

“Convegno Microangiopatie Trombotiche UCSC 2016”  
Roma, 19 Febbraio 2016

# FOCUS SU STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nuove strategie terapeutiche nella  
porpora trombotica trombocitopenica



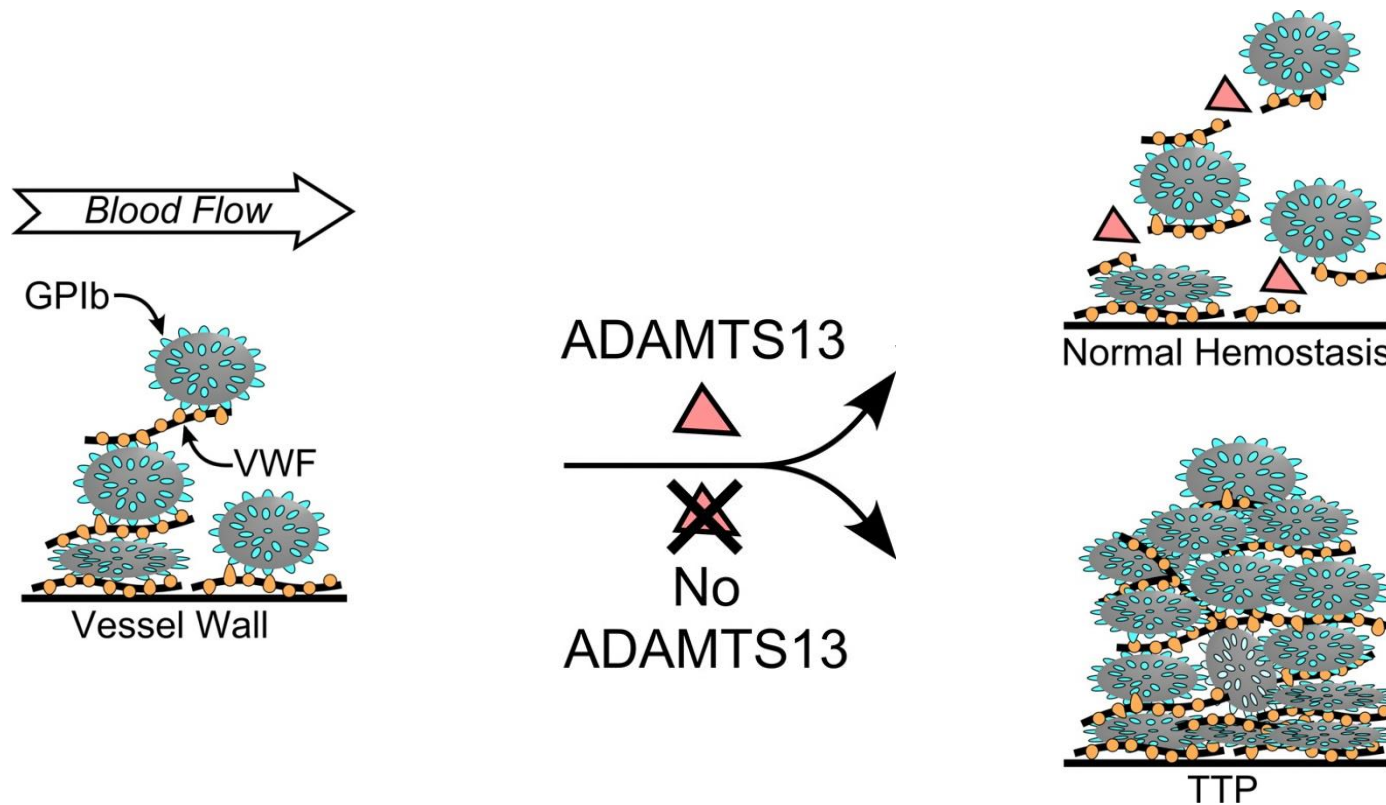
FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione  
Lombardia

Barbara Ferrari, MD  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,  
Milano

