

PLASMA VIRUS-INATTIVATO NELLA TERAPIA AFERETICA DELLA PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA: STUDIO E DATI PRELIMINARI

Gianpaolo Russi¹, Giustina De Silvestro², Chiara Savignano³ a nome del Gruppo di Studio Multicentrico PTT SIdEM

¹SC di Medicina Trasfusionale, Az. Ospedaliera di Reggio Emilia, Reggio Emilia

²SC di Medicina Trasfusionale, Az. Ospedaliero-Universitaria di Padova, Padova

³SC di Medicina Trasfusionale, Az. Ospedaliero-Universitaria di Udine, Udine

Use of virus-inactivated plasma in apheresis treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: preliminary data

Plasma exchange (TPEX) with fresh frozen plasma (FFP) or cryosupernatant plasma infusion is the treatment of choice for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The authors evaluate the preliminary data of the multicenter SIdEM study that compares virus-inactivated plasma with fresh frozen plasma (FFP) or cryosupernatant plasma in the apheretic treatment of TTP.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for this study or for the preparation of this article.

KEY WORDS:

Therapeutic plasma exchange (TPEX), Fresh frozen plasma (FFP), Cryosupernatant plasma, Virus-inactivated plasma, Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), Hemolytic uremic syndrome (HUS)

PAROLE CHIAVE:

Plasma Exchange (TPEX), Plasma fresco congelato (PFC), Plasma privo di crioprecipitato (Plasma decrariato), Plasma virus-inattivato, Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), Sindrome Emolitico Uremica (HUS)

Indirizzo degli Autori:

Gianpaolo Russi
S.C. di Medicina Trasfusionale
Az. Ospedaliera Arcispedale
S. Maria Nuova di Reggio Emilia
Viale Risorgimento 80
42123 Reggio Emilia
e-mail: russi.gianpaolo@asmn.re.it

INTRODUZIONE

Le evidenze scientifiche prodotte negli ultimi anni dalla ricerca clinica di base e applicata hanno sottolineato come la patogenesi della Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) sarebbe correlata a un deficit congenito o alla presenza di inibitori di una metalloproteasi (ADAMTS-13) che agisce sui multimeri del fattore di von Willebrand (1-3). Il *Plasma Exchange* (TPEX) è tuttora considerato dalle Linee Guida internazionali il principale presidio terapeutico in caso di diagnosi di PTT o di Sindrome

Emolitico Uremica (HUS) (4-6).

A seguito di una giornata di studi sulla PTT tenutasi a Bergamo il 3 Dicembre 2005, la Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM) ha deliberato di attivare un protocollo di studio sulla terapia aferetica nella PTT rivolgendo in particolare l'attenzione sulla tipologia di liquidi sostituenti da utilizzare durante il *Plasma Exchange*.

Scopo di questo lavoro, iniziato nel Gennaio 2006, è quello di presentare i dati preliminari aggiornati ad Aprile 2009 dello studio sulla terapia aferetica nella PTT che verrà dichiarato chiuso nel Dicembre 2010.

PROTOCOLLO DI STUDIO

Razionale e Obiettivo dello Studio

Il Plasma fresco congelato (PFC) e il Plasma privo di crioprecipitato (Plasma decriato) sono gli attuali "standards di riferimento" come liquidi sostituenti nella terapia aferetica della PTT e della HUS (7). Alcuni studi retrospettivi e randomizzati hanno di recente evidenziato come il plasma decriato sia equivalente come efficacia al PFC (8-10). L'utilizzo del Plasma come liquido sostituito presenta un possibile rischio infettivo residuo o emergente nonostante l'introduzione di tecniche sierologiche e di biologia molecolare sempre più raffinate per evidenziare la presenza di HIV-HBV-HCV e della prassi della quarantena. Per diminuire ulteriormente il rischio infettivo, è stato introdotto in terapia trasfusionale il **Plasma virus-inattivato** ottenuto utilizzando metodi di inattivazione dei patogeni del Plasma con solvente detergente, blu di metilene e psoraleni. Non ultime le indicazioni della legge trasfusionale n° 219 del 2005 e dei decreti legge n° 207 e 208 del 2007 che hanno come obiettivo la maggiore sicurezza possibile nell'utilizzo degli emocomponenti hanno reso necessaria una valutazione clinica dell'efficacia del Plasma virus-inattivato prima di introdurlo come liquido sostituito nel trattamento aferetico della PTT.

L'obiettivo dello studio multicentrico proposto dalla SIdEM è stato quello di valutare l'efficacia come liquido sostituito nel corso del trattamento plasmateretico (TPEX) dei plasmi virus-inattivati con solvente-detergente o con blu di metilene attraverso un test di equivalenza con l'obiettivo di raggiungere il 90% di esiti positivi (Remissione Clinica Completa secondo i criteri stabiliti dal protocollo) rispetto al gruppo trattato con PFC o con plasma decriato.

