

Dr. Manconi Lorenzo

ASL2, Ospedale San Paolo
S.C. Medicina Interna 1 ed Ematologia
Savona

«Porpora trombotica trombocitopenica:
ruolo dei nuovi farmaci e collaborazione
con il centro trasfusionale»



Conflitti di interesse:

- Nessun conflitto di interessi da dichiarare.



Iniziamo con un salto nel tempo e nello spazio...

- 1924, New York, Mount Sinai Hospital.
- F, 16 aa
- Sintomatologia:
 - Febbre
 - Anemia
 - Petecchie
 - Microematuria
 - Emiparesi
- Riscontro autoptico: trombi microvascolari disseminati
- Diagnosi descrittiva: «*Anemia pleiomorfica febbrile con trombosi ialina arteriolo-capillare*»



Dr. Eli Moschowitz

90% mortalità

90% cura



Definizione e presentazione clinica

Microangiopatia trombotica (TMA)

Causa: deficit nella attività della metalloproteasi ADAMTS13

Pentade classica:

- Anemia emolitica microangiopatica;
- Piastrinopenia;
- Deficit neurologici;
- Insufficienza renale;
- Febbre.

Segni di danno d'organo avanzato

Severa sindrome emorragica e insufficienza multi-organo di variabile severità.

Se diagnosi precoce, oggi la pentade classica si manifesta solo in <10% dei casi



Eziologia e Classificazione

- La PTT è una patologia **rara**: incidenza globale sconosciuta, circa 2-6 casi per milione di abitanti.
- Può presentarsi come **congenita** o come **acquisita**.

PTT congenita

- **<5% dei casi**
- Mutazione del gene ADAMTS13 sul cr 9q34
- Insorgenza alla nascita o prima infanzia
- Autosomica recessiva (Sindrome di Upshaw-Shulman)

PTT acquisita/immune

- **>95% dei casi**
- Malattia autoimmune causata da auto-Ab anti-ADAMTS13
- 97% IgG anti-dominio enzimatico
- Insorgenza nella III-IV decade
- 2-3 volte più frequente nelle femmine
- Se non trattata prognosi infausta in >90%
- Con trattamento appropriato mortalità 10-20%
- **Stimolo?**

1. Joly BS, et al. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846. 2. Scully M, et al. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-322. 3. Joly BS, et al. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(6):383-395. 4. Miller DP, et al. *Epidemiol*. 2004;15: 208–215. 5. Page EE, et al. *Blood Adv*. 2017; 1(10): 590–600. 6. Scully M, et al. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819-826. 7. Coppo P, et al. *Res PractThrombHaemost*. 2019;3(1):26-37. 8. Miesbach W, et al. *OrphanetJournal of Rare Diseases*. 2019;14:260. 9. Kremer Hovinga JA, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.

aTTP: Fisiopatologia



ADAMTS13: metalloproteasi e disintegrina, mantiene clivati i polimeri di fattore di Von Willebrand (vWF) secreti dall'endotelio ed adesi alla P-selectina come «catene» nel torrente ematico



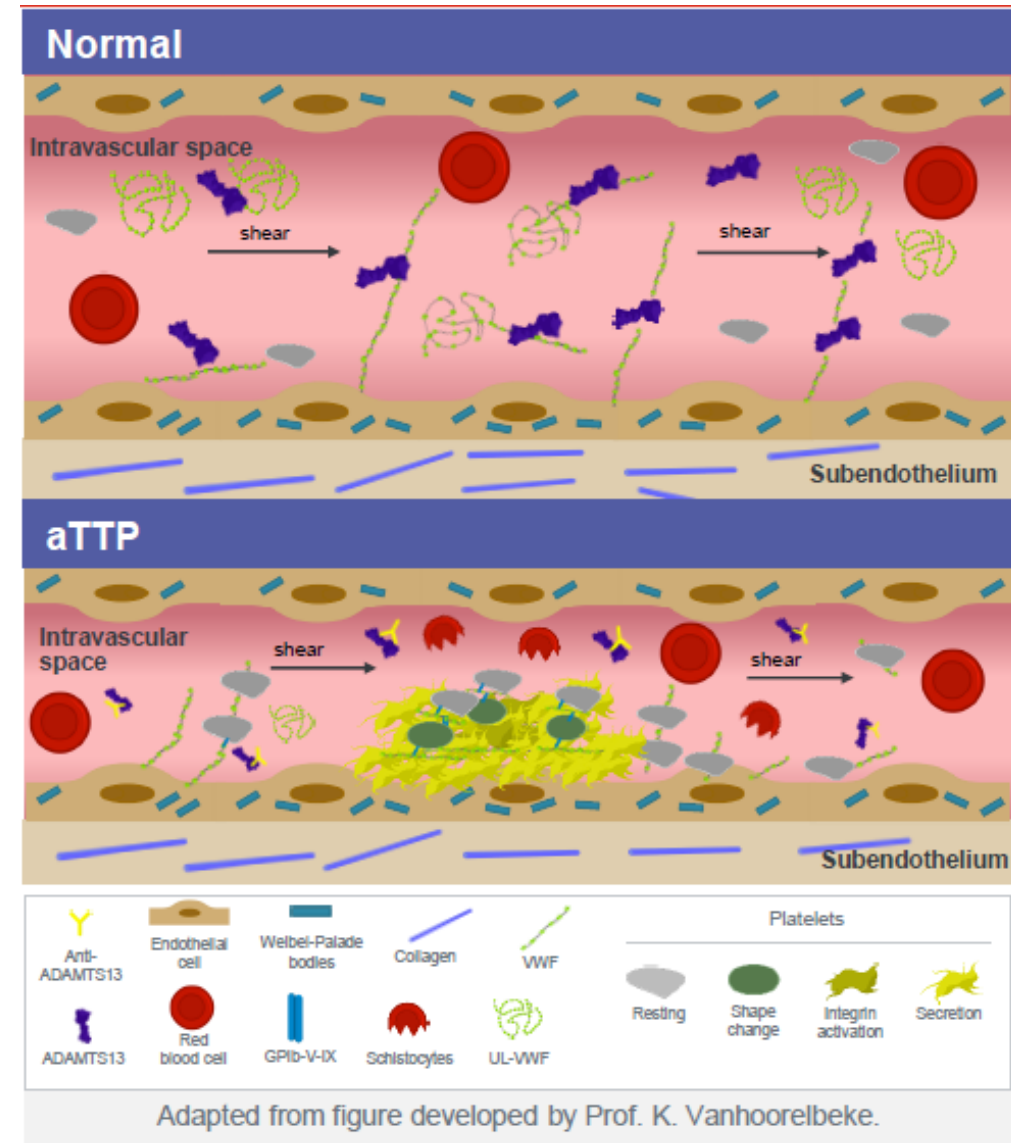
Evita che si formino polimeri eccessivamente grandi di vWF (UL-VWF)

