

---

**REGIONE CALABRIA  
AZIENDA OSPEDALIERA COSENZA  
U.O.C. NEFROLOGIA- DIALISI- TRAPIANTO**

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL  
PAZIENTE AFFETTO DA MICROANGIOPATIA TROMBOTICA**

# PDTA del paziente affetto da TMA

---

Premessa.....	4
1 Gruppo di lavoro.....	6
2 Linee Guida di riferimento.....	7
3 Classificazione delle diverse forme di TMA.....	8
3.1 Definizione di TMA.....	9
3.2 Diagnosi di TMA.....	9
3.2.1 Sospetto Clinico:.....	9
3.2.2 Conferma diagnostica:.....	10
3.2.3 Diagnosi differenziale:.....	10
3.3 Flow- chart per la Diagnosi della forma di TMA.....	12
3.4 Diagnosi differenziale TMA vs CID.....	13
3.5 La Porpora Trombotica Trombocitopenica.....	14
3.5.1 Patogenesi.....	14
3.5.2 La terapia.....	16
3.6 La Sindrome Emolica Uremica atipica (SEUa).....	18
3.6.1 Patogenesi.....	18
3.6.2 Terapia.....	20
3.7 La Sindrome Emolica Uremica tipica.....	22
3.7.1 Patogenesi.....	22
3.7.2 Terapia.....	23
4 Modalità esecuzione test per TMA.....	24
4.1 Test per la diagnosi differenziale tra SEU atipica e PTT.....	24
4.1.1 Test per SEU tipica.....	26
5 TMA post-trapianto di rene.....	29
5.1 Introduzione.....	29
5.2 Approccio ai pazienti da inserire in lista trapianto.....	30
5.3 Approccio diagnostico per recidiva TMA.....	30
5.3.1 Definizione del trattamento.....	30
5.4 Gestione TMA/aHUS de novo e terapia nella recidiva.....	34
5.4.1 Terapia nelle recidive.....	34
5.5 Trapianto di rene da donatore vivente.....	36
6 TMA post trapianto di cellule staminali.....	39
6.1 Flow-chart diagnostico.....	40
6.2 La terapia.....	41
7 Analisi dei costi.....	42
7.1 Impatto economico dell'Eculizumab.....	42

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

8	Indicatori .....	43
	Bibliografia .....	45
	Allegati .....	47

## Premessa

L'obiettivo del presente percorso è quello di identificare uno strumento metodologicamente standardizzato che supporti e migliori l'operatività del **PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA SEU** definendo, all'interno del gruppo di lavoro, gli obiettivi singoli e comuni, i ruoli e i compiti dei vari attori, i tempi e gli ambiti di intervento.

In generale, l'approccio per processi, insito nella strutturazione di un "*percorso diagnostico terapeutico assistenziale*", permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili, permette un immediato ed esaustivo confronto ("benchmarking") e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

**Il presente PDTA consente, quindi, una reale presa in carico del Paziente e del suo Contesto.**

I Criteri che hanno determinato la scelta di realizzare un PDTA sulla SEU sono i seguenti:

- Impatto sulla salute del cittadino (prevalenza, incidenza e mortalità della patologia);
- Impatto sulla salute della comunità;
- Impatto sulla rete familiare;
- Presenza di linee-guida specifiche;
- Variabilità e disomogeneità delle prestazioni;
- Precisa definizione della patologia in esame;
- Semplificazione clinica/assistenziale;
- Impatto economico.

Nel caso specifico, il gruppo di lavoro, mediante il PDTA si pone i seguenti obiettivi:

- Precoce Individuazione del Paziente con sospetta diagnosi di TMA;
- Avvio immediato dello screening diagnostico clinico – laboratoristico-genetico per la diagnosi differenziale tra PTT- SEU Tipica- SEU Atipica;
- Immediata presa in carico del paziente e della famiglia con eventuale consulenza genetica;
- Monitoraggio degli indicatori clinici;
- Monitoraggio degli outcome;
- Valutazione degli esiti di risultato;
- Realizzazione di data base per eventuale Registro Regionale;
- Realizzazione di AUDIT Clinici come strumento di valutazione non autoreferenziale delle Performances;

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

- Confronto in benchmarking con altre realtà italiane;
- Analisi dei costi della malattia;
- Strumento di contrattazione con le Istituzioni Regionali;
- Riduzione della Emigrazione Sanitaria Passiva.

# PDTA del paziente affetto da TMA

---

## 1 Gruppo di lavoro

### Responsabile Scientifico PDTA

R. Bonofiglio UOC Nefrologia – A.O. “Annunziata” Cosenza

**Committente** Azienda Ospedaliera di Cosenza

### Gruppo di Lavoro

S. Bloise Centro di Ricerca “Rene e Trapianto” – A.O. “Annunziata” Cosenza  
F. Cambareri UOC Nefrologia – A.O. “B-M-M” Reggio Calabria  
C. Canale UOC Medicina Interna – A.O. “B-M-M” Reggio Calabria  
M. Capria UOC Nefrologia – A.O. “Mater Domini” Catanzaro  
S. Chiarella UOC Nefrologia – A.O. “Pugliese Ciaccio” Catanzaro  
F. Crocco UOC Pronto Soccorso – A.O. “Annunziata” Cosenza  
E. Fiaschi UOC Medicina Interna – A.O. “Annunziata” Cosenza  
G. Fuiano UOC Nefrologia – A.O. “Mater Domini” Catanzaro  
M. Gentile UOC Ematologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
P. Gigliotti UOC Nefrologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
C. Giraldi UOC Microbiologia e Virologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
A. La Russa Centro di Ricerca “Rene e Trapianto” – A.O. “Annunziata” Cosenza  
M. Loizzo SS Qualità e Accreditamento – A.O. “Annunziata” Cosenza  
F. Mallamaci UOC Nefrologia – A.O. “B-M-M” Reggio Calabria  
F. Morabito UOC Ematologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
M. Napolitano UOC Centro Trasfusionale e Aferesi – A.O. “Annunziata” Cosenza  
T. Papalia UOC Nefrologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
D. Perugini UOC Microbiologia e Virologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
A. Perri Centro di Ricerca “Rene e Trapianto” – A.O. “Annunziata” Cosenza  
F. Ronco UOC Ematologia – A.O. “B-M-M” Reggio Calabria  
E. Scorza UOC Ginecologia – A.O. “Annunziata” Cosenza  
A. Sellaro UOC Nefrologia – P.O. “San Giovanni di Dio” Crotone  
D. Sperli UOC Pediatria – A.O. “Annunziata” Cosenza  
F. Urso UOC Farmacia Ospedaliera – A.O. “Annunziata” Cosenza  
F. Zinno UOC Centro Trasfusionale e Aferesi – A.O. “Annunziata” Cosenza

Per la realizzazione del presente percorso si sono svolti degli incontri al quale hanno partecipato le figure professionali sopracitate. Nell’ Allegato A sono rappresentati gli eventi formativi che hanno contribuito allo sviluppo del PDTA. Inoltre, con cadenza mensile, si sono svolti dei focus group tra le professionalità principalmente coinvolte nel processo di TMA.

Il PDTA realizzato viene pubblicato sui siti delle aziende ospedaliere coinvolte e reso noto mediante incontri formativi con il personale socio – sanitario delle stesse strutture ospedaliere.

# PDTA del paziente affetto da TMA

---

**Inquadramento Patologia:** Microangiopatie Trombotiche

Sindrome emolitico uremica tipica (SEU), codice di esenzione RD0010

Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa), codice di esenzione RD0010

Porpora Trombotica trombocitopenia (PTT), codice esenzione RGG010

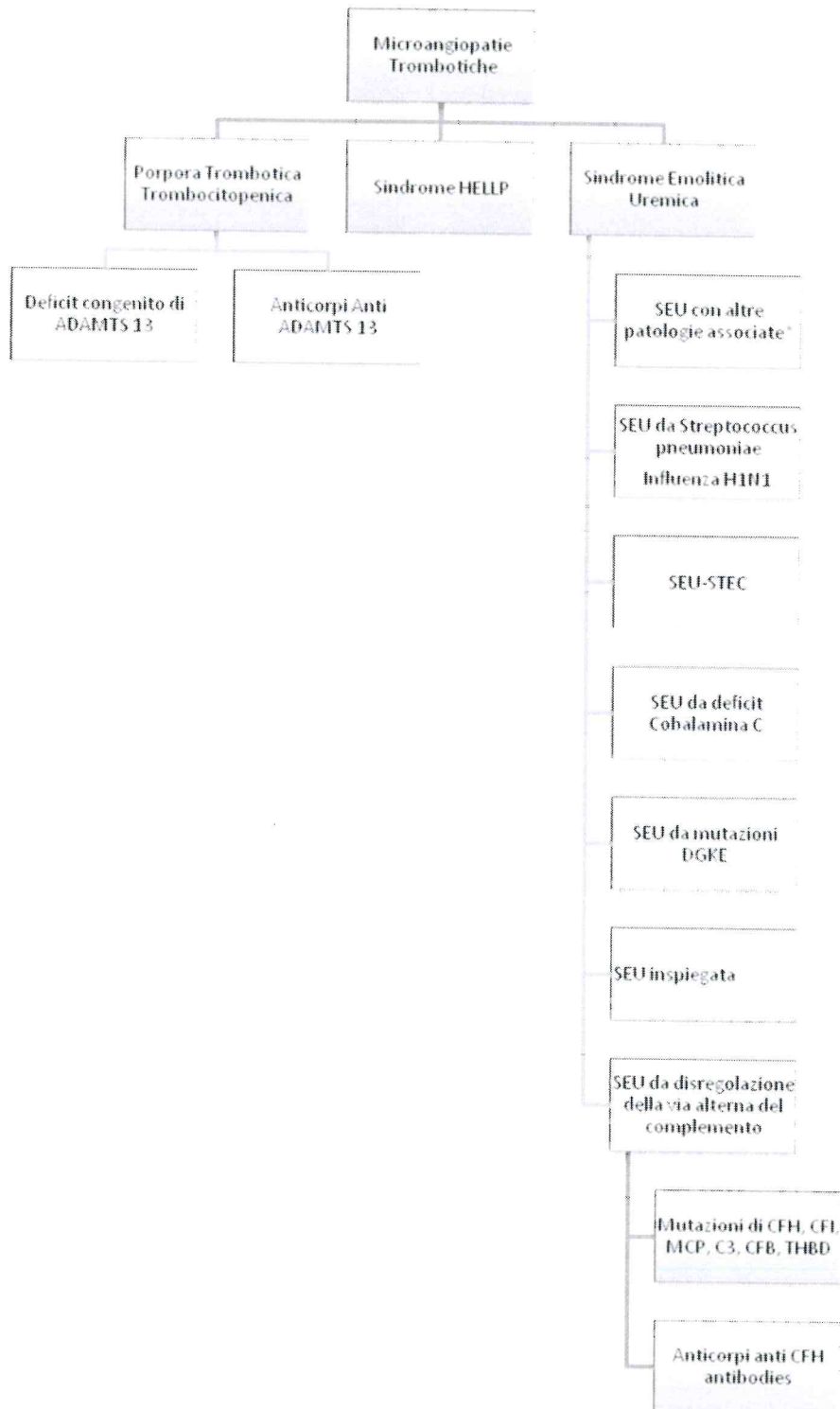
## 2 Linee Guida di riferimento

Per l'elaborazione del presente documento sono state valutate le seguenti linee guida di riferimento:

- ASFA guidelines (TMAs);
- Linee guida NICE del 2010;
- ICSH Recommendations.

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 3 Classificazione delle diverse forme di TMA



\*Trapianto di midollo, trapianto organi solidi, tumori/chemioterapia antitumorale, malattie autoimmuni (LES, sindrome APS, sclerodermia, dermatomiosite), farmaci (inibitori calcineurine, sirolimus, anti-VEGF), ipertensione maligna, infection HIV.



