

# Získaná trombotická trombocytopenická purpura

## Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Lánská M., Žák P.

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**SOUHRN:** Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné, život ohrožující onemocnění patřící do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA). Je charakterizováno přítomností mikroangiopatické hemolytické anemie, těžké trombocytopenie a ischemického poškození cílových orgánů. Podstatou onemocnění je závažný deficit metaloproteázy štěpící von Willebrandův faktor (vWF). Deficit enzymu způsobuje hromadění velkých multimerů vWF, na které se aktivně váží trombocyty, s následným vznikem mikrotrombů v cévním řečišti. Stěžejním vyšetřením pro diagnostiku TTP je prokázání snížené aktivity enzymu ADAMTS13 pod 10 % (0,1 IU/ml). Léčba TTP by měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP, často ještě před znalostí výsledků aktivity enzymu ADAMTS13. Současný standard léčby akutní ataky získané TTP zahrnuje výměnnou plazmaferézu, imunosupresi a kaplacizumab. O úspěšnosti léčby rozhoduje rychlá diagnostika TTP vč. vyšetření aktivity ADAMTS13 a včasné zahájení komplexní léčby. Nedílnou součástí léčby je také dlouhodobé sledování aktivity onemocnění, vč. monitorace aktivity ADAMTS13.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** trombotická trombocytopenická purpura – ADAMTS13 – výměnná plazmaferéza – kortikosteroidy – rituximab – kaplacizumab

**SUMMARY:** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare, life-threatening disease belonging to the group of thrombotic microangiopathies (TMA). It is characterised by the presence of microangiopathic haemolytic anaemia, severe thrombocytopenia, and ischaemic end-organ damage. The underlying cause of the disease is a severe deficiency of von Willebrand factor (vWF) cleaving metalloprotease. The enzyme deficiency causes the accumulation of large multimers of vWF to which platelets bind actively, with subsequent formation of microthrombi in the microcirculation. The most important test for the diagnosis of TTP is reduced ADAMTS13 enzyme activity below 10% (0.1 IU/ml). Treatment of TTP should be initiated as early as possible when it is suspected, often before the ADAMTS13 activity results are known. The current standard of care for acute attacks of acquired TTP includes therapeutic plasma exchange, immunosuppression, and caplacizumab. A rapid diagnosis of TTP, including ADAMTS13 activity testing, and early initiation of comprehensive treatment are critical to treatment success. Long-term monitoring of disease activity, including monitoring of ADAMTS13 activity, is also a necessary part of the treatment

**KEY WORDS:** thrombotic thrombocytopenic purpura – ADAMTS13 – therapeutic plasma exchange – steroids – rituximab – caplacizumab

### ÚVOD

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné, život ohrožující onemocnění patřící do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA). Je charakterizováno přítomností mikroangiopatické hemolytické anemie, těžké trombocytopenie a ischemického poškození cílových orgánů. Nejčastěji se setkáváme s ischemickým poškozením mozku a ledvin. Podstatou onemocnění je závažný deficit metaloproteázy štěpící von Willebrandův faktor (vWF) ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloprotease with a trombospondin type 1 mo-*

*tifs, member 13*). Deficit ADAMTS13 může být buď vrozený (bialelická mutace genu pro ADAMTS13), nebo získaný, se kterým se setkáváme až u 95 % dospělých pacientů. Získaný deficit je způsobený tvorbou anti-ADAMTS13 autoprotilátek. V tomto případě mluvíme o získané, nebo imunitně podmíněné TTP. ADAMTS13 je enzym syntetizovaný v jaterních buňkách a jeho jedinou známou funkcí je regulace multimerů vWF. Deficit enzymu způsobuje hromadění velkých multimerů vWF, na které se aktivně váží trombocyty, s následným vznikem mikrotrombů v cévním řečišti [1]. Léčba

TTP by měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP, často ještě před znalostí výsledků aktivity enzymu ADAMTS13.

