

Schubhäufigkeit und Schubbehandlung

-akute und chronische TTP-

Treffen der TTP-Selbsthilfegruppe in Mainz am 08.04.06

Dr.med.W.Miesbach

Universitätsklinik Frankfurt

Prof.Dr.med.I.Scharrer

Universitätsklinik Mainz

TTP

Altersgipfel: 30 – 50 Jahre

Frauen : Männer 2:1

Alle Rassen

TTP

Typisch: akutes, plötzliches Auftreten

Unterschiedliche Prodromi

Häufig uncharakteristisch

Schubweises Auftreten



Prognose der TTP (ASH 1999)

Letalität:	(bis 1997	~ 90%)
	1999	~ 20%
Rezidivhäufigkeit		~ 30%
Therapierefraktär		~ 20%

Formen der TTP

sporadisch: 60 - 90 %

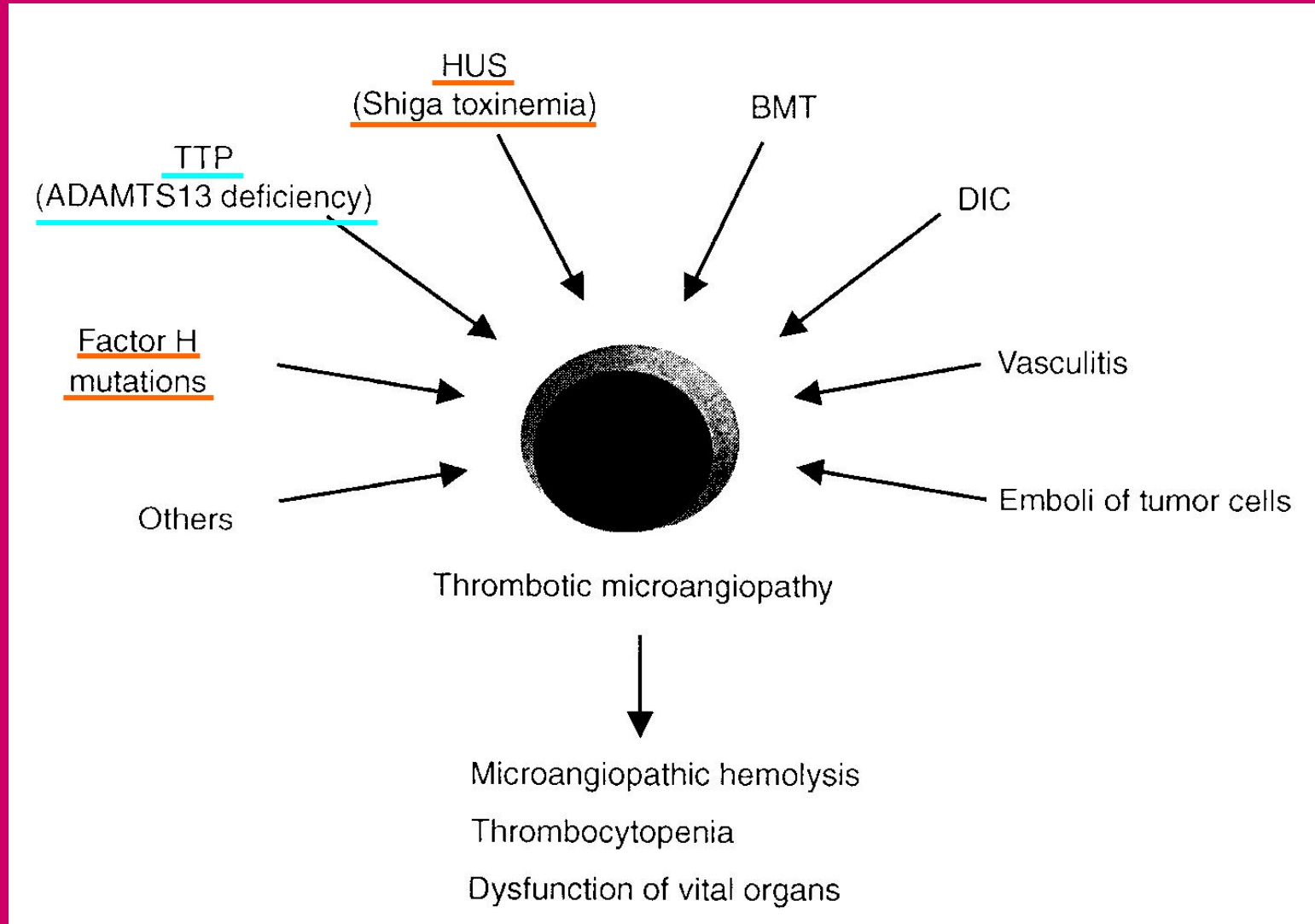
rezidivierend: 10 - 40 %



Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP



Multiple disorders causing microangiopathy



Differentialdiagnose einer TTP (Symptomatik)

	<i>HUS</i>	<i>TTP</i>	<i>HELLP</i>
Auftreten	Kind und Erwachsene	Erwachsene	3. Trimenon
<i>Häm. Anämie</i>	++	++	++
<i>Neurolog. Sympt.</i>	0	+++	0
<i>Nieren-Symptome</i>	+++	+	0
<i>Fieber</i>	(+)	(+)	0
<i>Abdom. Symptome</i>	(+)	(+)	+++
<i>Blutungen</i>	++	++	++
Therapie	Plasmapherese	Plasmapherese	

Differentialdiagnose einer TTP (Labor)

	HUS	TTP	HELLP
<i>LDH</i>	↑	↑	↑
<i>Fragmentozyten</i>	++	+++	+
<i>Thrombozyten</i>	↓	↓	↓
<i>UL-vWF Multimere</i>	<i>N, (↓, ↑)</i>	↑↑↑	<i>n</i>
<i>Protease</i>	<i>N</i>	↓	?
<i>Proteaseninhibitoren</i>	∅	+	?

