

XXIV Congresso Nazionale SISET

11 Novembre 2016

Le Microangiopatie Trombotiche: I nuovi trattamenti per le forme atipiche e resistenti



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Flora Peyvandi

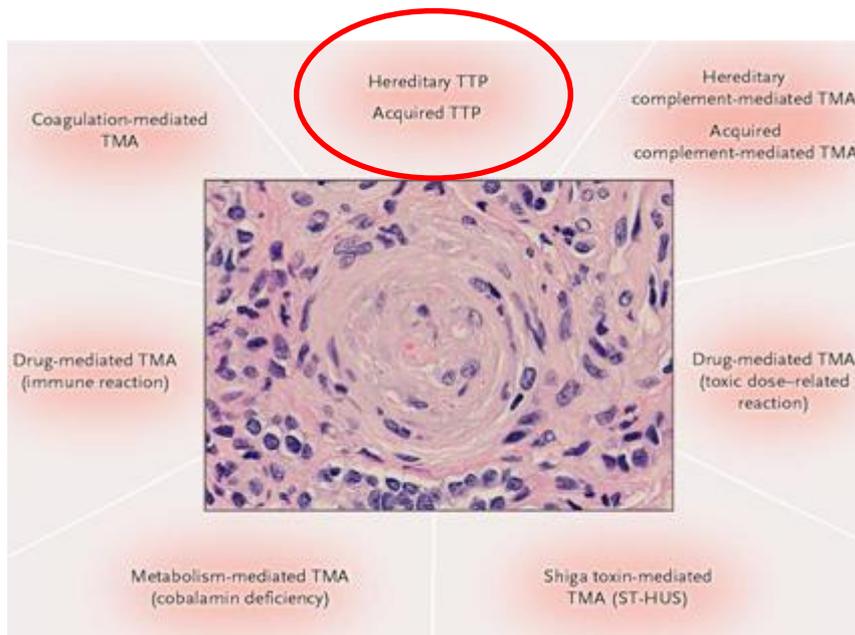
Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center
IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
University of Milan Milan, Italy

Microangiopatie trombotiche (MAT)

→ Patologie caratterizzate da:

- danno ischemico multidistrettuale (da microtrombi arteriolari)
- piastrinopenia (da consumo piastrinico)
- anemia emolitica microangiopatica (da frammentazione eritrocitaria)

George JN, Blood 2010



George JN, NEJM 2014

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

Prima descrizione: Moschkowitz E, Proc NY Path Soc 1924

Esordio acuto, potenzialmente fatale

Rara (5-11 casi/milione di persone/anno)

M:F ratio 1:3

Picco di incidenza: III-IV decade

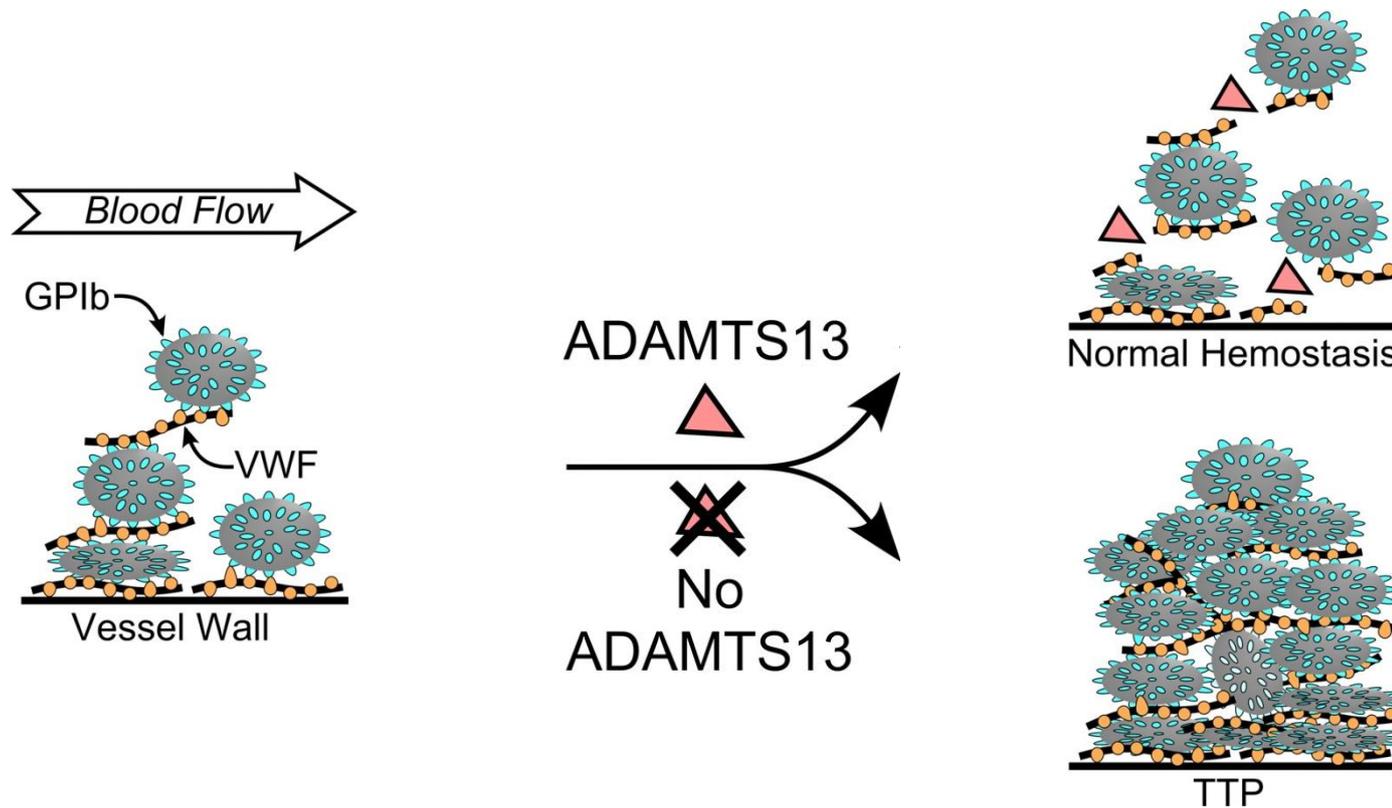
“Pentade” diagnostica:

