

Naše první zkušenost s kaplacizumabem u TTP

Eva Drbohlavová, Kristýna Datinská

Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec, a. s.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné onemocnění s vysokou mortalitou. Její prognóza je závislá na brzké diagnostice a včasném zahájení léčby při odůvodněném podezření na toto onemocnění. Zlatým standardem do roku 2021 byla kombinace imunosuprese a terapeutické výměnné plazmaferézy (therapeutic plasma exchange TPE) (1, 2). Nyní je v I. linii léčby dostupný kaplacizumab, který významně mění rychlost dosažení léčebné odpovědi u pacientů se získanou TTP (3–5). A právě na případu naší pacientky ukazujeme, jak ji včasné zahájení léčby kaplacizumabem spolu s imunosupresí a TPE vrátilo do života.

Klíčová slova: ADAMTS13, kaplacizumab, imunosuprese, terapeutická výměnná plazmaferéza, trombotická trombocytopenická purpura.

Our first experience with caplacizumab in TTP

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease with high mortality. Its prognosis depends on early diagnosis and timely initiation of treatment when there is reasonable suspicion of this disease. Until 2021, the gold standard was a combination of immunosuppression and therapeutic plasma exchange (TPE) (1,2). Caplacizumab is now available as a first-line treatment, significantly changing the rate of therapeutic response in patients with acquired TTP (3-5). The case of our patient demonstrates how early initiation of treatment with caplacizumab, together with immunosuppression and TPE, brought her back to life.

Key words: ADAMTS13, caplacizumab, immunosuppression, therapeutic plasma exchange, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Úvod do problematiky

TTP je velice vzácné onemocnění s incidencí 4 : 1 000 000/rok. Mortalita i morbidita jsou závislé na včasné diagnostice a léčbě, a proto by měl mít o této nemoci povědomí každý lékař. Onemocněním trpí 2x častěji ženy a má tendenci k relapsům. TTP patří do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA) a projevuje se přítomností mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA), těžké trombocytopenie a ischemickým poškozením cílových tkání a orgánů mikrotrombotizací. Nejčastěji vidáme postižení mozku, ledvin a srdce. Onemocnění je způsobeno deficitem metaloproteázy štěpící von Willebrandův faktor (vWF), ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin 1 motifs, 13th member). Tento deficit je v 95 % případů získaný díky autoprotilátkám anti-ADAMTS13, pak mluvíme o imunitně podmíněné trombotické trombocytopenické purpurě (iTTP), vzácně může být deficit ADAMTS13 vrozený. Pak mluvíme o kongenitální

trombotické trombocytopenické purpurě (cTTP). Tvorba protilátek může být způsobena infekcí, autoimunitním onemocněním, graviditou, léky a u části případů se příčina nezjistí (1, 2, 6). Diagnostické pro iTTP je snížení ADAMTS13 pod 10 % a průkaz protilátek. K predikci pravděpodobnosti těžkého deficitu ADAMTS13 lze použít některé skórovací systémy – Plazmic skóre, French skóre (Tab. 1) (6). Léčbu je nutné zahájit již při průkazu trombotické mikroangiopatie a podezření na TTP, neboť zdržení může vést k těžkému orgánovému poškození až smrti. Zlatým standardem léčby je kombinace imunosuprese a TPE. Od ledna 2021 je v ČR dostupný v první linii léčby i kaplacizumab. Jde o humanizovanou protilátku proti A1 doméně vWF, blokující vazbu vWF na trombocyty čímž, ovlivňuje tvorbu trombů bohatých na trombocyty v mikrocirkulaci (3–5). A právě tuto humanizovanou monoklonální protilátku spolu s TPE a imunosupresí jsme úspěšně použili v léčbě iTTP u naší pacientky.

