

Porpora Trombotica Trombocitopenica

Le linee guida diagnostico-terapeutiche della SIE

Dott. Giuseppe Carli

UOS Centro per le Malattie Emorragiche e Trombotiche (CMET)

UOC Ematologia

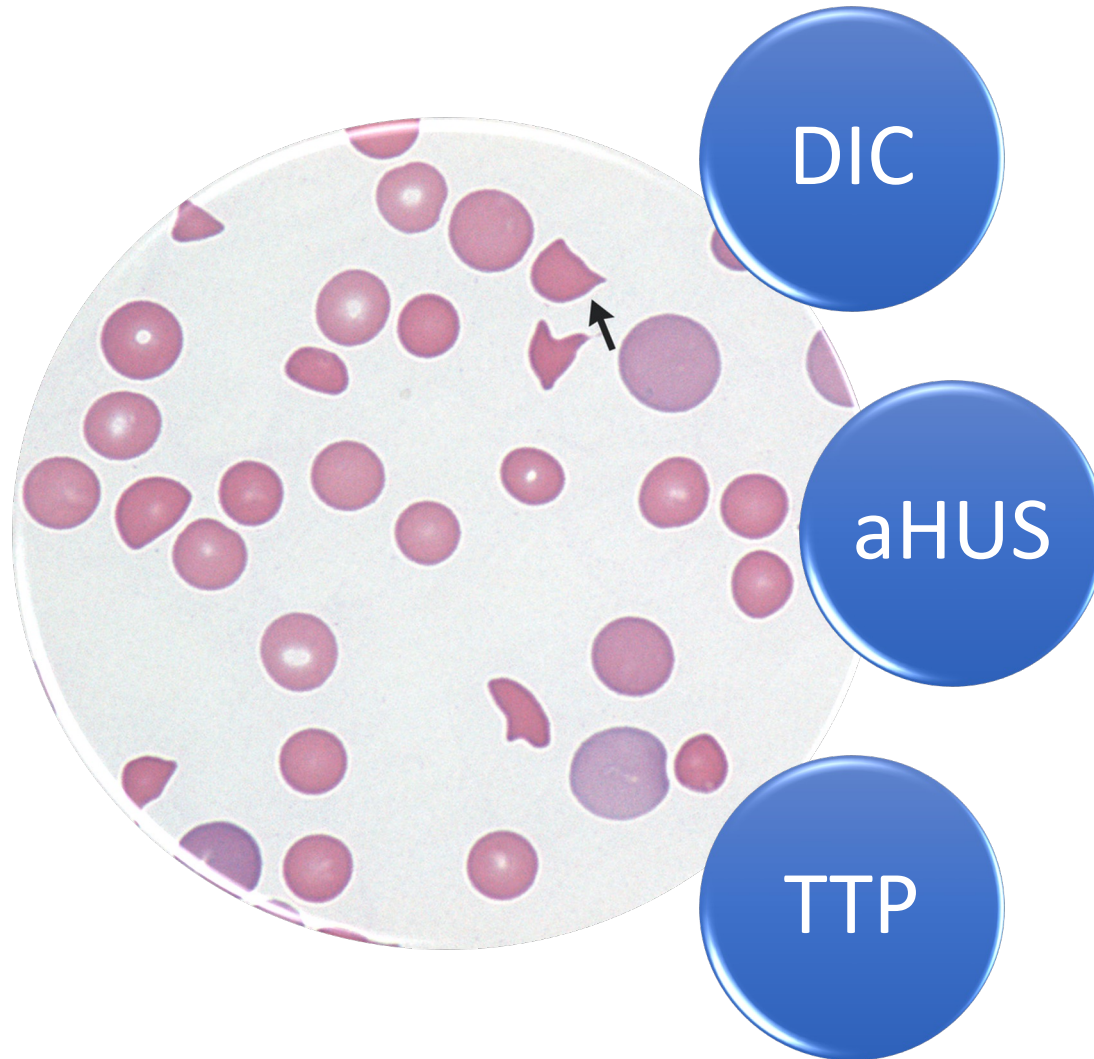
Ospedale San Bortolo, ULSS8 Berica, Vicenza

Disclosures of Giuseppe Carli (last 5 years)

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
AMGEN						X	
AOP						X	
BMS						X	
GRIFOLS						X	
NOVARTIS			X			X	
SOBI						X	



