

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

FOCUS SU STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nuove strategie terapeutiche nella
porpora trombotica trombocitopenica



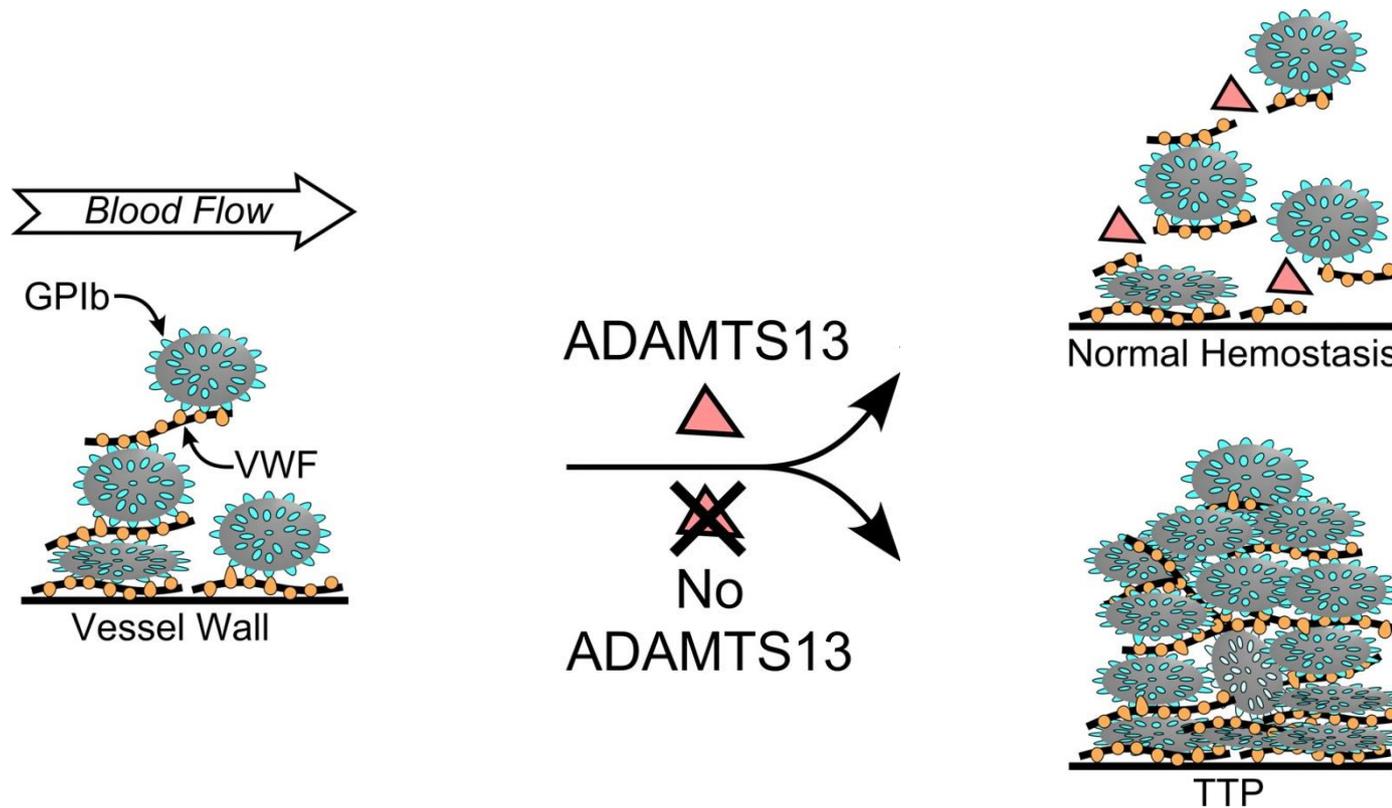
FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