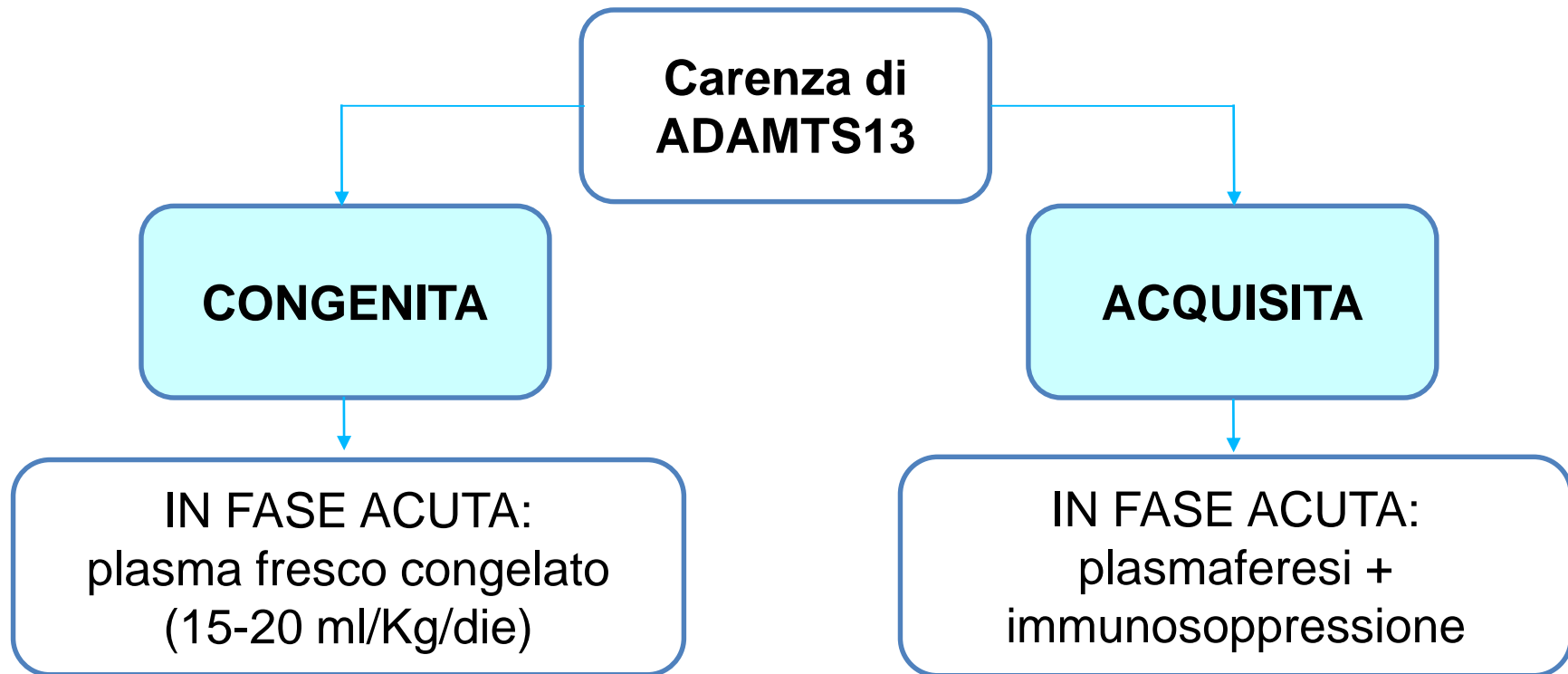
# PTT: meccanismo patogenetico

Squilibrio tra quantità di VWF – attività di ADAMTS13 – grado di *shear stress*



# PTT acuta: standard-of-care

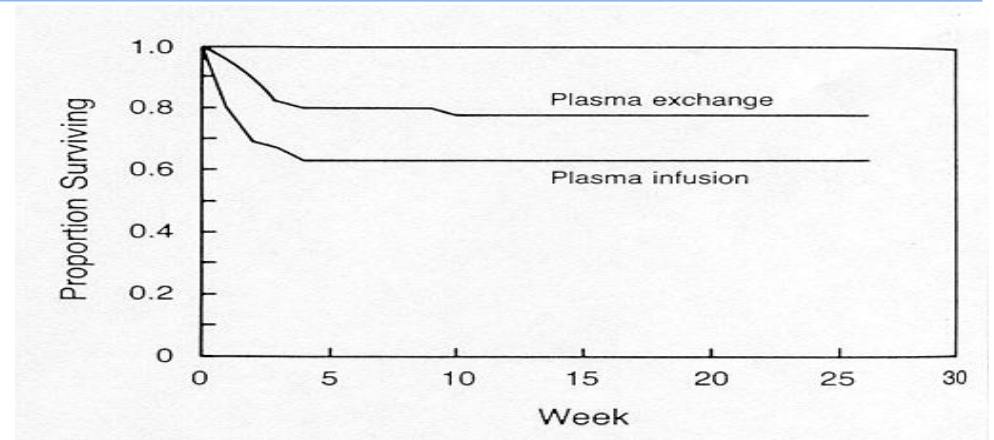
---



# PTT acuta: plasmaferesi

Cardine della terapia in fase acuta:

- mortalità ridotta da > 90% a 10–20%
- superiorità rispetto a FFP



Rock et al, NEJM 1991

## Quando iniziare la PEX?

Prima possibile (<24 h) nel sospetto di PTT (in caso di ritardo, iniziare con infusione di FFP)

## Qual è il regime raccomandato?

Almeno 1 volume di plasma scambiato al giorno (1.5 PV nei giorni 1-3)

Criosurnatante *versus* FFP? pari efficacia (Rock et al, 1996; Brunskill et al, 2007)