Prävalenz von TTP, HUS und HELLP

kann wegen der Dunkelziffer
und der häufig sehr schwierigen
Diagnose nicht angegeben
werden

Prävalenz von TTP

„Lifetime risk“ für TTP

5-20 pro 100.000 Einwohner

Labordiagnostik

Thrombozytopenie

Erhöhung der LDH

Nachweis von Fragmentozyten

Verminderung der Protease

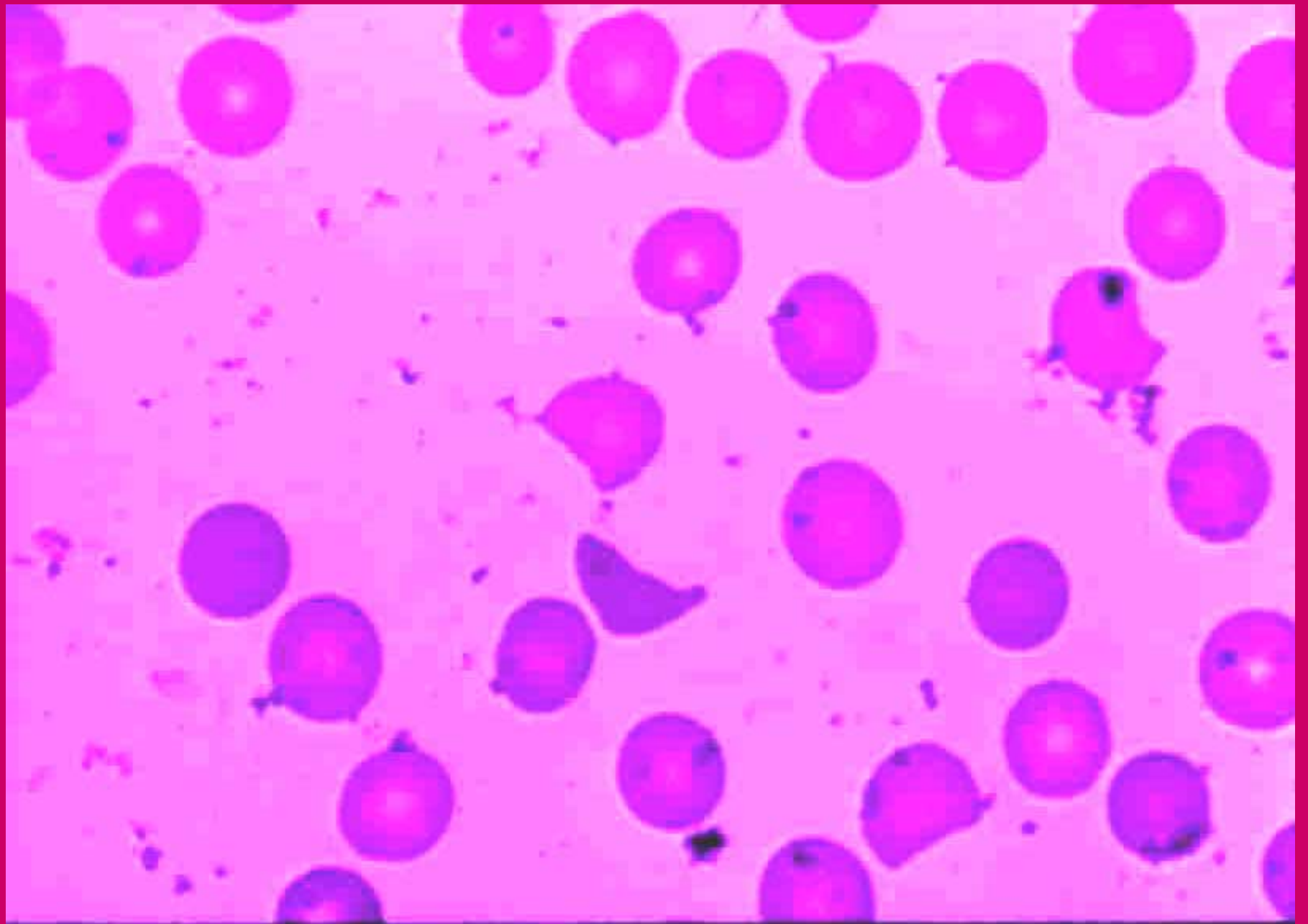
häufig Nachweis eines Inhibitors
gegen Protease

Nachweis von ultra large vWF-
Multimeren

Erhöhung des Spiegels des vWF-
Antigens







TTP

(Thrombotisch Trombozytopenische Purpura)