### KLINICKÉ PROJEVY TTP

První popis případu TTP pochází z roku 1924 od Eli Moschcowitze [2]. Singer a jeho kolegové byli prvními, kteří ve své publikaci z roku 1947 použili termín TTP [3]. V roce 1966 popsali Amorosí a Ultmann pět společných příznaků, které jsou dnes označovány jako klasická pentáda TTP [4]. Zatímco klinický přínos výměnné plazmaferézy byl pro-

**Tab. 1. Laboratorní vyšetření u trombotické trombocytopenické purpury.**

Typ vyšetření	Nález	Hodnocení
krevní obraz	normocytární anémie trombocytopenie	80–100 g/l 10–30×10 <sup>9</sup> /l
schistocyty	zvýšené	intravaskulární hemolýza
retikulyocyty	zvýšené	aktivovaná hematopoéza
haptoglobin	snížený	známka hemolýzy
troponin T	zvýšený	při srdečním postižení
laktátdehydrogenáza	zvýšená	známka hemolýzy
přímý antiglobulinový test	negativní	vyločení autoimunitní hemolýzy
vitamin B12, foláty, metabolismus železa	normální	k vyločení deficitu substrátů
těhotenský test		k vyločení těhotenství

kázán v roce 1991 [5], patogenetický mechanismus TTP zůstával dlouho neznámý. Metoda stanovení aktivity proteázy VWF (ADAMTS13) byla publikována v roce 1996 [6] a v roce 1998 byla poprvé pozorována výrazně snížená aktivita ADAMTS13 u pacientů s TTP [7,8].

TTP je vzácné onemocnění, incidence se pohybuje mezi 1,5–6 případy na milion obyvatel za rok, rozdíly jsou způsobené demografickými faktory. Ve Francii a Německu, kde žijí převážně obyvatelé kavkazské populace, je incidence přibližně 1,5 na milion obyvatel, v USA s vyšším podílem Afroameričanů je incidence až osminásobně vyšší. V dětském věku je TTP méně častá, představuje asi 10 % všech případů. Ženy mají 2–3× vyšší pravděpodobnost vzniku TTP [1].

Mezinárodní konsenzus definuje TTP jako mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA) se středně těžkou nebo těžkou trombocytopenií a s přítomností orgánové dysfunkce – ta může zahrnovat neurologické, srdeční, gastrointestinální anebo renální postižení. Přítomnost specifické orgánové dysfunkce není podmínkou pro stanovení diagnózy, která je potvrzena průkazem závažné hemolytické anémie, trombocytopenie a snížené aktivity ADAMTS13 pod 10 % (< 0,1 IU/ml) [9]. O kongenitální formě TTP mluvíme v případě přítomnosti závažného deficitu ADAMTS13 a nepřítomnosti protilátek proti ADAMTS13, když současně prokážeme genetickou mutaci v genu pro

ADAMTS13. Pokud jsou u pacientů s nízkou aktivitou ADAMTS13 prokázány protilátky, pak mluvíme o imunitně podmíněné TTP. O primární TTP mluvíme v případě, že nejsou nalezeny spouštěcí faktory. Pokud nalezneme spouštěcí faktor, jedná se o sekundární TTP. Nejčastější příčinou sekundární TTP je infekce, léky, onemocnění pojiva nebo těhotenství. V diferenciální diagnostice TMA nesmíme zapomínat na hemolyticko-uremický syndrom (HUS) (asociovaný s infekcí, nebo komplementem zprostředkovaný) a jiné příčiny TMA [10].

Onemocnění je spojováno s pentádou příznaků – hemolytické anémie, konzumpční trombocytopenie, neurologického postižení, teploty a poruchy renálních funkcí. Klinický obraz pacientů bývá variabilní, v závislosti na rozsahu a lokalizaci mikroangiopatické ischemizace. Ne vždy se setkáváme se všemi pěti příznaky [4]. Krvácivé projevy bývají různé intenzity (petechie, ale i závažné krvácení do GIT nebo CNS). Neurologické příznaky mají většinou charakter bolestí hlavy nebo lehkých poruch chování, parestézií, poruchy řeči, ale setkáváme se i s významnými motorickými nebo senzorickými deficity, epilepsií až po hluboké komatózní stavy. Postižení má zpravidla přechodný charakter a obvykle je vlivem léčby reverzibilní, kóma bývá zpravidla nepříznivým prognostickým znakem [9]. Nefrologické změny mají charakter proteinurie, mikroskopické hematurie a mírné renální insuficience