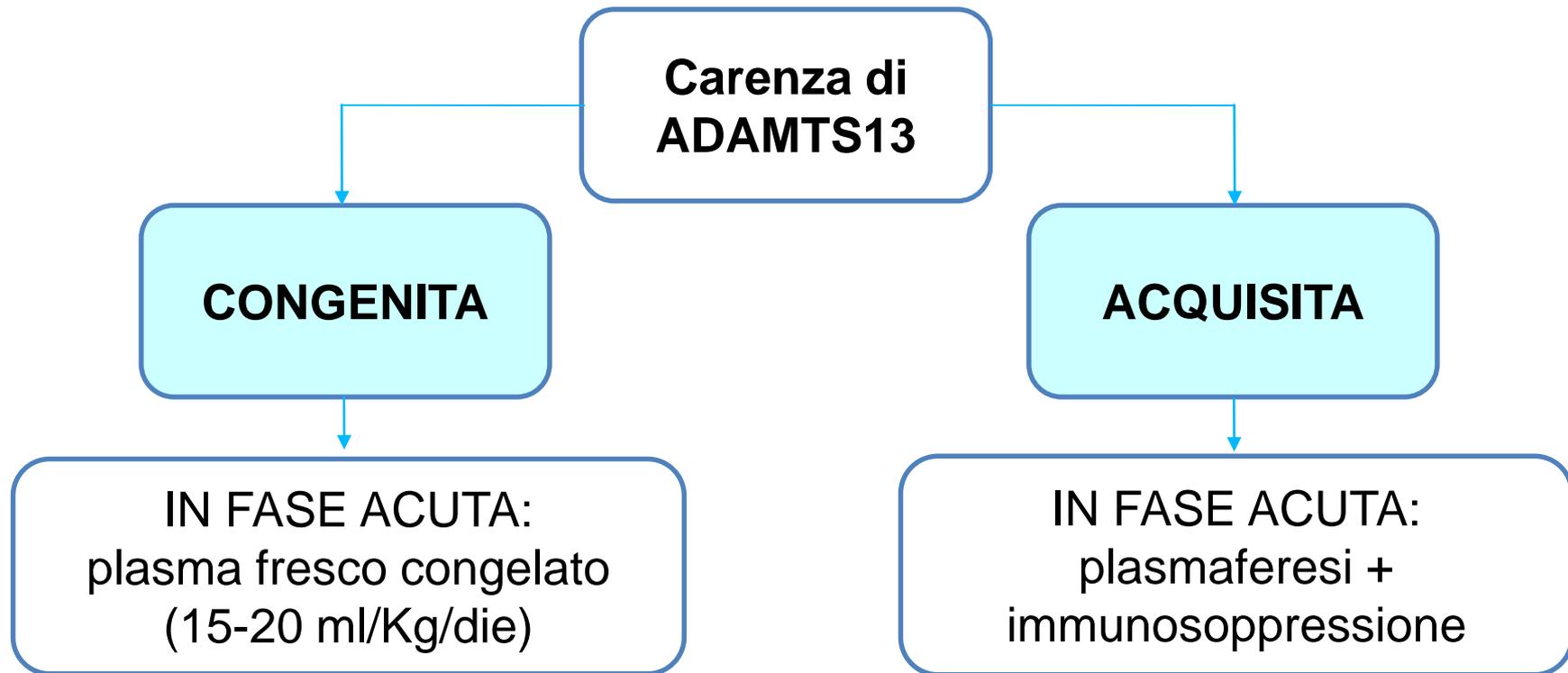
Barbara Ferrari, MD
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
Milano