Moschkowitz Syndrom

Trias:

Blutungen

hämolytische Anämie

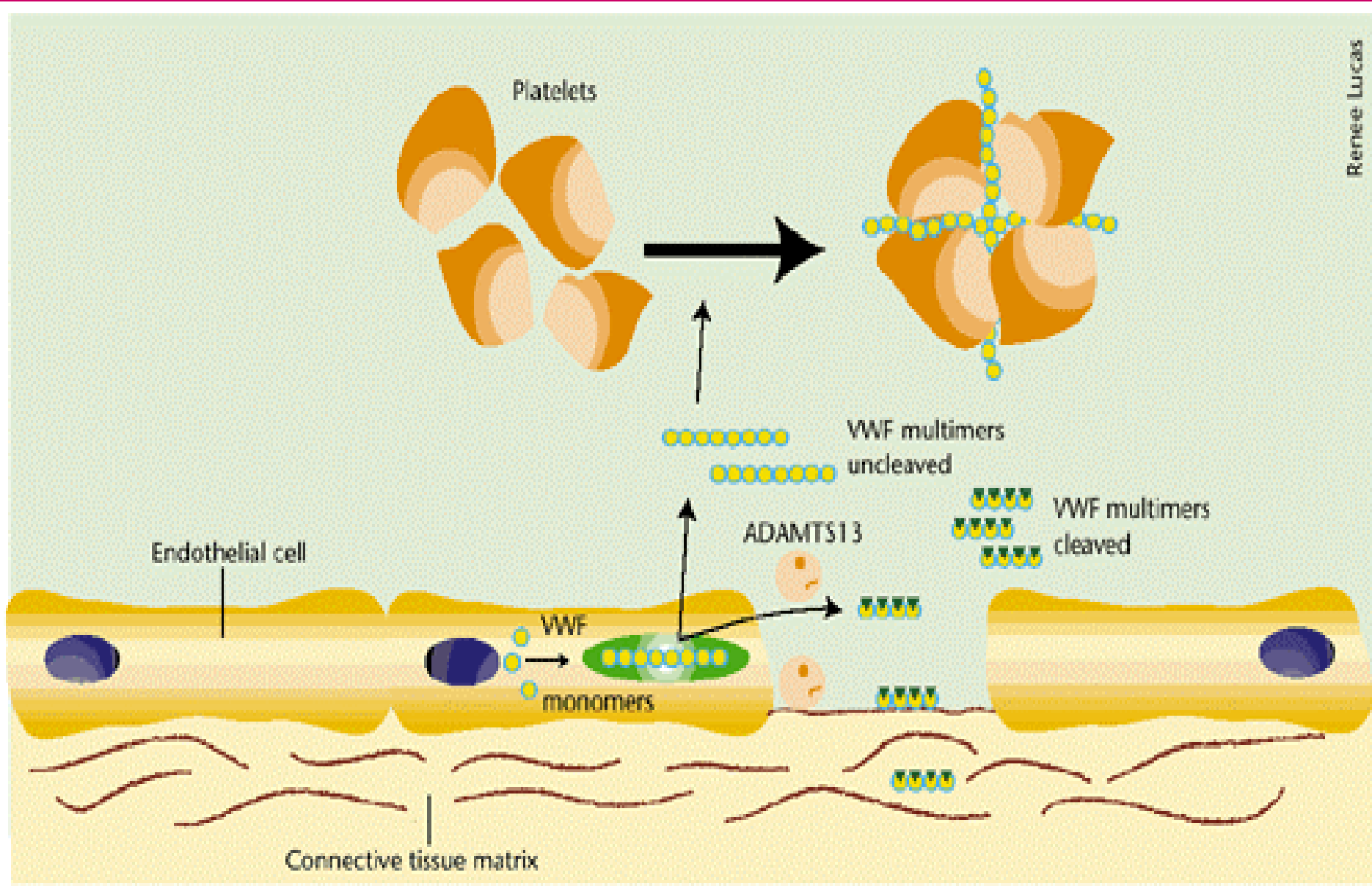
neurologische Störungen

Pathophysiologie der TTP

Durch eine Verminderung der von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltenden Protease (häufig durch einen Inhibitor bedingt), werden die ultra large vWF-Multimere nicht abgebaut.

Pathophysiologie der TTP

Diese sehr großen vWF-Multimere aggregieren die Thrombozyten und führen damit zur Thrombopenie. Dabei lösen sie die typische mikroangiopathische hämolytische Anämie und die neurologischen Mikrothrombosierungen



Formen der TTP

- nicht rezidivierend: 60 – 90 %
(meist Inhibitor-bedingt)
- chronisch rezidivierend: 10 – 40 %
- familiär (autosomal rezessiv)

Offene Fragen ?

Auslösefaktoren ?

Beste Behandlung ?

Trigger der TTP

- **STRESS**
- **Medikamente**
- **Schwangerschaft**
- **Übergewicht (105 Pat., Nicol et al 2003)**
- **Knochenmarktransplantation (atyp.)**
- **bakt.und virale Infektionen**
- **Tumoren und Chemotherapie**
- **Autoimmunerkrankungen**

Medikamentös assoziierte TTP

- Ticlopidin/Clopidogrel
- Cyclosporin
- Sulfonamide
- „Crack“ Kokain
- Penicillin
- Rifampicin
- Penicillamin
- orale Kontrazep.

