

Situation temporairement acceptable

RITUXIMAB

Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP), défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5^{ème} jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence*

* Ce PTT concerne les malades non inclus/non incluables (centres non activés...) dans l'étude PTT Ritux 2 en cours d'inclusion.

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion IV à J1, J4, J8 et J15.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline,

antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor sont devenues symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1998, a été modifié en 2007 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés après utilisation de rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.

De très rares cas de LEMP ont été rapportés lors de l'utilisation de rituximab dans le lymphome non-hodgkinien et la leucémie lymphoïde chronique après sa mise sur le marché. La majorité des patients avait reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'utilisation de rituximab peut être associée à un risque augmenté de LEMP. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion d'une LEMP, la prochaine administration de rituximab devra être suspendue tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu.

Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas, il devra déterminer si ces symptômes sont évocateurs d'une LEMP. Un examen par un neurologue doit être envisagé.

En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés, devront être envisagés.

Par ailleurs, des cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). Des réactivations d'infection d'hépatite B ont aussi été très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera et pendant 12 mois après son arrêt.

Allaitement :

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une maladie rare (incidence annuelle : 4.5 cas par million) et grave. Il est caractérisé par un déficit héréditaire ou acquis en une enzyme plasmatique (ADAMTS-13) qui régule la taille du facteur de Willebrand, protéine indispensable à l'agrégation plaquettaire. Ce déficit aboutit à la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans la microcirculation sanguine à l'origine d'une ischémie multiviscérale. Il est habituellement sensible au traitement par les échanges plasmatiques (EP).

L'évolution des PTT reste marquée par une mortalité non négligeable (environ 15%) et un risque de rechute (30%). Cependant la lourdeur de la mise en œuvre des échanges plasmatiques et leur coût très élevé font rechercher des thérapeutiques associées, incluant notamment des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

L'expérience acquise avec le rituximab utilisé dans le PTT procède de très petites séries hétérogènes, un large essai prospectif étant difficilement envisageable en raison de la rareté de la maladie.

La littérature rapporte au total une centaine de patients traités par du rituximab pour des PTT réfractaires ou récidivants avec réapparition de l'activité anti-ADAMTS-13. Le rituximab est habituellement administré à une dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines en association aux traitements conventionnels, dont les EP.

Deux études ouvertes menées chez des patients réfractaires aux EP (Scully 2006 et Heidel 2007) mettent en évidence une bonne efficacité du rituximab en association aux traitements conventionnels comprenant des corticoïdes et des EP avec un taux de réponse de 100 % :

- . diminution et disparition de l'anticorps anti-ADAMTS-13,
- . diminution pour certains patients du nombre des échanges plasmatiques,
- . amélioration de la survie à long terme.

Si on compare l'effet du rituximab par rapport à celui des traitements conventionnels, on observe un délai de réponse allongé mais un effet plus durable (Heidel 2007).

Une rémission complète et durable (12 mois) a été observée chez 21 des 22 patients issus du registre de suivi du Pr Coppo (Froissart 2009, abstract).

Un essai clinique portant sur 11 patients (Fakhouri 2005) montre une rémission à 6 mois chez tous les patients en phase aiguë de PTT réfractaires aux EP.

L'utilisation du rituximab en association aux échanges plasmatiques quotidiens paraît justifiée en cas d'échec aux EP, défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5^{ème} jour, malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux de plaquettes à l'espacement des EP. Le bénéfice attendu se traduit en particulier par des périodes prolongées de rémission (au moins symptomatique). La dose recommandée suit le schéma d'administration proposé dans l'abstract de Froissart (2009) soit une dose de 375 mg/m² à J1, J4, J8 et J15.

Une étude de phase II « PTT ritux 2 » prospective multicentrique non randomisée est actuellement en cours. Ses objectifs primaires sont d'évaluer la vitesse de déplétion des cellules B par le rituximab et la pharmacocinétique du rituximab associé aux échanges plasmatiques ; les objectifs secondaires sont d'évaluer d'une part la tolérance du rituximab, le volume de plasma utilisé et le nombre d'échanges plasmatiques et d'autre part l'incidence de la persistance d'un déficit sévère en ADAMTS-13 après un traitement par rituximab et le taux de rechute).

Avant de traiter par rituximab, il est nécessaire de doser l'activité de l'ADAMTS-13 et les anticorps anti ADAMTS-13 par la méthode ELISA.

La prise en charge par rituximab nécessite également l'avis préalable du centre de référence des maladies rares pour les microangiopathies thrombotiques « MAT » qui assure un suivi des patients.

(http://www.orpha.net/consor/cgibin/ResearchTrials_RegistriesMaterials.php?lng=FR&data_id=30475&Nome%20del%20registro%20di%20materiali=Registre-du-reseau-d-etude-des-microangiopathies-thrombotiques&title=Registre-du-reseau-d-etude-des-microangiopathies-thrombotiques&search=ResearchTrials_RegistriesMaterials_Simple).

