

Caplacizumab bij trombotische trombocytopenische purpura

Caplacizumab in thrombotic thrombocytopenic purpura

dr. R. Fijnheer¹, dr. T. Netelenbos², prof. dr. J.J. Zwaginga²

SAMENVATTING

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is een levensbedreigende aandoening die leidt tot de vorming van uitgebreide microtrombi. Caplacizumab is een nieuw geneesmiddel en in staat om de vorming van microtrombi bij TTP onmiddellijk te stoppen. Uit twee klinische studies is gebleken dat caplacizumab een veilig en effectief medicament is voor de eerste lijnsbehandeling van TTP.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:73-6)

SUMMARY

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a life-threatening disorder that leads to the formation of extensive micro-thrombi. Caplacizumab is a new drug and able to stop the formation of microthrombi in TTP immediately. From two clinical studies it appears that caplacizumab is a safe and effective drug in the first-line treatment of TTP.

INLEIDING

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is een zeldzame, acute, levensbedreigende stoornis die leidt tot de vorming van uitgebreide microtrombi, en hierdoor weefselischemie en schade aan vitale organen veroorzaakt, zoals het hart, de hersenen en de nieren. Het betreft een zeldzame aandoening en komt in Nederland ongeveer 20-30 maal per jaar voor.¹ Zonder behandeling loopt acute TTP in 90% van de gevallen dodelijk af.² Door tijdige diagnose kan deze levensbedreigende aandoening momenteel bij 85% van de patiënten succesvol worden behandeld.³ Snel herkennen van het ziektebeeld is cruciaal, omdat de meeste orgaan schade en sterfte vooral in de eerste twee weken optreedt. Ongeveer 30-40% van de patiënten krijgt na herstel van de eerste periode binnen 1-2 jaar een recidief-TTP.

TWEE VORMEN VAN TTP

TTP kent twee vormen: een congenitale en een verworven vorm, waarbij de laatste meer dan 95% van de patiënten voor zijn rekening neemt.⁴ De aandoening wordt gekenmerkt door ernstige trombocytopenie, Coombs-negatieve mechanische hemolytische anemie gekenmerkt door fragmentocyten en symptomen van weefselischemie, inclusief cerebrovasculaire en cardiovasculaire infarctering. Acute TTP ontstaat bij vrijwel alle patiënten door een verminderde activiteit van het protease ADAMTS13 dat von-Willebrand-factor (vWF) afbreekt tot kleinere en daardoor niet meer spontaan plaatjesaggregerende multimeren.⁵ Naast de zeldzame congenitale vorm van TTP gaat het bij de meerderheid van de patiënten om een verworven auto-immuunziekte, waarbij auto-antilichamen de werking van het enzym ADAMTS13 verstoren.⁶ Als gevolg

¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum.

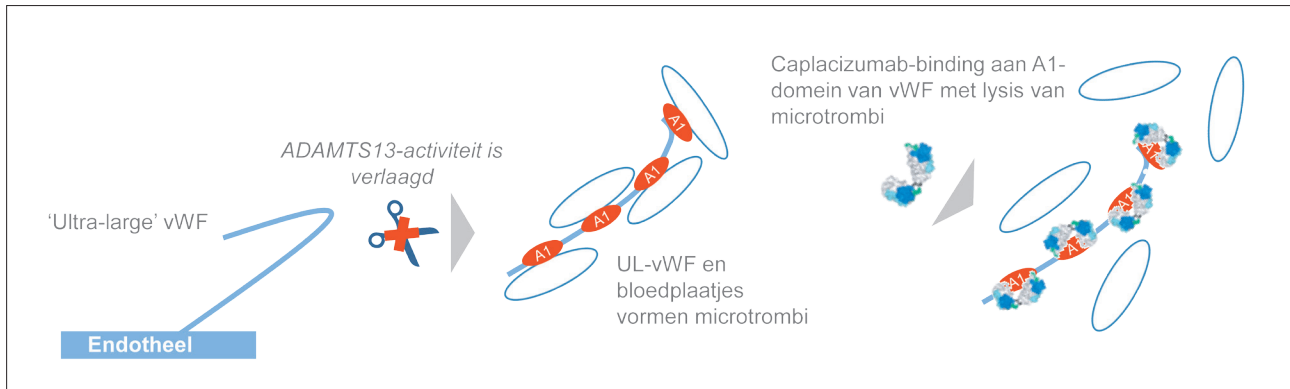
Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Maatweg 3, 3813 TZ Amersfoort, tel.: 033 850 50 50, e-mailadres: r.fijnheer@meandermc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: caplacizumab, trombocytopenie, trombose, trombotische trombocytopenische purpura