- **anemia emolitica microangiopatica**
- **piastrinopenia**
- alterazioni neurologiche fluttuanti
- febbre
- insufficienza renale

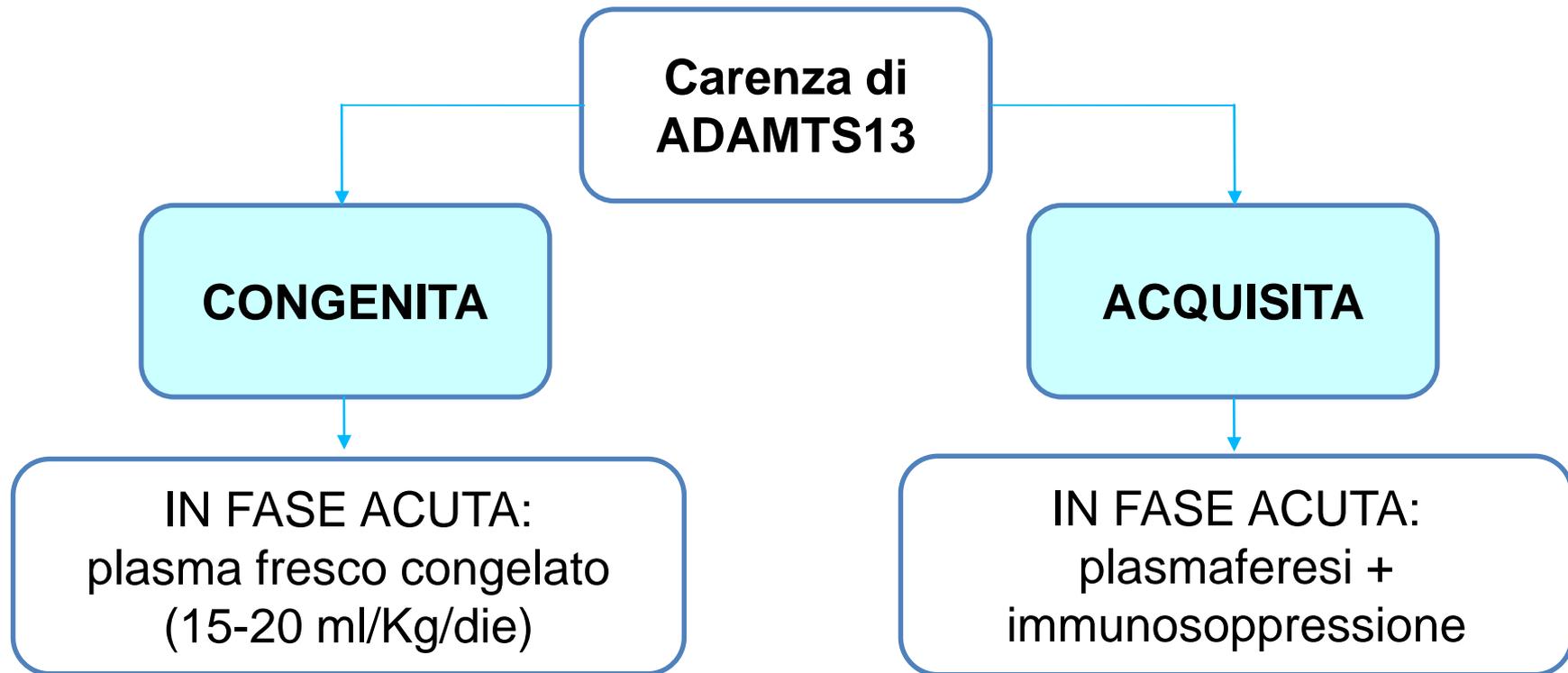
Thrombocytopenia	Epistaxis, bruising, petechiae, gingival bleeding, haematuria, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, retinal haemorrhage and haemoptysis
Central neurological – often flitting and variable 70–80%	Confusion, headache, paresis, aphasia, dysarthria, visual problems, encephalopathy, coma (10%)
Fever (>37.5°C)	
Non-specific symptoms	Pallor, jaundice, fatigue, arthralgia or myalgia
Jaundice	Resulting from microangiopathic haemolytic anaemia
Renal Impairment	Proteinuria, microhaematuria
Cardiac	Chest pain, heart failure, hypotension
Gastro-intestinal tract	Abdominal pain

PTT: meccanismo patogenetico

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



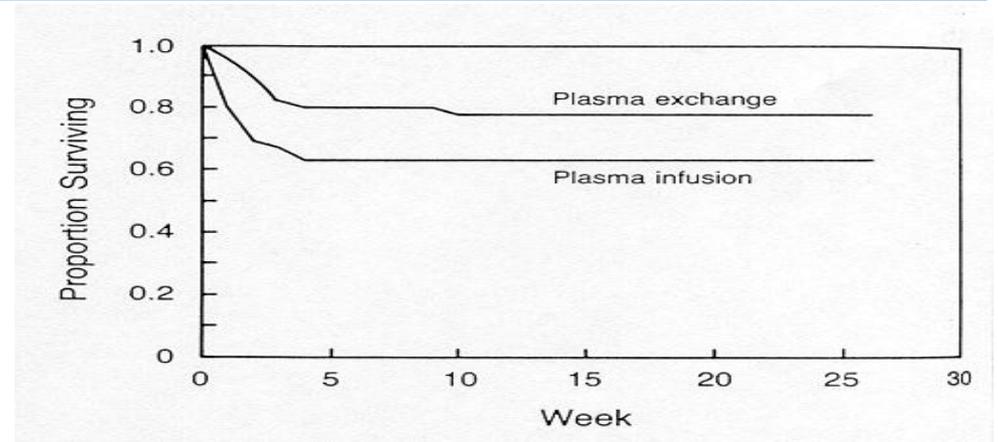
PTT acuta: standard-of-care



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

- Iniziare PEX entro 24 h
- Almeno 1 volume di plasma scambiato al giorno (1.5 PV nei giorni 1-3)
- Sospendere le PEX quando $PLT > 150000/mmc$ per ≥ 2 giorni consecutivi, normalizzazione/miglioramento di LDH e quadro clinico
- 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