(mírně vyšší urea, kreatinin). Těžká renální insuficience s nutností dialýzy nebývá obvyklá, v tomto případě nutno pomýšlet spíše na komplementem zprostředkovaný HUS. Kardiální postižení je obvykle provázané zvýšenou hladinou troponinu, změny na EKG nejsou časté a také bývají spojené s horší prognózou [11]. Při ischemickém postižení střeva se setkáváme s bolestí břicha. Postižen ovšem může být jakýkoliv orgán s příslušnou klinickou symptomatologií.

## DIAGNOSTIKA TTP

Diagnóza TTP je potvrzena přítomností laboratorního obrazu Coombs negativní hemolytické anémie (normocytární anémie, zvýšený bilirubin, snížený nebo nedekovatelný haptoglobin, přítomnost schistocytů v periferním nátěru) a závažné trombocytopenie. Medián počtu trombocytů v úvodu onemocnění se obvykle pohybuje mezi 10–30×10<sup>9</sup>/l, medián hladin hemoglobinu je 80–100 g/l [12]. Hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru je zvýšená z důvodu hemolýzy, ale také v důsledku tkáňové ischemie. Hladiny troponinu jsou zvýšené ve více než 50 % případů akutní ataky získané TTP [13]. Zvýšená hladina troponinu byla spojena se šestinásobným zvýšením úmrtnosti (12,1 vs. 2 %; p = 0,04) v porovnání s osobami s normálním troponinem [14].

V rámci vstupních vyšetření je vhodné provést serologické testy k vyloučení virových infekcí (HIV, hepatitida B a C),

skriningové testy k vyloučení revmatologického onemocnění a těhotenský test u žen v reprodukčním věku. Diagnostika je shrnuta v tab. 1.

V pátrání po příčině obtíží nutno vyloučit jiné příčiny TMA (HUS, malignita, transplantace solidních orgánů nebo krvetvorných buněk, diseminovaná intravaskulární koagulace, léky).

Stěžejním vyšetřením pro diagnostiku TTP je prokázání snížené aktivity enzymu ADAMTS13 pod 10 % (0,1 IU/ml). Hodnoty aktivity enzymu nad 20 % znamenají zpravidla jinou příčinu TMA. Pokud jsou současně přítomny autoprotilátky proti ADAMTS13, mluvíme o získané, imunitně podmíněné TTP (iTTP). Pokud jsou protilátky negativní, je potřeba doplnit genetické vyšetření mutací ADAMTS13 k potvrzení diagnózy vrozené TTP [9].

Při diferenciální diagnostice je doporučováno ještě před znalostí aktivity ADAMTS13 vyhodnotit pravděpodobnost TTP. Využit lze prediktivní skórovací systémy: French skóre [15] nebo Plasmic skóre [16], které na základě jednoduchých testů nebo anamnestických údajů určí pravděpodobnost diagnózy TTP a výhody provedení urgentní plazmaferézy. Při použití Plasmic skóre (tab. 2) lze rozdělit pacienty do 3 skupin: vysoké riziko (skóre 6–7), střední riziko (skóre 5) a nízké riziko (skóre 0–4). Model předpovídá závažný nedostatek ADAMTS-13 s pozitivní prediktivní hodnotou 72 %, negativní prediktivní hodnotou 98 %, senzitivitou 90 % a specifitou 92 %. Ve skupině s nízkým a středním rizikem (skóre 0–5) nedochází k významnému zlepšení celkového přežití v souvislosti s plazmaferézou [17]. S narůstajícím věkem pacienta se může senzitivita skórovacího systému ovšem snižovat [18]. V některých pracích byl jako marker hemolýzy použit enzym LDH [19].

