

# Ekulizumab v léčbě DITMA u pacientky s adenokarcinomem pankreatu

MUDr. Natálie Sofie Fenclová  
I. interní klinika FN Plzeň

**KLÍČOVÁ SLOVA:** akutní poškození ledvin – akutní stavy v onkologii – ekulizumab – poškození ledvin léky – trombotická mikroangiopatie

Dvašedesátiletá pacientka, již rok v péči onkologů pro lokálně pokročilý adenokarcinom pankreatu, léčená chemoterapií v kombinaci paklitaxel/gemcitabin, byla přijata v srpnu 2023 na I. interní kliniku FN Plzeň pro akutní selhání ledvin.

Nemocná se v den příjmu dostavila k podání dalšího chemoterapeutického cyklu na onkologickou kliniku a při vyšetření udávala v posledních dnech zhoršující se únavu a dušnost. Byl proto proveden laboratorní screening, kde se nově objevily známky renální dysfunkce (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR]  $0,15 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ), progresse anémie, elevace hodnot laktátdehydrogenázy (LD  $14 \text{ } \mu\text{kat/l}$ ), nefrotický močový nále (proteinurie  $7 \text{ g/l}$ ). S tímto nálezem bylo naše pracoviště kontaktováno a pacientku jsme k diagnostice akutního poškození ledvin (AKI) přijali.

Vzhledem k progresi anémie a elevaci hodnot laktátdehydrogenázy u pacientky s akutní renální lézí jsme s myšlenkou na trombotickou mikroangiopatii doplnili vyšetření zjišťující koncentraci schistocytů a haptoglobinu. Hodnoty schistocytů ( $36/1000$ ) a neměřitelně nízká koncentrace haptoglobinu ( $< 0,03 \text{ g/l}$ ) naši suspekci dále podpořily. Normální aktivitou ADAMTS13 jsme vyloučili trombotickou trombocytopenickou purpuru. Jelikož se jednalo o nemocnou s domnělým aktivním maligním onemocněním s nepříznivou prognózou, zopakovali jsme vyšetření břicha výpočetní tomografií (CT), kde však žádné přesvědčivé známky primárního ložiska tumoru ani metastáz přítomny nebyly. S ohledem na překvapivě příznivý nález zjištěný zobrazovacím vyšetřením jsme indikovali bioptické vyšetření ledviny, které prokázalo obraz trombotické mikroangiopatie (TMA).

Přes veškerou podpůrnou léčbu TMA a AKI dále docházelo k progresi renální dysfunkce s rozvojem oligoanurie manifestované nárůstem pohrudničních výpotků, ascitu a otoků dolních končetin. Stav si vynutil náhradu funkce ledvin hemodialýzou.

Vzhledem k dosud velmi dobrému funkčnímu stavu pacientky, remisi maligního onemocnění dle recentně doplněného vyšetření CT břicha, relativně dlouhému odstupu od poslední chemoterapie (předpokládali jsme kauzální souvislost) a akutní povaze poškození funkce ledvin (měsíc před přijetím eGFR  $0,8 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) jsme ve shodě s dostupnou literaturou indikovali záchrannou léčbu ekulizumabem. Za hospitalizace byly podány celkem dvě dávky ekulizumabu v týdenním intervalu. Pacientka byla však stále dependentní na náhradě funkce ledvin, byl proto zajištěn dlouhodobý dialyzační přístup a nemocná byla po třítydenní hospitalizaci propuštěna do péče hemodialyzačního centra.

Několik dní od dimise se však rozvinula diuréza a v kontrolních náběrech se objevily známky reparace funkce ledvin (dva týdny od poslední hemodialýzy eGFR  $0,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , v prosinci 2023 eGFR  $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , v dubnu 2024 eGFR  $0,6 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) s vymizením proteinurie, se stabilní koncentrací hemoglobinu, bez laboratorních známek pokračující hemolýzy. Po domluvě s onkology byla vzhledem k výše zmíněnému ukončena chemoterapie. Kontrolní zobrazovací vyšetření v listopadu 2023 a lednu 2024 dokládají stabilizovaný nález bez známek aktivního onkologického onemocnění. Pacientka je dále onkology a nefrology dispenzarizována.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

Interní oddělení, Masarykova nemocnice Rakovník, Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou heterogenní skupinou onemocnění charakterizovanou společnými klinickými a paraklinickými jmenovateli. Základními definujícími rysy jsou mikroangiopatická hemolytická anémie (tvorba mikrovasculárních trombóz vedoucí ke konzumpční trombocytopenii a mechanické hemolýze) a ischemie s dysfunkcí postižených orgánů. Mezi primární trombotické mikroangiopatie, tj. stavy, u kterých jsme schopni (s určitou mírou pravděpodobnosti) pojmenovat konkrétní příčinu zodpovědnou za rozvoj TMA, řadíme mimo jiné i léky indukovanou trombotickou mikroangiopatií (drug induced TMA, DITMA).<sup>1</sup>

Pokud se shodneme, že diagnostika příčin TMA je v řadě případů nesnadná (naše nejistota je živena nejen rozmanitou paletou možných příčin, ale i zdoluhavým a často omezeně přínosným genetickým testováním poruch komplementu), pak lze konstatovat, že diagnostika TMA u pacientů s aktivním onkologickým onemocněním je vyloženě svízelná. V diferenciální diagnóze musíme (samozřejmě nad rámec „běžných“ primárních forem TMA) zvažovat infiltraci kostní dřeni nádorem, metastatické postižení mikrocirkulace, (chronickou) diseminovanou intravaskulární koagulopatií, souběh imunitní trombocytopenie a autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) (zejména u hematologických onemocnění) nebo jinou (kombinovanou) příčinu bicytopenie a hemolýzy, a v neposlední řadě i polékovou/léky indukovanou trombotickou mikroangiopatií.

