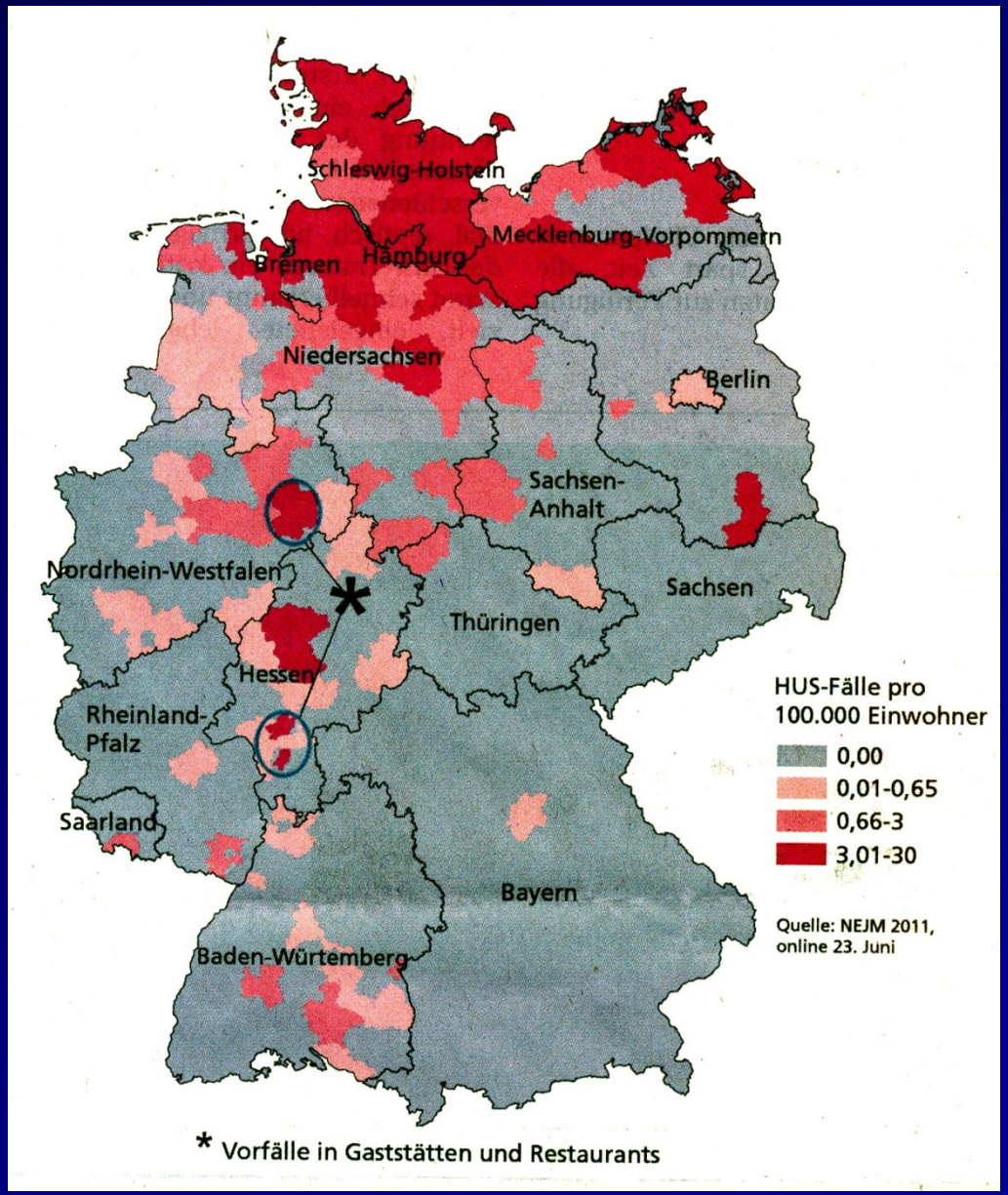
Unterschiede in Diagnostik und Therapie bei TTP und bei HUS

Sowie neue Therapieentwicklungen für die TTP

Inge Scharrer

Ehec – Erreger hält die Welt in Atem

Praevalenz von HUS in Deutschland



EHEC - HUS

- Ausbruch 1.05.2011 (Höhepunkt 21-23.05.)
- Blutige Durchfälle, fünf Tage später HUS
- Alter 30-34 Jahre ♀, 25-29 Jahre ♂
- RKI ca. 3063 EHEC Fälle, 838 HUS Fälle, 50 Patienten verstorben
- EHEC = E coli 0157:H7

TTP / HUS – Symptomen-Trias zu Beginn

TTP	*HUS*
Neurol. Symptome	Nierenversagen
Blutungen	Blutungen
(Thrombozytopenie)	(Thrombozytopenie)
Hämolyt. Anämie	Hämolyt. Anämie

	TTP	HUS
ADAMTS13 Aktivität	↓↓↓	(↓ o. normal)
Thrombozyto-penie	↓↓↓	↓↓
Fragmento-zyten	+++	(++)

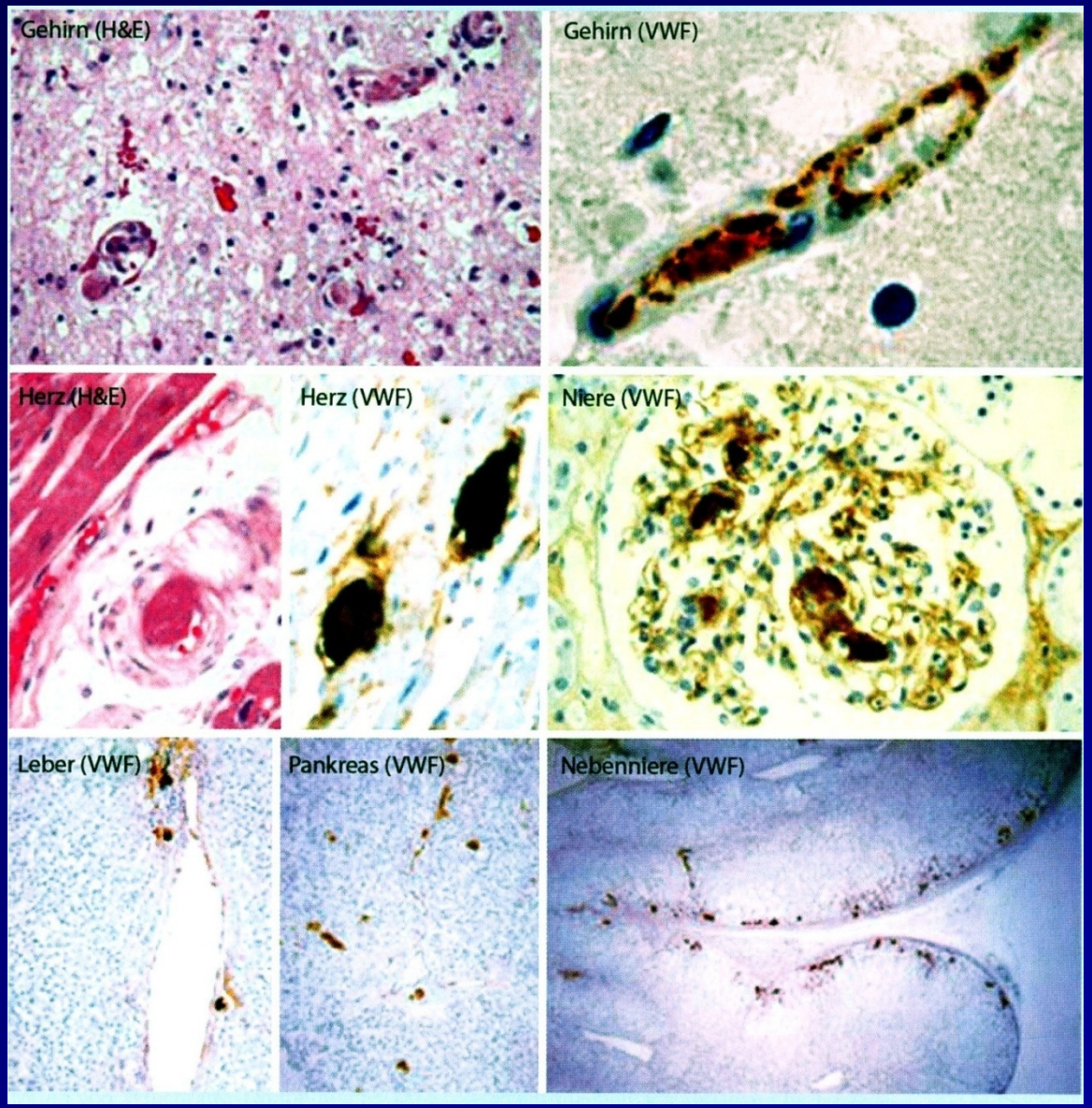
	TTP	HUS
Creatinin	(↑)	↑↑↑
D-Dimere	normal	↑↑
Komplement-system	normal	aktiviert

