



# Komorbidity bei TTP (Begleiterkrankungen)

I. Scharrer

III. Medizinische Klinik, Mainz

**TTP ist eine  
Autoimmunerkrankung**

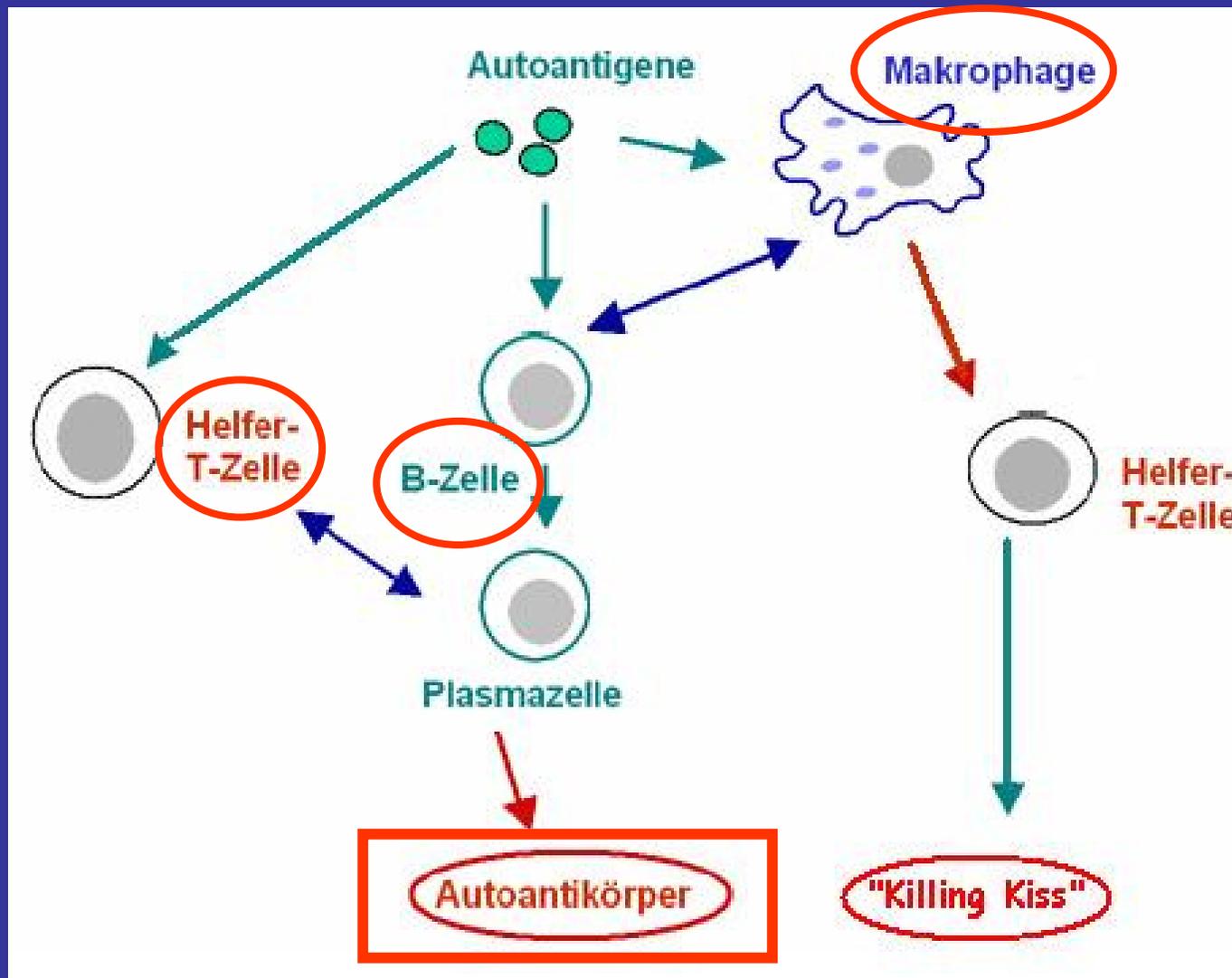
# Immunsystem

- komplexer Regulationsmechanismus
- Unterscheidung zwischen körperfremd u. körpereigen
- zentrale Rolle – HLA-Gene und andere Gene