- In associazione alla PEX
- 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 $100 \times 10^9 / L$ for two consecutive days without deterioration in the neurological status

^b 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 201

- Decalage in 4-8 settimane dalla remissione

PTT acquisita: terapie di supporto

Considerare bassa dose ASA (75 mg/die) quando PLT >50.000/mmc
Efficacia clinica non provata MA buona tollerabilità

Bobbio-Pallavicini et al, 1997

Indicato concentrato eritrocitario se Hb < 7g/dl (target Hb maggiore se danno miocardico)

Indicata supplementazione di folati

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

RITUXIMAB (RTX)

Scully et al, 2007

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

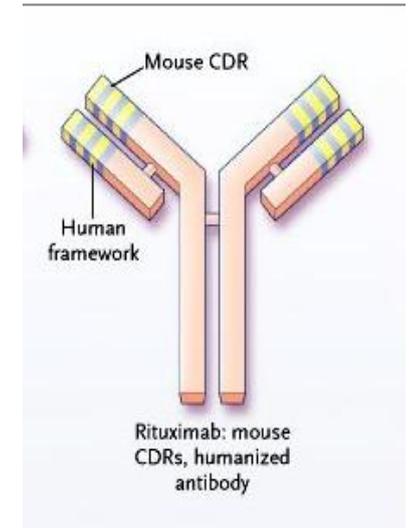
ATTENZIONE:

- 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**

Current and novel therapies: acquired TTP

Current therapies

Plasma exchange

Immunosuppressors

Novel therapies

ADAMTS13 recombinant

Caplacizumab¹

N-acetylcysteine²

Eculizumab³

Bortezomib⁴

¹Peyvandi, NEJM 2016; ²Li et al., Transfusion 2014; Rottenstreich et al, JTT 2016; ³Chapin et al, BJH 2012; Tsai BJH 2013; Kaur et al, Blood 2014; ⁴Shortt et al, NEJM 2013; van Balen et al, EJH 2014; Mazepa et al, BJH 2014; Yates et al, Transfusion 2014; Patriquin et al, BJH 2016

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

ADAMTS-13 ricombinante (BAX 930) Si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento di pazienti affetti da TTP congeniti, senza evidenza di formazione di anticorpi neutralizzanti (NCT 02216083)

Scully et al, ISTH-SSC 2016

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, Trasnfusion 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

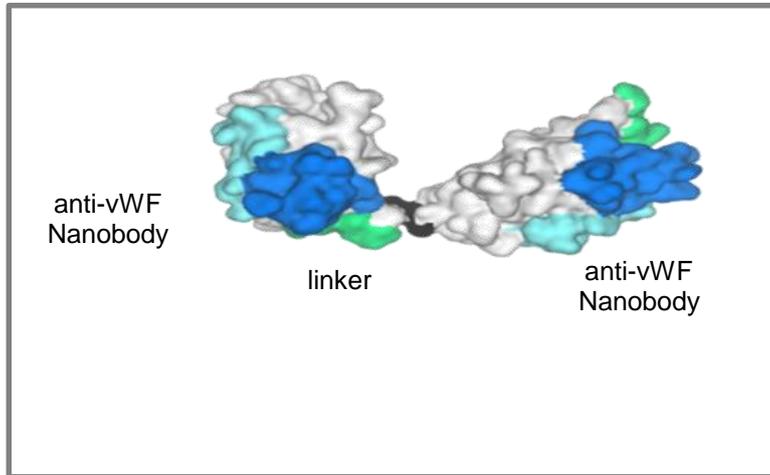
Nanoanticorpi

ALX 0681 (Caplacizumab, Ablynx)

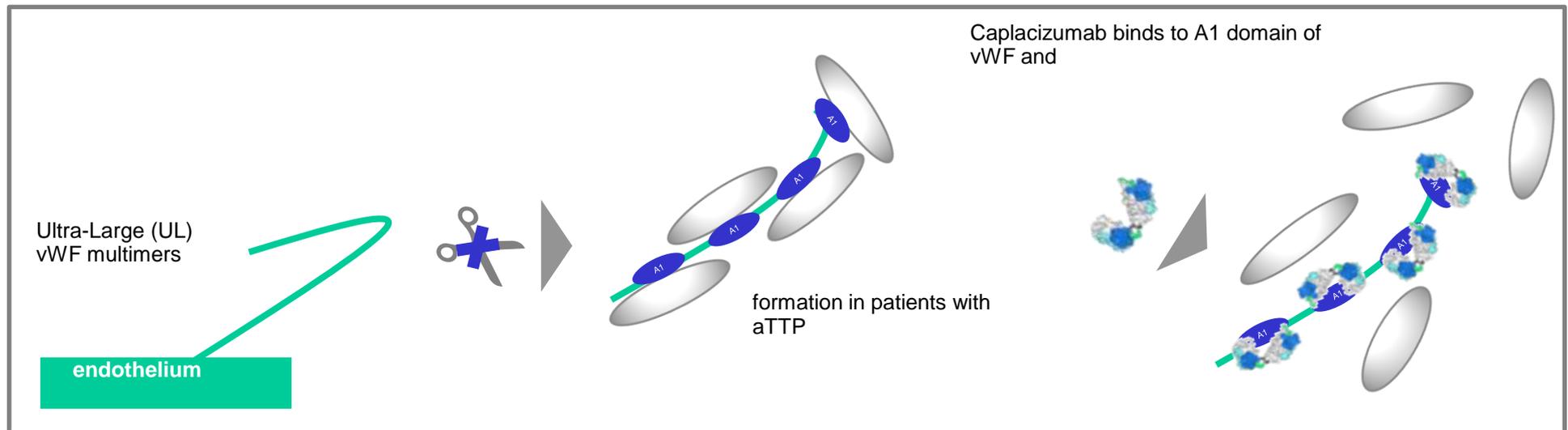
→ TITAN Trial (Fase II) terminato nel 2014

