

## **Regione Campania**

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:  
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA ACQUISITA (aTTP)  
(afferre al gruppo delle microangiopatie trombotiche - Codice di esenzione RGG010)**

**Matteo Di Minno, Ernesto Cimino, Filomena Capasso, Paolo Conca, Alessandro Di Minno, Antonella Tufano, Giuseppe Castaldo.**

### **Struttura proponente:**

**CENTRO HUB, RETE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DI PAZIENTI CON CODICE DI ESENZIONE RDG020, RDG030 (DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI, MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE), AOU FEDERICO II**

### **INDICE**

Premessa	<b>1</b>
Gruppo di lavoro	<b>1</b>
Linee guida di riferimento	<b>1</b>
Normative nazionali e regionali vigenti	<b>1</b>
Definizione ed incidenza	<b>2</b>
Diagnosi ( <i>Elementi clinici, dati laboratoristici di routine, elementi clinici aggiuntivi, conferma diagnostica</i> )	<b>3</b>
Protocollo per la determinazione dell'ADAMTS-13 (attività) e inibitori	<b>5</b>
Importanza di una diagnosi rapida e accurata	<b>5</b>
Opzioni terapeutiche ( <i>plasma exchange, terapia immunosoppressiva</i> )	<b>7</b>
Monitoraggio	<b>9</b>
Ostacoli all'applicazione delle raccomandazioni	<b>9</b>
Analisi del contesto e mappatura del percorso esistente	<b>10</b>
Proposta di rete hub/spoke per gestione del paziente con aTTP	<b>10</b>
Elenco degli specialisti da coinvolgere	<b>11</b>
Indicatori (Indicatori di processo, Indicatori di esito)	<b>12</b>
Disseminazione e revisione	<b>12</b>
Bibliografia	<b>13</b>

### **PREMESSA**

L'obiettivo del seguente percorso diagnostico e terapeutico (PDTA) è quello di fornire uno strumento indirizzato a migliorare l'appropriatezza clinica ed organizzativa nella gestione di pazienti affetti da Porpora Trombotica Trombocitopenica acquisita, una grave Microangiopatia Trombotica (TMA) potenzialmente mortale e che può esitare in grave disabilità. La necessità di distinguerla rapidamente da altre forme di microangiopatia e di instaurare il trattamento standard nel più breve tempo possibile obbligano necessariamente una definizione programmata dell'iter diagnostico e terapeutico al fine di ridurre la mortalità, mitigare le conseguenze a lungo termine.

### **GRUPPO DI LAVORO**

**Struttura proponente:** Componenti CENTRO HUB, RETE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DI PAZIENTI CON CODICE DI ESENZIONE RDG020, RDG030 (*DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI, MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE*), AOU FEDERICO II

### **LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO**

La aPTT è una entità nosologica che è stata distinta dalle altre patologie del gruppo delle TMA solo alla fine degli anni '90. Le linee guida internazionali del 2012 [23] sono state aggiornate nel 2020 [24,25]. Non esistono linee guida italiane per l'aPTT.

## **NORMATIVE NAZIONALI E REGIONALI VIGENTI:**

Il presente PDTA viene proposto sulla base delle seguenti normative nazionali e regionali che inquadrano la aPTT nell'ambito delle malattie rare ed individuano nella rete dei Centri di riferimento per la diagnosi e la cura di pazienti delle patologie con codice di esenzione RDG020, RDG030 (*disordini ereditari trombofilici, malattie emorragiche congenite*) della Regione Campania l'ambiente idoneo al riconoscimento della patologia.

### Normativa nazionale

L'Italia ha adottato il concetto di "rete per le malattie rare" con il DM n. 279 del 2001.

Il Regolamento prevede la creazione di una Rete nazionale mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione. La Rete nazionale si compone di Presidi di riferimento e di Centri di Coordinamento identificati dalle Regioni - o da gruppi di Regioni associate - per il corrispettivo territorio di competenza, risultando così composta da più Reti regionali o interregionali.

L'accordo del 10/05/2007 tra Governo, Regioni e province autonome di Trento e Bolzano prevede lo Sviluppo di Protocolli diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali del paziente affetto da malattia rara e documentino l'adozione di procedure organizzative per un approccio interdisciplinare al paziente, per l'erogazione dell'assistenza in ambito domiciliare o nel luogo più vicino all'abitazione del paziente, nonché l'attività di follow-up a distanza. Grazie a tale accordo, che per la prima volta prevedeva il trasferimento dallo Stato Centrale alle Regioni, queste si sono e si stanno attivando per la riorganizzazione della rete.

Con DPCM del 12/01/2017, sono stati aggiornati i nuovi LEA, Livelli Essenziali di Assistenza.

La Porpora Trombotica Trombocitopenica rientra tra le patologie rare esenti con codice di esenzione RGG010.

### Normativa regionale

- Decreto n.48 del 27/10/2017 "Approvazione Piano Regionale malattie Rare e del documento Percorso diagnostico terapeutico del paziente raro";
- Decreto Dirigenziale n. 7 del 09.08.2018 "Istituzione di un gruppo di lavoro regionale permanente per la valutazione e l'implementazione dei PDTA adottati in Regione Campania";
- Decreto Dirigenziale 14.09.2018, n. 198 "Rete per la cura delle Malattie Rare: Strutturazione della rete dei centri di riferimento per la diagnosi e cura di pazienti con codice di esenzione RDG020, RDG030 (disordini ereditari trombofilici, malattie emorragiche congenite)
- Decreto n. 32 DEL 25.03.2019 "Approvazione del "Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania".

