Auswirkungen von Caplacizumab auf «Neutrophil extracellular traps» bei immunvermittelter Thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

Hadisa Zekiroska, BMA 21-24

Bildungsgang Biomedizinische Analytik HF

Universitätsklinik für Hämatologie, Inselspital Bern, Forschung Hämostase

01 Zusammenfassung

Neutrophil extracellular traps (NETs) werden von Neutrophilen Granulozyten zur Immunabwehr gegen Pathogene freigesetzt. Sie spielen auch eine Rolle bei der Pathogenese von Autoimmun- und Entzündungskrankheiten wie der immunvermittelten Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (iTTP), die durch einen Mangel an ADAMTS13 verursacht wird. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass NETs zur Thrombosebildung beitragen können. Diese Studie untersucht die Wirkung von Caplacizumab, einer gezielten Therapie für iTTP, auf NETs im Vergleich zur Standardtherapie. Die Ergebnisse zeigen, dass Caplacizumab das Ausmaß der NETs während der akuten Phase von iTTP im Vergleich zur Standardtherapie signifikant reduziert.

02 Einleitung

Die TTP ist eine lebensbedrohliche Thrombotische Mikroangiopathie, die durch einen schweren Mangel der ADAMTS13-Aktivität verursacht, einer Protease, die für das Spalten der von Willebrand Faktor (vWF)-Multimere verantwortlich ist. [1]

Nebst der Standardtherapie gibt es für TTP gezielte Therapien wie Caplacizumab, ein Nanobody, der die Wechselwirkung zwischen vWF und dem Thrombozyten hemmt. [1]

NETs werden bei der Beseitigung von Mikroorganismen freigesetzt, können aber bei gestörter Regulierung im Zusammenhang mit Autoimmun- und inflammatorischen Erkrankungen schädlich sein und prothrombotische Wirkungen haben. [2]

Obgleich Caplazizumab nicht direkt auf NETs abzielt, ist die Untersuchung eines potenziellen sekundären Einflusses auf die NETose von Interesse, insbesondere angesichts der bekannten Wechselwirkungen zwischen NETs, dem vWF und ADAMTS13.

03 Ziele und Fragestellungen

Ziel:

Erforschung des Einflusses von Caplacizumab auf die NETose bei iTTP-Patienten und Patientinnen im klinischen Verlauf.

Fragestellung:

Unterscheidet sich das Ausmass der NETose bei iTTP unter Behandlung mit Caplacizumab im Vergleich zu iTTP ohne diese Therapie?

→ Untersucht wird ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich von:

- Einritt
- In Therapie
- In Remission

04 Material, Methodik, Vorgehen

Zur Untersuchung der NETs sind vor allem die Marker Myeloperoxidase (MPO), Neutrophile Elastase (NE) und citrulliniertes Histon 3 (CitH3) spezifisch für NETs. [2] Zusätzlich kann die Zell-freie DNA im Plasma bestimmt werden.

In der vorliegenden Studie wurden die Marker in Plasmaproben von Patientinnen und Patienten mit iTTP analysiert. Eine Gruppe erhielt eine Behandlung mit Caplacizumab, während die Vergleichsgruppe standardmässig mit therapeutischem Plasmaaustausch (TPE) behandelt wurde.

Gemessen wurden die Marker mit einem Enzyme linked immunosorbent Assay (ELISA) und die Zell-freie DNA mit einem Sytox Green Fluoreszenz-Assay im Mikrotiterformat.

Für die statistische Auswertung kam der Kruskal-Wallis Test, korrigiert durch den Dunn's multiple comparisons Test zum Einsatz. Zusätzlich wurde die «area under curve» (AUC) Analyse durchgeführt.

