

FARMAKOTERAPEUTICKÁ REVUE

ČASOPIS PRO POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

číslo 6 / ROK 2022 / ROČNÍK 7



WWW.FARMAKOTERAPEUTICKAREVUE.CZ

CURRENT
MEDIA

Caplacizumab v léčbě trombotické trombocytopenické purpury – kazuistika

Caplacizumab in the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura – case report

MUDr. Miriam Lánská, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Trombotická trombocytopenická purpura je vzácné onemocnění charakterizované přítomností mikroangiopatické hemolytické anémie, trombocytopenie a ischemického postižení cílových orgánů. Podstatou onemocnění je vrozený nebo získaný deficit enzymu ADAMTS13 (metaloproteináza štěpící velké multimery von Willebrandova faktoru, A disintegrin-like and metalloprotease [reprolysin-type] with thrombospondin type 1 motif 13). Rychlá diagnostika včetně stanovení aktivity enzymu ADAMTS13 je nezbytně nutná pro včasné zahájení terapie. Mezi současné možnosti léčby patří výměnná plazmaferéza a u imunitně podmíněné trombotické trombocytopenické purpury i kombinace imunosupresivní terapie s caplacizumabem, humanizovanou protilátkou proti doméně A1 von Willebrandova faktoru.

Klíčová slova: trombotická trombocytopenická purpura, ADAMTS13, terapeutická výměnná plazmaferéza, kortikosteroidy, caplacizumab, rituximab

Lánská M. Caplacizumab v léčbě trombotické trombocytopenické purpury – kazuistika. Farmakoter Revue 2022;7(6):541–545.

SUMMARY

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and tissue ischemia caused by congenital or acquired deficiency of ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloprotease [reprolysin-type] with thrombospondin type 1 motif 13) enzyme. Rapid diagnosis including determination of ADAMTS13 activity is crucial for the early beginning of the treatment. Current therapeutical options include therapeutic plasma exchange and in the immune thrombotic thrombocytopenic purpura the combination of immunosuppressive therapy with caplacizumab, a humanized antibody against A1 domain of von Willebrand factor.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, therapeutical plasma exchange, corticosteroids, caplacizumab, rituximab

Lanska M. Caplacizumab in the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura – case report. Farmakoter Revue 2022;7(6):541–545.

ÚVOD

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné onemocnění patřící do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA). Mezi základní charakteristiky patří přítomnost mikroangiopatické hemolytické anemie, těžké trombocytopenie a ischemického poškození cílových orgánů, způsobené vznikem mikrovaskulárních trombů bohatých na trombocyty. Nejčastěji se setkáváme s ischemickým poškozením mozku a ledvin.¹ Podstatou onemocnění je závažný deficit metalloproteázy štěpící von Willebrandův faktor (vWF), ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloprotease [reprolysin-type] with thrombospondin type 1 motif 13). Deficit ADAMTS13 může být buď získaný, kde nacházíme biálelickou mutaci genu pro ADAMTS13, ale častěji se jedná o deficit získaný, spojený s tvorbou autoprotilátek anti-ADAMTS13.² Deficit enzymu způsobuje hromadění velkých multimerů vWF, dochází k aktivní vazbě trombocytů na vWF a následně ke vzniku mikrotrombů v cévním řečišti. Klinicky se projevuje zejména neurologickými příznaky, mírnou renální insuficiencí, ale cílovým orgánem ischemie může být i gastrointestinální trakt, srdce nebo jakýkoliv jiný orgán.³

Diagnóza získané TTP je potvrzena přítomností laboratorního obrazu hemolytické anemie, závažné trombocytopenie a prokázáním významného snížení aktivity ADAMTS13 < 10 % a současně přítomnosti autoprotilátek proti ADAMTS13.³