In particolare, il Decreto Dirigenziale n. 198 del 14.09.2018 stabilisce di strutturare l'assistenza per i pazienti affetti da disordini ereditari trombofilici o con difetti ereditari della coagulazione (emofilia, MEC) in una Rete di Centri secondo il modello "hub and spoke". In base a tale modello, l'attività dei Centri per la diagnosi e la cura dei difetti ereditari con codici di esenzione RDG020/RDG030 viene coordinata dal Centro Regionale di Riferimento e di Coordinamento (CRRC) per le Emocoagulopatie - Clinica Medica dell'A.O.U. "Federico II", identificato quale Centro Hub della Rete, al quale è affidato il coordinamento e la verifica dell'attività dei Centri Spoke.

## **DEFINIZIONE ED INCIDENZA**

### Definizione

La porpora trombotica trombocitopenica acquisita (aTTP) è una patologia autoimmune del sangue, ultra-rara, recidivante e potenzialmente cronica, caratterizzata dalla presenza di anticorpi inibitori dell'enzima ADAMTS13 (*the 13th member of A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*), responsabile del processo di degradazione del fattore di von

Willebrand nella sua forma “ultralarge” (ULVWF). Si tratta di una malattia molto grave, a rapida evoluzione ed altamente mortale se non si interviene tempestivamente, ed è quasi sempre diagnosticata in un contesto di acuzie e di ospedalizzazione.

Il fattore di von Willebrand (vWF) è una glicoproteina del sangue coinvolta nell'emostasi, con la funzione primaria di reclutare le piastrine a livello dei vasi danneggiati, all'inizio del processo di adesione piastrinica.

A causa del deficit di ADAMTS13, i multimeri ULVWF non vengono degradati dopo essere secreti e, rimanendo ancorati all'endotelio, determinano l'adesione delle piastrine circolanti e la conseguente formazione di trombi potenzialmente occlusivi a livello delle arteriole terminali e dei capillari di diversi organi quali cuore, pancreas, rene, surrene, cervello, milza e fegato [1-5].

La aTTP è una microangiopatia trombotica grave, associata a occlusione di vasi sanguigni, trombocitopenia, anemia, ischemia tissutale, eventi ischemici acuti, eventi tromboembolici maggiori e morte prematura [4, 6-8].

L'alterazione dell'equilibrio tra i livelli di vWF e di ADAMTS13 negli individui più suscettibili induce il rilascio di citochine pro-infiammatorie o di altri mediatori pro-trombotici, i quali determinano un aumento del rischio di sviluppare episodi di aTTP o di eventuali recidive [6, 9].

I trombi microvascolari che si formano durante un episodio acuto di aTTP possono causare danni permanenti o persistenti a livello di cuore, cervello e reni con conseguente disfunzione d'organo [6-8].

Episodi acuti di aTTP sono associati ad un elevato tasso di morbilità a lungo termine che include ipertensione arteriosa, depressione maggiore, nonché ad una peggiore qualità di vita e ad un'aspettativa di vita potenzialmente ridotta [10-12].

I pazienti con aTTP possono presentare disturbi neurocognitivi di entità variabile, da grave (e.g. coma, anomalie focali, ictus o convulsioni) a lieve/moderata (e.g. cefalea, confusione) [8, 13].

Altri sintomi frequentemente registrati in pazienti con aTTP includono disturbi gastrointestinali (e.g. nausea, vomito, diarrea, dolore addominale), manifestazioni non specifiche di debolezza/affaticamento, sanguinamento (es. menorragia, porpora, ecchimosi) e febbre [4, 6, 9]. Ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) e infarto miocardico acuto (IMA) sono gli eventi trombotici maggiormente registrati nei pazienti con TTP [6-8, 13].

Il tasso di mortalità della aTTP è elevato, variando in un range compreso tra il 90 % in assenza di trattamento al 10 e il 20% in presenza di trattamento con plasmaferesi e immunosoppressione durante la fase acuta della malattia. Il 17% dei pazienti è refrattario al trattamento con Plasmaferesi e immunosoppressione, con un conseguente aumento del tasso di mortalità di circa il 40% [9, 14, 15]. I decessi si registrano approssimativamente entro 30 giorni dalla diagnosi, in particolar modo nella maggior parte dei casi (incidenza del 50-80%) entro 2 settimane dalla diagnosi [9, 14, 15]

### Incidenza

Nell'Unione Europea la aTTP ha un'incidenza compresa tra 1,5/1.000.000 e 6/1.000.000 [1, 4, 9, 16-19]. Secondo l'Istituto Superiore di Sanità sono 227 i casi tracciati di aTTP nel 2014, con un'età media di 40,3 anni (DS±13,5) ed un'incidenza maggiore nel sesso femminile (76,2%) rispetto al sesso maschile (23,8%) [20].

### **DIAGNOSI**

La diagnosi di aTTP è complessa, soprattutto in considerazione della variabilità della presentazione clinica.

### Elementi clinici

Le manifestazioni cliniche e di laboratorio della aTTP sono variabili e possono essere presenti in misura diversa e pertanto difficilmente si possono individuare segni o sintomi da considerare insieme essenziali per la diagnosi.

Possono essere considerati elementi clinici essenziali per la diagnosi di aTTP:

- sintomi sistemici (nausea, vomito, astenia)
- manifestazioni neurologiche: alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni, cefalea, deficit motori, disturbi del visus, alterazioni di personalità, agitazione; spesso solo minime parestesie
- manifestazioni renali: insufficienza renale acuta (poco frequente)
- segni clinici di anemia e trombocitopenia: pallore, astenia, porpora (raramente, sanguinamento)
- segni clinici di emolisi: ittero, emoglobinuria

#### Dati laboratoristici di routine

- Anemia emolitica microangiopatica
- LDH (lattato-deidrogenasi) elevato
- Aptoglobina ridotta o indosabile
- Test di Coombs diretto e indiretto negativi
- Presenza di schistociti allo striscio di sangue periferico
- Piastrinopenia
- Screening emocoagulativo nella norma
- Meno frequentemente: aumento della creatinina e alterazioni urinarie (ematuria, proteinuria)

#### Elementi diagnostici aggiuntivi

In relazione alla variabile complessità dell'quadro clinico e del possibile coinvolgimento di diversi organi ed apparati, in aggiunta agli elementi di base, assumono rilevanza le seguenti valutazioni diagnostiche:

- Valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG) e dei marker di necrosi cardiaca (fondamentale in considerazione del frequente coinvolgimento cardiaco subclinico). In caso di alterazioni, valutare indicazione a studi di imaging cardiaco (Ecocardiogramma, risonanza magnetica nucleare -RMN cardiaca).
- In caso di coinvolgimento neurologico, valutare indicazione a studi di neuroimaging (tomografia assiale – TC encefalo, RMN encefalo).
- Sono descritti in letteratura eventi vascolari e tromboembolici maggiori in associazione alla malattia, che richiedono una attenzione adeguata e l'impiego di strumenti diagnostici appropriati (doppler vascolare, TC spirale, ecc.).
- Per escludere patologie autoimmuni sottostanti, in tutti i pazienti è necessario uno screening completo dell'autoimmunità (anticorpi antinucleo estraibili - ANA; anticorpi antigeni nucleari estraibili - ENA; anticorpi anti DNA; funzione tiroidea e anticorpi anti-tiroide; C3, C4; immunoglobuline IgG, IgA, IgM; esame urine con sedimento a fresco).
- In tutti i pazienti è necessario uno screening sierologico completo (anticorpi anti CMV, EBV, HBV, HCV). Infine, in donne in età fertile, escludere eventuale gravidanza (in considerazione del noto ruolo di "trigger") ed in soggetti di età superiore ai 50 anni, valutare screening per neoplasia (per escludere le forme secondarie).

#### Conferma diagnostica: dosaggio dell'enzima ADAMTS13

La determinazione dei livelli di attività di ADAMTS13 e degli anticorpi anti-ADAMTS13 è un valido ausilio nella diagnosi differenziale ed è fondamentale per la diagnosi delle forme congenite. In considerazione del fatto che il test non è ovunque disponibile in tempi rapidi, è opportuno conservare campioni di materiale biologico prima dell'inizio terapia con plasma (che deve essere il più tempestivo possibile), per la determinazione successiva dell'attività di ADAMTS13 e del relativo anticorpo.

La ricerca delle mutazioni di ADAMTS13 consente di porre la diagnosi definitiva nelle forme congenite ed eventualmente identificare i membri della famiglia con la stessa mutazione, ma che

non hanno mai riferito sintomi. Questo specialmente nel caso di donne che vogliono affrontare la gravidanza, riconosciuto come fattore scatenante la malattia.

Il dosaggio dell'attività di ADAMTS13 e del relativo anticorpo è inoltre utile nella valutazione della risposta alla terapia e nella stratificazione del rischio di ricorrenza e dell'eventuale opportunità di terapie profilattiche, una volta ottenuta la remissione clinica.

La diagnosi di aTTP dovrebbe essere sempre confermata dalla determinazione dell'attività dell'ADAMTS13 su campioni di sangue, meglio se plasma prelevati prima dell'inizio di qualsiasi terapia e livelli di ADAMTS13 < 10% sono considerati diagnostici. I campioni prelevati dopo l'inizio della plasmateresi potrebbero dare livelli falsamente elevati di ADAMTS13. La positività per gli anticorpi anti-ADAMTS-13 IgG può essere di ausilio nella conferma diagnostica in questi casi [21].

LABORATORIO DI EMOSTASI E TROMBOSI AOU "FEDERICO II". DETERMINAZIONE DELL'ADAMTS-13 (ATTIVITA' E INIBITORI): PROTOCOLLO.

QUANDO RACCOGLIERE IL CAMPIONE:

è essenziale che il campione ematico venga prelevato prima di iniziare la plasmateresi, e dopo due settimane dall'ultima infusione con plasma fresco congelato.

COME SI EFFETTUA IL PRELIEVO:

Il prelievo deve essere effettuato con sistema vacutainer, utilizzando 2 provette in sodio citrato al 3.2% (provette con tappo azzurro).

TEMPO DI CONSEGNA AL LABORATORIO:

I campioni prelevati vanno consegnati al laboratorio di Emostasi e Trombosi dell'AOU Federico II, entro le 2 ore, massimo 4 dall'esecuzione del prelievo.

RACCOLTA E SPEDIZIONE DEI CAMPIONI, NEL CASO IN CUI, AL MOMENTO DEL RICOVERO, IL LABORATORIO NON RISULTI DISPONIBILE:

Prelevare 2 provette di sangue (come descritto sopra)

Controllare l'idoneità del campione rispetto alla presenza di eventuali coaguli, e alla corretta proporzione tra il sangue e l'anticoagulante.

Centrifugare i campioni a 4500 giri per la durata di 10 minuti

Separare il plasma dalla parte corpuscolata

Preparare aliquote da 500µL di plasma, circa 6 provette tappate, e identificate con i dati del paziente

Congelare e conservare le aliquote possibilmente a - 80° C, fino alla spedizione.

Inviare i campioni in ghiaccio secco al laboratorio di riferimento. (081 746 4495)

IMPORTANTE:

Il test di primo filtro che sarà effettuato è la determinazione dell'attività dell'ADAMTS-13.

Come test di secondo filtro sarà dosato l'anticorpo anti- ADAMTS-13, solo in caso di ridotta attività dell'ADAMTS-13.

Per l'esecuzione dei test sopra citati sono indispensabili le autorizzazioni della Direzione Sanitaria del centro inviante alla Direzione Sanitaria del centro ricevente (081/7462691-7463575; fax 0817462696)

**IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI RAPIDA E ACCURATA**

L'aTTP è una malattia ancora sotto diagnosticata. Un ritardo nella diagnosi può avere un impatto sfavorevole sulla prognosi. La mortalità non è migliorata negli ultimi 20 anni. La maggior parte dei decessi avviene nei primi giorni dall'esordio. I risultati dell'ADAMTS13, necessari per confermare la diagnosi di aTTP non sono sempre disponibili in tempi rapidi.

