

Auslösfungsfaktoren eines Schubs, z.B. Medikamente

I. Scharrer

III. Med. Universitätsklinik Mainz

TTP

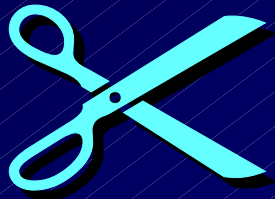
(thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)

ist weniger eine seltene
als viel mehr eine
zu selten diagnostizierte
Erkrankung !

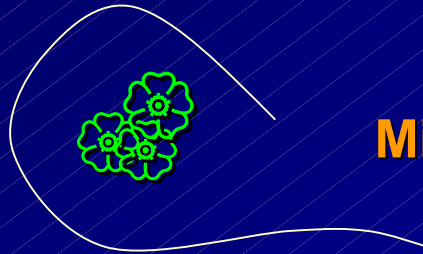
Aber die Häufigkeit nimmt zu !

ENDOTHEL

Schere =
Protease

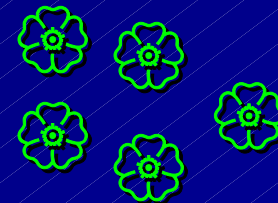


Perlenkette = UL-Multimere



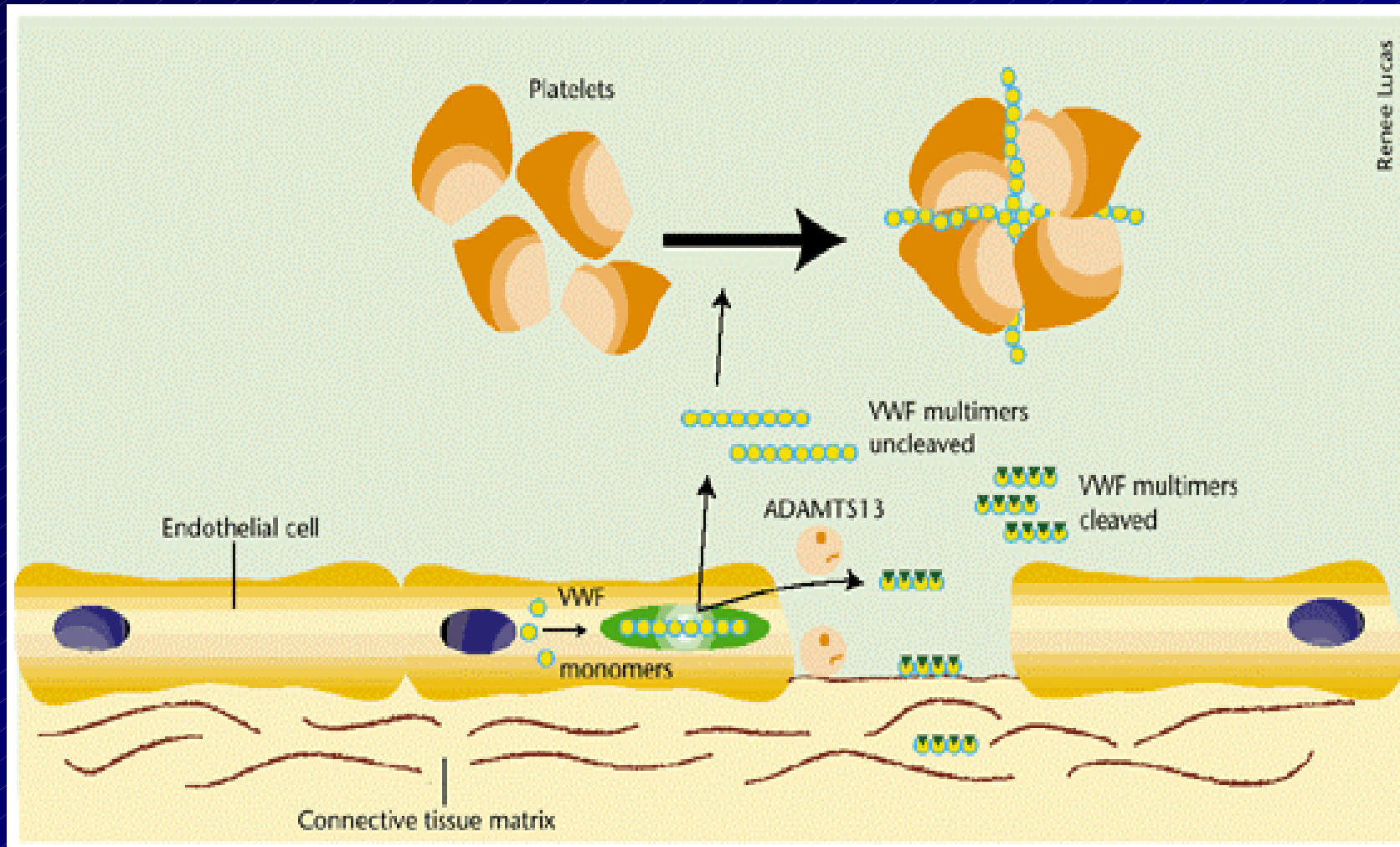
Mikrothrombus

Blüten =
Thrombozyten