Peyvandi et al, NEJM 2016

Caplacizumab: mode of action



28 kD bivalent Nanobody
Targets platelet-binding A1 domain of vWF
Produced in *E. coli*



PE: plasma exchange

ULvWF: Ultra-large von Willebrand Factor

ADAMTS13: a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2016

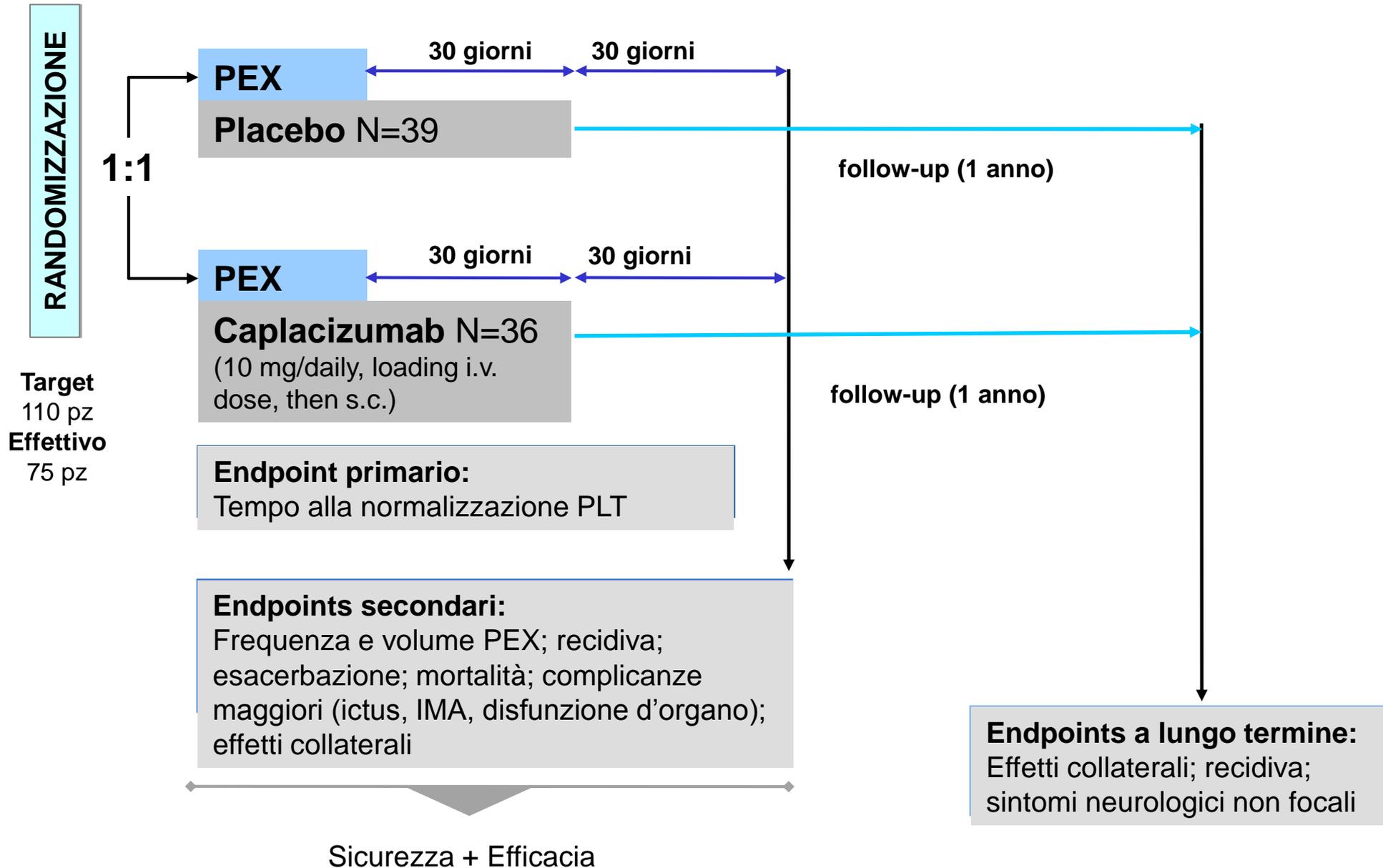
VOL. 374 NO. 6

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Marie Scully, M.D., Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., Spero Cataland, M.D.,
Paul Knöbl, M.D., Haifeng Wu, M.D.,* Andrea Artoni, M.D., John-Paul Westwood, M.D.,
Magnus Mansouri Taleghani, M.D., Bernd Jilma, M.D., Filip Callewaert, Ph.D., Hans Ulrichs, Ph.D.,
Christian DUBY, M.D., and Dominique Tersago, M.D., for the TITAN Investigators†