Tab. 1. Skóre PLASMIC nebo French Score předpovídá pravděpodobnost těžkého deficitu ADAMTS13 u podezření na TTP

Parametry	French Score	PLASMIC Score
Počet krevních destiček	< 30 × 10 ⁹ /l (+1 bod)	< 30 × 10 ⁹ /l (+1 bod)
Hladina sérového kreatininu	< 2,26 mg/dl (+1 bod)	< 2,0 mg/dl (+1 bod)
Hemolýza		
Nepřímý bilirubin ≥ 2 mg/dL	≠	+1 bod
nebo počet retikulocytů ≥ 2,5 %		
nebo nedetekovatelný haptoglobin		
Žádná aktivní rakovina v předchozím roce	≠	+1 bod
Žádná anamnéza solidního nádoru nebo transplantace kmenových buněk (SCT)	≠	+1 bod
INR < 1,5	≠	+1 bod
MCV < 90 fL	NA	+1 bod
Pravděpodobnost těžkého deficitu aktivity ADAMTS13 (<10 %)	0 bodů : 2 %	0–4 body: 0–4 %
	1 bod : 70 %	5 bodů : 5–24 %
	2 body : 94 %	6–7 bodů : 62–82 %

Vlastní kazuistika

Stanovení diagnózy a zahájení léčby kaplacizumabem

V rámci hematologického konzilia jsme byli voláni k 58leté ženě, která byla akutně přijata s poruchou vědomí nejasné etiologie na Anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO) naší krajské nemocnice. Při příjmu Glasgow Coma Scale 3, intubována, uměle ventilována a pro hemodynamickou nestabilitu jí byl nasazen noradrenalin. Pacientka byla nalezena ve svém bytě v bezvědomí a po těle měla četné hematomy. Poslední kontakt dle rodiny byl před více než 24 hodinami. Dle doplněných informací od rodiny se pacientka léčila u psychiatra se schizofaektivní poruchou a byla na medikaci (sertralin + aripiprazol) kompenzována, s ničím jiným se neléčila, v minulosti podstoupila hysterektomii pro myom a apendektomii. Poslední týden si stěžovala dceři, že má bolesti v oblasti žaludku a zvýšenou teplotu. Při příjmu orientační bedside echokardiografické vyšetření neprokázalo známky plicní embolie, byla i dobrá funkce levé komory. Vstupně bylo provedeno CT (počítačová tomografie) vyšetření mozku, hrudníku a břicha, které vyloučilo krvácení či známky traumatu. Během vyšetření se objevily další petechie na horních končetinách. Hlášený vstupní krevní obraz byl s nálezem normocytární anémie Hb 58 g/l, retikulocyty zvýšeny 226 × 10⁹/l, trombocyty 24 × 10⁹/l, v nátěru přítomny schistocyty 0,152. V biochemii jasné známky hemolýzy – zvýšený bilirubin 54 µkat/l a laktátdehydrogenáza (LD) 52 ukat/l a neměřitelně snížená koncentrace haptoglobinu. Doplněný přímý antiglobulinový test (Coombsův test) byl negativní. V rámci diferenciální diagnostiky bylo vysloveno podezření na TTP (kombinace MAHA + trombocytopenie, Plasmic score 7, French score 2) a odeslány vzorky na vyšetření ADAMTS13 do externí laboratoře. Ostatní parametry byly uspokojivé – lehká renální insuficience s kreatininem 134 µmol/l, jaterní testy jen hraniční, CRP 27 mg/l a prokalcitonin negativní. Koagulační časy jen lehce prodloužené rPT na 1,4, D-dimery vysoké nad 6,78 mg/l, fibrinogen mírně zvýšen 4,69 g/l. Ihned, tedy ještě v den příjmu a bez znalosti výsledku ADAMTS13, jsme zahájili výměnné plazmaferézy 1,5 objemu plazmy nemocné s náhradou směsné plazmy virově inaktivované – Octaplas LG a imunosupresi kortikoidy i. v. methylprednisolon 125 mg/d. Výsledek ADAMTS13 pod 1 % a potvrzené protilátky 155 U/ml jsme měli za 24 hod, a tedy i potvrzenou diagnózu