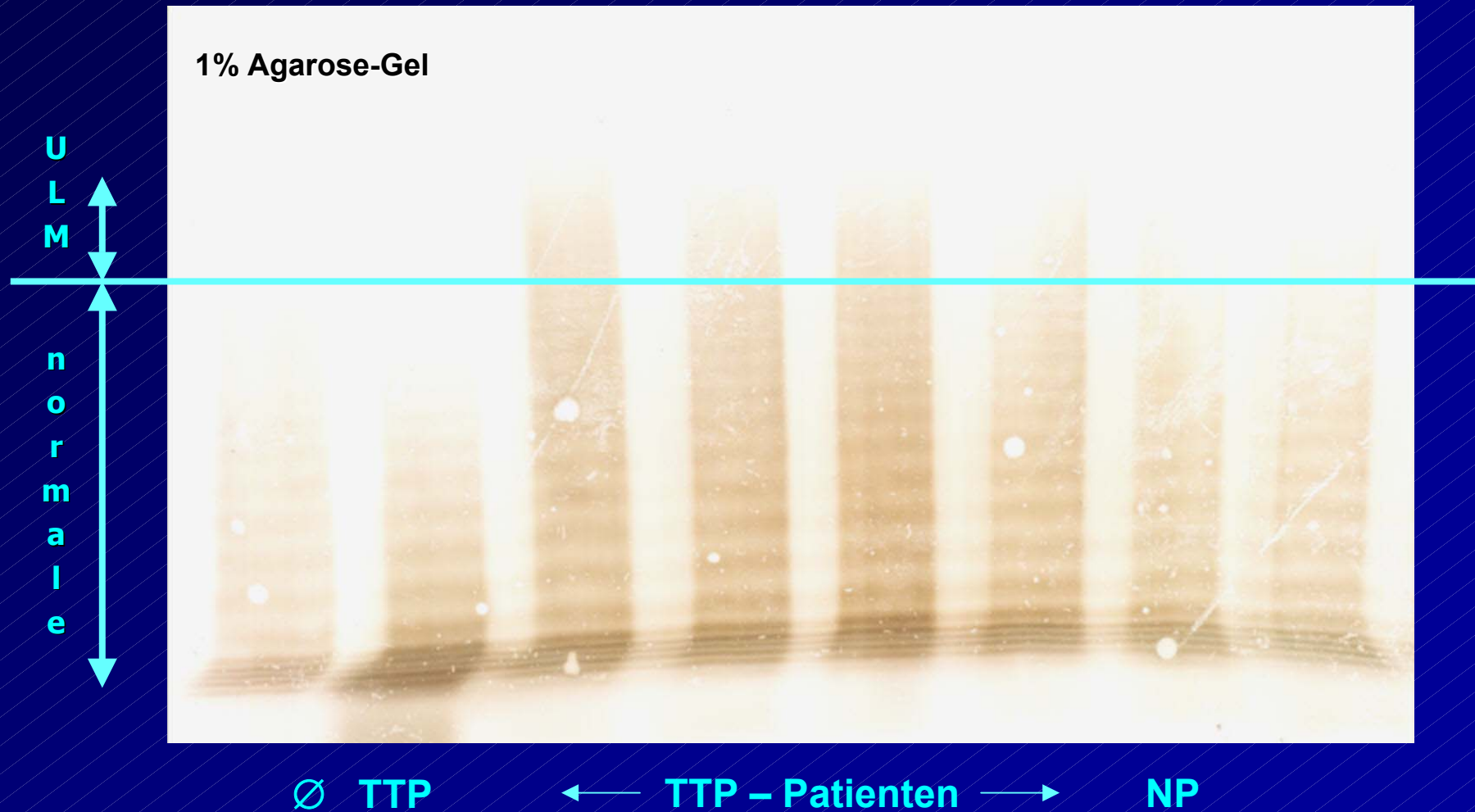


ENDOTHEL

Pathophysiologie der TTP



Ultra Large Multimere



VWF

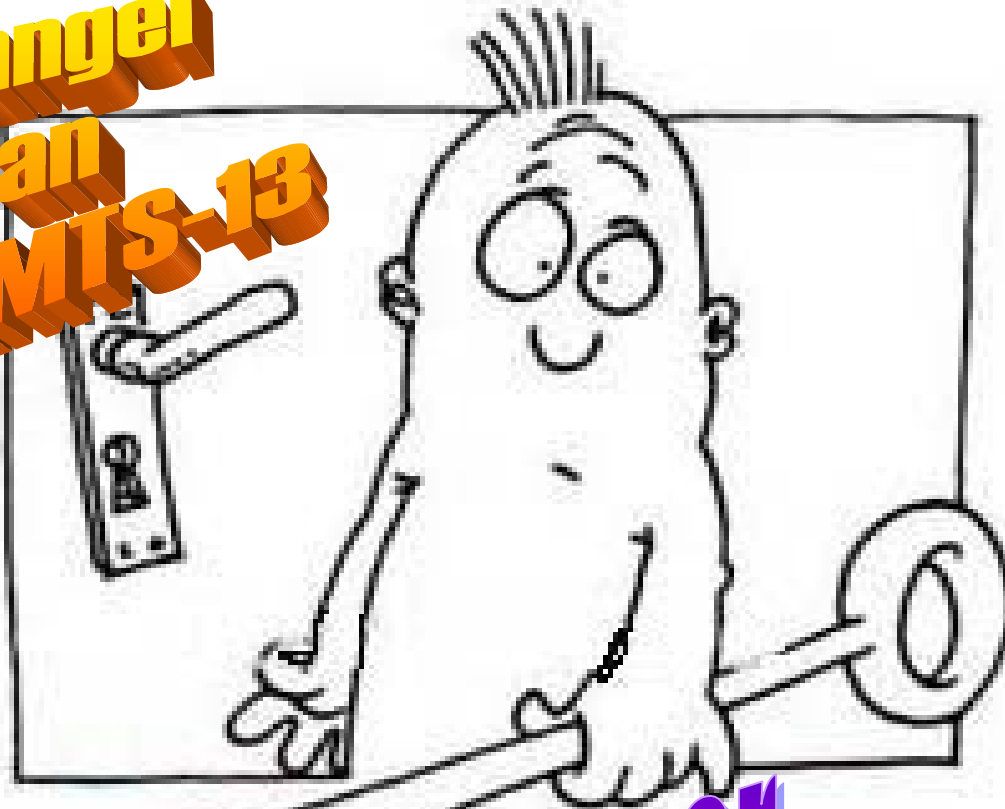
- **größtes Glykoprotein im Plasma
(2 - 4x größer als Thrz.)**
- **Multimere: 500 - 20.000 kDa
(250 kDa - Untereinheiten)**