	TTP	HUS
Durchfälle	(+)	+++
Nieren-versagen	(+)	**+++ !!**
Oligurie / Anurie	(+)	+++
Hypertonie	nein	++
Neurologie	**+++ !!**	(+)

Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP

	TTP	HUS
Thrz. / Fibrin / Thromben	nein	++
Thrz. / VWF / Thromben	+++	nein
Rezidive	+++	nein (+ bei H,I, MCP Defekt)
Plasmapherese-Therapie	+++	(+)

Mikrothromben bei der TTP



Hellmann et al

2010

Ursachen

TTP	HUS
AK gegen ADAMTS13 → UL Multimere + Thrombozyten →Mikrothromben	Entgleistes Immunsystem durch Aktivierung des Komplements → Fibrinthromben

Bedeutung der ADAMTS-13 Aktivitätstestung und des Antikörpernachweises(< 10%, AK pos)

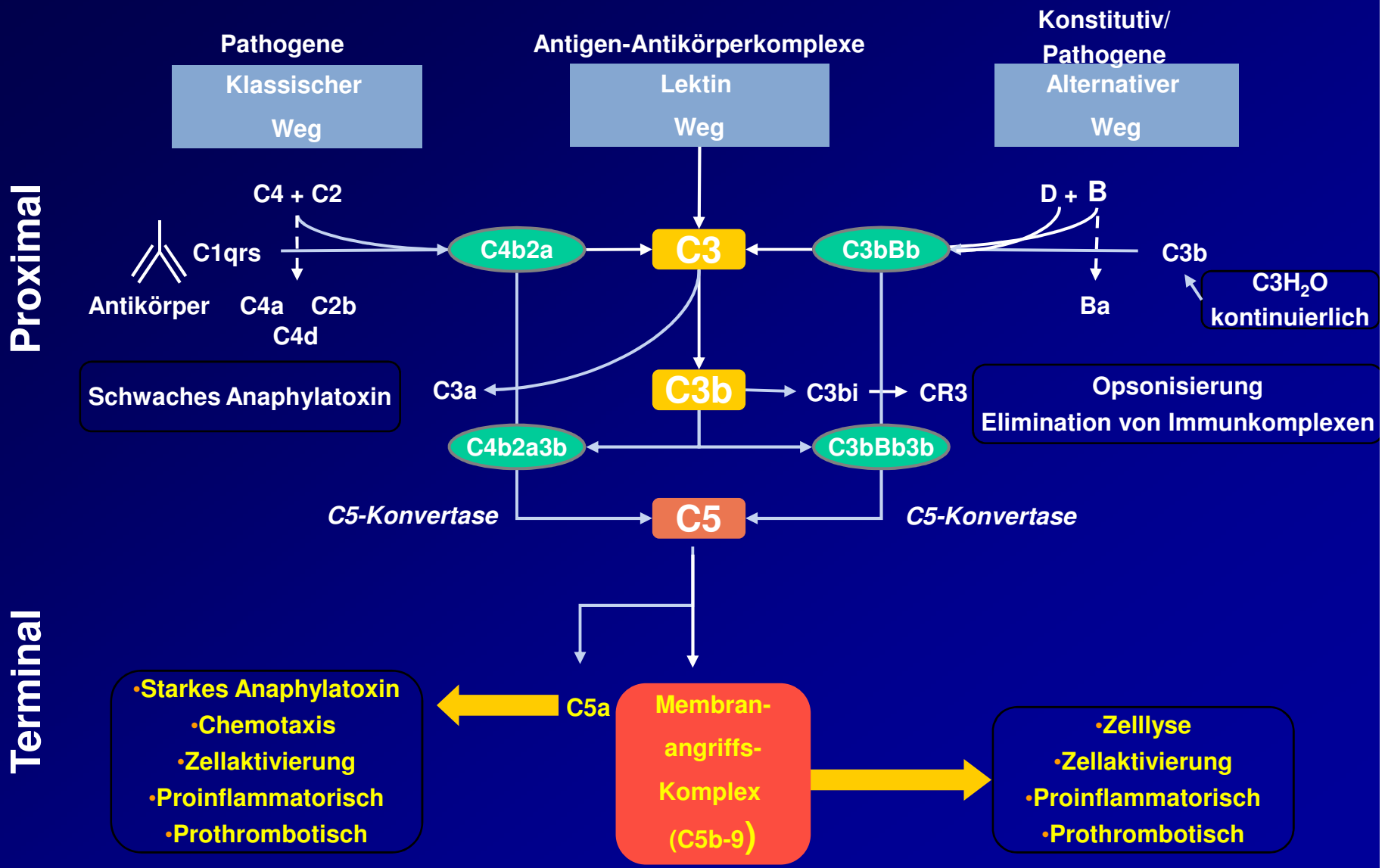
- Prognose des Rezidivs !
  < 10 % Rezidivrate höher
- Schnellerer Erfolg bei PP
- Niedrigere Mortalität als bei >10%

Mannucci et al, ASH, 2007

Komplement

- >30 thermolabile Serumproteine
- Abwehr von Mikroorganismen
- Induktion der Phagozytose