05 Ergebnisse

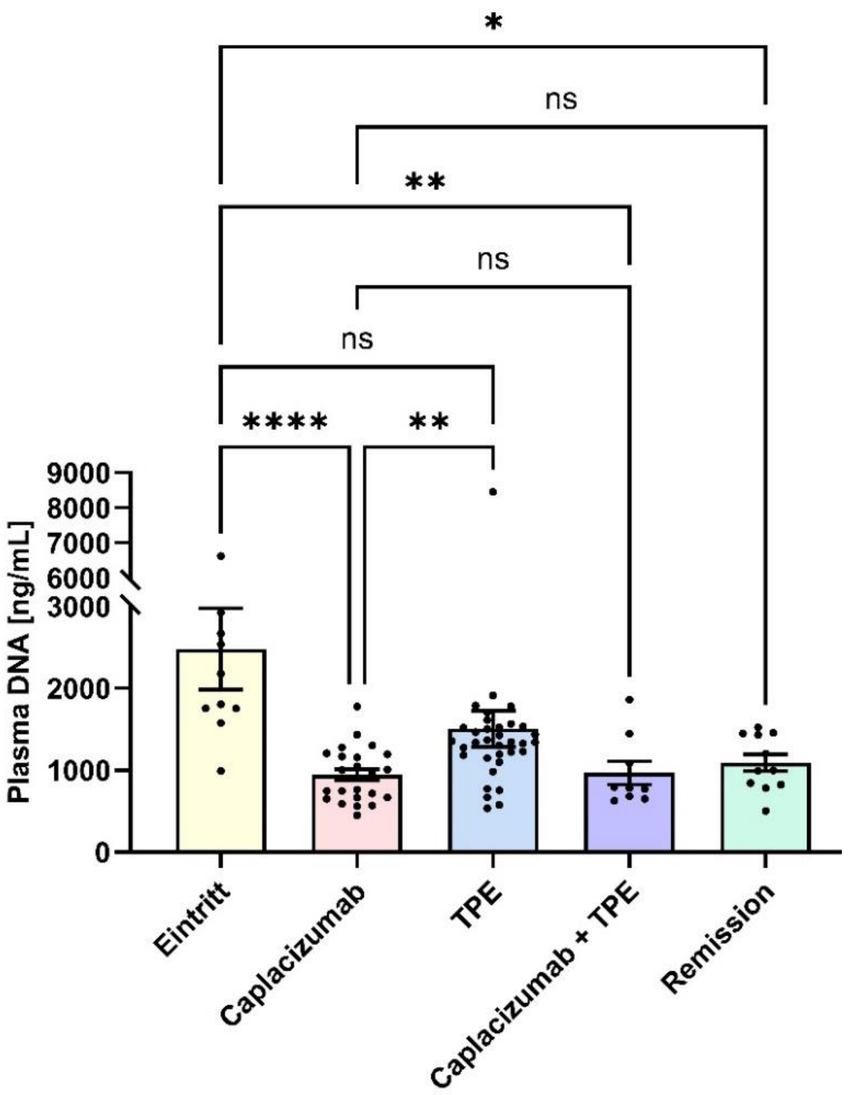


Abb. 1 Plasma DNA-Konzentration der fünf analysierten Gruppen. Kruskal-Wallis – und Dunn's multiple comparisons tests. **P <0.01; *** P <0.001; **** P <0.0001.

Aufgrund des Qualitätsmanagements konnte nur die Zell-freie DNA im Plasma ausgewertet werden. Es gab signifikante Unterscheide zwischen der DNA-Konzentration beim Eintritt im Vergleich zur Konzentration bei einer Caplacizumab-, sowie auch Kombinationstherapie mit TPE. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Therapie ohne Caplacizumab. Bei der Untersuchung der ersten 15 Tage, gab es keine Unterschiede der DNA innerhalb der definierten Zeitintervallen beim Vergleich der beiden Therapien. Zusätzlich war die relative Senkung der DNA-Konzentration im Zeitverlauf zum Eintrittstag grösser mit der Standardtherapie TPE als mit Caplacizumab.

06 Diskussion

Es konnte ein deutlicher, signifikanter Einfluss der Caplacizumab-Therapie auf NETs bei iTTP gezeigt werden. Dieser Unterschied war beim Vergleich innerhalb der ersten 15 Tage aber nicht signifikant. Dies könnte auf die kleinere Stichprobe bei der weiteren Unterteilung in Zeit-Intervalle zurückzuführen sein.

Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass Caplacizumab das Ausmaß der NETs während der akuten Phase von iTTP im Vergleich zur Standardtherapie signifikant reduziert. Diese Beobachtung deutet an, dass Caplacizumab nicht nur direkt auf vWF wirkt, sondern auch indirekt die Bildung von NETs und damit die Thrombosebildung hemmt.

Referenzen

[1] Kremer Hovinga et al. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura.

[2] Mutua & Gershwin. (2021). A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics.

Abbildungen

Abb. 1 Zekiroska, H. (2024*). Plasma DNA-Konzentration der fünf analysierten Gruppen.* medi.