NB : il existe une insuffisance de données pour évaluer le bénéfice-risque du rituximab introduit d'emblée en association aux EP en cas de PTT grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) ou dans le cas d'une rémission clinique après EP et persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité < 15% et anticorps détectables par la méthode ELISA).

Effet du rituximab dans le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Heidel (2007)	Ouverte comparative N = 15 patients PTT réfractaires ou en rechute	Rituximab : n = 8 375 mg/m ² /sem (1-8 doses) + 2 doses en cas de rechute + traitement conventionnel versus Traitement conventionnel : n = 7 <u>1^{ère} ligne</u> : corticostéroïdes + EP <u>2^{ème} ligne</u> : immunosuppresseurs : vincristine, cyclophosphamide		plaq > 100 G/L [Hb] > 10 g/L et absence de symptômes cliniques - % de Réponse - Temps de réponse - Survie sans progression - Tolérance	<u>Critères d'évaluation</u> (% de réponse, délai de réponse, survie sans progression) : S (p = 0.0025 ; IC95% [1.46-5.86]) <u>Réponse</u> - Rituximab : 100 % - Traitement conventionnel : 65.8% <u>Délai de réponse</u> : - Rituximab : 22 j - Traitement conventionnel : 5.5 j <u>Survie sans progression</u> (jusqu'à la prochaine rechute) : - Rituximab : 45.8 mois - Traitement conventionnel : 0.9 mois Bonne tolérance du rituximab
Scully (2006)	Ouverte N = 25 PTT réfractaires à d'autres	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem si présence d'Ac anti- ADAMTS-13	10 mois	Rémission : - [plaq] normale et maintenue normale	A J11 (en moyenne) - Rémission : 25/25 - Normalisation de l'activité de l'ADAMTS-13 : 21/25 (85%)

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	traitements (n = 14) ou en rechute (n = 11) : - échec normalisation plaq après 7 j d'EP - détérioration des symptômes cliniques malgré un traitement standard lors d'un 1 ^{er} épisode aigu de PTT ou en cas de rechute (au moins 1 épisode aigu dans une période > 6 mois)	+ EP tous les jours		- absence de symptômes cliniques - arrêt des EP Ac anti-ADAMTS-13 Nombre d'EP Tolérance	- ↓ des Ac anti-ADAMTS-13 : 23/25 (92%) ↓ du nombre d'EP dans les cas réfractaires en phase aiguë : - Nombre d'EP pré-rituximab : n = 13 - Nombre d'EP post-rituximab : n = 9 Pas de complications infectieuses Pas de rechute
Froissart (2009) Abstract Etude en cours de publication	Prospective ouverte, multicentrique comparative Phase II : N = 22 patients PTT réfractaires aux EP à J5 ou exacerbation du PTT dans les 15 jours comparative avec 57 cas historiques dont 36 traités par EP (Ces 22 patients sont issus du registre MAT du Pr Coppo)	Rituximab : 375 mg/m ² J1, J4, J8 et J15 + EP tous les jours	12 mois	% de réponse Délai pour atteindre un taux de plaq durable Activité de l'ADAMTS-13 à M3, M6, M9, M12 Ac anti-ADAMTS-13 Volume de plasma perfusé jusqu'à la rémission Nbre de rechute	<u>Groupe traité :</u> Rémission durable : n = 21/22 (1 décès lié au PTT) <u>Groupe traité versus gpe historique :</u> - Délai pour atteindre un taux de plaq durable : NS (tendance délai plus court dans le gpe ritux) - Volume de plasma perfusé jusqu'à la rémission : NS <u>A M3, M6, M9</u> - Activité de l'ADAMTS-13 : ↑ S (p < 0.01, < 0.05, < 0.001) - Ac anti-ADAMTS 13 : ↓ S (p = 0.03, 0.007, 0.04) <u>A M12 :</u> - Activité ADAMTS-13 : NS - Ac anti-ADAMTS -13 : NS Pas de rechute pdt 1 an
Fakhouri (2005)	Ouverte multicentrique N = 11 PTT (Hb < 10 g/dL, LDH > 460 U/L, plaq < 50 G/L) - Phase aiguë de PTT réfractaire (pas de réponse après 3 sem d'EP) : n = 6 - PTT en rechute avec présence d'Ac anti ADAMTS-13 : n = 5	Rituximab : 375 mg/m ² / sem pdt 4 sem + EP + corticostéroïdes	12-18 mois	Activité de l'ADAMTS-13 > 10% Plaques LDH Ac anti-ADAMTS-13 Tolérance	Après la 4 ^{ème} dose de rituximab : - Disparition des signes cliniques et normalisation des plaques et des LDH en 5-14 j : n = 11/11 (100%) - Disparition Ac anti-ADAMTS-13 et ↑ activité ADAMTS-13 : 18-75% à S8 Pas de rechute Bonne tolérance du rituximab
Ahmad (2004)	Ouverte N = 4	Rituximab : 375 mg/m ² / sem pdt 2		% de réponse	Répondeurs : n = 3 / 4 Maintien de la rémission à M13 :