Differentiating between prevalent MAHAs



DIC

Expression of TF on activated monocytes promotes consumption coagulopathy

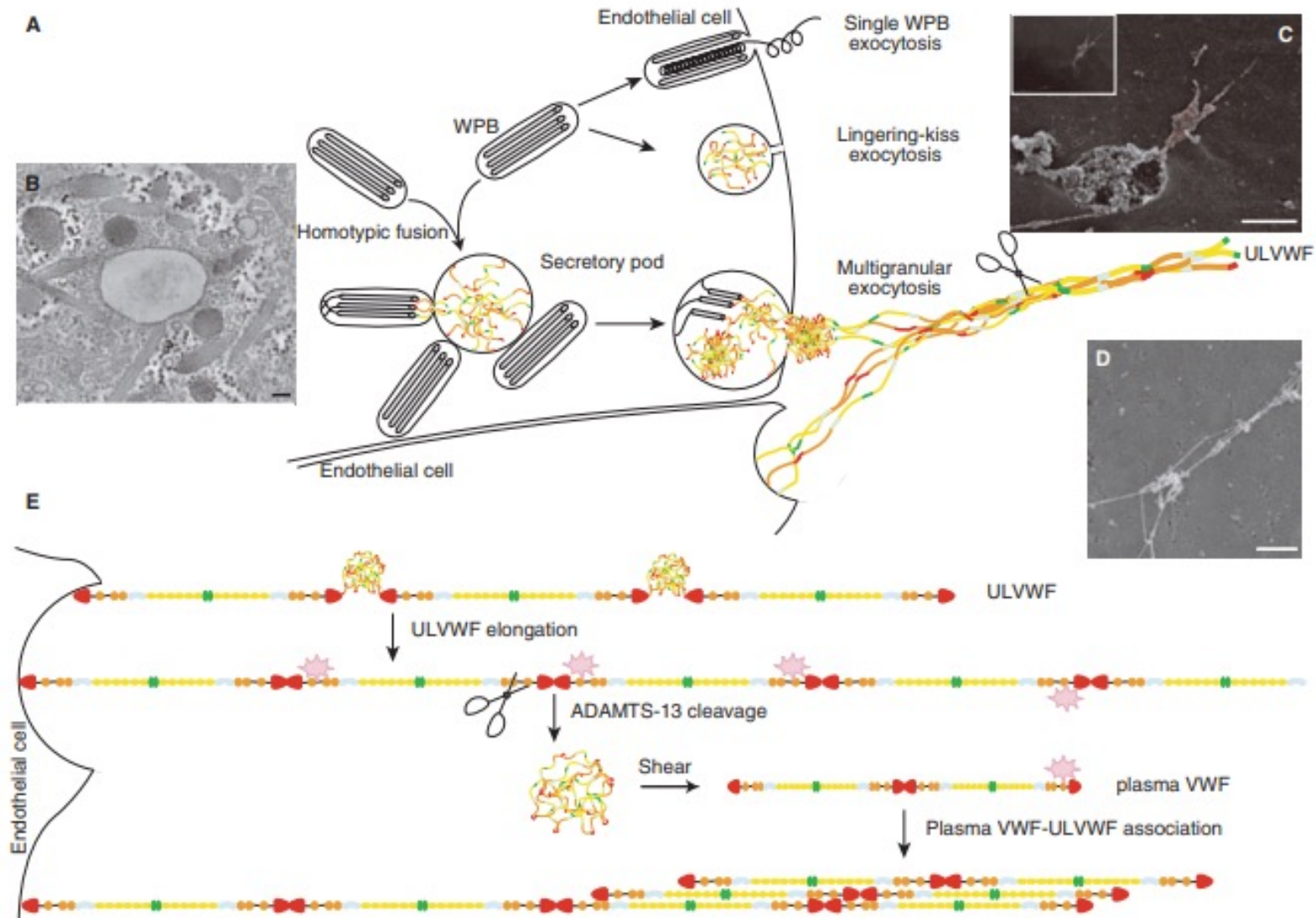
aHUS

Congenital deficiency of complement inhibition

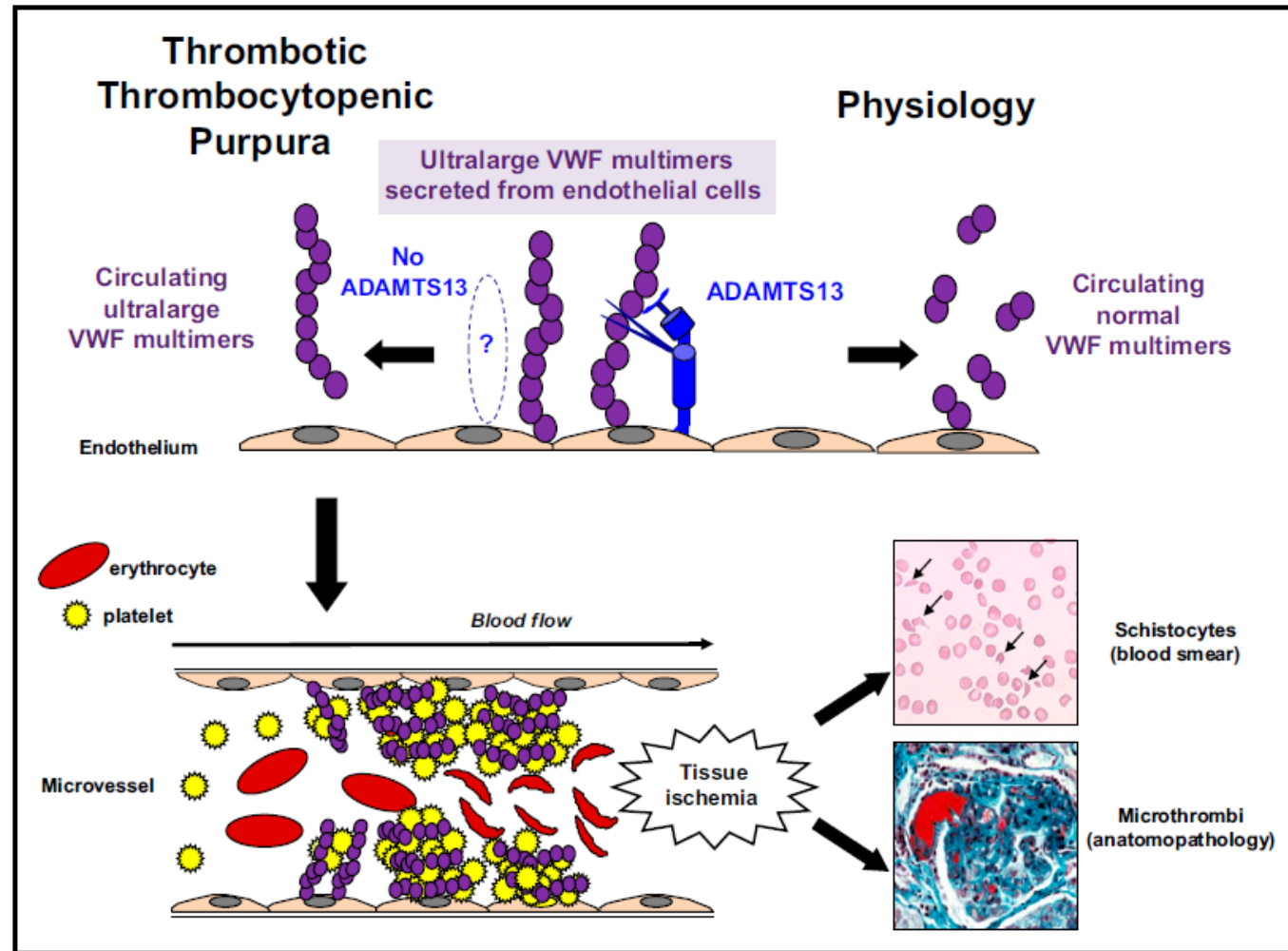
TTP

Acquired/congenital deficiency of ADAMTS13

vWF

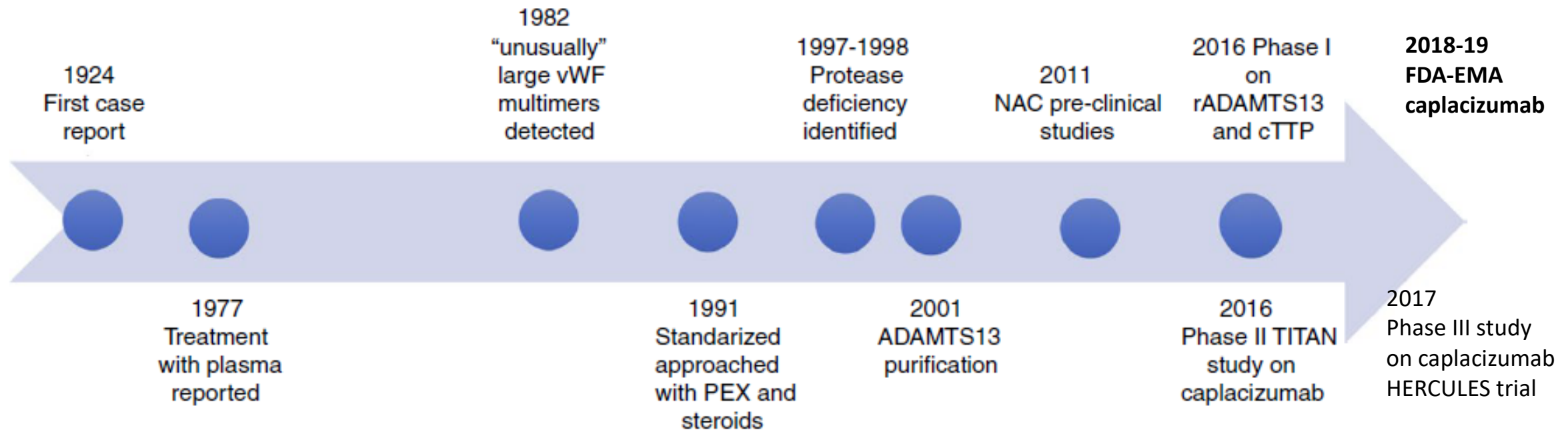


TTP - Pathophysiology -



Historical perspective

Timeline on TTP








Thrombotic thrombocytopenic purpura timeline showing the different discoveries in pathophysiology and treatment since the initial case report almost 100 years ago. cTTP, congenital TTP; iTTP, immune TTP; NAC, N acetylcysteine; PEX, plasma exchange therapy; rADAMTS13, recombinant ADAMTS13