A causa dell'alta mortalità la terapia è spesso iniziata sulla base di una diagnosi clinica. Un trattamento empirico è iniziato sulla base della presentazione clinica, la presenza o assenza di certe condizioni o comorbidità e di alcuni esami di laboratorio. Vista la recente disponibilità di un nuovo farmaco altamente efficace nella fase acuta e critica della malattia, una diagnosi rapida è essenziale per beneficiare di una rapida risoluzione dell'ischemia e prevenire il danno d'organo.

Una diagnosi rapida dell'aTTP attraverso criteri semplici e predittivi è quindi essenziale per instaurare immediatamente un trattamento efficace. L'associazione di anemia emolitica microangiopatica con la piastrinopenia severa potrebbe essere sufficiente, in assenza dei risultati dell'ADAMTS13, a suggerire fortemente la diagnosi di aTTP [2]. Tuttavia, poichè i risultati dell'ADAMTS13 sono non sempre disponibili in tempi rapidi, in un contesto emergenziale ci si avvale dell'ausilio di score diagnostici in grado di predire un deficit severo di ADAMTS13.

Esistono due score utilizzati per identificare i pazienti con deficit severo di ADAMTS13 - il *French score* e il *PLASMIC score* - entrambi basati sull'uso di parametri facilmente reperibili alla presentazione del paziente. Tali score sono in grado di predire il deficit severo di ADAMTS13 usando come criteri per identificare pazienti con probabile TTP:

- l'assenza di una condizione associata (es., cancro, trapianto, CID),
- la presenza di trombocitopenia severa (<30 G/L)
- la lieve insufficienza renale (creatinina sierica < or 2.25 mg/dL).

Questi score non hanno l'obiettivo di ridefinire i criteri diagnostici dell'aTTP, che rimangono basati sul deficit severo di ADAMTS13, ma possono essere un aiuto per identificare rapidamente i pazienti con maggiore probabilità di aTTP che possono beneficiare di un trattamento di emergenza. Fra i 2 scores, il più validato da gruppi internazionali nella sua capacità predittiva di bassa (< 10%) attività di ADAMTS13 è il *PLASMIC score*. Esso è basato sulla attribuzione di un punto per ciascuno dei 7 parametri esaminati, con un potere predittivo elevato per severo deficit della metalloproteasi alla attribuzione di un punteggio finale di 6 o 7, ed una sensibilità/specificità superiori al 90% [22].

#### PLASMIC SCORE

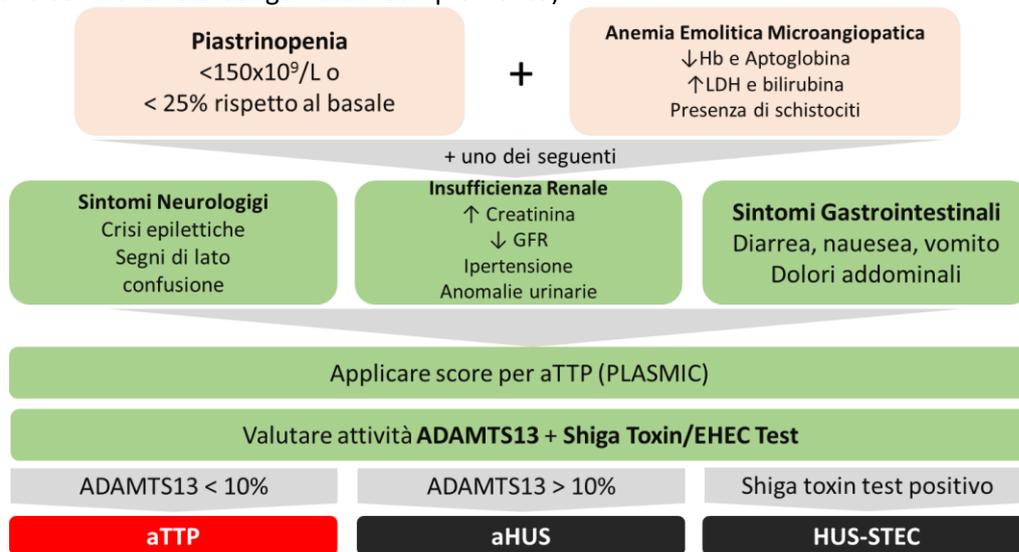
PARAMETRO	PUNTEGGIO
Conta piastrinica <30/10 <sup>9</sup> /L	1
Emolisi ( <i>bilirubina indiretta &gt;2mg/dL; reticolociti &gt;2,5% oppure aptoglobina non dosabile</i> )	1
Assenza di cancro attivo nell'anno precedente	1
Assenza di trapianti d'organi o di cellule progenitrici	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinina <2mg/dL	1

La diagnosi differenziale include numerose patologie, che spesso rientrano nel contesto delle microangiopatie trombotiche:

- sindrome uremico-emolitica (tipica ed atipica)
- coagulazione intravascolare disseminata (DIC)
- porpora trombocitopenica idiopatica (piastrinopenia autoimmune)
- pre-eclampsia/Eclampsia
- sindrome HELLP
- sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
- sindrome di Evans
- sepsi
- ipertensione maligna

Se la distinzione fra queste forme è spesso intuitiva e basata su semplici dati anagrafici, epidemiologici ed anamnestici, non è immediata in situazioni la cui presentazione clinica è molto simile sino alla sovrapposizione. A titolo esemplificativo si riporta un algoritmo diagnostico fra la TTP e le forme di

sindrome uremico-emolitica (HUS) tipica (HUS-STE<sub>C</sub>, prevalentemente ma non esclusivamente pediatrica e causata dalla tossina di alcuni ceppi del batterio Escherichia Coli) ed atipica (aHUS, causata da una serie di difetti congeniti del complemento).