Komplementkaskade

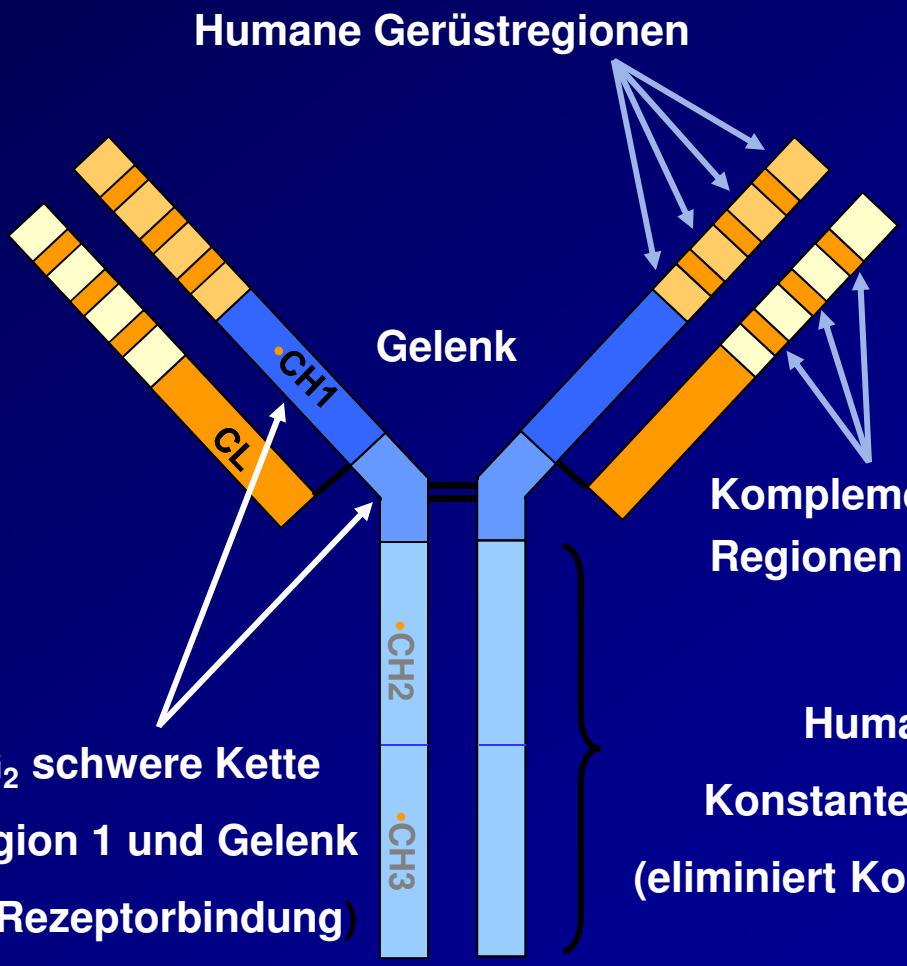


Modifiziert nach Luzzatto L. and Gianfaldoni G. Int J Hematol 2006;2:104-112; Rosse W., Hillmen P., and Schreiber A.D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;48-62 und Rother R.P. et al., Nat Biotechnol 2007;25:1256–1264.

Antikörpertherapie

TTP	HUS
Rituximab Mabthera®	Eculizumab Soliris®

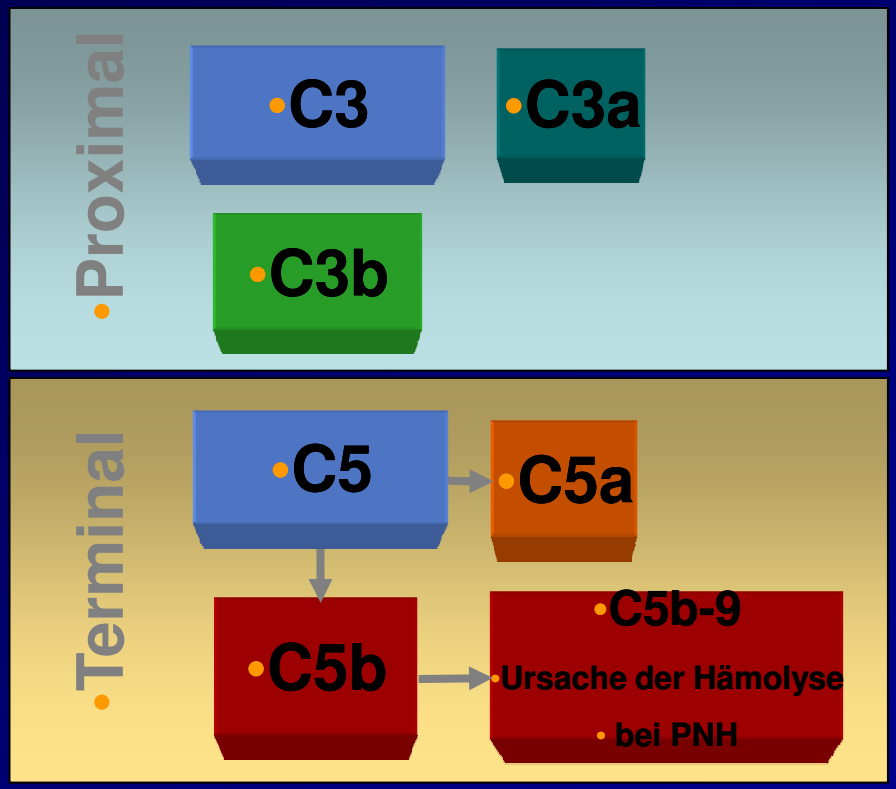
Soliris® (Eculizumab): Erster humanisierter monoklonaler Anti-C5 Antikörper

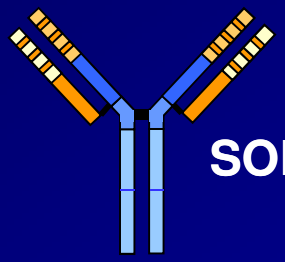


Rother R.P. et al., Nat Biotechnol 2007;25:1256-1264

Soliris® inhibiert die terminale Komplementkaskade(1)

Komplementkaskade(1)





SOLIRIS®

- Bindet mit hoher Affinität an C5(1,2)
- Inhibiert die terminale Komplementkaskade(1,2)
- Proximale Funktionen der Kaskade bleiben erhalten(1)
  - Schwaches Anaphylatoxin
  - Immunkomplex Eliminierung
  - Mikrobielle Opsonisierung

1. Rother R.P. et al., Nat Biotechnol 2007;25:1256-1264;

2. Fachinformation Soliris® (Eculizumab).

Soliris® – erster humanisierter, monoklonaler Anti-C5-Antikörper gegen die komplementvermittelte, intravaskuläre Hämolyse[1-4]

- 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung[5]
- Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch[5]
- Klare, farblose Lösung, pH 7,0[5]
- Verdünnen auf Endkonzentration