Chemotherapie assoziierte TTP

- Mitomycin C
- Daunorubicin
- Bleomycin
- Cisplatin
- Tamoxifen

Clopidogrel ass. TTP

- Inzidenz $4/10^6$
 - 8 % aller medikamenten ind.TTP
 - Innerhalb von 2 Wochen
 - > 20 PP notwendig
 - Hohe Rezidivneigung
 - Schnelle PP: Therapie der Wahl

Zakarija et al., 2004

Wirkungsmechanismus

ASS und NSA unterbrechen die Prostaglandin- und Thromboxan-A₂-Synthese in den Plättchen und blockieren damit die Bildung des stärksten Sekundäragnosten der Thrombozyten

Clopidogrel

blockiert die ADP-Wirkung
in den Thrombozyten und hemmt die
ADP-induzierte Aggregation

Clopidogrel-haltige Präparate

Iscover[®]

Plavix[®]

Tiklyd[®] (Ticlopidin)

Schwangerschaft und TTP

6 Schwangerschaften bei 5 Patientinnen

Schub bei 4/6 Schwangerschaften

Kein Schub und normale Werte bei 2/6

Schwangerschaften

Ducloy-Bouthors, et al 2003

Schwangerschaft und TTP

Schübe unter der Geburt (2),
Amniocentese (1), 6.SSW (1) – Abbruch
Kinder gesund, keine Todesfälle
Schwanger möglichst mit normaler
Protease, Entbindung in PP-Bereitschaft

Therapie

Sofortige Plasmapherese gegen

FFP

3-4 l

Wettlauf mit der Zeit

Therapieansätze bei TTP

- sofortige Plasmapherese gegen FFP
- Immunadsorption bei PP – Resistenz*
- FFP bei hereditärer TTP
- Kortikosteroide 2 mg/kg KG

Plasma-Austausch mit FFP (3 l/Tag) bis zur Normalisierung der Thrombozytenanzahl und des LDH Spiegel für mindestens 3 Tage

Therapie der TTP

Zusätzliche Gabe von

100 mg Decortin 2x tgl.

→ Signifikante Reduktion
der Letalität

Therapieansätze bei TTP

- Vincristin 1,0 - 0,5 - 0,5 mg 3-tägig*
oder 1,0 - 1,0 - 1,0 mg 3-tägig
- Rituximab (375 mg/m²)
- Splenektomie
- Cave: Thrombozytenkonzentrate,
Heparin nur bei PP

Thrombozytengabe

- **Notfälle bei ITP**
- **Myeloprol. Erkrankungen**
- ***NIE* bei HIT II**
- ***NIE* bei TTP**

FFP enthält alle Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren

Einsatz von FFP

- “unter einem Liter geht gar nichts”
- Beutel mit 200–300 ml
Plasmavolumen

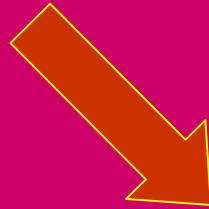
Gabe von FFP (Fresh Frozen Plasma)

Indikationen sind:

- DIC
- Massivtransfusionen
- Blutungen und/oder Thrombosen bei Leberzirrhose
- TTP, HUS (PP)
- FV Mangel, sehr schwerer FXII - Mangel

Plasma-Austausch

Substitution und
Elimination von
Antikörpern



**ADAMTS-
13**



Elimination von
Auto-Antikörpern

ADAMTS13:

vWF-spaltende Proteaseaktivität

- ⇒ Sensibilität und Spezifität
- ⇒ Rezidivhäufigkeit
- ⇒ Therapie

Erniedrigung der Protease auf 50 - 25%

- Leberzirrhose
- Schwere Niereninsuffizienz
- Sepsis

ADAMTS-13-Inhibitoren

heterogen

- ⇒ inhibieren ADAMTS-13 vollständig, ohne in vitro nachweisbar zu sein
- ⇒ sind in vitro nachweisbar, ohne ADAMTS-13 vollständig zu inhibieren

ADAMTS-13-Inhibitoren

Nicht überbewerten!

Beschwerden und Laborparameter können sich deutlich bessern,

Obwohl die Inhibitoren weiter bestehen

Anstieg des Inhibitor-titers unter PP-Therapie

bei Anstieg des Inhibitor-titers unter PP-Therapie
bei 7/14 Patienten



Patienten mit ED:

Transient

Korreliert mit schweren
neurologischen
Symptomen

Patienten mit Rezidiv:

Permanent

Korreliert nicht mit
neurologischen
Symptomen

Kasuistiken: Furlan et al, 1998 (Rezidiv, PP erfolgreich)

Zheng et al, 2002, ASH Abstract (PP erfolgreich)

Tsai et al, 2001 (Rezidiv, verstorben)

Knöbl et al, 2003 (ED, Immunadsorption erfolgreich)

Therapeutische Wirkung von FFP ohne messbare Rekonstitution von ADAMTS-13

- ⇒ FFP fügt einen bislang nicht identifizierten Faktor zu
- ⇒ FFP führt in vivo zu einem kurzzeitigen Anstieg der ADAMTS-13 Aktivität
- ⇒ in vitro ADAMTS-13 \neq in vivo ADAMTS-13

