Neues zur TTP aus Klinik und Forschung

I. Scharrer
III. Medizinische Klinik, Mainz

Meilensteine in der TTP-Forschung

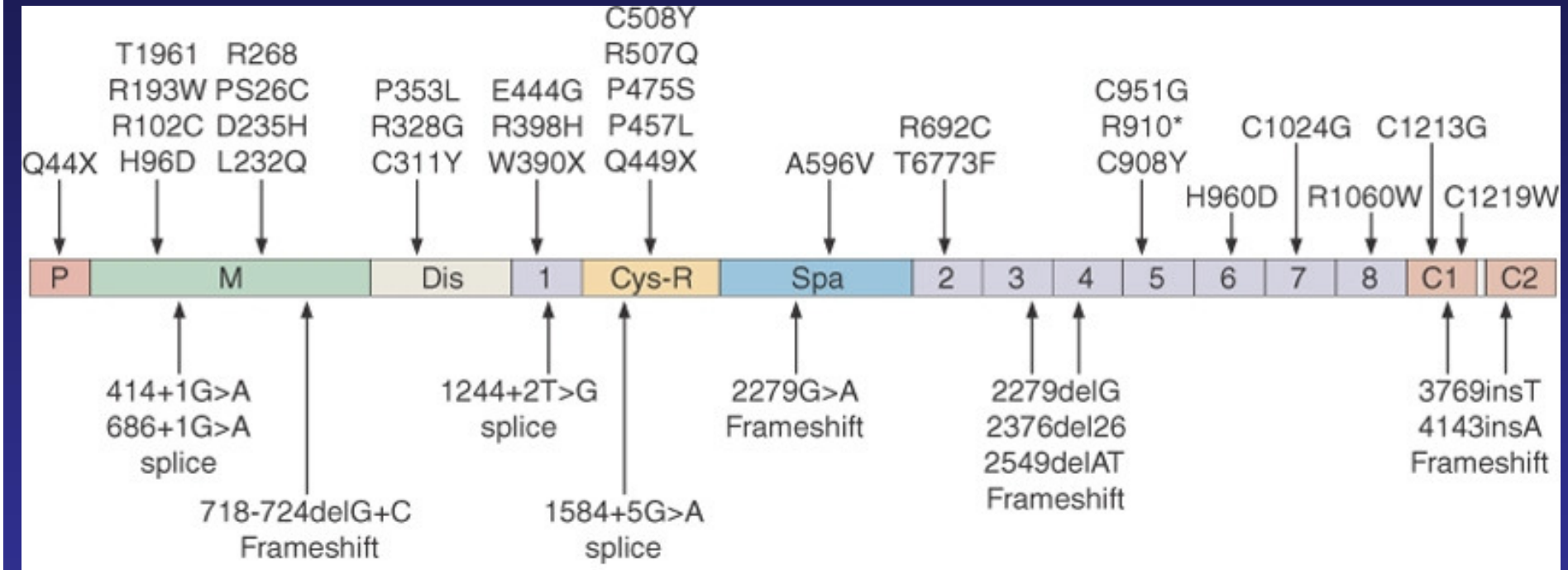
- 1924 Erstbeschreibung (Moschcowitz)
- 1991 PP-Therapie der TTP (Rock et al.)
- 1998 Protease u. AK (Tsai, Furlan et al.)
- 2001 Reinigung, Isolierung u.Sequenzierung von ADAMTS-13 (Levy et al., Gerritsen et al. Fujikawa et al. 2001)

ADAMTS – 13

(vWF - spaltende Protease)

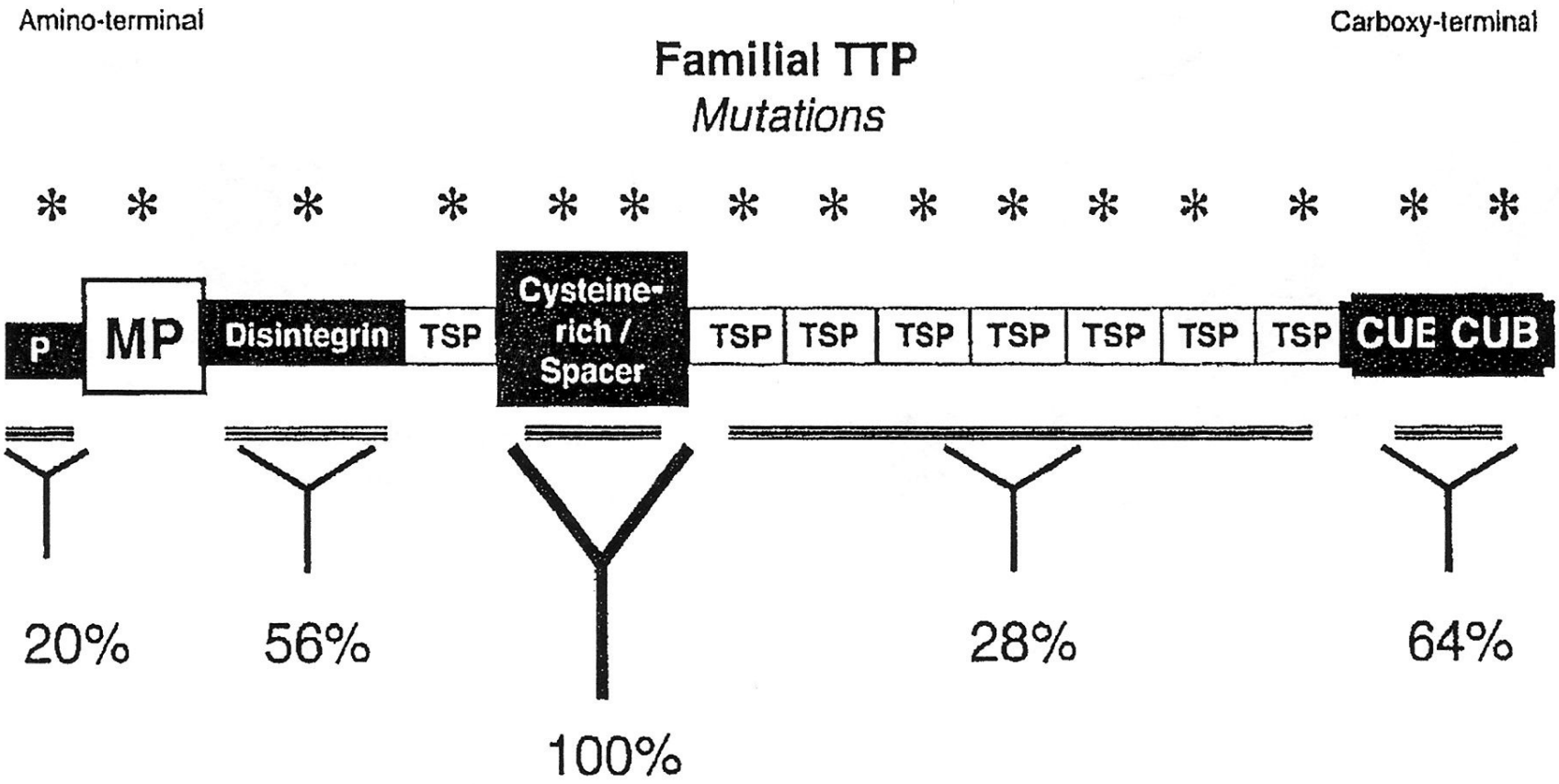
a **d**isintegrin **a**nd **m**etallproteinase with **t**hrombo**s**pondin components