Standard FFP *versus* plasma inattivato con Solvente/Detergente? pari efficacia (Toussaint-Hacquard et al, 2015), minori rischi infettivi/reazioni immuni (O'Shaughnessy, 2006; Scully et al, 2007)

## Quando sospendere la PEX?

PLT > 150000/mmc per  $\geq 2$  giorni consecutivi, normalizzazione/miglioramento di LDH e quadro clinico

## Come sospendere la PEX?

La sospensione graduale (in 1-2 settimane) sembra ridurre le recrudescenze, secondo alcuni autori

# PTT acquisita: corticosteroidi

Utilizzo basato su esperienza clinica / case series

Vesely et al Blood 2003, Perotti et al Haematologica 1996, Coppo et al BJH 2006, Cataland et al BJH 2007

## Quando iniziare gli steroidi?

In associazione alla PEX

## Quale dose d'attacco?

Prednisone (1 mg/kg/die) *versus* Metilprednisolone ev (1 g/die x 3 giorni)

Table 2 High-dose versus standard-dose methylprednisolone treatment in patients with idiopathic TTP; comparison of treatment outcomes

	Standard-dose methylprednisolone (n=30) Number of patients (%)	High-dose methylpred nisolone (n=30)	Difference (95% CI)	P value
Failure to achieve good response at day 9 <sup>a</sup>	13 (43.4)	7 (23.4)	-20 (-43 to +3)	0.17
Failure to achieve complete remission at day 23 <sup>b</sup>	16 (53.4)	7 (23.4)	-30 (-53 to -6)	0.03
Death	4 (13.3)	1 (3.3)	-10 (-23 to +3)	0.35

<sup>a</sup> Platelet count more than  $100 \times 10^9$  /L for two consecutive days without deterioration in the neurological status

<sup>b</sup> Increase of platelets to more than  $150 \times 10^9$  /L, normalisation of LDH value and improvement in neurological status

Balduini et al, Ann Hematol 2010

## Quando sospendere gli steroidi?

Decalage in 4-8 settimane dalla remissione

# PTT acquisita: terapie di supporto

---

## **Antiaggreganti piastrinici?**

Efficacia clinica non provata MA buona tollerabilità

Bobbio-Pallavicini et al, 1997

Considerare bassa dose ASA (75 mg/die) quando PLT >50.000/mmc

## **Trasfusione E.C.?**

Indicata se Hb < 7g/dl (target Hb maggiore se danno miocardico)

## **Supplementazione di folati?**

Indicata

## **Profilassi TEV?**

LMWH indicata quando PLT >50.000/mmc

Yarranton et al, 2003

## **Trasfusione PLT?**

*“...do not appear harmful in regard to thrombotic complications”*

Otrock et al, Vox Sang 2015

*“...should be limited to active bleeding or when invasive procedures are mandatory”*

Benhamou et al, Am J Hematol 2015

→ Controindicata, eccetto se emorragia maggiore

Scully et al, 2012 (UK guidelines)

# PTT acuta “refrattaria”: standard-of-care

---

Definizione: risposta lenta o incompleta a PEX+steroidi (in genere, dopo 7 giorni), in termini di piastrinopenia persistente e/o peggioramento clinico

## Quale strategia terapeutica?

Intensificazione delle PEX (aumento volumi scambiati o 2 sessioni/die) + aumento steroidi

Shumak et al, 1995; Bobbio-Pallavicini et al, 1997; Bandarenko & Brecher, 1998; Kahwash & Lockwood, 2004; Nguyen et al, 2008

Aggiunta di RTX

Scully et al, 2007

Opzioni “rescue”: altri immunosoppressori (CSA, vincristina, ciclofosfamida, micofenolato mofetile) / splenectomia d'emergenza

## ATTENZIONE:

- escludere cause alternative di piastrinopenia / peggioramento clinico
- indagare cause secondarie di PTT (es. HIV, neoplasia occulta, etc.)
- riconsiderare la diagnosi di PTT e indagare eziologia alternativa della TMA

# PTT acquisita: rituximab

Ab monoclonale chimerico umano-murino tipo IgG1 anti-CD20

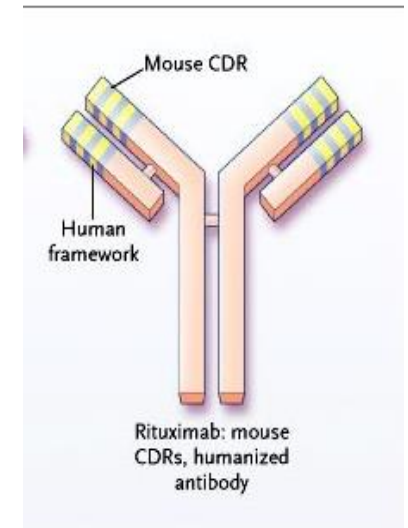
Efficace e sicuro in fase acuta

**blood**

2011 118: 1746-1753  
Prepublished online June 2, 2011;  
doi:10.1182/blood-2011-03-341131

