

**TROMBOSIS Y HEMOSTASIA**

# Un régimen con caplacizumab, inmunosupresión e intercambio de plasma previene los resultados desfavorables en la PTT con mediación inmunitaria

Paul Coppo,<sup>1,3</sup> Michael Bubenheim,<sup>4</sup> Elie Azoulay,<sup>1,5,6</sup> Lionel Galicier,<sup>1,6,7</sup> Sandrine Malot,<sup>1</sup> Naïke Bigé,<sup>1,8</sup> Pascale Poullin,<sup>1,9</sup> François Provôt,<sup>1,10</sup> Nihal Martis,<sup>11</sup> Claire Presne,<sup>1,12</sup> Olivier Moranne,<sup>13</sup> Ruben Benainous,<sup>14</sup> Antoine Dossier,<sup>15</sup> Amélie Seguin,<sup>1,16</sup> Miguel Hié,<sup>1,17</sup> Alain Wynckel,<sup>1,18</sup> Yahsou Delmas,<sup>1,19</sup> Jean-François Augusto,<sup>1,20</sup> Pierre Perez,<sup>1,21</sup> Virginie Rieu,<sup>1,22</sup> Christelle Barbet,<sup>1,23</sup> François Lhote,<sup>24</sup> Marc Ulrich,<sup>25</sup> Anne Charvet Rumpfer,<sup>1,26</sup> Sten de Witte,<sup>27</sup> Thierry Krummel,<sup>1,28</sup> Agnès Veyradier,<sup>1,29,30</sup> and Ygal Benhamou,<sup>1,31,32</sup> for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies

<sup>1</sup>Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; <sup>2</sup>Service d'Hématologie, APHP Sorbonne Université, Paris, France; <sup>3</sup>INSERM Unité Mixte de Recherche S (UMRS) 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; <sup>4</sup>Departamento de investigación clínica e innovación, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Rouen, Rouen, France; <sup>5</sup>Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Saint Louis, AP-HP, Paris, France; <sup>6</sup>Universidad de París, Paris, Francia; <sup>7</sup>Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>8</sup>Service de Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France; <sup>9</sup>Service d'Hémaphèrese, CHU La Timone, Marseille, France; <sup>10</sup>Service de Néphrologie, Hôpital Albert Calmette, Lille, France; <sup>11</sup>Service de Médecine Interne, CHU de Nice, Nice, France; <sup>12</sup>Service de Néphrologie, Hôpital Sud, CHU Amiens, Amiens, France; <sup>13</sup>Service de Néphrologie-Dialyse-Aphèrese, Hôpital Universitaire de Nîmes, Nîmes, France; <sup>14</sup>Service de Médecine Interne, CHU Avicenne, Bobigny, France; <sup>15</sup>Service de Médecine Interne, CHU Bichat, Paris, France; <sup>16</sup>Service de Réanimation Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France; <sup>17</sup>Service de Médecine Interne, CHU La Pitié Salpêtrière, Paris, France; <sup>18</sup>Service de Néphrologie, Hôpital Maison Blanche, Reims, France; <sup>19</sup>Service de Néphrologie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>20</sup>Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU d'Angers, d'Angers, France; <sup>21</sup>Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Brabois, Nancy, France; <sup>22</sup>Service de Médecine Interne, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; <sup>23</sup>Service de Néphrologie-Immunologie Clinique, CHRU de Tours, Tours, France; <sup>24</sup>Service de Médecine Interne, CH Delafontaine, Saint-Denis, France; <sup>25</sup>Service de Néphrologie, CH de Valenciennes, Valenciennes, France; <sup>26</sup>Service d'Hématologie, CHRU de Besançon, Besançon, France; <sup>27</sup>Service d'Hématologie, Centre Hospitalier de Libourne, Libourne, France; <sup>28</sup>Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>29</sup>Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France; <sup>30</sup>E quipe d'accueil-3518, Institut de Recherche Saint Louis, Université de Paris, Paris, France; <sup>31</sup>Département de Médecine Interne, CHU Charles Nicolle, Rouen, France; <sup>32</sup>Universidad de Normandie, UNIROUEN, INSERM U1096 EnVI, Rouen, Francia

**DATOS CLAVE**

- Un régimen triple en el que se combinan el intercambio de plasma, la inmunosupresión y caplacizumab reduce los resultados desfavorables en la PTT con mediación inmunitaria.
- El régimen triple alivia la carga de la atención médica.

**El caplacizumab, un nanoanticuerpo que actúa contra el factor von Willebrand, se autorizó para adultos con púrpura trombocitopénica trombótica inmunitaria (PTTi) sobre la base de ensayos prospectivos controlados. Sin embargo, se dispone de pocos datos relativos a la vigilancia postcomercialización. Tratamos a 90 pacientes con PTTi con un régimen triple compasivo de primera línea en el que se asociaban el intercambio terapéutico de plasma (ITP), la inmunosupresión con corticoides y rituximab, y caplacizumab. Los resultados se compararon con 180 pacientes históricos a los que se había administrado el tratamiento estándar en primera línea (ITP y corticoides, con rituximab como tratamiento de rescate). El objetivo principal era una combinación de refractariedad y muerte dentro de los 30 días desde el diagnóstico. Los objetivos secundarios clave eran las exacerbaciones, el tiempo hasta la recuperación del recuento de plaquetas, el número de ITP y el volumen de plasma necesario para lograr una remisión duradera. El porcentaje de pacientes en el régimen triple con el resultado compuesto fue de 2,2 % frente al 12,2 % en los pacientes históricos ( $P = 0,01$ ). Un paciente anciano del régimen triple falleció debido a una embolia pulmonar. Los pacientes de esta cohorte experimentaron menos exacerbaciones (3,4 % frente al 44 %,  $P < 0,01$ ); recuperaron el recuento de plaquetas duradero 1,8 veces más rápido que los pacientes históricos (intervalo de confianza del 95 %, 1,41-2,36;  $P < 0,01$ ), con menos sesiones de ITP y volúmenes plasmáticos menores ( $P < 0,01$  ambos). El número de días hospitalizados fue un 41 % menor con el régimen triple que en la cohorte histórica (13 frente a 22 días;  $P < 0,01$ ). Se reportaron acontecimientos adversos relacionados con caplacizumab en 46 pacientes (51 %), incluidos 13 acontecimientos hemorrágicos graves o no graves pero clínicamente relevantes. La asociación de Caplacizumab al ITP y a la inmunosupresión, para abordar los 3 procesos de la fisiopatología de la PTTi, previene los resultados desfavorables y alivia la carga de la atención médica. (Blood. 2021;137(6):733-742)**

## Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica con mediación inmunitaria (PTTi) es una enfermedad devastadora que se caracteriza por la asociación de una anemia hemolítica microangiográfica, una profunda trombocitopenia, una afección orgánica de gravedad variable y una

deficiencia grave (<10 % de la actividad normal) de la proteasa de escisión del factor Von Willebrand (FVW) ADAMTS13 (desintegrina y metaloproteína con dominios de trombospondina 1, miembro 13). Si no se trata, la PTTi casi siempre es letal. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento precoces permiten que las tasas de supervivencia

umenten hasta un 85 %.<sup>1,2</sup> Tradicionalmente, el tratamiento estándar de la PTTi consistía en combinar el intercambio terapéutico de plasma (ITP) diario con esteroides.<sup>3,4</sup> El rituximab, un tratamiento que destruye los linfocitos B, ha evolucionado para pasar de ser un compuesto de segunda línea en pacientes con resultados desfavorables al tratamiento estándar a convertirse en una estrategia de primera línea.<sup>5-8</sup> Rituximab demostró acortar la duración del ITP diario, especialmente entre los pacientes que presentaban una respuesta a largo plazo, y dio lugar a respuestas plaquetarias duraderas en 30 días como resultado de una mejoría más rápida y más duradera de la actividad de la ADAMTS13.<sup>5,6,9,10</sup> Sin embargo, la eficacia de rituximab solo se observa tras un tiempo medio de 2 semanas tras la primera infusión; durante este período, por tanto, los pacientes se exponen a presentar resultados desfavorables, especialmente la muerte, que por lo general vienen anunciados por refractariedad y exacerbaciones.<sup>5,6,11,12</sup> Recientemente, caplacizumab (Cabliivi, de Ablynx, una empresa de Sanofi), un nanoanticuerpo dirigido que actúa contra el dominio A1 de los multímeros de alto peso molecular del FVW, se ha evaluado en la PTTi en 2 ensayos pivotaes con el fin de prevenir la formación de microtrombos y la oclusión subsiguiente de la microcirculación y los daños isquémicos de los órganos. En ambos ensayos, los pacientes con PTTi recibieron un tratamiento con caplacizumab en combinación con el tratamiento estándar (ITP/corticoides y rituximab según la práctica del médico). Los recuentos de plaquetas de los pacientes que recibieron caplacizumab se recuperaron más rápido y de una forma más duradera en comparación con los pacientes del grupo placebo, pese al uso temprano de rituximab.<sup>13-15</sup> Con caplacizumab no se observaron ni muerte ni refractariedad, aunque la diferencia respecto al grupo del placebo no alcanzó el nivel de significación estadística.<sup>13,14</sup> El tratamiento con caplacizumab parece seguro y los efectos secundarios consistieron en hemorragias mucocutáneas menores.<sup>13,14</sup> Aunque caplacizumab fue aprobado para el tratamiento de la PTTi en combinación con el ITP y la inmunosupresión por la Agencia Europea del Medicamento (septiembre de 2018) y la Food and Drug Administration de EE. UU. (febrero de 2019), sigue habiendo incertidumbre respecto a su papel en el arsenal terapéutico de la PTTi y se necesita llevar a cabo con urgencia estudios postcomercialización. Recientemente, el primer informe de una experiencia en vida real, aunque no estaba controlada ni planificada, confirmó que caplacizumab permite recuperarse con rapidez de la enfermedad, tanto si se utiliza en primera línea como si se emplea como tratamiento de rescate en pacientes que presentan una enfermedad refractaria o una exacerbación.<sup>16</sup>

Francia ha sido uno de los primeros países en permitir un programa de uso compasivo de caplacizumab para los pacientes con PTTi, que comenzó en septiembre de 2018. En el presente documento comunicamos los resultados del seguimiento de los pacientes tratados con caplacizumab y notificados al centro de referencia francés de las microangiopatías trombóticas (CNR-MAT) desde el inicio de este programa.

## Métodos

### Diseño del estudio

El uso de caplacizumab para los pacientes con PTTi se autorizó en Francia en un programa de uso compasivo en septiembre de 2018; a partir de febrero de 2019, caplacizumab está autorizado en Francia para el tratamiento inicial de la PTTi. Con el fin de mejorar rápidamente nuestra experiencia en su uso, el CNR-MAT ([www.cnr-mat.fr](http://www.cnr-mat.fr)) ha recomendado, basándose en el consenso de todos los centros participantes, un régimen triple que consta de (1) ITP diario, (2) inmunosupresión con corticoides y rituximab, y (3) caplacizumab.<sup>8</sup> En 2011, en Francia, rituximab obtuvo una recomendación transitoria de uso como tratamiento de rescate en pacientes con PTTi con una respuesta subóptima al ITP/corticoides;

en 2019, esta recomendación se obtuvo para los pacientes con PTTi como tratamiento en primera línea para prevenir las respuestas a largo plazo al tratamiento con ITP/corticoides y las recaídas a 1 o 2 años.<sup>5,6,9,10</sup> ([https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d793fd3d291b2f91af34e27cfea51786.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d793fd3d291b2f91af34e27cfea51786.pdf); página 11; documento en francés; traducido al inglés en la Tabla 1 complementaria disponible en la página web de Blood). Por tanto, el uso de rituximab como tratamiento en primera línea para la PTTi ha pasado a formar parte del tratamiento estándar en nuestro país.

El objetivo principal era la prevalencia de una combinación de 2 resultados cruciales en los 30 primeros días desde el diagnóstico: muerte y refractariedad, que habitualmente anuncia la muerte<sup>11,12</sup> (ver definición en la Tabla 2 del material suplementario). Los objetivos secundarios clave eran la refractariedad, la muerte, las exacerbaciones, el tiempo hasta la recuperación duradera del recuento de plaquetas, el número de ITP, el volumen de plasma necesario para lograr la recuperación duradera del recuento de plaquetas, la duración de la hospitalización y los acontecimientos adversos relacionados con caplacizumab. Considerábamos que el régimen triple supondría una mejora en el tratamiento de la PTTi si el resultado principal era al menos 3 veces menor que el observado en los datos históricos (10 %).<sup>5,6,9,10</sup> Para alcanzar ese objetivo, estimamos que se necesitaría un mínimo de 65 pacientes para el presente estudio. El estudio se llevó a cabo siguiendo la metodología del Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

### Pacientes y recogida de datos

Desde inicios de septiembre de 2018 se analizaron todos los datos de los pacientes franceses que tenían un diagnóstico clínico de PTTi y que recibieron un tratamiento con nuestro régimen triple. El diagnóstico de PTTi se consideró en pacientes que presentaban características de microangiopatía trombótica y un French score de 1 o 2.<sup>8,17</sup> El French score se calculó en pacientes con características de microangiopatía trombótica y sin estados asociados (cáncer, quimioterapia, embarazo, trasplante, coagulopatía intravascular diseminada grave). Se consideró que los pacientes que tenían un French score de 0 (recuento de plaquetas  $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$  y creatinina sérica  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  [2,27 mg/dL]) tenían un diagnóstico alternativo, en su mayoría un síndrome hemolítico urémico, y no se tuvieron en cuenta aquí. Un French score de 2 (recuento de plaquetas  $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$  y una creatinina sérica  $< 200 \mu\text{mol/L}$  [2,27 mg/dL]) eran muy indicativos de PTTi. Se consideró que los pacientes que sólo presentaban 1 de esas 2 medidas probablemente tenían PTTi y se inició el tratamiento de ITP diario con corticoides y caplacizumab; en estos casos, no obstante, el tratamiento con rituximab solo se inició una vez confirmado el diagnóstico de PTTi (es decir, si la actividad del ADAMTS13 era  $< 10 \%$ ). El diagnóstico final de PTTi se confirmó en pacientes con una deficiencia adquirida de ADAMTS-13 grave ( $< 10 \%$  de actividad con anticuerpos anti-ADAMTS13  $\geq 15 \text{ U/mL}$ ).<sup>18</sup> Tras interrumpir el ITP, se evaluó semanalmente la actividad del ADAMTS13 hasta su normalización (actividad  $\geq 50 \%$ ).

La gravedad de la PTTi al inicio se evaluó empleando la afectación cerebral (que incluye confusión, estupor, coma o deficiencia focal), la edad y el nivel de lactato-deshidrogenasa (LDH) (que refleja principalmente las lesiones en los órganos). Se clasificó a los pacientes en 2 grupos: riesgo bajo-intermedio y riesgo elevado de muerte prematura, según la edad, la afectación cerebral y niveles muy altos de LDH.<sup>12</sup> La afectación cardíaca se definió como un aumento de la troponina y/o anomalías electrocardiográficas. Sin embargo, la evaluación de troponina no se llevó a cabo de forma homogénea en todos los centros; en consecuencia, la troponina se utilizó para la evaluación pronóstica inicial, pero no se realizaron análisis pronósticos detallados.