ADAMTS-13 Gen



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

ADAMTS-13



Autoantibodies (% in 25 patients)
Acquired Idiopathic TTP

Moake 2007

Protein	ADAMTS13
Gene, RefSeq	NM_139026
Genomic size (kb)	37
Location	9q34
No. of exons	29
cDNA size (kb)	4.7
Amino-acid residues (precursor)	1427
Mol wt (kDa)	
Predicted	154
Observed	190
Tissue expression	Liver (stellate cells)
Subcellular location	Plasma
Plasma concentration	1 μg/ml[a]
Function	Cleavage of sheared VWF
Causes of deficiency	Inhibitory antibodies Genetic mutations Autoantibody
Disorders of deficiency	TTP
HWZ	2 Tage

mod. n. Tsai 2008

ADAMTS-13

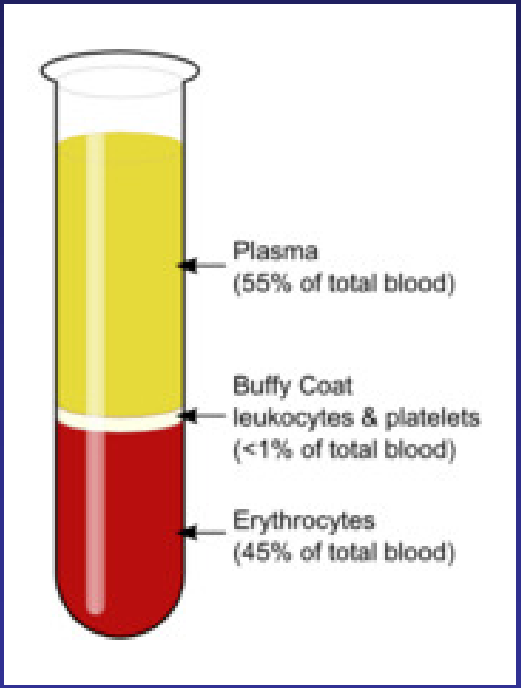
- Molekulargewicht von 190 - 300 kDa
- keine Hemmung durch Serinproteasehemmer o. Sulfhydrylderivate
- Hemmung durch Chelate (reversibel durch Barium weniger durch Calcium) und durch **EDTA** (fk. Test!)
- für Spaltung notwendig: niedrige Ionenstärke, hoher Scherstress u.a.
- Spaltung an 842 Tyr – 843 Met Peptiden der A2 – Domänen der ULVWF-Multimere

ADAMTS 13
– Praktisch wichtig!

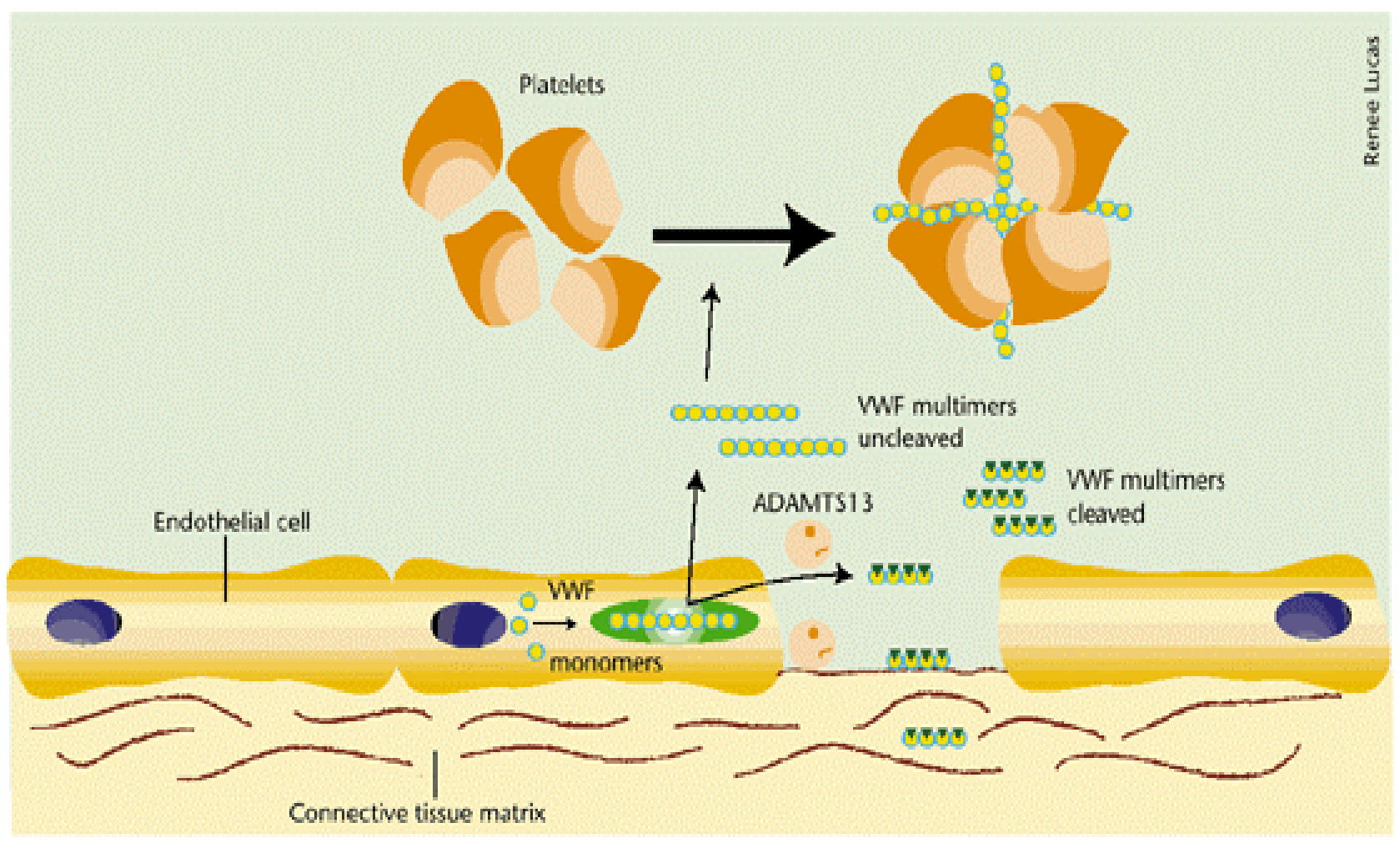
- Hemmung durch EDTA und durch Hämoglobin!

- Keine Bestimmung aus EDTA-Blut oder hämolytischem Plasma möglich!

Abzentrifugiertes Plasma ist wichtig für die Bestimmung der VWF-Spaltenden Protease