**A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura**

Marie Scully, Vickie McDonald, Jamie Cavenagh, Beverley J. Hunt, Ian Longair, Hannah Cohen and Samuel J. Machin



## Quando iniziare RTX?

- Forme “refrattarie” (resistenti a PEX + steroide / rapidamente ingravescenti)
- Esacerbazione (ripresa malattia < 30 gg da normalizzazione PLT)
- Forme croniche recidivanti

Fakhouri et al, 2005; Scully et al, 2007; Scully et al, 2011

## Quale regime di somministrazione?

Dose: 375 mg/mq/settimana x 4 settimane

Somministrare dopo PEX e attendere > 4 h per la successiva

Hull et al, 2006; Scully et al, 2007

Eventuale intensificazione del regime (ogni 3-4 giorni) in corso di PEX

McDonald et al, 2010



# PTT acquisita: splenectomia

---

~ 40% mortalità in fase acuta (splenectomia open)

Rutkow, 1978

Da case series su 33 pazienti splenectomizzati per PTT acuta refrattaria/recidivante, sopravvivenza libera da recidive pari al 70% a 10 anni

Bohm et al, 2005; Kappers-Klunne et al, 2005

## **Raccomandazioni attuali sulla splenectomia:**

eventualmente da considerare in fase di remissione (livello di evidenza 2c)

Scully et al, BJH 2012 (UK guidelines)

# Dalla **FASE ACUTA**

Forme **“refrattarie”**

Rischio **esacerbazione**

Danno d'organo

**Ancora 10% di mortalità**

Alla **REMISSIONE**

# PTT acuta: nuove opzioni terapeutiche

---

**SCOPO: ridurre morbilità e mortalità in fase acuta**

- ADAMTS13 ricombinante
- Inibitori dell'interazione VWF-piastrine (agenti anti VWF-GpIb)
  - Inibitori del complemento
    - N-acetilcisteina

# ADAMTS13 ricombinante

---

Efficace nel prevenire e trattare la PTT indotta in modelli animali (topi ADAMTS13 knockout)

Schiviz et al, Blood 2012

Efficace nel saturare gli Ab neutralizzanti e nel ripristinare l'attività di ADAMTS13 **nel plasma** di pazienti affetti da PTT acquisita e in modelli animali (ratti ADAMTS13 knockout)

Plaimauer B et al, JTH 2011; Tersteeg et al, ATVB 2015; Tersteeg et al, ISTH Toronto 2015

Varianti di ADAMTS13 ricombinate (più resistenti all'inibizione da parte di Ab anti-ADAMTS13) generati mediante mutagenesi

Alcune varianti con attività specifica da 4 a 12 volte maggiore → elevato potenziale per trattamenti con dosi minori

Jian C et al, Blood 2012

# Inibitori dell'interazione VWF-piastrine (GPIb)

---

Azione sul dominio A1 di VWF con blocco dell'interazione con recettore piastrinico GPIb

## Aptameri

ARC 1779 (Archemix - Baxter)

→ Trial di Fase II terminato per lento reclutamento (n=9)

Knobl et al, Transfusion 2009; Mayr et al, Transfusion 2010; Cataland et al, AJH 2012