Guidelines

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

jth

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

X. Long Zheng¹   | Sara K. Vesely² | Spero R. Cataland³  | Paul Coppo⁴ |
Brian Geldziler⁵ | Alfonso Iorio^{6,7}  | Masanori Matsumoto⁸ | Reem A. Mustafa⁹ |
Menaka Pai⁷ | Gail Rock¹⁰ | Lene Russell¹¹  | Rawan Tarawneh¹² | Julie Valdes¹³ |
Flora Peyvandi^{14,15}

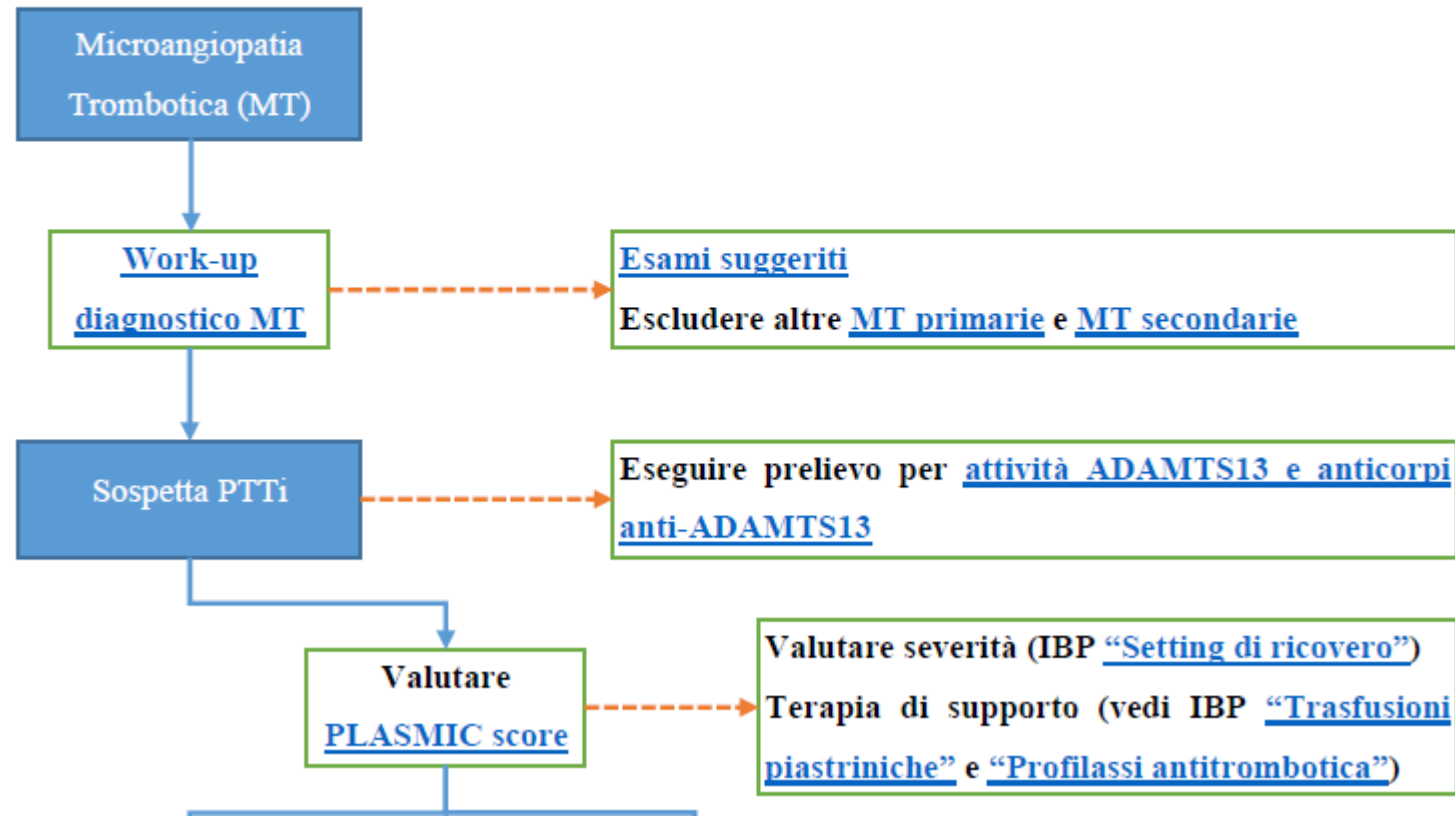


LG nazionali SIE per la TTP: diagnosi

- Dimostrazione di una bassa attività di ADAMTS13 (<10%)
- Dosaggio di ADAMTS13: test essenziale in ogni paziente con sospetta PTT, il cui prelievo va eseguito **prima** dell'inizio della procedura di PE
- Raccomandata anche la valutazione degli anticorpi anti-ADAMTS13 e di ottenerne l'esito possibilmente entro la prima settimana dalla diagnosi presuntiva di PTT.