PTT: meccanismo patogenetico

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



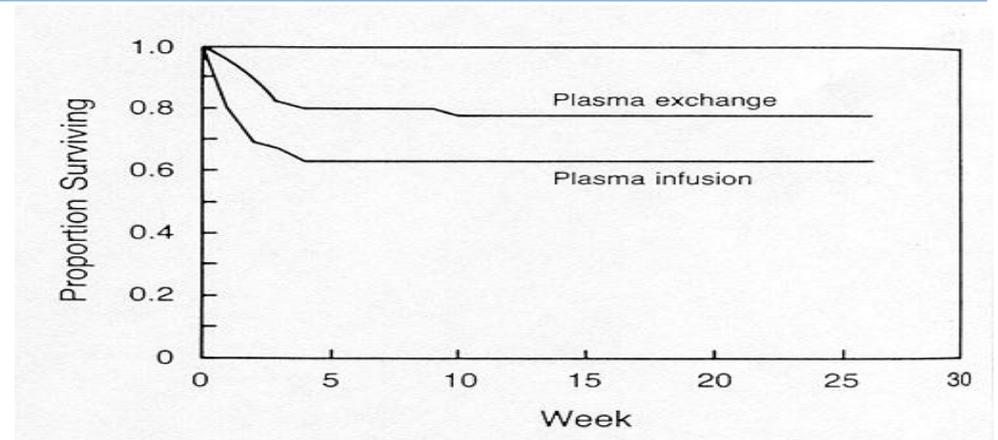
PTT acuta: standard-of-care



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 ≥ 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 ^a	13 (43.4)	7 (23.4)	-20 (-43 to +3)	0.17
Failure to achieve complete remission at day 23 ^b	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

^a Platelet count more than 100×10^9 /L for two consecutive days without deterioration in the neurological status

^b Increase of platelets to more than 150×10^9 /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

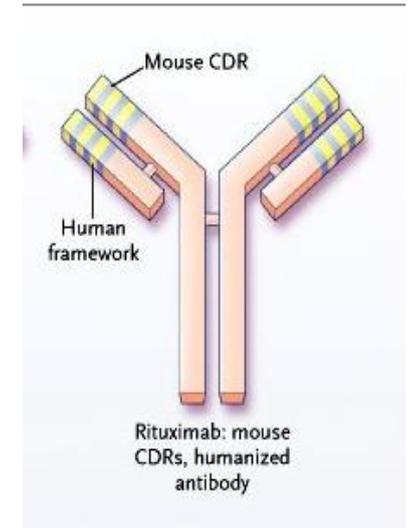
Efficace e sicuro in fase acuta

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

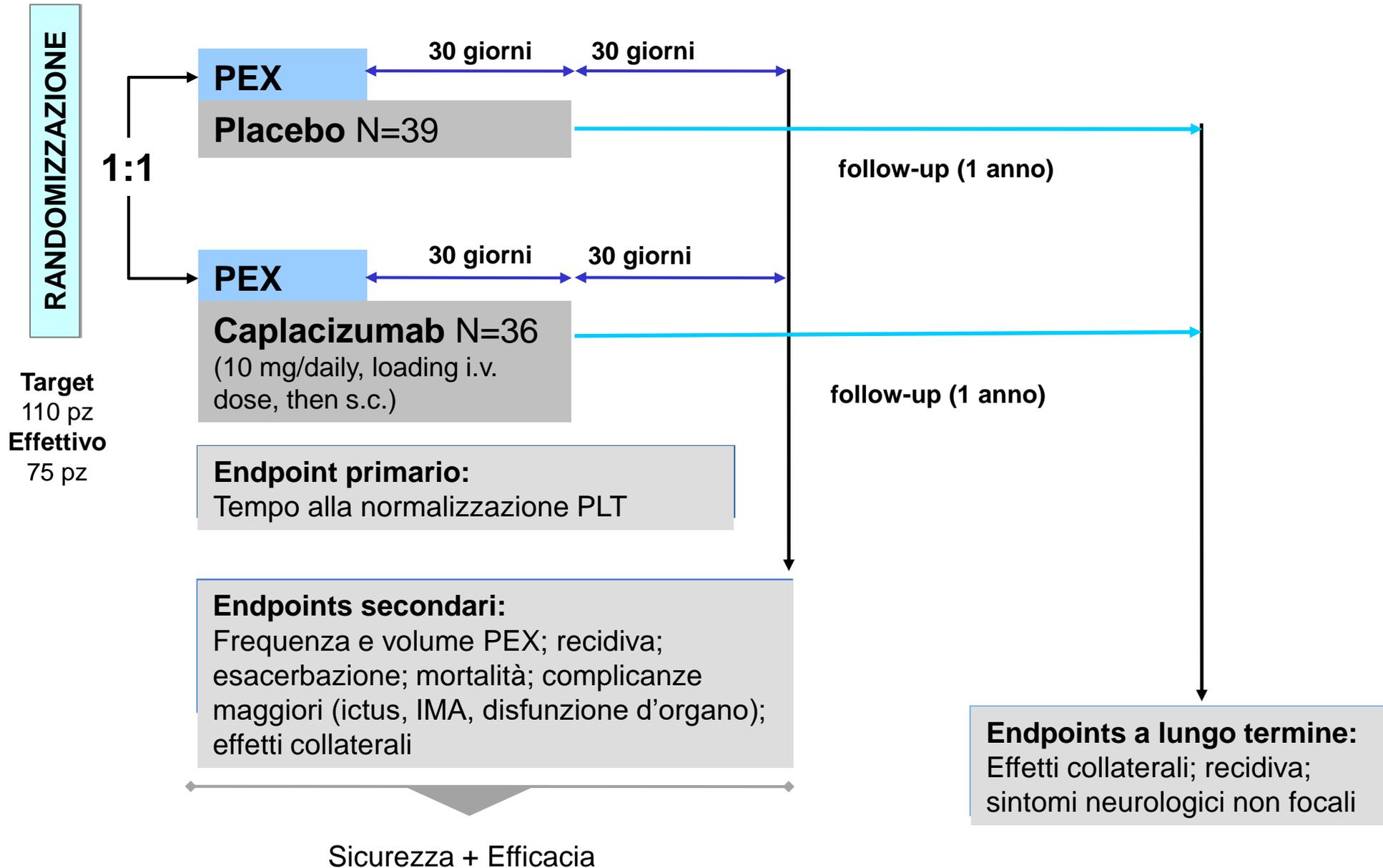
ALX 0681 (Caplacizumab, Ablynx)