# PDTA del paziente affetto da TMA

## 3.1 Definizione di TMA

Le microangiopatie trombotiche (TMAs) comprendono un gruppo di malattie distinte, con manifestazioni straordinariamente diverse che possono insorgere sia in età pediatrica che nell'adulto. Possono essere ereditarie od acquisite, ad esordio subdolo o rapidamente ingravescente e pertanto rappresentano un'urgenza medica immediata il cui precoce riconoscimento, oltre ad orientare il corretto approccio terapeutico, può evitare una perdita d'organo o la morte del paziente.

Le TMAs nonostante possano riconoscere diverse cause eziopatogenetiche, hanno come denominatore comune le lesioni a carico dell'endotelio con conseguente formazione di trombi a livello micro e macro-vascolare, anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia e danno d'organo.

## 3.2 Diagnosi di TMA

### 3.2.1 Sospetto Clinico:

Il paziente con sospetta TMA presenterà un quadro clinico tipico. Il danno d'organo (singolo od in associazioni multiple) sarà il primo criterio da cui partire. In base al sistema o apparato interessato dalla TMA, il paziente si presenterà con diversi segni e sintomi.

**Il Sospetto clinico si basa sulla presenza di uno o più dei segni/sintomi con le alterazioni ematochimiche sotto riportate**

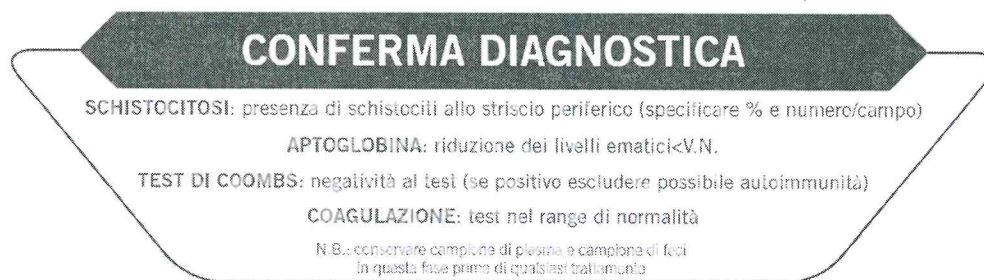


## PDTA del paziente affetto da TMA



### 3.2.2 Conferma diagnostica:

- STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO SU VETRINO:** questo test è atto a valutare la presenza di SCHISTOCITOSI, all'esame microscopico dello striscio periferico (specificare % e numero schistociti/campo microscopico); (se negativa ricerca schistociti-> ripetere giornalmente la ricerca)
- DOSAGGIO APTOGLOBINA:** si deve evidenziare una riduzione dei livelli di aptoglobina sotto i valori normali.
- TEST DI COOMBS:** negatività al test (se positivo escludere possibile autoimmunità o forme secondarie a infezioni da Pneumococco).
- TEST COAGULAZIONE:** test nel range di normalità (INR, PT, aPTT, Fibrinogeno, D-Dimero).



**ATTENZIONE:** si consiglia, in questa fase diagnostica, di *effettuare e conservare un campione di PLASMA e di FECE* del paziente **PRIMA** di effettuare qualunque tipo di trattamento farmacologico/assistenziale.

### 3.2.3 Diagnosi differenziale:

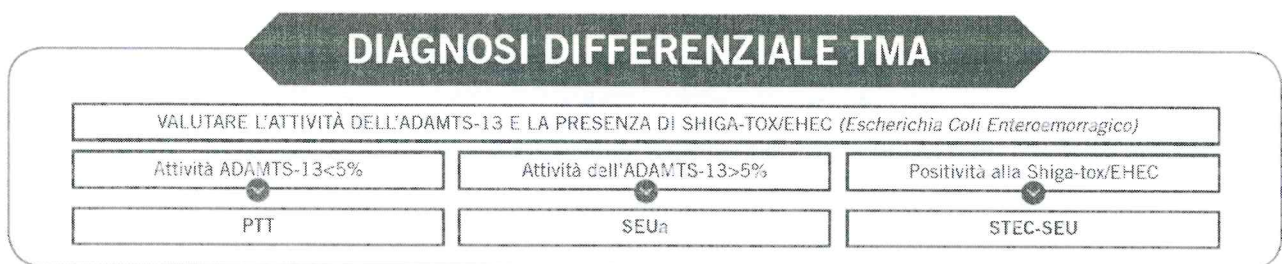
Questa fase rappresenta un momento critico nel PDTA delle TMA, in quanto dirime non solo la diagnosi specifica ma soprattutto il trattamento del paziente. Scegliere il giusto trattamento in modo tempestivo significa garantire un servizio assistenziale corretto per il paziente e per la sua

## PDTA del paziente affetto da TMA

malattia, ridurre la mortalità e morbilità associate al mancato trattamento farmacologico specifico ed infine un corretto impiego delle risorse economiche dell'Azienda Ospedaliera, evitando sprechi non giustificabili. Per porre diagnosi di TMA bisogna effettuare la diagnosi differenziale tra le tre principali microangiopatie trombotiche:

- PTT (Porpora Trombotica Trombocitopenica),
- SEUa (Sindrome Emolitica Uremica- atipica)
- STEC-SEU ( Sindrome Emolitica Uremica Tipica )

La diagnosi differenziale è resa possibile da specifici test diagnostici, la cui sensibilità e specificità permettono di dirimere il quesito diagnostico:



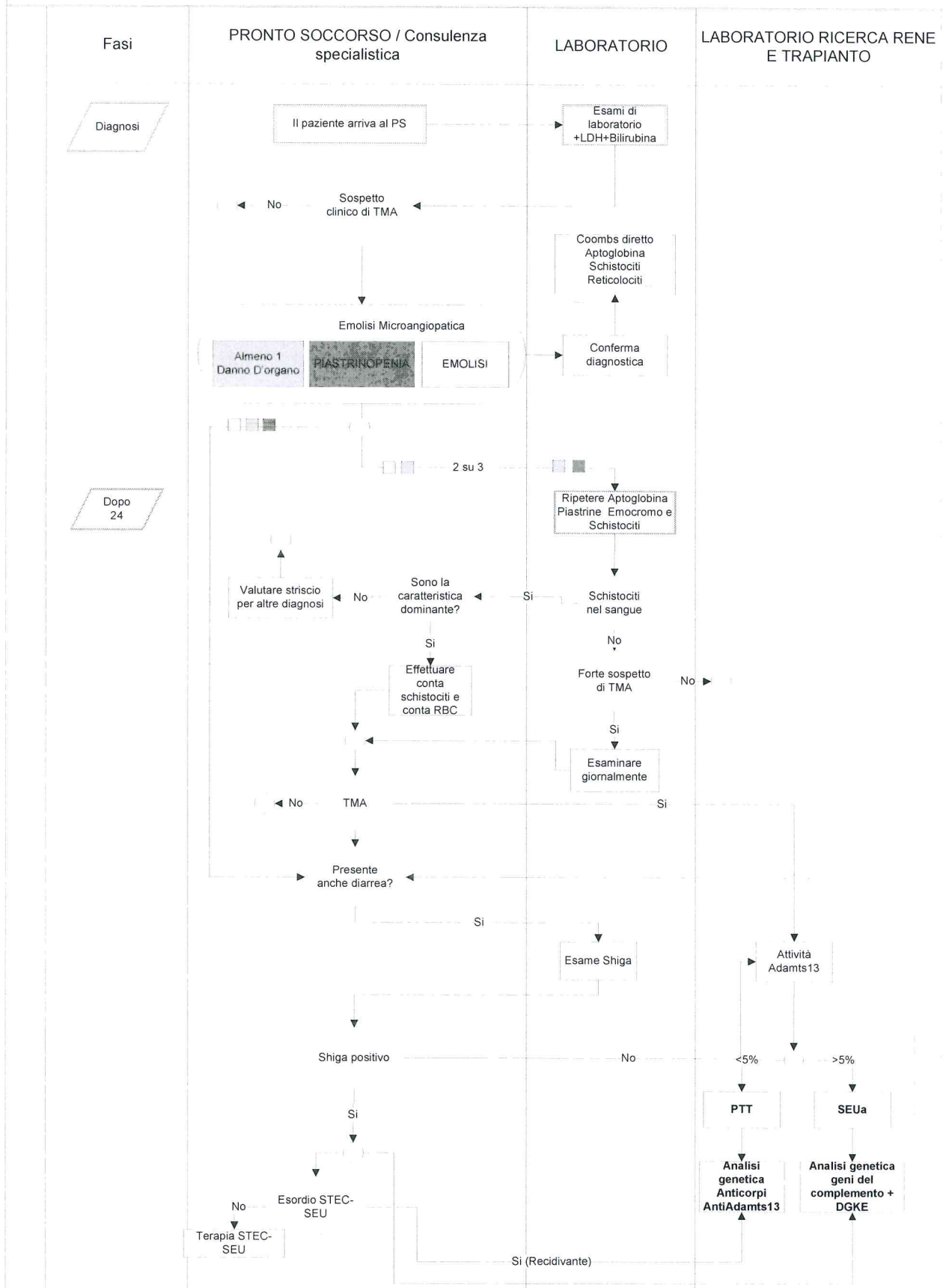
- 1. Dosaggio immunoenzimatico dell'attività dell' enzima ADAMTS-13:** valuta l'attività del fattore Von Willebrand (VWF) da parte dell'enzima ADAMTS13.
- 2. Test della Shiga-Tox/EHEC :** valuta la presenza nelle feci della tossina dell'Escherichia coli Enteroemorragico)

Di seguito, invece, è riportato il flow-chart diagnostico che riporta le varie fasi ed i vari attori coinvolti nella diagnosi di TMA.

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 3.3 Flow-chart per la Diagnosi della forma di TMA

### Flow-chart Diagnostico



Flow-chart 1 - Diagnosi TMA

## PDTA del paziente affetto da TMA

### 3.4 Diagnosi differenziale TMA vs CID

La Coagulazione Intravasale Disseminata (CID) è una **sindrome sistemica trombotico-emorragica**, caratterizzata da un'attivazione della cascata coagulativa che provoca la formazione di **trombi diffusi a livello del microcircolo** con **consumo di piastrine (caratteristica condivisa anche dalle TMA), fibrina e fattori della coagulazione (caratteristica assente nelle TMA)** e successiva attivazione della fibrinolisi.

La CID è una sindrome secondaria a svariate condizioni cliniche che si verifica attraverso l'intervento di vari meccanismi tra i quali:

- Il rilascio in circolo di fattore o sostanze ad azione tromboplastinica tissutali;
- Comparsa di danno endoteliale.

La diagnosi differenziale si basa sulla corretta interpretazione dei **test della coagulazione (INR, PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero)**.

CRITERI LABORATORISTICI PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA TMA E CID		
	CID	TMA
<b>Piastrine</b>	↓	↓
<b>Fibrinogeno</b>	↓	<b>Normale</b>
<b>D Dimero</b>	↑	<b>Normale</b>
<b>Antitrombina</b>	↓	<b>Normale</b>
<b>Schistociti</b>	<b>Presenti</b>	<b>Presenti</b>
<b>Aptoglobina</b>	<b>Normale</b>	↓
<b>Tempo di coagulazione</b>	<b>Lungo</b>	<b>Normale</b>
<b>Pressione Arteriosa</b>	↓	↑

Tabella 1 - Diagnosi Differenziale TMA/CID

### 3.5 La Porpora Trombotica Trombocitopenica

#### 3.5.1 Patogenesi

La PTT ha un'incidenza rara di circa quattro-sei casi per milione per anno, 90% di mortalità se non trattata, con una mortalità del 50% nelle prime 24 ore dalla presentazione clinica acuta.

Sia le forme congenite che acquisite di PTT sono dovute al deficit funzionale di una metallo proteasi (ADAMTS13) deputata al clivaggio dei multimeri di grosse dimensioni del Fattore di Von Willebrand (VWF) presenti sull'endotelio vascolare o liberati in circolo. Questi multimeri non opportunamente clivati dall'enzima ADAMTS13 causano aggregazione piastrinica spontanea con formazione di trombi a livello di microcircolo (cervello, cuore, rene, etc).

Recenti dati dimostrano inoltre che i multimeri di VWF sulle cellule endoteliali presentano una superficie in grado di attivare la via alterna del complemento e questo potrebbe giustificare l'esistenza di TMA refrattarie al trattamento plasmferetico (PEX) oppure l'esistenza di forme di TMA con modesto o lieve deficit di ADAMTS13.