# Konzert



# „Konzert“ des Immunsystems



# Aufgabe des Immunsystems

- Erkennung und Abwehr von Fremdstoffen, Mikroorganismen, Viren etc.
- wichtige Aufgabe dabei: T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen
- Selbsterkennungsproteine = MHC-Proteine (Major Histocompatibility Complex)  
~ Membranproteine ~ HLA Moleküle

# Autoimmunerkrankung

Störung der Homöostase zwischen

- Elimination selbstreaktiver T-Lymphozyten im Thymus  
(zentrale Toleranz)
- und
- Suppression unerwünschter Reaktionen in der Peripherie (periphere Toleranz)

# Genetische Praedisposition von Autoimmunerkrankungen

- individuelles Muster der HLA-Gene Klasse 1 und Klasse 2
- nicht HLA-Gene
- Genetisches Muster = Risikofaktor

# Beispiele der HLA-Assoziation von Autoimmunerkrankungen

(Kabelitz et al., 2009)

Erkrankung	HLA	Relatives Risiko
Multiple Sklerose	DR 15	5.1
Typ 1 Diabetes	DR 3, DR 4	3.3 bzw. 6.4
Rheum. Arthritis	DR 4	4.2
SLE	DR 3	5.8
M. Bechterew	B 27	87.4

# Entstehung von Autoimmunerkrankungen

- genetische Disposition (MHC-Molekülvarianten), HLA Gene
- ungünstige Umweltfaktoren (Infektionen, Stress, Medikamente, Schwangerschaft, etc.)

• „bad genes and bad luck“



• häufig gemeinsames Auftreten mehrerer Autoimmunerkrankungen !!!

# Wie beginnen Autoimmunerkrankungen?

- überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körper eigenes Gewebe
- körpereigenes Gewebe wird als „*Fremdkörper*“ erkannt



# Auto-Antikörper

- Differenzierung der B-Lymphozyten in Plasmazellen
- Produktion von Auto-AK (Autosensibilisierung)
- Bindung an die Antigene
- Komplexe werden von Fresszellen (Makrophagen) und CD8-Zellen beseitigt
- Organschäden

# Autoimmunerkrankungen

- > 60 bekannt
- zunehmende Häufigkeit
- Frauen 2 : Männer 1
- Ursachen nicht genau bekannt
- keine kausale Therapie bisher möglich

# Systemischer Lupus erythematodes (SLE)



**Einteilung der  
Autoimmunerkrankungen nach  
Alphabet**

# Beispiele für Autoimmunerkrankungen

<b>Erkrankung</b>	<b>Betroffenes Gewebe</b>
Autoimmunhepatitis	Leber
Bullöses Pemphigoid	Haut zusätzlich oft Mundschleimhaut
Chronische Gastritis	Magen
Colitis ulcerosa	Dickdarm oder Mastdarm
Dermatomyositis	Muskeln und Haut
Diabetes mellitus Typ 1	Betazellen der Bauchspeicheldrüse
Glomerulonephritis	Nieren

# Beispiele für Autoimmunerkrankungen

<b>Erkrankung</b>	<b>Betroffenes Gewebe</b>
Hashimoto-Thyreoiditis	Schilddrüse !
ITP (idiopathische Thrombozytopenie)	Blut
Lichen sclerosus	Haut
Morbus Basedow	TSH-Rezeptoren der Schilddrüse
Morbus Bechterew	Wirbelsäule, Iris
Morbus Crohn	Gesamter Verdauungstrakt, v. a. aber Dün- und Dickdarm
Multiple Sklerose	Myelinscheiden im zentralen Nervensystem
Myasthenia gravis	Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte
Pemphigus	Haut
Pankreatitis	Bauchspeicheldrüse

# Beispiele für Autoimmunerkrankungen

**Erkrankung**

**Betroffenes Gewebe**

Polymyositis

Muskeln

Psoriasis  
(Schuppenflechte)

Haut

Rheumatoide Arthritis

Bindegewebe der Gelenke, Sehnen

Sarkoidose  
(Morbus Boeck)