ARC15105

→ 2° generazione (somministrazione s.c.), studi in vitro

Siller-Matula et al, ATVB 2012

## Nanoanticorpi

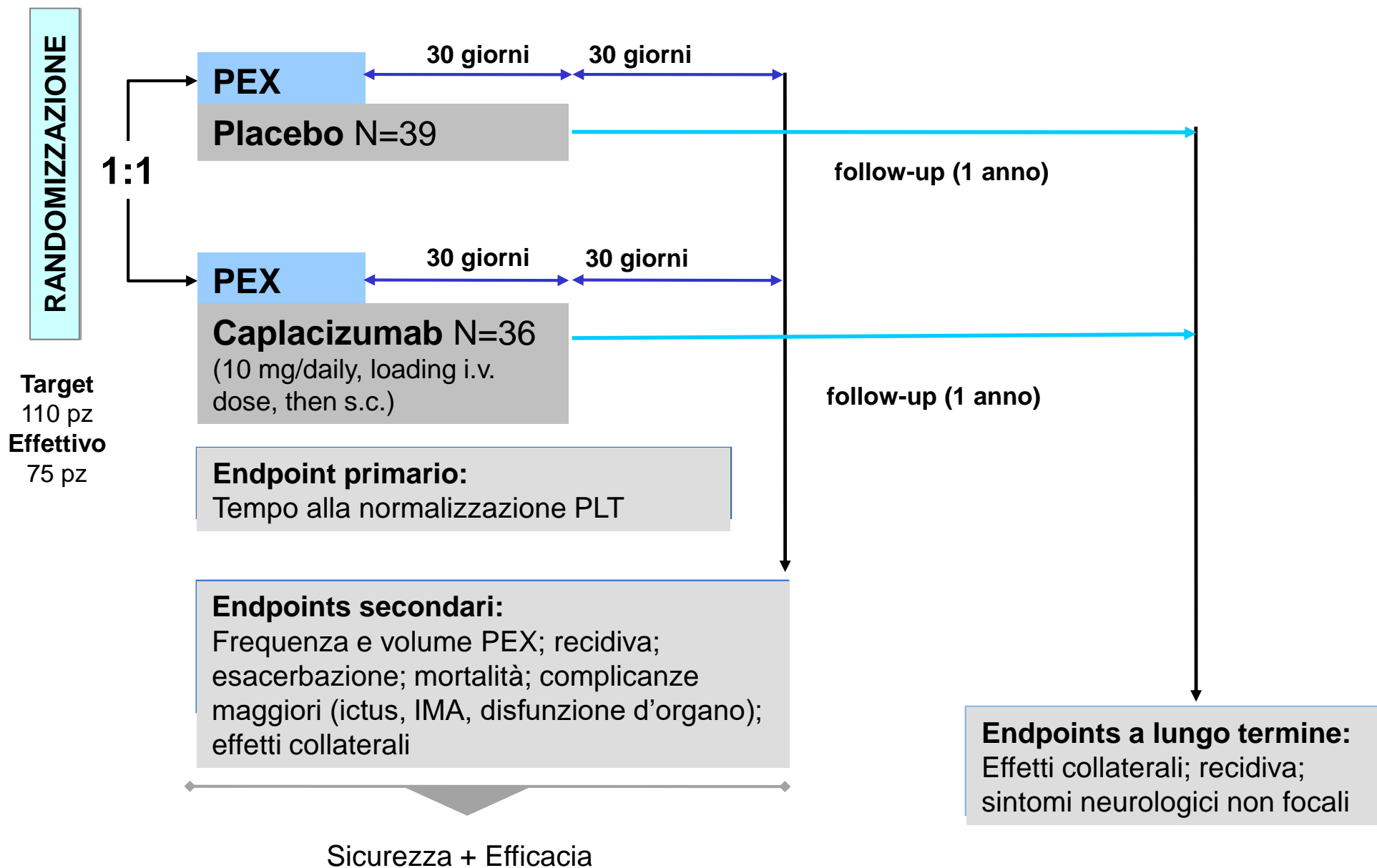
ALX 0681 (Caplacizumab, Ablynx)

→ TITAN Trial (Fase II) terminato nel 2014

Peyvandi et al, NEJM 2016

# Caplacizumab: TITAN trial (fase II)

**Disegno dello studio** (singolo cieco, randomizzato, controllato verso placebo):



# Caplacizumab: TITAN trial (fase II)

Endpoint primario – tempo alla normalizzazione PLT

	Caplacizumab	Placebo
Median days (95% CI), NO prior PE	3.0 (2.7, 3.9) N = 34	4.9 (3.2, 6.6) N = 35
Median days (95% CI), one prior PE	2.4 (1.9, 3.0) N = 2	4.3 (2.9, 5.7) N = 4
	N = 36	N = 39
Overall hazard rate ratio (95% CI) caplacizumab	2.2 (1.3, 3.8)	

→ 2 volte più rapida  
con caplacizumab  
*versus* placebo  
(riduzione giorni di PEX)

→→→ **HERCULES trial (fase III)**

Endpoints

	N = 36	N = 39
Remissione completa	81% (29)	46% (18)
Esacerbazione	8% (3)	28% (11)
Recidiva precoce (< 1 mese)	20% (7)	0%
Morti (n)	0	2

→ > % remissione completa  
< % esacerbazioni  
MA > % recidive (precoci)  
con caplacizumab  
*versus* placebo

**Safety?** Tendenza emorragica (80% casi: lieve)

# Caplacizumab: HERCULES trial (fase III)

---

**Double-blind, placebo-controlled, randomized study**

## **Principali novità rispetto a TITAN trial:**

- randomizzazione 1:1 stratificata in base a gravità sintomi neurologici (GCS)
- prima PEX somministrata prima dell'inclusione nello studio
- possibilità di estensione del trattamento con caplacizumab/placebo oltre i 30 giorni dalla fine delle PEX (per massimo ulteriori 4 settimane), se livelli di ADAMTS13 < 10% in remissione
- in caso di esacerbazione / recidiva nel periodo di estensione del trattamento con caplacizumab/placebo, avvio di caplacizumab + standard of care (indipendentemente da randomizzazione precedente)
- follow-up di 4 settimane (senza possibilità di avvio di caplacizumab in caso di recidiva)



# Inibitori del complemento

---

Eculizumab, Ab monoclonale anti-C5 approvato per EPN e SEUa

## Razionale dell'uso di eculizumab nella PTT acquisita?

- Crescenti evidenze di attivazione del complemento nella PTT
- Case report di PTT idiopatica grave refrattaria (a PEX + steroide + vincristina + RTX) trattata con successo con eculizumab