Le forme congenite di PTT (circa 20% dei casi), sono dovute a mutazioni a carico del gene che codifica per la metallo proteasi. L'entità del deficit funzionale è strettamente correlato al dominio nel quale è presente la mutazione.

Le forme acquisite (circa 60% dei casi) sono invece dovute alla presenza di auto-anticorpi diretti contro la proteasi.

I saggi laboratoristici ad oggi disponibili consentono sia di testare l'attività dell'enzima sia di rilevare la presenza di questi autoanticorpi, in assenza dei quali, si procede con l'analisi genetica.

## PDTA del paziente affetto da TMA

Infine, in letteratura sono descritte forme di TMA indotte da farmaci (vedi tabella sotto riportata).

Drug	Individual patient data			
	Immune		Toxic	
	Definite evidence	Probable evidence	Definite evidence	Probable evidence
	No. of patients reported			
Bevacizumab	0	0	3	1
Cocaine	0	0	1	0
Cyclosporine	0	0	15	1
Docetaxel	0	0	1	0
Everolimus	0	0	1	0
Gemcitabine	1	0	4	5
Interferon $\alpha$	0	0	6	0
Interferon $\beta$	0	0	3	2
Interferon polycarboxylate	0	0	1	0
Mitomycin	0	0	3	3
Muromonab-CD3	1	0	0	0
Oxaliplatin	1	1	0	0
Penicillin	1	0	0	0
Pentostatin	0	0	2	1
Quetiapine	1	0	0	0
Quinine	34	7	0	0
Sirolimus	0	0	8	1
Sulfisoxazole	1	0	0	0
Sunitinib	0	0	2	0
Tacrolimus	0	0	12	9
Trietina	1	0	0	0
Vincristine	0	0	1	0

**Figura 2 - Forme di TMA indotte da farmaci**  
Da spostare

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 3.5.2 La terapia

Le tabelle seguenti riportano Attuali ed emergenti approcci terapeutici per la TTP (ASFA guidelines):

	Category	GRADE
<b>Therapeutic plasma exchange is/may be indicated</b>		
<b>TTP</b>	I	1A
<b>HUS</b>		
Associated with <i>Streptococcus pneumoniae</i>	III	2C
<b>Atypical HUS</b>		
Factor H antibodies	I	2C
Complement gene mutations	II	2C
<b>Drug-associated TMA</b>		
Ticlopidine	I	2B
Clopidogrel	III	1B
Cyclosporine/tacrolimus	III	2C
<b>Transplantation-associated TMA</b>		
	III	2C
<b>Therapeutic plasma exchange is NOT indicated</b>		
<b>HUS</b>		
Associated with shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>	IV	1C
<b>Atypical HUS</b>		
Membrane cofactor protein mutations	IV	1C
<b>Drug-associated TMA</b>		
Gemcitabine	IV	2C
Quinine	IV	2C

Category	Definition
I	Apheresis, alone or in conjunction with other therapies, is considered a first-line intervention for these indications.
II	Apheresis, alone or in conjunction with other therapies, is considered a second-line intervention for these indications.
III	Role of apheresis therapy has not been established for these indications. Decisions should be made on case-by-case basis.
IV	Apheresis therapy is ineffective or harmful. IRB approval should be sought if apheresis is performed for these indications.

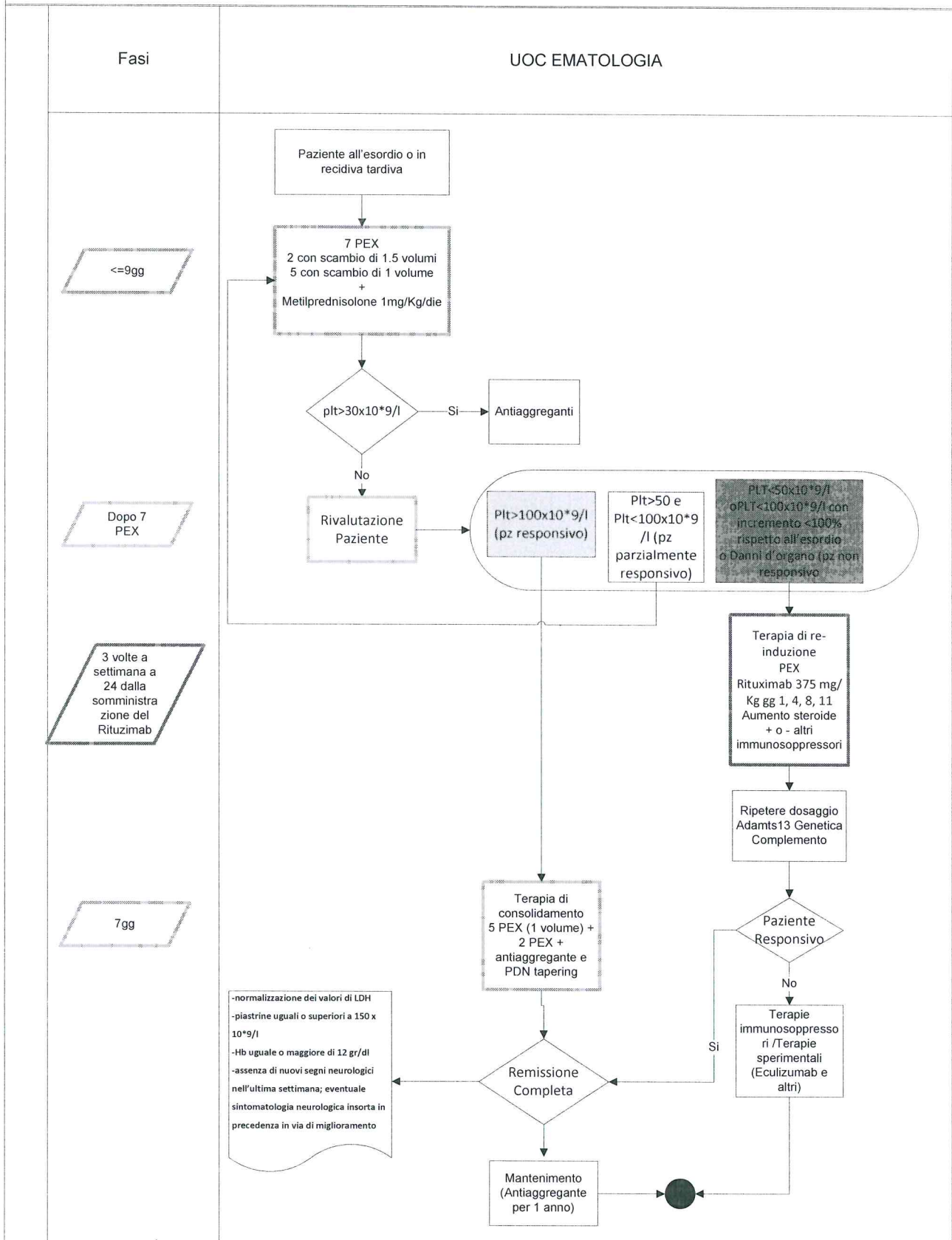
GRADE	Definition
1A	Strong recommendation with high-quality evidence. Apheresis can be utilized without reservation.
1B	Strong recommendation with moderate-quality evidence. Apheresis can be utilized without reservation.
1C	Strong recommendation with low-quality evidence. Apheresis recommendation may change with additional evidence.
2A	Weak recommendation with high-quality evidence. Apheresis may be considered based on individual circumstance.
2B	Weak recommendation with moderate-quality evidence. Apheresis may be considered based on individual circumstance.
2C	Weak recommendation with low-quality evidence. Alternative therapies may be equally effective.

Il flow – chart seguente rappresenta la terapia da fare **nei pazienti con esordio o recidiva tardiva di PTT**.



# PDTA del paziente affetto da TMA

Flow-chart gestione PTT – Therapy to do



Flow-chart 2 – Gestione PTT – Therapy to do

### 3.6 La Sindrome Emolica Uremica atipica (SEUa)

La SEUa è malattia rara con incidenza annuale di circa 2 casi per milione nel soggetto adulto e 3,3 casi per milione in età pediatrica. Essa è caratterizzata da microangiopatia trombotica con piastrinopenia, emolisi meccanica ed insufficienza renale acuta, associata a severa ipertensione arteriosa e a multipli danni ischemici d'organo (cuore, intestino, polmone, pancreas, polmone, cervello, estremità) che nel 60% dei casi richiede terapia dialitica sostitutiva con tasso di mortalità del 20% in era pre Eculizumab.

#### 3.6.1 Patogenesi

I dati riportati in letteratura dimostrano che in circa il 60% delle forme di SEUa è presente una alterazione genetica a carico dei geni che codificano per le proteine regolatrici della via alterna del complemento, responsabili sia di una iperattivazione diretta della via alterna del complemento (C3 e Fattore B), sia di una carenza di inibitori della sua attività (Fattore H, Fattore I, MCP, Trombomodulina). Inoltre la presenza di anticorpi anti Fattore H sono state individuate nelle forme definite acquisite. Per una trattazione esaustiva di queste complesse interazioni si rimanda ai dati bibliografici.

Il sistema complementare distribuito sia sulla superficie cellulare endoteliale che presente in circolo, gioca un ruolo fondamentale nel sistema di difesa immunitario e nel mantenimento dell'omeostasi tissutale finalizzato alla rimozione di cellule estranee o di cellule apoptotiche dell'ospite, tramite l'induzione di lisi cellulare, fagocitosi ed infiammazione.

La via alterna del complemento possiede un elemento effettore comune su cui convergono tutte le vie di attivazione complementare, rappresentato dalla costante idrolisi del C3 (fattore B mediata) sempre attiva ma con meccanismo chiamato di *tick-over* (basso regime di attivazione). Questo meccanismo "quiescente" quando viene stimolato da cause endogene o esogene, conduce, attraverso passaggi intermedi (generazione di C5a fortemente proinfiammatorio e C5b) alla produzione di effettori finali (membrane attack complex C5b-9) di lisi cellulare ed infiammazione.

L'attivazione, la degradazione e l'adesione alla superficie cellulare del C3 attivato in condizioni normali è controllata da inibitori (Fattore H, Fattore I) e proteine di membrana (MCP, Trombomodulina).

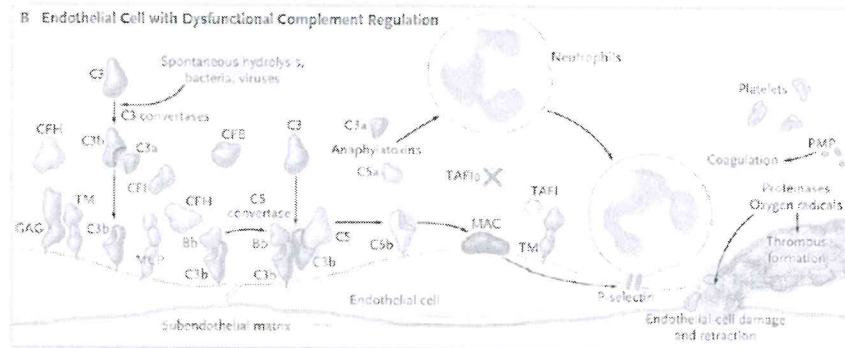
Alterazioni genetiche di questi inibitori o delle proteine di membrana, anomalie indotte da autoanticorpi (anti Fattore H, fattore I), iperattività geneticamente determinate di fattore B o dello

## PDTA del paziente affetto da TMA

stesso C3 portano ad una disregolazione del fisiologico basso regime di attivazione, causando una incontrollata attivazione del complemento che può essere scatenata da differenti condizioni.

Il risultato finale è il danno endoteliale con adesione piastrinica e la formazione di microtrombi.