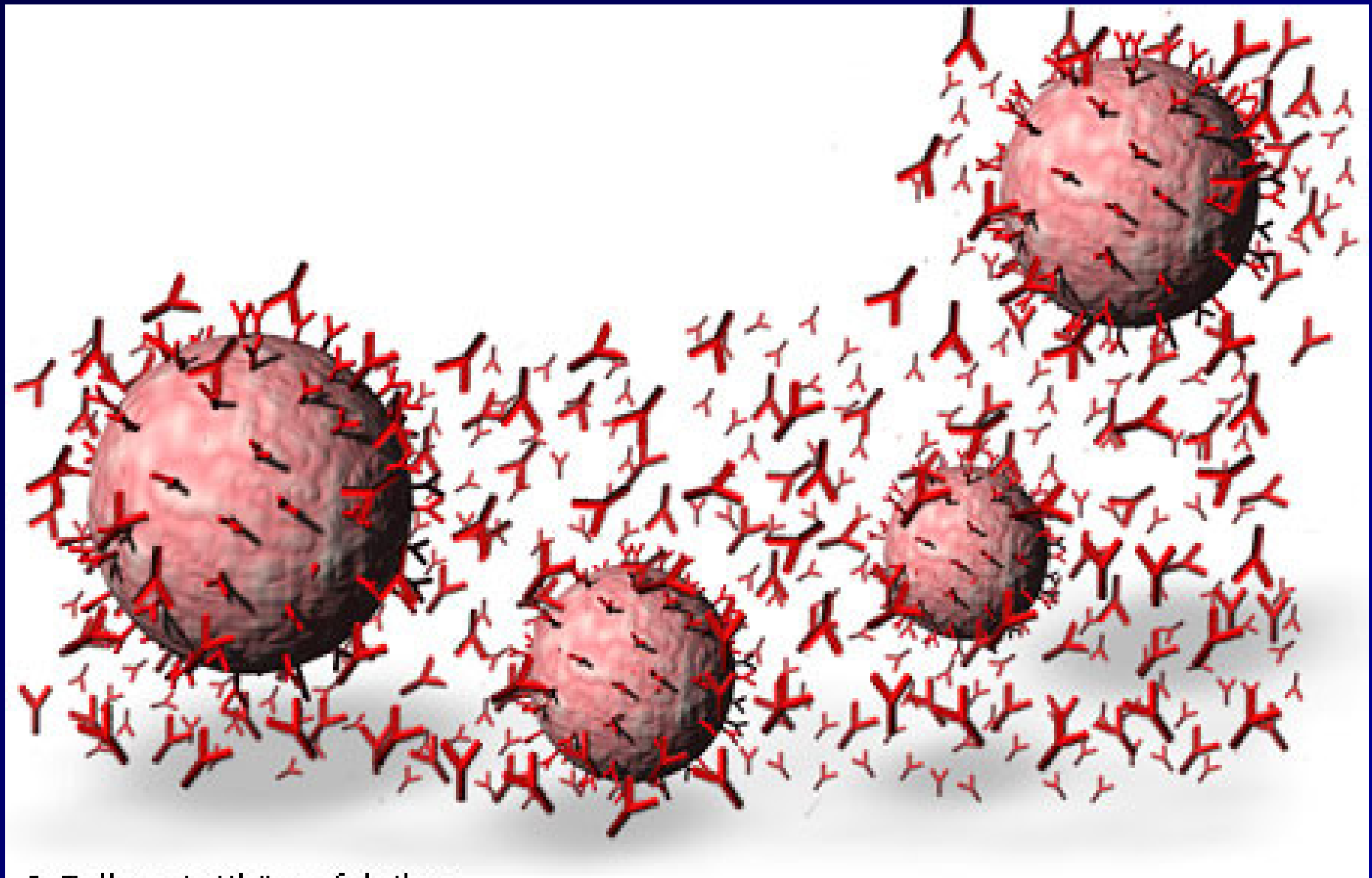
  5 mg/ml[5]
- Intravenöse Infusion über

  25–45 Minuten[5]
- Alle Patienten müssen mindestens

  2 Wochen vor Therapiebeginn gegen Meningokokken-infektionen geimpft sein[5]

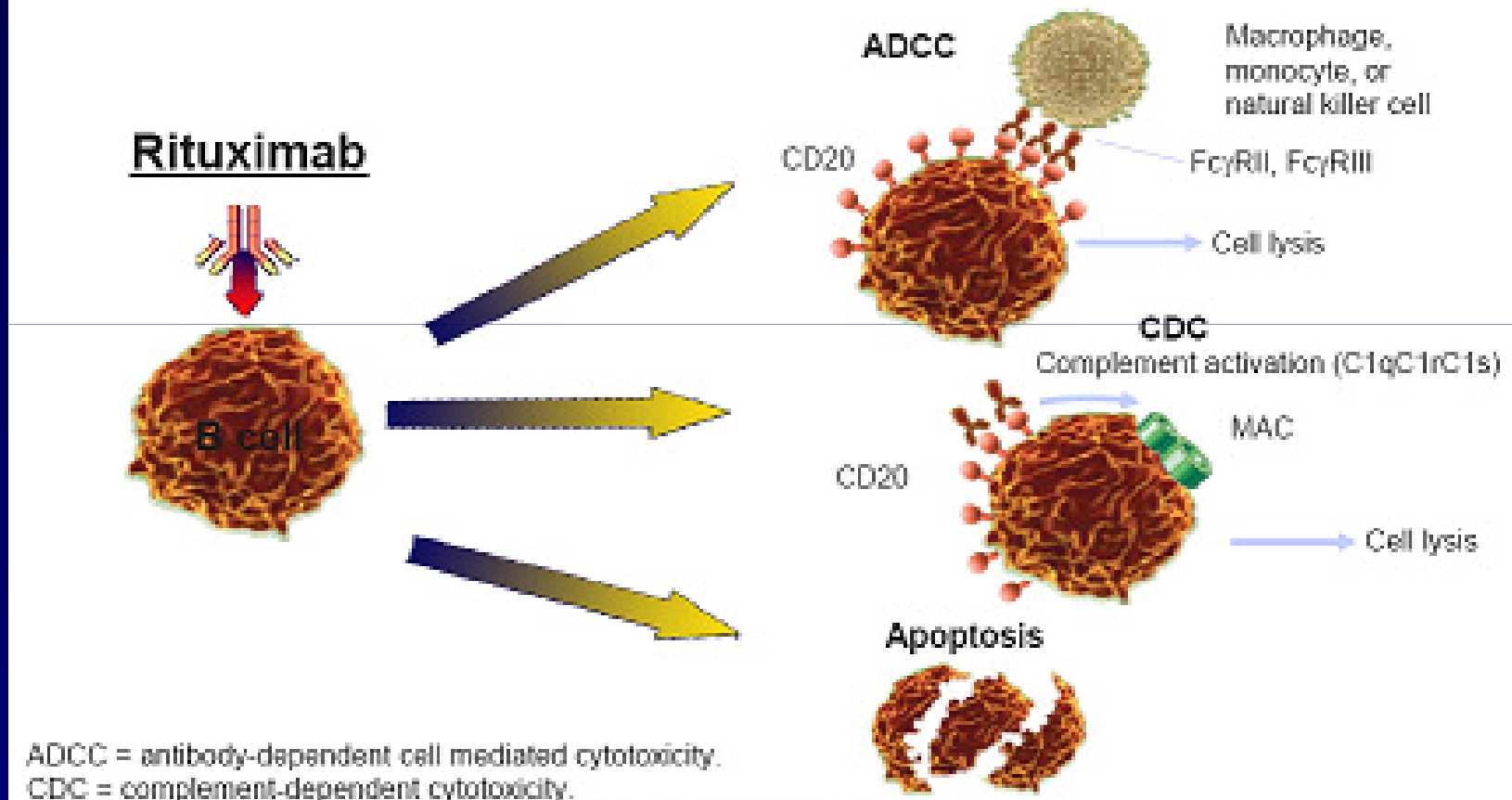
1. Hillmen P. et al., N Engl J Med 2006;355:1233-1243;2. Hillmen P. et al., Blood 2007;110:4123-4128;

3. Rother R.P. et al., Nat Biotechnol 2007;25:1256-1264; 4. Brodsky R.A. et al., Blood 2008;4:1840-1847; 5. Fachinformation Soliris® **(Eculizumab).**



B-Zellen: Antikörperfabriken

Rituximab
Mechanisms of Action



ADCC = antibody-dependent cell mediated cytotoxicity.
CDC = complement-dependent cytotoxicity.

Golay et al. *Blood*. 2000;95:3900; Reff et al. *Blood*. 1994;83:435; Byrd et al. *Blood*. 2002;99:1038.