Rituximab

- Reduktion des Inhibitors (Antikörpers)
- Therapieversuche bei bisher insg. 11 therapierefraktären Patienten beschrieben (8 komplette Remissionen, 2 partielle, 1 Versager)

(Tsai 03, Zheng 03, Gutterman 02,
Ahmad 02, Chemnitz 02)

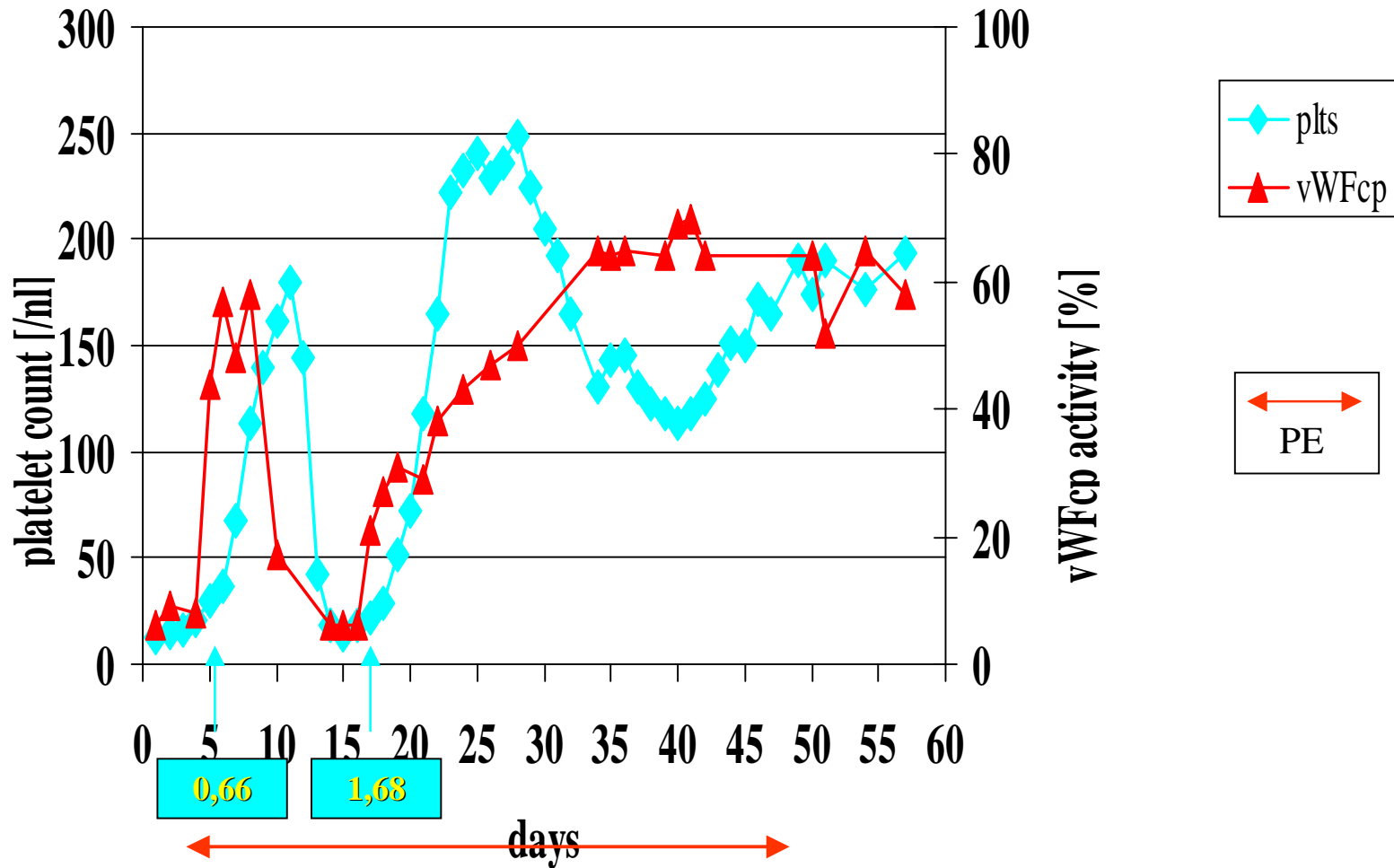
Rituximab

- Patient mit 11-jähriger Geschichte einer rezidivierenden TTP.
- Auch nach Rituximab erneutes Rezidiv
- Seitdem erhält der Patient Rituximab einmal/Monat.