LG nazionali SIE per la TTP: diagnosi

Flow-chart



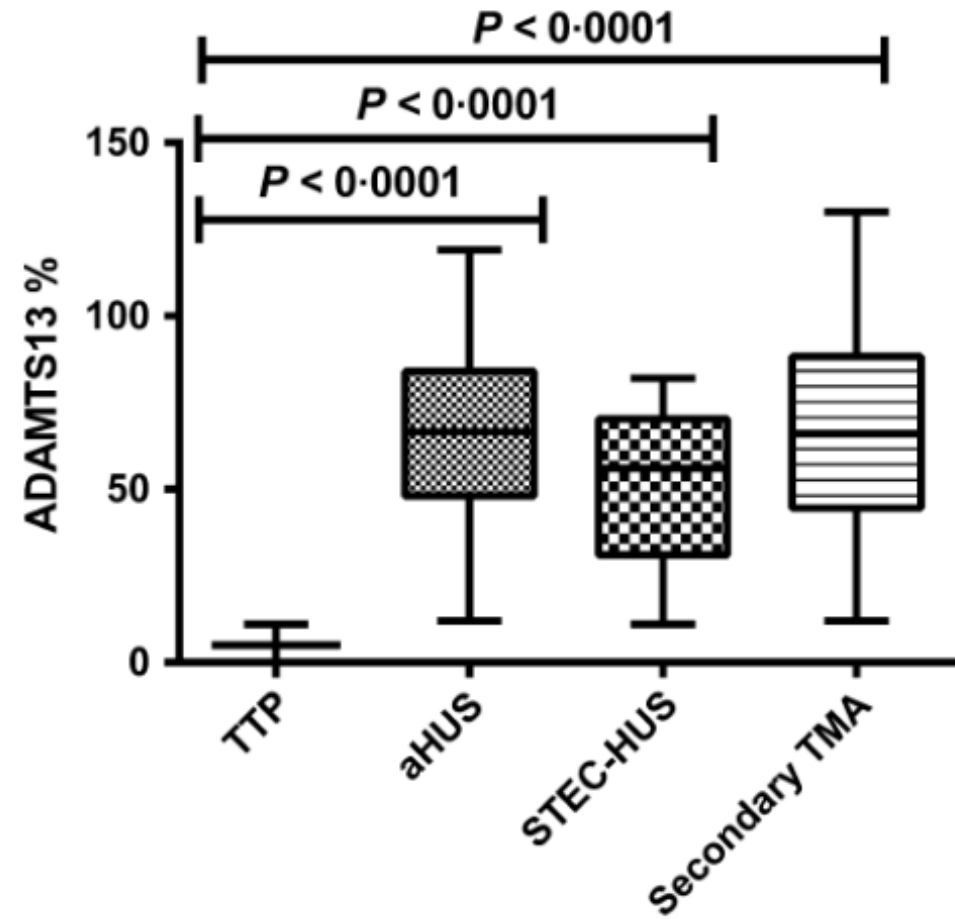
LG nazionali SIE per la TTP: diagnosi

WORK-UP DIAGNOSTICO SOSPETTA MT
Emocromo
Esame dello striscio periferico per ricerca schistociti (cut-off > 1%)
Test di Coombs diretto
LDH
Dosaggio creatinina
Bilirubina totale + diretta
Dosaggio aptoglobina
PT, aPTT, fibrinogeno, D-Dimero
Dosaggio troponina
ECG
CT/RMN cerebrale in accordo con sospetto clinico di coinvolgimento neurologico
Prelievo per definire l'attività di ADAMTS13 e la ricerca anticorpi anti-ADAMTS13

ADAMTS13 activity

- ADAMTS13 below 10% are both specific and sensitive for TTP
- The PLASMIC score may predict low (<10%) ADAMTS, based on TTP-specific features

	Points*		
Platelet count <30 × 10 ⁹ per L	1		
Haemolysis variable†	1		
No active cancer	1		
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1		
MCV <90 fL‡	1		
INR <1.5	1		
Creatinine <2.0 mg/dL	1		
	Derivation cohort (n=200)	Internal validation cohort (n=150)	External validation cohort (n=146)
0-4	0/84 (0%)	0/89 (0%)	2/47 (4%)
5	2/44 (5%)	3/32 (9%)	6/25 (24%)
6 or 7	58/72 (81%)	18/29 (62%)	61/74 (82%)



Plasmic score

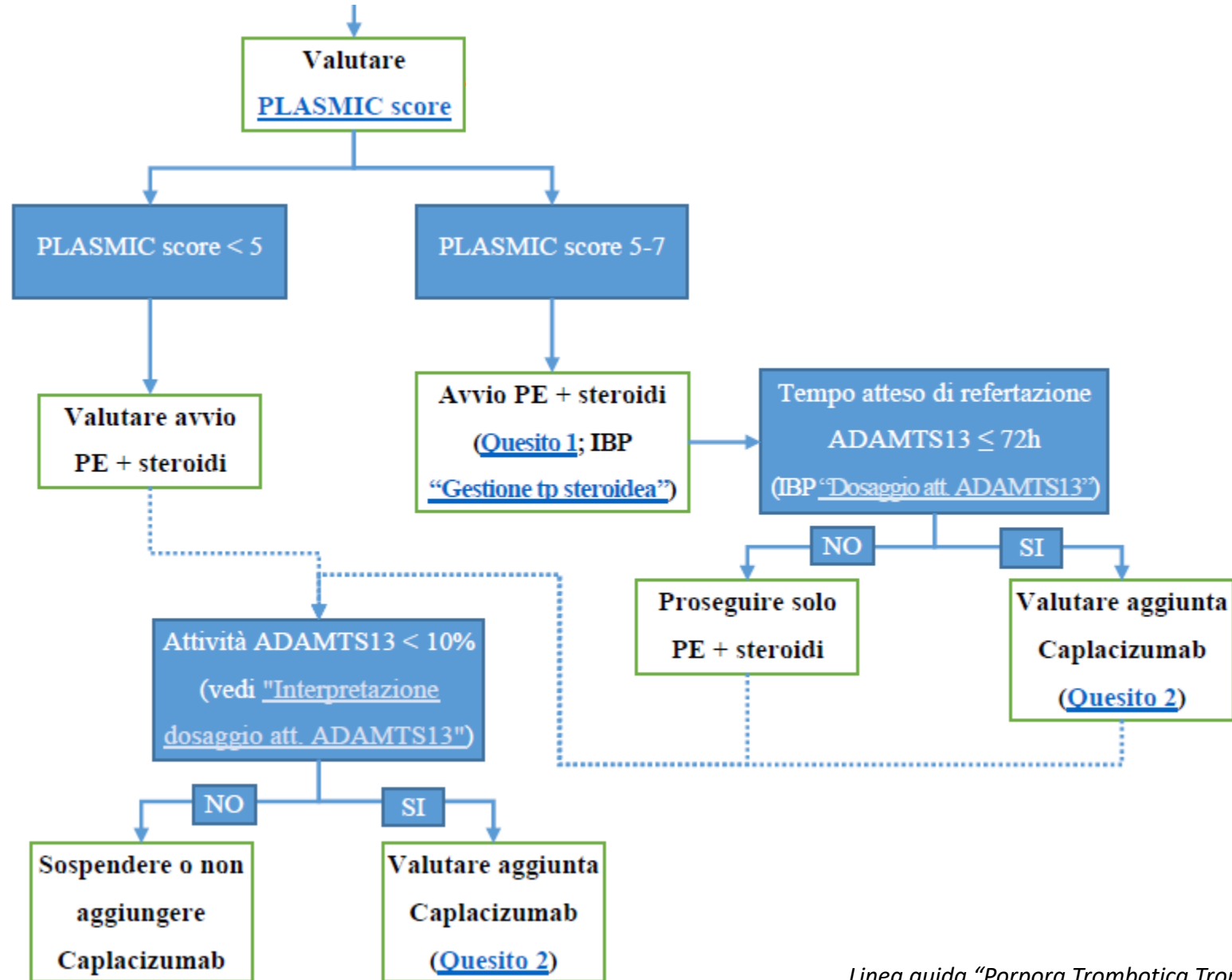
Lo score PLASMIC è stato sviluppato per predire la probabilità di un'attività di ADAMTS13 <10% nel paziente adulto con sospetta PTT.