### DISREGOLAZIONE DEL COMPLEMENTO



Marina Noris, and Giuseppe Remuzzi. *N Engl J Med* 2009

### 3.6.2 Terapia

#### **TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA IN PAZIENTE CON DIAGNOSI DI SEUa**

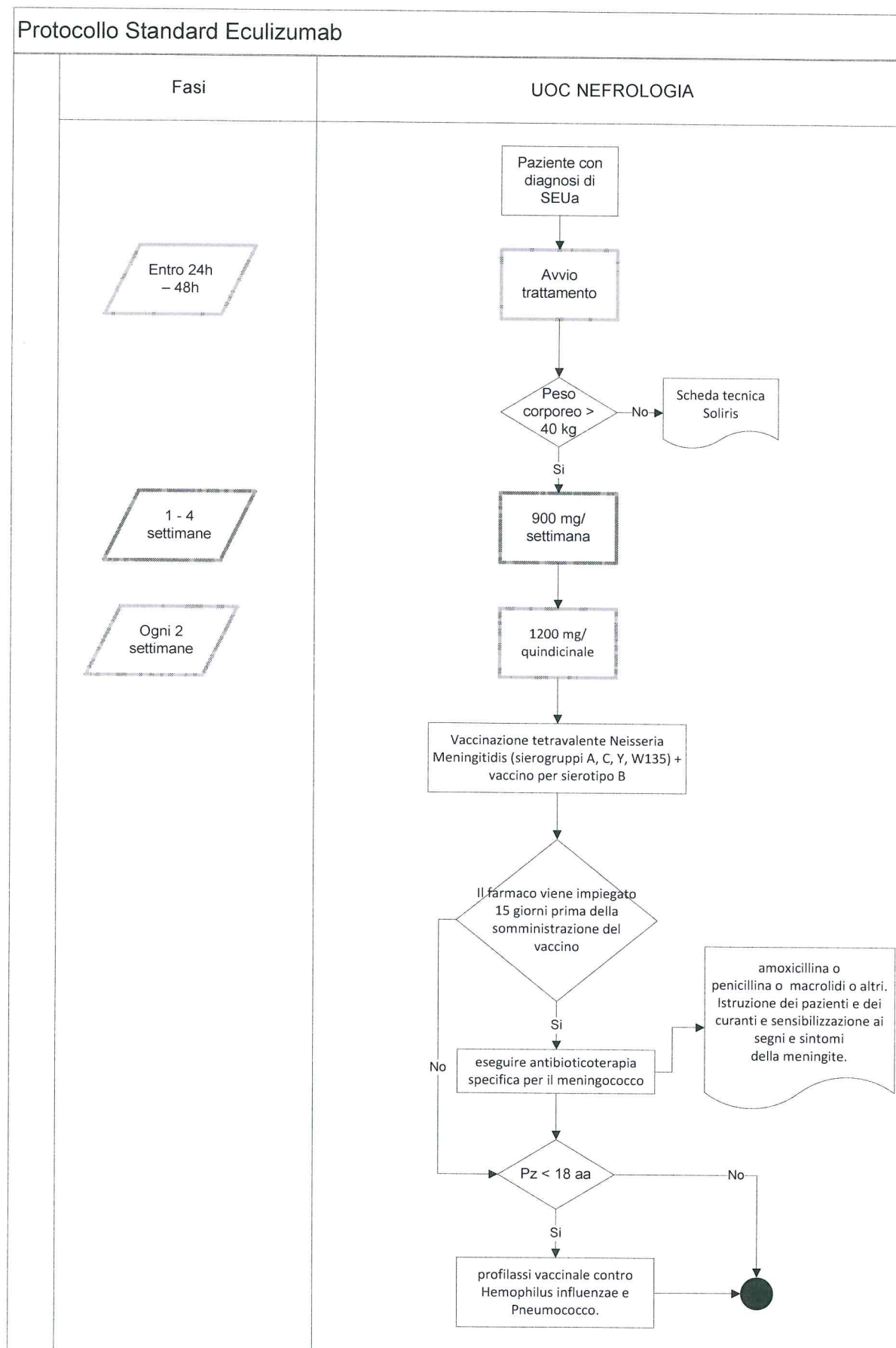
Il trattamento di prima scelta nei casi di SEUa è l'Eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato contro il C5 che impedisce il clivaggio del C5 e la formazione di C5a e C5b-9, bloccando sia l'attività proinfiammatoria del C5a che l'attività protrombotica derivante dall'attivazione del complesso d'attacco C5b-9. Al momento sono stati pubblicati oltre 200 casi trattati con Eculizumab e sono in corso diversi trial prospettici di trattamento nella forme di SEUa pediatriche e dell'adulto.

I risultati dell'indagine genetica non sono necessari per iniziare la terapia, poichè è stato dimostrato che la tempistica del trattamento con Eculizumab condiziona fortemente la sopravvivenza dell'organo e del paziente.

Nel caso in cui il farmaco non fosse immediatamente disponibile presso la struttura ospedaliera nella quale il paziente è ricoverato, si raccomanda di iniziare cicli di Plasma Exchange (max N° 4 PEX).

Il flow chart seguente rappresenta il percorso per il trattamento con Eculizumab NELL'ADULTO.

# PDTA del paziente affetto da TMA



Flow-chart 3 – Protocollo Standard Eculizumab

### 3.7 La Sindrome Emolica Uremica tipica

La sindrome emolitico uremica tipica rappresenta la forma più frequente di sindrome emolitico uremica con incidenza annuale di 2/100000 negli adulti e 6.1/100000 nei bambini con età inferiore a cinque anni. Può essere sporadica o epidemica. La mortalità nei paesi sviluppati con l'introduzione del trattamento dialitico e della terapia intensiva si è ridotta all'1-2%. Il 90% dei pazienti pediatrici guarisce dalla fase acuta. Metanalisi della letteratura riportano una prognosi a lungo termine condizionata da morte o insufficienza renale terminale nel 12% dei casi.

L'infezione responsabile della produzione di Shiga tossina 1 o 2 è classicamente dovuta ad un ceppo batterico di E. Coli 0157:H7 entero-emorragico (ShigaToxin producing E. Coli=, STEC), ma altri ceppi dello stesso batterio (E. Coli 0104:H4) e la stessa infezione da Shigella dysenteriae e flexneri (Asia, Africa) possono produrre tale tossina. Pertanto, una diagnosi di STEC-HUS deve basarsi precocemente sull'identificazione delle shigatossine, l'isolamento del ceppo batterico seppure molto importante potrà essere utile soprattutto ai fini epidemiologici.

#### 3.7.1 Patogenesi

Dopo l'ingestione di cibi o acqua contaminata o passaggio inter-umano, STEC favorisce la colonizzazione/adesione batterica della mucosa intestinale provocando distruzione del brush border dei villi intestinali con conseguente diarrea molto spesso ematica. Le shigatossine (STx), adese all'epitelio intestinale, raggiungono gli organi bersaglio con una traslocazione epiteliale 13 non definita e successiva adesione principalmente ai neutrofili circolanti probabilmente tramite recettori glicolipidici (globotetrasilceramide). I neutrofili cedono successivamente la tossina alle cellule endoteliali per la loro elevata affinità recettoriale (globotriosilceramide). Questo legame innesca una reazione infiammatoria e procoagulativa mediata da P-selectina (chemiotassi neutrofili), interazioni con il fattore Von Willebrand (ritardo nel rimodellamento), attivazione della via alterna del complemento mediata da diversi fattori (P-selectina, Trombomodulina) responsabile della formazione di microtrombi.

La densità di recettori endoteliali globotriosilceramidici è particolarmente elevata nel rene, cervello ed intestino. Stx 2 sembrerebbe più virulenta di Stx 1

Prodromi febbrili seguiti da Diarrea/Diarrea ematica, vomito, coma, crisi epilettiche, insufficienza renale acuta rappresentano la manifestazioni clinica più classica.

### 3.7.2 Terapia

Le attuali linee guida suggeriscono come il trattamento della SEU tipica, caratterizzata dalla presenza di diarrea profusa, spesso emorragica, si basi fundamentalmente sulla terapia reidratante, data la grande quantità di liquidi persi attraverso l'apparato gastroenterico, con soluzioni cristalloidi, atte a ripristinare l'equilibrio idrosalino e scongiurare la possibilità dell'insorgenza di shock ipovolemico, soprattutto nel paziente pediatrico, epidemiologicamente più colpito dalla malattia. Le linee guida, invece, sconsigliano l'impiego di antibiotici, volti a eradicare il ceppo patogeno di E. Coli dall'apparato gastroenterico. Questa condotta si basa sull'evidenza secondo cui il trattamento antibiotico, non solo non sembra essere efficace in termini di guarigione, ma soprattutto sembra causare un aggravamento della condizione clinica per la possibile sviluppo di antibiotico resistenza da parte del ceppo EHEC.

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 4 Modalità esecuzione test per TMA


### 4.1 Test per la diagnosi differenziale tra SEU atipica e PTT

Saggio dell'attività enzimatica dell' ADAMTS13  
Dosaggio anticorpi anti-ADAMTS13



**CENTRO DI RICERCA "Rene e Trapianto"**  
**UOC Nefrologia Dialisi e Trapianto**  
**AO Cosenza**

**Per SAGGIO ELISA ADAMTS13**

<b>Provenienza campione</b>	<b>Quando Raccogliere il campione</b>	<b>Cosa</b>	<b>Q.tà</b>	<b>Come</b>	<b>Tempo Di consegna del campione</b>	<b>Numeri utili</b>
<b>Segnalare l'UO di provenienza del campione</b>	I campioni devono essere raccolti PRIMA di plasma-terapia oppure dopo due settimane dall'ultimo trattamento con plasma e/o trasfusioni	Plasma	3 ml	Il prelievo deve essere effettuato in Vacutainer con tappo celeste contenente <b>SODIO CITRATO</b> <u>Qualsiasi altro anticoagulante interferisce con il saggio</u> 	Entro 1 h dal prelievo.	Dott.ssa Anna Perri  Dott.ssa Simona Lupinacci e Dott.ssa Giuseppina Toteda  Tel 0984/681865
<b>Campione esterno oppure interno raccolto durante la notte</b>	In questo caso centrifugare i vacutainer a 2000g (o 3000 RPM) per 20 minuti a temperatura ambiente. Con una pasteur di plastica prelevare il plasma e trasferirlo in provette di plastica (se possibile fare aliquote da 1 ml). Specificare contenuto, nome e data di nascita del paziente e data del prelievo. Conservare fino a -20 °C fino all'invio del campione					

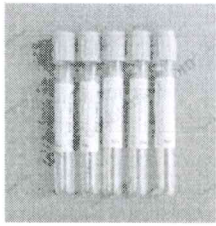


# PDTA del paziente affetto da TMA

## Analisi Genetica



**Centro di Ricerca "Rene e Trapianto"  
UOC Nefrologia Dialisi e Trapianto  
AO Cosenza**

<b>Come Raccogliere il campione</b>	<b>Cosa</b>	<b>Q.tà</b>	<b>Dove</b>	<b>Modalità di spedizione</b>	<b>Numeri utili</b>
L'etichetta sulle provette dei campioni deve riportare nome, cognome, data di nascita, data del prelievo e tipo di campione chiaramente leggibili e scritti con penna indelebile	Sangue intero	5ml	Raccogliere il sangue in Provette con EDTA Vacutainer con tappo viola 	Se il campione è esterno, esso deve essere spedito tramite corriere o pacco celere in ghiaccio secco (2kg) in contenitore adatto al trasporto di materiale biologico allegando la documentazione clinica ed il CONSENSO INFORMATO del paziente	Dott.ssa Antonella La Russa  Dott.ssa Anna Perri  TEL 0984/681865