Formazione di polimeri UL-VWF nel torrente ematico

Iperadesività delle piastrine ai multimeri di UL-VWF

Formazione di microtrombi nel circolo ematico

- Consumo di piastrine «catturate» nei microtrombi
- Anemia emolitica per distruzione meccanica nel microcircolo
- Danno tissutale ischemico



Work-up diagnostico



Esame	Commento
Emocromo	PLT<50,000/mmc, HB <10,5 g/dL
Creatinina	Aumentata
Enzimi epatici	Possibile rialzo
Striscio di sangue a fresco	Schistociti >1%
Coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno)	Tipicamente normale o poco alterata
Dosaggio bilirubina totale/indiretta	Tipicamente normale o poco alterata
LDH	Aumentato
Aptoglobina	Ridotta
Test di Coombs diretto/indiretto	Negativo
Troponina Tnl	Possibile rialzo (ischemia)
ECG	Possibili alterazioni ischemiche
TC/RM cerebrale	Se sospetto coinvolgimento SNC
Prelievo per sierologici HCV/HBV/HIV	Valutazione basale pre-terapia
Prelievo per attività ADAMTS13 e Ab inibenti	Deficit severo se ADAMTS13 <10% (v.n. >20%)

Diagnosi



La diagnosi di aTTP è
CLINICA



Conferma della diagnosi:
attività di ADAMTS13 <10%
(e presenza di Ab inibenti)



ADAMTS13: esame lungo,
non sempre prontamente
disponibile in tutti i Centri
ospedalieri



Emergenza medica, serve
terapia URGENTE (entro 6
ore): non raccomandato
attendere ADAMTS13.

1. Coppo P, et al. *Res PractThrombHaemost.* 2019;3(1):26-37. 2. Kremer Hovinga JA, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17020. 3. Scully M, et al. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-335.





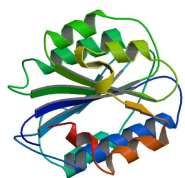
PLASMIC e French Score

PLASMIC score	
Platelet count	<30 G/L (+1)
Serum creatinine level	<2 mg/dL (+1)
Hemolysis Indirect bilirubin >2 mg/dL Or reticulocyte count >2.5% Or undetectable haptoglobin	+1
No active cancer in previous year	+1
No history of solid organ or SCT	+1
INR <1.5	+1
MCV <90 fL	+1
Prediction of severe ADAMTS13 deficiency (activity <10%) based on score ^a	0-4: 0%-4% 5: 5%-24% 6-7: 62%-82%

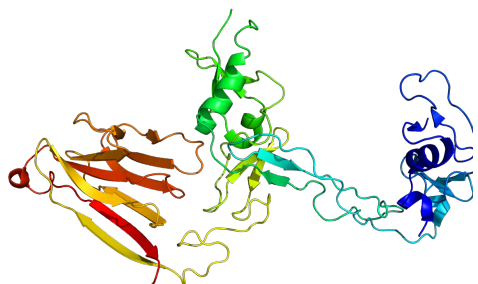
French score ^{b,c}	
Platelet count	<30 G/L (+1)
Serum creatinine level	<2.25 mg/dL (+1)
Prediction of severe ADAMTS13 deficiency (activity <10%) based on score ^a	0: 2% 1: 70% 2: 94%

Reproduced from Coppo P, Adam Cuker, and James George, *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(1):26-37 with copyright permission from Dr Coppo P (lead author).
 Each item is associated with one point (+1). ^aResults correspond to those of the derivation cohort and those of a validation by (French score) the bootstrap resampling technique (internal validation)^{3,4} or (PLASMIC score) different samples of patients from the same institution (internal validation) or from a different institution (external validation).^{3,4}
^bThe French score considered patients with a thrombotic microangiopathy syndrome (which includes hemolysis with schistocytes in the definition) and assumes that there is no history of or clinical evidence for associated cancer, transplantation, or disseminated intravascular coagulopathy; so these items are intrinsic to the score. ^cMCV was not incorporated in the French score.