iTTP. Vzhledem k nemožnosti přeložení pacientky v život ohrožujícím stavu na vyšší pracoviště jsme z vitální indikace a po schválení léčebné strategie vyšším centrem zahájili podání kaplacizumabu a požádali revizního lékaře dle paragrafu 16 o úhradu z vitální indikace, která byla do druhého dne schválena. Pacientka tedy dostala v den příjmu 2 transfuzní jednotky (TU) erymasy, methylprednisolon, v nočních hodinách byla provedena první TPE a poté už v ranních hodinách první dávka kaplacizumabu 10 mg s. c. Dále jsme pokračovali dle SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku) s podáváním 1x denně s. c. do ukončení TPE a pak ještě 30 dní poté. Z nežádoucích účinků bylo krvácení z nosu a dásní, které je u kaplacizumabu popisováno jako velmi časté (7). TPE pokračovaly denně do vzestupu trombocytů nad 150 × 10⁹/l celkem osmkrát. Hladinu ADAMTS13 a protilátky jsme monitorovali 1x týdně cestou externí laboratoře.

Další průběh po ukončení TPE a exacerpace při infektu

Při ukončení TPE došlo k poklesu protilátek na 71 U/ml, ale aktivita ADAMTS13 byla stále pod 1 %. Kortikoidy jsme postupně deeskalovali, v době ukončení TPE byla dávka methylprednisolonu 40 mg/d i. v. Pacientka v průběhu TPE trpěla opakovanými myoklony, zahájena kontinuální monitorace elektroencefalografie (EEG) a nasazena medikace levetiracetamem s monitorací hladin. Dva dny před ukončením TPE došlo k elevaci zánětlivých parametrů a dle zadopředního snímku plic byla potvrzena bronchopneumonie vlevo a zahájena terapie antibiotiky. Pátý den po ukončení TPE se pacientka budí do kontaktu, magnetická rezonance mozku bez patologie, avšak extubační pokus selhal pro stridor a spasticitu. Devátý den po ukončení TPE došlo k vzestupu protilátek proti ADAMTS13 na 200 U/ml, indikovali jsme přidání rituximabu. Kombinovaná imunosuprese byla zahájena 16. den od přijetí pacientky a rituximab byl podáván ve standardním dávkování 375 mg/m² i. v. 1x týdně celkem 4x. Stav pacientky, která již byla při vědomí, se nadále komplikoval delirantním stavem, opakovanými extubačními neúspěchy a progresí pneumonie oboustranně s pozitivním nálezem *Streptococcus pneumoniae* a kulturačním nálezem v moči *Pseudomonas aeruginosa* jako komplikace kombinované imunosuprese. Nasazena byla cíleně antibiotika. V krevním obraze došlo k progresi trombocytopenie na 28 × 10⁹/l, avšak za stabilních hodnot Hb kolem 90 g/l s opětovným

snížením haptoglobinu na 0,24 g/l a mírným vzestupem LD na 6,29 μ kat/l a s novým CT nálezem subsegmentální plicní embolie. Tuto situaci jsme vyhodnotili jako exacerbaci TTP při infektu, a proto jsme opět zahájili denně TPE. Současně pokračovala léčba kortikoidy s rituximabem a kaplacizumabem. V té době již konečně začal i mírně klesat titr protilátek proti ADAMTS13 na 150 U/ml díky zavedené kombinované imunopresi. TPE byly provedeny celkem 4x a ukončeny pro odezvu v počtu trombocytů (vzestup na $112 \times 10^9/l$ a další den již bez TPE na $148 \times 10^9/l$). Vzhledem k vzestupu počtu trombocytů jsme mohli zahájit podávání nejdříve intermediární dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a s odstupem terapeutickou dávkou za monitorace antiXa.