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 4.1.1 Test per SEU tipica

Ricerca nelle feci della SHIGA-TOSSINA



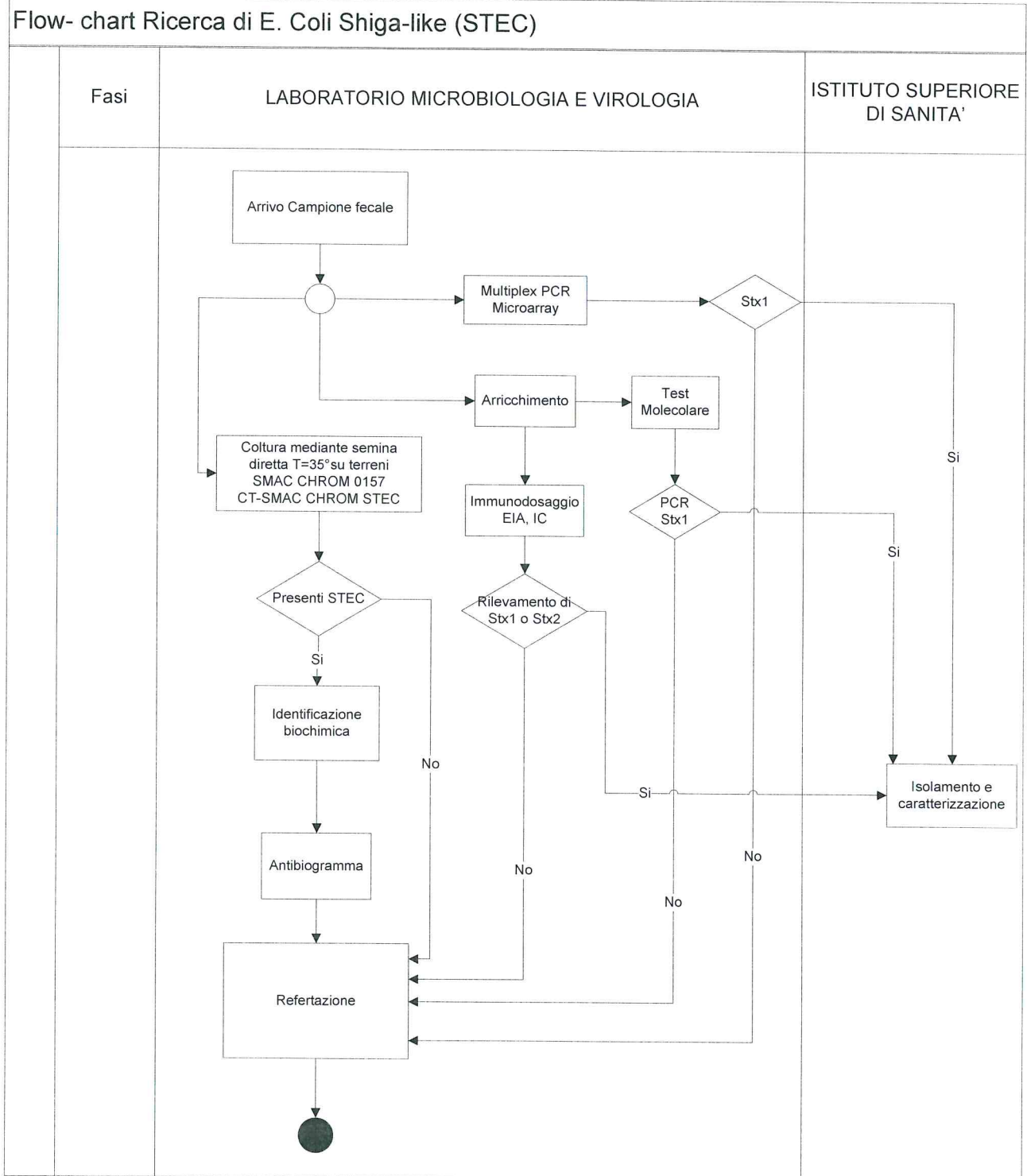
**UOC Microbiologia e Virologia  
AO Cosenza**

**Raccolta e invio campione**

<b>Cosa</b>	<b>Q.tà</b>	<b>Come</b>	<b>Tempo</b>	<b>Numeri utili</b>
<b>Campione di feci</b>	3,5 gr in caso di feci formate 5-10 ml in caso di feci diarroiche	Recipiente sterile con tappo a vite 	Inviare entro 1-2 h dall'emissione o conservare a 4-6 °C per al massimo 24 h	Dott.ssa D.Perugini E Dott.ssa S. Dodaro Tel 0984-681822

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 4.1.1.1 Flow-chart - Ricerca di E. Coli Shiga-like STEC



Flow-chart 4 - Ricerca E.Coli

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

Di seguito sono argomentati i diversi metodi per la ricerca di *E. Coli* Shiga-like (STEC):

- **Semina diretta:** alcune gocce di sospensione fecale vanno seminate su terreni di coltura selettivi differenziali e/o cromogenici [McConkey + sorbitolo (SMAC)] per l'isolamento di *E. Coli* O157:H7; variante di McConkey + sorbitolo contenente cefixime e tellurito (CT-SMAC). Data l'ormai accertata pluralità dei sierotipi, l'orientamento è quello di ricorrere comunque alla dimostrazione della produzione delle citotossine shiga-simili, mediante *test* immunoenzimatici o molecolari, direttamente dalle feci.
- **Immunodosaggio (EIA,IC):** in commercio vi sono metodi immunoenzimatici o immunocromatografici per la determinazione di *E. Coli* tossinogenici shiga-toxin (STEC O157 e non-O157). Nelle raccomandazioni pubblicate dal CDC (2009), i campioni di feci di pazienti con diarrea comunitaria e in pazienti con possibile HUS dovrebbero essere sottoposti contemporaneamente ad esame colturale per *E. Coli* O157 e a dosaggi per il rilevamento di Stx1 e Stx2. Alcuni dosaggi sono licenziati da FDA per l'impiego direttamente da feci, senza brodo di arricchimento; le *performance* di questi sistemi sono variabili: studi avrebbero dimostrato un incremento della sensibilità rispetto alla coltura, sia per O157 che non-O157. I brodi di arricchimento risultati positivi per Sxt dovrebbero essere inviati ad un Centro di Sanità Pubblica per l'isolamento e la caratterizzazione.
- **Dosaggio molecolare:**
  - Per *E. Coli* sono stati sviluppati sistemi molecolari di rilevamento di geni *Shiga*-tossinici direttamente da campioni fecali o arricchimento in brodo. Questi sistemi potenzialmente molto sensibili possono garantire diagnosi rapide in grado di contribuire ad un approccio clinico-terapeutico più efficace e tempestivo soprattutto in quelle situazioni a maggior rischio di complicanze (HUS).
  - Sono stati sviluppati sistemi in multiplex PCR o microarray per l'individuazione di patogeni enterici batterici, virali e parassitari. L'uso di questi test in sostituzione dei dosaggi convenzionali rimane controverso: il dosaggio molecolare potrebbe garantire un incremento della sensibilità ma vi sono perplessità sulla specificità dei pannelli multiplex e sull'interpretazione dei risultati positivi, specialmente quelli a positività multipla.

## 5 TMA post-trapianto di rene

### 5.1 Introduzione

La Microangiopatia Trombotica (TMA)/aHUS che si presenta nel paziente portatore di trapianto di rene può manifestarsi sia come forma De novo sia come recidiva di malattia che ha precedentemente colpito anche il rene nativo.

Le forme secondarie di TMA hanno un basso rischio di recidiva nel post trapianto di rene.

A differenza di queste, le forme definite “atipiche” sono legate ad una mutazione genetica ed hanno un rischio di recidiva dopo un trapianto di rene che dipende strettamente dal tipo di mutazione. Vedi tabella seguente:

#### **Rischio di recidiva aHUS post trapianto di rene**

<b>Table 2 – Clinical outcome of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome based on complement abnormalities (prior to Eculizumab).</b>				
Gene	Risk of death or ESRF in the first episode or within the next year	Risk of relapse	Risk of death or ESRF at 3–5 years	Risk of relapse following renal transplant
CFH	50–70%	50%	75%	75–90%
CFI	50%	10–30%	50–60%	45–80%
MCP	0–6%	70–90%	6–38% <sup>†</sup>	<20%
C3	60%	50%	75%	40–70%
CFB	50%	3/3 without ESRF	75%	100%
THBD	50%	30%	54% <sup>†</sup>	1 patient
Anti-FH	30–40%	40–60%	35–60% <sup>†</sup>	Higher with increased antibody titres

In letteratura internazionale comunque sono riportati diversi casi nei quali pazienti con forme secondarie di TMA/HUS presentavano anche delle mutazioni genetiche dei fattori del complemento e/o presenza di anticorpi circolanti anti-CFH che sono altamente predisponenti una recidiva post trapianto.

Le forme De novo possono condividere ciascuna delle cause note che colpiscono i reni nativi oppure essere correlate con fattori “triggers” propri dello stato di trapiantato renale (es. i farmaci immunosoppressori, il danno ischemia/riperfusion, infezioni ecc). I riceventi di trapianto di rene che sviluppano una TMA De novo post trapianto possono presentare anche una suscettibilità genetica alla malattia.

### 5.2 Approccio ai pazienti da inserire in lista trapianto

E' indicato sottoporre ad uno studio approfondito (anticorpi circolanti + ricerca mutazioni genetiche) le seguenti categorie di pazienti in trattamento dialitico cronico che chiedono di essere inseriti in Lista Attiva di Trapianto di rene:

- pazienti che hanno una diagnosi accertata di TMA/HUS come causa dell'insufficienza renale terminale;
- pazienti che hanno una anamnesi suggestiva per TMA con rapida evoluzione verso l'insufficienza renale al primo episodio o alla recidiva;
- *pazienti in dialisi con una persistente riduzione di valori plasmatici di C3.*

Prima dell'inserimento in Lista Attiva il paziente dovrà ricevere dettagliate informazioni circa il rischio di recidiva della malattia sul rene trapiantato, il rischio conseguente di perdita del graft, l'eventuale rischio di mortalità. Dovrà inoltre essere informato sulle strategie terapeutiche (pre e post trapianto) che verranno a lui offerte e dei potenziali effetti collaterali loro imputabili, della durata complessiva del trattamento (vedi settore specifico).

Obbligatorio prima dell'inserimento in Lista Attiva sottoporre il paziente a vaccinazione contro Streptococco Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Neisseria Meningitidis (preparato contro ceppi A, C, W-132, Y, B). La vaccinazione andrà rinnovata ogni 2-3 anni. In caso di trapianto è inoltre indicata antibiotico profilassi.

### 5.3 Approccio diagnostico per recidiva TMA

La diagnosi di recidiva post trapianto renale di TMA/HUS va sospettata in ogni paziente che ha una anamnesi remota di IR terminale da TMA e che presenta un aumento della creatininemia post trapianto associata con Piastrinopenia ed anemia emolitica. La biopsia del rene trapiantato rimane il gold standard diagnostico di riferimento.

#### 5.3.1 Definizione del trattamento

La corretta pianificazione del trattamento viene concordata sulla base del differente profilo di rischio di recidiva della malattia.

- **Pazienti ad alto-moderato rischio di recidiva di TMA post trapianto di rene**

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

Rientrano in questa categoria:

- pazienti portatori di mutazioni genica del CFH, CFI, C3, CFB;
- mutazioni combinate del gene ibrido CFH/CFHR1 – 5 ;
- mutazioni non identificate ma con storia di TMA;
- positività degli anticorpi anti-CFH;
- precedente anamnestico di TMA in appartenente alla stesso nucleo familiare;
- senza mutazioni ma con polimorfismi CFH (con effetti non noti).

Questi pazienti presentano il rischio maggiore di sviluppare una recidiva della TMA/HUS post trapianto renale.

In questi pazienti trova indicazione l'avvio di un protocollo che prevede l'uso pre-emptive di Eculizumab secondo il seguente schema della durata complessiva di 12 mesi :

- 1200 mg ev prima di avviare il paziente in sala operatoria seguito da 900 mg il giorno 1 poi 900 mg ogni settimana per 4 settimane,
- 1200 mg ogni 2 settimane fino al sesto mese,
- 1200 mg ogni 3 settimane per ulteriori 3 mesi,
- 1200 mg ogni 4 settimane per gli ultimi 3 mesi.

Qualora l' Eculizumab non fosse immediatamente disponibile presso la farmacia aziendale si potrà procedere con ciclo di Plasmaferesi (plasma scambiato con Plasma Fresco congelato; 1 - 1,5 Plasma Volume) secondo il seguente schema:

- la prima all'arrivo del paziente in Ospedale
- proseguire con ritmo giornaliero (1/die) per 5-7 giorni
- 1/settimana fino ad approvvigionamento dell'Eculizumab .