N.B.: il dosaggio della attività di ADAMTS13 è comunque raccomandato, specialmente se PLASMIC ≥5 o French =2.



Dove, come,
quando e cosa
inviare?



Laboratorio Coagulazione del Policlinico San Martino di Genova



Reperibilità 24/24h, accettazione campioni 7/7 gg,
disponibilità esito in <72h.



2 provette in sodio citrato (da
coagulazione)

1 per dosaggio attività
metalloproteasi ADAMTS13;
1 per ricerca auto-anticorpi inibenti.



I campioni vanno inviati preferibilmente non congelati.



Direttore F.F. Dott. Nanni / Dott. Caneva / Dott.ssa Ferretti
Tel. 010.555-7051/-7058

Trattamento classico della fase acuta

Backbone della terapia della fase acuta è

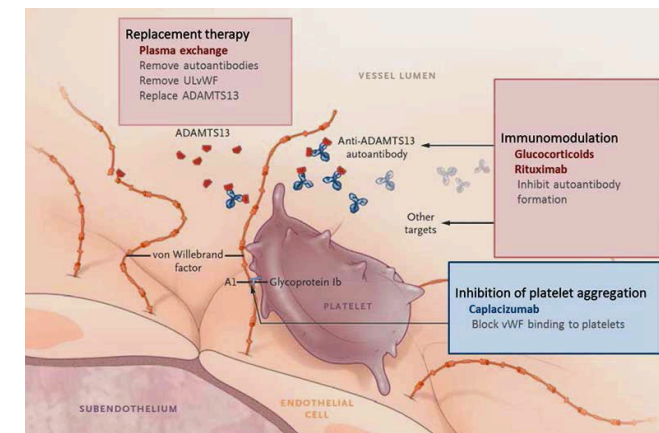
→ Plasma Exchange (PEX o TPE) + Terapia steroidea

Limiti:

- 30-50% rischio di relapse
- 10% refrattari a prognosi infausta

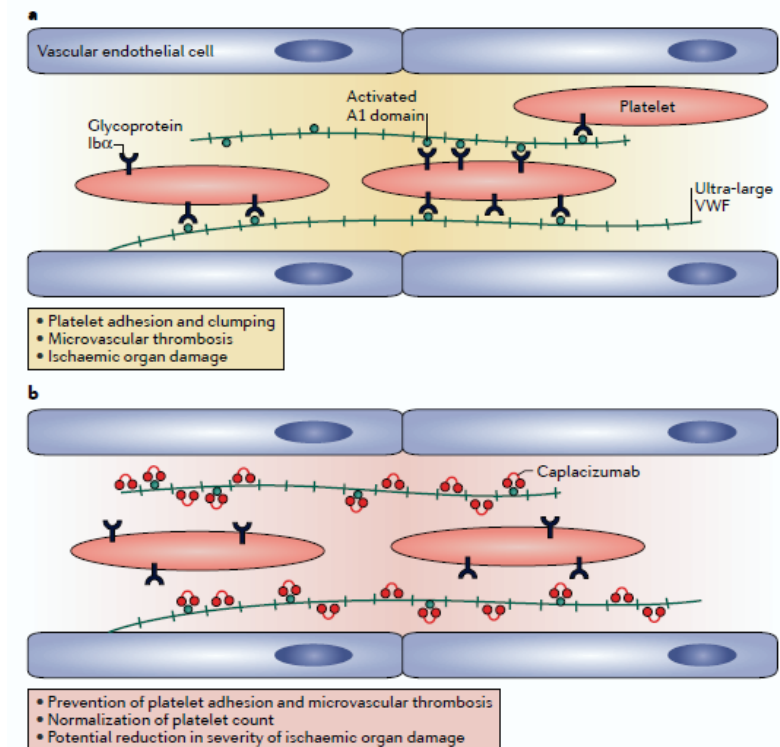
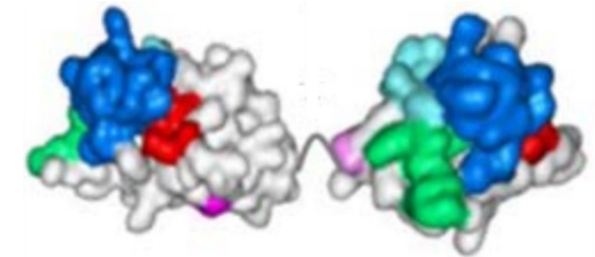
Scopo delle terapie:

1. eliminare il clone che produce gli anticorpi inibenti
2. Ripristinare il pool di ADAMTS13 funzionante
3. **Impedire l'interazione fra piastrina e vWF → Caplacizumab**