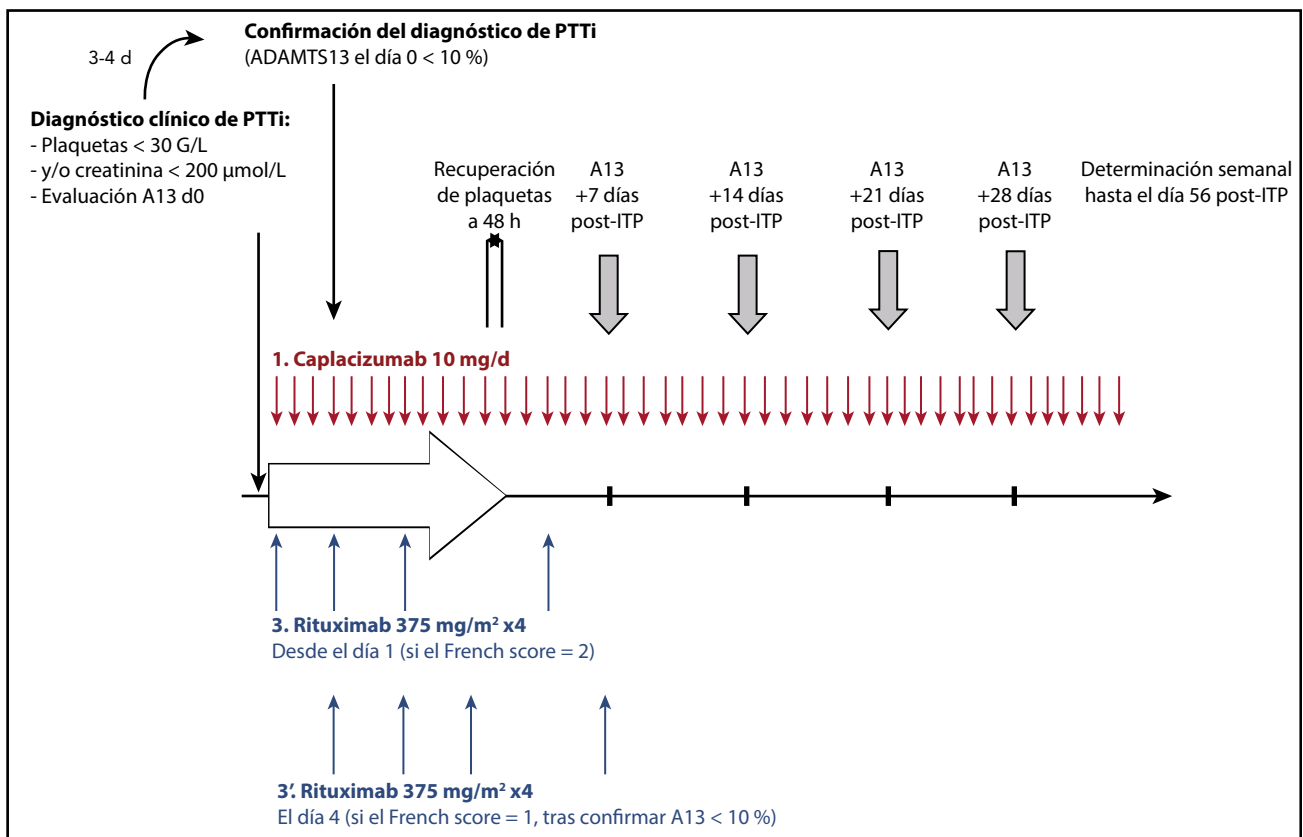


Figura 1. El régimen CAPLAVIE. Se evaluó semanalmente la actividad del ADAMTS13 hasta su normalización o hasta el día 56.

Con el fin de abordar de una forma más precisa las mejoras generadas por caplacizumab en la carga de la enfermedad, el resultado de los pacientes tratados con el régimen triple (cohorte del régimen triple) se comparó con una cohorte histórica de pacientes con PTTi (cohorte histórica) tratada con el régimen estándar (es decir, ITP diario y esteroides asociados con rituximab de rescate en pacientes que experimentaban refractariedad o una exacerbación de la enfermedad). Se comparó a los pacientes del régimen triple en una proporción de 1:2 con los pacientes más recientes de la cohorte histórica. La elección de una proporción de 1:2 con la cohorte histórica estaba motivada por la rareza de la PTTi y el afán por incluir a pacientes con un tratamiento estandarizado.

### Tratamiento

En todos los centros, el tratamiento con ITP diario, corticoides (prednisona 1,0 mg/kg por día [dosis máxima, 100 mg/día]) y caplacizumab (dosis de carga intravenosa de 10 mg seguida de dosis subcutáneas diarias de 10 mg) se inició en cuanto se sospechó el diagnóstico de PTTi sobre la base del French score. Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) se administró por vía intravenosa con una programación de días 1-4-8-15.<sup>5</sup> Se podía iniciar el día 1 si el French score era altamente sugestivo de diagnóstico de PTTi (French score = 2)<sup>8,14,17</sup> o, como alternativa, el día 4 del tratamiento una vez confirmada la deficiencia grave de ADAMTS13 (French score = 1; Figura 1). Caplacizumab se siguió administrando durante 30 días tras detenerse el ITP y podía prolongarse hasta la mejoría del ADAMTS13 (es decir, actividad ≥ 20 %).<sup>19,20</sup> Los ITP se realizaron diariamente hasta que hubiera 2 días con un recuento de plaquetas normal (≥ 150 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) y se interrumpió sin ningún mantenimiento. Los corticoides se mantuvieron durante 3 semanas, tal como se ha descrito anteriormente.<sup>5,6,9,10</sup>

### Resultados

La evaluación de la respuesta al tratamiento se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente<sup>1</sup> (Tabla 2 del material suplementario). Se comunicaron acontecimientos adversos relacionados con caplacizumab. La definición de los acontecimientos hemorrágicos graves y de los acontecimientos hemorrágicos no graves pero clínicamente relevantes es una adaptación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.<sup>21</sup>

### Ética

Este estudio forma parte del estudio del programa de microangiopatía trombótica aprobado por nuestro comité de ética de investigación clínica (CPP04807) de conformidad con la Declaración de Helsinki y la autoridad francesa de protección de datos.

