



Associazione Coagulopatici Emofilici Piemontesi "Massimo Chesta"  
PROMUOVE IL CONGRESSO

# NOVITÀ IN COAGULAZIONE

## Porpora trombotica trombocitopenica: i dati del Piemonte Occidentale

Cristina Dainese, MD

CRR Malattie trombotiche ed Emorragiche dell'adulto.

Ematologia Universitaria

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



## Il registro del Piemonte Occidentale

- Nel 2019 nasce l'idea di avviare un registro retrospettivo-prospettico dei casi di ITTP.
- I Centri interessati sono al momento gli stessi afferenti al Centro di Emostasi e Trombosi di AOU Città della Salute e della Scienza di Torino per quanto riguarda le Malattie Emorragiche Congenite ovvero:
  - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
  - AO Umberto I dell'Ordine Mauriziano
  - AO di Cirié
  - AO Santa Croce e Carle di Cuneo
- Tutti I pazienti sono iscritti al registro regionale Malattie Rare (MARARE)



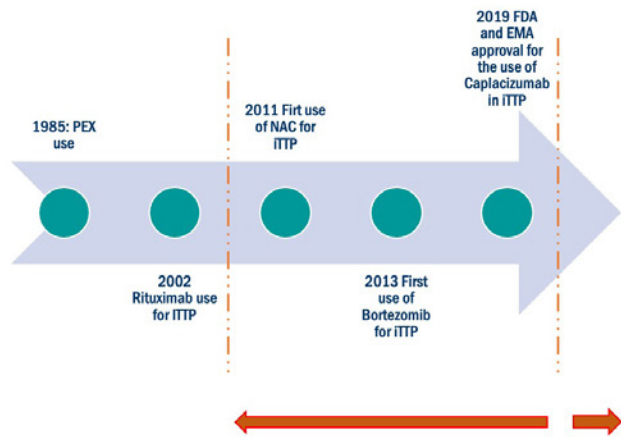
Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

# Il registro del Piemonte Occidentale

- Il registro conta oggi **46 pazienti** con diagnosi di ITTP diagnosticati a partire dal 2005.
- Di questi:
  - 43 inseriti retrospettivamente sino a fine 2019
  - 3 inseriti prospetticamente a partire dal 2020
- In totale **71 episodi** considerando episodi alla diagnosi e alla recidiva.



Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte retrospettiva dal 2005 al 2019

- Dati alla diagnosi e alla recidiva relativi a:
  - Caratteristiche cliniche,
  - Parametri di laboratorio
  - Tipo e durata di trattamento in fa acuta
  - Trattamento immunosoppressivo
  - Complicanze correlate al trattamento

### DATI ALLA DIAGNOSI DELLA CORTE RETROSPETTIVA

<b>Genere, n (%)</b>		
• Maschio	19	(45,2)
• Femmina	23	(54,8)
<b>Età, anni (range)</b>	53	(23 - 77)
<b>Charlson Comorbidity Index, n (%)</b>		
• 0	17	(40,5)
• 1 - 2	17	(40,5)
• >2	8	(19)
<b>Quadro Clinico, n (%)</b>		
• Neurologico	24	(57)
• Emorragico	20	(54,7)
• Sistemico	16	(38,1)
<b>PLASMIC Score, n (%)</b>		
• <6	9	(21,4)
• 6 - 7	18	(42,8)
<b>Eziologia, n (%)</b>		
• Idiopatica	36	(85,7)
• Paraneoplastica	2	(4,7)
• Autoimmune	3	(7,1)
• Farmaco-relata	1	(2,4)

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## La coorte retrospettiva dal 2005 al 2019

- Dati alla diagnosi e alla recidiva relativi a:
  - Caratteristiche cliniche,
  - Parametri di laboratorio
  - Tipo e durata di trattamento in fa acuta
  - Trattamento immunosoppressivo
  - Complicanze correlate al trattamento