Considerazioni aggiuntive:

- nell'immediato post trapianto gli indici di emolisi (Hb, PLT, aptoglobina, LDH, bilirubina) vanno monitorati giornalmente.
- allo stato delle conoscenze attuali non è noto il regime immunosoppressivo di induzione /mantenimento più adeguato. I CNI possono essere utilizzati ma va data massima attenzione al controllo dei livelli plasmatici che, se eccedenti i valori previsti per epoca di trapianto, possono

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

fungere da trigger per una recidiva. Gli mTOR sono fortemente sconsigliati in quanto indipendentemente associati ad un maggiore rischio di recidiva di TMA post trapianto.

- va data massima attenzione a cercare di ridurre l'impatto di tutti i fattori potenzialmente endotelio lesivi e legati alle caratteristiche del donatore cadavere che possono attivare la via del complemento e quindi favorire l'insorgenza della recidiva: con questo obiettivo sembra ragionevole che i pazienti ad alto rischio di recidiva vengano esclusi dalle selezioni con reni expanded criteria ("donatori marginali") o con reni con tempi di ischemia fredda prolungati (> 18 ore);
- consigliata profilassi antivirale per CMV;
- nei pazienti con deficit congenito dei fattori del complemento o con mutazioni inattivanti, una opzione alternativa è rappresentata dal trapianto combinato di fegato + rene. L'indicazione al trapianto combinato andrà valutata caso per caso oltre che per il tipo di mutazione genetica riscontrata anche sulla base delle caratteristiche del paziente e dopo una attenta valutazione collegiale con gli specialisti del trapianto di fegato ed una accurata informazione al paziente sui rischi (sia in termine di perdita del graft sia di mortalità).

- **Pazienti a basso rischio di recidiva di TMA/aHUS**

Rientrano in questa categoria: pazienti con mutazioni MCP; pazienti con mutazioni DGKE; pazienti senza anticorpi circolanti anti-FH.

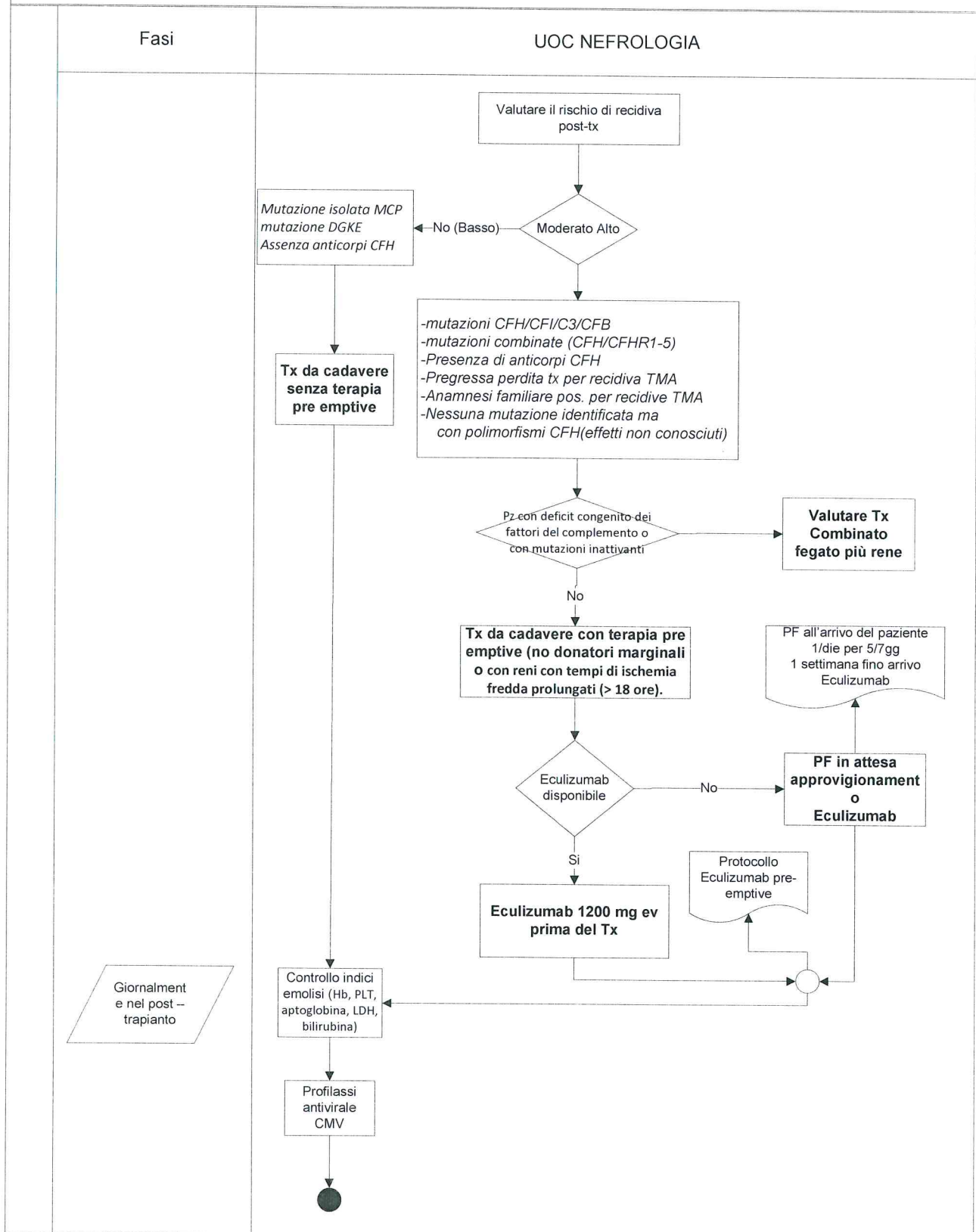
Per questi pazienti non è indicata una strategia pre-emptive.

È comunque necessario mantenere uno stretto monitoraggio degli indici di emolisi nel post trapianto.



# PDTA del paziente affetto da TMA

Flow – chart diagnostico per recidiva TMA



Flow-chart 5 –Diagnosi per recidiva TMA

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 5.4 Gestione TMA/aHUS de novo e terapia nella recidiva

L'iter diagnostico delle forme *De novo* è sovrapponibile a quello per le forme recidivanti e necessita di biopsia del rene trapiantato per la conferma. Andrà in aggiunta esclusa la presenza di altre patologie con modalità di presentazione sovrapponibili: Rigetto Anticorpo Mediato (AMR), nefropatia da infezioni virali (CMV, BK virus, Parvovirus), nefrotossicità dei farmaci immunosoppressori.

E' possibile prevedere alcune strategie terapeutiche:

- sospensione terapia con CNI o mTOR (se i pazienti erano in terapia con CsA sarà possibile prendere in esame lo switch a Tacrolimus ma dopo che l'episodio acuto si è risolto);
- se la malattia progredisce malgrado la sospensione dei CNI, si potrà valutare la PF (7 sedute ogni 48 ore con 1,5 PV scambiati con Plasma Fresco Congelato);
- nei casi resistenti alla PF si potrà ricorrere alla terapia con Eculizumab (900 mg/settimana): i pazienti dovranno essere sottoposti a vaccinazione Meningococcica (nei bambini Streptococco Pneumoniae ed Haemophilus influenza) ed a profilassi antibiotica per ridurre il rischio di infezione meningococcica.

### 5.4.1 Terapia nelle recidive

La Plasmaferesi utilizzata come prima linea terapeutica nelle recidive post trapianto di rene non si è al momento dimostrata efficace nel migliorare la sopravvivenza del graft.

Più promettenti appaiono oggi i risultati dell'utilizzo precoce di terapia con Eculizumab secondo protocollo standard utilizzato nei reni nativi rappresentato nella seguente tabella:

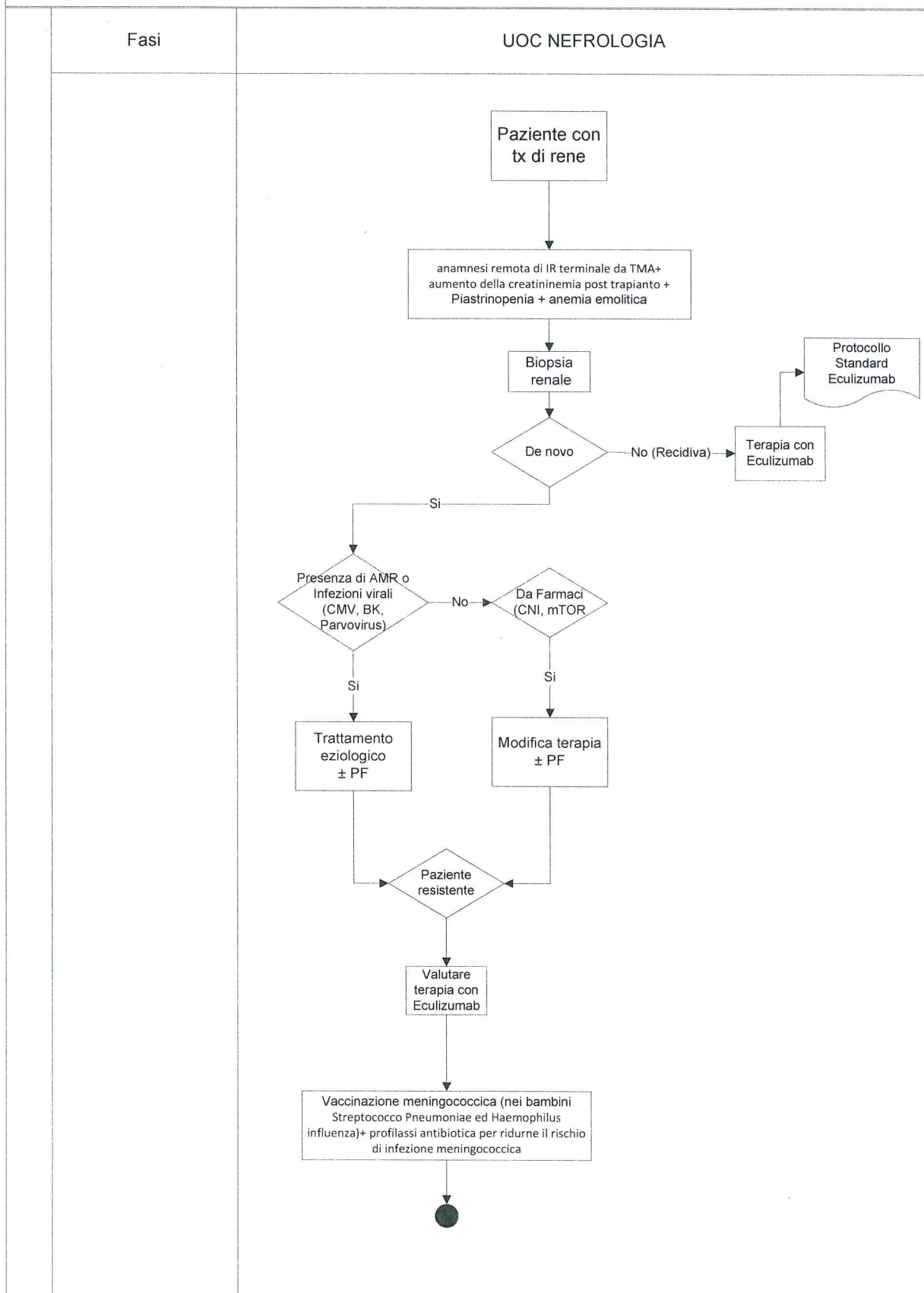
<b>Protocollo STANDARD ECULIZUMAB</b>	
<b>A settimana per 4 settimane</b>	900 mg
<b>ogni 2 settimane fino al sesto mese</b>	1200 mg
<b>ogni 3 settimane per ulteriori 3 mesi</b>	1200 mg
<b>ogni 4 settimane per gli ultimi 3 mesi</b>	1200 mg

**Tabella 2 - Protocollo Standard Eculizumab**

Nei pazienti non responder le scelte verranno valutate caso per caso.