Léčba TTP by měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP. Při diferenciální diagnostice

je vhodné ještě před znalostí aktivity ADAMTS13 vyhodnotit pravděpodobnost TTP, využít lze prediktivní skórovací systémy (Plasmic skóre nebo French skóre).^{4,5} U pacientů s vysokou pravděpodobností diagnózy TTP je nutné zahájit terapii neprodleně. Jakékoliv zdržení může vést ke zhoršení ischemického poškození cílových orgánů a k úmrtí.³ Ovšem podle nejnovějších znalostí může výpočetní hodnota skórovacích systémů klesat, zejména u starší populace.⁶ Predikci pomocí skórovacích systémů by mohlo zlepšit přidání nového parametru – proteinurie.⁷

Nejdéle užívanou léčebnou modalitou je výměnná plazmaferéza (therapeutic plasma exchange, TPE), jejíž účinnost prokázala již studie G. A. Rockové et al. v roce 1991.¹⁰ Nedílnou součástí léčebného protokolu jsou kortikosteroidy a případně i rituximab.² Od ledna 2021 je pro léčbu akutní ataky imunitně podmíněné TTP v České republice schválen i caplacizumab, což je humanizovaná protilátka proti doméne A1 vWF. Použití toho léku bylo schváleno na základě výsledků studie HERCULES, která prokázala, že caplacizumab v kombinaci s imunosupresivní terapií a TPE signifikantně snižuje čas do normalizace počtu trombocytů a počet exacerbací onemocnění.⁸

POPIS PŘÍPADU

Pacientka (28 let) byla v březnu 2021 přivezena na oddělení urgentní medicíny s třídenní anamnézou bolesti hlavy, následně akutně vzniklou dysartrií a pravostrannou symptomatologií (pokles praveho koutku, chabá paraparéza končetin

vpravo) s podezřením na cévní mozkovou příhodu. Vyšetření mozku výpočetní tomografií (CT) vyloučilo ložiskové poškození. Pravostranná symptomatologie postupně odezněla, přetrvávala ale dysartrie a bolest hlavy. V laboratoři zjištěna závažná anemie a trombocytopenie, proto přijata na naši kliniku. Dominovala těžká normocytární anemie a trombocytopenie, vysoká hodnota bilirubinu, laktátdehydrogenázy (LDH), přítomnost schistocytů v periferním nátěru, renální insuficience byla pouze mírná. Vstupní výsledky nemocné jsou zobrazeny v **tab. 1**. Podle laboratorního obrazu bylo vysloveno podezření na TTP, Plasmic skóre bylo 7, což představuje vysokou pravděpodobnost diagnózy TTP. Byly odebrány vzorky k vyšetření aktivity ADAMTS13 a byla zahájena TPE s výměnou 1 objemu plazmy nemocné se 100% náhradou dárcovskou plazmou v kombinaci s kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 mg/kg intravenózně). Neurologické příznaky zcela vymizely po první TPE. Druhý den hospitalizace byly k dispozici výsledky aktivity ADAMTS13 (0 %), později byla prokázána i zvýšená koncentrace protilátek proti ADAMTS13 (26,66 IU/ml). Na základě těchto výsledků byl stav uzavřen jako imunitně podmíněná TTP a již před druhou TPE byl do terapie přidán caplacizumab ve standardním dávkování (10 mg intravenózně před plazmaferézou, následně 1× denně 10 mg subkutánně po provedení TPE). K normalizaci počtu trombocytů došlo pátý den hospitalizace. Výměnné plazmaferézy byly ukončeny. Bylo provedeno celkem pět výkonů

Tab. 1 Laboratorní parametry nemocné

	1. den	2. den	3. den	5. den	12. den	21. den	30. den
Hemoglobin (g/l)	51	83	71	83	110	122	134
MCV (fl)	89,5	87,8	92	95,1	96,6	94,4	93,2
Trombocyty (10 ⁹ /l)	6	7	35	156	531	197	231
Schistocyty	0,039	0,028	0,03	0,036	0,015	0,014	0,002
Bilirubin (μkat/l)	69	61	18	10	14	9	6
Kreatinin (μmol/l)	103	82	101	89	92	73	72
LDH (μkat/l)	33,77	12,64	5,28	4,92	3,58	4,26	4,29
ADAMTS13							
› antigen (%)	8	ND	ND	ND	49	52	102
› aktivita (%)	0	ND	ND	ND	48	44	128
› inhibitor (U/ml)	26,66	ND	ND	4,08	3,58	2,68	ND