Lymphknoten, Lunge, Bindegewebe

Sharp-Syndrom

Muskeln und Gelenke

Sjögren-Syndrom

Speicheldrüsen, Tränendrüsen

Sklerodermie

Bindegewebe unter der Haut

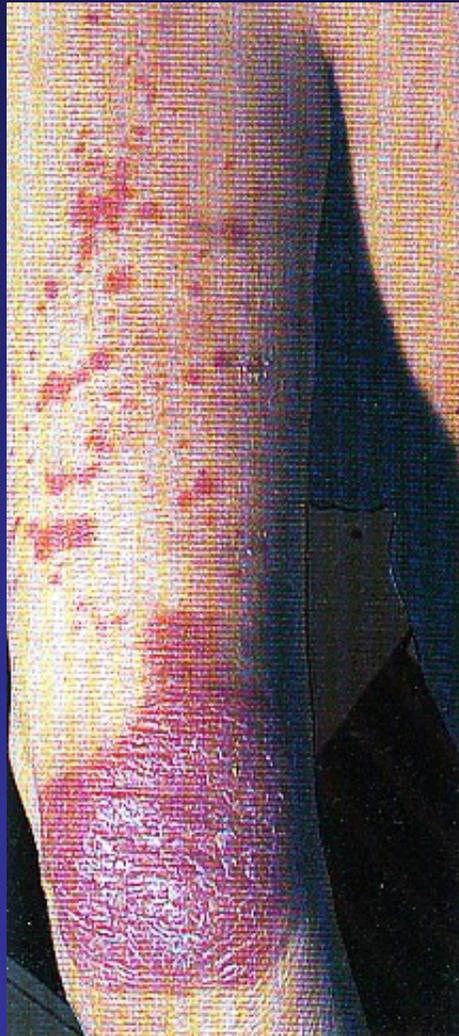
Systemischer Lupus  
erythematoses

Haut, Gelenke, Niere, ZNS

TTP (Thrombotisch  
Thrombozytopenische  
Purpura)

Blut

# Psoriasis (Schuppenflechte)



Arm,  
Ellenbogen

# Petechien



# Häufigste Fehldiagnose bei TTP

- ITP (Idiopathische Thrombozytopenie)
- 29 (79%) von 37 Patienten
- cave „schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie“
- daher Messung von ADAMTS 13 bei ITP!

# Unterschiede ITP/TTP

	<b>ITP</b>	<b>TTP</b>
Inzidenz	1/1000 - 10.000	? (Hohe Dunkelziffer!)
Diagnostik	Einfach: Thrz.- Zählung (EDTA/Zitrat)	Schwierig: da TTP „komplex“ Thrombopenie, Hämol. Anämie, Fragmentozyten, neg. Coombstest!!!
Weitere Diagnostik	-Beckenkammpunktion -Thrombozyten AK (sensitiv, aber nicht spezifisch) -(HP, Virussuche, Medikamentenanamnese)	-ADAMTS13 Aktivität vermindert -ADAMTS13 AK nachweisbar -Ultralarge Multimere -(Infektabklärung, Medikamentenanamnese)
Klinik	Nicht wegdrückbare Petechien, Schleimhautblutungen	Blutungen, Anämie, großes Spektrum <b>neurologischer</b> Symptome, evtl. Herzinfarkt,
Letalität (trotz Therapie)	< 1%	10 - 20%

# Unterschiede ITP/TTP

	ITP	TTP
Auslöser	Medikamente (Heparin, Chinin, Analgetika, Antibiotika, Chemotherapie, etc.)	Medikamente (Chinin, Chemotherapie, Ovulationshemmer, Clopidogrel, Penicillin, etc.)
Pathophysiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermehrter Abbau (Auto AK gegen Thrz)</li> <li>- Verminderte Bildung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auto AK gegen ADAMTS13</li> <li>- Auto AK gegen Endothel</li> </ul>
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Corticosteroide (1-2mg/kg/Tag) oder "Pulstherapie": 4 Tage 40mg Dexamethason</li> <li>-IVIG (0,4- 0,8- 1,0g/kg) - Inf. über 2-5 Tage</li> <li>-Splenektomie (vorher Pneumok.- Impfung)</li> <li>-Rituximab, Romiplostim, Eltrombopag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sofortige Plasmapherese mit FFP</li> <li>- Rituximab</li> <li>- FFP (bei angeb. TTP)</li> <li>- Corticosteroide ?</li> <li>- TK- kontraindiziert !!!</li> </ul>

# Systemischer Lupus erythematodes (SLE)



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

## Schmetterlingserythem

**Einteilung der**  
**Autoimmunerkrankungen nach**  
**Organen**

# Systemische Autoimmunkrankheiten (1)

- SLE

- Erythem, Vaskulitis, Arthritis, Nephritis, Antiphospholipid-Syndrom
- *Nachweis: ANA positiv, ds-DNA-AK positiv*