Aggiunta del Caplacizumab

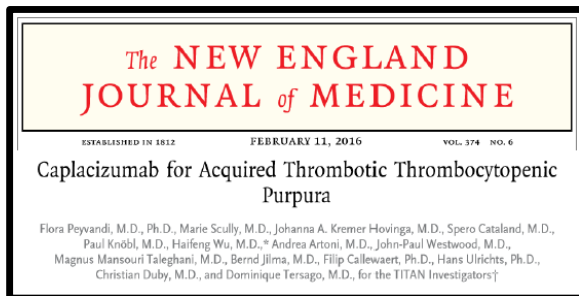
- Caplacizumab è un **nanoanticorpo bivalente umanizzato** composto da due elementi strutturali umanizzati identici (PMP12A2hum1), legati a livello genetico da una tripletta di alanina;
- è diretto contro il **dominio A1 del fattore di von Willebrand** e inibisce l'interazione tra il fattore di von Willebrand e le piastrine.
- Caplacizumab **previene l'adesione piastrinica** mediata dal fattore di von Willebrand a più alto peso molecolare (UL-VWF)
- Usato **in prima linea entro 72h da inizio PEX** per almeno 30 gg e comunque fino a ripresa almeno parziale dell'ADAMTS13



Gli studi HERCULES e TITAN

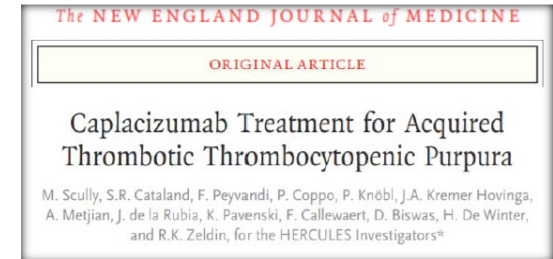
TITAN

- Fase II, randomizzato 1:1, multicentrico, in singolo cieco, in parallelo
- **Risoluzione più rapida degli episodi acuti di TTP con Caplacizumab (mediana 39%);**
- **Numero minore di riacutizzazioni** nel gruppo trattato con caplacizumab (3 vs. 11);
- **Maggiore tendenza al sanguinamento (57% vs. 38%).**



HERCULES

- Fase III, randomizzato 1:1, in doppio cieco, controllato con placebo
- **Normalizzazione più rapida della conta piastrinica (2,96 vs. 2,88 giorni);**
- **Incidenza di morte per tutte le cause 74% minore** durante il periodo di trattamento (12 vs. 49%);
- un tasso recidiva di TTP inferiore del 67% rispetto al placebo (12% vs. 38%);
- I pazienti che hanno ricevuto caplacizumab hanno avuto bisogno di **meno TPA e hanno avuto una ospedalizzazione più breve;**
- una maggiore tendenza al sanguinamento rispetto al placebo (65% vs. 48%).





Caplacizumab in sintesi:



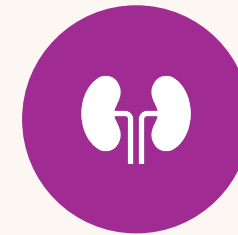
EFFICACE NEL RIDURRE IL TEMPO DI ATTIVITÀ NELLA ATTP SE UTILIZZATO IN PRIMA LINEA ENTRO LE 72 ORE E FINO A UNA RIPRESA ALMENO PARZIALE DELLA ATTIVITÀ DI ADAMTS13;



CAPACE DI RIDURRE IN MANIERA SIGNIFICATIVA IL RISCHIO ASSOLUTO E RELATIVO DI MORTE CORRELATA A ATTP E IL RISCHIO DI REFRAATTARIETÀ;



RIDUCE IL NUMERO DI TPE E IL TEMPO DI OSPEDALIZZAZIONE NECESSARIO;



RACCOMANDATO NELLA ATTP ALL'ESORDIO NELLA FASE ACUTA.

1. Zheng XL, et al. *J ThrombHaemost.* 15 July 2020; doi:10.1111/JTH.15010.

2. Zheng XL, et al. *J ThrombHaemost.* 17 July 2020; doi:10.1111/JTH.15006

Standard of care nella aTTP



Steroide

- **Prednisone 1 mg/Kg/die** (max 100 mg/die), in casi gravi metilprednisolone 10 mg/Kg/die day 1-3
- Mantenere fino a raggiungimento di **ADAMTS13 almeno 20-30%**

Plasma Exchange

- Volume di scambio almeno **1,5x del volume plasmatico** del paziente
- Proseguire fino a normalizzazione delle conte piastriniche (**PLT>150,000/mmc**)

Caplacizumab

- **10 mg/die EV**, la prima volta entro 30 min dalla TPA, le successive entro 2 h
- Continuare per **almeno 30 giorni dopo l'ultima PEX**
- Sospendere a raggiungimento di **ADAMTS13>20% (monitoraggio settimanale)**