Rituximab Therapie bei TTP

- Plasmapherese + Rituximab = Standard und sofort (2011), Anzahl der PP vermindert
- Rituximab Schema: 1 x / Woche
- Englisches Rituximab Schema: 3 x / Woche
  - Relapse Risiko von 48% auf 10% vermindert
  - Beobachtungszeit 40 Monate

Scully et.al., ASH 2010, 2011

Plasmapherese bei TTP

- sofortiger Beginn
- Dauer: bis 2 Tage nach Normalisierung von LDH und Thr.zahl
- (früheres Absetzen -Rezidivgefahr)
- kein ASS
- kein Heparin

Ziele der Plasmapherese bei TTP

- Entfernung des Inhibitors
- Entfernung der Ultra Large Multimere
- Zufuhr der Protease
- Entfernung versch. Zytokine

  (evtl. verantwortlich für den Endothel-Zellschaden)

Plasmapherese refraktäre TTP

- Prädiktor: LDH vor 3. PP / LDH vor 1. PP = LDH ratio < 0,6 (?)
- 40 ml Plasma /kg/KG (Überprüfung)
- 2x täglich PP
- Wechsel auf SD - Plasma
- Immunadsorption

Kontraindiziert bei TTP

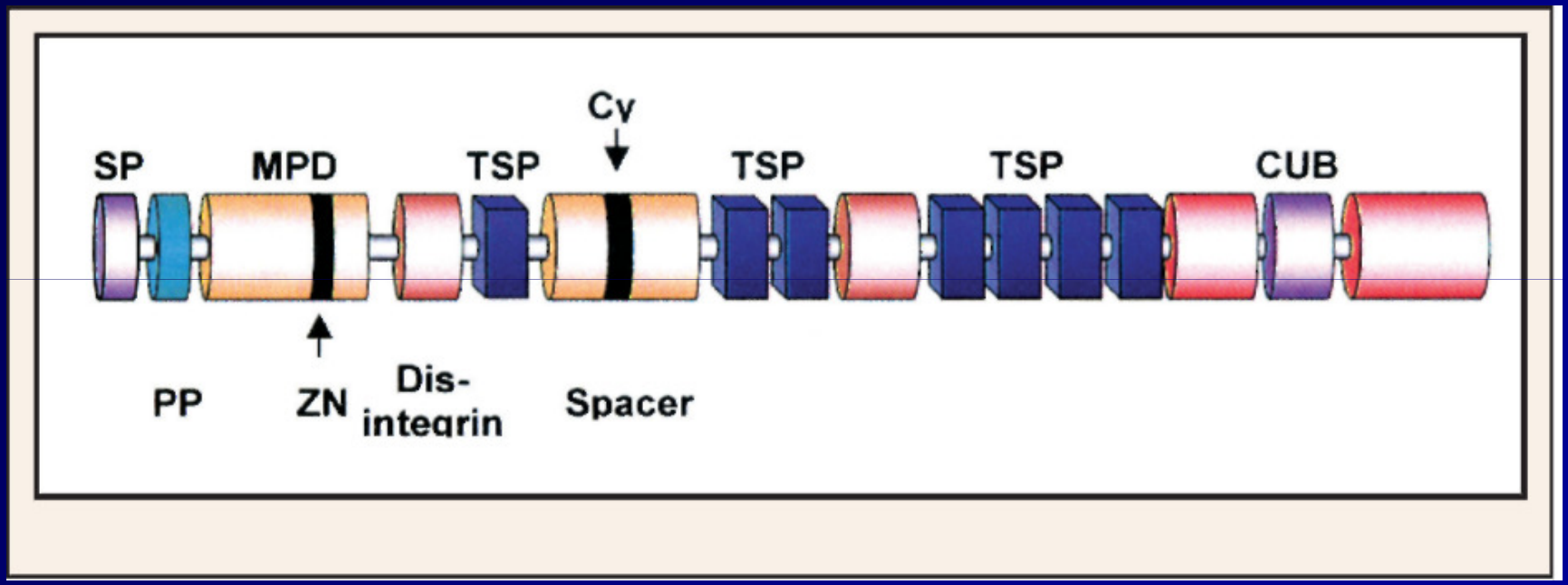
Thrombozyten-konzentrate

Neue Therapie für TTP-Patienten

- Rekombinante ADAMTS13 (Fa Baxter)
- CHO-Zell-Linie
- 2 Virus – Reduktionsschritte
- Chargenstabilität
- Lyophilisiertes Produkt

Mayer et al 2011

Genstruktur von ADAMTS 13



Neue Therapie für TTP-Patienten

Rekombinante ADAMTS13:
Geeignet für klinische Studien

- Für angeborene TTP (statt FFP)
- Für Patienten ohne Antikörper
- Für Patienten mit Antikörper als Immuntoleranztherapie

Mayer et al 2011

Neue Therapie für TTP-Patienten

Rekombinante, biotechnisch veränderte ADAMTS13, ohne Angriffsfläche für Antikörper in Entwicklung:

Zur Therapie für TTP mit Antikörper

Differentialdiagnose TTP

- TTP like disorder
- HUS
- Evans-Syndrom
- ITP u.a. Thrombozytopenien
- Lymphome, Tumoren etc.
- SLE und andere Kollagenosen
- Sepsis, DIC
- neurol. Krankheiten und Thrombopenie

Differentialdiagnose des erhöhten LDH-Wertes

- TTP, HUS
- Hämolytische Anämie
- Essentielle Thrombozythämie, Polyzythämie
- Maligne Tumoren
- Myelom
- NHL
- Infektionen (EBV)
- Medikamente (Methyldopa u.a.)

Differentialdiagnose der Thrombozytopenie

- TTP, HUS, HELLP-Syndrom, TTP like disorder
- Immunthrombozytopenie (ITP)
- Von Willebrand Syndrom Typ 2B
- Antiphospholipidsyndrom
- Schwangerschaftsassoziiert
- Alkoholabusus
- Splenomegalie

International Consensus Blood 2010

Differentialdiagnose der Thrombozytopenie

- Evans-Syndrom (ITP + AIHA)
- SLE, NHL, MDS (>60 Jahre)
- CLL, AML, CML, ALL, Chemotherapie
- HIV, Hepatitis A, B, C, CMV, EBV, Toxopl., ParvoV. Heliobacter (Tsumato et. al. 2009)
- Hyperthyreose (Gill et. al. 2011)
- Hämodilution
- Hämangiome
- Impfung