- Rheumatoide Arthritis

- Pannus und subkutane Knötchen in den Gelenken
- *Nachweis: Rheumafaktor positiv*

**Lupus erythematosodes**  
**visceralis**



## Systemische Autoimmunkrankheiten (2)

- Sjögren-Syndrom

- w:m = 9:1
- Trockenheit Mund, Augen, Nase, Vagina etc.
- *Nachweis: SS-B, SS-A, Rheuma-Faktor ~ 30%*



- Sharp-Syndrom

- gemischte Kollagenose
- *Nachweis: ANA (Antinukleäre Antikörper)*



# Endokrine Autoimmunkrankheiten (3)

- Hashimoto-Thyreoiditis
  - w:m = 9:1
  - häufigste Ursache einer Hypothyreose
  - *Nachweis: anti-TPO-AK positiv, Tg AK positiv*
- Basedow-Hyperthyreose
- Diabetes mellitus – Typ 1



# Gastrointestinale Autoimmunkrankheiten

(4)

- Perniziöse Anämie  
(Schädigung der Belegzellen des Magens)
- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Autoimmunpankreatitis



# Pankreatitis und TTP

- sowohl Ursache als auch Folge !

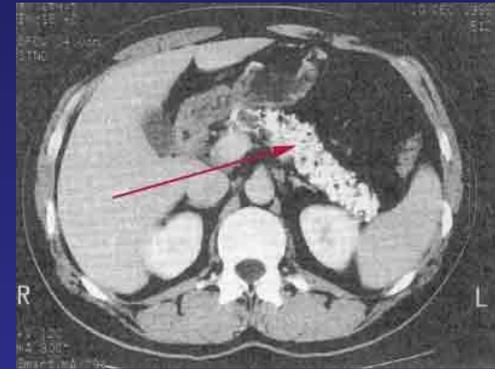
- > 60 Kasuistiken beschrieben

→ bei Bauchschmerzen bei TTP  
an Pankreatitis denken!

(*Amylase* ↑, *Lipase* ↑, *CRP* ↑)

→ bei Pankreatitis u. Thrombozytopenie an TTP  
denken

→ ADAMTS 13 – 49% bis < 6%!



# Pankreatitis und TTP

- Ursachen: Alkohol, Gallensteine
- bei Verdacht Untersuchung von:  
*Amylase u. Lipase , Ultraschall des Bauches*
- typisch: gürtelförmiger Oberbauchschmerz
- häufiger bei Männern
- medianes Alter ~ 37 Jahre
- Genanalyse: häufig heterozygote Mutationen

# Bisher bekannte Begleiterkrankungen bei TTP (Beispiele)

- Thyreoiditis (Hashimoto)
- SLE (Lupus erythematoses)
- Sjögren-Syndrom
- Sharp-Syndrom
- ITP (Idiopathische Thrombozytopenie)
- Pankreatitis
- Polymyositis
- Polyangitis ( ANCA positive Vaskulitis)
- Rheumatische Erkrankungen (RF u. Ak. bestimmen)

und viele andere...

**Jeder TTP Patient sollte im  
Blut auf Begleiterkrankungen  
untersucht werden**

(Ursache oder Folge)

## Bisher bekannte Trigger für Schubauslösung (Beispiele)

- Medikamente
- Schwangerschaft
- Gastrointestinale Infektionen (Durchfälle, Pankreatitis)
- Grippale Infektionen
- Postoperativ (Gefäßläsion?, Anaesthesie?, Herz Op.)
- Hormone
- Impfungen

und viele andere...

## Infektionen und Erreger, die bisher mit TTP (Schub) assoziiert wurden I

- Katheter-Infektionen
- Harnwegsinfekte
- Influenza (Grippe)
- E. coli
- Staphylokokken / Streptokokken
- CMV

## Infektionen und Erreger, die bisher mit TTP (Schub) assoziiert wurden II

- TBC
- Borreliose
- HIV
- Helicobacter
- Atemwegsinfekte (Adenoviren, Pneumokokken)
- Peridontitis (Zahninfektionen)

## Durch Zecken übertragbare Erkrankungen

- Borreliose (Juli – August)
- FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis)  
(Juli – September)

# Erythema migrans



# Therapie der Borreliose

- Sofort Doxycyclin

(postexpositionelle Prophylaxe)

**Totimpfstoffe(nicht  
gefährlich für die  
TTP)**

- **Tollwut**
- **FSME**
- **Influenza**
- **Hepatitis A**
- **Hepatitis B**
- **Pertussis**