Keywords: caplacizumab, platelets, thrombosis, thrombotic thrombocytopenic purpura

ONTVANGEN 19 OKTOBER 2018, GEACCEPTEERD 26 NOVEMBER 2018.



FIGUUR 1. 'Ultra-large' vWF is een langgerekte (niet door ADAMTS13 geknipte vorm) van vWF. Caplacizumab bindt aan het A1-domein van vWF en blokkeert daardoor de interactie met het Gp1b op de bloedplaatjes.

van de bij beide vormen van TTP verminderde ADAMTS13-activiteit (typisch <5-10% van die in normaal plasma), blijven ultragrote VWF (ULvWF)-moleculen bestaan. Deze VWF-multimeren binden aan de glycoproteïne (GP)-Ib-receptor van bloedplaatjes, waardoor deze in de bloedstroom gaan klonteren. Dit resulteert in afsluitingen in de kleine bloedvaten en weefselischemie met fragmentatie van rode bloedcellen ter plaatse.

BEHANDELING VAN TTP

Terwijl bij de congenitale vorm op indicatie plasmasuppletie reeds voldoende kan zijn, bestaat bij de verworven immuun-gemedieerde TTP de behandeling al decennia uit plasmaferese en immuunmodulatie door middel van hoge dosis corticosteroiden (1 mg per kg lichaamsgewicht, gedurende twee weken en dan geleidelijk afbouw). De plasmaferese-behandeling - mits een goede respons - kan echter worden verkort tot vijf dagen (zie richtlijn TMA 2016: www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-TMA-03102016-NVvHautorisatie.pdf). Bij onvoldoende respons wordt rituximab toegevoegd.⁷ Plasmaferese werkt vermoedelijk door de suppletie van ADAMTS13 met tegelijkertijd verwijdering van het ultragrote VWF en ook nog een deel van de antistoffen. Gemiddeld zijn per behandeling ongeveer 10 plasmaferese-sessies en 25-30 liter plasma nodig. Door de immuunmodulatie zal uiteindelijk de antistofvorming worden geremd, hetgeen resulteert in voldoende ADAMTS13 om het ziektebeeld te stoppen. Onopgehelderd blijft dat 10-20% van de patiënten na een TTP-aanval weer een zeer laag ADAMTS13-gehalte krijgen zonder dat er onmiddellijk een recidief optreedt.²

CAPLACIZUMAB BIJ TTP

Caplacizumab is een zeer krachtig en selectief nanobody dat bindt aan het GPIb-bindend A1-domein van vWF (zie *Figuur 1*). Op deze manier remt caplacizumab de interactie