# PDTA del paziente affetto da TMA

Flow – chart Gestione TMA paziente con tx di rene



Flow-chart 6 – Gestione TMA paziente trapiantato

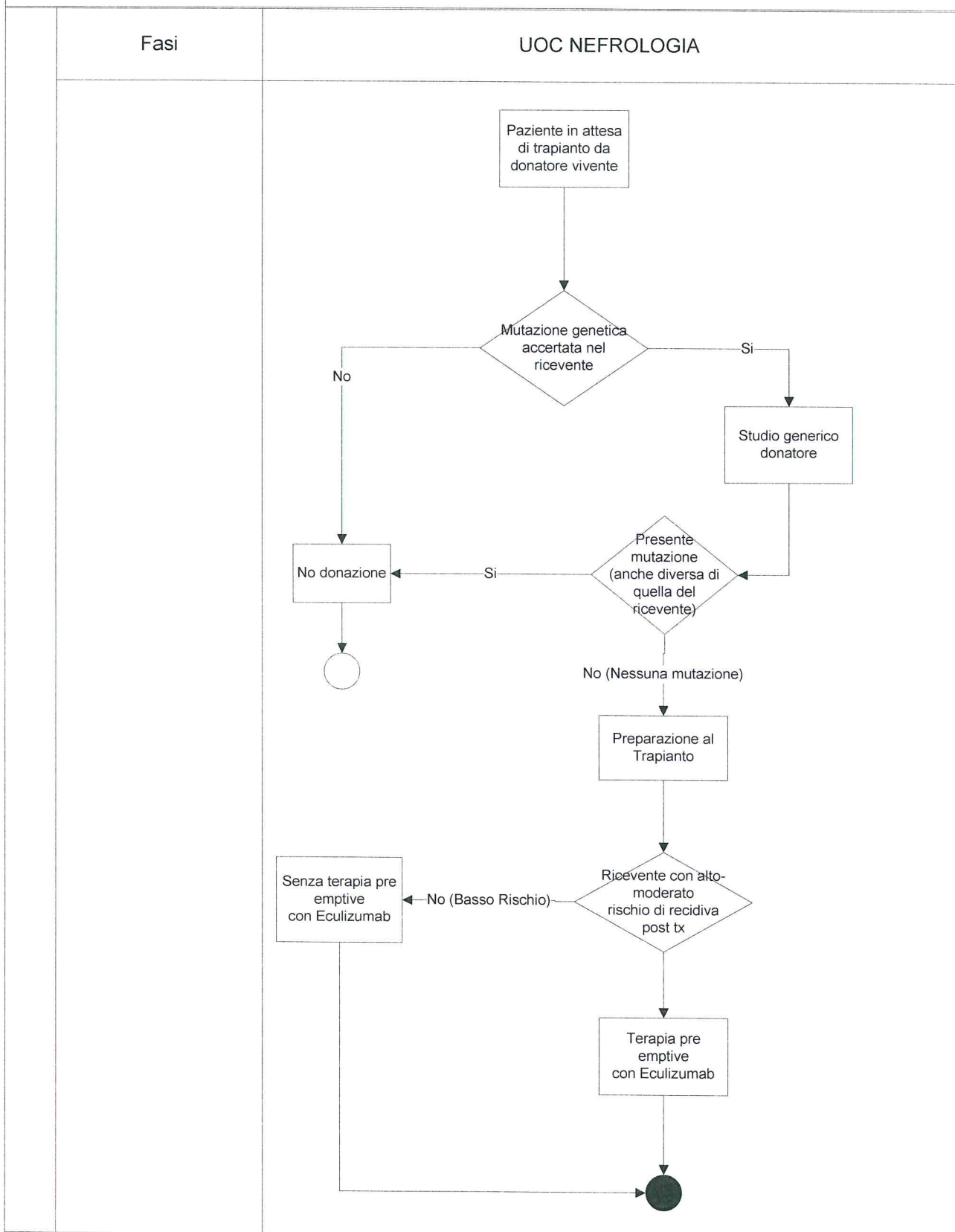
### 5.5 Trapianto di rene da donatore vivente

#### 1. Donatore geneticamente correlato (padre, madre, fratello ...)

- Si potrà decidere di accettare il donatore solo se il ricevente ha una accertata mutazione genetica causa della TMA/aHUS che non è presente nel donatore (che avrà test genetico negativo) e solo se disponibile Eculizumab all'atto del trapianto. In questa evenienza, se il ricevente è portatore di un profilo di rischio di recidiva moderato-alto, è indicato praticare terapie pre-emptive con Eculizumab. Se invece il ricevente è portatore di un profilo di rischio basso, terapia pre-emptive potrà essere omessa.
- Se il donatore presenta invece un qualsiasi fattore genetico di suscettibilità al TMA/aHUS (anche se diverso dal ricevente) oppure se l'esame genetico sia nel donatore che nel ricevente non hanno evidenziato mutazioni genetiche conosciute, non si potrà accettare il donatore (sia se il ricevente ha profilo di rischio basso che moderato-alto).

# PDTA del paziente affetto da TMA

Flow chart Trapianto da donatore vivente geneticamente correlato

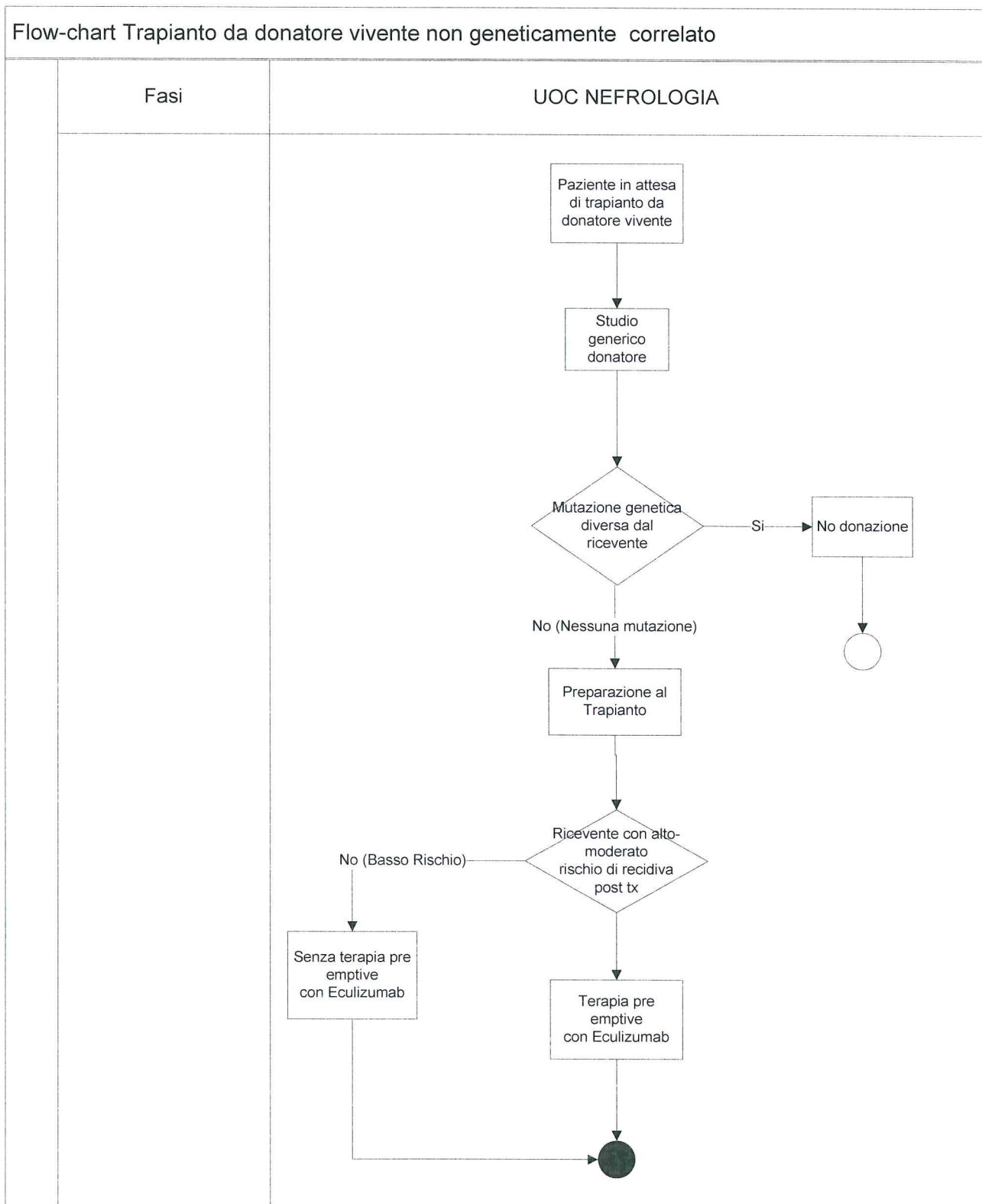


Flow-chart 7 – Trapianto da donatore vivente geneticamente correlato

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 2. Donatore NON geneticamente correlato

- se il test genetico è negativo nel donatore, egli potrà essere accettato . Se il ricevente ha profilo di rischio moderato alto è indicato terapia pre emptive con Eculizumab. Se portatore di profilo di rischio basso la terapia pre emptive può essere omessa.



Flow-chart 8 –Trapianto da donatore vivente non geneticamente correlato

### 6 TMA post trapianto di cellule staminali

La diagnosi di TMA richiede un alto indice di sospetto, specialmente in presenza di un danno multi organo, in quanto i diversi segni e sintomi delle TMA possono essere confusi per altre complicanze dei trapianti, come ad esempio graft versus host disease (GVHD), infezioni, o ipertensione farmaco indotta.

Le manifestazioni cliniche della TMA-post trapianto di cellule staminali (STC) sono varie, e la diagnosi non è sempre facile:

#### **Rene**

Il rene sembra essere l'organo maggiormente coinvolto in questo tipo di TMA. Le tipiche manifestazioni indicano una diminuzione della funzionalità renale: diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, proteinuria e ipertensione.

#### **Polmone**

E' ben documentata la presenza di TMA a livello delle arteriole polmonari. Queste portano ad un aumento della pressione arteriosa polmonare, insufficienza ventricolare destra e morte.

#### **Tratto gastro-intestinale**

Tutti i piccoli vasi del tratto gastro-intestinale possono essere colpiti dalle TMA, queste possono portare a : diarrea, vomito, dolori addominale, sanguinamento intestinale, ileo.