In una situazione simile, soprattutto qualora il punteggio del *PLASMIC* score dovesse dare un valore intermedio (es. 4 o 5) e non chiaramente indicativo di bassa attività dell'ADAMTS13, l'organizzazione di un modello hub/spoke per la gestione della patologia a partire dalla diagnosi assume una importanza fondamentale. È infatti necessario che vi sia un laboratorio attrezzato ad eseguire un dosaggio rapido dell'attività dell'enzima sul territorio regionale al fine di indirizzare il caso sospetto verso il giusto ambiente terapeutico.

## OPZIONI TERAPEUTICHE

Le linee guida della British Committee for Standards in Haematology (BCSH) hanno delineato le modalità di diagnosi e gestione della aTTP e di altre microangiopatie trombotiche e sintetizzano le raccomandazioni relative alla gestione della aTTP [23], mentre la recente review di Coppo ha anticipato il nuovo scenario di gestione della patologia sulla base delle nuove opzioni terapeutiche da poco disponibili [24-26]. Tali linee guida [24-25] costituiscono l'attuale punto di riferimento per la diagnosi e il trattamento della aTTP.

- Plasma exchange

La plasmafesi (plasma exchange, PEX), rimane il presidio fondamentale dell'attuale terapia della aTTP e deve essere iniziata prima possibile al sospetto diagnostico. La PEX iniziata idealmente entro 4 ore dalla diagnosi, è raccomandata giornalmente fino a normalizzazione della conta piastrinica per tre giorni consecutivi. La funzione della PEX è di eliminare dal circolo gli anticorpi anti-ADAMTS13, i multimeri ULVWF e di correggere il deficit di ADAMTS13, rimpiazzando la quota dell'enzima complessata agli autoanticorpi inibenti con enzima fresco e quindi funzionante nella sua capacità di catabolizzare i multimeri. È necessario scambiare 1-1,5 volumi corporei di plasma fresco congelato al giorno, iniziando idealmente entro 4 ore dalla diagnosi di aTTP, al fine di rendere tale pratica efficace. Il criterio per la sospensione della PEX è rappresentato dalla normalizzazione della conta piastrinica (valori >math>> 150 \times 10^9/L</math>) per almeno due giorni consecutivi, in un contesto di normalizzazione degli indici di emolisi e di incremento dell'emoglobina [23].

- Terapia immunosoppressiva

Il target principale della terapia immunosoppressiva è la soppressione della produzione di anticorpi anti-ADAMTS13. Tale scopo viene perseguito in prima istanza con l'utilizzo di steroidi ad elevato dosaggio (es. *Prednisone* 1,0-1,5 mg/kg/die) con graduale lenta riduzione in relazione alla ripresa dell'attività dell'ADAMTS13. Nelle forme refrattarie a trattamenti con PEX, in cui il binomio steroidi + plasmaterapia non raggiunge una stabile e duratura risalita della conta piastrinica per la persistenza di un titolo autoanticorpale patogenetico sufficiente a mantenere viva la malattia, è possibile utilizzare una immunosoppressione più mirata e sostenuta. Una strategia è quella di ottenere una deplezione dei linfociti B al fine di ridurre la produzione di anticorpi anti-ADAMTS13 in maniera rapida e prolungata. Questo può essere fatto con *Rituximab* al dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> ogni 7 giorni per 3-4 cicli [23] ma con possibilità di ulteriore ravvicinamento delle somministrazioni.

*Rituximab* non è indicato per la aTTP ma è incluso nella lista dei farmaci della legge 648/96 per la aTTP recidivata o refrattaria a PEX. Altri trattamenti sono riportati in letteratura, come ad esempio bortezumib, micofenolato, ciclofosfamide; tuttavia nessuno studio randomizzato ha delineato quale sia il regime immunosoppressivo ideale e tale trattamento va pertanto impostato empiricamente in reparti e cliniche dalla comprovata esperienza nella gestione di patologie ematologiche, autoimmuni e dell'emostasi.

- PEX e terapia immunosoppressiva sono ad oggi indicate come standard of care (SoC) nel trattamento della aTTP. La SoC non ha tuttavia un effetto immediato sull'aggregazione piastrinica alla base del meccanismo patogenetico della aTTP; di conseguenza una considerevole percentuale di pazienti con aTTP è esposta ad un elevato rischio di complicanze trombotiche durante la fase acuta di un episodio di aTTP o ad eventuali riacutizzazioni della malattia. Lo SoC non è inoltre esente da problematiche che richiedono un ambiente specialistico per essere gestite. La PEX può essere associata a complicanze legate alla procedura di esecuzione mediante accesso venoso centrale: pneumotorace, emotorace, sepsi, shock anafilattico, tamponamento cardiaco; il rischio di una terapia immunosoppressiva eccessivamente marcata espone peraltro i pazienti ad una maggior suscettibilità ad infezioni.

Il 17% dei pazienti con aTTP non risponde all'attuale SoC: questo porta ad un elevato tasso di mortalità che, nei pazienti refrattari allo SoC (in cui la conta piastrinica non raggiunge mai il target desiderato) risulta essere fino al 40% [15, 29-32].

Le nuove terapie target per l'aTTP, se usate tempestivamente, potranno avere un impatto sulla mortalità precoce, sulle recidive e sulla refrattarietà, nonché ridurre le complicanze legate alle procedure plasmferetiche giornaliere possibilmente riducendo i tempi di ricovero – grazie ad un decorso clinico più breve della patologia – ed il ricorso a regimi di cure intensive. Queste nuove terapie derivano da una migliorata comprensione della fisiopatologia dell'aTTP e riguardano in particolare sia gli agenti che interferiscono con il legame fra vWF e piastrine che la possibilità di utilizzare forme ricombinanti della metalloproteasi ADAMTS13 in sostituzione della plasmferesi [26]. Fra queste, la possibilità di inibire in maniera subitanea - ovvero alla diagnosi - la formazione estesa di trombi piastrinici nel microcircolo inibendo il legame fra vWF e piastrine è quella che ha trovato al momento applicazione pratica.