tussen vWF en bloedplaatjes en dus ook de door ULvWF gemedieerde bloedplaatjesinteracties en het ontstaan van de microtrombi. Hierdoor wordt direct ingegrepen in de symptoomveroorzakende mechanismen en kan, waarschijnlijk effectiever dan nu het geval is met plasmaferese, (verdere) orgaanschade worden verminderd.⁸ Bovendien kan gedurende deze remming het gewenste maar tijd kostende effect van immuunmodulatie worden overbrugd.⁹ Het remmen van deze ook voor de normale hemostase essentiële interactie tussen vWF en bloedplaatjes werd bij diepe trombo-penie bij TTP-patiënten begrijpelijkerwijs als een mogelijk risico (lees bloedingsrisico) gezien. In 2009 kreeg caplacizumab in de Verenigde Staten en de Europese Unie echter de weesgeneesmiddelstatus nadat de veiligheid was gebleken uit dierexperimenteel en fase 1-onderzoek. Aanvullend hieraan verschenen recentelijk belangrijke resultaten over de effectiviteit en veiligheid van caplacizumab uit de fase 2-TITAN-studie en later de fase 3-HERCULES-studie.^{10,11} In de TITAN-studie werden, naast de standaardbehandeling (plasmaferese en prednison), 75 patiënten gerandomiseerd tussen 10 mg caplacizumab (subcutaan) gedurende 30 dagen en placebo. Caplacizumab gaf ten eerste een +/- 2 dagen snellere normalisatie van de bloedplaatjes ten opzichte van de placebogroep. Bovendien bleek het medicijn veilig en leidde niet tot een hoger aantal ernstige bloedingen. De werkzaamheid en veiligheid waren vervolgens reden voor de fase 3-HERCULES-studie, die ook in Nederland heeft plaatsgevonden.

In de gelijkvormige HERCULES-studie werden 145 patiënten gerandomiseerd. In lijn met de TITAN-studie was in de caplacizumab-groep sprake van een sneller einde van de acute TTP-episode, waardoor minder plasmawisseling voor het onder controle houden van de ziekte nodig was. Zo nam het benodigde plasmavolume af van 35,9 liter naar 21,3 liter. Verder was sprake van een kortere ziekenhuisopnameduur

TABEL 1. Belangrijkste uitkomsten fase 3-studie HERCULES.

Uitkomstmaten	Placebo (n=73)	Caplacizumab (n=72)	p-waarde
TTP-gerelateerde sterfte (%)	3 (4,1)	0	ns
Exacerbaties ¹ (%)	28 (38,4)	3 (4,2)	<0,0001
Refractair zijn op behandeling ² (%)	5 (7)	0; 0	<0,02
Aantal dagen plasmawisseling (gem. ±SE)	9,4±0,8	5,8±0,5	<0,0001
Volume (L) van plasma (gem. ±SE)	35,9±4,2	21,3±1,6	<0,001
Aantal dagen in 'intensive care' (gem. ±SE)	9,7±2,1	3,4±0,4	<0,01
Aantal dagen in ziekenhuis (gem. ±SE)	14,4±1,2	9,9±0,7	<0,01
Recidieven ³	0	6 ⁴	–

¹ Recidiverende trombocytopenie na aanvankelijk herstel van het aantal bloedplaatjes (aantal bloedplaatjes $\geq 150 \times 10^9/l$ met daaropvolgende stop van de dagelijkse plasmawisseling binnen vijf dagen), hetgeen opnieuw starten van de dagelijkse plasmawisseling vereist, die optreedt tijdens de eerste 30 dagen na de dagelijkse plasmawisselingsperiode.

² Persisterende trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$) en persisterend verhoogd LDH-niveau ($> 1,5$ ULN) na vijf maal plasmaferese.

³ Recidiverende trombocytopenie na het eerste herstel van het aantal bloedplaatjes (aantal bloedplaatjes $\geq 150 \times 10^9/l$, gevolgd door stopzetting van de dagelijkse plasmawisseling binnen vijf dagen), hetgeen opnieuw starten van de dagelijkse plasmawisseling vereist, die optreedt na de 30 dagen na de dagelijkse plasmawisselingsperiode.

⁴ ADAMTS13-activiteitsniveaus waren $< 10\%$ aan het einde van de behandelperiode van de studiemedicatie bij al deze patiënten.

NS=niet significant.