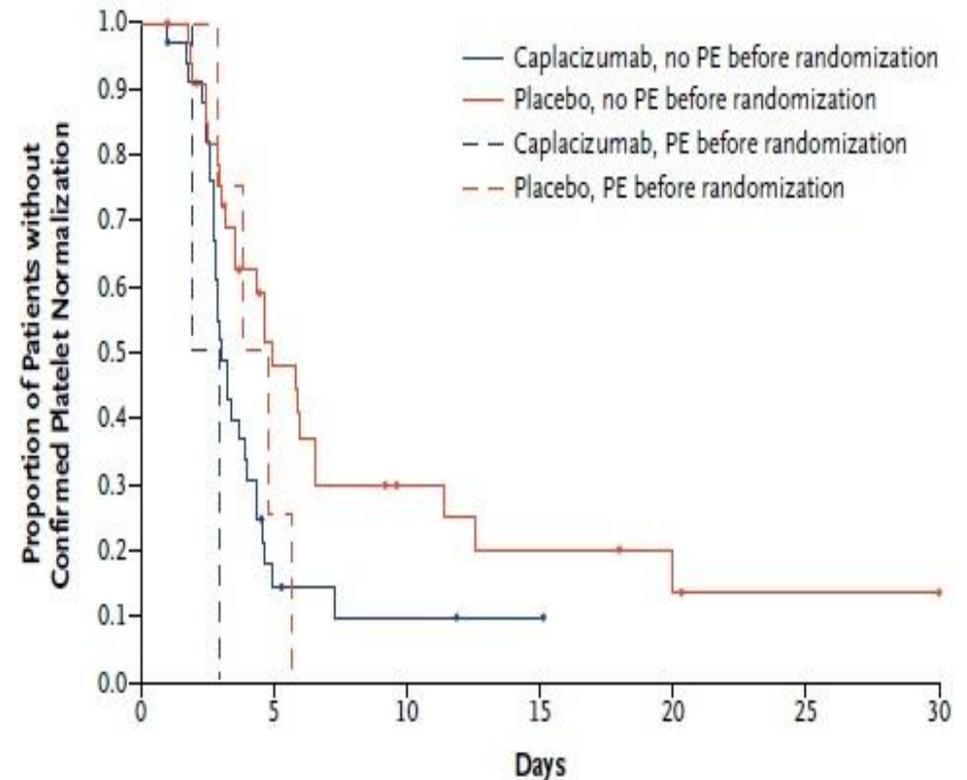
Caplacizumab: TITAN trial (fase II)

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



The TITAN trial

Time to response	Caplacizumab b (N=36)	Placebo (N=39)
Median days (95% CI), NO prior PE	3.0 (2.7, 3.9)	4.9 (3.2, 6.6)
Median days (95% CI), one prior PE	2.4 (1.9, 3.0)	4.3 (2.9, 5.7)
Overall hazard rate ratio (95% CI) caplacizumab vs. placebo	2.2 (1.3, 3.8)	
Stratified log-rank test p-value	0.005	

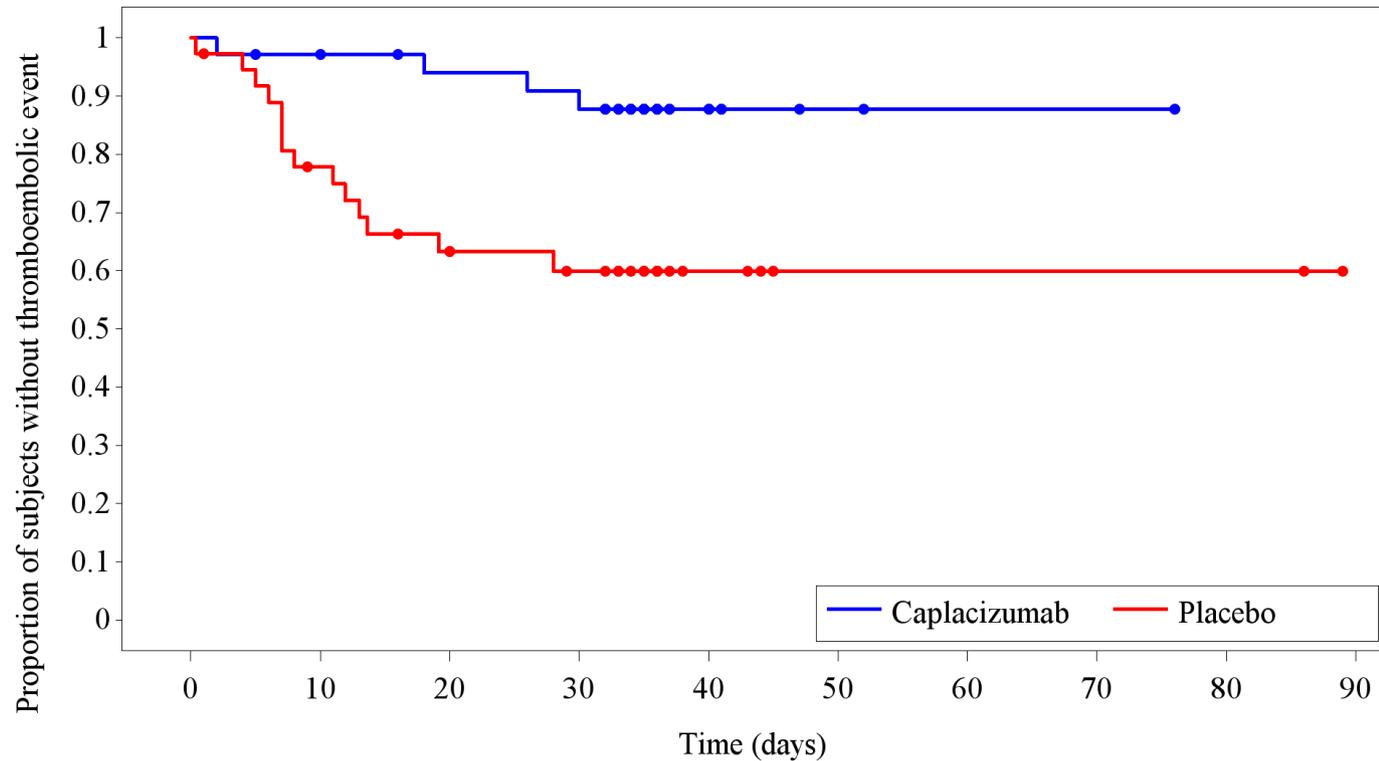


No. at Risk

Caplacizumab, no PE before randomization	34	4	2	1	0	0	0
Placebo, no PE before randomization	35	13	6	4	2	1	1
Caplacizumab, PE before randomization	2	0	0	0	0	0	0
Placebo, PE before randomization	4	1	0	0	0	0	0