Flow-chart terapia

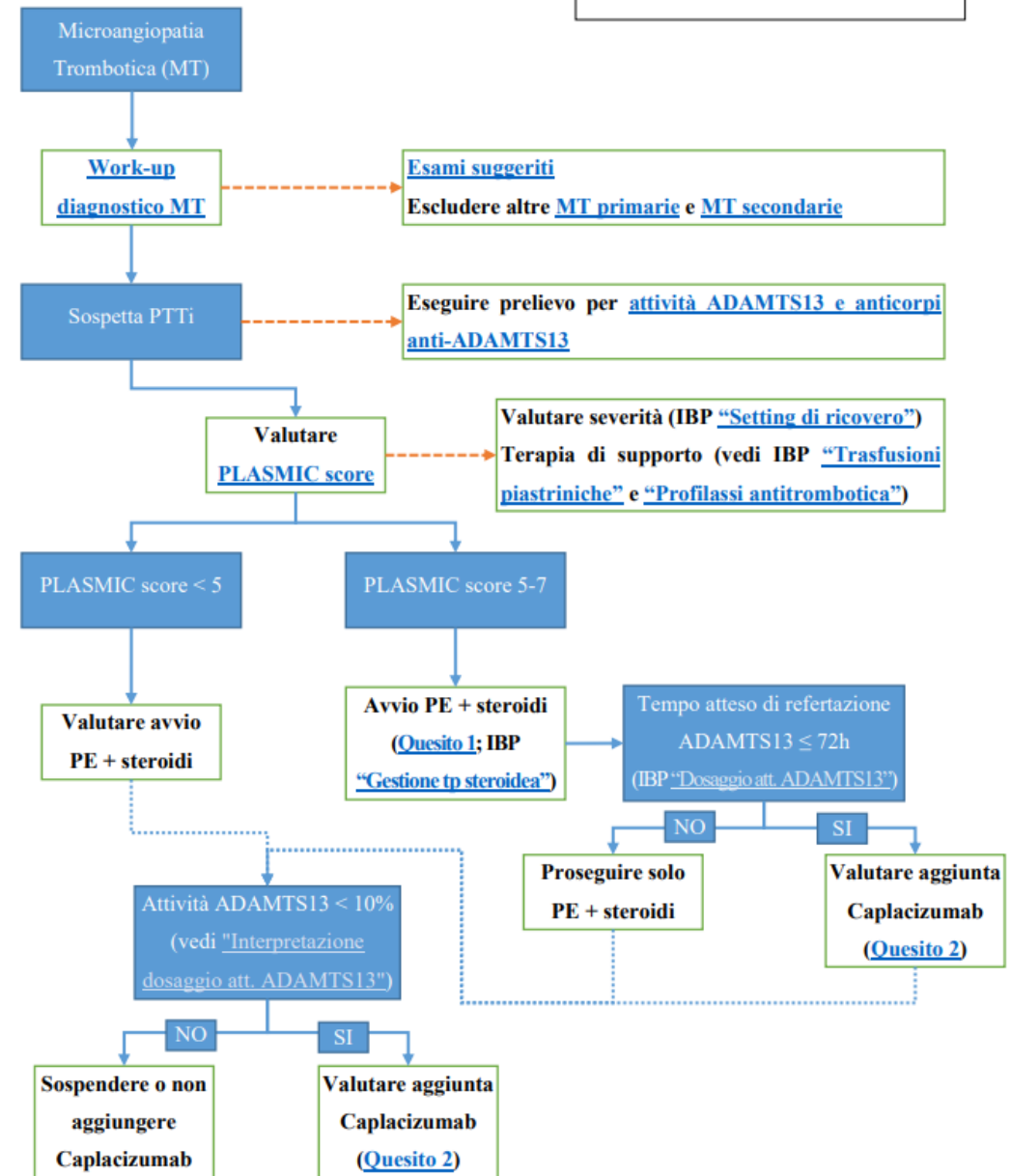
Raccomandazioni generali:

1. Calcolo livello di rischio PLASMIC
2. Timing disponibilità del test
 1. Ideale <72h
 2. Accettabile < 7 giorni
3. In assenza di dosaggio ADAMTS13, diagnosi presuntiva corroborata da elevato PLASMIC sono sufficienti per avvio di terapia con PEX + steroide

Interpretazione dosaggio ADAMTS13:

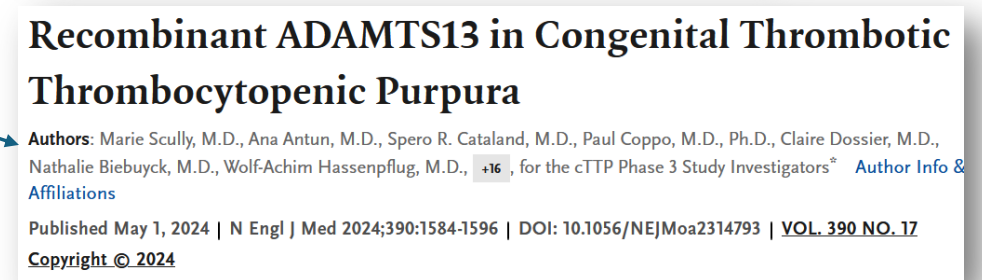
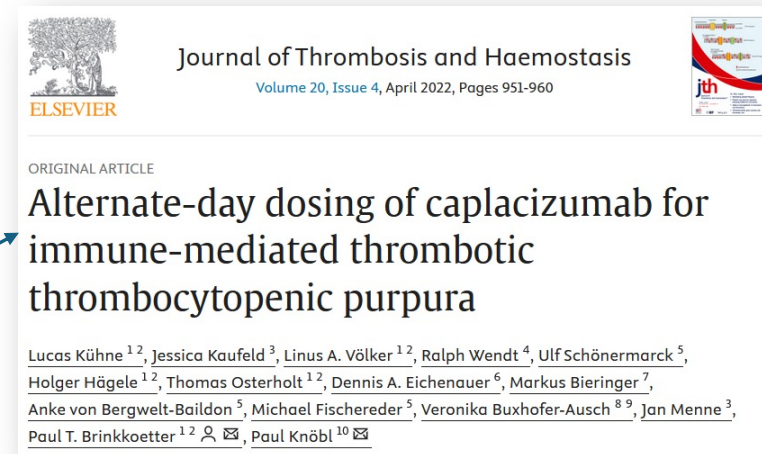
- <10%: conferma diagnosi di PTT
- >10% e <20%: giudizio clinico
- >20%: considerare altre diagnosi

SIE 2021 guidelines, from https://www.siematologia.it/media/lg-186-sie-porpora-trombotica-trombocitopenica-def_20210928-134046.pdf



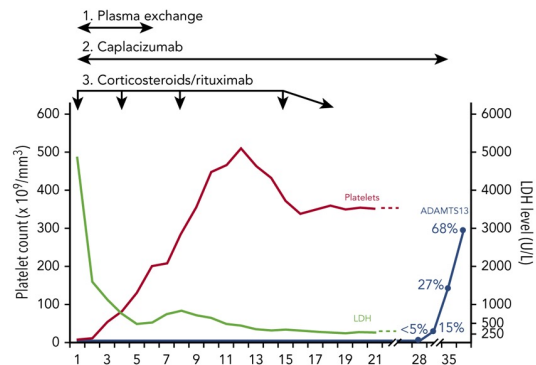
In quale direzione si muove la ricerca?

- Aggiunta di Rituximab
- Esclusione della PEX
- Caplacizumab a dose ridotta
- ADAMTS-13 ricombinante



Aggiunta di rituximab

In iTTP patients treated with the triplet regimen, caplacizumab added to plasma exchange hastens and stabilizes platelet count recovery until immunosuppression with corticosteroids and rituximab improves durably ADAMTS13 activity



As compared to the historical treatment, the triplet regimen prevents unfavorable outcomes and alleviates the burden of care

Outcome	Triplet regimen (N=90)	Historical cohort (N=180)	P-value
Primary outcome			
Composite of death and refractoriness	2 (2.2%)	22 (12.2%)	0.01
Secondary outcomes			
Death	1 (1.1%)	12 (6.7%)	0.06
Refractoriness	1 (1.1%)	16 (8.9%)	0.01
Exacerbations	3 (3.4%)	70 (39.4%)	<0.01
Time to durable platelet count recovery	5 (4-6)	12 (6-17)	<0.01
Number of daily TPE until remission	5 (4-7)	10 (6-16)	<0.01
Volume of plasma (Liter) until remission	24.2 (18.3-30.2)	44.4 (26.3-74.3)	<0.01
Time to ADAMTS13 activity > 20% (days)	28 (14-42)	48 (24-83)	<0.01
Length of hospitalization (days)	13 (9-19)	22 (15-30)	0.01

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS | FEBRUARY 11, 2021

A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP

Clinical Trials & Observations

Paul Coppo, Michael Bubenheim, Elie Azoulay, Lionel Galicier, Sandrine Malot, Naïke Bigé, Pascale Poullin, François Provôt, Nihal Martis, Claire Presne, Olivier Moranne, Ruben Benainous, Antoine Dossier, Amélie Seguin, Miguel Hié, Alain Wynckel, Yahsou Delmas, Jean-François Augusto, Pierre Perez, Virginie Rieu, Christelle Barbet, François Lhote, Marc Ulrich, Anne Charvet Rumpfer, Sten de Witte, Thierry Krummel, Agnès Veyradier, Ygal Benhamou for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies

L'aggiunta di Rituximab a PEX-Capla-PDN ha permesso:

- Più rapido recupero piastrinico
- Minore ospedalizzazione dei pazienti
- Minore rischio di riacutizzazione.
- N.B.: Capla e R non sono interscambiabili, ma complementari nell'effetto.

N.B.: attualmente nessun ente regolatore ha approvato in Italia l'uso del Rituximab nella aTTP in prima linea.