Kasuistik

- aus Wohlbefinden plötzlich Kopfschmerzen, Wortfindungsstörung
- fehlgedeutet: Streß
- 2 Tage später: Koma, stat.Aufnahme. LDH >1.000, Thrz. < 5.000, Kreatinin normal
- Verlegung, sofortige PP
- Protease vor PP < 6,25%
- gen. Krampfanfall nach PP
- zusätzlich Vincristin 1 mg/die für 3 Tage
- 12 PP

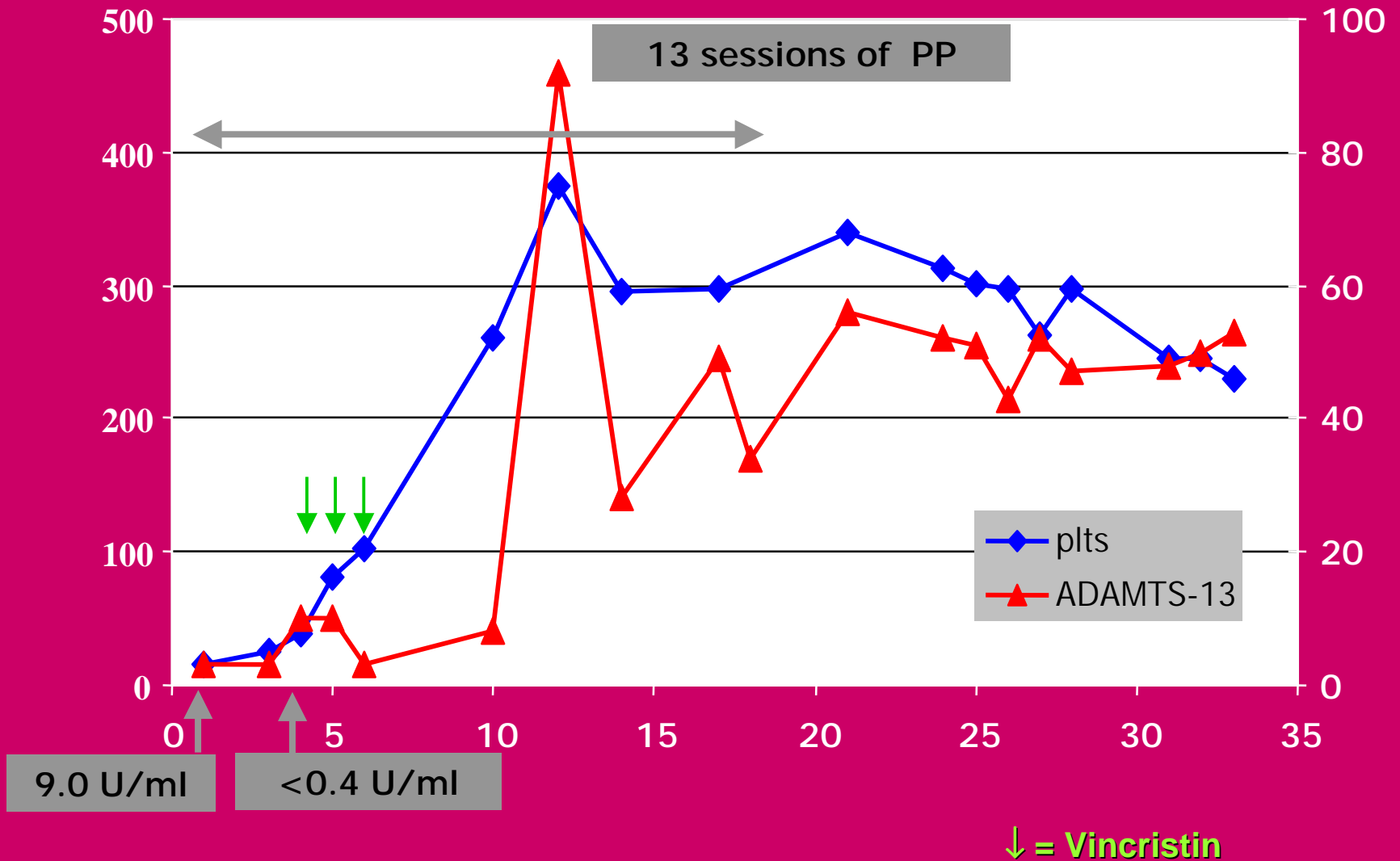
Verhalten der Protease und Thrz. bei TTP



Kasuistik

- epileptischer Anfall u. Koma
- Thrz.: 15.000, LDH: 800,
Hb: 8 g%, Fragm.: +++
- vWF-Prot.: <6,25 %,
UL- Multim.: +, Inhibitor !
- Vincristin, 13 PP's
- Remission