### Estadísticas

Las cohortes se describen mediante números absolutos, con porcentajes para las variables nominales y, en el resto de casos, mediante la mediana con el primer y el tercer cuartil (Q1-Q3). Para analizar si había diferencias entre las cohortes al inicio del tratamiento, se utilizó la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para las variables ordinales y la prueba de Freeman-Halton para lo demás. Dado que el tiempo de seguimiento variaba entre pacientes, se utilizó la regresión de Poisson para llegar a los puntos finales. El tiempo que pasaron los pacientes en riesgo se estimó empleando el método actuarial.  $P < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron empleando el software estadístico SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## Resultados

### Características de la población y presentación de la PTTi

Entre septiembre de 2018 (fecha de disponibilidad de caplacizumab para la PTTi en Francia) y diciembre de 2019, se diagnosticó PTTi a 139 pacientes. 22 pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de PTTi se trataron sin caplacizumab, en su mayoría por desconocimiento de los médicos sobre la disponibilidad de ese fármaco (18 casos) o porque se consideraba que los pacientes tenían riesgo de hemorragia (1 caso de cirugía reciente y 3 casos de hemorragia activa). Otros 3 pacientes con PTTi confirmada de forma retrospectiva murieron cuando se hizo el diagnóstico, antes de que pudiera aplicarse cualquier medida terapéutica. Por tanto, caplacizumab se administró a un total de 114 pacientes con diagnóstico clínico de PTTi. En 6 pacientes que tenían un French score de 1, se detuvo la administración de caplacizumab el día 3 porque la actividad del ADAMTS13 era indicativa de un diagnóstico alternativo (es decir, actividad  $\geq 20\%$ ). 18 pacientes adicionales con PTTi confirmada (actividad del ADAMTS13  $< 10\%$ ) recibieron caplacizumab con una programación distinta (principalmente como tratamiento de rescate, es decir, no en primera línea) y en adelante no se tuvieron en cuenta aquí. Por último, 90 pacientes con PTTi confirmada recibieron un tratamiento con el régimen triple; se compararon con una cohorte histórica de 180 pacientes, registrados en la cohorte francesa entre septiembre de 2018 y junio de 2015 (organigrama de la Figura 2). Durante este período, se trató a los pacientes de la cohorte histórica de una forma consensuada y homogénea; en concreto, se administró rituximab sistemáticamente a los pacientes que presentaban refractariedad o exacerbación sobre la base de las recomendaciones nacionales.<sup>22,23</sup> Se inscribió consecutivamente a pacientes tratados según el régimen triple en 32 centros, incluidos 8 centros de la Isla de Francia (París y periferia). Los centros incluyeron a una mediana de 2 pacientes (rango intercuartil, 1-3; extremos: 1-12).

La presentación clínica de los pacientes de la cohorte del régimen triple era comparable con la de los pacientes de la cohorte histórica, excepto por el nivel de LDH ( $P = 0,01$ ), lo cual prueba que nuestra cohorte de pacientes estudiados es plenamente representativa de la totalidad de la población con PTTi. En especial, se consideró que el 19 % de los pacientes del régimen triple y el 14 % de la cohorte histórica ( $P = 0,37$ ) tenían un mayor riesgo de muerte (Tabla 1). Asimismo, la presentación clínica de los pacientes que no fueron tratados con caplacizumab era comparable con la de los pacientes de la cohorte del régimen triple, salvo por un mayor porcentaje de episodios previos de PTTi, lo cual indica que esos pacientes no tenían una enfermedad más grave (Tabla 3 del material suplementario).

### Tratamiento de la PTTi

Tras el diagnóstico clínico de la PTTi, se iniciaron inmediatamente los ITP diarios y la administración de corticoides. La mayoría de los pacientes recibió caplacizumab en los 3 días siguientes al inicio del ITP/corticoides (mediana del tiempo, 0 días [rango, 0-1; extremos, 0-4]). En 47 pacientes, caplacizumab comenzó a administrarse el mismo día que el ITP (día +0); en los demás, comenzó a administrarse el día +1 (24 pacientes), el día +2 (8 pacientes), el día +3 (6 pacientes) o el día +4 (5 pacientes). La duración total del tratamiento con caplacizumab fue de 33 días (rango, 29-38 días); la administración de caplacizumab continuó durante 32 días (rango, 28-37 días) tras el ITP. En 12 pacientes, la administración de caplacizumab se interrumpió empíricamente cuando la actividad del ADAMTS13 llegó a ser  $\geq 20\%$  sin otros acontecimientos. La mayoría de los pacientes (80 %) tenía un French score de 2 e inició el tratamiento con rituximab en los 3 primeros días (antes de disponer de la actividad de la ADAMTS13), mientras que otros 18 tenían un French score de 1 e iniciaron el tratamiento con rituximab el día 4, tras confirmarse una

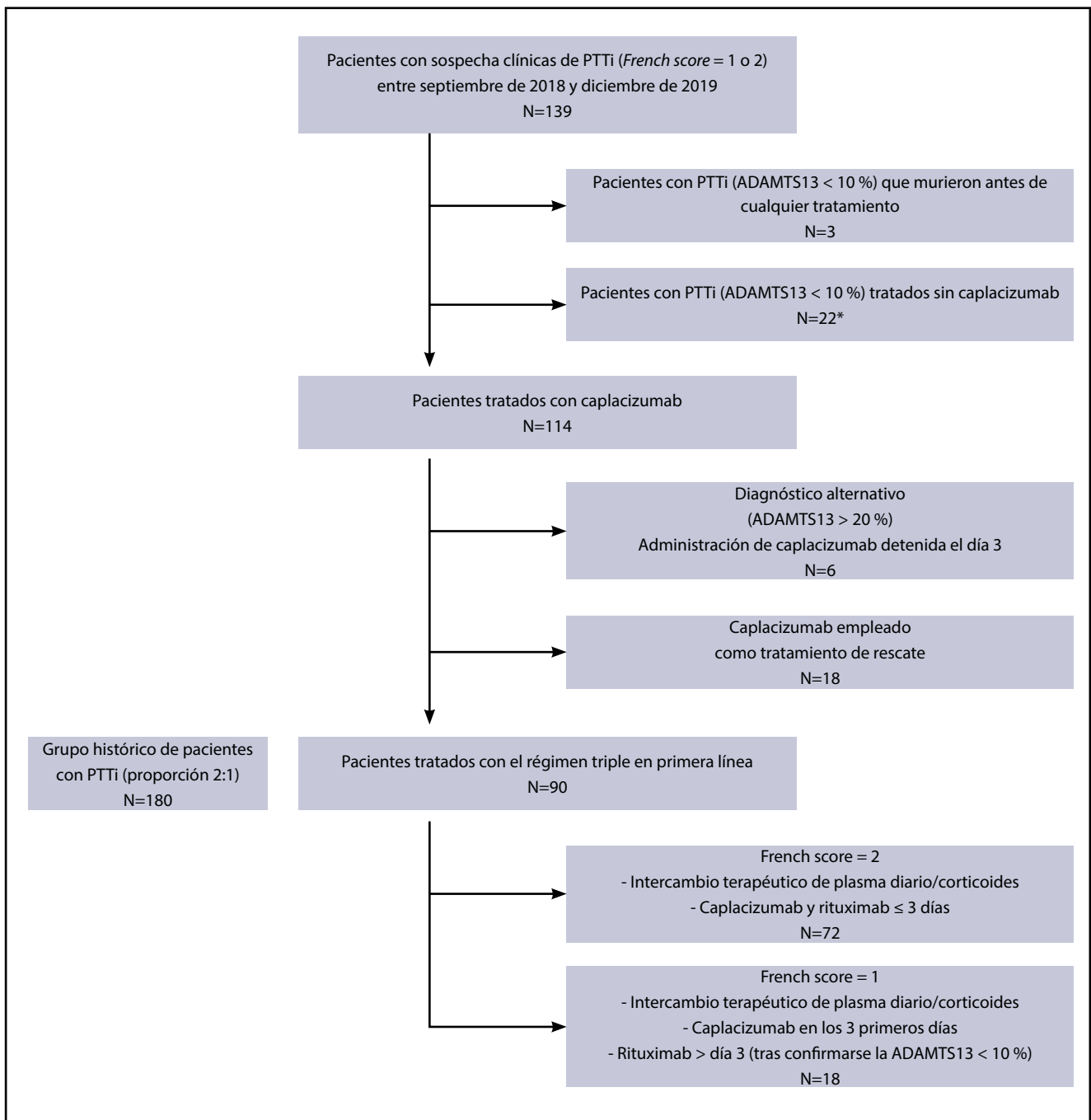
deficiencia grave de ADAMTS13. En la cohorte histórica, el 68 % de los pacientes recibió tratamiento con rituximab (Tabla 1). En 33 pacientes (37 %) se administraron anticoagulantes en profilaxis y/o antiagregantes plaquetarios al aumentar el recuento de plaquetas por encima de  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