Po téměř měsíci komplexní péče na ARO včetně titrace dávky antipsychotik se klinický, neurologický i psychický stav pacientky upravil natolik, že byla úspěšně extubována, začala i postupně p. o. přijímat stravu a rehabilitovat. V době překlady na interní JIP došlo k výraznému poklesu protilátek na 16 U/ml a aktivita ADAMTS13 byla 4 %. Kontrolní snímek plic a sono břicha bylo bez patologie. V té době již by ukončeno rituximab i kaplacizumab, který byl podáván celkově 38 dní.

Asymptomatický relaps a konečně dosažení remise

Krátce poté pacientka rozvinula asymptomatický relaps (pokles aktivity ADAMTS 13 pod 1 % a vzestup titru protilátek proti ADAMTS13 na 57 U/ml) bez známek intravaskulární hemolýzy a bez trombocytopenie (trombocyty v normě $269 \times 10^9/l$). Po konzultaci s vyšším centrem byla zahájena substituční léčba přípravkem Octaplas LG v dávce 15 ml/kg 1x týdně a zvažována další linie imunopresivní terapie bortezomibem. Léčba probíhala ambulantně, pacientka byla v celkově dobrém stavu v péči rodiny včetně rehabilitace ve vysokém chodítku. Vzhledem k dobrému klinickému stavu a postupně se upravujícímu laboratornímu obrazu (po 2 měsících dosaženo kompletní remise, ADAMTS13 81 % a protilátky proti ADAMTS13 9 U/ml bez známek MAHA a trombocytopenie) nebyla terapie bortezomibem podána. Po třech dávkách mohla být tedy profylaxe Octaplas LG ukončena. Prednison navazující na terapii methylprednisolonem byl v postupně snižované dávce podáván celkově 10 týdnů. Dále byla terapie LMWH změněna na antikoagulaci apixabanem.

Monitorace ADAMTS13 a protilátek jsme prováděli první 3 měsíce 1x za měsíc, posléze 1x za 3 měsíce během prvního roku po akutní atace TTP. Přehled aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k hladině trombocytů, LD a podávané léčbě shrnují grafy 1 a 2 a tabulka 2. Celkově po dobu hospitalizace bylo podáno 9 TU erymas a 310 TU přípravku Octaplas LG (292 TU v rámci TPE a 18 TU ambulantně v rámci profylaxe).

Aktuální stav – remise trvá doposud

Aktuálně je pacientka více než rok po akutní atace iTTP nadále v remisi a dochází k ambulantním kontrolám jednou za 3 měsíce. Terapii apixabanem jsme po roce od plicní embolie ukončili. Kontrolní echokardiografické vyšetření a sonografie žil před vysazením antikoagulace bylo v pořádku, kontrolní D-dimery po vysazení antikoagulace bez elevace. Pacientka je ve výborné kondici, těší se z dlouhých procházek, je plně soběstačná a po psychické stránce na medikaci plně kompenzovaná. Díky včasné diagnostice a léčbě se pacientka z velmi závažného stavu navrátila zpět do života ve stejné kvalitě jako před akutní atakou TTP.