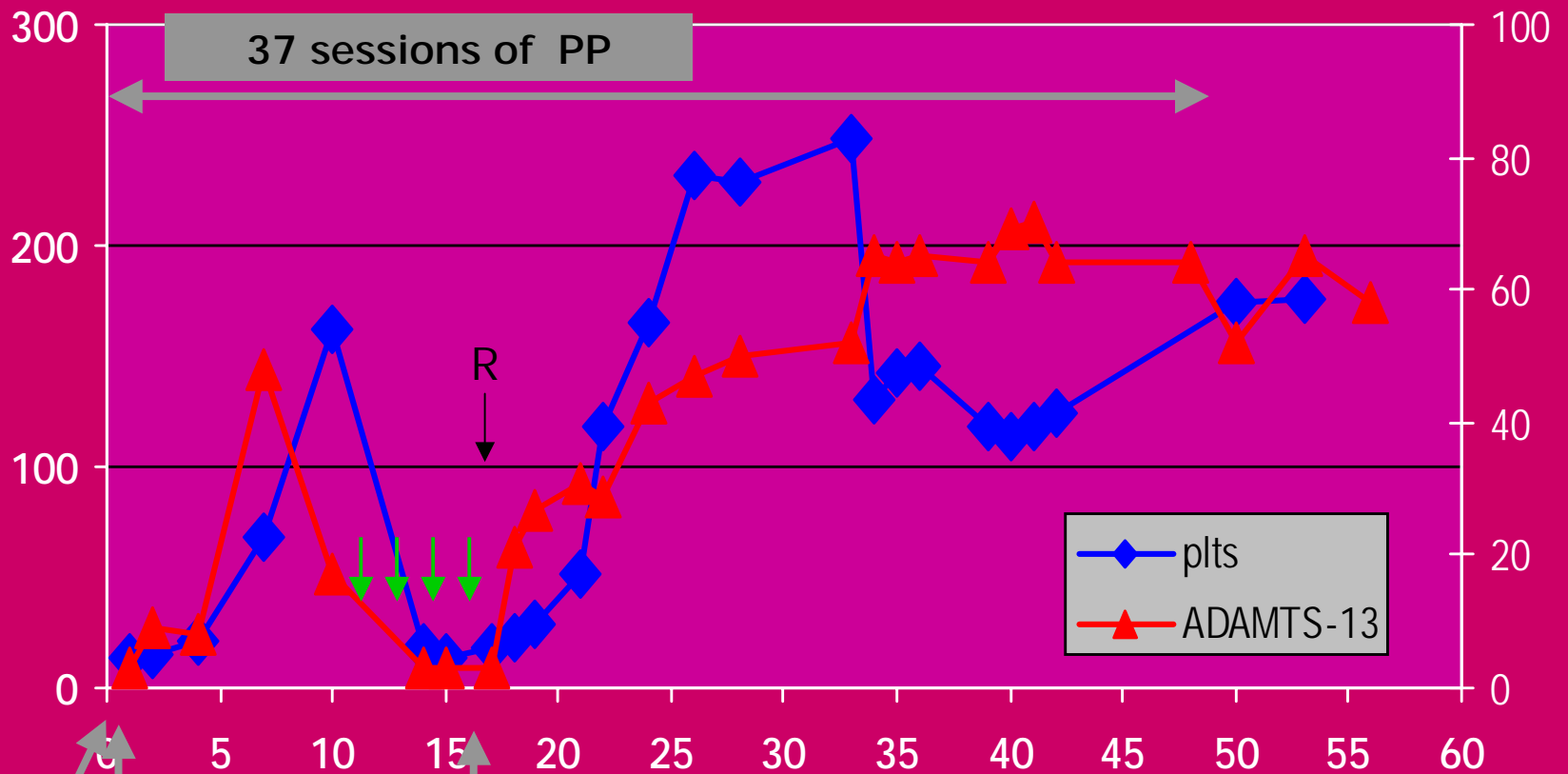
Kasuistik



Kasuistik

- schweres neurol. Bild mit Aphasie und Krampfanfällen
- Thrombozyten 10.000, LDH 1.724, Fragmentozyten +++
- vWF Protease: <6,25%, Inhibitor (!), ultra large vWF-Multimere +
- 1. Rituximab-Gabe bei Frührezidiv