Před zahájením léčby je nutné pamaťovat na odběr vzorků krve na vyšetření ADAMTS13, případně zamrazit vzorky plazmy k dalšímu vyšetření, protože interpretace výsledků vzorků odebraných

**Tab. 2. Plasmic skóre.**

Parametry	Body
počet trombocytů < 30×10 <sup>9</sup> /l	+1
kreatinin v séru < 177 μmol/l	+1
laboratorní známky hemolýzy (retikulocyty > 2,5 %, nedetekovatelný haptoglobin nebo nepřímý bilirubin > 34,2 μmol/l)	+1
nepřítomnost aktivní malignity	+1
není anamnéza transplantace (orgánu nebo hematopoetické tkáně)	+1
INR < 1,5	+1
střední objem erytrocytů < 90 fl	+1

  

Pravděpodobnost ADAMTS13 < 10 %	Skóre
0 %	0–4 – nízké riziko
5 %	5–6 – střední riziko
62–82 %	6–7 – vysoké riziko

po provedené plazmaferéze může být chybná – falešně vysoké hodnoty aktivity enzymu bývají způsobené podáním dárcovské plazmy.

### LÉČBA TTP

Léčba TTP by měla být zahájena co nejdříve, již při vyslovení podezření na TTP, ještě před znalostí výsledků aktivity enzymu ADAMTS13. Je nutné okamžitě kontaktovat pracoviště nepřetržitě provádějící výměnné plazmaferézy. V podmínkách České republiky se jedná buď o aferetická centra krajských hematologických nebo transfuzních oddělení nebo dialyzační pracoviště. Jakékoliv odkládání správné terapie vede ke zhoršení postižení cílových orgánů a k nárůstu mortality. Podle doporučení Britské společnosti pro hematologii (*British Society for Haematology*) by mezi vyslovením podezření na TTP a zahájením TPE nemělo uplynout víc než 8 h [9].

Transport do specializovaného centra by měl být vždy proveden zkušeným medicínským týmem, někdy je nutné u nestabilních pacientů počítat i s intubací. Provedení TPE by mělo mít prioritou před některými zobrazovacími metodami, pokud nejsou okamžitě dostupné (CT, MR).

Dále je doporučováno vyhnout se podání transfuze trombocytů [9,20]. Opa-

kované transfuze trombocytů mohou být spojeny s větším počtem úmrtí a klinickým zhoršením stavu. Podávání trombocytů u TTP by se mělo omezit na život ohrožující krvácení [21,22].

V úvodu terapie by měl být pacient hospitalizován na monitorovaném lůžku.

### Výměnná plazmaferéza

Výměnná plazmaferéza (*therapeutic plasma exchange*; TPE) má dosud dominantní místo v léčbě TTP. Její vyšší účinnost proti infuzi plazmy prokázala poprvé randomizovaná kontrolovaná studie Rockové v roce 1991 [5]. TPE je léčebná metoda, při které krev pacienta prochází zařízením, které oddělí plazmu od ostatních složek krve. Odebraná plazma se nahradí náhradním roztokem, v případě TTP vždy dárcovskou plazmou. Lze použít čerstvě zmrazenou dárcovskou plazmu, nebo v poslední době se stále častěji používá patogenně inaktivovaná plazma [23]. Obsah koagulačních faktorů a aktivity ADAMTS13 se u ošetřené plazmy neliší od karanténní plazmy, další výhodou je významné snížení výskytu TRALI a závažných alergických reakcí a také vyšší bezpečnost vzhledem k inaktivaci virových antigenů.

Separace plazmy může být provedena dvěma odlišnými technikami, cen-

trifugací s použitím separátorů krevních elementů nebo membránovou filtrací s použitím dialyzačního přístroje s plazmatickým filtrem. Rozdíly mezi technikami nejsou významné, záleží na přístrojovém vybavení jednotlivých center a zkušenostech týmu, nejdůležitější je rychlá dostupnost a nepřetržitý provoz centra [24].

Cílem TPE je odstranění protilátek proti ADAMTS13 a současně nahrazení chybějícího enzymu dárcovskou plazmou. Podle aktuálního doporučení American Society for Apheresis (ASFA) z roku 2023 bychom měli provádět denně výměnu 1–1,5násobku objemu plazmy pacienta s náhradou dárcovskou plazmou až do dosažení klinické odpovědi, charakterizované vzestupem trombocytů nad  $150 \times 10^9/l$  a normalizaci LDH na 1,5násobek normy, současně by mělo dojít k vymizení neurologických příznaků a symptomů při postižení dalších cílových orgánů. Přetrvávající zvýšený počet schistocytů by neměl být kritériem hodnocení léčebné odpovědi [23].

### Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou široce používány ve spojení s TPE při zahájení léčby, ačkoli neexistují žádné randomizované klinické studie srovnávající TPE se steroidy oproti samotné TPE. Vzhledem k autoimunitní povaze tohoto onemocnění hlavním efektem steroidů u TTP zůstává jejich imunosupresivní účinek, snaha o zastavení produkce protilátek proti ADAMTS13. Jediná prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající prednison s cyklosporinem A jako doplněk k TPE prokázala, že prednison byl v počáteční léčbě iTTP lepší [25]. Žádné optimální dávky ani způsob podání nebyly identifikovány. Pulzní vysoké dávky steroidů s methylprednisolonem 10 mg/kg/den po dobu tří dnů a následně 2,5 mg/kg/den byly v italské studii účinnější než dávkování 1 mg/kg/den [26].

Většina platných doporučení vč. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) doporučuje podání

prednisonu v dávce 1 mg/kg/den nebo ekvivalent s postupným snižováním dávky s cílem vysazení v průběhu několika měsíců [1,20].

### Rituximab

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. Efekt rituximabu není okamžitý, většinou dochází ke snížení protilátek za 10–14 dní.

První prospektivní studie, která zkoumala přínos rituximabu podávaného v úvodu onemocnění

spolu s TPE, zjistila, že podávání rituximabu u 40 pacientů vedlo ke snížení počtu relapsů (10 vs. > 50 % u pacientů bez rituximabu) a bylo dobře tolerováno [27].

Další práce potvrdily efekt rituximabu u refrakterních nemocných. Rituximab významně snižuje riziko vzniku relapsu [28,29]. Tento přínos rituximabu potvrdila i nedávná metaanalýza, která rovněž zjistila, že jeho použití v akutní epizodě snížilo úmrtnost [30].

Rituximab používá většina pracovišť u refrakterních nebo relabujících nemocných. Je podáván ve standardním dávkování 375 mg/m<sup>2</sup> ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů (celkem 4 infuze).

### Kaplicizumab

Kaplicizumab je novým lékem používaným v léčbě získané TTP. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátka proti A1 doméně vWF, blokující interakci vWF a destičkového receptoru GPIIb, čímž dochází k prevenci tvorby na trombocyty bohatých trombu v mikrocirkulaci [30]. Využití kaplicizumabu v léčbě získané TTP bylo schváleno Food and Drug Agency (FDA) a European Medicines Agency (EMA) na základě výsledků studie fáze II TITAN a dvojitě zaslepené klinické studie fáze III HERCULES. Tyto studie prokázaly, že přidání kaplicizu-

mabu ke standardní léčbě, tj. k TPE a kortikosteroidům, vedlo k vyššímu počtu remisí onemocnění, redukcí exacerbací, relapsů 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 kaplicizumab podáván za monitorace hladin ADAMTS13 a byl vysazen při hodnotách aktivity enzymu nad 10 %, nedošlo k rozvoji relapsu onemocnění. Nejčastějším nežádoucím účinkem kaplicizumabu bylo slizniční krvácení (epistaxe, krvácení z dásní) – 65 % ve skupině léčené kaplicizumabem proti 48 % ve skupině s placebem. Závažné krvácivé příhody byly zaznamenány u 11 % pacientů léčených kaplicizumabem a u 1 % ve skupině s placebem [31].

Scully v roce 2021 publikovala výsledky multicentrické prospektivní studie POST HERCULES. Cílem této studie bylo ověření dlouhodobé bezpečnosti kaplicizumabu a jeho efektivity při opakovaném použití při relapsu/rekurenci onemocnění. Studii dokončilo 93 nemocných, medián doby sledování dosáhl téměř 1 100 dní. K rekurenci onemocnění došlo méně často ve skupině léčené kaplicizumabem proti 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 % [32].