Chapin et al, BJH 2012

[successiva evidenza di polimorfismo *CFH*, di dubbio significato clinico]

Tsai et al, BJH 2013

- Case report di PTT congenita trattato con successo con eculizumab

Pecoraro et al, AJKD 2015

**Attualmente l'uso di eculizumab nella PTT è off-label**

# N-acetilcisteina

## Razionale dell'uso di N-acetilcisteina (NAC) per PTT?

- Efficace nel ridurre i multimeri ULVWF *in vitro* e in modelli animali (topo ADAMTS13 knockout)

Chen et al, J Clin Invest 2011

- Case report di PTT acquisita refrattaria (a PEX+steroidi+RTX) trattato con NAC ad alta dose (150 mg/kg/die ev, x 10 giorni)

Li et al, Transfusion 2014

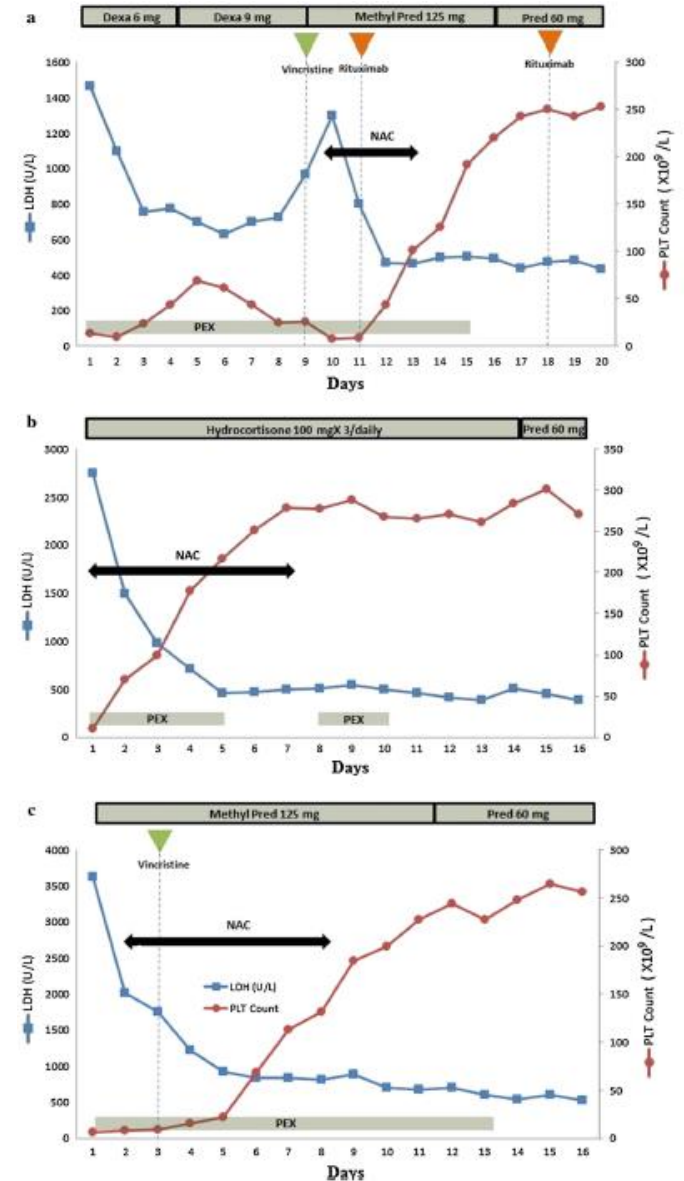
- Case series su 3 pazienti con PTT acquisita refrattaria o ad esordio grave, trattati con NAC

Rottenstreich et al, J Thromb thrombolysis 2015

- Case report di PTT acquisita refrattaria (a PEX+steroidi+RTX+ciclofosfamide+vincristina+AZA) trattato con NAC ad alta dose