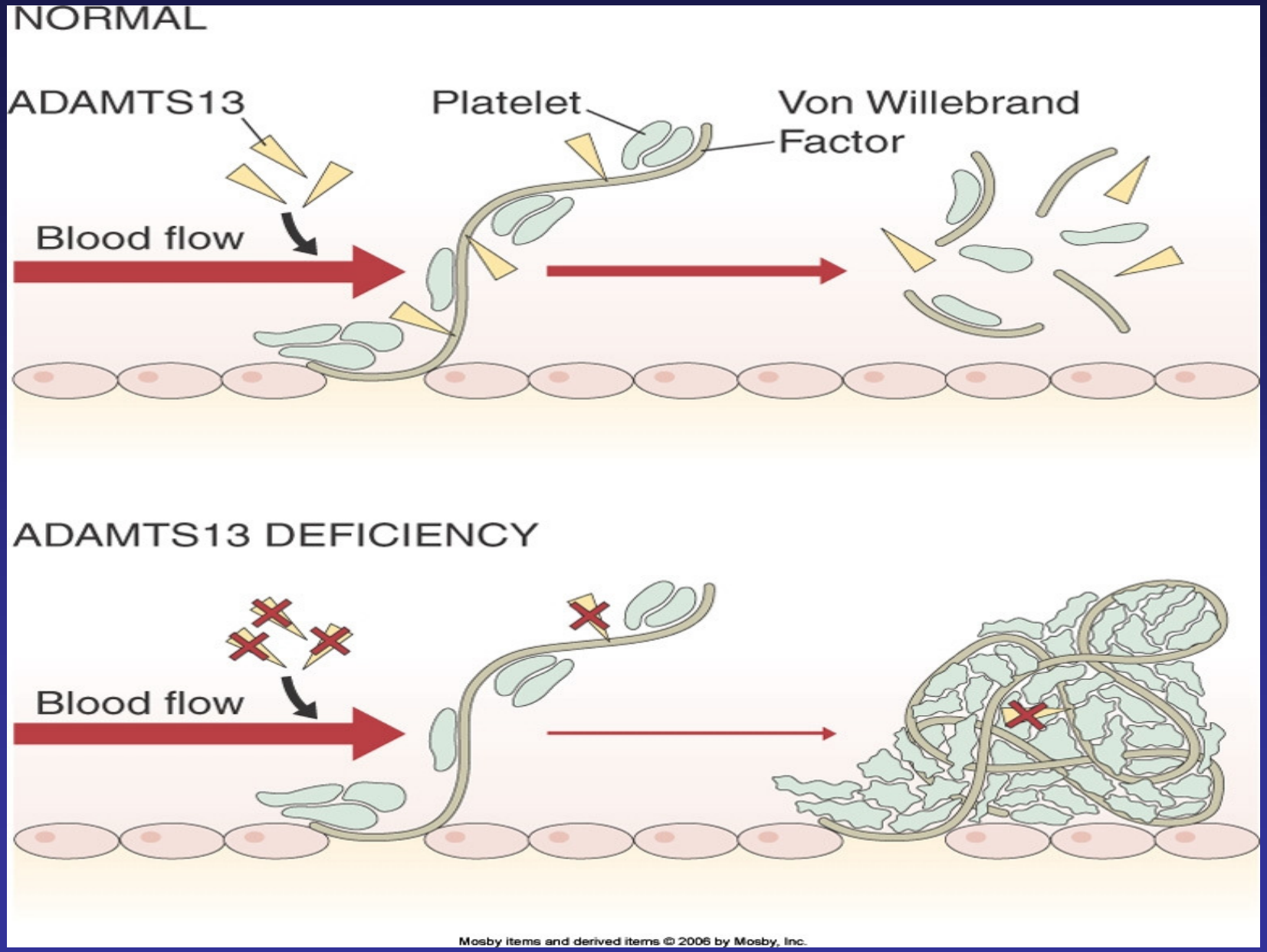


Pathophysiologie der TTP



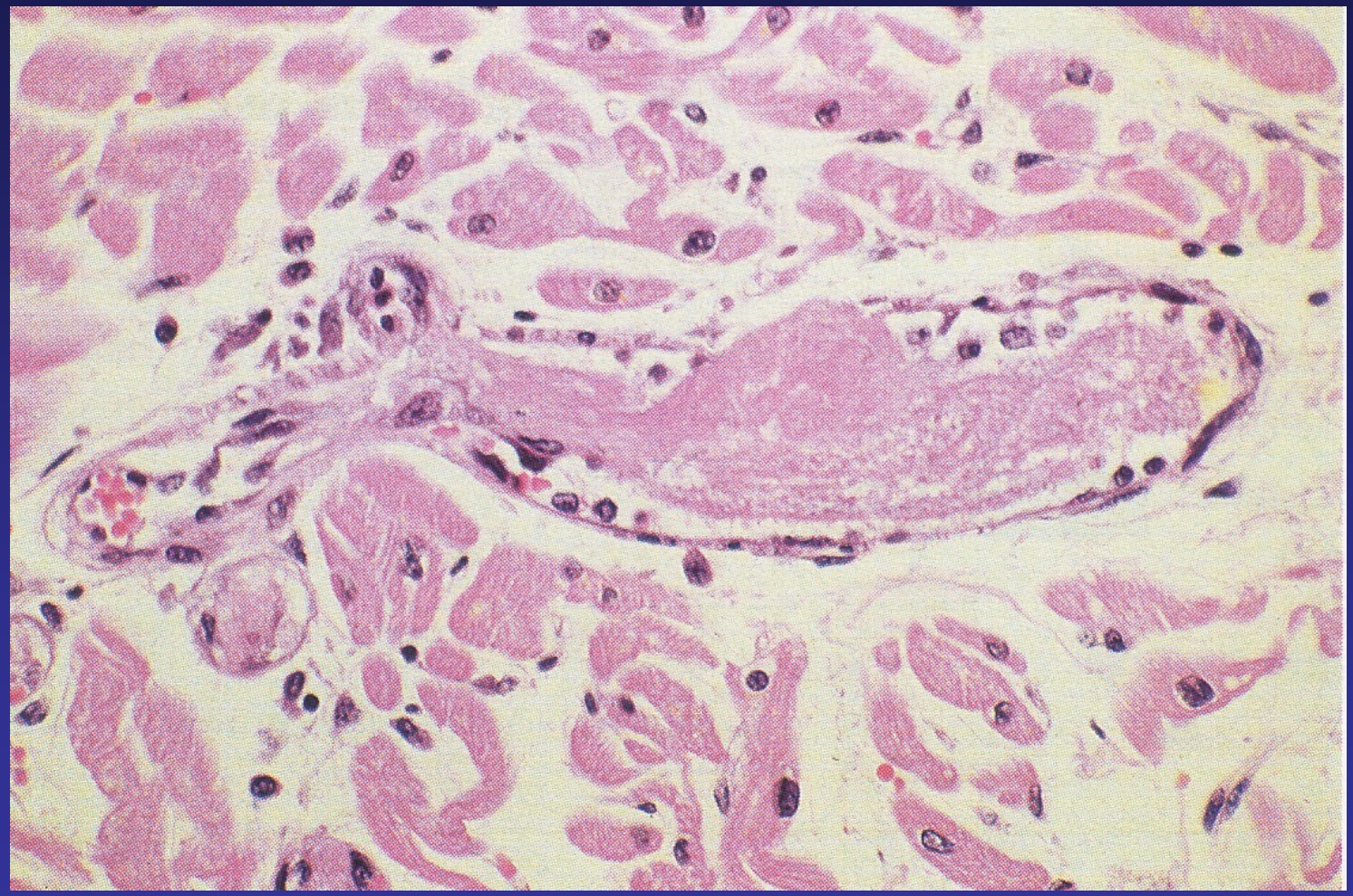
Brass, Nature Medicine 2001

Pathophysiologie der TTP



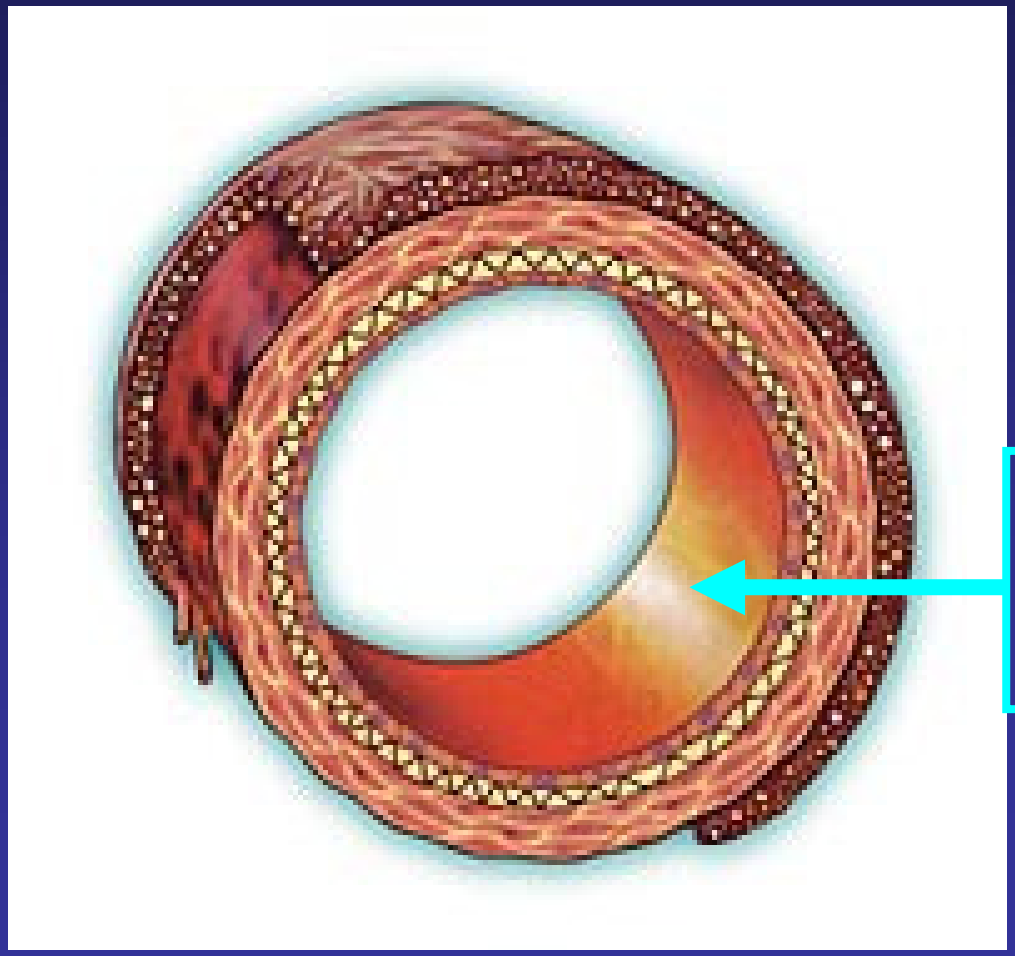
TTP

Plättchen Thrombus im Koronargefäß