## Keine Lebendimpfstoffe:

Masern

Mumps

Röteln

Polio (Sabin)

Varizellen

Gelbfieber

BCG



# Medikamente u. Drogen als Auslöser für TTP

- > 50, aber 8 am häufigsten
- **Ovulationshemmer / Hormone**
- **Mitomycin C!!!**
- **Ciclosporin**
- **Chinin** (Tonic water !, Malariamittel, Limptar<sup>®</sup>, Formula Q, Vorsicht „energy drinks“)
- **Tiklopidin**
- **Clopidogrel**
- **Interferon (alpha, alpha2b, beta)**
- **Kokain, Heroin**

## Weitere medikamentöse Auslöser einer TTP bzw. eines Schubes

- Mifepriston (Mifegyne<sup>®</sup>)  
(SS-Abbruch)
- Unofem (Levonorgestrel 1,5 mg)  
„Pille danach“
- Fluvastatin, Simvastatin
- Diclofenac
- Valacyclovir

# Vorsicht vor unbekanntem Gewürzen

- Cinchona
- Kinakina
- Quina
- Peruvian- und Jesuitenrinde
- Curcuma

# Antibiotika als mögliche Auslöser der TTP und Schübe

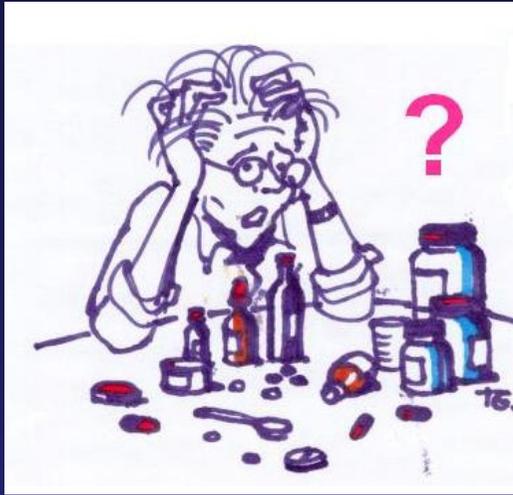
- Penicillin
- Rifampicin
- Sulfonamide
- Moxifloxacin
- Cotrimoxazol
- Ciprofloxacin
- Roxithromycin
- Ampicillin
- Clarithromycin
- Metronidazol
- Oxytetracyclin

## Antibiotika, mit denen bisher noch keine TTP assoziiert wurde

- Cefuroxim (Elobact<sup>®</sup>)
- Clindamycin (Sobelin<sup>®</sup>)
- Doxycyclin
- Erythromycin

# Chemotherapie assoziierte TTP (TMA)

- **Mitomycin C!!**
- Daunorubicin
- Bleomycin
- Cisplatin
- Gemcitabin
- Tamoxifen
- Fludarabin
- **Ciclosporin**
- Tacrolimus



## Medikamentenregel für TTP - Patienten

- **so wenig wie möglich**
- **aber wenn nötig, dann:  
sofort und Rücksprache**

**Tel.:0172/6725293**

## Bisher bekannte Manifestationen der TTP

- 65% neurologisch (buntes Spektrum)
- Sehstörungen vielfältiger Art
- Herzinfarkt (ohne Arteriosklerose!)
- Schlaganfälle (ohne Arteriosklerose!)

# Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP

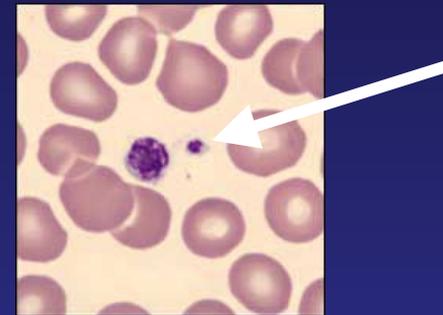


# Bisher bekannte Risikofaktoren bei der TTP

- ADAMTS 13-Mangel
- weibliches Geschlecht
- BMI (body mass index) > 30
- Rauchen
- Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen
- schwarze Hautfarbe
- Alter ~ 20-60 Jahre

**Erste Notfallmaßnahme**  
**bei Verdacht auf TTP-Schub oder bei**  
**Infektionen oder anderen Auslösern**

→ Thrombozytenzählung!



→ regelmäßige Blutbildkontrolle nach TTP  
ist essentiell wichtig!