- Inibizione del legame vWF-piastrine

Caplacizumab è il primo ed unico farmaco ad oggi registrato per il trattamento della aTTP, ed è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg, in associazione a plasmferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione. Caplacizumab è un nanoanticorpo bivalente umanizzato ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in grado di legare selettivamente il dominio

A1 del vWF e bloccare rapidamente e specificamente l'interazione tra il vWF e le piastrine, prevenendo la formazione di microtrombi, l'ischemia tissutale e il danno d'organo. Caplacizumab, in aggiunta all'attuale SoC, PEX e terapia immunosoppressiva, ha mostrato nei due studi clinici registrativi, di fase II (TITAN) e di fase III (HERCULES) una risoluzione più rapida degli episodi acuti di aTTP, con una riduzione significativa del tempo necessario alla normalizzazione della conta piastrinica rispetto alla sola PEX e terapia immunosoppressiva, un effetto di protezione sulle riacutizzazioni, una minore incidenza di morte correlata all'aTTP, di recidive o di eventi tromboembolici durante il periodo di trattamento e una più rapida normalizzazione dei *marker* di danno d'organo. Nei due studi il farmaco ha ridotto l'uso di PEX e la durata dei tempi di ricovero in regime ordinario e intensivo. Caplacizumab ha un buon profilo di sicurezza ed in accordo con il meccanismo di azione ha mostrato di conferire ai pazienti trattati una accettabile tendenza al sanguinamento muco-cutaneo di grado lieve-moderato e reversibile con la sospensione temporanea del trattamento, vista la breve emivita [31-33]. Caplacizumab è rimborsato per il trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione con regime di fornitura RRL - ricetta limitativa ripetibile (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo) e classe di rimborsabilità H

## MONITORAGGIO

Durante il follow up del paziente, oltre ad esame emocromocitometrico completo, LDH, aptoglobina, reticolociti, indici di funzionalità epatica, esami di funzione renale ed esame completo delle urine, la determinazione dell'ADAMTS-13 ad intervalli di tempo regolari, è fondamentale per determinare il rischio di relapse e la persistenza di attività di malattia subclinica. È possibile suggerire degli intervalli minimi di follow-up, da adeguare e adattare alle condizioni cliniche di ogni singolo paziente.

- Dopo ogni episodio acuto: ogni mese per i primi tre mesi
- Successivamente ogni 3 mesi per il primo anno; quindi, ogni 4-6 mesi negli anni successivi.

Un'attività di ADAMTS-13 < 10% con o senza anticorpi anti ADAMTS13 è associato ad un significativo rischio di relapse, e può guidare sull'opportunità di instaurare un'eventuale terapia profilattica per prevenire ulteriori relapse [34-36].

È opportuno inoltre prevedere controlli supplementari in occasione di eventi riconosciuti come "trigger" della malattia: traumi, malattie infettive, gravi stress emotivi.

Interventi chirurgici elettivi e gravidanze dovrebbero pertanto essere pianificati in un contesto multidisciplinare che coinvolga un centro con esperienza nella gestione integrata delle microangiopatie.

A seconda delle caratteristiche cliniche del paziente sarà inoltre necessario programmare:

- RMN cerebrale per monitoraggio dei pazienti con lesioni cerebrali 1 volta nel primo anno dall'esordio e poi sulla base dell'andamento clinico
- ECG ed ecocardiogramma per il monitoraggio dei pazienti con danno miocardico/infarto miocardico acuto (IMA) Sulla base della gravità della lesione
- Ecodoppler arti inferiori per monitoraggio dei pazienti con trombosi venosa a 3-6 mesi dall'esordio

## OSTACOLI ALL'APPLICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Nell'aPTT la mortalità, ancora molto significativa, e le conseguenze a lungo termine dipendono principalmente di tempi di identificazione della patologia e dal conseguente inizio del trattamento. Tali difficoltà sono particolarmente evidenti nei pazienti che vanno incontro al primo episodio acuto, mentre sono in una certa maniera mitigate nelle ricorrenze perché i pazienti sono istruiti in merito alla patologia e ne riconoscono i prodromi [36]. La disponibilità del trattamento con caplacizumab che incide in maniera significativa sull'outcome di un episodio acuto quanto più precoce è la

somministrazione, necessita di una rapida conferma del sospetto clinico (e quindi primo accesso in ospedale).

Tra le principali cause della sottodiagnosi e del conseguente ritardo diagnostico dobbiamo considerare:

- le difficoltà nella diagnosi precoce in rapporto al variegato e talvolta sfumato quadro clinico di presentazione e alla necessità di una rapida distinzione da altre microangiopatie trombotiche. Spesso, in rapporto ai sintomi iniziali, il paziente con aTTP non viene ospedalizzato immediatamente o posizionato in ambienti ospedalieri privi dei requisiti minimi necessari per arrivare ad un sospetto clinico e ad iniziare una terapia adeguata. In tal senso la disponibilità di un Centro Trasfusionale è fondamentale per una gestione tempestiva di tale patologia.
- la scarsa diffusione della diagnostica di laboratorio di secondo livello, in particolare del test per la misurazione della attività dell'ADAMTS13 e la ricerca degli anticorpi anti-ADAMTS13. La diagnosi di aTTP rimane, infatti, tuttora basata su dati anamnestici e sul quadro clinico e laboratoristico. Il dosaggio di attività ADAMTS13 e la presenza di anticorpi ADAMTS13 permette di confermare la diagnosi, impostare correttamente la terapia (caplacizumab/PEX/immunosoppressione) e di monitorarne il decorso. Le linee guida identificano in un massimo di 7 giorni l'ottenimento del dosaggio dell'attività ADAMTS13, idealmente da refertarsi entro 72 ore. L'esistenza nella nostra regione di un unico laboratorio in grado di eseguire una degli esami dirimenti per la distinzione fra le diverse microangiopatie impone la organizzazione di un modello comunicativo e di trasporto dei campioni ematici nei casi sospetti.
- La necessità da parte dei medici di Pronto Soccorso (PS) di eseguire una consulenza specialistica per sospetta aPTT in tutti quei pazienti che presentano manifestazioni cliniche e di laboratorio di questa patologia, rappresenta un ostacolo strutturale allo specifico percorso, non essendo tutti i presidi dotati delle specialità implicate nella sua esatta definizione diagnostica (es. ematologo clinico o di laboratorio che ricerchi gli schistociti su striscio di sangue periferico).
- La indispensabilità di stabilizzare i pazienti con quadro clinico più grave in ambiente intensivo rappresenta una possibile causa di ritardo dell'intervento diagnostico terapeutico.
- La disponibilità di posto letto per ricovero presso il Centro di riferimento. Da questo punto di vista si richiede che nell'ambito dei posti letto che la regione riserva presso il Centro HUB, vengano tenute in considerazione le malattie con il codice di esenzione RGG010