Criteri di risposta (esito)

Nel protocollo di studio, la Remissione Clinica Completa (**esito positivo**) veniva definita dai seguenti criteri:

- risposta clinico-laboratoristica (positiva) al trattamento aferetico entro i primi 21 giorni (3 settimane) dalla diagnosi con:
- conta piastrinica >100.000 plt/mL per almeno 3 giorni consecutivi
- normalizzazione dell'LDH
- assenza di nuovi sintomi neurologici o renali con miglioramento della sintomatologia
- stabilità del quadro clinico e laboratoristico durante la fase di *tapering* e nei 30 giorni successivi all'ultimo TPEX.

Il mancato raggiungimento (**esito negativo**) dell'o-

biiettivo era, invece, definito da:

- assenza di risposta clinico-laboratoristica entro i primi 21 giorni (3 settimane) dalla diagnosi
- eventuali ricadute successive a una risposta clinico-laboratoristica positiva durante la fase di consolidamento aferetica (*tapering*) e nei 30 giorni successivi all'ultimo TPEX
- sostituzione come liquido sostituito durante i primi 21 giorni del plasma virus-inattivato con PFC o Plasma decriato e viceversa (*switch terapeutico*). (L'unico *switch* terapeutico concesso in quanto già dimostrato equivalente è quello tra PFC e Plasma decriato).

Dato che lo scopo del protocollo di studio era quello di valutare l'efficacia della terapia aferetica nei primi 21 giorni dalla diagnosi, non sono stati imposti vincoli di terapia farmacologica e, pertanto, eventuali cambiamenti nella terapia non sono stati considerati un fattore di uscita dal protocollo.

Criteri di inclusione nello studio

L'estrema variabilità dei dati epidemiologici presenti in letteratura (11) (si va da 280 a 170 possibili pazienti/anno in Italia) e il fatto che al momento dell'inizio dello studio (2006) l'utilizzo dei plasmi virus-inattivati non era uniforme sul territorio nazionale in attesa di specifiche direttive nazionali e regionali hanno reso di fatto difficile procedere in una fase iniziale dello studio a una randomizzazione dei pazienti.

Si è, quindi, previsto che ogni centro partecipante allo studio utilizzasse il tipo di plasma di cui disponeva, con l'unico vincolo che in ogni braccio dello studio vi fossero almeno 3 centri con sedi in regioni diverse, in modo da ottenere dati da valutarsi con gli strumenti statistici adeguati.

Lo studio è stato aperto a tutti i centri che eseguono l'aferesi terapeutica sul territorio nazionale.

Sono stati ammessi allo studio:

- pazienti con diagnosi di PTT o HUS. Sono stati esclusi solo i pazienti con PTT secondarie a Trapianto di Midollo/Cellule Staminali e le HUS D+. Ogni centro partecipante ha specificato i criteri clinici alla base della diagnosi, per ciascun paziente, di PTT idiopatica/secondaria/HUS. Nel caso della HUS, sono stati definiti con chiarezza i criteri dell'insufficienza renale (valori della creatinina e/o necessità di trattamento dialitico). Entro 3 giorni dall'inizio della terapia aferetica è stata confermata la correttezza della diagnosi di PTT/HUS per validare l'arruolamento al protocollo.

I Criteri Laboratoristici di inclusione sono stati individuati nella presenza di Piastrinopenia e Anemia emo-

litica microangiopatica senza apparente altra eziologia (assenza di CID, Sepsis) con TCI/TCD negativo.

Schema di Trattamento Aferetico

Un *Plasma-Exchange* (TPEX) al giorno (comunque non meno di 8 TPEX in 10 giorni) con scambio di 1 volume plasmatico per seduta (in base ai valori di Ematocrito e Peso Corporeo del paziente) nella Fase di induzione (primi 10 giorni successivi alla diagnosi). Se non era possibile eseguire TPEX d'urgenza (p. es., ricovero e diagnosi in un giorno festivo in un centro privo di reperibilità aferetica) poteva essere infuso PFC alla dose di 30 mL/Kg; il TPEX doveva essere comunque iniziato entro 12, massimo 24 ore dalla diagnosi.

Al termine della fase di induzione (10^a giornata), veniva eseguita la prima valutazione clinico-laboratoristica:

- in caso di esito positivo si passava alla Fase di Consolidamento (*tapering*) con l'esecuzione di 3-5 TPEX a giorni alterni in due settimane
- in caso di esito negativo la terapia aferetica (1 TPEX/die) veniva prolungata sino alla risposta terapeutica (se la risposta veniva ottenuta entro il 21^o giorno si proseguiva con lo schema di *tapering* descritto sopra; in caso contrario, l'obiettivo del protocollo non veniva considerato raggiunto).