The time to a response was significantly reduced with caplacizumab as compared with placebo (39% reduction in median time, P = 0.005)

Kaplan-Meier plot of major thromboembolic events during the study drug treatment period



Days from first dose of study drug

Censored observations are represented by a dot; any subject still at risk at the end of the treatment period is censored at the end of the treatment period

Thromboembolic events are acute complications of aTTP

Inibitori del complemento

Eculizumab, Ab monoclonale anti-C5 approvato per Emoglobinuria parossistica notturna e Sindrome uremico-emolitica atipica

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

Inibisce il legame delle piastrine ai multimeri ultra large di vWF

- 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

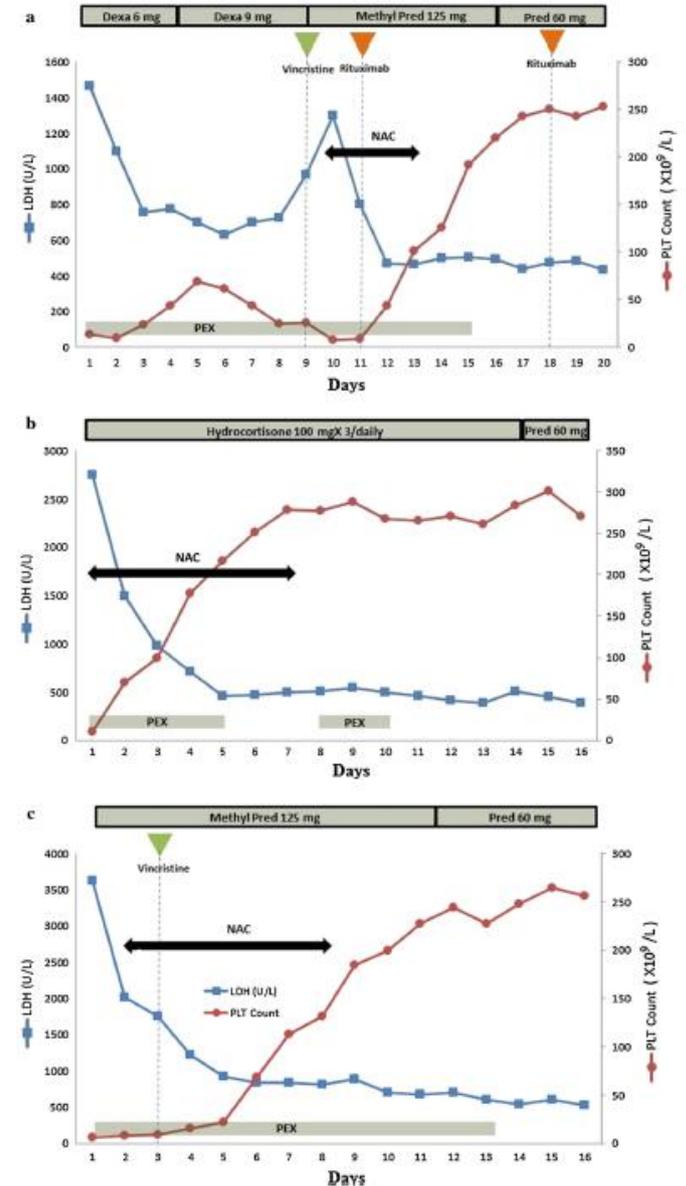
- Case series su 3 pazienti con PTT acquisita refrattaria o ad esordio grave, trattati con NAC