#### **Sistema nervoso centrale**

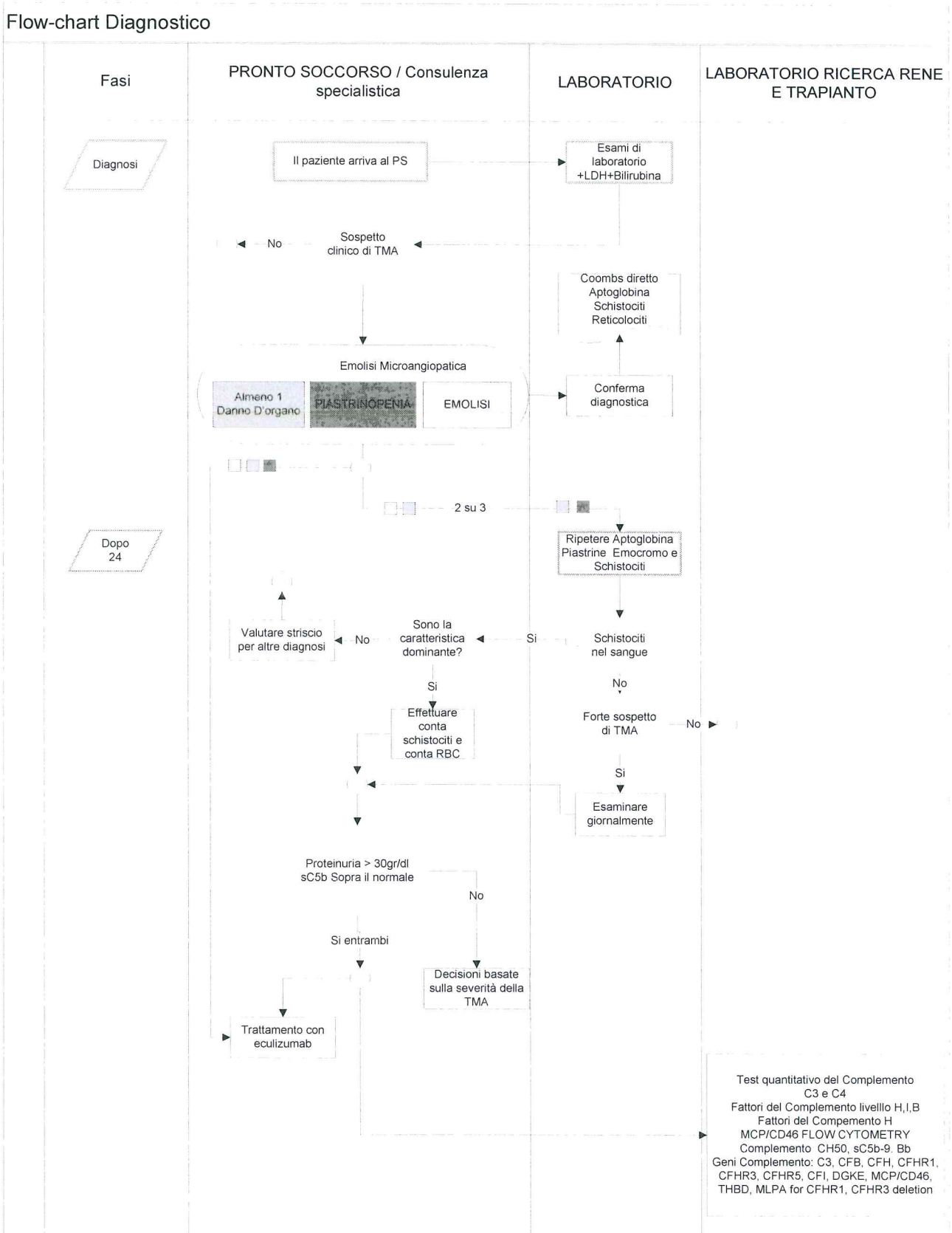
Circa più della metà dei pazienti con TMA post trapianto di midollo possono avere deficit neurologici. Le manifestazioni possono includere: confusione, mal di testa, allucinazioni, convulsioni.

#### **Polisierosite**

La polisierosite è comune, risulta da un danno vascolare generalizzato. Si presenta spesso come un versamento pericardico refrattario, versamento pleurico e ascite.

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 6.1 Flow-chart diagnostico



Flow-chart 9 –Diagnosi TMA Post trapianto cellule staminali



### 6.2 La terapia

La terapia di prima linea consiste nell'eliminare o minimizzare potenziali agenti trigger (ad es. inibitori della calcineurina), il trattamento di condizioni co-esistenti come infezioni o GVHD che possono provocare la TMA, e trattamento aggressivo dell'ipertensione.

Le terapie che controllano il GVHD, come ciclosporina e steroidi, non sembra portino ad un peggioramento delle TMA. Inoltre alcuni farmaci antivirali sono nefrotossici e possono ulteriormente deteriorare la funzionalità renale.

La terapia con plasma-exchange è indicata solo nei pz. con valori di  $adamt_s < 5\%$  (dato molto raro nelle TMA post trapianto di midollo).

La più promettente terapia per le TMA è il blocco del complemento con eculizumab. In uno studio pilota (Jodele), sono stati trattati 6 bambini con soliris per TMA post trapianto di cellule staminali. Gli autori hanno osservato che questa tipologia di pazienti necessitava di più alte e frequenti dosi di farmaco rispetto ai bambini trattati per la SEUa. L'esito positivo si è avuto in 4 pz.

In un altro studio su 18 pz (Jodele, ancora non pubblicato) si è avuta risoluzione delle TMA in 12 pz.

È importante notare, scrivono gli autori, che il tempo necessario per gestire e bloccare le TMA è più lungo di quello visto nella gestione delle TMA nella SEUa, e può essere circa 4-6 settimane. Questo può risultare importante nella gestione di un pz. che sembra non rispondere.

Saranno necessari successivi studi per valutare l'efficacia di eculizumab nelle TMA post trapianto di midollo, ma l'esperienza attuale consiglia l'uso di questo farmaco, in questi pz. dall'esito negativo.

È raccomandato usare eculizumab in monoterapia, non usarlo in associazione alla PEX (in quanto questa procedura elimina l'eculizumab), se si usa in associazione con il rituximab, l'attività di quest'ultimo può diminuire in quanto dipende dall'attività del complemento.

A differenza delle terapie per l'emoglobinuria parossistica notturna e sindrome emolitica uremica, che necessitano di terapie croniche, nelle TMA post trapianto di midollo i pazienti giunti a risoluzione possono sospendere il farmaco senza problemi di relapse.

La terapia con rituximab è indicata nei pz. in cui sono stati identificati anticorpi anti fattore H. Se utilizzato in associazione alla PEX, deve essere somministrato immediatamente dopo il trattamento giornaliero per massimizzare la sua efficacia prima della sessione di plasma successiva.

# PDTA del paziente affetto da TMA

## 7 Analisi dei costi

### 7.1 Impatto economico dell'Eculizumab

Al momento non è disponibile una analisi costo-efficacia su Eculizumab, né la ditta produttrice ne ha intrapreso. Non risultano al momento in letteratura analisi economiche sui possibili risparmi derivanti dalla riduzione dei costi indiretti provocati dalla malattia.

Eculizumab ha notoriamente un impatto significativo sui bilanci della Aziende Ospedaliere, a causa del suo alto costo.

Attualmente il costo ex-factory dell'Eculizumab è di euro 3.902,41 per fiala da 300 mg (IVA esclusa).

Di seguito è riportato lo schema terapia nella SEU per paziente adulto per 9 settimane (partendo dalla prima somministrazione), con i relativi costi. Dopo la settimana 9 (settimana 8 nei pazienti pediatrici di peso corporeo compreso tra 5 e 20 kg, le infusioni vanno ripetute ogni due settimane. I prezzi sono IVA esclusa.

Schema di dosaggio												
	Fase iniziale				Fase di mantenimento (variabile)					Costo totale (IVA esclusa)	Mantenimento 2 (ogni 14gg dalla 11a)	Costo totale/anno (IVA esclusa)
Settimana	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
ADULTI (mg)	900	900	900	900	1200		1200		1200		1200	
N° flaconi	3	3	3	3	4		4		4	€ 93.657,84	4	€ 421.460,28
BAMBINI > 40 kg (mg)	900	900	900	900	1200		1200		1200		1200	
N° flaconi	3	3	3	3	4		4		4	€ 93.657,84	4	€ 421.460,28
BAMBINI da 30 a < 40 kg	600	600	900		900		900		900		900	
N° flaconi	2	2	3		3		3		3	€ 62.438,56	3	€ 308.290,39
BAMBINI da 20 a < 30 kg	600	600	600		600		600		600		600	
N° flaconi	2	2	2		2		2		2	€ 46.828,92	2	€ 210.730,14
BAMBINI da 10 a < 20 kg	600	300		300		300		300			300	dalla 10a
N° flaconi	2	1		1		1		1		€ 23.414,46	1	€ 105.365,07
BAMBINI da 5 a < 10 kg	300	300			300			300			300	dalla 10a
N° flaconi	1	1			1			1		€ 15.609,64	1	€ 97.560,25
Costo flacone euro	€ 3.902,41											

## PDTA del paziente affetto da TMA

### 8 Indicatori

Per valutare la qualità del processo vengono definiti degli indicatori che delineano una valutazione completa di tutti gli steps del percorso del paziente. Per alcuni indicatori non è stato stabilito il valore soglia a causa della dinamica mutevole degli eventi.

Descrizione Indicatore	Fonte	Valore Soglia
Tempo occorrente per eseguire gli esami ematochimici	Laboratorio	3 ore
Tempo occorrente per eseguire la conta degli schistociti	Laboratorio/Ematologia	1 giorno
Tempo occorrente per inviare il campione di ADAMTS13 al relativo laboratorio/tempi di risposta	Centro di Ricerca "Rene e Trapianto"	SPEDIZIONE: 1-2 gg TEMPI DI RISPOSTA: 5 h dall'arrivo del campione
Tempo occorrente per inviare il campione di shiga tox al relativo laboratorio/tempi di risposta	Microbiologia e Virologia	SPEDIZIONE: 1-2 gg TEMPI DI RISPOSTA: dall'arrivo del campione
Tempo occorrente per eseguire la plasma terapia	Centro Trasfusionale	4-6 h
Tempo occorrente per eseguire la terapia con Eculizumab	Farmacia Ospedaliera	3 h se il farmaco è in azienda 1-2 giorni in caso di assenza del farmaco in azienda
Tempo occorrente per inviare il campione per eseguire test genetici	Centro di Ricerca "Rene e Trapianto"	4-6 mesi

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

Gli indicatori di cui sopra devono essere monitorati rispetto al valore soglia di riferimento che vuole essere inteso come parametro di monitoraggio della qualità del processo stesso. A tal fine si programmano degli incontri di Audit annuali.

## Bibliografia

*Bresin et al., 2013, JASN*

*Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: new developments in pathogenesis and treatment. Int J Nephrol. 2011;30:1-10.*

*Caprioli et al., Blood, 2006*

*Chinchilla et al, CJASN 2014*

*Constantinescu A et al. Am J Kidney Dis. 2004;43:976-982.*

*Delvaeye, et al, NEJM 2009*

*Fitzpatrick M et al. J Pediatr. 1993;122:532-537.*

*Fremeaux Bacchi et al., JASN 2007*

*Geaorge et a al, Blood, 2000*

*Grisaru S. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014*

*Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. Nephron Clin Pract. 2010;114:c219-235.*

*Kavanagh et al., JASN, 2005*

*Loirat et al.,2011, Journal of Rare Diseases*

*Loirat C et al. Pediatr Nephrol. 1988;2:279-285.*

*Loirat et al., 2011, Orphanet Journal of Rare Diseases*

*Loirat et al., 2015, Pediatr Nephrol*

*Merle NS, et al Front. Immunol 2015*

*Michon B, Transfusion 2007: 186 Bambini; 1.632 procedure (1096 SP) età media 9,3 anni (5m-18a) (<2 anni:17; 2- <6a:33; (6-18 a: 136); catetere centrale 77,6 %*

*Merle et al. Front. Immunol*

*Noris et al, Lancet 2003; Richards et al, PNAS 2003*

*Noris, M. et al. Nat. Rev. Nephrol. 8, 622–633 2012*

*Noris et al., CJASN, 2010*

*Noris et al., 2005, JASN*

## PDTA del paziente affetto da TMA

---

*Noris M et al. Clin Exp Immunol. 2007;151:199-209.*

*Rizzoni G et al. J Pediatr . 1988;112:284-290.*

*Saland JM. et al. J Am Soc Nephrol 2009;201:940-49.*

*Skerka et al., 2013, Molecular Immunology*

*Sonata J. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury,*

*Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment, Joseph Rosenthal*

# PDTA del paziente affetto da TMA

---


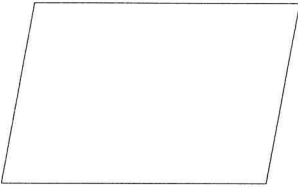






## Allegati

**Allegato A** – Locandina incontri multidisciplinari costruzione PDTA

**Allegato B** – Simbologia e significato dei diagrammi di flusso (flow-chart)

**Allegato C** – Diagnosi di SEU rispetto ad altre malattie

**Allegato B** – Simbologia e significato dei diagrammi di flusso (flow-chart)

<p>La freccia indica il senso verso cui procede il lavoro</p>	
<p>Il parallelogramma può rappresentare: - L' input del processo</p>	
<p>La pergamena rappresenta un documento o una tabella allegata</p>	
<p>Il rombo si utilizza quando c'è una decisione da assumere o una scelta da fare</p>	
<p>L'ellisse indica l'attività o l'insieme di attività</p>	
<p>Il cerchio pieno indica la chiusura di un processo</p>	
<p>Il cerchio vuoto indica la possibilità di avere più output da una decisione</p>	
<p>L'esagono rappresenta la scansione temporale dei processi</p>	



## Allegato C - Diagnosi di SEU rispetto ad altre malattie