È stato, poi, previsto un trattamento con metilprednisolone al dosaggio *standard* di 1 mg/Kg/die da associare alla terapia aferetica.

I centri partecipanti allo studio potevano accedere tramite *password* a una cartella informatizzata presente nel sito della SIdEM in cui inserivano i dati amministrativi, anamnestici, clinico-laboratoristici e relativi alla procedura aferetica dei pazienti.

Dati preliminari

Allo studio iniziato nel Gennaio 2006 e che si concluderà nel Dicembre 2010 hanno partecipato, fino all'Aprile 2010, 17 centri di aferesi dislocati nell'intero territorio nazionale con 86 pazienti (59 femmine e 27 maschi). Gli 86 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi a seconda del plasma utilizzato come liquido sostituito presso il centro di aferesi. È stato rispettato il criterio di avere in ogni gruppo almeno 3 centri di aferesi collocati in regioni diverse.

Gruppo trattato con PFC/PFC decriato: 59 pazienti Inizialmente erano stati inseriti nel protocollo in questo gruppo 62 pazienti ma, in 3 casi, vi è stato uno *switch* terapeutico da PFC a PFC inattivato con psoralene con fuoriuscita dallo studio. Dei 59 pazienti del gruppo 54 sono stati trattati con PFC e 5 con PFC decriato.

Gruppo trattato con Plasma virus-inattivato: 22 pazienti Il gruppo era inizialmente composto da 24 pazienti, ma, in 2 casi, vi è stato l'utilizzo alternato di PFC e plasma inattivato con Solvente Detergente con fuoriuscita dallo studio. Dei 22 pazienti rimasti, 18 sono stati trattati con PFC inattivato con Solvente Detergente (SD), 1 è stato trattato con PFC inattivato con Blu di Metilene e 3 sono stati trattati con PFC inattivato con Psoralene.

Da una valutazione preliminare dei dati raccolti sono emerse le seguenti **caratteristiche anamnestico-diagnostiche** (Tab. I):

In 68 pazienti si è trattato del primo episodio di PTT/HUS, in 18 di una recidiva (per 6 pazienti era la 1^a recidiva, per 4 la 2^a, per 4 la 3^a e per 3 la 4^a. Un paziente era alla 12^a recidiva). In 65 pazienti è stata fatta diagnosi di PTT idiopatica (tutte le 18 recidive appartenevano a questo gruppo di pazienti); 12 pazienti sono stati arruolati per PTT secondaria (6 da neoplasie, 4 da farmaci e 2 da patologie autoimmuni) e 8 per HUS.

TABELLA I - DATI ANAMNESTICI

Dati anamnestici	PFC/PFC Decriato	Plasma virus-inattivato
N° Pazienti (genere)	59 (41 femmine – 18 maschi)	22 (16 femmine – 8 maschi)
Recidive	9	6
PTT idiopatiche	44	17
PTT secondarie	7	5
HUS	8	0
Familiarità per Malattie Autoimmuni	3	2
Presenza di:		
Patologie autoimmuni	9	4
Gravidanza	0	2
Uso di farmaci a rischio	10	3

In 5 pazienti, vi era familiarità per malattie autoimmuni. È stata, poi, evidenziata la presenza di malattie autoimmuni in 13 pazienti; 1 paziente era affetto da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi e 2 pazienti erano gravide. 14 pazienti assumevano farmaci noti per il possibile rischio di causare PTT.

I due gruppi presentavano all'esordio (Tab. II) sintomi percentualmente sovrapponibili, con una maggiore incidenza di sintomi gastrointestinali (39% vs 5%) e di sintomi neurologici maggiori (25% vs 9%) nel gruppo PFC/PFC decriato rispetto al gruppo Plasma virus-inattivato. Va, poi, sottolineato come non vi siano, nel gruppo trattato con Plasma virus-inattivato, pazienti con creatinina >3.5 o in dialisi, poiché tutti i pazienti con diagnosi di HUS sono stati trattati con PFC/PFC decriato.

L'esame preliminare dei **dati relativi al trattamento aferetico** ha evidenziato come la risposta organizzativa a una patologia ad alto rischio per la vita del

paziente come la PTT sia stata puntuale su tutto il territorio nazionale. Il TPEX è stato, infatti, eseguito entro le prime 24 ore nel 95% dei centri che hanno utilizzato PFC/PFC decriato e nel 91% dei centri utilizzatori di Plasma virus-inattivato. Solo il 15% dei pazienti del gruppo PFC/PFC decriato ha eseguito il TPEX in terapia intensiva rispetto al 36% dell'altro gruppo. Va poi sottolineato come l'alto utilizzo di accessi venosi periferici per il trattamento aferetico (81% e 73% nei due gruppi), oltre a essere un importante indicatore della qualità tecnico-professionale dei centri di aferesi, si sia dimostrato un importante fattore di riduzione delle complicanze da Catetere Venoso Centrale.