#### **ANALISI DEL CONTESTO E MAPPATURA DEL PERCORSO ESISTENTE**

La Regione Campania non dispone attualmente un percorso codificato per la gestione di questa patologia. Ne consegue che mancano allo stato attuale sia indicazioni tecniche e programmatiche sul percorso che i pazienti sospetti devono seguire, sia una definizione dei ruoli delle figure professionali coinvolte. Attualmente la diagnosi ed il successivo trattamento avvengono in assenza di un coordinamento dei ruoli e delle attività di assistenza; ne consegue un'ampia variabilità territoriale soprattutto nella fase diagnostica determinando ritardi, sprechi ed una complessiva inappropriata nell'offerta assistenziale.

Al fine di uniformare l'approccio clinico con uno strumento metodologicamente standardizzato che definisca ruoli, tempi e ambiti di intervento per scongiurare sotto diagnosi e/o ritardi diagnostici, è necessario aumentare la consapevolezza di questa patologia rara, ma potenzialmente molto grave, soprattutto all'interno delle strutture di Pronto Soccorso, dove generalmente il paziente si rivolge in attesa della diagnosi, e prevedere l'organizzazione di un modello hub/spoke per la gestione della aTTP.

## PROPOSTA DI RETE HUB/SPOKE PER GESTIONE DEL PAZIENTE CON ATTP

### Centro coordinatore –Hub

- Centro Regionale di Riferimento e di Coordinamento (CRRC) per le Emocoagulopatie - Clinica Medica dell’A.O.U. "Federico II"

Potenziali Centri afferenti alla Rete. Il DD n. 198/2018 stabilisce quindi che le funzioni diagnostico-assistenziali di elevata complessità per pazienti con codici di esenzione RDG020-030 siano garantite da

- Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA" – Napoli
- Azienda Ospedaliero/Universitaria “Luigi Vanvitelli” - Napoli
- Azienda Ospedaliera “CARDARELLI” – Napoli
- ASL Napoli 1
- Azienda Ospedaliera “S. ANNA E S. SEBASTIANO” – Caserta
- Azienda Ospedaliera “S. GIUSEPPE MOSCATI” – Avellino
- Azienda Ospedaliera “G. RUMMO” – Benevento
- Azienda Ospedaliero/Universitaria “GIOVANNI DI DIO e RUGGI D'ARAGONA” – Salerno

Dei Centri di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie identificati dalla Regione Campania nel 1999, i Centri localizzati presso l’ASL NA 1 e presso l’ASL SA di Vallo della Lucania, non essendo riconosciuti per la certificazione di malattie rare, non sono presenti nella Rete per la cura di pazienti con codice di esenzione RDG020/RDG030. In fase di prima applicazione del DD n. 198/2018, allo scopo di andare incontro alle necessità dei pazienti con MEC afferenti presso queste due Sedi, esse vengono inquadrate quali SEDI OPERATIVE A DISTANZA del Centro Hub operante presso l’A.O.U. "Federico II.

### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

SPECIALITA'	RUOLI e PRESTAZIONI
<b>Medico di Medicina di Urgenza</b>	sospetto diagnostico Consulenza Ematologica (laddove possibile) Consulenza Ematologica (laddove possibile) Ricovero in ambiente internistico in presidio dotato di Centro Trasfusionale
<b>Ematologo, Internista</b>	Consulenza ed esecuzione di striscio da sangue periferico (individuazione di schistociti) Trattamento della fase acuta sulla base dell’andamento dei parametri clinici e di laboratorio rilevanti Monitoraggio del rischio di recidiva alla dimissione (con controlli periodici dell'emocromo, del livello plasmatico di ADAMTS13 e della presenza dell’inibitore)
<b>Medico Intensivista</b>	Trattamento della fase acuta in pazienti con compromissione dei parametri vitali
<b>Medico Trasfusionista</b>	Esecuzione della plasmaferesi
<b>Laboratorista</b>	Esecuzione di esami di secondo livello per la conferma della diagnosi (attività dell'enzima ADAMTS13, anticorpi anti-ADAMTS 13) *
<b>Nefrologo, Cardiologo, Neurologo</b>	Consulenze specialistiche in caso di danno d'organo specifico
<b>Ginecologo</b>	Consulenze specialistiche in caso di danno d'organo specifico
<b>Chirurgia Generale</b>	Consulenze specialistiche in caso di danno d'organo specifico ed eventuali interventi chirurgici
<b>Genetica CEINGE</b>	Consulenze e genetica per pazienti affetti da aPTT
<b>Ecografia articolare</b>	Valutazione ecografica per eventuali danni articolari e muscolari

## INDICATORI

### Indicatori di processo

Alcuni indicatori sono necessari per valutare la qualità complessiva del processo di gestione dell'aPTT. Tali indicatori di processo delineano una valutazione complessiva del percorso seguito dal paziente con sospetta malattia. L'ottimizzazione di alcuni indicatori, in particolare di quelli della fase diagnostica, può contribuire a migliorare la aderenza al PDTA portando complessivamente al miglioramento della gestione e della efficacia nella cura della patologia.