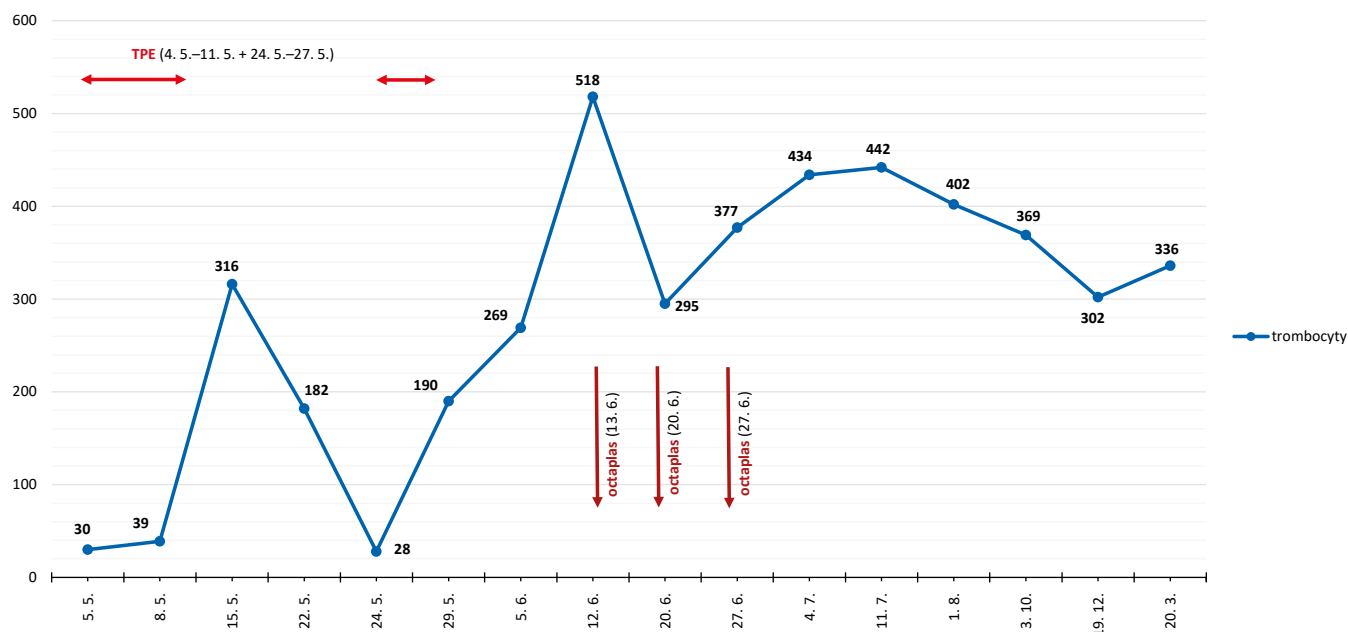
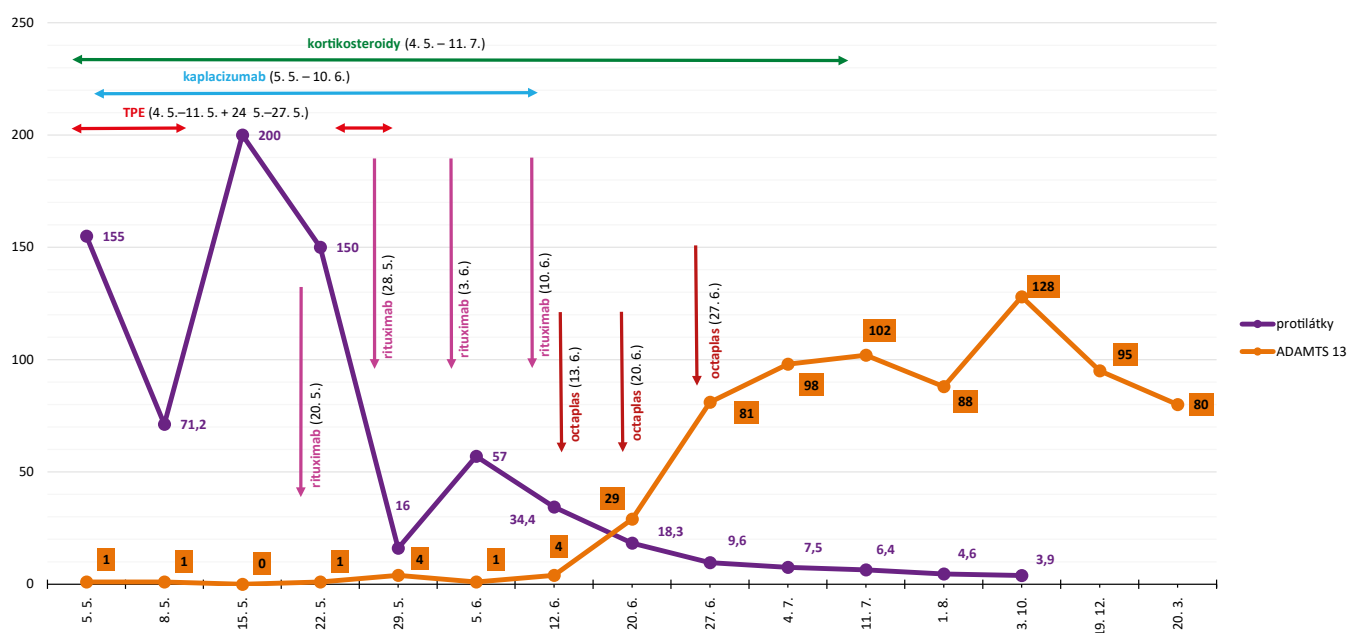
Závěr