International Consensus Blood 2010

TTP – eine Krankheit mit vielen Gesichtern

Ich sag'
Dankeschön

•Spektrum der Chemotherapie der TTP

- Rituximab 375 mg/m^2

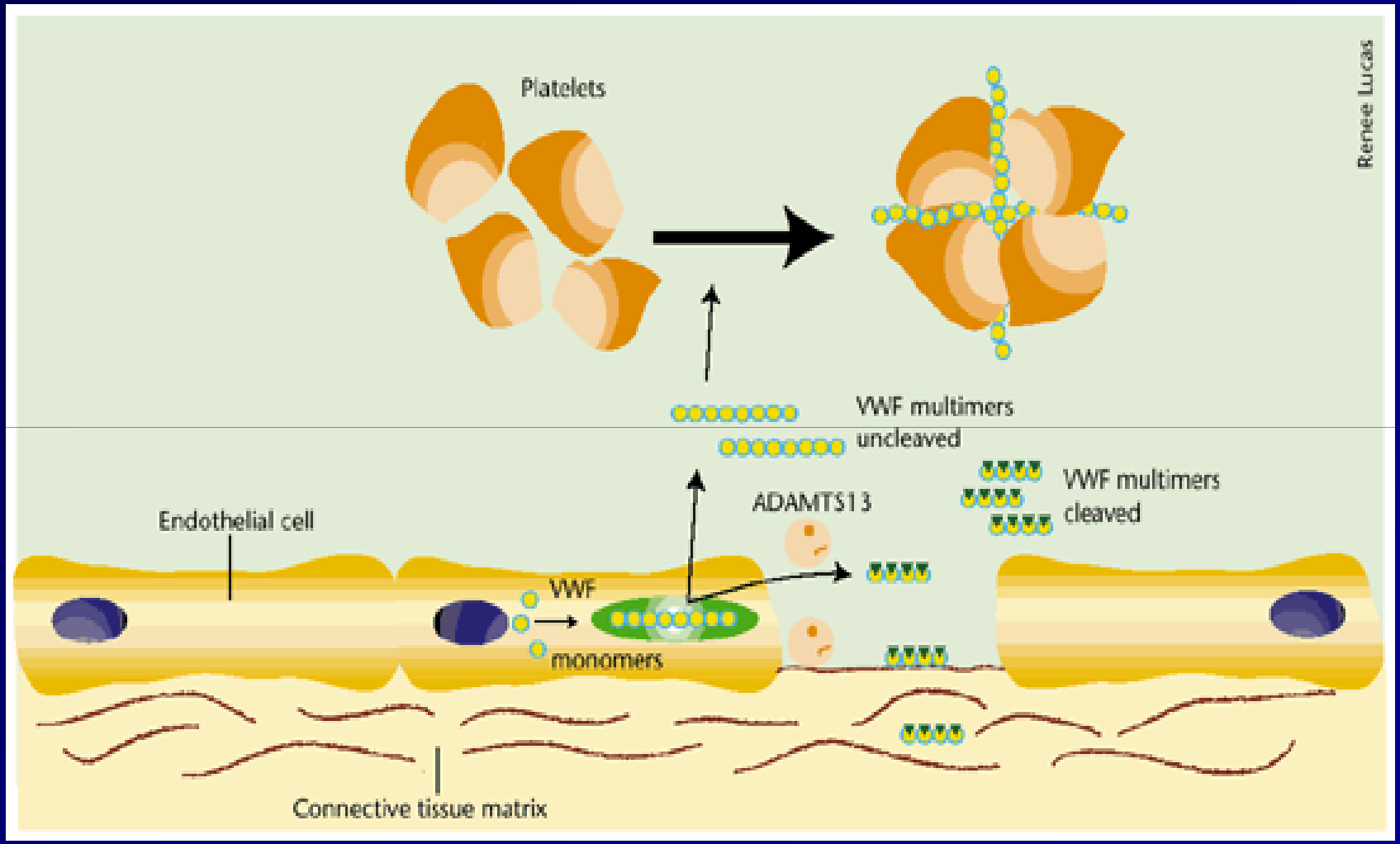
- Vincristin 0,5 - 1 mg/ Tag über 3 Tage
- (2 mg am 1.Tag, 1 mg am 4. & 7. Tag, nach einer Woche Pause Wiederholung)
- (Ferrara et al. 2002)
- Cyclophosphamid 2 mg/kg/tägl.

Player der sek. Thrombozytopenie

Spektrum der neurol. Sympt. bei TTP

- starke Kopfschmerzen
- Wortfindungsstörungen
- Koma
- Anfälle
- Sensible und motorische Störungen etc.
- Visusverlust, Sehstörungen

Pathophysiologie der TTP



(Brass, Nature Medicine 2001)

Formen der TTP

- nicht rezidivierend
- chronisch rezidivierend
- familiär (hereditär)

TTP

- Altersgipfel: 30 – 50 Jahre
- 2 / 1 – Frauen / Männer
- alle Rassen
- 508 Patienten

(Bell et al. 99)

Trigger der TTP

- bakt. und virale Infektionen (gastrointestinal, grippal, HIV)
- Medikamente
- Schwangerschaft
- Knochenmarktransplantation (TMA)
- Chemotherapie
- Tumoren

Medikamentös assoziierte TTP

- horm. Contracep.
  („Pille“, Implanon®)
- Ticlopidin
- Clopidogrel
- Sulfonamide
- „Crack“ Kokain
- Penicillin
- Rifampicin
- Penicillamin

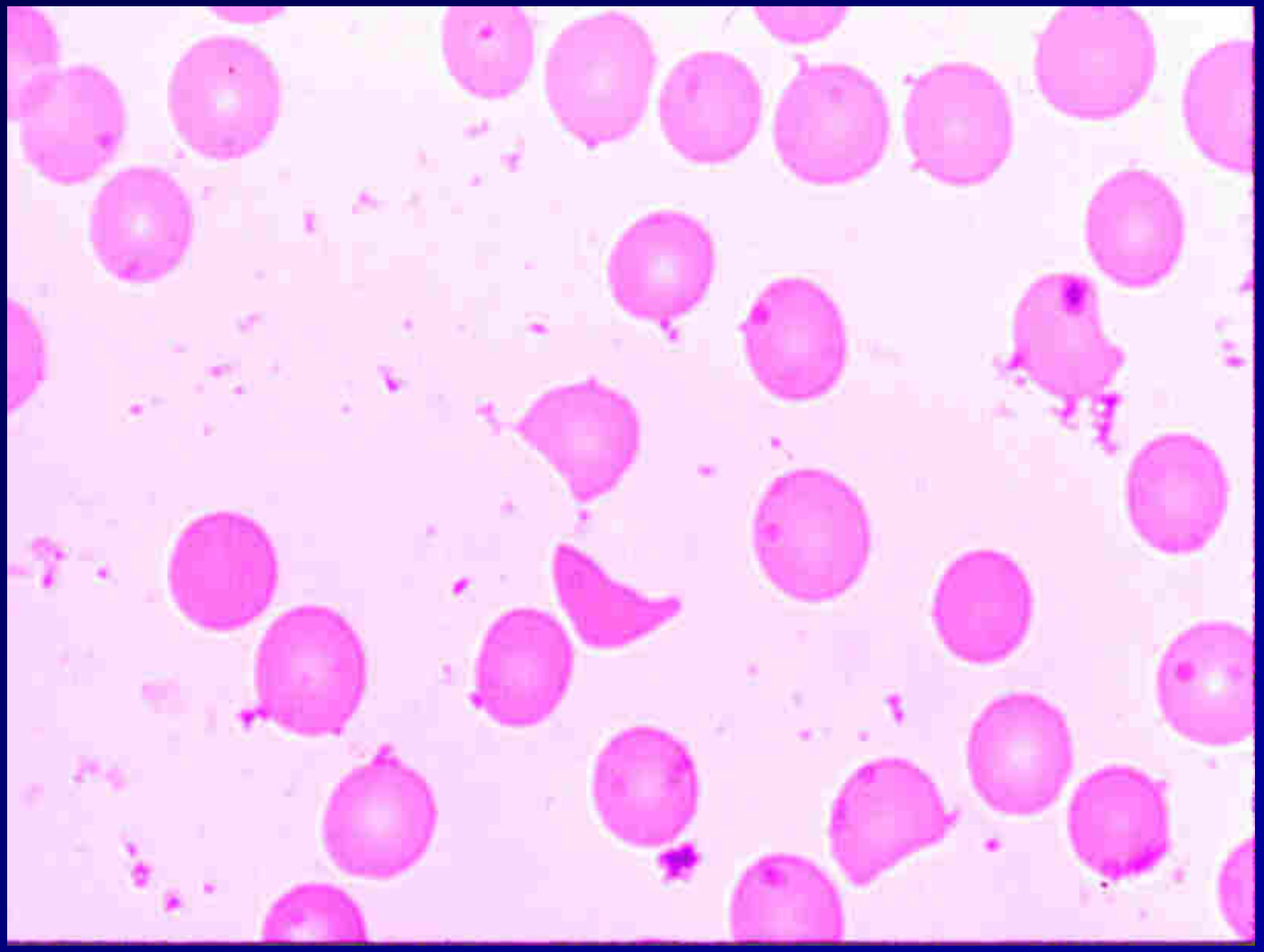
Hinweis auf TTP

- Thrombozytopenie
- LDH ↑
- Fragmentozyten

Beweis der TTP

- Proteaseaktivität ↓
- UL Multimere nachweisbar

Fragmentozyten



Spezialdiagnostik der TTP

- vWF Ag stark erhöht
- UL-vWF-Multimere nachweisbar

  (Unusually Large od. Ultra Large)
- Proteaseaktivität vermindert

Mikrothromben bei der TTP

- **Plättchenthromben**

  (wenig oder kein Fibrin)
- **keine entzündlichen**

  Reaktionen des Endothels
- **Hyaline Thromben**

Therapieansätze bei TTP

- sofortige Plasmapherese gegen FFP
- FFP bei hereditärer TTP (30 ml/kg/Tag)
- Corticosteroide 2 mg/kg KG
- Vincristin 1- 1 - 1 mg 3-tägig (bei schweren neurolog. Störungen und Therapieresistenz)
- Rituximab (375 mg/m^2)
- Cave: Thrombozytenkonzentrate