INDICATORE	FONTE	FASE	VALORE SOGLIA
Tempo per esecuzione di esami laboratorio	Laboratorio	Diagnostica	3 ore
Tempo per esecuzione di consulenza ematologica/valutazione striscio di sangue periferico	Laboratorio/Ematologo	Diagnostica	24 ore
Tempo per spedizione del campione per dosaggio attività ADAMTS13 + Ab anti-ADAMTS13	Centro HUB	Diagnostica	24 ore
Esito attività ADAMTS13	Centro HUB	Diagnostica	24-36 ore
Esito presenza Anticorpi anti-ADAMTS13	Centro HUB	Diagnostica	24-36 ore
Tempo di inizio di terapia con PEX	Ematologo, Internista	Terapeutica	48-72 ore
Durata esecuzione di una singola PEX	Trasfusionista	Terapeutica	4-6 ore

### Indicatori di esito

Hanno il ruolo di definire in maniera aggregata in che misura l'aPTT è stata complessivamente gestita in maniera appropriata. Possono essere considerati come una misurazione della capacità di applicare correttamente il PDTA proposto nella Regione Campania. La valutazione dei parametri proposti è da intendersi in un anno solare.

- Tempo medio trascorso dal ricovero alla diagnosi con inizio della PEX
- Tasso di mortalità
- % di corrispondenza fra diagnosi clinica (score) e conferma (attività dell'enzima ADAMTS13 < 10%, Anticorpi anti-ADAMTS13)
- Media dei giorni complessivi di ricovero
- Media dei giorni di ricovero in terapia intensiva (da applicare solo ai pazienti che ne hanno necessitato)
- Media del numero di sedute di PEX praticate e dei volumi di PEX somministrati
- Numero di esacerbazioni (ricorrenze di episodio acuto entro 30 gg dalla fine della PEX)
- Recidive di malattia (ricorrenze di episodio acuto successive a 30 gg dalla fine della PEX) con valutazione in % di quelle transitate in Pronto Soccorso e di quelle direttamente afferenti ad un Centro della rete Hub/Spoke

### **DISSEMINAZIONE e REVISIONE**

Il PDTA va diffuso a tutti gli operatori sanitari coinvolti dalla Struttura Aziendale che ha competenza specifica nel diffondere comunicazioni e informazioni. Vanno essere raggiunti i Direttori di Struttura e devono essere organizzati incontri e riunioni mirati a conferire importanza e visibilità al processo di cambiamento adottato, con l'implementazione di attività di formazione dei professionisti dei servizi coinvolti nella fase diagnostica soprattutto nella gestione del paziente. Avendo ogni membro del gruppo di lavoro ottimizzato il PDTA contestualizzandolo alla propria realtà ospedaliera (includenti competenze specifiche, personale disponibile, strumentazioni presenti e/o acquisibili, logistica, etc.), si impegna a rivederlo e implementarlo ogni due anni in base alle nuove conoscenze scientifiche.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Terrell DR, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*, 2005. 3: p. 1432-6.
2. Kremer Hovinga JA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17020.
3. Bennett CL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol*, 2016. 3: p. e210-1.
4. Veyradier A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost*, 2005. 3: p. 2420-7.
5. Rajan SK. *BMJ Best Practice*; Thrombotic thrombocytopenic purpura. 2016.
6. Patschan D, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21: p. 1549-54.
7. Gami AS, et al. Incidence and prognosis of acute heart failure in the thrombotic microangiopathies. *Am J Med*, 2005. 118: p. 544-7.
8. Burrus TM, et al. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology*, 2009. 73: p. 66-70.
9. Kremer Hovinga JA, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2010. 115: p. 1500-11.
10. Falter T, et al. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie*, 2013. 33: p. 113-20.
11. Falter T, et al. Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2017. 57: p. 1152-1162.
12. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007. *Kidney Int Suppl*, 2009: p. S52-4.
13. Kennedy AS, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2009. 49: p. 1092-1101.
14. Benhamou Y, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*, 2012. 97: p. 1181-1186.
15. Goel R, et al. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion*, 2016. 56: p. 1451-8
16. Hassan S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br. J. Haematol*, 2015. 171: p. 830-835.
17. Reese JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60: p. 1676-82.
18. Miller DP, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*, 2004. 15: p. 208-15.
19. Scully M, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*, 2008. 142: p. 819-26.
20. 17/8 - Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014). Domenica Taruscio, Adele Rocchetti, Paola Torrerri, Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Paolo Salerno, Luciano Vittozzi 2017. 02 August 2018]; Available from: [http://old.iss.it/binary/publ/cont/17\\_8\\_web.pdf](http://old.iss.it/binary/publ/cont/17_8_web.pdf).
21. Scully M, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016. 15: p. 312-322
22. Li et al; External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* 2018. 16(1):164-169.
23. Scully M, et al, Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol*, 2012. 158: p. 323-335.
24. Zheng XL et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:2486-2495.
25. Zheng XL et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:2496-2502.
26. Coppo P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine *Ref Res Pract Thromb Haemost*. 2019. 3: p. 26-37.
27. Sayani FA, et al. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2015. 125: p. 3860-7.
28. Kremer Hovinga JA, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2010. 115: p. 1500-11.
29. Coppo P, et al. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med*, 2012. 41: e163-76.
30. Thejeel B, et al. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol*, 2016. 91: p. 623-30.
31. Peyvandi F, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2016. 374: p. 511-22.
32. Scully M, et al. HERCULES investigators. caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2019. 380: p. 335-346.
33. Peyvandi et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv*. 2021; 5:2137-2141.
34. Jin M, et al. Relationship between ADAMTS-13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol*, 2008. 141: p. 651-8.
35. Westwood JP, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost*, 2013. 11: p. 481-90
36. Lotta LA, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2010. 151: p. 488-94.