TTP byla dříve spojena s vysokou > 90 % mortalitou (5). Léčbu TPE je třeba zahájit již jen při podezření na tuto diagnózu, k tomu nám mohou napomoci skórovací systémy viz tabulka 1. K určení definitivní diagnózy je důležité vyšetření ADAMTS13, vzorky je nutné odebrat před zahájením léčby TPE. TPE odstraní protilátky proti ADAMTS13 a současně nahradí chybějící enzym dárčkovskou plazmou. Výkon se provádí s výměnou 1–1,5násobku objemu plazmy pacienta s náhradou dárčkovskou plazmou nebo virově inaktivovanou plazmou 1x denně do vzestupu počtu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$. Dalším pilířem úspěšné léčby je imunoprese k zastavení produkce protilátek. Dle ISTH guidelines je doporučeno při akutní epizodě podat kortikoidy (prednison nebo methylprednison) a rituximab, což je monoklonální protilátka proti CD20 blokující B lymfocyty v produkci protilátek. Přidání rituximabu k TPE a kortikoidům zamezuje vzniku relapsu. Hlavním nežádoucím účinkem kombinované imunoprese jsou infekční komplikace (1–4), u naší pacientky pneumonie a infekce močových cest. Dalším lékem schváleným v roce 2021 a dle ISTH

Tab. 2. Přehled aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k hladině trombocytů, laktátdehydrogenázy a hemoglobinu

datum	trombocyty	LDH	Hgb	ADAMTS 13	protilátky
05. 05.	30	51,7	95	1	155
08. 05.	39	9,22	94	1	71,2
15. 05.	316	7,41	91	0	200
22. 05.	182	5,87	91	1	150
24. 05.	28	5,69	90		
29. 05.	190	3,48	90	4	16
05. 06.	269	4,12	117	1	57
12. 06.	518	4,05	130	4	34,4
20. 06.	295	4,95	133	29	18,3
27. 06.	377	3,92	139	81	9,6
04. 07.	434	3,77	147	98	7,5
11. 07.	442	3,63	142	102	6,4
01. 08.	402	4,17	153	88	4,6
03. 10.	369	3,87	156	128	3,9
19. 12.	302	2,85	149	95	
20. 03. násl. roku	336	3,69	146	80	

INZERCE

Graf 1. Vývoj hladiny trombocytů ve vztahu k podávané TPE a profylaxe Octaplas LG**Graf 2.** Vývoj aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k podávané léčbě (imunosuprese + TPE + kaplacizumab)

guidelines zařazeným do první linie léčby je kaplacizumab. Jeho přínos dokazují studie fáze II TITAN a klinické studie fáze III HERKULES. Zařazení kaplacizumabu do první linie léčby vedlo k vyššímu počtu remisí, redukcí relapsů do 4 týdnů od ukončení terapie (o 67 % méně oproti placebo), nižší mortalitě a nižšímu výskytu závažných tromboembolických příhod. Dále studie také prokázaly zkrácení doby hospitalizace (o 31 %) a snížení počtu TPE (o 38 %) (3–4, 9–10). Schválenou indikací kaplacizumabu je léčba dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s hmotností nejméně 40 kg, kteří trpí epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury, v kombinaci s plazmaferézou a imunosupresí (7). Od 1. 6. 2024