Výsledky výše jmenovaných studií podpořila také data z reálné praxe, zejména z Německa a Francie. Zdá se, že pro snížení mortality je důležité včasné zahájení podávání kaplicizumabu v úvodní léčbě iTTP. Mortalita je horší u skupiny nemocných, kde čas od diagnózy k podávání kaplicizumabu je delší, a také u nemocných léčených kaplicizumabem až v rámci záchranné léčby nebo při refrakterním onemocnění. Nejsou k dispozici žádné prognostické ukazatele, které by dokázaly předpovědět léčebnou odpověď u jednotlivých

pacientů nebo identifikovat pacienty, u kterých bude průběh onemocnění mírnější a bude postačovat standardní terapie [33]. Život ohrožující komplikace včetně úmrtí a refrakterity se objevují v časně fázi onemocnění, obvykle v prvních 10 dnech, což podporuje použití kaplacizumabu v první linii namísto záchranné terapie [34]. Doporučení ISTH i britské hematologické společnosti potvrzují použití kaplacizumabu v první linii [9,20].

Kapacizumab je podle současných znalostí podáván denně, 1. den aplikace se podává intravenózně 10 mg před TPE a následně po TPE 10 mg podkožně. V následujících dnech pokračujeme v podávání 10 mg ve formě podkožních injekcí po TPE, celkem 30 dnů po ukončení TPE. V literatuře se objevují i alternativní schémata podávání, definitivní závěry zatím nejsou dostupné. Také byla zahájena multicentrická studie fáze III Mayari (NCT05468320), kde je kaplacizumab používán bez TPE.

### Další možnosti terapie

V léčbě refrakterní iTTP byly použity i další imunomodulační preparáty. Historicky se u refrakterních pacientů používal vincristin [35] nebo cyklofosamid [36], později cyclosporin A [25], azathioprin [37] a také splenektomie [38], postupně byly tyto postupy nahrazeny především rituximabem. V posledních letech se objevují sdělení o účinnosti daratumumabu [39], bortezomibu [40] nebo mykofenolát mofetilu [41] u pacientů s refrakterní/relabující TTP. Ovšem důkazy o účinnosti této léčby jsou omezené, jedná se převážně o kazuistická sdělení nebo o velmi malé soubory nemocných, chybí randomizované studie.

V současné době také probíhají studie fáze II pro pacienty se získanou TTP s použitím rekombinantního ADAMTS13 (studie NCT03922308) [42].

### Tromboprofylaxe

Otázka prevence trombotických komplikací není dořešena. V době před rutinním používáním kaplacizumabu bylo

při vzestupu trombocytů nad  $50 \times 10^9/l$  doporučováno podávání kyseliny acetylsalicylové, případně v kombinaci s profylaktickou dávkou nízkomolekulárního heparinu (LMWH) [43]. V literatuře neexistuje shoda ohledně používání farmakologické tromboprofylaxe u pacientů užívajících kaplacizumab. Ve francouzské studii 63 % pacientů léčených kaplacizumabem nedostávalo tromboprofylaxi kvůli zvýšenému riziku krvácení [44]. V britských doporučeních z roku 2023 také není podávání kyseliny acetylsalicylové během léčby kaplacizumabem doporučováno [9].

### HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

Se změnou léčebné strategie a pravidelným sledováním aktivity enzymu ADAMTS13 se změnily i definice léčebné odpovědi. V roce 2021 byl publikován konsenzus hodnocení léčby [45].

O klinické odpovědi mluvíme při normalizaci počtu trombocytů nad  $150 \times 10^9/l$  a LDH pod 1,5násobek horní hranice normy současně s vymizením příznaků orgánového poškození. Pokud trvá klinická odpověď více než 30 dnů po ukončení TPE nebo léčby kaplacizumabem, mluvíme o klinické remisi. Při dosažení aktivity enzymu ADAMTS13 nad 20 %, mluvíme o parciální ADAMTS13 remisi, při normalizaci ADAMTS13 pak o kompletní ADAMTS13 remisi.

Exacerbace je definována jako snižující se počet trombocytů se stoupajícím LDH a nutností znovu zahájení TPE méně než 30 dnů od ukončení léčby po počáteční klinické odpovědi.