Lo score assegna 1 punto a ciascuna delle seguenti variabili:

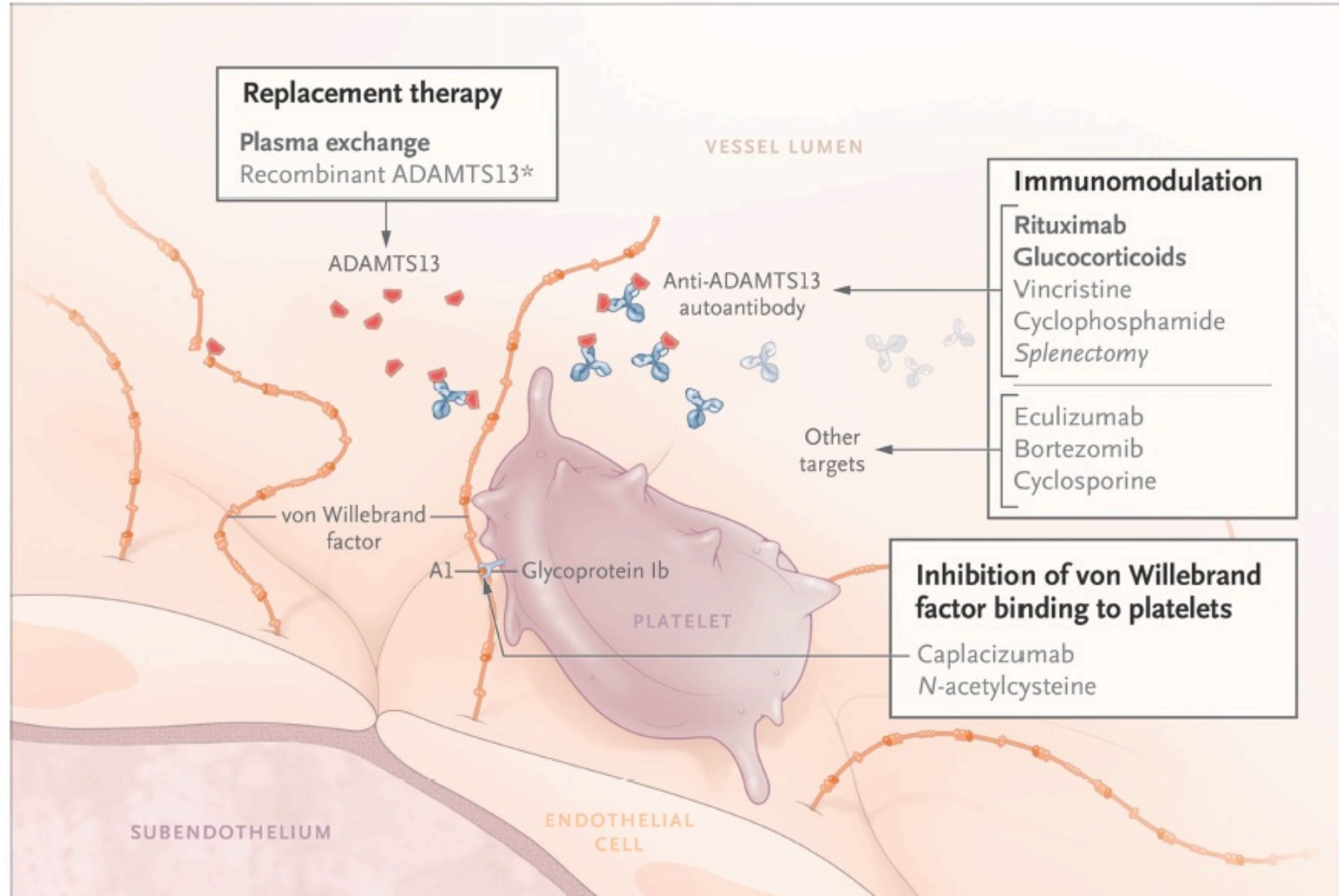
Conta piastrinica < 30.000/mmc
Presenza di emolisi (definita da una conta reticolocitaria > 2.5%, aptoglobina non dosabile o bilirubina indiretta >2 mg/dl)
Assenza di neoplasia attiva (neoplasia trattata nell'ultimo anno)
Paziente non sottoposto a trapianto d'organo o di cellule staminali emopoietiche
MCV < 90 fL
INR < 1.5
Creatinina < 2 mg/dl

Interpretazione: Secondo una recente revisione sistematica con metanalisi, uno score PLASMIC ≥ 5 è predittivo di un'attività ADAMTS13 < 10% con una sensibilità del 99% e un valore predittivo negativo tra il 97% e il 100% quando la prevalenza del deficit severo è pari o inferiore al 70% delle sospette PTT. Uno score PLASMIC basso (0-4) suggerisce che l'attività ADAMTS13 è > 10% con una specificità del 99%. Lo score PLASMIC non può essere usato come una prova definitiva della diagnosi di PTT ma è un valido strumento nelle situazioni dubbie in cui bisogna decidere riguardo alla terapia per PTT.^{14,15}