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	PTT récidivant	à 4 sem + corticostéroïdes, vincristine, EP			n = 2/3 puis après une 2 ^{ème} dose de rituximab : 2 ^{ème} rémission pdt 6 mois
Ling (2009)	Série rétrospective N = 13 . PTT réfractaire aux traitements standards (n = 6) . Rechute du PTT 4 ans en moyenne après un épisode aigu de PTT (n = 7)	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem + EP tous les jours	24 mois en moyenne	% de réponse Activité de l'ADAMTS-13 Ac anti-ADAMTS-13 Rechute	<u>Rémission complète</u> : 12/13 (92%) Activité de l'ADAMTS-13 : ↑ Ac anti-ADAMTS-13 : ↓ (7/8) <u>Rechute</u> : n = 0
Jasti (2008)	Série rétrospective N = 12 PTT réfractaires aux échanges plasmatiques ou en rechute dont 1 en rechute récurrente	EP (nbre moyen = 19) puis Rituximab 375 mg/m ² tous les 3 à 7 j (nbre de dose varie de 1 à 13) 1 patient a reçu du rituximab 100 mg/m ² (12 doses)	57 mois (1-79 mois)	Réponse complète (RC) : disparition totale des symptômes, normalisation plaq et LDH pdt 2 j consécutifs - non-réponse : ↓ plaq à J30 - rechute : anormalie du bilan biologique ou symptômes de PTT à J30	<u>A J10</u> : RC : 10/12 Normalisation des plaq en 18 jours (en moyenne) 2 décès 9/10 : pas de rechute pdt 57 mois 1/10 : patient en rechute (3 rechutes espacées de 15-22 mois traitées par ritux + EP)
Chemnitz (2010)	Série rétrospective de cas : n = 12 patients (âge moyen : 42.5 ans) réfractaires aux EP transfusion de plasma et corticoïdes ou en rechute	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem + EP	50 mois en moyenne	Rechutes Tolérance	<u>A M50</u> Rechutes : n = 3 Pas d'effets indésirables
Elliott (2009)	Série rétrospective de cas N = 4 PTT en phase aiguë (n = 3) rechute (n = 1) après échec de 7 jours d'EP et plaq < 20 G/L + revue de la littérature (n = 73 patients traités par rituximab pour un PTT réfractaire aux traitements standards ou en rechute)	Rituximab : Dose médiane : 375 mg/m ² / sem pdt 4 sem		Rémission complète (RC)	<u>Série rétrospective : n = 4</u> RC : 100 % Délai de RC : 28 jours (5-74 j) Durée de la RC : 18 mois (4 mois- 41 mois) Pas de rechute <u>Revue de la littérature : n = 73 patients</u> suivis en moyenne pdt 10 mois RC : 95% Rechute : 10/73 Tolérance : 3 cas d'infections sévères
Guterman (2002)	Cas rapportés N = 3 PTT réfractaires	Rituximab : 375mg/m ² 8 doses : n = 2			<u>1er cas</u> : rémission pdt 23 mois <u>2^{ème} cas</u> : rémission pdt 17 mois <u>3^{ème} cas</u> : rémission pdt 60 j puis décès

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	ayant nécessité 50-180 j d'EP	3 ^{ème} patient : 4 doses			de cause non liée au traitement
Chemnitz (2002)	Cas rapportés N = 2 PTT réfractaire aux EP, fortes doses de stéroïdes (prednisolone) et vincristine	1 ^{er} cas : Rituximab à J12 : 375mg/m ² /sem pdt 4 sem 2 ^{ème} cas : Rituximab à J11 : 375mg/m ² /sem pdt 2 sem		Réponse Activité de l'ADAMTS-13 Tolérance	1 ^{er} cas : Réponse après 4 doses de rituximab Activité l'ADAMTS-13 : 100% Maintien de la réponse pdt 2 mois puis perdu de vue 2 ^{ème} cas : Réponse après 2 doses de rituximab Maintien de la réponse à 1 an Bonne tolérance chez ces 2 patients
Yomtovian (2004)	Cas rapporté N = 1 patient réfractaire aux EP versus 7 patients atteints de PTT traités par rituximab	Rituximab : n = 1 375 mg/m ² /sem pdt 8 sem + 5 EP pdt les 10 premiers jours + 2 EP pdt les 3 sem suivantes Revue de la littérature : n = 7 Rituximab : 375 mg/m ² / sem pdt 2-8 sem	450 jours	Activité de l'ADAMTS-13 Ac anti-ADAMTS-13	- Activité de l'ADMTS -13 : $\uparrow$ p < 0.001 - Ac anti-ADAMTS -13 : $\downarrow$ p < 0.01 <u>Revue de la littérature + cas rapporté</u> RC : 7/ 8 Délai de réponse : 2-5 sem Durée de la rémission : . 1.7 ans : n = 1 . 10-36 mois : n = 5 Activité de l'ADMTS -13 : $\uparrow$ (n = 5) Ac anti-ADAMTS -13 : $\downarrow$ (n = 6)
Rüfer (2007)	Cas rapporté N = 1 patient réfractaire aux traitements standards : EP + perfusion de plasma + corticoïdes + vincristine + splénectomie	Rituximab : 375 mg/m ² / sem pdt 4 sem		Rémission complète (RC)	RC 3 sem après les 4 doses de rituximab
Cataland (2007)	Revue EP : efficace chez 90% des patients. Rituximab et ciclosporine sont efficaces pour $\downarrow$ des Ac anti ADMTS-13 chez les patients PTT réfractaires et PTT en rechute ayant un taux important en Ac-anti-ADMTS13.				