Klinický relaps znamená pokles počtu trombocytů pod  $150 \times 10^9/l$  po dosažení klinické remise, který vyžaduje opětovné zahájení léčby. ADAMTS13 relaps znamená opětovný pokles aktivity enzymu pod 20 % při normálních hodnotách krevního obrazu [43].

O refrakterní TTP mluvíme při přetrvávající trombocytopenii nižší než  $50 \times 10^9/l$  a přetrvávající zvýšené hodnotě LDH ( $> 1,5$  normy) po provedení pěti TPE a současné léčbě steroidy. Pokud počet

trombocytů zůstává nižší než  $30 \times 10^9/l$ , onemocnění se klasifikuje jako těžká refrakterní TTP [1].

### DLOUHODOBÉ SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ SE ZÍSKANOU TTP

Zatímco snížení mortality a dosažení remise zůstává hlavním cílem léčby akutní ataky iTTP, udržení remise a prevence relapsu je hlavním úkolem léčby TTP v dlouhodobějším horizontu.

Po zvládnutí akutní ataky získané TTP je proto nutné dlouhodobé sledování pacientů. Kontroly zahrnují základní laboratorní parametry (krevní obraz, schistocyty, bilirubin a jaterní testy, ledvinné funkce, LDH) a také je nezbytné sledovat aktivitu ADAMTS13 a protilátky. Během léčby kaplacizumabem by se kontroly aktivity enzymu měli provádět v týdenních intervalech, po ukončení léčby se intervaly mezi kontrolami postupně prodlužují, měsíční kontroly by měly být prováděny po dobu prvních třech měsíců, po dobu prvního roku tříměsíční sledování a poté šestiměsíční nebo roční sledování [1].

Přesná identifikace pacientů s rizikem relapsu u iTTP zůstává i nadále značnou výzvou vzhledem k absenci spolehlivých biomarkerů [1].

Prediktivním faktorem relapsu zůstává hladina aktivity ADAMTS13, proto by se frekvence sledování aktivity ADAMTS13 měla řídit tím, zda bylo dosaženo remise ADAMTS13 a samotnou hladinou aktivity ADAMTS13. U pacientů, u nichž dojde k poklesu aktivity ADAMTS13, by měla být frekvence monitorování zkrácena. V případech, kdy dojde k výraznému snížení aktivity ADAMTS13 na úroveň odpovídající relapsu (tj. ADAMTS13  $< 20$  %), by mělo být vyšetření hladiny ADAMTS13 zopakováno během 1–2 týdnů spolu s parametry krevního obrazu a hemolýzy a zvaženo zahájení anti-CD20 terapie [46].

V dlouhodobém sledování je kromě laboratorních vyšetření nutné věnovat pozornost i orgánům s ischemickým poškozením během akutní ataky, ze-

jména ledvinám, srdci i CNS. Až u 60 % pacientů byly pozorovány deprese a úzkosti, u 27 % pacientů v remisi přetrvávaly kognitivní poruchy, poruchy paměti a soustředění. Nedávná studie prokázala souvislost mezi nižší aktivitou ADAMTS13 ( $\leq 70\%$ ) v období remise a zvýšeným rizikem vzniku cévní mozkové příhody. Po dobu sledování s mediánem 3,08 roku byl její výskyt až pětkrát vyšší než očekávané prevalence. Žádný z pacientů ve skupině s normální hodnotou ADAMTS13 cévní mozkovou příhodu neprodělal [47].

## ZÁVĚR

TTP zůstává velmi raritním onemocněním. V posledních 20 letech došlo k významným změnám v diagnostice a léčbě imunitně podmíněné TTP, které vedly k signifikantnímu zlepšení osudu nemocných. O úspěšnosti léčby rozhoduje rychlá diagnostika TTP a včasné zahájení komplexní léčby. Nedílnou součástí léčby nemocných se získanou TTP je také dlouhodobé sledování aktivity onemocnění, včetně monitorace aktivity ADAMTS13.