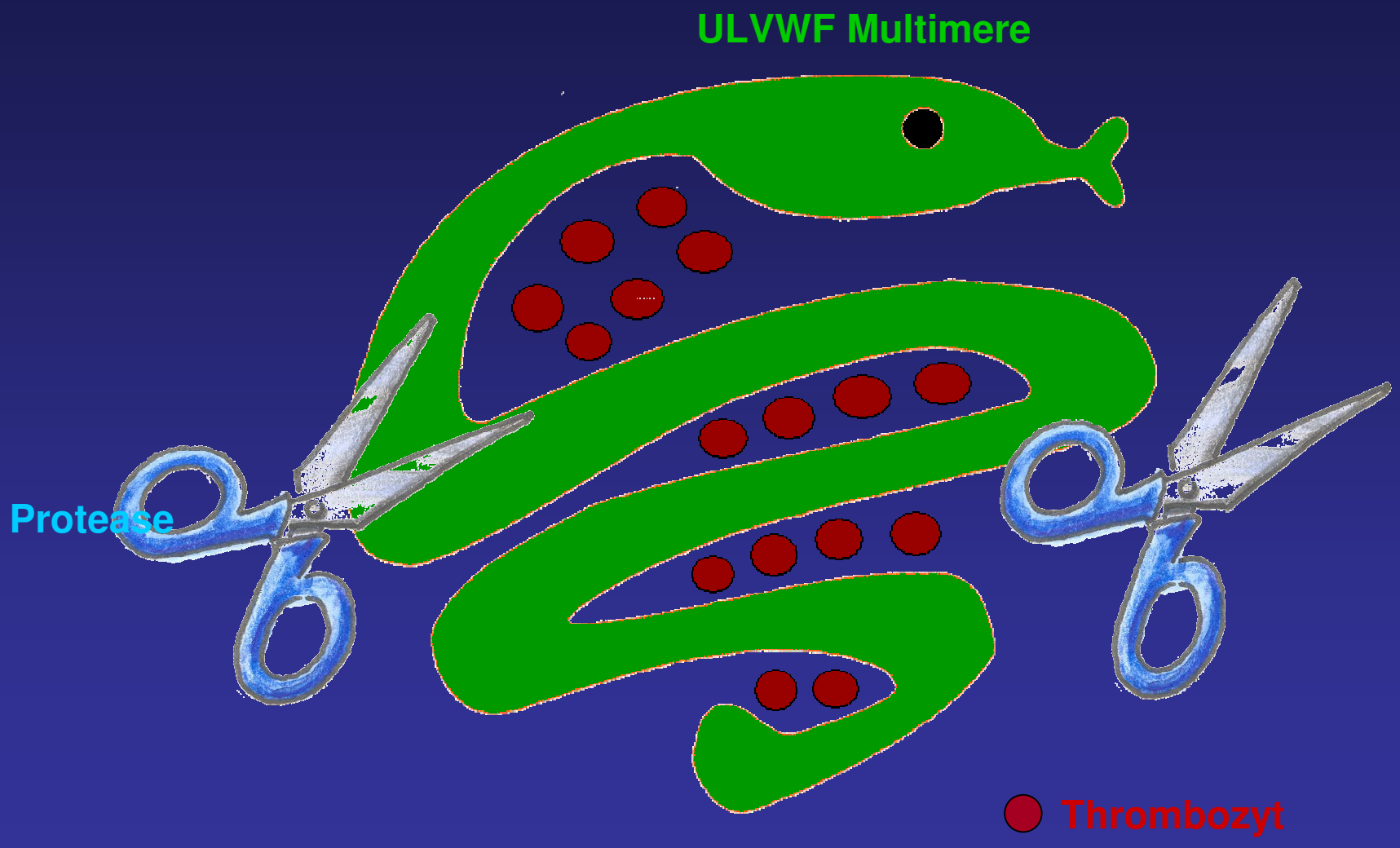
Hoffbrand et. al. 2006

Sekretion von UltraLargeVonWillebrandFaktor Multimeren und P-selectin

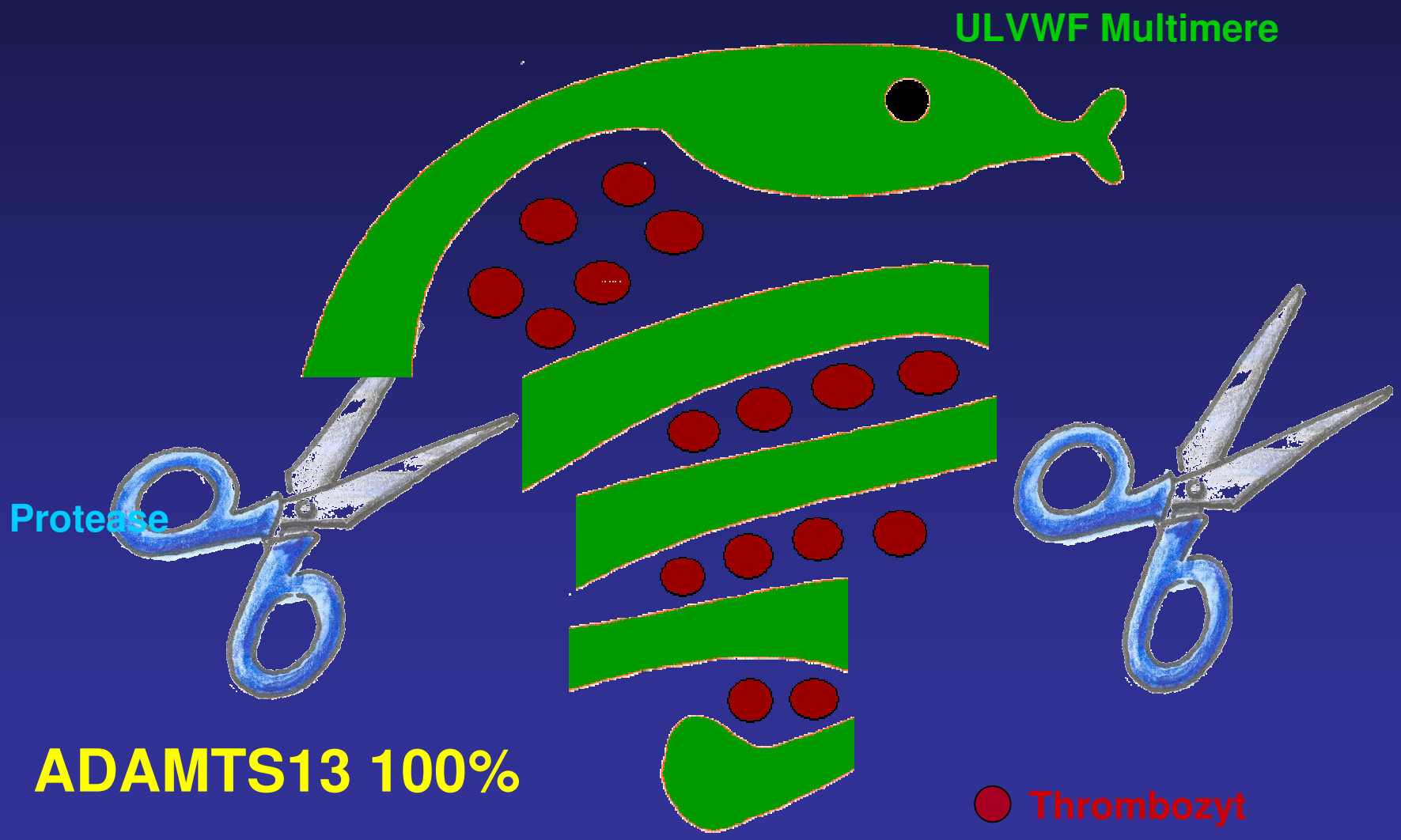


Sekretion von ULVWFM u. P-selectin

Wirkungsweise von ADAMTS13

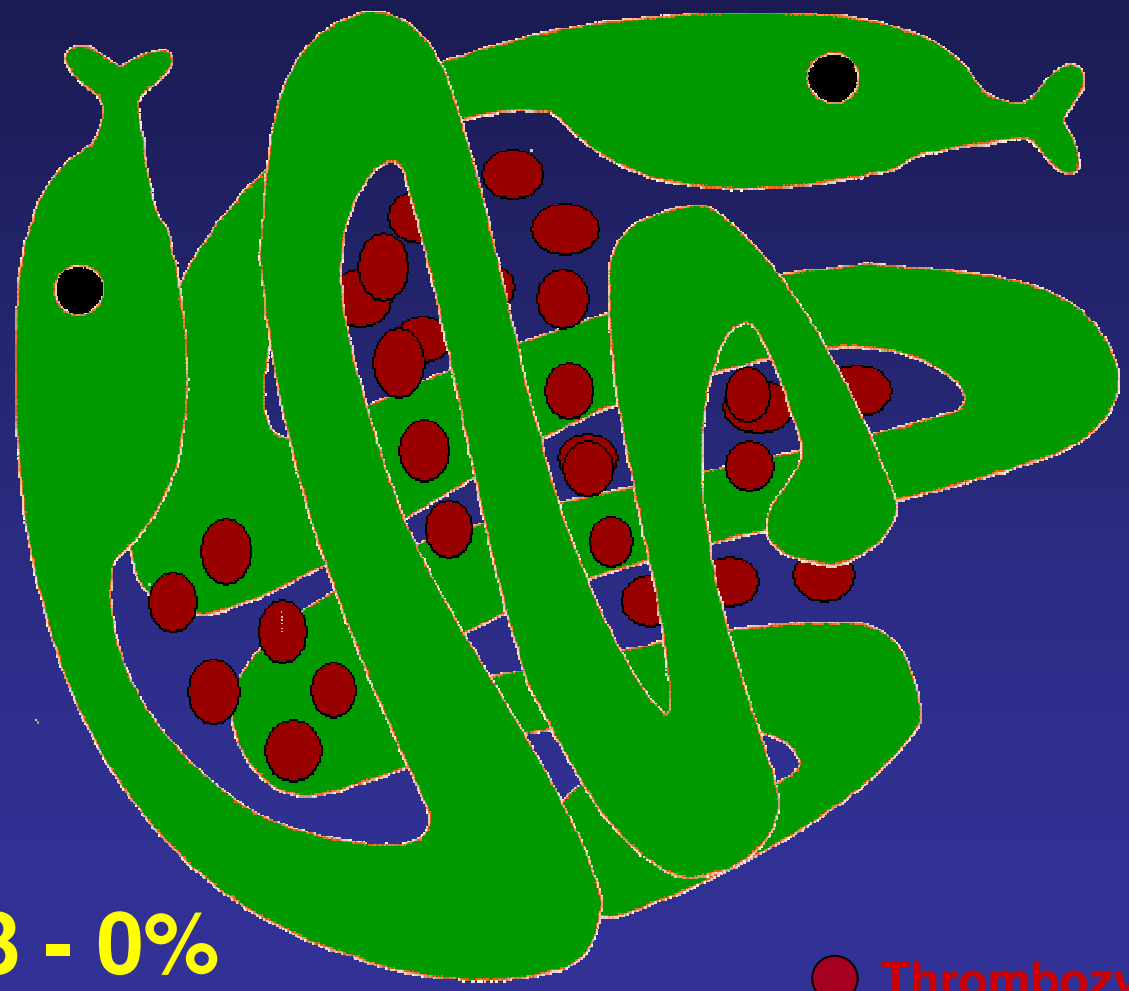