ADAMTS13 – metalloproteináza štěpící velké multimery von Willebrandova faktoru, disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13; LDH – laktátdehydrogenáza; MCV – střední objem erytrocytů, mean corpuscular volume; ND – neprovedeno

Zdroj: archiv autorky

v denním režimu, následně byla provedena ještě jedna plazmaferéza v režimu obden. Bylo pokračováno v podávání caplacizumabu. Desátý den hospitalizace byla nemocná propuštěna do domácí péče, v aplikaci caplacizumabu bylo pokračováno v ambulantním režimu.

V laboratorním obrazu trval normální počet trombocytů, došlo k normalizaci LDH, schistocyty postupně klesaly. Probíhalo pravidelné laboratorní sledování aktivity TTP: krevní obraz, schistocyty, LDH, renální funkce, aktivity ADAMTS13 a antigen a protilátky anti-ADAMTS13, zpočátku v týdenních intervalech, postupně se interval prodlužoval. Bylo dosaženo klinické i laboratorní remise TTP. Podrobné výsledky během sledování jsou popsány v **tab. 1**.

Podávání caplacizumabu bylo ukončeno 30 dnů od poslední TPE, celkem bylo podáno 35 dávek. Během podávání caplacizumabu se nevyskytly žádné krvácivé projevy, nepozorovali jsme ani výskyt jiných nežádoucích účinků. Snižování byly i dávky kortikosteroidů a jejich podávání bylo následně po dvou měsících ukončeno. Nemocná je nadále sledována na naší ambulanci, po 1,5 roce od diagnózy trvá remise onemocnění, nemocná je bez neurologického deficitu.

DISKUSE

První případ TTP byl popsán v roce 1924 E. Moskowitsovou.⁹ Onemocnění bylo po několika desetiletích spojováno s obrovskou mortalitou (> 90 %). K posunu v léčbě došlo až v roce 1991, kdy randomizovaná kontrolovaná studie G. A. Rockové et al. prokázala vysokou terapeutickou účinnost TPE oproti infuzi plazmy.¹⁰ Na základě výsledků studie se TPE ještě před objevením ADAMTS13 stala standardem léčby pacientů s TTP a i po objevení mechanismu vzniku onemocnění nadále zůstává nejdůležitějším článkem terapie.¹⁰ Výměnné plazmaferézy je nutné zahájit neprodleně již při podezření na TTP i bez znalosti výsledků aktivity ADAMTS13. Před zahájením TPE je nezbytné pamatovat na odběr vzorků krve na vyšetření aktivity ADAMTS13, protože interpretace výsledků vzorků odebraných po provedení TPE může být chybná – falešně vysoké hodnoty aktivity bývají způsobeny podáním dárcovské plazmy. Cílem TPE je odstranění protilátek proti ADAMTS13 a současně nahrazení chybějícího enzymu dárcovskou plazmou. Při včasné zahájení TPE dochází k významnému snížení časné mortality na TTP.³ Podle aktuálního doporučení American Society for Apheresis (ASFA)

z roku 2019 bychom měli denně provádět výměnu 1,0–1,5násobku objemu plazmy pacienta s náhradou dárcovskou plazmou až do dosažení klinické odpovědi – zpravidla vzestup trombocytů nad $150 \times 10^9/l$ a normalizace LDH na 1,5násobek normy.¹¹

K zastavení produkce protilátek proti ADAMTS13 a normalizaci aktivity enzymu ADAMTS13 je u získané TTP vždy nutná imunosupresivní terapie. Nejčastěji se používají kortikosteroidy, zpravidla současně se zahájením TPE. I když nejsou k dispozici randomizované studie porovnávající účinek TPE s kortikoidy a bez nich, jejich podání je součástí většiny doporučení. Jediná prospektivní randomizovaná studie zkoumala účinnost steroidů pro rychlý pokles protilátek proti ADAMTS13 ve třídě imunoglobulinu G (IgG).¹² Většina platných doporučení včetně International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) z roku 2019 doporučuje dávku prednisonu 1 mg/kg/den nebo ekvivalent.¹³