### DATI ALLA DIAGNOSI DELLA CORTE RETROSPETTIVA

Attività ADAMTS13 UI/ml, media (IQR)	0,02	(0,01 – 0,02)
Attività ADAMTS13 < 0,1 UI/ml, %	92,80	
ADAMTS13 Inibitori BU/ml, media (IQR)	66,37	(39,6 – 97)
<b>Plasma Exchange</b>		
• Giorni da accesso in PS ad avvio PEX, mediana (IQR)	0	(0 – 1)
• PEX al raggiungimento di CR*, mediana (IQR)	14	(8- 19)
• PEX totali, mediana (IQR)	7	(4 – 14,5)
<b>Ospedalizzazione</b>		
• Giorni di ricovero in ICU, mediana (IQR)	1	(0 -11)
• Giorni di ricovero totali, mediana (IQR)	20	(12 – 27)
Esacerbazioni <sup>°</sup> , n (%)	10	(24)
Recidive <sup>^</sup> , almeno 1, n (%)	9	(21)

\*CR: sustained normalization of platelet counts above the lower limit of the established reference range (>150000/ul) and of LDH (< 1.5 ULN) after cessation of PEX.

<sup>°</sup>Exacerbation: reduction in platelet count to below the lower limit of the established reference range (< 150000/ul), an increased LDH level, and the need to restart PEX within 30 days of the last PEX after a CR to PEX.

<sup>^</sup>Relapse: fall in platelet count to below the lower limit of the established reference range (< 150000/ul) with or without clinical symptoms, > 30 days after stopping of PEX for an acute TTP episode, requiring reinitiation of therapy.

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte retrospettiva dal 2005 al 2019

- Dati alla diagnosi e alla recidiva relativi a:
  - Caratteristiche cliniche,
  - Parametri di laboratorio
  - Tipo e durata di trattamento in fa acuta
  - Trattamento immunosoppressivo
  - Complicanze correlate al trattamento

### DATI ALLA DIAGNOSI DELLA CORTE RETROSPETTIVA

Corticosteroidi (CS), n (%)	42	(100)
CS + Immunoglobuline policlonali, n (%)	8	(19)
CS + Rituximab, n (%)	17	(40,5)
Tempo mediano tra avvio CS e avvio RTX, giorni (range)	10	(2 – 30)
CS + Altro, n (%)	3	(7,1)
CS + RTX + Vincristina		
CS + RTX + Vincristina + Ciclofosfamide		
CS + Ciclofosfamide		

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## La coorte retrospettiva dal 2005 al 2019

- Dati alla diagnosi e alla recidiva relativi a:
  - Caratteristiche cliniche,
  - Parametri di laboratorio
  - Tipo e durata di trattamento in fa acuta
  - Trattamento immunosoppressivo
  - Complicanze correlate al trattamento

	WPR	Milan	Regional UK	Korean	Australian	Oklahoma
Patients (n)	42	302	152	66	57 <sup>a</sup>	78
Age	53	40	39/46*	45,4	38	-
Gender (%)						
- Female	55.00	77.00	75.00	57.00	64.00	-
- Male	45.00	23.00	25.00	43.00	36.00	-
Symptoms (%)						
- Neurological	54.00	42.50	80.00	20.00	71.00	53.00
- Hemorrhagic	57.40	68.20	60.00	45.00	46.00	-
- Systemic	38.10	72.30	-	56.00	-	10.00
Hb (g/dl)	8.60	9.80	8.70	8.20	9.60	-
Plts (/mmc)	13000.00	18000.00	17000.00	36000.00	14000.00	10000.00
LDH (U/L)	1806.00	1177.00	1750.00	1172.00	-	1522.00
Total Bilirubin (mg/dl)	2.50	2.10	-	3.90	-	-
ADAMTS13 activity (UI)	0.02	-	<0.05	-	-	-
ADAMTS13 activity < 10% (%)	93.00	-	73.00 <sup>^</sup>	30.00	100.00	96.00 <sup>^</sup>
ADAMTS13 inhibitors (BU/ml)	66.37	-	-	-	-	-
Median total PEX session (n)	14	-	-	-	12	14
Median PEX to CR	7	11	15	-	-	-
Median DOH (days)	20	-	-	-	-	19
RTX use (%)	40.50	15.00	-	-	40.00	24.00 (43.00) <sup>§</sup>