Plasmic score



TTP therapy



PEX

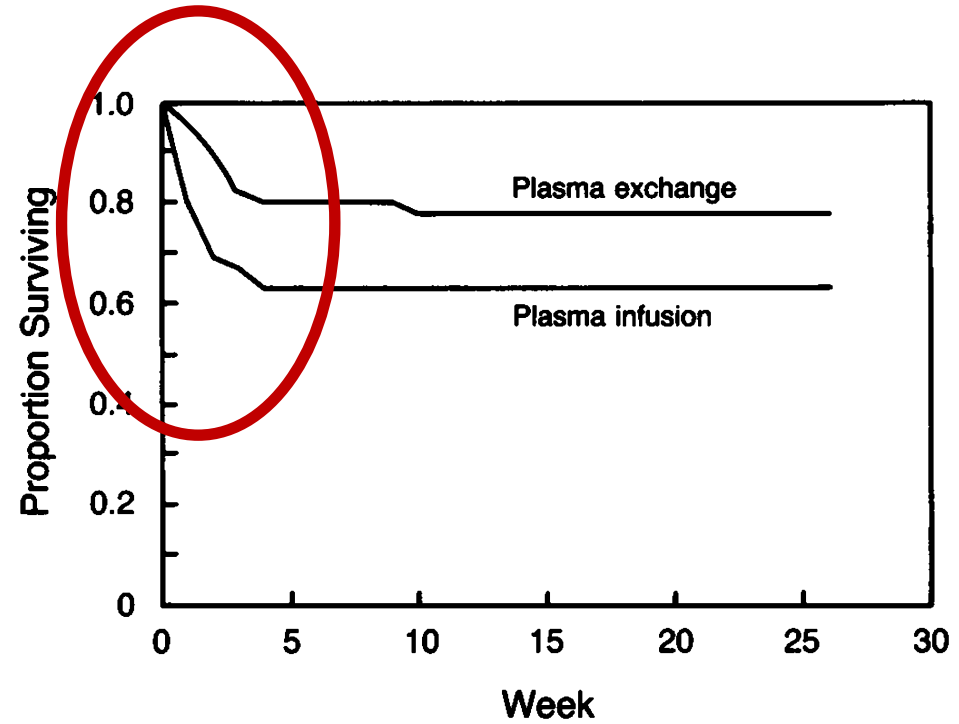


Figure 1. Survival of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

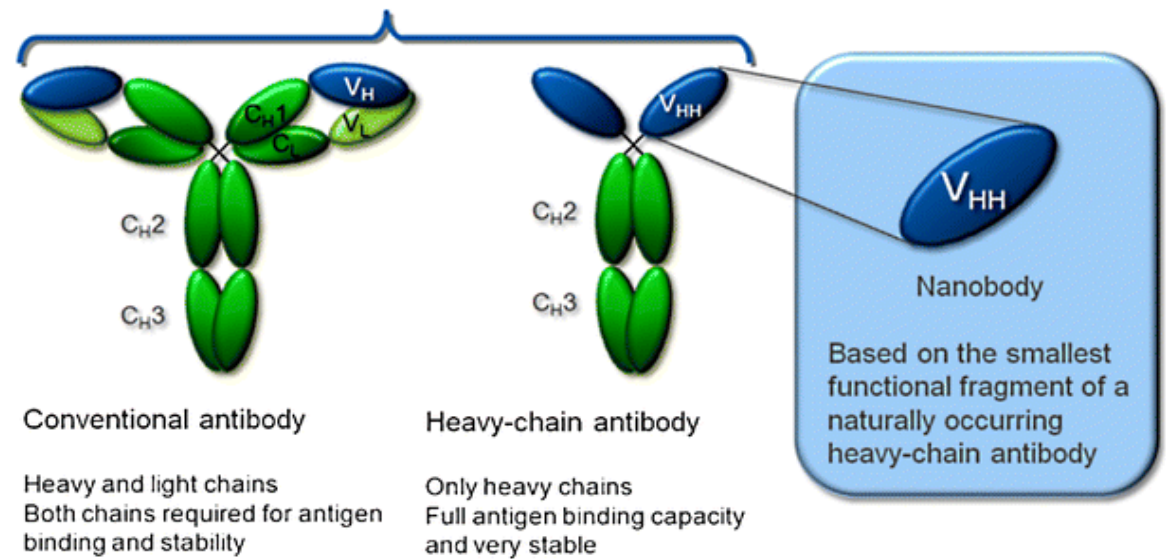
The survival curves differ significantly ($P = 0.036$ by the Breslow–Gehan test).

TTP: unresolved problems

- Acute mortality (10-20%)
- Short-term organ dysfunction (brain, heart, kidneys, GI)
- Refractory/relapsed patients (30-50%)
- Long-term complications (cognitive disorders, depression, hypertension...)