→ 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

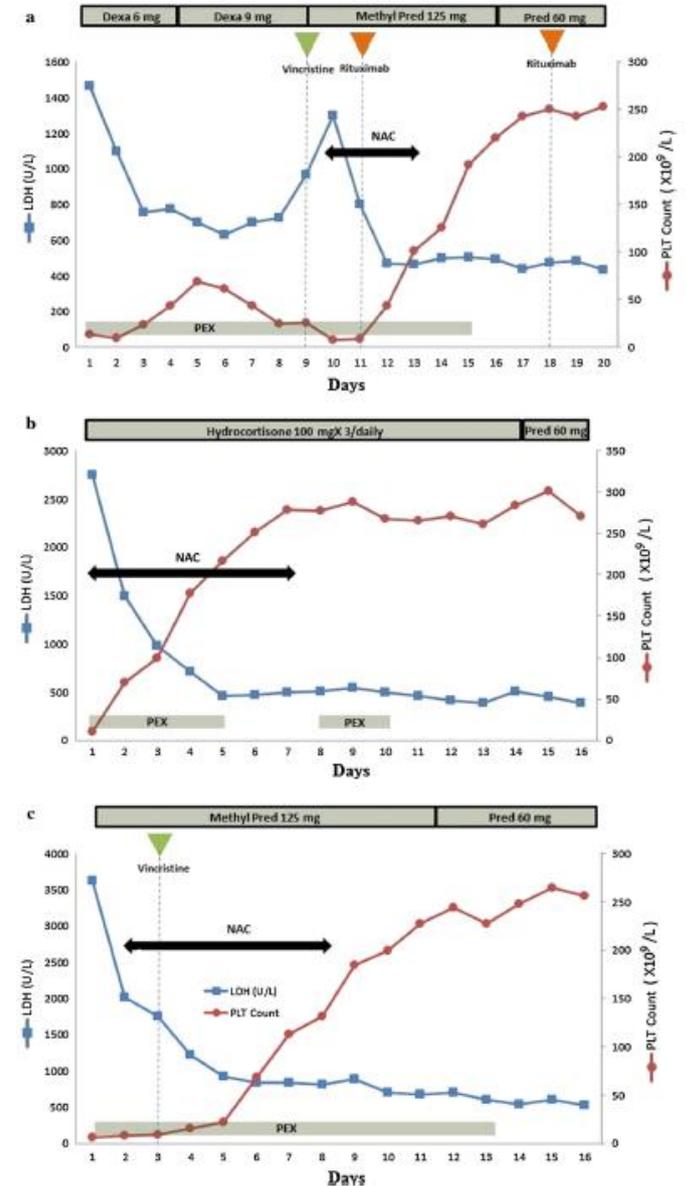
- Case series su 3 pazienti con PTT acquisita refrattaria o ad esordio grave, trattati con NAC