Plasma Exchange (PEX)

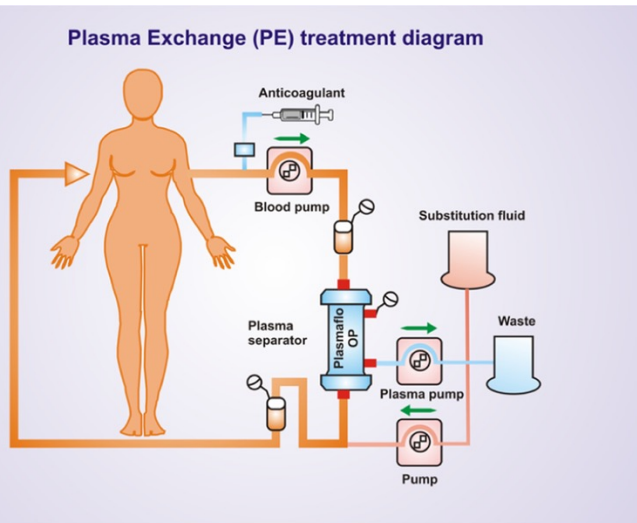
Vantaggi

- Rimozione di UL-vWF, anticorpi inibenti, detriti cellulari, citochine, etc...;
- Ripristino di nuovo ADAMTS13 e vWF normali e funzionanti;
- Rapidamente disponibile

Svantaggi

- Tecnicamente complesso;
- Personale esperto e macchinari dedicati;
- Dispendioso (tempo, plasma);
- Sintomatico;
- Efficacia limitata da solo;
- Rischio infettivo (CVC, ECC);
- Effetti avversi
 - Allergia
 - Emorragia/Trombosi
 - Instabilità emodinamica
 - Immunogeno
 - Etc...

- CTO di Savona e Pietra Ligure reperibilità 24/7
- Apparecchio dedicato
- Personale addestrato



Esclusione della PEX: la review



Sono stati analizzati 21 studi, di cui 14 case report, 3 case series e 4 studi retrospettivi



Recupero soddisfacente delle conte periferiche senza l'utilizzo della TPE nella maggior parte dei pazienti



I pazienti trattati senza TPE hanno avuto un tasso di mortalità non superiore rispetto a quelli con TPE.



Sono necessari ulteriori studi clinici per confermare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti alternativi alla TPE nella gestione della TTP.








Transfusion and Apheresis Science

Volume 62, Issue 3, June 2023, 103661



Therapeutic plasma exchange-free treatment for first-episode TTP: A systematic review

Jiang Wang¹, Fu Cheng¹, Yingying Niu, Lingli Yan, Jiaheng Li, Bin Tan  , Li Qin  



Esclusione della PEX: esperienza austriaca



Studio retrospettivo condotto in Austria e Germania su 42 casi di iTTP

Trattati con un regime modificato che evitava la TPE se la conta piastrinica migliorava dopo la prima dose di caplacizumab.

Confronto con un gruppo di controllo di 59 pazienti sottoposti a trattamento standard (TPE, caplacizumab, immunosoppressione).

Il tempo per la normalizzazione della conta piastrinica è stato simile nei due gruppi

Nessuna differenza significativa nella risposta clinica, esacerbazioni, iTTP refrattaria, decessi o tempo di raddoppio della conta piastrinica.

Alcuni pazienti hanno necessitato della TPE a causa di complicazioni come infezioni o condizioni sottostanti

Caplacizumab e immunosoppressione, senza TPE, hanno controllato efficacemente la malattia, sostenendo un approccio senza TPE nei centri specializzati

Esclusione della plasmaferesi terapeutica: lo studio MAYARI



Studio MAYARI (NCT05468320): prospettico, Fase 3, multicentrico.



L'endpoint primario è la remissione senza necessità di TPE.



Remissione definitiva come ADAMTS13 \geq 50% in 2 determinazioni dopo normalizzazione di PLT o per almeno 12 settimane.



Obiettivi: efficacia e la sicurezza di Capla + IST senza TPE di prima linea, riduzione rischio di complicanze. Cambio di paradigma.



Hematology, Transfusion and Cell Therapy

Volume 45, Supplement 3, October 2023, Pages S38-S39



Adult Hematology Abstract Categories

ABSTRACT – OCT 2023

Platelet Diseases PP 16

A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPLACIZUMAB WITHOUT FIRST-LINE THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE IN ADULTS WITH IMMUNE-MEDIATED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Sriya GUNAWARDENA MD¹, Angela HU MD¹, Laurel A. MENAPACE MD¹, Hikaru OKADA MD, PhD², Beverly ACCOMANDO MS¹, Julie LIN MD¹

Ricaduta a distanza

Dopo la remissione iniziale, possibile ricaduta nel 30-50% dei pazienti

Di questi, circa 40% ricaduta entro 1 anno

Rischio di mortalità e complicanze analoghe alla fase acuta

Elevato rischio di sequele a lungo termine

- ipertensione, ischemia
- deterioramento cognitivo,
- Depressione
- Danno d'organo

Necessario stretto monitoraggio clinico-laboratoristico

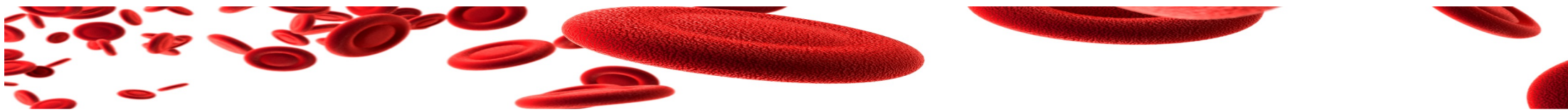
- All'inizio ogni mese, poi aumentabile a 3 fino a 6-12 mesi
- Non ancora determinato intervallo ideale di monitoraggio.