Caplacizumab: humanized bivalent variable-domain-only Ig fragment

Camelidae family has both forms



Immunise llamas with antigen



and/or
Use proprietary synthetic Nanobody phage libraries



Wide range of highly diverse Nanobodies with 0.1-10nM affinities

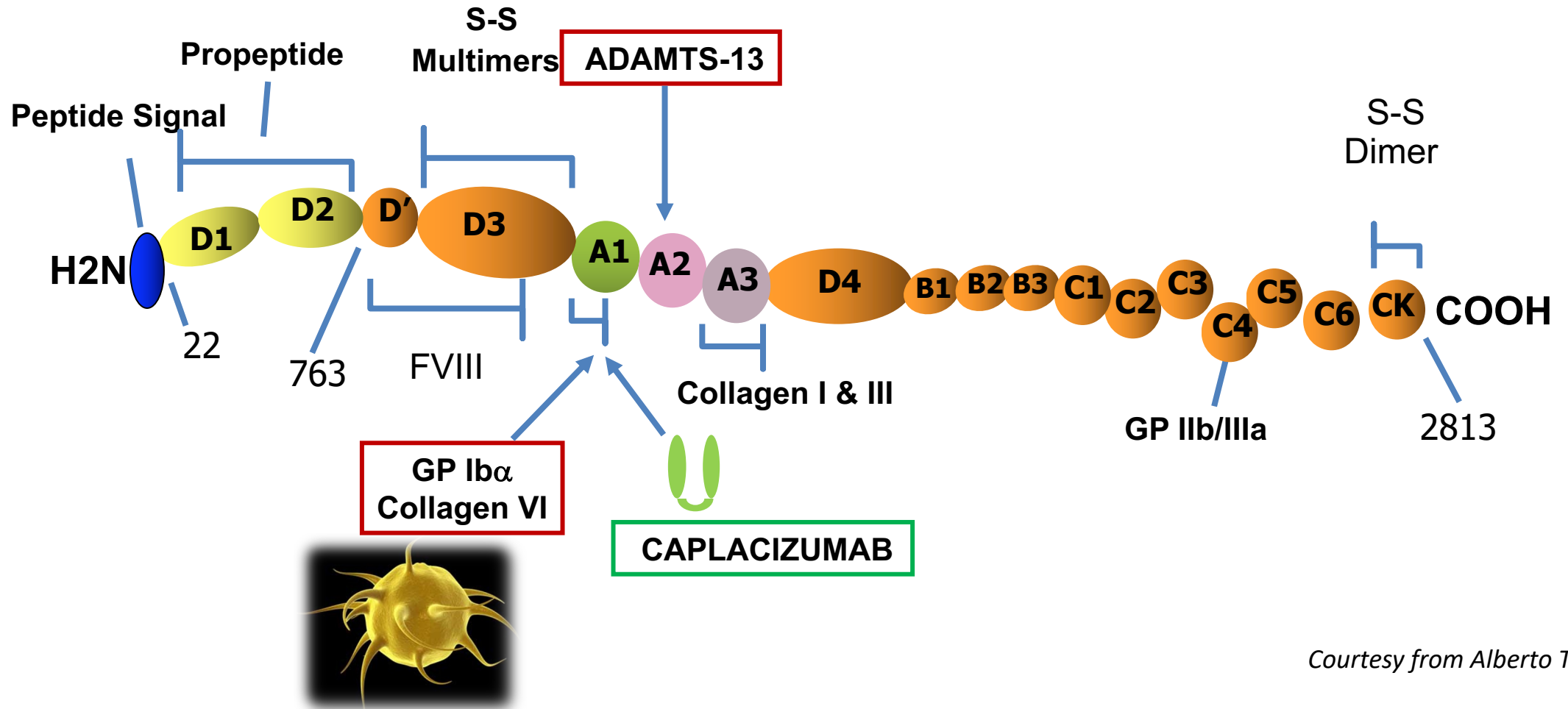


Formatted Nanobodies



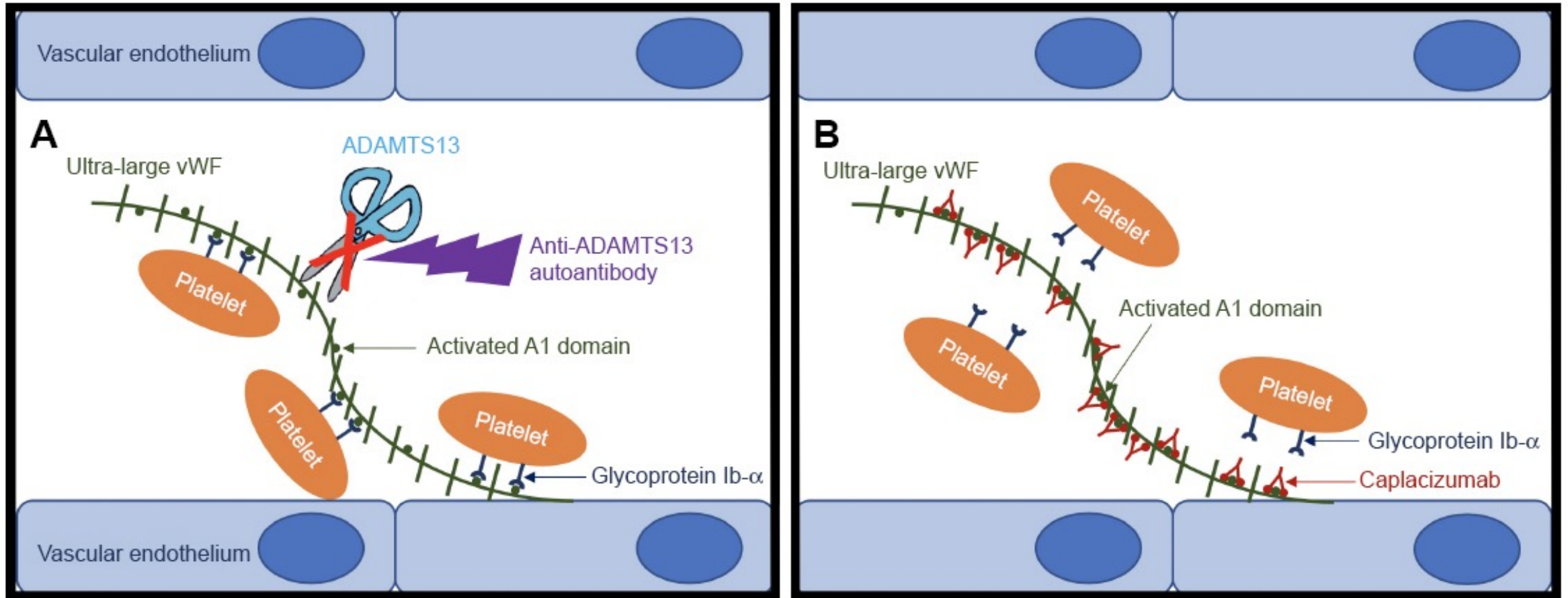
Cloned into microbial systems and produced through fermentation

Caplacizumab



Courtesy from Alberto Tassetto.

Caplacizumab



Caplacizumab – phase 3 HERCULES study -

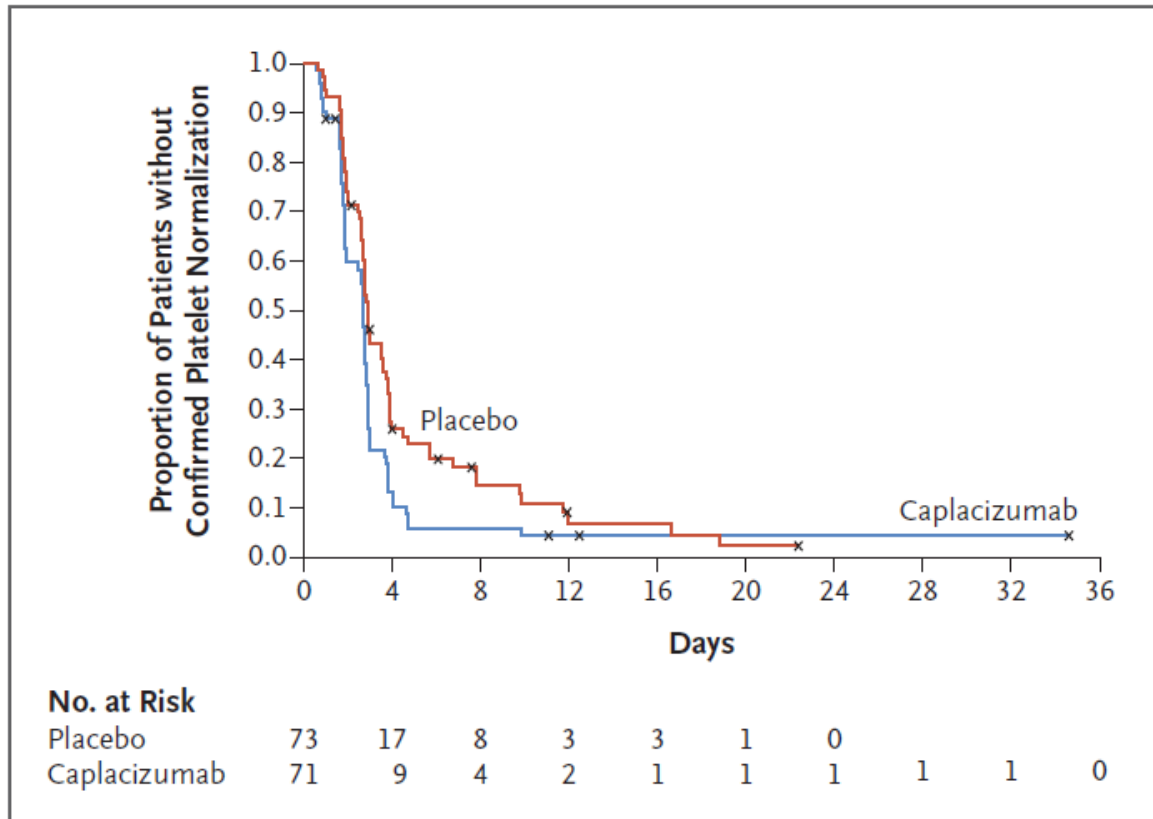


Figure 1. Time to Confirmed Normalization of the Platelet Count in the Intention-to-Treat Population.

Symbols indicate censored data.