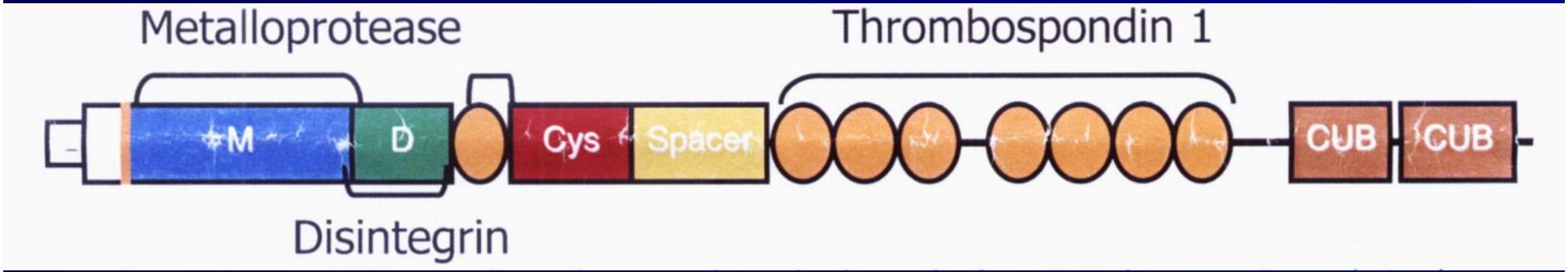
Plasmapherese bei TTP

- sofortiger Beginn
- Dauer: bis 3 Tage nach

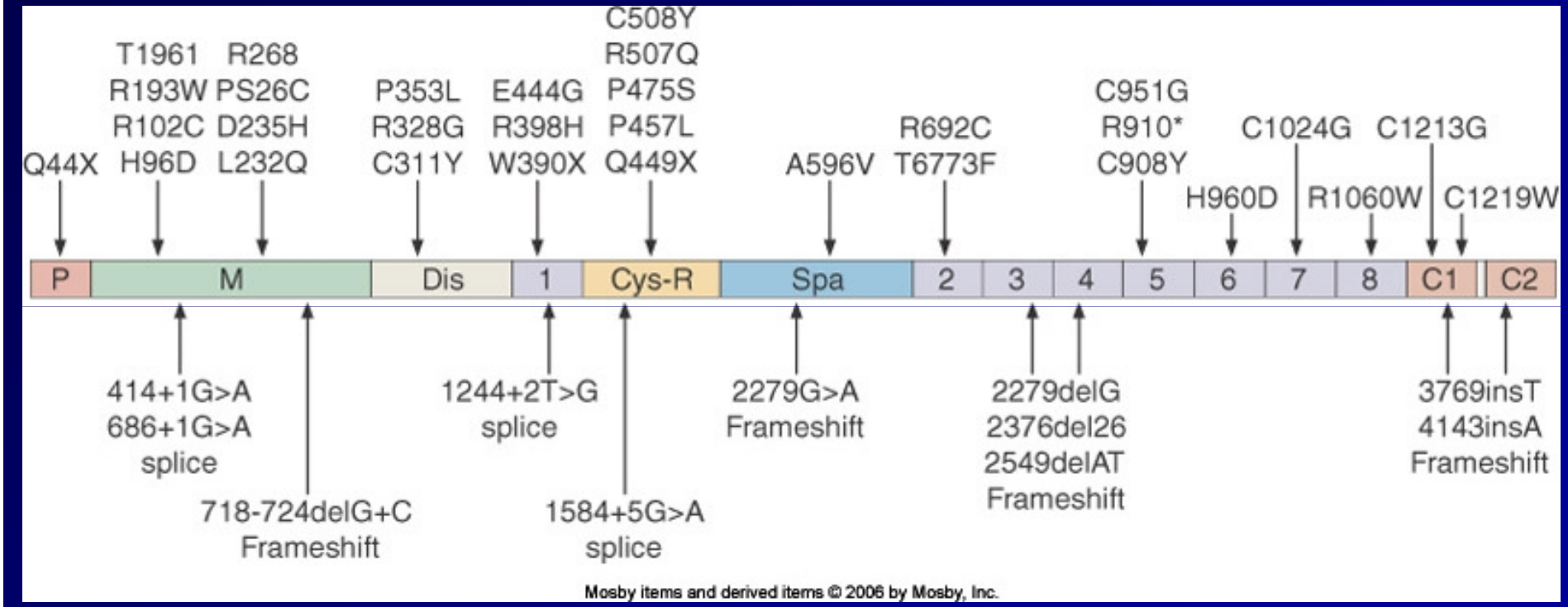
  Normalisierung von LDH u. Thr.-Zahl
- kein ASS
- kein Heparin

Moake 2002

ADAMTS – 13 - Gen



•ADAMTS-13 Gen



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

Familiäre TTP (< 10%)

- (Upshaw-Schulman-Syndrom)
- 1960 1978
- autosomal rezessiv
- Chromosom 9q34
- >80 Mutationen auf den 29 Exons des Gens
- missense, nonsense, large-, small-deletions,
- insertion Mutationen
- Mutation in VWF (?)
- Manifest. im Kindesalter, aber auch oft erst im Erwachsenenalter nach Infekten, Medikamenten, SS etc.

Differentialdiagnose TTP

- HUS
- Evans-Syndrom
- ITP u.a. Thrombozytopenien
- Lymphome, Tumoren etc.
- SLE
- Sepsis
- neurol. Krankheiten und Thrombopenie