COMPARISON BETWEEN MULTICENTER REGISTRIES: WEST PIEDMONT REGISTRY (WPR), MILAN REGISTRY, REGIONAL UK TTP REGISTRY, KOREAN TTP REGISTRY, AUSTRALIAN TTP REGISTRY AND OKLAHOMA TTP REGISTRY. CONSIDERING DEMOGRAPHIC AND HOSPITAL PRESENTATION FEATURES, LABORATORY FEATURES INCLUDING HEMOGLOBIN (Hb), PLATELETS (PLTS), LACTIC DEHYDROGENASE (LDH), TOTAL BILIRUBIN, ADAMTS13 ACTIVITY AND INHIBITORS, MEDIAN NUMBER OF PLASMA EXCHANGE (PEX) SESSION AND TO ACHIEVE CLINICAL RESPONSE (CR), MEDIAN DAYS OF HOSPITALIZATION (DOH) AND RATE USE OF RITUXIMAB (RTX). <sup>a</sup>57 PATIENTS CONSIDERING 72.00% FIRST EPISODES AND 28.00% RELAPSED DISEASE. \* FEMALE/MALE. <sup>§</sup>AFTER 2003 WHEN RITUXAMB HAD STARTED TO BE USED. <sup>^</sup>EXTRAPOLATED DATA FROM THE PAPER.

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi

- **3 nuove diagnosi di ITTP**
  - 2 casi su 3 idiopatici, 1 caso con dubbia eziologia (paraneoplastica/farmaco-indotta).
  - Tutti i nuovi casi trattati con **Caplacizumab** in associazione a PEX e terapia immunosoppressiva
  - 2 casi su 3 attualmente in remissione ematologica
- **1 caso di recidiva sierologica**, trattata con Rituximab.
  - Al momento in remissione ematologica
- **Ad Oggi:**
  - Nessun caso indotto da infezione COVID19
  - Nessun caso indotto da vaccinazione antiCOVID19
  - Nessuna recidiva post vaccinazione antiCOVID19 (finora).

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DELLA SIGNORA C.G

- 36 aa, non comorbidità di rilievo.
- Quadro clinico all'esordio: Parestesie brachio-crurali dx della durata di 5-10'.
- All'accesso in PS (10/02):
  - Hb 8,2 g/dl, Plts 27.000/mmc, LDH 1665, Bilirubina totale 3,5, 36 schistociti/campo
  - ADAMTS13 attività 0,02 UI
  - Ab antiADAMTS13 >100 BU/ml
- Screening autoimmune e depistage oncologico: negativi.
- Avvio di:
  - Steroide (1 mg/kg)
  - PEX (11/02)
- Screening Willebrand (effettuato per aPTT all'ingresso allungato): nella norma

→ Avvio di Caplacizumab in data 13/02

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DELLA SIGNORA C.G

- Effettuate in totale 4 sedute di PEX con rapido raggiungimento di risposta clinica e completa remissione dei sintomi.
- Dimessa in data 19/02/2020
  - Giorni di ricovero in ICU: 0
  - Giorni di ricovero totali: 9
- Proseguito a domicilio Capalcizumab 1 fl/sc/die
- Persistenza ai controlli successivi di deficit severo di ADAMTS13 attività (<0.01 UI) con lento calo dell'inibitore. Persistenza di remissione clinica.
- Si prolungava trattamento con Caplacizumab per ulteriori 30 giorni oltre i 30 giorni dal termine delle PEX per permettere alla paziente di essere vaccinate contro SarsCOV2 prima di avvio II linea immunosoppressiva con Rituximab
- I dose Vaccino (Pfizer): 11/04

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DELLA SIGNORA C.G

- 11/04/2021: 1 dose Vaccino
  - 12/04/2021: **Sospeso Caplacizumab** come da scheda tecnica
  - 14/04/2021:
    - Hb 14,6, Plts 369.000, LDH 394, Bil tot 0,5, Aptoglobina 146
    - Attività ADAMTS13 < 0,01, Ab anti ADAMTS13 45 BU/ml
  - 19/04/2021: **Acesso programmato in DH per avvio I Rituximab:**
    - Hb 14,6, **Plts 29.000, Bil tot 1,6, LDH 599, Aptoglobina 69**
    - Paziente asintomatica
- **Ricovero in ICU**
- Ripresa PEX dal 20/04/2021 a 24h da RTX (con reazione infusionale per cui sospese il 22/04): 2 sedute di PEX
  - Ripresa Steroide 1 mg/kg
  - Ripresa di Caplacizumab dal 21/4
- **Dimessa il 26/4/21 dopo l'infusione RTX:**
- Plts 403.000, Hb 14.1, Aptoglobina 161
  - Attività ADAMTS13 0.63, Ab anti ADAMTS13 4,5 BU/ml