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

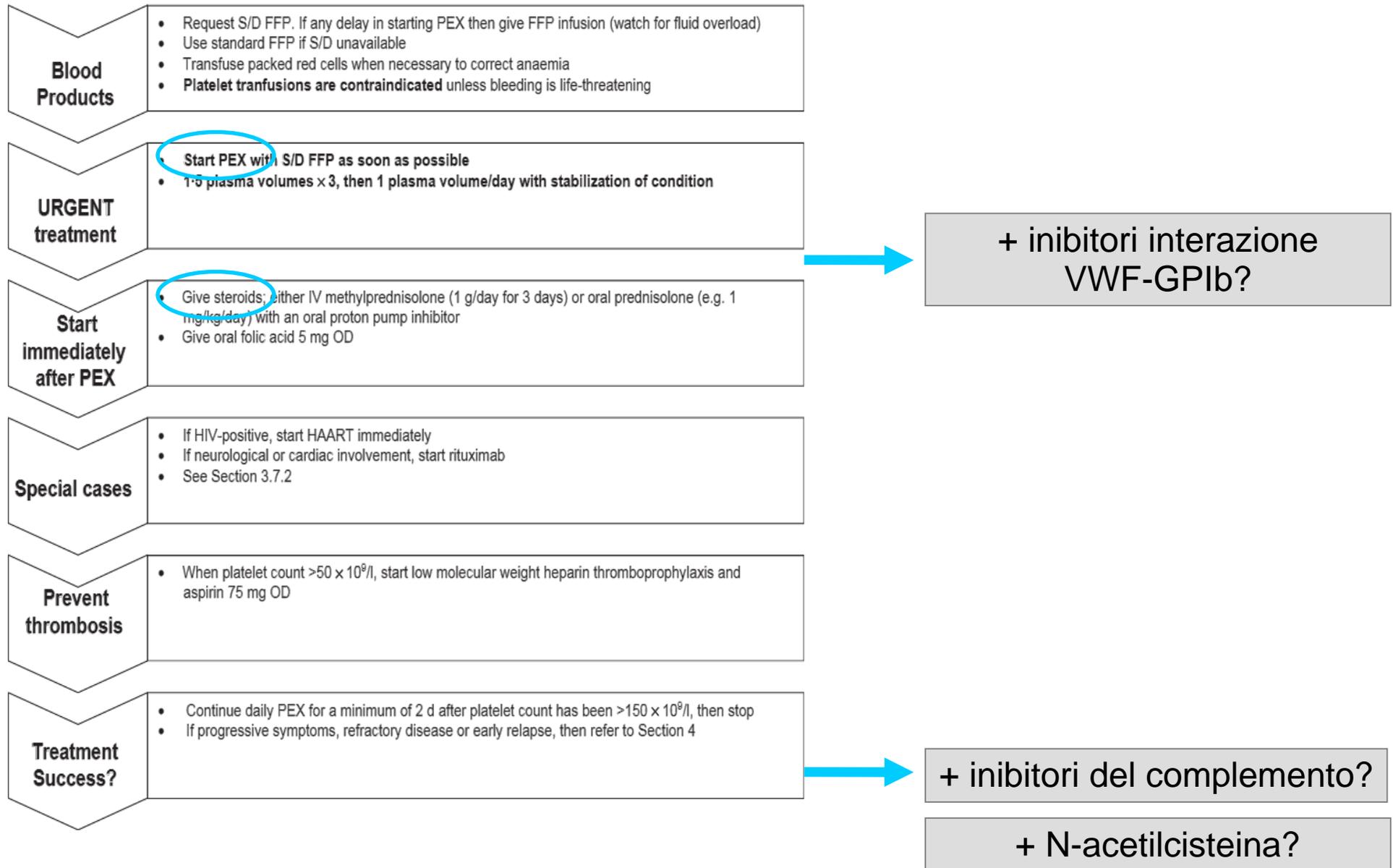
Cabanillas et al, Am J Ther 2015

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

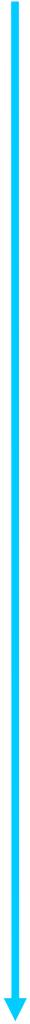


da Rottenstreich et al, J Thromb thrombolysis 2015

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