ADAMTS-13 : desintégrine et métalloprotéase avec thrombospondine-motif 13
EP : échange plasmatique

LDH: lactate-deshydrogénase

Bibliographie

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 2000.

1- Heide F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost.* 2007 Feb;97(2):228-33

2- Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. 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 Feb;136(3):451-61.

3- Antoine Froissart, Marc Buffet, Agnes Veyradier, Pascale Poullin, François Provot, Sandrine Malot, Michael Schwarzingier, Lionel Galicier, Philippe Vanhille, Jean-Paul Vernant, Dominique Bordessoule, Bertrand Guidet, Elie Azoulay, Eric Rondeau, Jean-Paul Mira, Alain Wynckel, Karine Clabault, Gabriel Choukroun, Claire Presne, Jacques Pourrat, Mohamed Hamidou, Linda

Gimeno and Paul Coppo First-Line Rituximab Efficacy and Safety in Patients with Acquired Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Experiencing a Non Optimal Response to Therapeutic Plasma Exchange: Results of a Prospective Multicenter Phase 2 Study From the French Reference Center for the Management of Thrombotic Microangiopathies. Oral and Poster Abstracts

4- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, Rieger M, Scheiflinger F, Poullin P, Deroure B, Delarue R, Lesavre P, Vanhille P, Hermine O, Remuzzi G, Grünfeld JPEfficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):1932-7

5- Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, Schechter GP. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol*. 2004 Oct;77(2):171-6.

6- Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2009 Jul;84(7):418-21.

7- Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-6

8-Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol*. 2009 Oct;83(4):365-72.

9- Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 May-Jun;28(3):385-91.

10- Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, Söhngen D. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol*. 2002 Oct;71(2):105-8.

11-Yomtavian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(6):787-95.

12- Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Willemin WA. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 22;137(37-38):518-24.

13- Cataland SR, Wu HM. Targeting the inhibitor of ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Mar;8(4):437-44

14-Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol*. 2010 Oct;89(10):1029-33.

15- Schleinitz N, Poullin P, Camoin L, Veit V, Bernit E, Mazodier K, Lefèvre P, Dignat-George F, Kaplanski G, Durand JM, Harlé JR. Update on thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rev Med Interne*. 2008 Oct;29(10):794-800

Groupe de travail

Dr Nathalie ALADJIDI, pédiatre, Bordeaux
Dr Annie BOREL-DERLON, hématologue, Caen
Dr Jeanne-Yvonne BORG, hématologue, Rouen
Pr Agnès BUZYN LEVY, hématologue, Paris
Dr Anne CHIFFOLEAU, biologiste, Nantes
Pr Paul COPPO, hématologue, Paris
Pr Dr Loïc FOUILLARD, hématologue, Paris
Pr Bertrand GODEAU, interniste, Paris
Pr Jenny GOUEMAND, hématologue, Lille
Dr Romain GUILLEMAIN, anesthésiste-réanimateur, Paris
Dr Benoît GUILLET, hématologue, Rennes

Pr Norbert IFRAH, hématologue, Angers
Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN, pharmacien, Paris
Isabelle MASSOU DIT BOURDET, pharmacien
Pr Benoit POLACK, hématologue, Grenoble
Dr Evelyne RACADOT, hématologue, Besançon
Dr Chantal ROTHCHILD, hématologue, Paris
Pr Pierre SIE, hématologue, Toulouse
Pr Jean-François SCHVED, hématologue, Montpellier
Pr Jean-Paul VERNANT, hématologue, Paris
Pr Jean-François VIALARD, interniste, Bordeaux

Groupe de lecture

Dr Marc BUFFET, hématologue, Paris
Dr Lionel GALICIER, immunologiste, Paris
Pr Mohamed HAMIDOU, interniste, Nantes
Pr Jean-Paul MIRA, réanimateur, Paris
Pr Noël MILPIED, hématologue, Bordeaux

Dr Pascale POULLIN, rhumatologue, Marseille
Pr Jacques POURRAT, néphrologue, Toulouse
Dr François PROVOT, néphrologue, Lille
Pr Eric RONDEAU, Néphrologue, Paris
Dr Alain WYNCKEL, néphrologue, Reims

Comité de qualification

Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Pr Marc-André BIGARD, gastro-entérologue, Nancy
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Pr Jean DOUCET, interniste, Rouen
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers

Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon
Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
Mme PAPY Emmanuelle, pharmacien, Paris
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr Viel Eric, centre d'évaluation de la douleur, Nîmes