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka proti povrchovému receptoru CD20+ blokujícímu B lymfocyty, často využívaná v léčbě řady hematologických onemocnění. Mechanismus účinku rituximabu v léčbě TTP spočívá v redukci tvorby protilátek proti ADAMTS13 s následným vzestupem aktivity enzymu ADAMTS13.¹⁴ Pozdější práce prokázaly účinek rituximabu v prevenci refrakterity a rekurence onemocnění.¹⁵

Caplacizumab je novým lékem používaným v léčbě TTP. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti doméne A1 vWF, blokující interakci vWF a destičkového receptoru membránového glykoproteinu GPIb, čímž přispívá k prevenci tvorby na trombocyty bohatých trombu v mikrocirkulaci.⁸ Podle současných doporučení ISTH je jeho použití schváleno pro první linii léčby imunitně podmíněné TTP.¹³ Využití v léčbě TTP bylo schváleno organizacemi Food and Drug Agency (FDA) a European Medicines Agency (EMA) na základě výsledků studie fáze II TITAN (NCT 01151423)¹⁶ a dvojitě zaslepené klinické studie fáze III HERCULES (NCT02553317)⁸. Tyto studie prokázaly, že přidání caplacizumabu ke standardní léčbě, tj. k TPE a kortikosteroidům, vedlo k vyššímu počtu remisí onemocnění, redukci exacerbací a relapsů, nižší mortalitě a nižšímu výskytu závažných tromboembolických příhod. Studie HERCULES prokázala zkrácení doby hospitalizace (o 31 %), pobytu na jednotkách intenzivní péče (o 65 %) a současně

nižší počet prováděných TPE (o 38 %), počet rekurencí během studie byl o 67 % nižší. Dále bylo prokázáno, že pokud byl caplacizumab podáván za monitorace aktivity ADAMTS13 a jeho podávání bylo ukončeno při hodnotách aktivity enzymu > 10 %, nedošlo k rozvoji relapsu onemocnění. Nejčastějším nežádoucím účinkem caplacizumabu bylo slizniční krvácení (epistaxe, krvácení z dásní): 65 % ve skupině léčené caplacizumabem oproti 48 % ve skupině s placebem. Závažné krvácivé příhody byly zaznamenány u 11 % pacientů léčených caplacizumabem a u 1 % ve skupině s placebem.⁸

Integrovaná data studií TITAN a HERCULES zkoumající výsledky 220 pacientů prokázala účinnost caplacizumabu, nebyly zjištěny nové poznatky ohledně nežádoucích účinků. Caplacizumab významně zkrátil čas do normalizace trombocytů (poměr rizik [hazard ratio, HR] 1,65; $p < 0,001$). Ze sekundárních cílů byl prokázán snížený výskyt složeného ukazatele skládajícího se z úmrtí, exacerbace nebo alespoň jedné velké trombotické příhody během léčby a výskyt rekurence onemocnění.¹⁷

M. Scullyová et al. v roce 2021 publikovali výsledky multicentrické prospektivní studie POST HERCULES.¹⁸ Cílem této studie bylo ověření dlouhodobé bezpečnosti caplacizumabu a jeho účinnosti při opakovaném použití při relapsu/rekurenci onemocnění. Do studie bylo zařazeno celkem 104 pacientů, kteří dokončili studii HERCULES (29 pacientů bylo léčeno kombinací TPE a imunosuprese, u 75 pacientů byl přidán caplacizumab). Studii dokončilo 93 nemocných, medián doby sledování dosáhl téměř 1 100 dní. K rekurenci onemocnění došlo méně často ve skupině léčené caplacizumabem oproti kontrolní skupině, výskyt příhody související s TTP činil 8 % vs. 38 %, úmrtí 0 % vs. 3 %, recidiv 8 % vs. 28 %, minimálně jedné velké tromboembolické příhody 0 % vs. 10 %. Vzhledem k počtu nemocných výsledky nedosahují úrovně statistické významnosti, nemocní ve skupině s caplacizumabem dosahovali ale výraznějšího zlepšení celkového skóre neuropsychologického vyšetření. Frekvence nežádoucích účinků byla v obou skupinách podobná, nebyly hlášeny nové nežádoucí účinky.¹⁸