Pathophysiologie der TTP

- **Protease vermindert oder fehlt**
- **Endotheldefekt**
(Freisetzung von UL vWF erhöht)
- **Tumor necrosis factor α , Interleukin-8
stimulieren Freisetzung von UL VWF**
- **IL-6 hemmt die Spaltung von UL vWF,
häufig erhöht bei TTP-Patienten**

Schlüssel-Schloss-Reaktion

Mangel
an
ADAMTS-13



Trigger

Trigger der TTP

- bakt. und virale **Infektionen**
(gastrointestinal, grippal, HIV)
- **Medikamente**
- **Schwangerschaft**
- **Knochenmarktransplantation (TAM)**
- **Tumoren**
- **Chemotherapie**
- **Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE)**

Medikamente u. Drogen als Auslöser für TTP

- > 50, aber 8 am häufigsten
- **Ovulationshemmer / Hormone**
- **Mitomycin C!!!**
- **Ciclosporin**
- **Chinin** (Tonic water !, Malariamittel, Limptar®)
- **Tiklopidin**
- **Clopidogrel**
- **Interferon**
- **Kokain**

Wirkungsweise der Medikamente als Auslöser der TTP

- Protease ↓, Inhibitor gegen Protease
(Ticlopin, Clopidogrel)
- Antikörper gegen Endothelzellen
(Endothelschäden durch Chinin)
→ direktes Endothelgift

Medikamente als Auslöser der TTP und Schübe

- häufig TTP-like Syndrome
- Auftreten Wochen bis Monate nach Einnahme
- schwere Grundkrankheit
(z.B. Krebs o. Transplantation)
- häufig übersehen oder verschwiegen
(z.B. Kokain !)

Medikamenten induzierte Schubauslöser

- **AK bedingt (Chinin, Clopidogrel)**
- **Dosis- und Dauerabhängige Noxe
(Mitomycin C, Ciclosporin A,
Gemcitabin, Pentostatin, Carmustin)**

Hormonelle mögliche Auslöser einer TTP

- **Antibabypille**
- „**Pille danach**“
- **Implanon**
- **Mirenaspirale**
- **Hormonersatzpräparate**
- **Schwangerschaft**
(3. Trimenon und postpartal)



Vorsicht bei TTP



- keine Östrogene
- keine Gestagene
- kein Minirin®

(da UL Multimere frei gesetzt werden)

Chinin als TTP-Auslöser

- Chininum hydrochl.
Chininum
 - Quinin max
 - **Limptar[®] (200 mg!)**
 - **Tonic water**
 - **Kräuter: Cinchona, Kinakina, Quina,
Peruvian- und Jesuitenrinde**
- Malaria-
mittel**

Antibiotika als mögliche Auslöser der TTP und Schübe

- Penicillin
- Rifampicin
- Sulfonamide
- Moxifloxacin
- Cotrimoxazol
- Ciprofloxacin
- Roxithromycin

Clopidogrel assoziierte TTP

- Inzidenz $4/10^6$ (?)
- 8 % aller Medik. ind. TTP
- innerhalb von 2 Wochen
- Protease ↓, Inhibitor pos.
- > 20 PP notwendig
- Rezidivneigung !
- schnelle PP → Therapie der Wahl

(Bennett et al, 2000, Zakarija et al. ASH 2003)

TTP – Ticlopidin (n = 60)

- Auftreten innerhalb des
1. Monats nach Einnahme
- **Rezidivneigung !**
- Letalität mit PP 24 %
ohne PP 50 %
- Überlebensrate 67 %