La Commission d'AMM du 24 mars 2011 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumé abstracts

Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost.* 2007 Feb;97(2):228-33

Treatment of relapsed or refractory autoimmune mediated haemolytic syndromes, such as autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), represents a therapeutic challenge. Here we report on our experience with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab (R) compared to standard treatment in these diseases. Patients with non-familial TTP or AIHA and no underlying malignancy were included in our analysis. Safety and efficacy of R-treatment were compared to results obtained in standard treatment approaches. Altogether, 27 patients were analyzed, comprising 15 patients with TTP and 12 patients with AIHA. The patients' average age at the time of diagnosis was 54 years. Eleven patients received antibody treatment (8 TTP, 3 AIHA). No acute or late WHO grade III/IV toxicity associated with rituximab was noted. With standard therapy, the overall response rate (ORR) was 66.7% for AIHA and 65.8% for TTP, respectively. For the R-containing regimens the ORR was 100%. In patients with TTP, median progression free survival (PFS) with R-treatment was 3.8 years, as compared to 0.1 years in the standard-treatment group. In patients with AIHA median PFS was not reached for R-containing treatment; all patients are in sustained remissions with a median follow up of 12.5 months. In the absence of prospective trials, our data underline the safety and efficacy of rituximab in relapsed and refractory autoimmune anaemias with favourable response rates and promising long-term progression-free survival. Therefore, prospective clinical trials evaluating rituximab as salvage- and first-line-therapy are clearly warranted.

Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. 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 Feb;136(3):451-61.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening disorder and plasma exchange (PEX) remains the primary treatment modality. Twenty-five patients with acute refractory/relapsing idiopathic TTP received rituximab in conjunction with PEX because of progressive clinical disease or deterioration in laboratory parameters, despite intensive standard therapy. In relapsing TTP, rituximab was started if antibody to ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif-13) was demonstrated during previous episodes. All 25 patients attained complete clinical and laboratory remission in a median of 11 d after initiating rituximab. In 21 cases, ADAMTS-13 activity was within the normal range following rituximab. Inhibitors were detected in 24/25 patients by mixing studies and/or immunoglobulin G (IgG) antibodies to ADAMTS-13 pre-rituximab. There was no evidence of inhibitors and/or IgG activity <10% in 23/25 patients following rituximab. In acute refractory cases, the median number of PEX pre-rituximab and following the first rituximab infusion was 13 and 9, respectively. There have been no infectious complications, despite low CD 19 levels and no relapses. In patients with acute refractory/relapsing idiopathic TTP, rituximab appears to be a safe, effective, targeted therapy with a significant reduction in the requirement for PEX.

Antoine Froissart, Marc Buffet, Agnes Veyradier, Pascale Poullin, François Provot, Sandrine Malot, Michael Schwarzingner, Lionel Galicier, Philippe Vanhille, Jean-Paul Vernant, Dominique Bordessoule, Bertrand Guidet, Elie Azoulay, Eric Rondeau, Jean-Paul Mira, Alain Wynckel, Karine Clabault, Gabriel Choukroun, Claire Presne,

Jacques Pourrat, Mohamed Hamidou, Linda Gimeno and Paul Coppo First-Line Rituximab Efficacy and Safety in Patients with Acquired Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Experiencing a Non Optimal Response to Therapeutic Plasma Exchange: Results of a Prospective Multicenter Phase 2 Study From the French Reference Center for the Management of Thrombotic Microangiopathies.

Oral and Poster Abstracts

Oral Session: Disorders of Platelet Number or Function: Acquired Thrombocytopenias: Pathogenesis and Treatment Tuesday, December 8, 2009: 7:45 AM R06-R09 (Ernest N. Morial Convention Center)

Background: Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare form of thrombotic microangiopathy (TMA) resulting from an autoantibody-mediated defect in the von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13. Therapeutic monoclonal antibodies directed against B-lymphocytes (rituximab) provided interesting results on preliminary studies.

Objectives: We assessed rituximab efficacy and safety in adult patients with acquired idiopathic TTP who experienced a non optimal response to daily TPE, as defined by a refractory disease at day 5 or a flare-up of the disease within the first 15 days of standard intensive TPE treatment.

Design: We conducted a prospective multicenter open-label single arm phase 2 trial. Patients with a non optimal response received 4 rituximab infusions at days 1, 4, 8 and 15, along with daily TPE continuation (R+ group). Peripheral blood B-lymphocyte count was evaluated before each rituximab administration, and then at 3, 6, 9 and 12 months. Outcome from the first TPE session was compared to this of 57 historical patients (R- group) treated by TPE alone (36 cases) or associated with vincristine (21 cases) for the same indication. ADAMTS13 activity was assessed at 3, 6, 9 and 12 months in both groups.