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

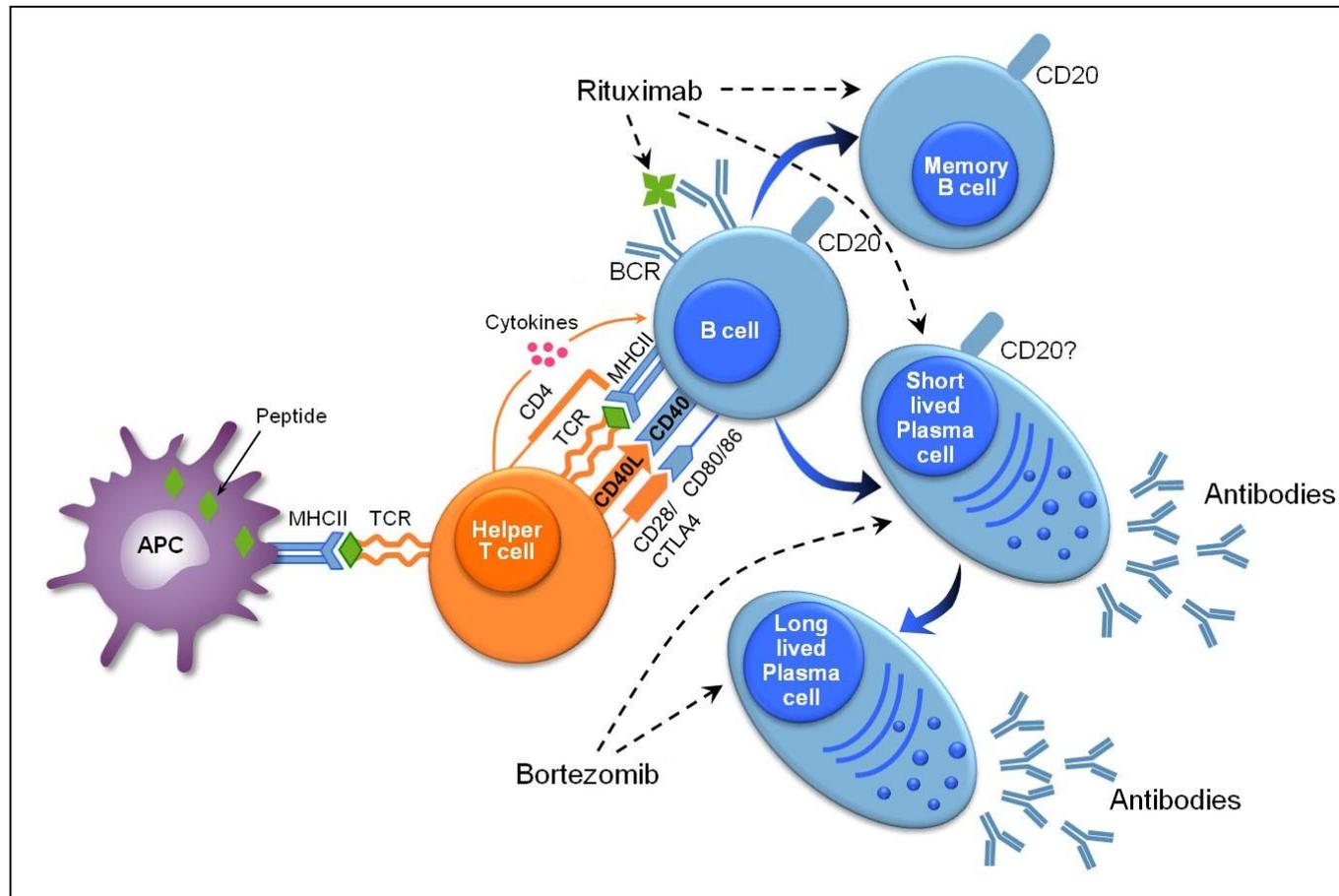
Cabanillas et al, Am J Ther 2015

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



da Rottenstreich et al, J Thromb thrombolysis 2015

Bortezomib



Adapted from Suhrad et al, 2012

- Il Bortezomib, attraverso l'inibizione del proteosoma, arresta il ciclo cellulare, inducendo l'apoptosi delle plasmacellule
- Azione sinergica con agenti in grado di eliminare cellule B CD20+ (Rituximab)
- Efficace in pazienti refrattari a Rituximab

Bortezomib

- Case report and case series (totale 12 pazienti) affetti da TTP refrattaria o in recidiva con livelli di ADAMTS13 < 5% e inibitore ad alto titolo

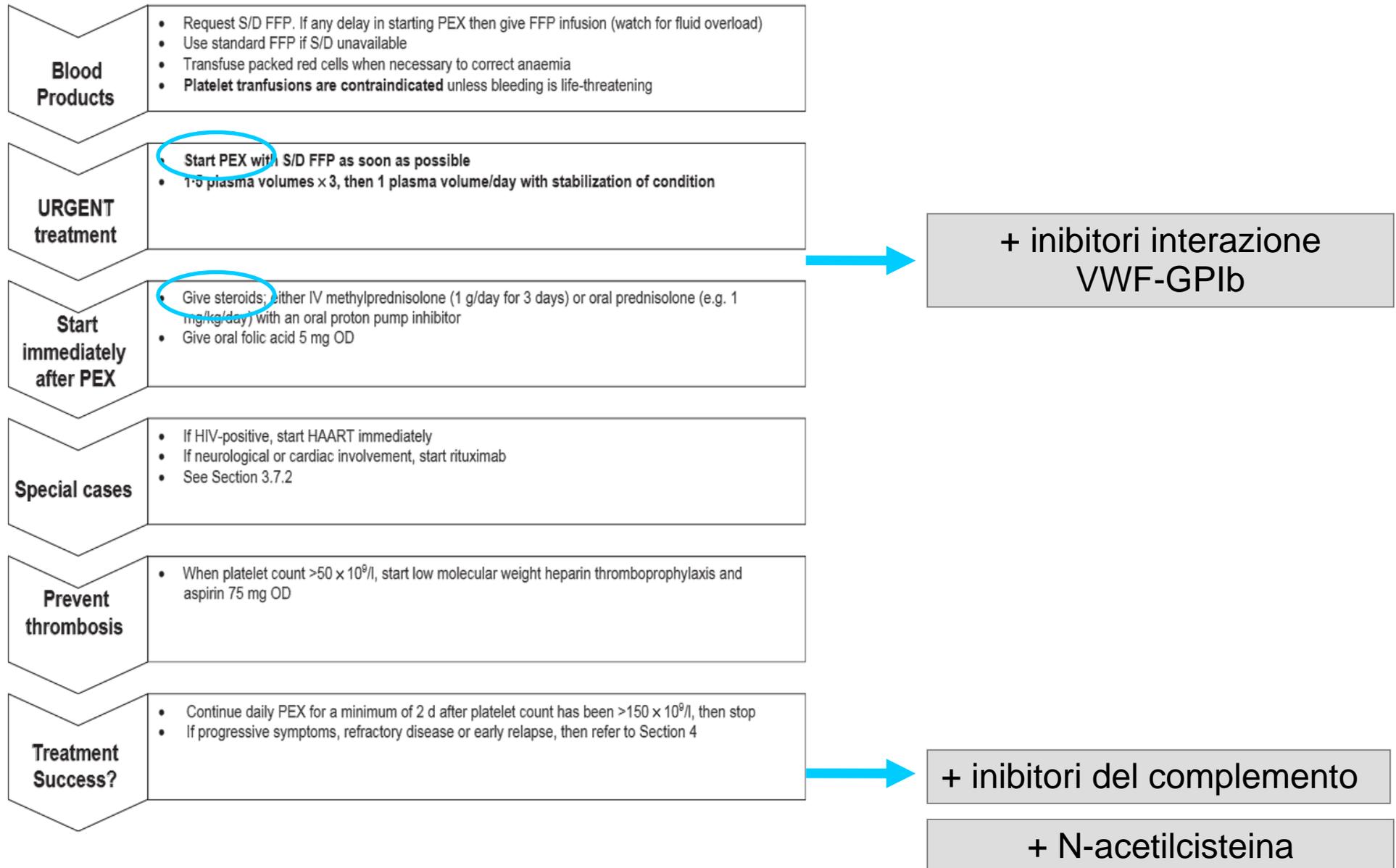
Shortt et al, 2013, Yates et al, 2014, van Balen et al, 2014, Patel et al, 2016, Acedillo et al, 2016, Petriquin et al, 2016