### Resultado principal

El porcentaje de pacientes en el régimen triple con el objetivo principal compuesto fue de 2,2 % frente al 12,2 % en los pacientes que recibieron el tratamiento histórico ( $P = 0,01$ ). Por tanto, los pacientes tratados con el régimen triple tenían una probabilidad 6,2 veces menor de presentar PTTi refractaria o muerte asociada a la PTTi que los pacientes de la cohorte histórica (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,4-26,3;  $P = 0,013$ ). Como era de esperar, la tasa de muerte era del 6,7 % ( $n = 12$ ) en la cohorte histórica, mientras que en la cohorte del régimen triple solo murió una paciente (1,1 %,  $P = 0,06$ ). Esa paciente de 83 años de edad murió el día 9; la causa de muerte comunicada por el médico fue una embolia pulmonar masiva. Presentaba afectación cardíaca (troponina cardíaca, 0,51  $\mu\text{g/L}$ ) sin afectación cerebral en el momento del diagnóstico y su tratamiento consistió en el régimen triple en primera línea desde el día 1. Tras la mejoría inicial, presentó una exacerbación de la enfermedad el día 5 y murió debido a un choque cardiogénico a pesar de la trombólisis de rescate. No había recibido tromboprolifaxis al mejorar el recuento de plaquetas. No se pudo determinar si esa complicación se debió a una complicación de la inserción del catéter venoso central. Solo se clasificó la enfermedad de 1 paciente como refractaria porque el recuento de plaquetas no se duplicó tras 4 días de tratamiento; sin embargo, posteriormente hubo una respuesta lenta al tratamiento y no hizo falta intensificarlo. En contraposición, 16 pacientes presentaron este resultado (18 %,  $P = 0,01$ ) en el tratamiento histórico. Cabe destacar que la muerte fue precedida de refractariedad en 6 pacientes (el 50 % de los casos).

### Resultados secundarios clave

Se advirtió una disminución significativa en el número de exacerbaciones en la cohorte del régimen triple en comparación con la cohorte histórica (el 3,4 % frente al 44 %,  $P < 0,01$ ). Por tanto, las exacerbaciones fueron 16,4 veces más frecuentes en la cohorte histórica que en la cohorte del régimen triple (IC del 95 %, 5,2-52,1;  $P < 0,01$ ). La causa de las 3 exacerbaciones que hubo en la cohorte del régimen triple sigue sin estar clara; no se identificó ningún factor desencadenante (esto es, acontecimiento infeccioso). No se interrumpió el tratamiento con caplacizumab en ninguno de los 3 pacientes; todos presentaron un resultado favorable en los días siguientes sin afectación de los órganos y no hizo falta intensificar el tratamiento.<sup>24</sup> En consecuencia, los pacientes de esta cohorte experimentaron una recuperación duradera en el recuento de plaquetas 1,8 veces más rápida que los de la cohorte histórica (5 [4-6] frente a 12 [6-17] días; IC del 95 %, 1,41-2,36;  $P < 0,01$ ; Figura 3). Los pacientes de la cohorte del régimen triple necesitaron una mediana de 5 días (rango, 4-7 días) de ITP en comparación con 10 días (rango, 6-16 días) de ITP en la cohorte histórica ( $P < 0,01$ ). Por consiguiente, la correspondiente mediana del volumen de plasma fue de 24,2 L (rango, 18,3-30,2 L) para los pacientes de la cohorte del régimen triple frente a 44,4 L (rango, 26,3-74,3 L) para los pacientes de la cohorte histórica ( $P < 0,01$ ), lo cual corresponde a una reducción del 45 %. Asimismo, la duración de la hospitalización se redujo un 41 % en la cohorte del régimen triple (Tabla 2). Tras una mediana del seguimiento de 127 días (rango, 47-200 días), solo hubo 1 recidiva clínica en la cohorte del régimen triple. En ese paciente, la administración de caplacizumab se interrumpió 33 días después del ITP, cuando la actividad del ADAMTS13 todavía era  $< 10\%$ . La recidiva tuvo lugar el día 6 después de interrumpirse la administración de caplacizumab. El resultado fue rápidamente favorable una vez reiniciados el ITP y la administración de



**Figura 2. Organigrama del estudio.** \*En su mayoría por desconocimiento de los médicos sobre la disponibilidad de ese fármaco (18 casos) o porque se consideraba que los pacientes tenían riesgo de hemorragia (1 caso de cirugía reciente y 3 casos de hemorragia activa).

caplacizumab, y la actividad del ADAMTS13 mejoró el día 49 tras el ITP del primer episodio. 1 paciente adicional presentó una deficiencia grave de ADAMTS13 en el seguimiento a los 14 meses que se resolvió tras una única infusión de rituximab.

### Otros resultados

La actividad del ADAMTS13 se evaluó semanalmente tras el ITP. En el régimen triple, hubo una gran disparidad en el tiempo hasta la mejoría de la actividad del ADAMTS13 (actividad  $\geq 20\%$ ; mediana, 28 días; rango intercuartil, 14-42; extremos, 7-164), pero más del 50% de los pacientes había recuperado la actividad del ADAMTS13 el día 28, aunque en 10 casos se alcanzó ese umbral tras el día 56. En esos pacientes con una lenta respuesta de la ADAMTS13, toda su actividad presentaba una

mejoría  $\geq 20\%$  en los días 64 y 164 tras el ITP. En 2 de ellos, se administró un ciclo de 4 infusiones de rituximab durante ese período, mientras que los demás mejoraron sin tomar ninguna medida adicional.

1 paciente sufrió una recaída clínica tras detenerse el tratamiento con caplacizumab, mientras que los otros 9 continuaron dicho tratamiento hasta que el ADAMTS13 mejoró sin recaídas. En la cohorte histórica, en la que no se administró sistemáticamente rituximab, más del 50% de los pacientes presentaba una mejoría en la actividad de la ADAMTS13 el día 42 (Figura 4); asimismo, hasta un 40% presentaba una mejoría en la actividad de ADAMTS13 tras el día 56. Como resultado de ello, los pacientes del régimen triple recuperaron una actividad de la ADAMTS13  $> 20\%$  4 veces más rápido que los de la cohorte histórica (IC del 95%, 3,03-5,26;  $P < 0,01$ ).