L'esame dei **dati relativi alle complicanze in corso di aferesi** mostra una differente incidenza di reazioni orticarioidi (51% nel gruppo PFC/PFC decriato vs 9% nel gruppo Plasma virus-inattivato) e di ipocalcemia (22% vs 5%) tra i due gruppi.

TABELLA II - SINTOMI ALL'ESORDIO

Sintomi all'esordio	PFC/PFC Decriato 59 Pz	Plasma virus-inattivato 22 Pz
Febbre	15 (25%)	8 (36%)
Dolori addominali, nausea, diarrea, vomito	23 (39%)	1 (5%)
S. emorragica acuta	33 (56%)	12 (55%)
Ematuria	37 (63%)	19 (86%)
Creatinina <1.4	9 (15%)	4 (18%)
Creatinina tra 1.4 e 3.5	15 (25%)	4 (18%)
Creatinina >3.5 Dialisi	7 (12%)	0
S. Neurologici Minori	20 (34%)	7 (32%)
S. Neurologici Maggiori	15 (25%)	2 (9%)
Altri sintomi	6 (10%)	1 (5%)

TABELLA III - VALUTAZIONE DEL TRATTAMENTO AFERETICO

Valutazione del trattamento aferetico	PFC/PFC decriato 59 Pz	Plasma virus-inattivato 22 Pz
Remissione in 21a giornata	50 (85%)	18 (82%)
Remissione in 30a giornata	55 (93%)	22 (100%)
Non Responder al TPEX	4 (7%)	0
Remissione clinica parziale. Esacerbazioni	0	1 (5%)
Remissione Clinica Completa	55 (93%)	21 (95%)
Ricadute a distanza	4 (7%)	14 (14%)

La **valutazione del trattamento aferetico** secondo i criteri stabiliti dal protocollo sembra indicare un'equivalenza tra il trattamento con Plasma virus-inattivato come liquido sostituyente e quello *standard* (95% vs 93%) nella Remissione Clinica Completa (Tab. III).

CONCLUSIONI

I dati anamnestici e i sintomi all'esordio sembrano essere percentualmente sovrapponibili nei due gruppi, con l'unica eccezione del dato relativo a pazienti con creatinina elevata o in dialisi, verosimilmente correlato alla presenza di tutte le Sindromi Emolitico Uremiche nel gruppo trattato con PFC/PFC decriato.

L'esame dei dati relativi al trattamento aferetico evidenzia come la risposta organizzativa dei centri di aferesi all'urgenza tipica di questa patologia sia stata adeguata con il 91% dei pazienti (76 su 81) trattati con TPEX entro le prime 24 e come siano elevate, in questi centri, le competenze tecnico-professionali con basse percentuali di pazienti trattati in terapia intensiva (21%). L'utilizzo di accessi venosi periferici nel 79% dei casi ha portato a valori bassi di complicanze da CVC (1%).

L'utilizzo di Plasma virus-inattivato sembra causare meno reazioni orticarioidi (9% vs 51%) e ipocalcemia (5% vs 22%) rispetto al liquido sostituyente *standard*.

La Remissione Clinica Completa valutata secondo i

criteri del protocollo di studio sembra indicare come l'efficacia clinica del Plasma virus-inattivato come liquido sostituyente nella PTT sia equivalente a quella del PFC/PFC decriato (95% di remissioni complete vs 93%).

Occorre, tuttavia, sottolineare come queste osservazioni siano oggetto di valutazioni preliminari su dati che devono essere valutati con gli appropriati strumenti statistici.

RIASSUNTO

Il Plasma Exchange (TPEX) con infusione di Plasma Fresco Congelato (PFC) o decriato è il trattamento di scelta per la Porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Gli Autori valutano i dati preliminari dello Studio multicentrico SIdEM sulla comparazione tra plasma virus-inattivato e plasma fresco congelato o decriato nel trattamento aferetico della PTT.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e/o lo svolgimento dello studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
2. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-94.
3. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
4. George JN. Evaluation and Management of patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 82-91.
5. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; 17: 17-35.
6. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177.
7. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003595.
8. Bandarenko N, Brecher ME. United States thrombotic thrombocytopenic purpura apheresis study group (USTTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1998; 13: 133-41.
9. Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6: 320-8.
10. Rock G, Anderson D, Clark W, et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; 129: 79-86.
11. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1432-6.