- dose: 1-1.3mg/die sc o ev, con numero di somministrazioni ed intervallo variabile
- varie combinazioni con altri farmaci immunosoppressivi (esempio: CSA, Rituximab)
- Sebbene il numero di pazienti trattati con Bortezomib ad oggi sia limitato, il farmaco sembra avere delle potenzialità nei pazienti affetti da TTP multi-resistente, in assenza di gravi eventi avversi
- Vista la variabilità nella posologia, nella frequenza di somministrazione e le diverse combinazioni terapeutiche non è al momento possibile definirne la reale efficacia
- Il bortezomib puo' essere un'alternativa, ma sono necessari trials clinici che ne definiscano l'evidenza.

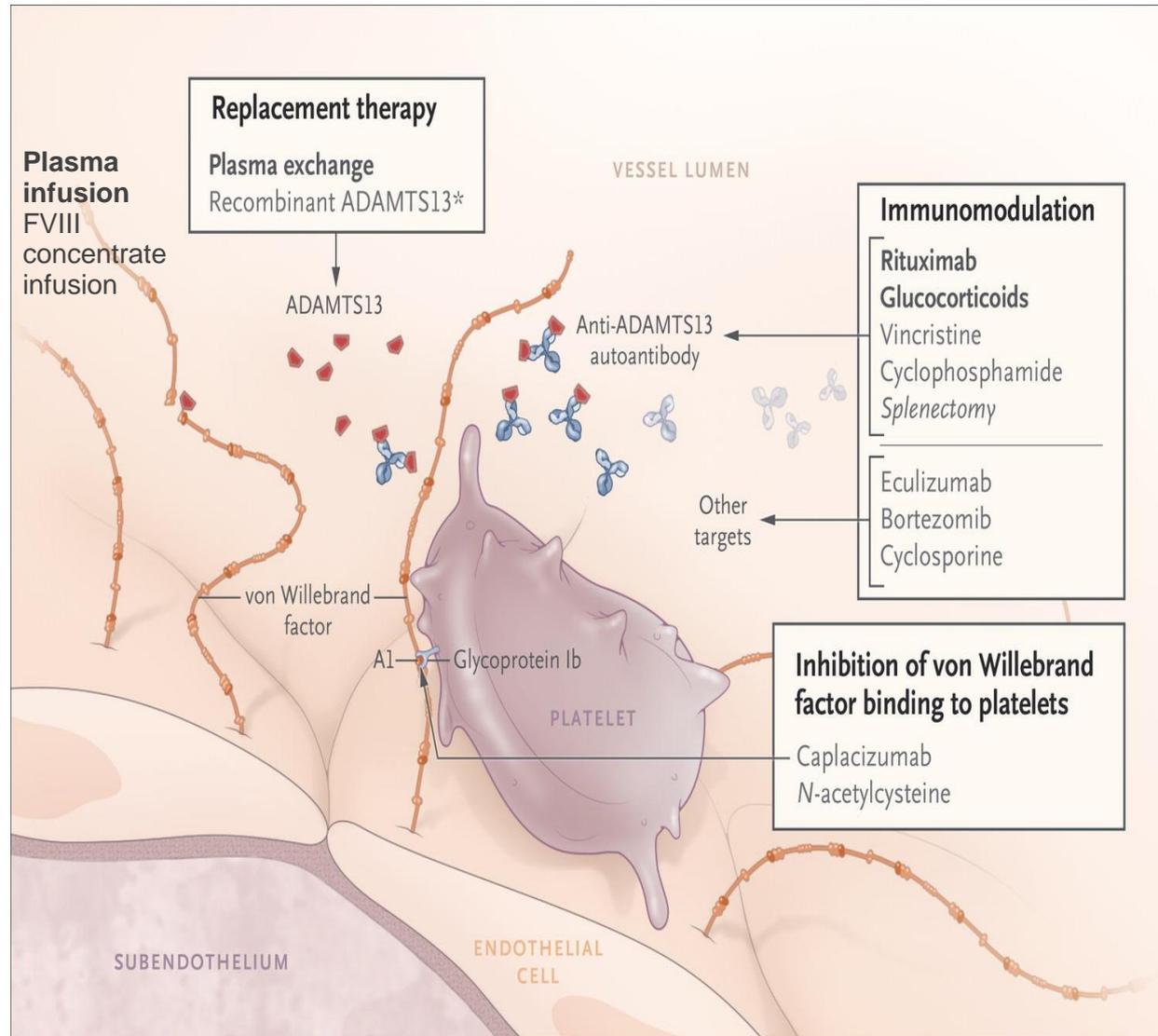
PTT acuta: standard-of-care



nuove opzioni



Current and novel therapies



Conclusioni

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

Problemi aperti:

→ Quale farmaco nuovo può ridurre la mortalità

→ Quali pazienti necessitano di un trattamento più intensivo in fase acuta?

→ Qual è la terapia ottimale in fase di remissione?

→ Quale terapia per i pazienti con forma cronica recidivante?

Ringraziamenti

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

Andrea Artoni

Antonino Cannavò

Maria Teresa Bajetta

Andrea Cairo

Gloria Casoli

Barbara Ferrari

Ilaria Mancini

Silvia Pontiggia

Carla Valsecchi



Andrea
Artoni, MD



Antonino
Cannavò, MD



Barbara
Ferrari, MD



Gloria
Casoli



Silvia
Pontiggia



Andrea
Cairo



Ilaria
Mancini



Carla
Valsecchi



Maria Teresa
Bajetta