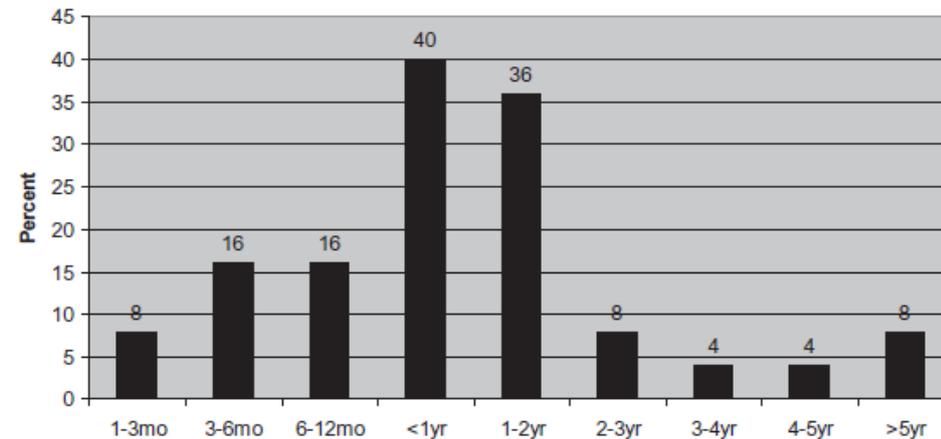


Fig. 2. Time to relapse in patients who achieved remission on their initial presentation of TTP.

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

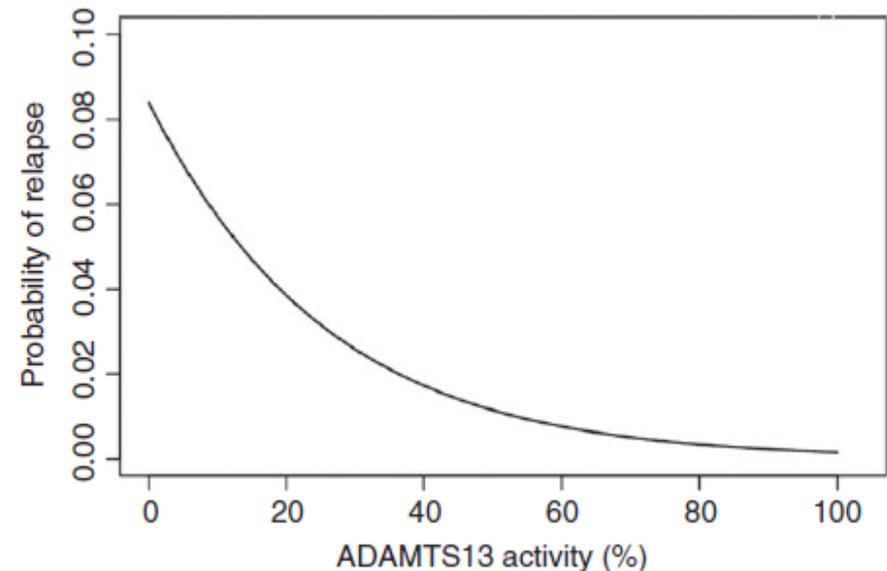
Peyvandi et al, 2008

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)