Results: Both groups had comparable features on admission. Twenty-two patients were included to receive rituximab. All received 4 rituximab infusions. One patient died in a context of refractory disease, whereas the 21 others achieved durable remission. The median time to durable platelet count recovery was 20 days (extremes: 14-33), which required a median plasma volume of 950 mL/kg (extremes: 310-1940). The median time from the first rituximab infusion to durable platelet count recovery was 10 days (extremes: 5-27). All patients recovered platelet count before day-35. No relapse was observed during the first year. However, 3 (14.3%) patients relapsed after a mean follow-up of 21.2 ± 13.8 months. In R- group, 4 patients died beyond day-5. The mean time to platelet count recovery and the mean plasma volume required to achieve remission did not significantly differ between survivors in R+ and R- groups ($p=0.28$ and 0.67 , respectively). However, 13 (21.6%) patients of R- group were still thrombocytopenic at day-35 ($p=0.01$). Rituximab allowed a profound and sustained peripheral blood B-cell depletion as early as day day-4 despite associated daily plasmapheresis. Peripheral blood B-cells were undetectable from day-8 to the 6th or 9th month, and recovered at 1 year. Consistently, ADAMTS13 activity was significantly higher at 3, 6 and 9 months in R+ patients (85% [0-150], 90% [42-150], and 89% [92-125], respectively) when compared to R- patients (49% [0-150], 54% [0-130] and 40% [0-90], respectively, $p<0.01$, <0.05 and <0.001 , respectively), which correlated with significantly lower levels of serum anti-ADAMTS13 antibodies (16 [0-77], 8 [0-18] and 10 [0-25] U/L, respectively, in R+ group and 44 [7-100], 33 [12-100] and 34 [10-130] U/L, respectively, in R- group; $p=0.003$, 0.007 and 0.04 , respectively). However, these differences vanished at 12 months. Neither patient experienced side effects related to rituximab during infusions. No patient developed hypogammaglobulinemia. No significant infectious complications occurred during follow-up.

Conclusion: In patients with acquired idiopathic TTP, rituximab allows to shorten treatment duration in slow responders and prevents 1-year relapses by allowing a higher increase in ADAMTS13 activity. However, rituximab does not prevent long term relapses. Whether rituximab should be introduced systematically on diagnosis or only in patients identified as being slow responders with standard treatment remains a matter of debate which should be accurately assessed through larger, randomized trials.

Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, Rieger M, Scheifflinger F, Poullin P, Deroure B, Delarue R, Lesavre P, Vanhille P, Hermine O, Remuzzi G, Grünfeld JP. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):1932-7. Epub 2005 Jun 2.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening disease that occurs mainly in young adults. Acquired cases are usually a result of antibodies directed against ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease [reprolysin type] with thrombospondin type 1 motif 13), a protease that cleaves the von Willebrand factor multimers. Prognosis has been improved by plasma therapy, but some acute severe forms are refractory to this treatment and achieving a sustained remission is still a challenge in chronic relapsing forms. We therefore conducted a multicentric open-label prospective trial to test the efficacy of rituximab, an anti-B-cell monoclonal antibody, as a curative and prophylactic treatment in patients with TTP as a result of anti-ADAMTS13 antibodies. Six patients were included during an acute refractory TTP episode. Five patients with severe relapsing TTP and persistent anti-ADAMTS13 antibodies were prophylactically treated during remission. All patients received 4 weekly infusions of rituximab. The target of treatment was to restore a significant ADAMTS13 plasma activity ($> 10\%$). Treatment with rituximab led to clinical remission in all cases of acute refractory TTP. In all patients, anti-ADAMTS13 antibodies disappeared, and a significant (18%-75%) plasma ADAMTS13 activity was

detected following treatment. Tolerance of rituximab was good. Rituximab is a promising first-line immunosuppressive treatment in patients with acute refractory and severe relapsing TTP related to anti-ADAMTS13 antibodies.

Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, Schechter GP. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol.* 2004 Oct;77(2):171-6.

Plasma exchange is the standard treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). For patients refractory to plasma exchange, treatment options are limited and often unsuccessful. The platelet thrombi that form in acquired TTP are believed to result from the presence of procoagulant ultralarge multimers of von Willebrand factor (VWF) in the circulation due to autoantibody inhibition of VWF cleaving protease (ADAMTS-13), the enzyme that normally cleaves the ultralarge multimers. Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against CD20, has been recognized as a useful therapy for antibody-mediated autoimmune disease. We therefore treated four patients with recurrent TTP with 2 or 4 weekly doses of rituximab in addition to corticosteroids, vincristine, plasma, or continuing plasma exchange. Three patients responded with prompt improvement in microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, which allowed plasma exchange to be discontinued or avoided and prednisone to be rapidly discontinued. Two of the 3 responders have remained in unmaintained complete remission for 13+ months. The third patient relapsed at 13 months; a second course of rituximab and prednisone resulted in an unmaintained remission for 6+ months. All four patients were tested for ADAMTS-13 activity and its inhibitor at a point in their course when samples were available. Low ADAMTS-13 activity was noted in 3 patients tested at relapse, and the inhibitor activity was detectable in 2 patients. ADAMTS-13 activity increased during remission in one of these 2 patients although the patient had a persistence of the inhibitor. One patient tested only during remission had a normal ADAMTS-13 level. We conclude that rituximab may have a role and deserves further study in the treatment of patients with relapsing TTP.

Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2009 Jul;84(7):418-21.

Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening disease mediated by autoantibodies directed against ADAMTS-13. A number of small series and case reports have shown promising results with rituximab in refractory or relapsed TTP. In this report, we present 13 patients with TTP treated with rituximab. Twelve of the 13 patients (92%) achieved complete response; no subsequent relapses occurred with median follow-up of 24 months (range, 13-84 months). The addition of rituximab to standard therapy appears to be effective in sustaining long-term remission in TTP. However, the optimal dosing and timing of rituximab warrant further investigation.

Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher.* 2008;23(5):151-6

Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is caused by the production of autoantibodies against the Von Willebrand factor cleaving enzyme. This provides a rationale for the use of rituximab in this disease. We report a retrospective review of 12 patients treated with rituximab for TTP refractory to plasma exchange. Eleven patients were treated during initial presentation, and one patient was treated for recurrent relapse. Ten patients responded to treatment. Median time to response after first dose of rituximab was 10 days (5-32). Of the 11 patients treated during initial presentation, nine remain free of relapse after a median follow-up of 57+ months (1+-79+). Two patients died during initial treatment. One patient was lost to follow-up 1 month after achieving complete response. The patient treated for recurrent disease during second relapse remained disease free for 2 years, relapsed and was treated again with rituximab, and was in remission for 22 months. She relapsed again, was retreated, and has now been in remission for 21+ months. We conclude that rituximab is an useful addition to plasma exchange treatment in TTP, but its exact role and dosing need to be verified in prospective studies.

Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol.* 2009 Oct;83(4):365-72.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a potentially life-threatening disorder that in significant proportion of cases is related to the development of autoantibodies to, and resulting severe deficiency of, the ADAMTS13 protease. However, ADAMTS13 deficiency does not account for all cases. Response to plasma exchange (PE) is

seen in TTP with and without ADAMTS13 deficiency and is therefore indicated for all with a clinical diagnosis of TTP, although the pathogenesis of the latter group remains to be defined. Although the majority of cases respond to PE, a significant percent are refractory or experience relapse. Rituximab is being increasingly used off-label in this setting, but many reports do not define the pathogenesis of TTP so treated. We here report our experience with, and systematically review the published experience to date, of rituximab in management of refractory and or relapsing TTP specifically related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency. In total, 73 patients met defined study inclusion criteria. The majority (approximately 95%) achieved complete remission within weeks of the first application of rituximab. The reported relapse rate was low in this patient subgroup, which carry an anticipated relapse rate of up to 60%. However, caution in interpretation of this data is needed given the relatively short median duration of follow-up of approximately 10 months. Rituximab was generally well tolerated, with few serious adverse events reported. However, three severe infectious complications were identified, including viral reactivation in keeping with black box warnings for this agent. Furthermore, reflecting the rarity of this disorder, only a relatively small number of patients have been treated and data with regards to long-term follow-up are largely based on individual case reports. Prospective studies are urgently needed to define the true efficacy and long-term safety of rituximab.

Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 May-Jun;28(3):385-91.

While most patients of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) respond to plasma exchange and achieve remission, a subset of the patients experience multiple relapses or develop a persistent disease that may be debilitating and life threatening. We report the experience of rituximab treatment in three consecutive patients who had required periodic plasma exchange for greater than 50-180 days after failing other modalities of treatments. Two patients each received eight doses of rituximab infusion and had clinical remissions that have lasted for 23 months and ongoing in one patient and for 17 months before relapse in the other. The third patient received four doses of rituximab infusion and had improvement of disease for 60 days until her death from unrelated causes. Analysis of the von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity (ADAMTS13) and its inhibitor in two patients showed that rituximab treatment was associated with a rise of the protease level and a decrease of the inhibitor titers in one patient who achieved clinical remission and a decrease of the inhibitor titer but no increase in protease level in the other patient who had a partial response. Based on the responses to rituximab and its mild toxicity in these three patients, and the lack of effective alternative treatments, additional exploration of the role of rituximab in the treatment of refractory TTP is warranted.

Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, Söhnngen D. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol*. 2002 Oct;71(2):105-8.

The only established treatment for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is plasma exchange against fresh frozen plasma. For cases refractory to plasma exchange, no generally treatment schedule exists. One option is immunosuppressive therapy with corticosteroids and vincristine. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 antigen, and it has been successfully used in B-cell malignancies and is being investigated in autoimmune diseases. Its efficacy in TTP has not yet been determined. We report two female patients with severe TTP refractory to multiple courses of plasmapheresis, high-dose steroid treatment, and vincristine who responded after adding rituximab while continuing plasmapheresis.

Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(6):787-95.