Outcome	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	P Value
Primary outcome			
Time to normalization of platelet count			
25th Percentile (95% CI) — days	1.75 (1.65–1.87)	1.94 (1.70–2.64)	
50th Percentile (95% CI) — days	2.69 (1.89–2.83)	2.88 (2.68–3.56)	
75th Percentile (95% CI) — days	2.95 (2.85–3.81)	4.50 (3.78–7.79)	
Rate ratio for normalization of platelet count, caplacizumab vs. placebo (95% CI)*	1.55 (1.09–2.19)		0.01

Caplacizumab – phase 3 HERCULES study -

	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	P Value
Key secondary outcomes			
Composite of TTP-related death, recurrence of TTP, or major thromboembolic event during the double-blind treatment period — no. (%)	9 (12)	36 (49)	<0.001
TTP-related death	0	3 (4)	
Recurrence of TTP: exacerbation [†]	3 (4)	28 (38)	
Major thromboembolic event	6 (8)	6 (8)	
Recurrence of TTP at any time during the trial — no. (%) [†]	9 (12)	28 (38)	<0.001
During the double-blind treatment period: exacerbation	3 (4)	28 (38)	
During the follow-up period: relapse [‡]	6 (8)	0	
Refractory TTP — no. (%) [§]	0	3 (4)	0.06

Caplacizumab – phase 3 HERCULES study -

Other secondary outcomes¶

Number of days of plasma exchange

Mean (95% CI) 5.8 (4.8–6.8) 9.4 (7.8–11.0)

Median (range) 5.0 (1.0–35.0) 7.0 (3.0–46.0)

Volume of plasma exchanged — liters

Mean (95% CI) 21.3 (18.1–24.6) 35.9 (27.6–44.2)

Median (range) 18.1 (5.3–102.2) 26.9 (4.0–254.0)

No. of days of hospitalization

Mean (95% CI) 9.9 (8.5–11.3) 14.4 (12.0–16.9)

Median (range) 9.0 (2.0–37.0) 12.0 (4.0–53.0)

Patients admitted to the intensive care unit — no. (%)||

28 (39) 27 (37)

No. of days in the intensive care unit

Mean (95% CI) 3.4 (2.6–4.2) 9.7 (5.3–14.1)

Median (range) 3.0 (1.0–10.0) 5.0 (1.0–47.0)

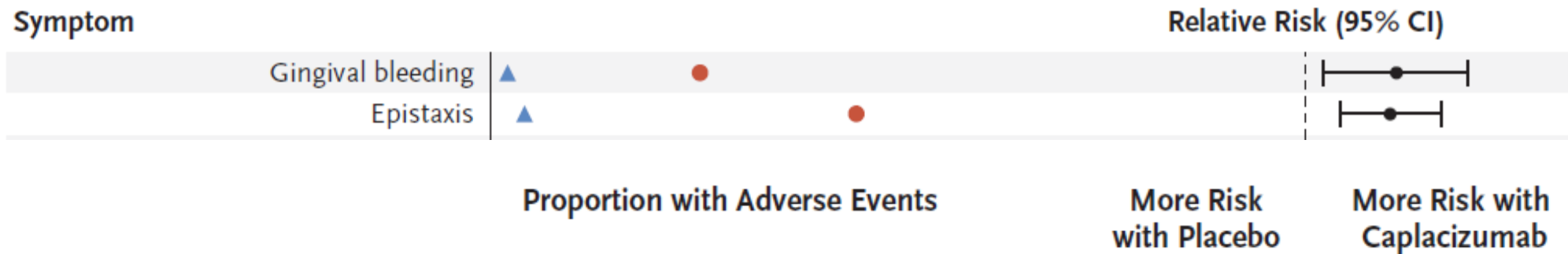
Median time to normalization of organ-damage markers
(95% CI) — days

2.86 (1.93–3.86)

3.36 (1.88–7.71)

Caplacizumab – phase 3 HERCULES study -

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
Any bleeding TEAE (SMQ)	46 (64.8)	35 (47.9)



LG nazionali SIE per la TTP: terapia

- La terapia iniziale di elezione nel paziente con PTTi prevede nel più breve tempo possibile l'inizio del PE utilizzando il plasma come liquido di sostituzione.
- Il PE va ripetuto ogni 24 ore fino a normalizzazione della conta piastrinica e dell'LDH.
- Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di PTTi, il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange .
- Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva clinica di PTTi il panel suggerisce l'uso di Caplacizumab (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze moderata).

Steroide

- Il panel suggerisce di riservare l'utilizzo di Prednisone 1 mg/kg/die ai casi meno severi di PTTi e di riservare il Metilprednisolone 10 mg/kg/die ev nei giorni 1-3 ai casi severi
- Il panel suggerisce di scalare il dosaggio del Metilprednisolone in accordo con la risposta clinica e di passare quindi a Prednisone 1 mg/kg/die in accordo con la risposta clinica
- Nei casi meno severi, non responsivi dopo 4 giorni a Prednisone 1 mg/kg/die il panel suggerisce di passare a Metilprednisolone 10 mg/kg/die ev e quindi di somministrare Prednisone 1 mg/Kg/die in base alla risposta del paziente
- Il panel concorda che la terapia corticosteroidica debba essere continuata a dosaggio pieno dopo la sospensione del PE fino all'ottenimento di un dosaggio di attività ADAMTS13 del 20-30% e venga successivamente ridotta fino a completa sospensione in massimo 3 settimane.

Caplacizumab

- Uso di Caplacizumab: possibile in caso di diagnosi presuntiva di PTTi (Plasmic Score 5-7), in attesa del risultato di attività ADAMTS13
- In caso di terapia con Caplacizumab, il panel concorda nel raccomandare un monitoraggio settimanale dell'attività ADAMTS 13 e di suggerire la sospensione del farmaco in presenza di una risposta clinica e di livelli di ADAMTS13 >20% per 2 settimane consecutive (dopo aver eseguito almeno 30 giorni di trattamento dall'ultima plasmaferesi)

Caplacizumab

Il panel ha concordato che **il massimo beneficio di Caplacizumab dipende dal suo utilizzo precoce nella PTTi** e quindi dalla capacità di identificare precocemente i pazienti con alta probabilità di diagnosi di PTTi. Nella pratica clinica questo si traduce nella necessità, per il clinico, di utilizzare l'anticorpo prima di avere a disposizione il dosaggio dell'attività di ADAMTS13.

- fondamentale il dosaggio di ADAMTS13
- in assenza di accesso a tempi di refertazione congrui dell'attività ADAMTS13, il Caplacizumab non deve essere usato

Rituximab

- ≠ LG ISTH (possibile utilizzo in prima linea)
 - In Italia Legge 648: Porpora trombotica trombocitopenica, recidivata o refrattaria a plasmaexchange
- Il panel pertanto concorda che, nel caso di un primo evento di PTTi refrattario a plasma-exchange dovrebbe essere considerata l'aggiunta del Rituximab al trattamento in atto
- Nei pazienti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di Rituximab ai cortisonici e al plasma exchange (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa)

Follow-up

- Il panel ha concordato sul seguente programma di follow-up basato sul dosaggio di ADAMTS13 nei pazienti in remissione di PTTi: mensilmente per i primi 3 mesi, successivamente ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6-12 mesi se stabile

Conclusioni

- La TTP rimane una urgenza ematologica gravata da morbidità/mortalità ancora significative
 - Fondamentale la diagnosi precoce e corretta (dosaggio ADAMTS13 e Ab in tempi congrui)
 - Fondamentale il pronto inizio della PEX e della terapia immunosoppressiva
- Il caplacizumab è una nuova risorsa terapeutica che permette di velocizzare il recupero piastrinico, ridurre il danno d'organo e la mortalità
 - Raccomandabile l'utilizzo in fase precoce, supportato da una diagnosi laboratoristica corretta



Thanks!