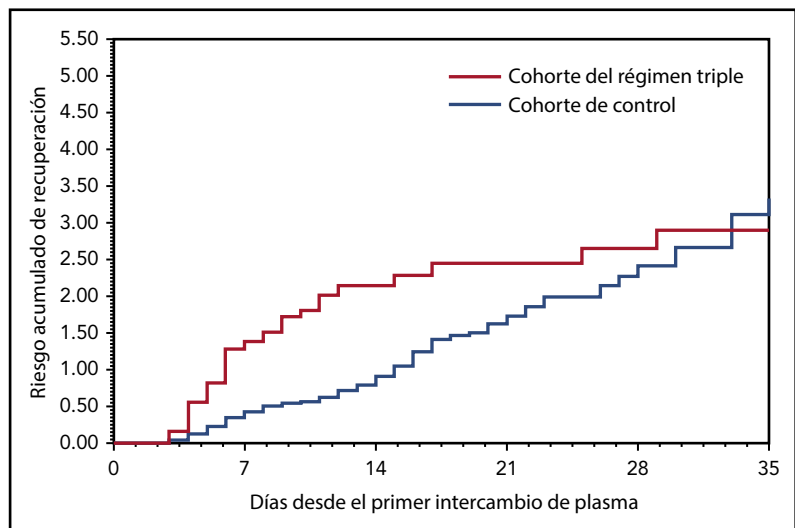
**Tabla 1. Características clínicas y tratamiento concomitante de los pacientes al diagnóstico según el régimen de tratamiento**

Característica	Régimen triple (N = 90)	Cohorte histórica (N = 180)	P
Edad (años)	45 (34-57)	43 (30-57)	1,00
Sexo femenino	63 (70 %)	127 (70 %)	0,30
Peso (kg)	71 (60-91)	71 (60-86)	0,83
Índice de masa corporal	27,2 (22,7-32,2)	26,6 (23-31,7)	0,68
<b>Etnia</b>			0,39
Blanco	74	149	
Africano-Antillas	10	25	
Asiático	6	6	
<b>Antiagregante plaquetario/anticoagulante en curso</b>	9 (10 %)	16 (8,9 %)	0,77
Antiagregante plaquetario	7	11	
Anticoagulante	2	5	
Recaída	12 (13,3 %)	21 (11,7 %)	0,70
<b>Afectación cerebral</b>	55 (61 %)	111 (62 %)	0,91
Dolor de cabeza	19	58	
Confusión	22	36	
Convulsiones	10	15	
Coma	2	5	
Deficiencia focal	20	26	
Afectación cardíaca	51 (56 %)	86 (47 %)	0,15
Hemoglobina (g/dL)	8,9 (7,5-10,2)	8,6 (7,3-10,1)	0,54
Recuento de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	12 (10-20)	12 (8-23)	0,88
Nivel de LDH $\times$ N (U/L)	5,1 (4,0-6,5)	3,7 (2,4-5,6)	0,01
Nivel de creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ )	92 (71-120)	86 (68-133)	0,17
TFG (mL/min por 1,73 m <sup>2</sup> ) (MDRD)	74 (51-108)	80 (46-120)	0,85
Actividad del ADAMTS13 (%)	< 10 %	< 10 %	-
Anticuerpos anti-ADAMTS13 (U/mL)	78 (39-91)	80 (36-100)	0,44
<b>French score de gravedad</b>			0,37
0-2	72 (81 %)*	145 (87 %) <sup>†</sup>	
3-4	17 (19 %)	21 (13 %)	
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>			0,10
Corticosteroides	88 (98 %)	166 (92 %)	< 0,01
Rituximab	90 (100 %)	123 (68 %)	
Tiempo entre la primera infusión y el primer ITP	2 (1-3)	7 (4-10)	< 0,01
<b>Otros tratamientos</b>	0	25 (13,9 %)	< 0,01
ITP dos veces al día		20	
Ciclofosfamida		4	
Esplenectomía		2	
Vincristina		3	
Bortezomib		1	
>1 tratamiento de rescate		4	

Los datos se muestran como la mediana (percentil 25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup>) para las variables cuantitativas y como n (%) para las variables cualitativas. La actividad grave del ADAMTS13 se definió como < 10 % (rango normal de la actividad del ADAMTS13: 50 %-100 %). El umbral de positividad de la inmunoglobulina G (IgG) anti-ADAMTS13 era de 15 U/mL, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Technoclone). La afectación cardíaca se definió como un aumento en la troponina y/o anomalías electrocardiográficas. Los pacientes con riesgo elevado de muerte temprana por PTTI se definieron mediante un French score de gravedad  $\geq 3$  (afectación cerebral: sí = 1/no = 0, LDH:  $>10 \times \text{ULN} = 1/\leq 10 \times \text{ULN} = 0$ , edad:  $>60$  años = 2/ $\leq 60$  años = 1/ $\leq 40$  años = 0).<sup>12</sup>

\*Datos de 89 pacientes.  
<sup>†</sup>Datos de 166 pacientes.

**Figura 3. Tasa diaria acumulada de recuperación del recuento de plaquetas tras el primer intercambio terapéutico de plasma en los 35 primeros días por cohorte.**



## Resultado según las cohortes de gravedad

De acuerdo con nuestros resultados anteriores, el porcentaje de pacientes con el objetivo principal compuesto en la cohorte histórica era del 8,3 % para los pacientes con PTTi que tenían una puntuación de gravedad de entre 0 y 2, mientras que, entre los pacientes con una gravedad mayor (puntuación de gravedad de 3), el objetivo principal compuesto fue significativamente mayor (33 %,  $P < 0,01$ ). Sin embargo, solo 2 pacientes tratados con el régimen triple (ambos con puntuaciones de gravedad de 0-2) alcanzaron el resultado principal compuesto, mientras que los 17 pacientes que tenían una puntuación de gravedad de  $\geq 3$  se recuperaron de su enfermedad (Tabla 2).

## Seguridad

En última instancia, 46 pacientes (51 %) experimentaron al menos 1 acontecimiento adverso relacionado con el fármaco en la cohorte del régimen triple (Tabla 3). Los acontecimientos hemorrágicos estuvieron en su mayoría relacionados con el fármaco (30 pacientes, 33 %) y los más prevalentes fueron la epistaxis y el sangrado gingival. Todos estos acontecimientos se resolvieron sin una intervención específica. Se observaron acontecimientos hemorrágicos graves en 2 pacientes y acontecimientos hemorrágicos clínicamente relevantes pero no graves,

en 11 pacientes. 1 acontecimiento hemorrágico grave del tubo digestivo se complicó debido a un choque hemorrágico de resultado favorable con medidas sintomáticas y la interrupción del caplacizumab. Ningún paciente necesitó infusiones de concentrados de FVW ni de ningún concentrado de coagulación. No se observó una relación temporal entre la aparición de las hemorragias y la duración de la exposición a caplacizumab. 6 pacientes (6,7 %) experimentaron una reacción inflamatoria que consistió en hinchazón en los lugares de inyección de caplacizumab, lo cual ocurrió por lo general al final del tratamiento; sin embargo, no hizo falta interrumpir de forma prematura el tratamiento. 19 pacientes (21 %) presentaron una trombocitosis transitoria entre leve y grave (recuento de plaquetas  $> 450 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) junto con una recuperación del recuento de plaquetas (Tabla 3; Tabla 4 del material suplementario), aunque la relación con el uso de caplacizumab sigue siendo discutible.