Spektrum der Therapie der TTP

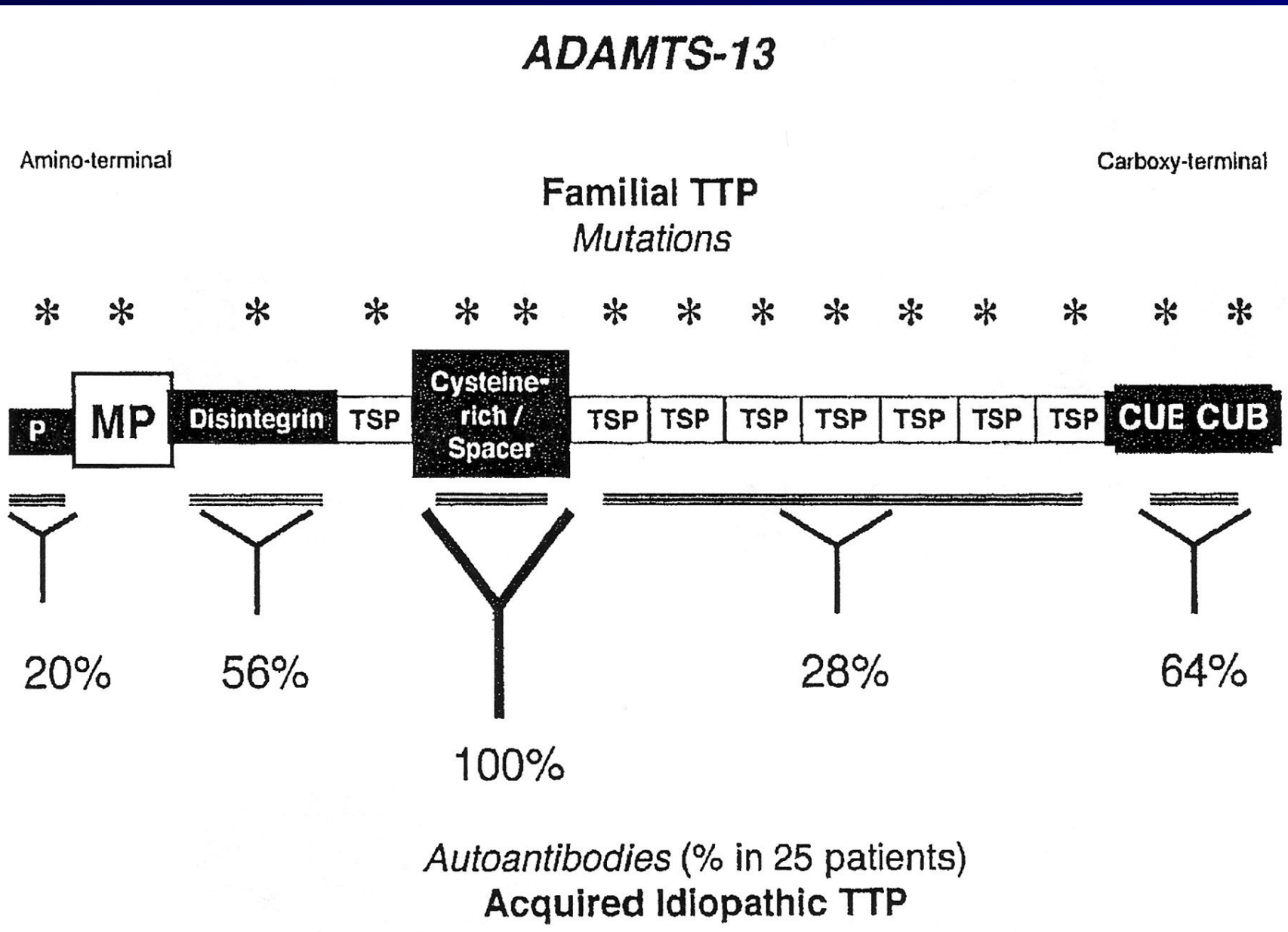
- **FFP (Fresh frozen plasma) (30 ml/kg KG)**
- **Plasmapherese (3-4 l) (Rock et al. 1991)**
- **Immunadsorption (Kasper et al. 2007)**
- **Corticosteroide (1 - 2 mg/kg KG)**
  (nur supportiv)
- **Splenektomie**
- **ARC 1779 – anti VWF aptamer (Cosmi 2009)**

Spektrum der Chemotherapie der TTP

- **Rituximab 375 mg/m^2**
- **Vincristin 0,5 - 1 mg/ Tag über 3 Tage**

  (2 mg am 1.Tag, 1 mg am 4. & 7. Tag, nach einer Woche Pause Wiederholung)

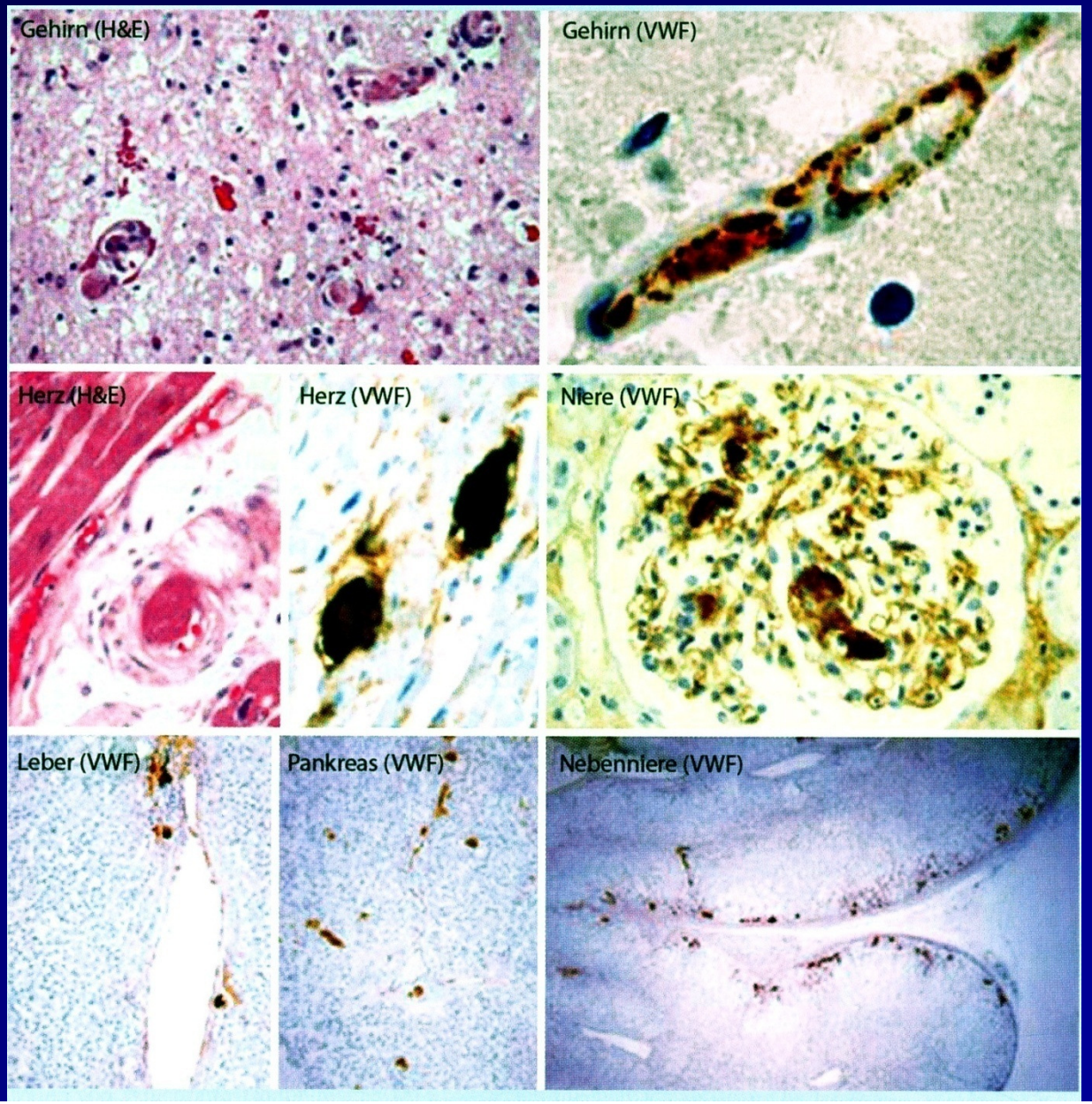
  (Ferrara et al. 2002)
- **Cyclosporin 2 mg/kg/2x tägl. über 6 Monate**
- **Cyclophosphamid 2 mg/kg/tägl.**



Moake 2007

Moake, 20

•Mikrothromben bei der TTP



•Hellma