Wirkungsweise von ADAMTS13

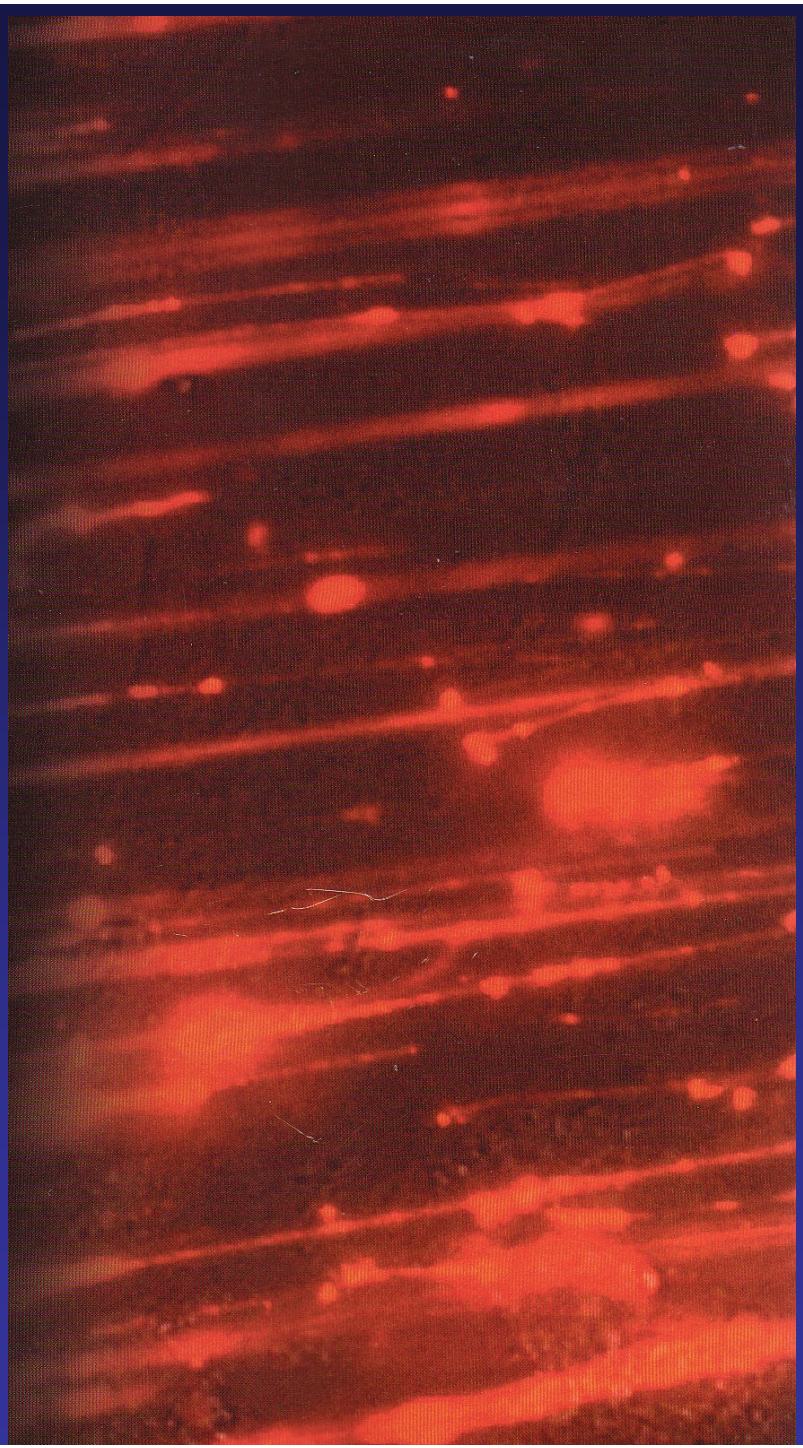


ADAMTS13 100%

Wirkungsweise von ADAMTS13

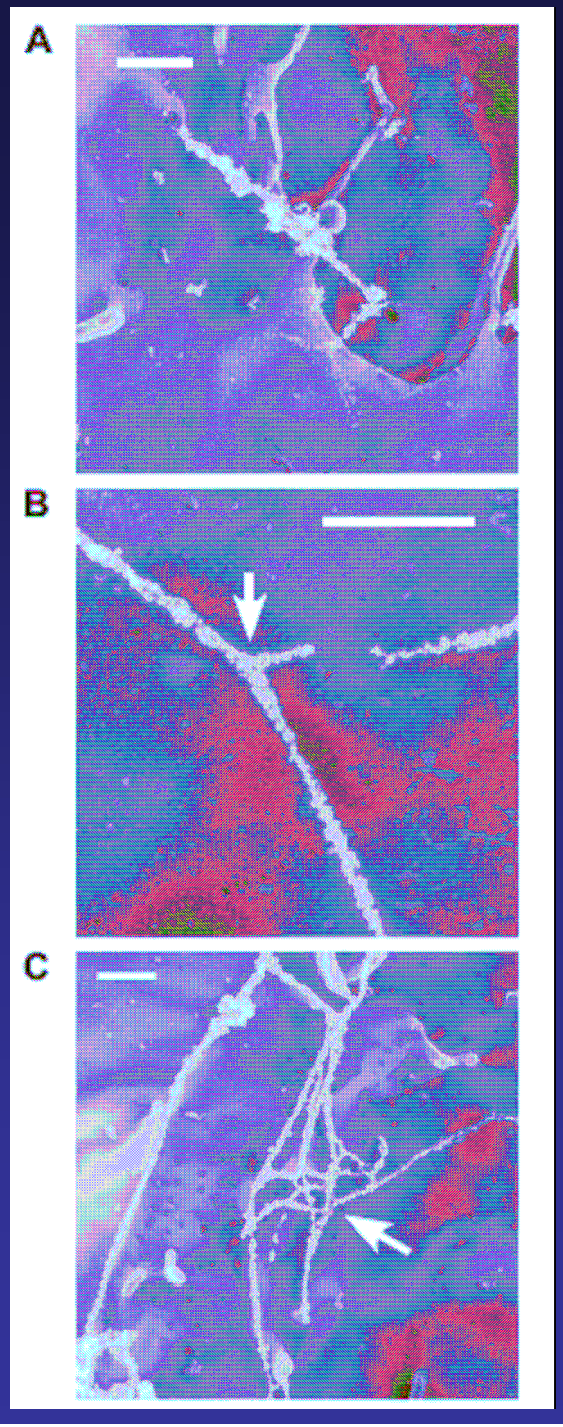


ADAMTS13 - 0%



Ultra lange Von-Willebrand-Faktormultimere im immunfluorezenz-mikroskopischem Bild