Ticlopidin assoziierte TTP

- → Proteaseinhibitor
- Apoptose der Endothelzellen

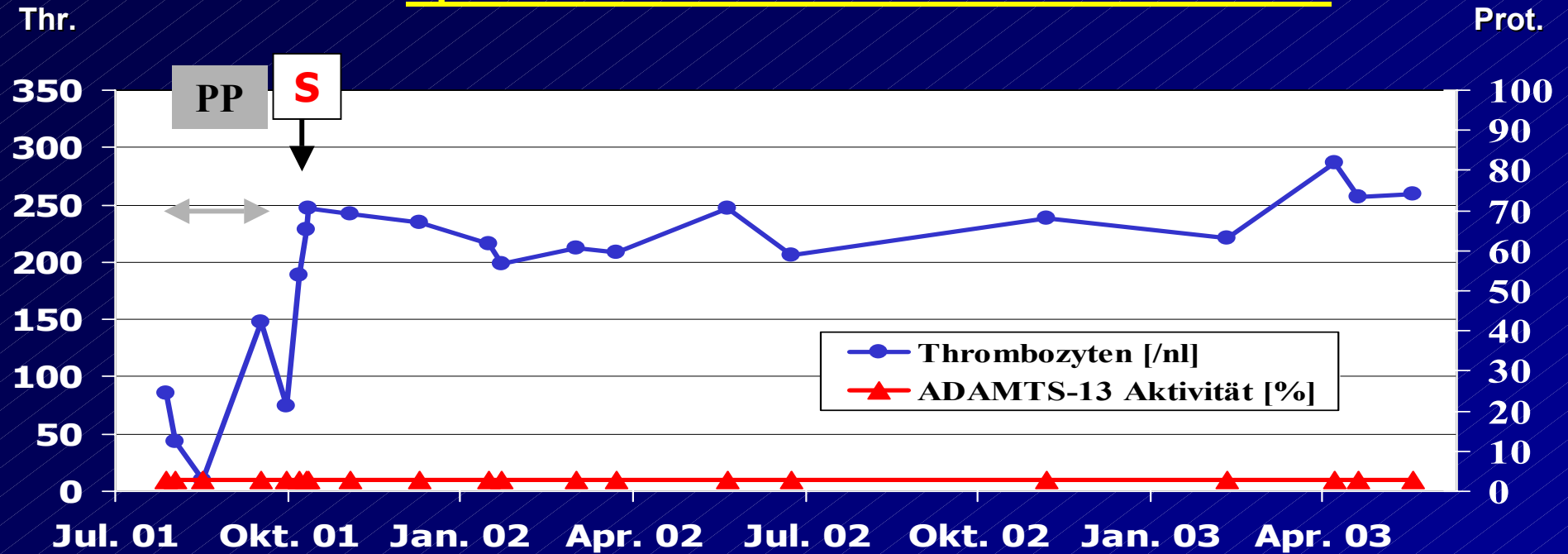
Kasuistik TTP

(* 03.11.1947)

- 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: *03.11.47, männlich

Splenektomie nach 11 Rezidiven in 5 Jahren



Chemotherapie assoziierte TTP (TMA)

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

Mitomycin als TTP- / HUS-Auslöser

- Magen, Pankreas, Darm-Tu. u.a.
- Dosisabhängiger Effekt
- direkte Schädigung des Endothels
- ~ 75 Tage nach Gabe
- nur 30 % - PP-Erfolg
- Immunadsorbtion erfolgreicher

Gemcitabin als TTP- / HUS-Auslöser

- Pankreas, Lymphome, Lungen, Blasen, Brust-Krebs u.a.
- **8 Monate nach Gabe**
- häufige Folge: maligne Hypertonie
- Überlebensrate: 67 %

Ciclosporin als TTP-Auslöser

- Transplantationen, rheumatoide Arthritis, Uveitis etc.
- direkte Endothelschäden
- Protease nur wenig erniedrigt
- Dosisabhängiger Effekt
- häufig nicht alleinige Ursache

Ciclosporin bei allogener KMT

- → Endothelschaden
- → TAM
(Transplantation assoz. Mikroangiopathie)