Deficiency of von Willebrand factor (VWF) cleaving protease ADAMTS13 has been demonstrated to be the proximate cause of a subset of thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias (MAHA) typical for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). ADAMTS13 gene mutations cause the hereditary form; acquired deficiency has been attributed to presence of an autoantibody, which may represent a specific subset of MAHA best termed 'autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura'. We describe a patient with relapsing TTP because of ADAMTS13 inhibitors, who failed to achieve sustained remission despite therapies with plasma exchange, steroids, vincristine, staphylococcal protein A and splenectomy. The ADAMTS13 inhibitor titre remained elevated and clinical stability was only maintained by plasma exchange every 2-3 d over a period of 268 d. The patient then received rituximab therapy (eight doses of 375 mg/m² weekly), during which she required five plasma exchanges in the first 10 d, two exchanges in the next 3 weeks, and none thereafter for 450 d and ongoing. The ADAMTS13 inhibitor titre decreased and enzyme activity increased. We compared this case with that of seven previously reported TTP cases also treated with rituximab; experience suggests that rituximab therapy deserves further investigation for patients with either refractory or relapsing TTP caused by ADAMTS13 inhibitors.

Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Wuillemin WA. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 22;137(37-38):518-24.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease which responds well to plasma exchange treatment in the majority of patients. We report on a patient with acute TTP caused by severe autoantibody-mediated ADAMTS-13 deficiency, in whom remission was not achieved by initial treatment consisting of plasma exchange (PE), plasma infusion and corticosteroids, followed by vincristine and splenectomy. In view of the ongoing activity of TTP, treatment was initiated with rituximab, a chimaeric monoclonal antibody directed against the CD 20 antigen present on B lymphocytes. The patient received 4 weekly infusions of 375 mg/m², each administered after the daily PE session and withholding PE until 48 hours later. Three weeks after the last infusion of rituximab a complete clinical and laboratory remission of this first episode of acute refractory TTP was documented. A concise review of the literature on the role of rituximab in patients with a first episode of acute plasma-refractory TTP suggests that rituximab in that situation may produce clinical remission in a significant proportion of patients, result in a lowered plasma requirement and avoid the complications of salvage immunosuppressive therapy. The use of rituximab in acute refractory TTP appears to be safe, with no excess infectious complications. We conclude that rituximab should be considered in TTP patients with acquired ADAMTS-13 deficiency who fail to respond clinically after 7-14 days of standard treatment with daily PE and glucocorticoids.

Cataland SR, Wu HM. Targeting the inhibitor of ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Mar;8(4):437-44

There has clearly been an evolution in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) over the past several years based upon a better understanding of the pathophysiology of this disorder. An autoantibody inhibitor of the ADAMTS13 protease and the resulting severe deficiency of ADAMTS13 function seem to be significant risk factors for the development of TTP, a disease increasingly recognized as an autoimmune disorder. Immune-based therapy aimed at suppressing the inhibitor of ADAMTS13 has been applied to the treatment of patients with TTP who are refractory to the standard treatment of plasma exchange and to patients with multiple recurrences of TTP. More recently, immunosuppressive therapy has been used alone as prophylactic therapy to prevent recurrences of acute TTP. This review focuses on the recent developments in the use of rituximab and ciclosporin in the treatment of TTP.

Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol*. 2010 Oct;89(10):1029-33.

Rituximab may be used to treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) refractory to plasma exchange or recurrent disease. While initial response rates are reported to be high, long-term follow-up data of patients treated with rituximab are not available to date, however important to estimate the safety and benefit of this treatment. Twelve patients with non-familial idiopathic TTP refractory to plasma exchange or with recurrent disease treated with rituximab between 2000 and 2008 were reexamined. The median follow-up was 49.6 months, ranging from 11 to 97 months. All patients achieved initial complete remission after application of rituximab. During follow-up, nine patients remained disease-free and three patients suffered from recurrent disease. All patients with recurrent disease responded to subsequent rituximab therapy. No long-term side effects were noted during the follow-up period. In conclusion, rituximab represents an effective second-line treatment option in relapsing or refractory TTP. Still, patients need to be closely monitored for relapses with extended follow-up.

Schleinitz N, Poullin P, Camoin L, Veit V, Bernit E, Mazodier K, Lefèvre P, Dignat-George F, Kaplanski G, Durand JM, Harlé JR. Update on thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rev Med Interne*. 2008 Oct;29(10):794-800.

PURPOSE: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening disorder and early treatment is vital. Here, we review the recent advances in the understanding of the pathophysiology of TTP and its treatment. **CURRENT KNOWLEDGE AND KEY POINTS:** Recent advances have shown that TTP is caused by deficiency of the (ADAMTS-13) metalloprotease that cleaves von Willebrand factor multimers. Acquired TTP is associated to inhibitory antibodies directed against ADAMTS-13. This has led to assess new therapeutic approaches in refractory and relapsing forms of TTP and the use of rituximab has shown very encouraging results. **FUTURE PROSPECTS AND PROJECTS:** A better characterization of TTP amongst the other thrombotic microangiopathies has allowed the use of new therapeutic approaches with the use of rituximab. The encouraging

results reported with rituximab in some forms of TTP challenge the classic treatment based on plasma exchanges.