Výsledky studií podpořila také data z reálné praxe.^{19–21} Zdá se, že pro snížení mortality je důležité včasné zahájení podávání caplacizumabu v úvodní léčbě TTP. Mortalita je horší u skupiny nemocných, kde čas od diagnózy k podávání caplacizumabu je delší, dále jsou výsledky léčby horší u nemocných léčených capla-

cizumabem až v rámci záchranné léčby nebo při refrakterním onemocnění.⁹

Na posledním kongresu European Hematology Association (EHA) L. A. Völker představil první data z probíhající retrospektivní observační studie REACT 2020, jejímž cílem je vyhodnotit reálná data léčby caplacizumabem v klinické praxi. Z prvních výsledků vyplývá, že pokud je caplacizumab podán do tří dnů od stanovení diagnózy, je dosaženo lepších klinických výsledků, k normalizaci počtu trombocytů dojde za významně kratší dobu, snižuje se podíl pacientů s refrakterním onemocněním v porovnání s pacienty s pozd-

ním zahájením léčby caplacizumabem (více než 72 hodin).

Dostupná data potvrzují, že léčba caplacizumabem je bezpečná, hlavním nežádoucím účinkem caplacizumabu je mírné až středně závažné slizniční krvácení (epistaxe, krvácení z dásní).^{8,18} Podle současných doporučení by měl být caplacizumab podáván denně ve formě podkožních injekcí během provádění TPE a následně 30 dnů po jejich ukončení.¹³

O úspěšnosti léčby rozhoduje rychlá diagnostika TTP. Hlavním ukazatelem pro stanovení diagnózy TTP se stalo měření aktivity ADAMTS13. V České

republice je toto vyšetření dostupné v osmi centrech.

Nedílnou součástí léčby pacientů s imunitně podmíněnou TTP je také dlouhodobé sledování aktivity onemocnění, včetně vyšetření aktivity ADAMTS13.²² Optimální frekvence vyšetření ADAMTS13 nebyla stanovena, doporučeno je však provádět vyšetření aktivity každé tři měsíce během prvních dvou let. Perzistující nedostatečná aktivita ADAMTS13 u nemocných v remisi zůstává významným prediktorem relapsu onemocnění.

Podpořeno programem Cooperatio LFHK, vědní oblast onkologie.

LITERATURA

1. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312–322.
2. Subhan M, Scully M. Advances in the management of TTP. *Blood Rev* 2022;55:100945.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med* 2021;10:536.
4. Bendapudi PK., Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4:e157–e164.
5. Domingo-González A, Regalado-Artamendi I, Martín-Rojas RM, et al. Application of the French TMA Reference Center Score and the mortality in TTP Score in de novo and relapsed episodes of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at a tertiary care facility in Spain. *J Clin Apher* 2021;36:420–428.
6. Liu A, Dhaliwal N, Upreti H, et al. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion* 2021;61:266–273.
7. Fage N, Orvain C, Henry N, et al. Proteinuria increases the PLASMIC and French scores performance to predict thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with thrombotic microangiopathy syndrome. *Kidney Int Rep* 2021;7:221–231.
8. Scully M, Regalado-Artamendi I, Martín-Rojas RM, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Engl J Med* 2019;380:335–346.
9. Moschkowitz, E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;24:21–24.
10. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–397.
11. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34:71–354.
12. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017;1:2075–2082.
13. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2496–2502.
14. 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;118:1746–1753.
15. Page EE, Kremer Hovinka JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2016;127:3092–3094.
16. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinka JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2016;374:511–522.
17. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv* 2021;5:2137–2141.
18. Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, et al. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. *J Thromb Haemost* 2022 [online ahead of print].
19. Völker LA, Kaufeld J, Meisbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2020;4:3085–3092.
20. Logothetis CN, Patel P, Eatriseset J, et al. Post approval experience with caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at a single institution. *J Clin Med* 2021;10:3418.
21. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021;137:733–742.
22. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020;4:3093–3101.