**Tabla 2. Resultados principal y secundarios según el régimen de tratamiento**

Resultado	Régimen triple (N = 90)	Cohorte histórica (N = 180)	P
<b>Resultado principal</b>			
Combinación de muerte y refractariedad			
Todos los pacientes	2 (2,2%)	22 (12,2%)*	0,01
Según el French score de gravedad			
0-2	2 (2,8%)	15 (8,3%)	< 0,01
3-4	0	7 (33%)	
<b>Resultados secundarios</b>			
Muerte	1 (1,1%)	12 (6,7%)	0,06
Refractariedad	1 (1,1%)	16 (18%)+	0,01
Exacerbaciones	3 (3,4%)	70 (44%)	< 0,01
Tiempo hasta la recuperación duradera del recuento de plaquetas	5 (4-6)	12 (6-17)	< 0,01
Número de ITP diarios hasta la remisión	5 (4-7)	10 (6-16)	< 0,01
Volumen de plasma (L) hasta la remisión	24,2 (18,3-30,2)	44,4 (26,3-74,3)	< 0,01
Tiempo hasta una actividad de la ADAMTS13 $> 20\%$ (días)	28 (14-42)	48 (24-83)	< 0,01
Duración de la hospitalización (días)	13 (9-19)	22 (15-30)	0,01
Acontecimientos tromboembólicos	11 (12%)	20 (11,1%)	0,79

Los datos se muestran como la mediana (percentil 25-75) para las variables cuantitativas y como n (%) para las variables cualitativas. Los pacientes con riesgo elevado de muerte temprana por PTTi se definieron mediante un French score  $\geq 3$  (afectación cerebral: sí = 1/no = 0, LDH:  $>10 \times \text{ULN} = 1/\leq 10 \times \text{ULN} = 0$ , edad:  $>60 \text{ a} = 2/>40 \text{ y} \leq 60 \text{ a} = 1/\leq 40 \text{ a} = 0$ ).<sup>12</sup>

\*Incluye 10 pacientes refractarios que sobrevivieron (solo se tuvo en cuenta 1 acontecimiento por paciente).

+Incluye 6 muertes.

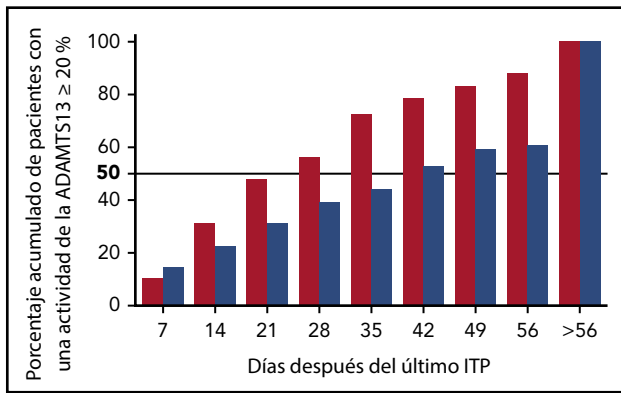


Figura 4. Porcentaje acumulado de pacientes que alcanzaron una actividad del ADAMTS13  $\geq 20$  % tras el último intercambio terapéutico de plasma en el régimen triple (columnas rojas) y en la cohorte histórica (cohortes azules). Se evaluó semanalmente la actividad del ADAMTS13 hasta su normalización o hasta el día 56.

## Acontecimientos tromboembólicos

11 pacientes (12 %) de la cohorte del régimen triple experimentaron un acontecimiento tromboembólico (ATE), que consistió en embolia pulmonar sin presencia aparente de trombosis venosa profunda o trombosis del catéter venoso central (5 casos), trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (3 casos) y trombosis relacionada con el catéter venoso central (4 casos). 1 paciente experimentó una trombosis relacionada con el catéter venoso central asociada a una trombosis venosa profunda más distal. Ninguno de ellos había recibido tromboprolifaxis al aumentar el recuento de plaquetas por encima de  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Por otra parte, no hallamos una relación clara entre la aparición de ATE y la trombocitosis (se observó trombocitosis en 3 pacientes [27 %] con ATE frente a 16 pacientes [21 %] sin ATE). Asimismo, la prevalencia de ATE fue parecida en ambas cohortes ( $P = 0,79$ ).

## Discusión

Comunicamos el resultado de los pacientes con PTTi tratados con una estrategia triple en la que se asociaban caplacizumab con rituximab en primera línea y el tratamiento histórico de ITP/corticoides. Con este régimen, establecido en el ensayo HERCULES y aplicado a los pacientes con un diagnóstico clínico de PTTi,<sup>14</sup> se pretenden abordar los 3 aspectos de la fisiopatología de la PTTi: reponer la enzima ADAMTS13 que falta, suprimir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 e inhibir la excesiva interacción entre el FVW y las plaquetas que da lugar a la formación de microtrombos, el fallo orgánico y la muerte.<sup>8</sup> En este estudio prospectivo llevado a cabo en condiciones de vida real confirmamos los resultados previos de ambos estudios pivotaes e informes observacionales no controlados en pacientes no seleccionados que recibieron un tratamiento homogéneo con un enfoque estandarizado: el régimen triple.<sup>13,14,16</sup> Mostramos que el tratamiento precoz con caplacizumab da lugar a una prevención significativa de resultados desfavorables durante la fase muy aguda de la PTTi, ya que solo hubo 1 caso de muerte y 1 caso de respuesta lenta, y se observaron muy pocos casos de exacerbaciones. Aunque la rareza de los acontecimientos de muerte propició una tendencia hacia un menor número de muertes con el régimen triple, podría haber surgido una diferencia con una cohorte de pacientes más grande. Por el contrario, en nuestra cohorte histórica de pacientes esos acontecimientos eran más prevalentes y acordes a los informes anteriores.<sup>5,17</sup> Es importante destacar que la prevención de dichos acontecimientos también alivió la carga de la enfermedad, lo cual se traduce en una marcada reducción de los volúmenes de plasma y del número de sesiones de ITP, así como en una estancia hospitalaria más breve. Debido a estos resultados, actualmente en Francia se considera que el mejor tratamiento estándar es el régimen triple.

Una limitación de nuestro estudio yace en las distintas modalidades de uso de rituximab, que se ha utilizado como primera línea en el régimen triple, pero se utilizaba como tratamiento en rescate en la cohorte histórica. Sin embargo, nuestro trabajo no solamente tenía como objetivo demostrar la superioridad de añadir caplacizumab al tratamiento estándar; en lugar de eso, aquí pretendíamos mostrar que una estrategia que aborde los 3 aspectos de la fisiopatología de la PTTi de forma simultánea desde el diagnóstico, es superior a las estrategias más secuenciales/escalonadas,<sup>5,6,9,10</sup> al tiempo que se mantiene un efecto de riesgo/beneficio aceptable.

Aunque se comunicó que el rituximab en primera línea prevenía la lentitud en la respuesta a la ITP y las recidivas a 1-2 años, apenas mejoraba la supervivencia y otros resultados desfavorables tempranos en la PTTi aguda.<sup>6,22</sup> Por tanto, la mejora sustancial observada en el pronóstico de la PTTi, que queda reflejada en una recuperación rápida y duradera del recuento de plaquetas, probablemente se deba a la administración temprana de caplacizumab. En consecuencia, caplacizumab y rituximab deberían considerarse fármacos complementarios y no redundantes en el tratamiento de la PTTi. Al prevenir la neoformación de microtrombos, caplacizumab permite lograr una recuperación rápida y estable del recuento de plaquetas con protección de los órganos, especialmente durante el tratamiento muy temprano de la PTTi, durante el cual ocurren la mayoría de las muertes y durante el cual, rituximab todavía no resulta eficiente.<sup>6,12</sup> Por otro lado, al suprimir la respuesta autoinmunitaria frente a la ADAMTS13, rituximab mejora y estabiliza la actividad de la ADAMTS13, generalmente tras un período de 2-5 semanas.<sup>14</sup> La combinación de ambos fármacos (es decir, un curso estándar de 4 infusiones de rituximab para mejorar la actividad del ADAMTS13 y caplacizumab diario para prevenir la formación adicional de microtrombos hasta la mejoría de la ADAMTS13) debería prevenir, por tanto, las recaídas clínicas al interrumpir la administración de caplacizumab mientras

Tabla 3. Acontecimientos adversos relacionados con caplacizumab

Acontecimiento adverso	Número de acontecimientos adversos	Descripción
Hemorragia grave	2	Uno de choque hemorrágico con sangrado digestivo inferior Uno de menorragia abundante con un descenso del nivel de hemoglobina de 2,5 g/dL
Hemorragia clínicamente relevante pero no grave	11	Tres de hemorragia gastrointestinal macroscópica Siete de epistaxis Uno de hematoma subcutáneo mayor de 25 cm <sup>2</sup>
Hemorragia no clínicamente relevante ni grave	17	Nueve de equimosis o pequeños hematomas Seis de sangrados gingivales Dos de hemorragia en el lugar del catéter
Reacción inflamatoria	6	Hinchazón inflamatoria en el lugar de la inyección, especialmente al final del tratamiento
Trombocitosis	19	Recuento de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) >450-600: 11 casos >600-900: 7 casos >900: 1 caso



la actividad del ADAMTS13 todavía es indetectable.<sup>13,14</sup> En este caso, el uso sistemático de rituximab en primera línea en la cohorte del tratamiento triple explica la mejoría más rápida de la actividad del ADAMTS13 que con el régimen histórico, en el que rituximab solo se introdujo posteriormente como tratamiento de rescate.