Huang et al. 2009



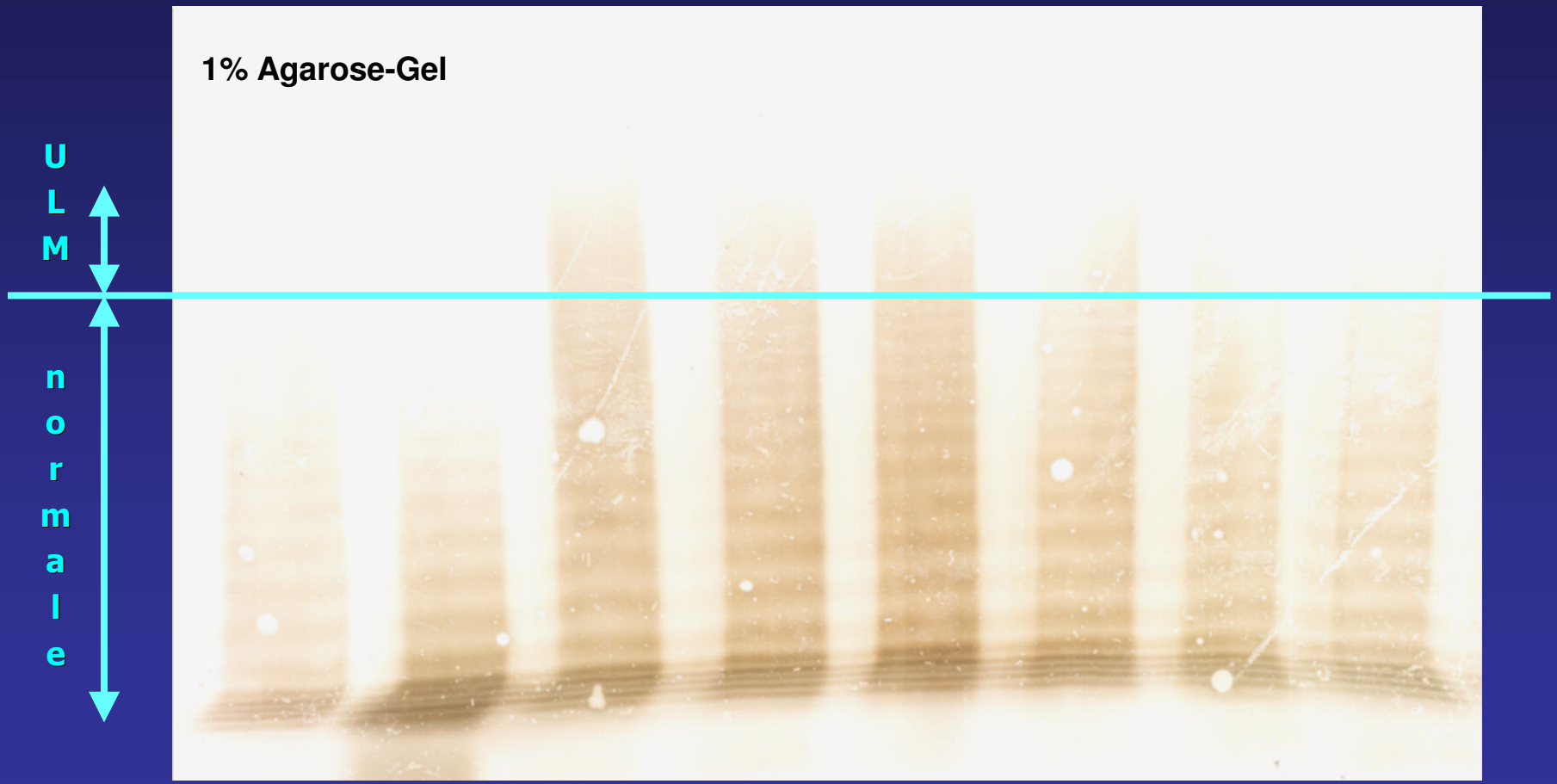
Immunelektronische Mikroskopie der VWF „strings“

Netzwerke

Huang et al. 2009

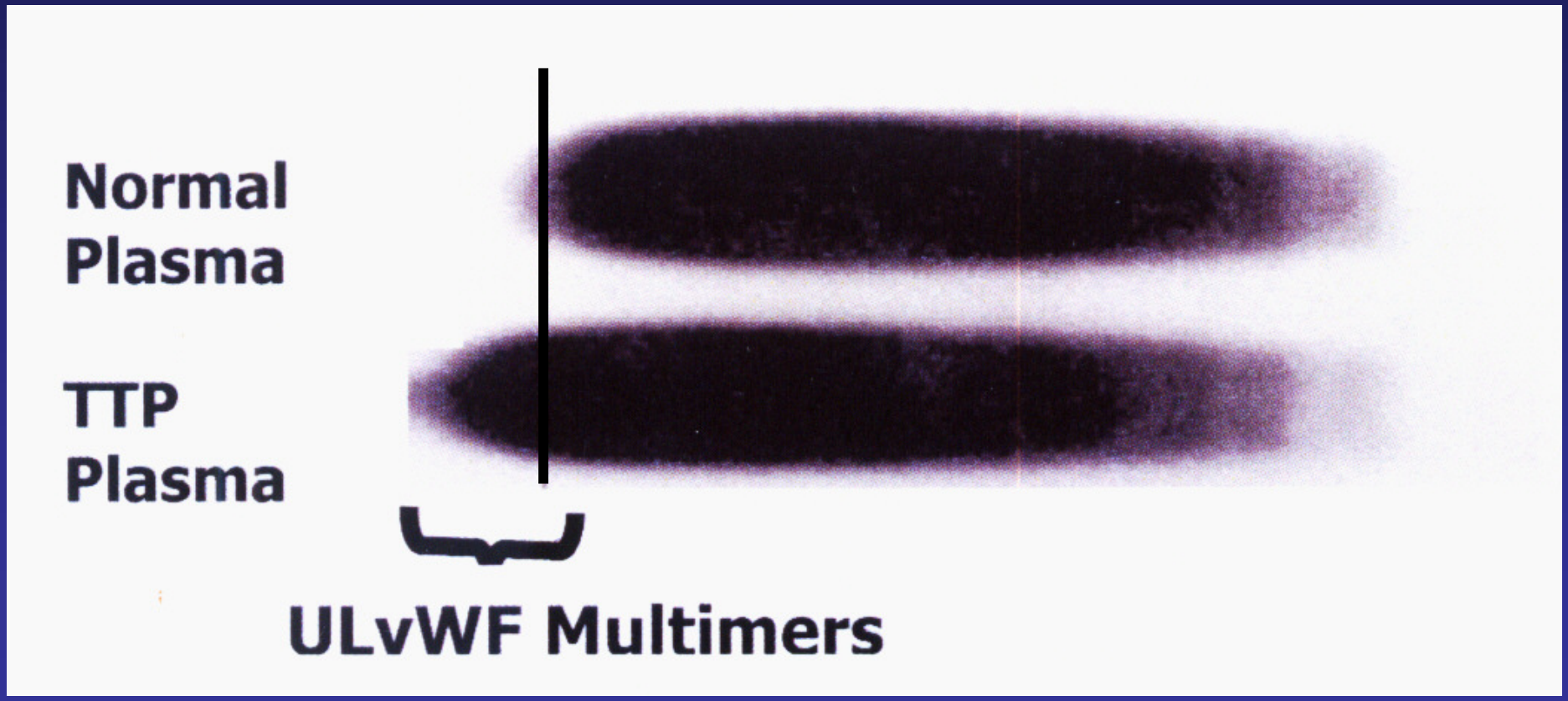
Ultra Large Multimere

Im Labor:



∅ TTP ⟵ TTP – Patienten ⟶ NP

Ultra Large Multimere



Wirkungsweise der Medikamente und Infekte als Auslöser der TTP

- Antikörper gegen Protease

(z.B.: Clopidogrel, Chinin u.a.)