(van gemiddeld 14,4 naar 9,9 dagen) en 'intensive care'-verblijf (van 9,7 naar 3,4 dagen). Geen van de patiënten behandeld met caplacizumab was refractair op de initiële behandeling. In tegenstelling tot deze goede resultaten werd tijdens de vervolgeriode van de HERCULES-studie bij 9,1% (6/66) van de patiënten in de caplacizumab-groep een recidief vastgesteld, terwijl dit bij geen van de patiënten in de placebogroep (zie Tabel 1) voorkwam. Deze gegevens van HERCULES naast die van TITAN laten zien dat caplacizumab tijdens de behandeling de controle van de bloedplaatjes handhaaft en dus de patiënt beschermt en de standaardbehandeling faciliteert. De onderliggende auto-immuun-genese van de ziekte wordt hierdoor minder duidelijk wat wellicht leidt tot minder effectieve immuunmodulatie met meer late recidieven.

De resultaten uit de studies laten zien dat caplacizumab een voorspelbaar en gunstig veiligheidsprofiel heeft met mucocutane bloedingen en epistaxis als de meest frequent gerapporteerde bijwerking (45 versus 23%). Geen enkele patiënt met caplacizumab had antidotum (vWF/factor VIII-complex) nodig voor een ernstige bloeding.

CONCLUSIE

Caplacizumab is een veilig en effectief medicament dat kan worden toegevoegd in de eerstelijnsbehandeling van TTP. De voor plasmaferese benodigde plasmahoeveelheid neemt met meer dan 30% af, de patiënt heeft een sneller herstel met minder exacerbaties in de eerste 30 dagen en de ziekenhuis- en de opnameduur worden verkort. Wel is de kans op een recidief-TTP in deze periode groter na behandeling met caplacizumab. De optimale behandelduur van deze patiëntengroep is derhalve nog niet helemaal duidelijk (stoppen of doorgaan bij sterk verlaagd ADAMTS13 op dag 30). In lijn met de TITAN- en HERCULES-studies zal caplacizumab worden geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van TTP. Welke plaats caplacizumab gaat krijgen bij patiënten refractair op eerstelijnsbehandeling is nog onbekend. Verder zal de prijs van caplacizumab bepalen of de ruim 30% vermindering in plasmabehoefte en kortere opnameduur ook nog een economisch argument is voor het gebruik ervan.

REFERENTIES

1. Terrell DR, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Caplacizumab is een zeer krachtig en selectief nanobody dat bindt aan het GP1b-bindend A1-domein van vWF. Het remt daarmee de interactie tussen vWF en bloedplaatjes.
- 2** Uit twee klinische studies blijkt dat de toediening van caplacizumab veilig is en niet leidt tot meer ernstige bloedingen bij de behandeling van TTP.
- 3** Caplacizumab verkort de ziekteduur bij TTP en vermindert de benodigde hoeveelheid plasma met 30%.
- 4** Kans op een recidief-TTP is groter na behandeling met caplacizumab.
- 5** De duur van de behandeling met caplacizumab dient nog verder te worden bepaald (stoppen of doorgaan na 30 dagen).

hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3:1432-6.

2. Deford CC, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;122:2023-9.
3. Hovinga JA, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500-11; quiz 1662.
4. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;130:1181-8.
5. Verbij FC, et al. Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system. *Blood Rev* 2014;28:227-34.
6. Pos W, et al. An autoantibody epitope comprising residues R660, Y661, and Y665 in the ADAMTS13 spacer domain identifies a binding site for the A2 domain of VWF. *Blood* 2010;115:1640-9.
7. Scully M, et al. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164:759-66.
8. Hulstain JJ, et al. A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. *Blood* 2005;106:3035-42.
9. Bartunek J, et al. Novel antiplatelet agents: ALX-0081, a nanobody directed towards von Willebrand factor. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:355-63.
10. Peyvandif F, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2016;374:511-22.
11. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Scully M, et al. *N Engl J Med* 2019;380:335-46.