Prevenzione delle ricadute

- **Trattamento pre-emptive se ADAMTS13 <10%**
- **Rituximab** si è dimostrato efficace nel prevenire le ricadute in caso di deficit grave di ADAMTS13:
 - Dosaggio Rituximab più usato: 375 mg/mq settimanale x4
 - Elevato tasso di risposta: circa 80% di remissione
- **Open issue:** 20% refrattario, ma nessuna terapia in-label:
 - ciclosporina, azatioprina, MMF, VCR, CTX;
 - Altri anti-CD20 (Obinotuzumab, Ofatumumab)
 - Anti-CD30 (Daratumumab)

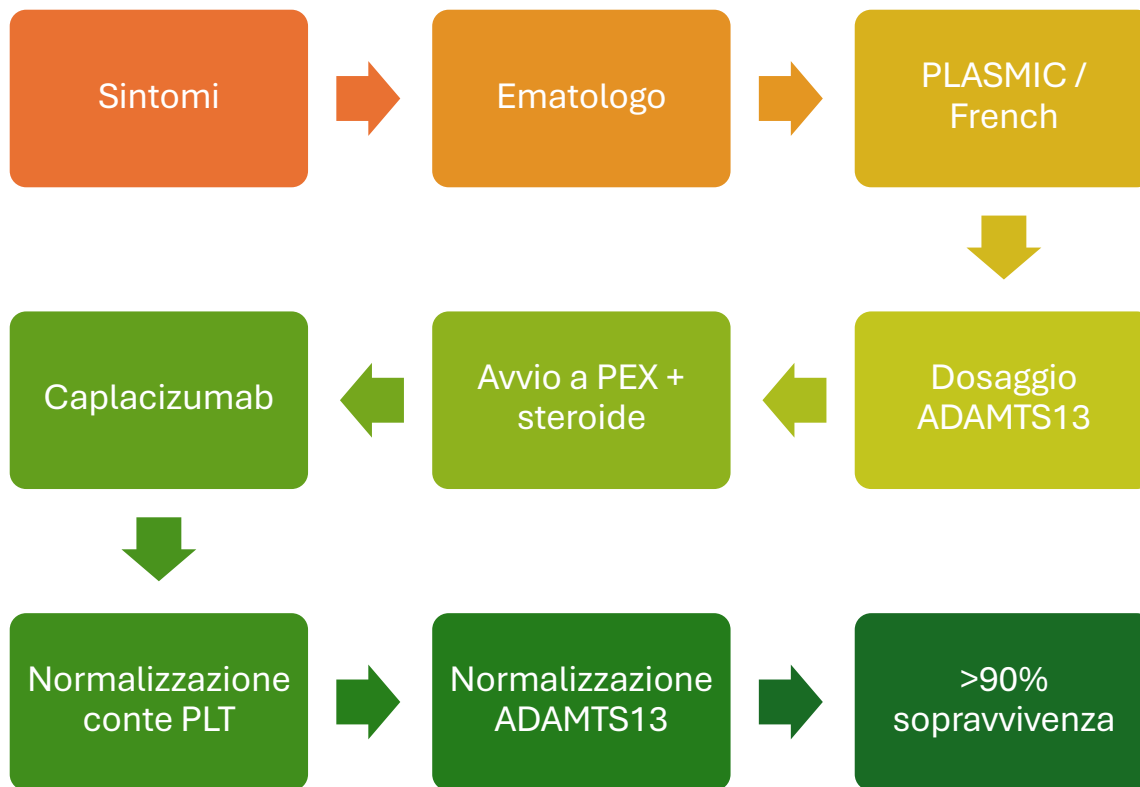




Unmet clinical needs

- ❖ Mortalità acuta ancora elevata (10-20%)
- ❖ Ricadute imprevedibili e frequenti (30-50%)
- ❖ Complicanze a lungo termine;
- ❖ Molti elementi ancora da definire nella terapia dei refrattari e nella vigilanza post-terapia;
- ❖ Patologia rara: ritardo nella diagnosi, pochi casi/anno per formare casistiche consistenti.

Pathway 2024 vs. 1924



Conclusioni e take-home message

- La TTP è una patologia rara, con **mortalità acuta >90% se non curata** tempestivamente;
- Indispensabile il **dosaggio tempestivo di ADAMTS13** per confermare la diagnosi e guidare la terapia;
- La tripletta **PEX + steroide ± caplacizumab** è considerato standard of care nel trattamento della patologia e nella prevenzione della recidiva;
- **Caplacizumab** si è dimostrato sicuro ed efficace nel migliorare l'outcome generale;
- **Rituximab pre-emptive** riduce l'incidenza di ricadute della patologia;
- PEX attualmente è un pilastro della terapia della aTTP, ma è una procedura complessa e presenta rischi significativi;
- Studi clinici hanno evidenziato che il **trattamento di aTTP senza PEX è possibile**;
- Nuovi studi sono necessari per elaborare nuove terapie per le ricadute e migliorare il monitoraggio.



Grazie per l'attenzione!



Dr. Sirius, MD