→ Protease ↓

- Antikörper gegen Endothelzellen

(Endothelgifte) (z.B.: Chinin u.a.)

→ ULVWFM ↑ u. P-selectin

Diagnostik der TTP

Hinweis auf TTP
- Thrombozytopenie
- LDH ↑
- Fragmentozyten
- neg. Coombstest

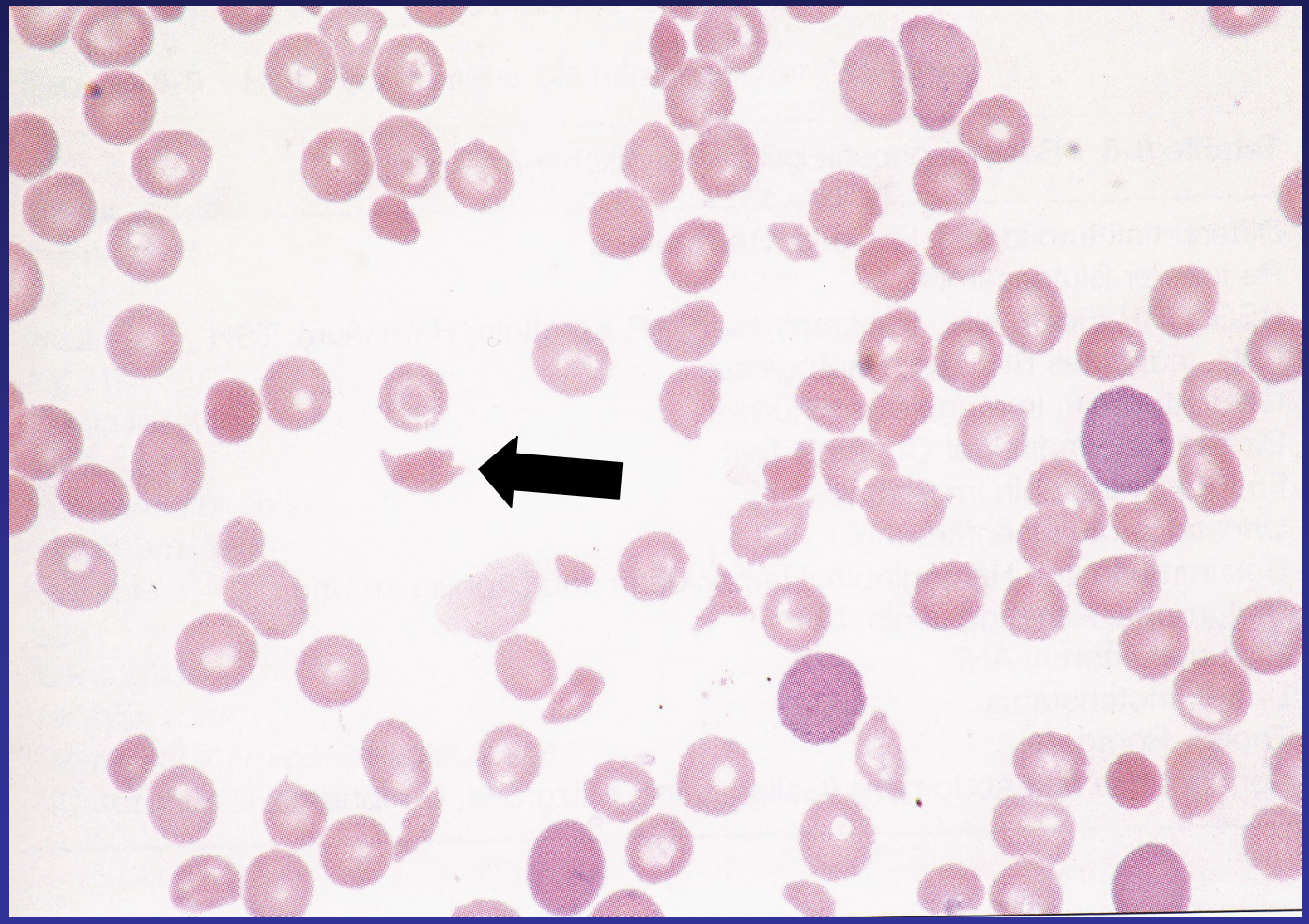
Beweis der TTP
- Protease ↓
- UL Multimere nachweisbar

Gerinnung: normal (D-Dimere normal)

Fragmentozyten

Hämolytische Anämie

Fragmentozyten und Polychromasie



Spezialdiagnostik der TTP

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

  (Unusually Large od. Ultra Large)
- Protease vermindert
- Antikörpernachweis

Therapie der Wahl bei TTP (PP)

- Sofortige PP mit FFP
  (George et al., 2008)
- Überlegenheit der PP gegenüber alleiniger FFP-Gabe
  (Rock et al., 1991)
- Reduktion der Letalität von 90% auf 20% durch PP
  (Rock et al. 1991, Zheng et al., 2004)

Ziele der Plasmapherese bei TTP

- Entfernung der Antikörper
- Entfernung der Ultra Large Multimere
- Zufuhr der Protease
- ev. Entfernung verschiedener "Endothelgifte"

Spektrum der Soforttherapie bei TTP

- Sofortige PP („golden hour“) (3-4 l/Tag)
- FFP (30 ml/kg/Tag)
- Corticosteroide (?) (Bell et al., 1999)
- Erykonzentrate

- **KEINE TK‘s (!)** (Gordon et al., 1987)

- Kein ASS, kein Heparin

Dauer der PP-Therapie

- Bis 2 Tage nach Remission
  (normale Thrombozytenzahl u. LDH-Wert, Hb u. neurologischer Status)
- Früheres Absetzen der PP
  → Rezidivgefahr

- „Ausschleichen der PP“ (2 tägig)

Guidelines, Br. J. Haematol., 2004

Bedeutung der ADAMTS-13-Messung für den Therapiebeginn

- Bei erworbener TTP Therapiebeginn VOR Testergebnis
- Bei Verdacht auf angeborene TTP –ev. Testergebnis abwarten wegen alleiniger FFP-Therapie

Laborwerte unter Plasmapheresetherapie

- zunächst Besserung der LDH-Spiegel
- Thrz. „hinken nach“
- Anstieg der Protease