Mezi protinádorové látky spojované s DITMA patří zejména inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF, např. bevacizumab) a mitotické inhibitory, jako je mitomycin C a gemcitabin. Popisovány jsou dva odlišné patofyziologické mechanismy. Imunitně zprostředkovaná reakce je vzácnější, má často akutní, bouřlivý průběh, spontánně odeznívá po přerušení léčby a její závažnost nezávisí na množství podaného léčiva. Experimentálně lze prokázat cirkulující protilátky (zejména proti krevním destičkám a endotelu). Neimunitní reakce je důsledkem přímé tkáňové (endoteliální) toxicity a její intenzita narůstá s kumulativní dávkou chemoterapeutika.<sup>2,3</sup> V relativně nedávné době byla popsána i léky indukovaná trombotická trombocytopenická purpura (DITTP, tedy TMA s nízkou aktivitou ADAMTS13) při léčbě checkpoint inhibitorů.<sup>4</sup> Je však nezbytné uvést, že v řadě dokumentovaných případů DITMA je hlavním diagnostickým vodítkem časová souvislost

(a absence jiné, hodnověrnější teorie) a jednoznačnou kauzalitu lze málokdy spolehlivě prokázat.

Nedostatečnou kvantitou a kvalitou dat je zatížena bohužel i volba léčebné strategie. Obecně není doporučována žádná specifická terapeutická modalita, upřednostňuje se podpůrná léčba a „watch and wait“ strategie po vysazení podezřívajícího léčiva. Použití plazmaferézy označuje Americká společnost pro aferézu (ASFA) za neefektivní a potenciálně škodlivé (nejspíše kromě případů DITTP), antikomplementová léčba je v kontextu chybějící evidence o jejím prospěchu nákladným experimentem.<sup>5</sup> Určitou světlou výjimku představují soubory kazuistik popisující možný pozitivní efekt ekulizumabu u inhibitorů VEGF a gemcitabinem navozené DITMA s (perzistujícím) AKI (včetně preventivního podání při opětovné expozici chemoterapii).<sup>6,7</sup>

Prezentovaný případ 62leté pacientky s adenokarcinomem pankreatu ilustruje typický průběh diagnostiky a léčby DITMA. Ošetřující lékaři zvyklým způsobem dospěli k diagnóze TMA, bioptickým vyšetřením ledviny vyloučili ostatní příčiny „paraneoplastického“ AKI s proteinurií (akutní tubulární nekróza, membranózní glomerulopatie atd.). Aktivita ADAMTS13 byla v normě a pacientka v předchorobí netrpěla příjmovým onemocněním, protrahovaně však byla léčena kombinací paklitaxelu a gemcitabinu pro biopticky verifikovaný lokálně pokročilý adenokarcinom hlavy pankreatu. Kombinace dobrého biologického stavu pacientky, překvapivě remise maligního onemocnění (dle zobrazovacích vyšetření) a progredujícího poškození funkce ledvin (s dokladem aktivní TMA v biopsii) navzdory přerušené onkologické terapii vedla po důkladné rozvaze k podání zkráceného cyklu antikomplementové léčby ekulizumabem. S krátkým časovým odstupem bylo možné sledovat pozvolnou reparaci renálních funkcí a vymizení hematologických projevů TMA. Trvajícím (při již devítiměsíčním sledování) pozitivním trendem pak svědčí pro správné etiologické uchopení případu a nepřítomnost, zejména v kontextu limitované celkové dávky anti-C5, proti alternativní diagnóze komplementem zprostředkované TMA.

Předkládaná kazuistika není jistě přesvědčivým důkazem o efektivitě léčby ekulizumabem v případě TMA navozené gemcitabinem. Dle našeho názoru však ukazuje a podtrhuje význam komplexního a zejména aktivního přístupu k diagnostice a léčbě TMA u pacientů s onkologickým onemocněním.

## LITERATURA

- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666.
- Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125:616–618.
- Mazzieri T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol* 2023;13:1088031.
- Lancelot M, Miller MJ, Roback J, Stowell SR. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura related to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Transfusion* 2021;61:322–328.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil 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 Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31:149–162.

6. Grall M, Daviet F, Chiche NJ, et al. Eculizumab in gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *BMC Nephrol* 2021;22:267.
7. Efe O, Goyal L, Galway A, et al. Treatment of Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy Followed by Gemcitabine Rechallenge With Eculizumab. *Kidney Int Rep* 2021;6:1464-1468.