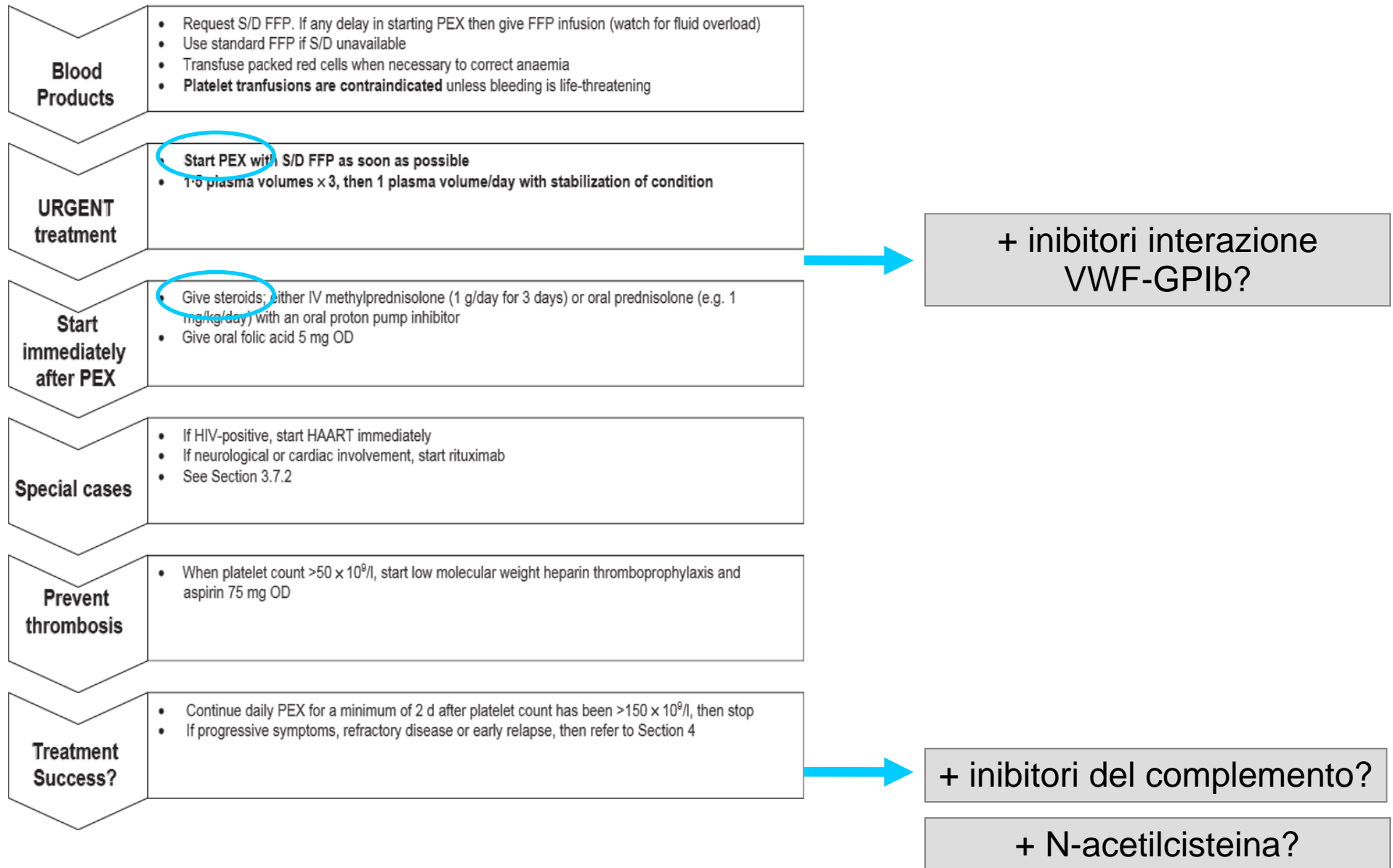
Cabanillas et al, Am J Ther 2015

- Trial clinico in corso su NAC in aggiunta alla PEX (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01808521>)



da Rottenstreich et al, J Thromb thrombolysis 2015

# PTT acuta: standard-of-care → nuove opzioni



Dalla FASE ACUTA



**Alla REMISSIONE**

# PTT: rischio di recidiva

## Quale rischio?

30-35% di rischio di recidiva (< 10 anni)

Shumak et al, 1995

## Quando?

Variabile (1 mese-molti anni dopo, con 40% dei casi <1 anno)

## Quali pazienti?

Imprevedibile

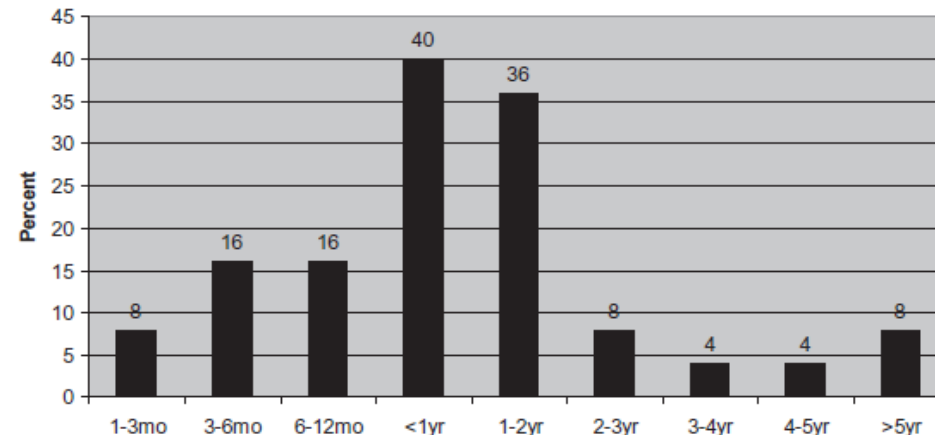


Fig. 2. Time to relapse in patients who achieved remission on their initial presentation of TTP.