Kasuistik



0.7 U/ml

<0.4 U/ml

1.1 U/ml

↓ = Vincristin

Kasuistik

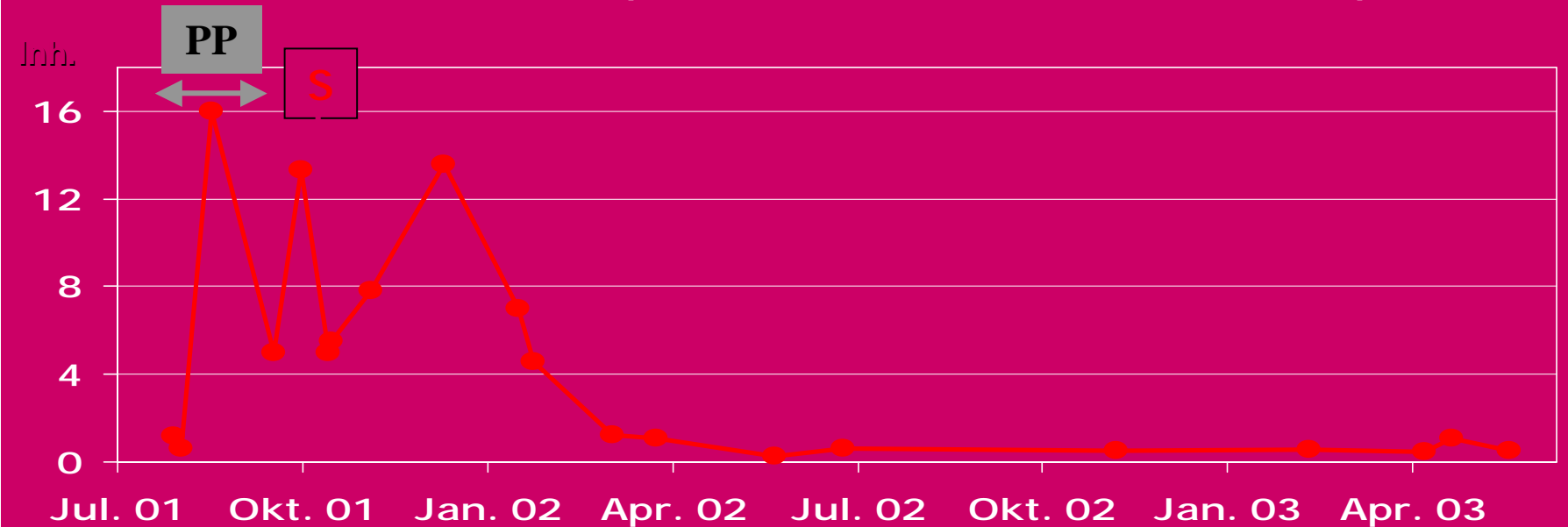
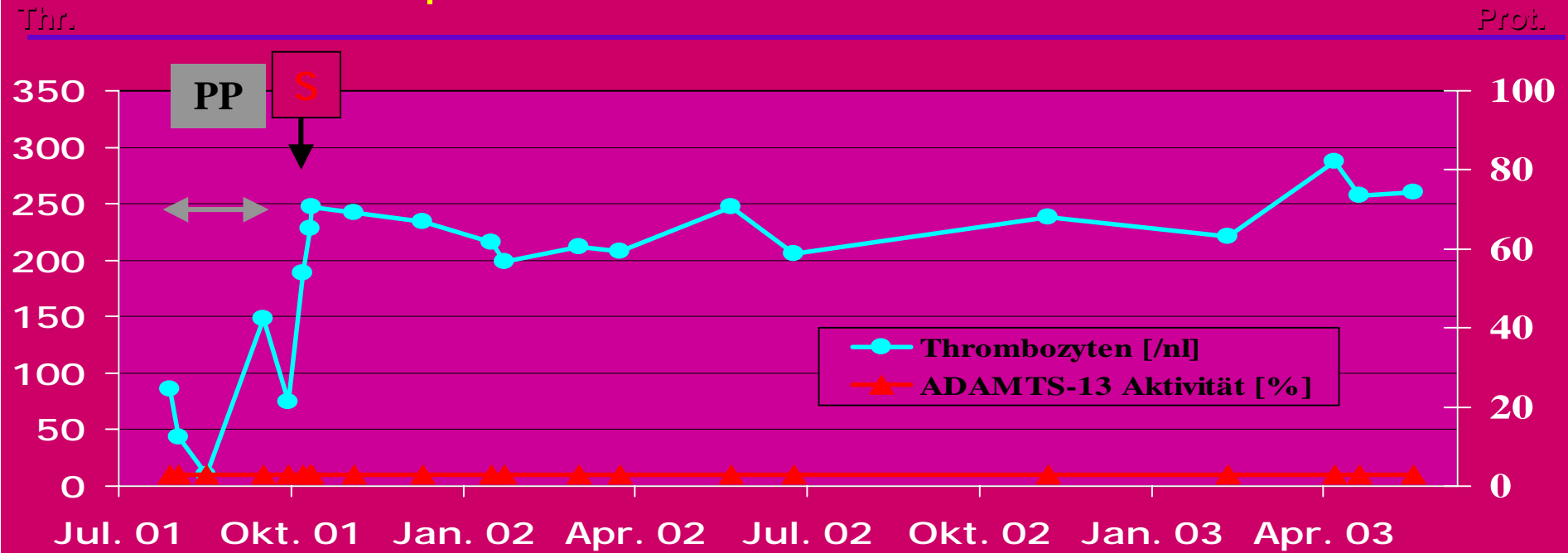
- 8. Rezidiv einer TTP
- Petechien, Kopfschmerzen
- vWF Protease: <6,25%,
ultra large vWF-Multimere +,
Inhibitor !
- Rituximab-Gabe bei
Anstieg des Inhibitors

Kasuistik TTP

- Mot. Aphasie, Kopfschmerzen
- „Auslöser“: Tiklyd bei Z.n. Stent wegen AVK
- 11 Rezidive in 5 Jahren
- Vincristin, Cellcept[®], > 100 PP
- Splenektomie: 05.11.01
- klin. Remission nach Splenekt.

Kasuistik

Splenektomie nach 11 Rezidiven in 5 Jahren



Meilensteine der TTP-Diagnostik

1924: Erstbeschreibung durch Moschcowitz

1982: Ultralange VWF-Multimere bei Patienten

1996: Identifizierung eines neues Plasma-Enzyms, welches den VWF spaltet und demnach als VWF-spaltende Protease bezeichnet wurde.

Meilensteine der TTP-Diagnostik

1998: Patienten mit akuter TTP zeigen einen schweren Mangel an der VWF-spaltenden Protease. Bei Patienten mit erworbener TTP konnten neutralisierende IgG-Auto-Antikörper nachgewiesen werden.

2001: ADAMTS13 codiert die die VWF-spaltende Protease. Patienten mit hereditärer TTP tragen Mutationen im neu identifizierten ADAMTS13 Gen.

2004: Kommerziell verfügbare Teste für ADAMTS13 Antigen.

Ab 2006: ?

Treffen der TTP-Selbsthilfegruppe in Mainz am 08.04.06