Tacrolimus als TTP-Auslöser

- Transplantationen
- kein dosisabhängiger Effekt
- Endothelzellschaden
- erhöht Endothelinsekretion
(Vasokonstriktion → Scherstreß)
- 6 - 23 Monate nach Gabe

TTP und Krankheiten als Auslöser

- Magenadeno-CA
- Brustkrebs
- allogene KMT
- SLE
- Nierentransplantation

Risikofaktoren der TTP

- **Medikamente**
- **Nikotinabusus**
- **Adipositas**
- **Scherstress**
- **Infektionen ! (Titer !)**
- **Alkoholexzesse**

Medikamentenregel für TTP - Patienten

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

Tel.:0172/6725293

Impfungen und TTP

I. Scharrer

III. Med. Universitätsklinik Mainz

Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe

- **Expositionsprophylaxe (Isolierung von Erkrankten, Desinfektion, Sterilisation)**
- **Dispositionsprophylaxe (Ernährung, Umwelt, soziale Verhältnisse, Genetik)**
- **gezielte Prophylaxe durch Impfungen**

Aktive Immunisierung

Durch Zufuhr von Antigenen werden bei intaktem Immunsystem vom Körper spezifische Schutzstoffe (**Antikörper**) gebildet, die zu einer **belastbaren Immunität** führen, welche unterschiedlich lange bestehen bleibt und durch erneute Antigenzufuhr (**Boosterung**) in vielen Fällen rasch angehoben werden kann.

Passive Immunisierung

Übertragung spezifischer Antikörper, die ein Spender bereits gebildet hat, wodurch ein Nichtimmuner **sofort** gegen die entsprechende Infektionskrankheit geschützt ist.

Die Wirkung hält jedoch nur wenige Wochen bis Monate an; ein immunologisches Gedächtnis wird nicht aufgebaut.

Totimpfstoffe(nicht gefährlich für die TTP)

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

Keine Lebendimpfstoffe:

Masern

Mumps

Röteln

Polio (Sabin)

Varizellen

Gelbfieber

BCG

Vogelgrippevirus - eine Gefahr f. Menschen ?

- Vogelgrippevirus H5N1
- umhülltes Virus
- verschiedene Varianten mit unterschiedlicher Pathogenität
- Einfrieren tötet Virus nicht ab!!
- Zug- / Wasser- Vögel, Schwäne, Enten, Gänse, Puten, Hühner, Katzen—TIERSEUCHE(VOGEL-SEUCHE Geflügelpest)

Vogelgrippevirus - eine Gefahr f. Menschen ?

- **direkter Kontakt mit Tieren oder deren Ausscheidungen**
- **160 infizierte Menschen gestorben**
- **daher kein Besuch von Geflügelmärkten**
- **daher Puten- und Hühnerfleisch bei mindestens 70° durchgaren, ebenso EIER kochen**

Erkrankung der Tiere

- **Hühner und Puten rasanter Verlauf**
- **Enten und Gänse langsamer Verlauf**
- **700 Puten in Wermsdorf gestorben**
- **Verhaltensstörungen, Verfärbungen, Durchfälle, Lungenentzündung**

Vogelgrippevirus - eine Gefahr f. Menschen ?

Symptomtrias:

- hohes Fieber
- akuter Krankheitsbeginn
- Husten oder Atemnot
- Therapie: Neuraminidase-Hemmer wie Tamiflu[®] oder Relenza[®]. Beginn sofort nach Auftreten der Symptome, z.B. Tamiflu 2x1 für 5 Tage

Bei Thrombozytopenie
u./o.Blutungen:Kontraindikation
für Thrombozytenkonzentrate!!!

dafür

Novo-
Seven

Prognose der TTP

- **Letalität:** **bis 1997** ~ 90%
 ab 1999 ~ 20%
- **Rezidivhäufigkeit** ~ 36%
- **Therapierefraktär** ~ 20%

Danke!

