p.68, ISSN 2367-7864
3. Cablivi, EPAR Product information, last updated 03/2019
4. Coppo P, Cuker A, George JN (2018). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. Res Pract Thromb Haemost. 2018 Nov 16;3(1):26-37. doi: 10.1002/rth2.12160.

### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Необходимо е дългосрочно проследяване на пациентите с ТТП, включващо медицинска консултация и стандартни изследвания.

Вероятността за настъпване на рецидив е в пряка зависимост от активността ADAMTS13. При активност > 15% само 5% имат рецидиви. Пациентите с ADAMTS13 активност <10% имат 3-кратно увеличение на честотата на рецидивите за 1 година; при активност на ADAMTS13 <5%, вероятността от рецидив достига 38,5%. Ето защо, пациентите се нуждаят от дългосрочно проследяване на активността на ADAMTS13 – единствения специфичен биологичен маркер за прогнозиране на вероятността от релапс<sup>1,2</sup>.

Препоръчват се:

1. След остър епизод, периодично изследване на ADAMTS13 активността по време на ремисия: ежеседмично до покачване на активността >20% ; на всеки 3 месеца за 3 години; на всеки 6 месеца за 2 години; веднъж годишно за цял живот<sup>3</sup>.
2. Изследване на анти-ADAMTS13 IgG и ADAMTS13 генно секвениране при съмнение за вродена форма на ТТП<sup>2</sup>

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.
3. Coppo P, Cuker A, George JN (2018). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. Res Pract Thromb Haemost. 2018 Nov 16;3(1):26-37. doi: 10.1002/rth2.12160.

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Не съществуват алгоритми за рехабилитация.

Дългосрочно проследяване на пациентите с ТТП е от решаващо значение за контрола на рецидивите, идентифицирането на съдови усложнения или други аутоимунни заболявания и за оценка на психологичните последици. Нужно е създаването на пациентски регистри, за да се управлява по-добре заболяването и неговите последици<sup>1</sup>.

Пациентите, преживели епизод на ТТП могат да бъдат податливи на дългосрочни съдови усложнения и невро-когнитивна дисфункция, но степента на тези рискове и начините за повлияването им остават неясни<sup>2</sup>. Освен това, пациентите с ТТП са предразположени към развитие на заболявания на съединителната тъкан (лупус еритематозус, синдром на Сьорген) които изискват ранно идентифициране<sup>1</sup>.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.
2. Thejeel, B., Garg, A. X., Clark, W. F., Liu, A. R., Iansavichus, A. V. and Hildebrand, A. M. (2016), Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. Am. J. Hematol., 91: 623-630. doi:10.1002/ajh.24339

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Генетична консултация при установена вродена форма на ТТП.

Профилактика на рецидивите. Всеки рецидив излага пациента на риск от летален изход или други усложнения на интензивното лечение. Ето защо, превенцията на рецидивите при ТТП представлява основна цел.

Ритуксимаб намалява честотата на рецидивите чрез намаляване производството на анти-ADAMTS13 антитела. При придобита форма на ТТП се препоръчват профилактични курсове с ритуксимаб при установяване на активност на ADAMTS13 <5%.

При вродената форма на ТТП при бременни, може да се обсъди профилактична плазмафереза за превенция от възникване на релапс<sup>1</sup>.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Създаване на образователни програми за ОПЛ, лекари в спешно отделение, реаниматори и хематолози, включени в управлението на ТТП.

Създаване на експертен център, който да води пациентски регистър и да организира дългосрочното мониториране на пациентите.

Създаване на технически условия и финансиране на изследването на активността на ADAMTS13.

Цялостно финансиране на плазмаферезата като терапевтичен метод на избор при ТТП.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)