## Literatura

- Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536. doi:10.3390/jcm10030536.
- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Thromb Haemost*. 1978;40(1):4–8.
- Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood*. 1947;2(6):542–554.
- Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966;45:139–159.
- 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(6):393–397. doi:10.1056/NEJM199108083250604.
- Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87(10):4235–4244.
- Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1585–1594. doi:10.1056/NEJM199811263392203.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor–cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic–uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1578–1584. doi:10.1056/NEJM199811263392202.
- 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(2):312–322. doi:10.1111/jth.13571.
- Scully M, Rayment R, Clark A, et al. A British Society for Haematology guideline: diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023;203(4):546–563. doi:10.1111/bjh.19026.
- Coppo P, Wolf M, Veyradier A, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;132(1):66–74. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05837.x.
- Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819–826. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.
- Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293–302. doi:10.1111/jth.12790.
- Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–471. doi:10.1182/blood-2016-12-758656.
- Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *Morty RE, ed. PLoS ONE*. 2010;5(4):e10208. doi:10.1371/journal.pone.0010208.
- 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(4):e157–e164. doi:10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
- Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):164–169. doi:10.1111/jth.13882.
- 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(1):266–273. doi:10.1111/trf.16188.
- Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, et al. The combination of the lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC without identification of schistocytes. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231207629. doi:10.1177/10760296231207629.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496–2502. doi:10.1111/jth.15010.
- Benhamou Y, Baudel J, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol*. 2015;90(6):E127–E129. doi:10.1002/ajh.23997.
- Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176(3):365–394. doi:10.1111/bjh.14423.
- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth special issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2):77–278. doi:10.1002/jca.22043.
- Kes P, Janssens ME, Bašić-Jukić N, Kljak M. A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures. *Transfusion*. 2016;56(12):3065–3072. doi:10.1111/trf.13850.
- 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(23):2075–2082. doi:10.1182/bloodadvances.2017009308.
- The Italian TTP Study Group, Balduini CL, Gugliotta L, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010;89(6):591–596. doi:10.1007/s00277-009-0877-5.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746–1753. doi:10.1182/blood-2011-03-341131.
- Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion*. 2017;57(10):2532–2538. doi:10.1111/trf.14193.
- Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(10):1526–1531. doi:10.1182/blood-2014-10-559211.
- Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T.

Comparison of the long-term remission of rituximab and conventional treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:107602961882530. doi:10.1177/1076029618825309.

31. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335–346. doi:10.1056/NEJMoa1806311.

32. 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;20(12):2810–2822. doi:10.1111/jth.15892.

33. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020;4(13):3085–3092. doi:10.1182/bloodadvances.2020001973.

34. Picod A, Veyradier A, Coppo P. Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):58–67. doi:10.1111/jth.15194.

35. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion.* 2005;45(1):41–49. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.03146.x.

36. Beloncle F, Buffet M, Coindre J, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012;52(11):2436–2444. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x.

37. Perez MGV, Rodwig FR. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease: South Med J. 2003;96(1):46–49. doi:10.1097/01.SMJ.0000047763.56451.F0.

38. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768–776. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x.

39. Van Den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):993–997. doi:10.1182/bloodadvances.2021005124.

40. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2016;173(5):779–785. doi:10.1111/bjh.13993.

41. Goranta S, Deliwala SS, Haykal T, Bachuwa G. Severe primary refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in the post plasma exchange (PEX) and rituximab era. *BMJ Case Rep.* 2020;13(6):e234091. doi:10.1136/bcr-2019-234091.

42. Subhan M, Scully M. Advances in the management of TTP. *Blood Rev.* 2022;55:100945. doi:10.1016/j.blre.2022.100945.

43. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–335. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

44. 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(6):733–742. doi:10.1182/blood.2020008021.

45. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):1855–1861. doi:10.1182/blood.2020009150.

46. Westwood JP, Scully M. Management of acquired, immune thrombocytopenic purpura (iTTP): beyond the acute phase. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:204062072211122. doi:10.1177/20406207221112217.

47. Upreti H, Kasmani J, Dane K, et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037–1045. doi:10.1182/blood.2019001056.

## PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

ML – příprava rukopisu

PZ – korekce a revize rukopisu

## PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

*Do redakce doručeno dne: 18. 1. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 3. 6. 2024.*

*MUDr. Miriam Lánská, Ph.D.*

*IV. interní hematologická klinika*

*FN Hradec Králové*

*Sokolská 581*

*e-mail: miriam.lanska@fnhk.cz*