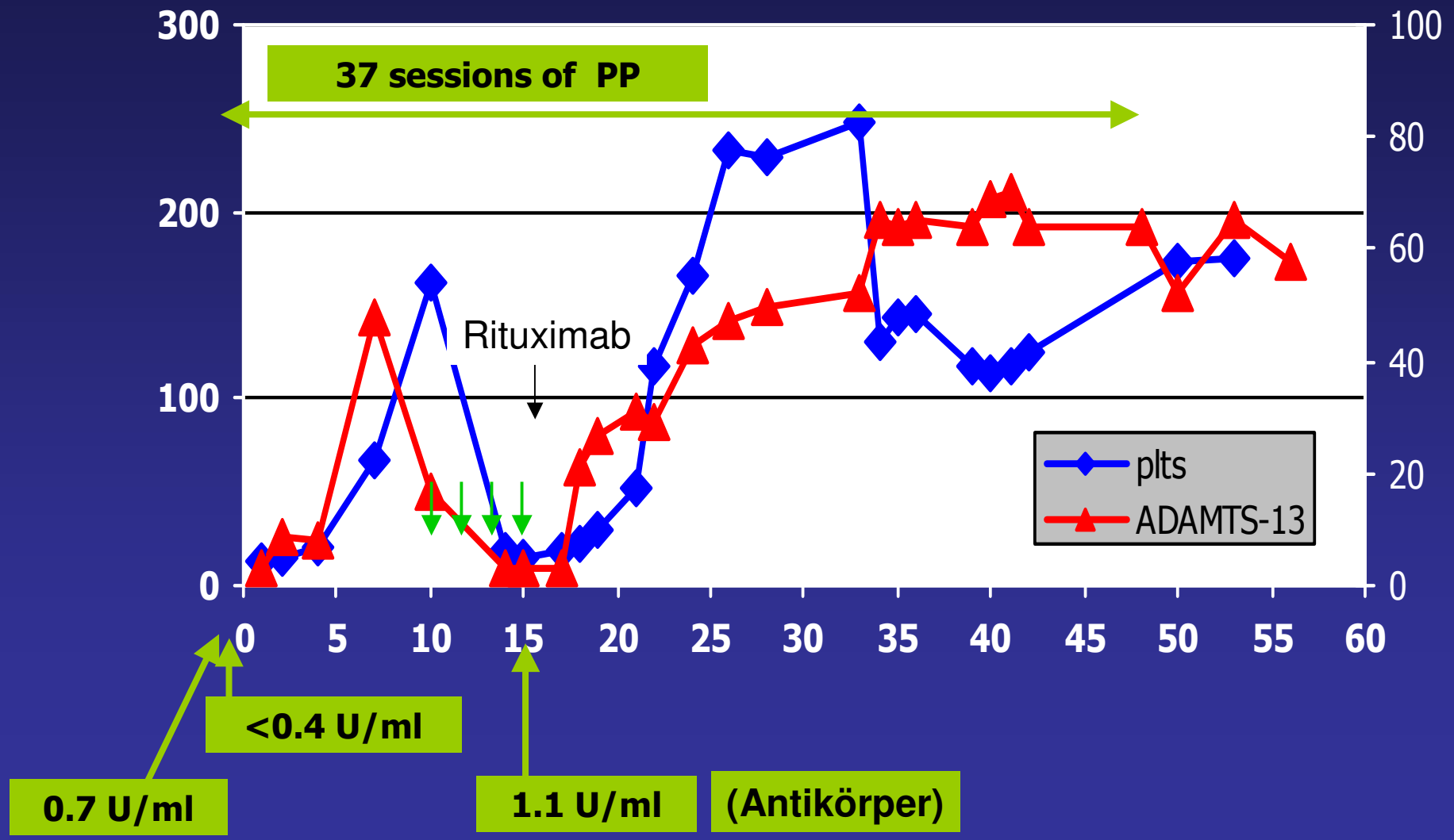
Schneller Erfolg der PP-Therapie

n i c h t abhängig von

- Nachweis der Antikörper
- Höhe der Antikörper-Titer

Böhm et al. 2005

weiblich, 67 Jahre, Erstmanifestation



TTP-Therapiestudien (1)

- **Plasmapherese weiterhin Therapie der Wahl**

- **Rituximab** ~ 125 Patienten mit adjuvanter oder salvage Therapie behandelt und beschrieben
  - 95% komplette klinische und laborchemische Remission in 1-3 Wochen nach Therapiebeginn

ASH, Sadler 2008

TTP-Therapiestudien (2)

- **Rituximab** meist 4x Dosis ~ 375mg/m²
- Nur 10% Rezidive nach 9 Monaten bis 4 Jahre
- Remission nach erneutem Rituximab-Zyklus
- Klinische Studien für den Einsatz als adjuvante oder primäre Therapie geplant

ASH, Sadler 2008

Rezidivgefahr bei TTP-Patienten (1)

- 75 Patienten mit 138 TTP-Episoden über 15 Jahre
- 68% akut, 25% subakut, 7% chronisch
- Neurologische Manifestationen bei 67% der Episoden
- Remission der Thrombozyten in ~ 20 Tagen, der LDH in 10 Tagen

Zhan et al. 2008

Rezidivgefahr bei TTP-Patienten (2)

- Stationärer Aufenthalt 21 Tage
  (17 Tage ~ Plasmapherese notwendig)
- Mortalität ~ 4%
- Rezidivrate ca 50% !

  (in den ersten 2 Jahren nach Erstmanifestation!)
- **Rezidivgefahr:** zu kurze Plasmapheresedauer (!), fehlende Normalisierung von Thrombozyten UND LDH bei Entlassung,
- **BMI > 30kg/m²**

Zhan et al 2008

Plasmapherese refraktäre TTP

→ kein Anstieg der Thrombozyten oder Verschlechterung der Symptome unter PP und FFP(nach 7 Tagen)

- 2x täglich PP (Nguyen et al., 2008)
- Wechsel auf SD-Plasma ! (Young etal.2007) (Fehlen von UL-VWFM)
- Immunadsorption (Korec et al., 1986, Kasper et al., 2007)
- Rituximab (sofort zu PP!)
- → Praediktor: LDH vor 3. PP / LDH vor 1. PP > 0,6(Young et.al.2007)

Diskussion:
Prophylaktische Gabe von Rituximab bei häufigen Rezidiven

- zur Rezidivprävention und Elimination der Antikörper
- bei Patienten in Remission mit ADAMTS-13 <10% und mit Nachweis von Antikörpern

Mannucci et al, ASH, 2007

Rituximab-Dosis bei TTP

- 375 mg/m^2 1x wöchentlich für 4 Wochen (Rüter et al., 2007)
- 375 mg/m^2 nur 1x wöchentlich o. 2 x wöchentlich (Sallah et al., 2004)

→ Häufigkeit der Gabe abhängig vom Erfolg

„Supportive“ Therapie bei TTP

- Vincristin (1 mg für 3 Tage) bei schwerem neurologischen Verlauf (epileptische Anfälle) und Rezidiven

- Phenytoin (Anfallsprophylaxe)

Laparoskopische Splenektomie (Versuch bei TTP)

- Bei Therapie refraktären, häufig rezidivierenden, „verzweifelten“ Verläufen
- Bei Shuntproblemen und häufigen Rezidiven

Prophylaxe der TTP-Rezidive durch FFP o. Rituximab

→ familiäre TTP – 3wö. FFP (10-20 ml/kg/Tag)*

→ in **SS** mit ADAMTS13 < 40% - 3wö FFP (meist 10ml/kg mod.n. Veyradier 2009)

→ erworbene TTP mit hohem AK-Titer - 4wö. Rituximab

* 20-40% Spiegel genügt

Schwangerschaft (SS) und TTP

- ITP (Idiopathische Thrombozytopenie) oft Vorläufer von TTP in SS
- „sogenannte ITP“ häufig im 3. Trimenon (ab 24. SSW)

SIND SIE SICHER, DASS DAS KIND VON HIR IST?

Schwangerschaft und TTP

- bei niedriger Protease → FFP – Prophylaxe (Ziel: 40%)
- insbesondere im 3. Trimenon, da VWF (u. ULVWF) ansteigt ! (ähnlich wie nach Minirin®-Gabe)

TTP Rezidivrisiko bei erneuter Schwangerschaft

- *George 2009*

  5 Pat. mit 36 Folgeschwangerschaften

  14 % TTP Rezidive

- *Vesely et al. 2004*

  49 Pat. mit 70 Folgeschwangerschaften

  36 (37 %) TTP Rezidive

TTP und Klimakterium

- Kasuistiken mit HRT (Hormonersatztherapie)
- Ursachen: vermehrte UL-VWFM, altersveränderts Endothel und hohe Oestrogenspiegel etc.

Au et al. 2002

Plasmatherapie

- Standard FFP(30 ml/kg/KG)
- SD-FFP (z.B. Octaplas®)

  - (PS ↓ - Thrombosen ?)

  + (weniger UL-Multimere!)
- MBP (Methylen-Blau) weniger effektiv

Prognosefaktoren für Therapie-erfolg, Rezidivgefahr und Mortalität der TTP

- ADAMTS-13 Aktivität !!
- ADAMTS-13-Antikörper-Titer
- Ultralange Multimere
- Alter, Hb, Fieber
- Thrombozytenzahl und LDH

Mannucci 2008

Prognose der TTP

- Letalität: bis 1992 ~ 90%
  ab 1998 ~ 20%
- Rezidivhäufigkeit ~ 40%
- Therapierefraktär ~ 20%

Folgen der TTP bzgl. Lebensqualität (Lewis et al., 2009)

- kognitive Störungen
  (Gedächtnis, Konzentration, Ausdauer, Aufmerksamkeit, Schnelligkeit, müde)
  - eigene Beobachtungen: Angst, subdepressiv
- unabhängig von der Form der TTP,
  der Zahl der PP und von neurologischen Manifestationen

MERCI

Seltene Nebenwirkung von Rituximab

- PML = progressive multifocal leukoencephalopathy
- Erreger: Polyomavirus
- 1997-2008 – 52 Fälle von FDA, Firma, Ärzte und Literatur gesammelt
- Lymphome, SLE, ITP, rheumatische Arthritis, AIHA – **aber keine TTP!**
- mediane Zeit von letzter Rituximabgabe bis PML ~ 5,5 Monate

Carson et al., 2009