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DELLA SIGNORA C.G

- Effettuata 1 dose vaccino in data 13/05
  - **Terminato ciclo di RTX il 10/05/2021**
  - **Sospeso Caplacizumab il 14/05/2021**
  - **Avvio tapering steroideo dal 28/05/2021, terminato il 26/06/2021**
- 
- **Ultimo controllo: 08/11/2021: buone condizioni generali. Breve periodo di neutropenia tardiva da RTX non complicato da diatesi infettiva.**
    - GN 1590, Hb 12, Plts 347.00
    - **Attività ADAMTS13 0.64 UI, Inibitori 5.3 BU/ml**
    - **IgG anti COVID19: 288 BAU/ml (positive)**
- Peristenza di Remissione Clinica.**

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DEL SIGNOR S.C.

- 58 aa
- Diagnosi di NSCLC
  - In trattamento da Ottobre 2020 con cht (Carbo+Eto) e Atezolizumab, in mantenimento con **Atezolizumab** ogni 21 gg.
  - PD alla ristadiazione di Giugno 2021 per cui avviata RT (scopo curative).
- Accesso in PS altro nosocomio in data 03/09
  - Impaccio motorio arto superior dx e successive comparsa di crisi comiziale
  - Agli EE: Pits 5000, anemia coombs negativa, lieve rialzo LDH, bilirubina totale e creatinina.
- Avvio di trasfusioni di plasma e ECPL + trattamento steroideo.
- In data 06/09 pervenuto esito Attività ADAMTS13: <0,01 UI
- **Avviate PEX e Caplacizumab**

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DEL SIGNOR S.C.

- Trasferito in data 07/09 c/o nostra Degenza ordianaria:
  - Attività ADAMTS13 0.03 UI, Inibitori 89,2 BU/ml
  - Proseguite PEX, trattamento steroideo e Capalcizumab
- Iniziale miglioramento di Hb, PLts e LDH senza **mai raggiungimento di RC**
- Iniziale progressiva anemizzazione < 8 g/dl e calo della conta piastrinica. Sottoposto a plurime trasfusioni ECPL.
- Rivalutazione ADAMTS13 attività ed inibitori del 20/09 in corso
- In data 21/09 Hb 5,3 con riferita melena e SOF +
  - **Sospeso Caplacizumab**
  - EGDS negative per sanguinamenti attivi
  - TC con MdC: **sospetta emorragia digiunale**, non candidabile a embolizzazione a angiorX.

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

## La coorte prospettica dal 2020 ad oggi



### IL CASO DEL SIGNOR S.C.

- In data 22/09 successivamente a plasmaferesi, **infusione di Fahndi 3000 UI**
- Beneficio clinico ed ematologico
- Mantenuto sospeso Caplacizumab
- Pervenuto esito rivalutazione malattia del 20/09
  - Attività ADAMTS13 0.43 UI
  - Inibitori ADAMTS13 40.7 BU/ml
- Riscontro di trombosi del coassiale per cui sospese PEX in data 24/9 e avviata LMWH 4000 UI/die
- Proseguito trattamento steroideo con recupero dei valori piastrinici
  
- Dimesso in data 01/10/2021

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## Studi in corso

- **In fase di sottomissione**
  - Studio retrospettivo su marker prognostici di burden of care (pre Caplacizumab)
  - Studio retrospettivo su marker prognostici associati a un necessità di rescue con Rituximab (pre Caplacizumab)
- **In fase di raccolta dati**
  - Raccolta prospettica real-life di casi di iTTP trattati con Caplacizumab

Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte Occidentale

## NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



# Grazie dell'attenzione

**“Coming together is the beginning.  
Keeping together is progress. Working  
together is success.”**

**Henry Ford**



Porpora Trombotica Trombocitopenica: i Dati del Piemonte  
Occidentale

**NOVITÀ IN COAGULAZIONE**  
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021