Aportamos pruebas de que los pacientes tratados con el régimen triple tienen un resultado favorable al margen de la gravedad de la enfermedad en el diagnóstico,<sup>12</sup> lo que sugiere que caplacizumab suprime el impacto negativo de la afectación cerebral y el nivel muy elevado de LDH. Sin embargo, el beneficio de caplacizumab sobre el pronóstico requiere evaluaciones adicionales en ancianos, ya que el único caso de muerte y los acontecimientos adversos más graves se observaron en esta población. Asimismo, la prevalencia habitual de ATE no se redujo de forma aparente con el uso de caplacizumab.<sup>25</sup> Una posible explicación sería la omisión más prevalente de la tromboprofilaxis (en un 63 % de los pacientes) con el uso de caplacizumab, ya que los médicos consideraban que la combinación de caplacizumab y anticoagulación podía exponer a los pacientes a un mayor riesgo de hemorragia. En consecuencia, se debe considerar que los pacientes con PTTi están en riesgo de ATE pese al uso de caplacizumab, y que se debe ofrecer tromboprofilaxis de una forma más sistemática, en especial cuando el recuento de plaquetas supera los  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

Un obstáculo fundamental para el uso de caplacizumab quizá sea su alto coste. Por ello, los estudios médico-económicos todavía tienen pendiente abordar la cuestión de si los resultados obtenidos con los regímenes que incluyen caplacizumab, así como la marcada reducción en la carga de la atención, muestran la suficiente superioridad como para resultar coste efectivo. Por otra parte, el precio de caplacizumab, con el que se reconoce su naturaleza innovadora, deberá equilibrarse con la mejora de la supervivencia, por lo general sin secuelas, en una enfermedad que afecta a pacientes jóvenes.

Este estudio de vigilancia postcomercialización confirma los resultados de los ensayos con caplacizumab en pacientes con PTTi no seleccionados. Una estrategia triple en la que se combinan sistemáticamente el ITP, la inmunosupresión con corticoides y rituximab, y caplacizumab previene los resultados desfavorables de la enfermedad y alivia sustancialmente la carga de la atención en estos pacientes.

## Reconocimientos

La selección de los pacientes se llevó a cabo con la ayuda de los miembros del centro de referencia de las microangiopatías trombóticas. Agradecemos a S. Thouzeau, S. Capdenat, S. Savigny (Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris) y Raïda Bouzid (Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris) su asistencia técnica.

Este trabajo se ha financiado en parte gracias a una subvención del Ministerio de Sanidad francés (Projet Hospitalier de Recherche Clinique, P120118, AOM12259). Este trabajo también ha recibido el apoyo del Plan nacional de enfermedades raras del Ministerio de Sanidad (Direction Générale de l'Offre de Soins).

## Autoría

Contribución: P.C. e Y.B. diseñaron el estudio, interpretaron los resultados y escribieron el manuscrito; M.B. realizó el análisis estadístico del Registro francés de microangiopatías trombóticas; P.C., E.A., N.B., L.G., P.P., F.P., M.N., C.P., O.M., R.B., A.D., A.S., M.H., A.W., Y.D., J.-F.A., P.P., V.R., C.B., F.L., M.U., A.C.R., S.d.W., T.K., A.V. e Y.B. inscribieron a los pacientes y recogieron la información clínica y de laboratorio; S.M. recogió los datos de todos los pacientes; y todos los autores revisaron de manera crítica el manuscrito y lo mejoraron sustancialmente.

Declaración de conflictos de interés: P.C. forma parte del consejo asesor clínico de Alexion, Sanofi, Shire y Octapharma. Y.B., P.P., A.W., Y.D., C.P. y A.V. han participado en consejos asesores de Sanofi. Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de interés financiero.

En el anexo complementario figura una lista completa de los miembros del centro de referencia de las microangiopatías trombóticas.

Perfiles de ORCID: M.B., 0000-0003-1883-6810; L.G., 0000-0002-0360-7620; N.B., 0000-0002-2945-6293; N.M., 0000-0002-8932-3169; O.M., 0000-0002-3127-1415; A.D., 0000-0002-2008-2942; J.-F.A., 0000-0003-1498-2132.

Correspondencia: Paul Coppo, Service d'Hématologie, Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT), Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75571 Paris, France; correo electrónico: paul.coppo@aphp.fr.

## Notas al pie

Presentado el 6 de julio de 2020; aceptado el 12 de octubre de 2020; prepublicado en línea en la primera edición Blood el 4 de noviembre de 2020. DOI 10.1182/blood.202008021.

Para obtener los datos originales, envíe un correo electrónico al autor correspondiente en paul.coppo@aphp.fr.

La versión en línea de este artículo contiene un suplemento de datos. Hay un comentario de Blood sobre este artículo en la presente edición. Los costes de publicación de este artículo se han sufragado en parte mediante el pago de cargos por derecho de página. Por tanto, y únicamente para indicar este hecho, el presente artículo queda marcado como «publicidad» de conformidad con el 18 USC sección 1734.

## REFERENCES

1. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-322.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-2846.
3. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.
4. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al; Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-397.
5. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al; Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-111.
6. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-1753.
7. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-461.
8. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26-37.
9. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-3094.
10. Mazepa AM, Evans M, Davis E, et al. Differential effect of rituximab on relapse-free survival in de novo and relapse immune thrombotic thrombocytopenic purpura in African-American and Caucasian populations. *Blood.* 2019;134(suppl 1):190.
11. Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1994;47(2):94-99.
12. Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, et al; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012;97(8):1181-1186.
13. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al; TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-522.
14. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-346.
15. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):479-484.
16. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020;4(13):3085-3092.
17. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5(4):e10208.
18. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourlain S, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and longterm survival. *Blood.* 2019;134(24):2209-2217.
19. Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Blood.* 2014;124(2):204-210.
20. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-2153.
21. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-694.
22. Froissart A, Veyradier A, Hié M, Benhamou Y, Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. *Eur J Intern Med.* 2015;26(9):659-665.
23. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter non-comparative study. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1246-1251.
24. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, et al. Twice-daily therapeutic plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol.* 2016;97(2):183-191.
25. Vendramin C, McGuckin S, Alwan F, Westwood JP, Thomas M, Scully M. A single-center prospective study on the safety of plasma exchange procedures using a double-viral-inactivated and prion-reduced solvent/detergent fresh-frozen plasma as the replacement fluid in the treatment of thrombotic microangiopathy. *Transfusion.* 2017;57(1):131-136.