Zhan H, Transfusion 2010

## Quali i fattori di rischio di recidiva?

Bassi livelli di ADAMTS13 (<10%) in remissione (Ab anti-ADAMTS13?)

Infezioni intercorrenti

Chirurgia

Alcuni farmaci (estrogeni, tienopiridine, chinino, etc.)

Gravidanza



**WAIT AND SEE *versus* TERAPIA PREVENTIVA**

# PTT acquisita e livelli di ADAMTS13 in remissione

Rischio di recidiva (a 1 anno) 3 volte maggiore se ADAMTS13 <10% o Ab antiADAMTS13 presenti in remissione

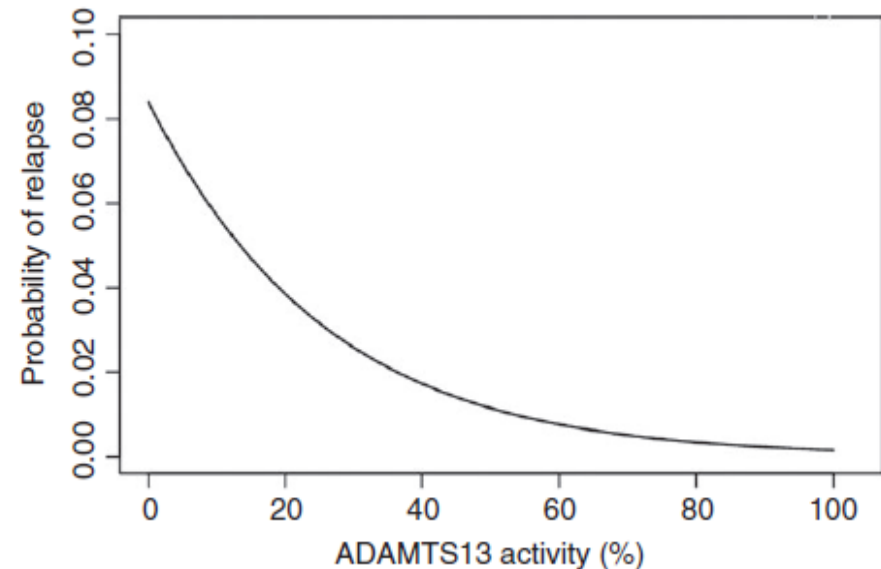
Peyvandi et al, 2008

Rischio di recidiva pari a 38.5% se ADAMTS13 <5% in remissione *versus* 5% se ADAMTS13 >15%

Ferrari et al, 2007

Rischio di recidiva (a 3 mesi) inversamente proporzionale ai livelli di ADAMTS13

Jin et al, 2008; Yang et al, ISTH 2015



→ NECESSITA' DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE, CON **MONITORAGGIO DI ADAMTS13**

Cosa fare se ADAMTS13 diminuisce <10% in remissione?

# PTT acquisita: quale terapia in remissione?

Pazienti trattati in fase acuta con RTX mostrano recidive minori e più tardive (10% vs 57% in controlli storici, a 27 mesi)

Scully et al, Blood 2011

Pazienti con PTT recidivante e ADAMTS13 <5% in remissione, quando trattati con RTX in elezione, ottengono normalizzazione dei livelli di ADAMTS13

Scully et al, BJH 2007; Bresin et al, 2009

Trattamento preventivo con RTX (anche ripetuto) in pazienti con PTT e ADAMTS13 <10% sembra aumentare la sopravvivenza libera da recidive

Hie et al, Blood 2014

Cosa fare se ADAMTS13 diminuisce <10% in remissione?

Prima scelta: rituximab

Seconda scelta: altri immunosoppressori (ciclosporina A, azatioprina?)

Terza scelta: splenectomia



**TUTTAVIA** follow-up maggiore nei pazienti non trattati con RTX (>n° recidive), utilizzo di multiple linee di terapia preventiva, effetto imprevedibile del RTX sui livelli di ADAMTS13

Lim et al, Blood 2015

# Conclusioni

---

La PTT rimane tuttora una patologia largamente imprevedibile e gravata da alto tasso di morbilità e mortalità

## **Problemi aperti:**

→ Quali pazienti necessitano di un trattamento aggressivo in fase acuta?

→ Qual è la terapia ottimale in fase di remissione e a quali pazienti va riservata?

→ Quale terapia per i pazienti con forma cronica recidivante?



# Ringraziamenti

---

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi e Fondazione Luigi Villa:

Flora Peyvandi

Andrea Artoni

Antonino Cannavò

Maria Teresa Bajetta

Andrea Cairo

Gloria Casoli

Ilaria Mancini

Silvia Pontiggia

Carla Valsecchi

Tutti i medici che collaborano con noi (Italian Group of TTP Investigators)