má již kaplacizumab schválenou úhradu a není nutné o něj žádat podle paragrafu 16. Je však nutné, aby měla zdravotnická zařízení toto léčivo nasmlouváno se zdravotními pojišťovnami jako centrový lék. První dávku kaplacizumabu lze podat již před započtením TPE, a to i. v. Další následné dávky již s. c. vždy po ukočení TPE. U naší pacientky jsme zahájili podání s. c. po první TPE, hned jak jsme měli kaplacizumab na našem pracovišti dostupný. Aplikace léku je jednoduchá a snadná a je velice dobře tolerována. Z nežádoucích účinků je časté slizniční krvácení (7), u naší pacientky se objevilo krvácení z nosu a dásní, které bylo jen mírné. Pokud jsou krvácivé komplikace závažné, lze použít jako antidotum koncentrát s von

Willebrandovým faktorem. Nedílnou součástí léčby pacientů s iTTP je další jejich sledování a monitorace ADAMTS13 každé 3 měsíce během prvních dvou let k predikci relapsu onemocnění (1–2, 6). V případě relapsu onemocnění či refrakterity na imunosupresi rituximabem lze užít některá další imunosupresiva jako cyklosporin A, azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, vinkristin či splenektomii. Toxicita těchto léků však limituje jejich užití v praxi. Novými nadějnými léky k léčbě relapsu či refrakterity jsou další generace anti CD20 protilátek – ofatumumab či obinutuzumab, ale také inhibitor proteazomu – bortezomib či anti CD38 monoklonální protilátka daratumumab (10–13). U naší pacientky jsme

zvažovali bortezomib v dávce 1,3 mg/m² podávané 2x týdně po dobu dvou týdnů s. c. při refrakteritě TTP na imunosupresi rituximabem. Naštěstí jsme jej nemuseli použít, neboť naše pacientka dosáhla po 2 měsících remise, která trvá dodnes. Příčina akutní ataky TTP u naší pacientky je zatím idiopatická, původně zvažovaný vliv psychiatrické medikace po důkladném prostudování SPC nebyl shledán.

Sepsáním kazuistiky jsem chtěla poděkovat všem zdravotníkům, kteří se na péči o pacientku podíleli, a chtěla jsem vyzdvihnout důležitost multidisciplinárního týmu, a to nejen v léčbě TTP, ale i dalších prolínajících se diagnóz napříč obory.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Lánská M, Radocha J. Kaplacizumab v léčbě získané trombocytopenické purpury. *Acta Med.* 2022;4.
2. Lánská M. Léčba získané trombocytopenické purpury – kazuistika. *Farmakoterapeutické Revue.* 2022;7(6).
3. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335346.
4. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511522.
5. Elverdi T, Eskazan AE. Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug Des Devel Ther [Internet].* 2019;13:12511258. Available from: doi:10.2147/DDDT.S134470.
6. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):24862495.
7. Cabli. SPC.
8. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of openlabel caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):479484.
9. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):14481452.
10. Wali JA, Quigley BM, Schaefer B. Successful Use of Bortezomib in an Adolescent with Refractory TTP. *Case Rep Hematol.* 2023;2023:8173903.
11. Lee CJN, Yates S, Rambally S, Sarode R, et al. Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a singlecentre retrospective cohort and systematic literature review. *Br J Haematol [Internet].* 2023;??? Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.19035>.
12. Yin J, Tian H, Kong D, et al. Bortezomib, a promising alternative for patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab treatment. *Br J Haematol [Internet].* 2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.18430>.
13. Weisinger J, Fadlallah J, Joly B, et al. How we manage immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab failure or intolerance. *Br J Haematol.* 2025;in press.
14. Long X, AlHousni Z, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH Guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *ISTH SSC Commun [Internet].* 2025;in press.
15. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):18551861.