Was gibt es Neues in Forschung, Diagnostik und Therapie bei der TTP ?

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 !

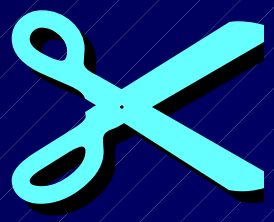
Für TTP typisches Symptomentrias

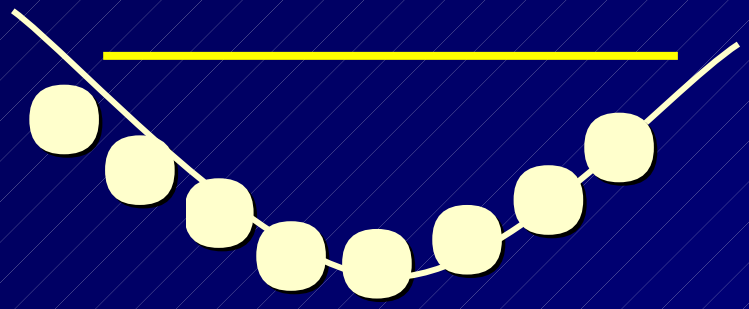
- Thrombozytopenie
- hämolytische Anämie (Coombtest neg.)
- neurol. Symptome (65 %)

Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP

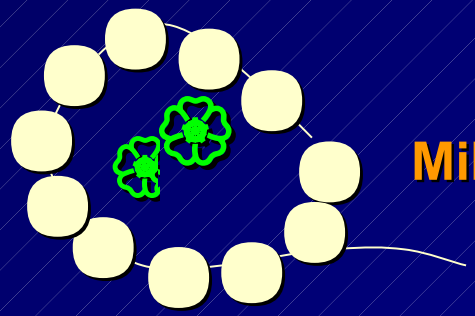
E N D O T H E L

Schere =
Protease



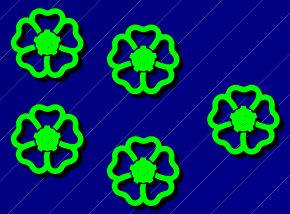


Perlenkette = UL-Multimere



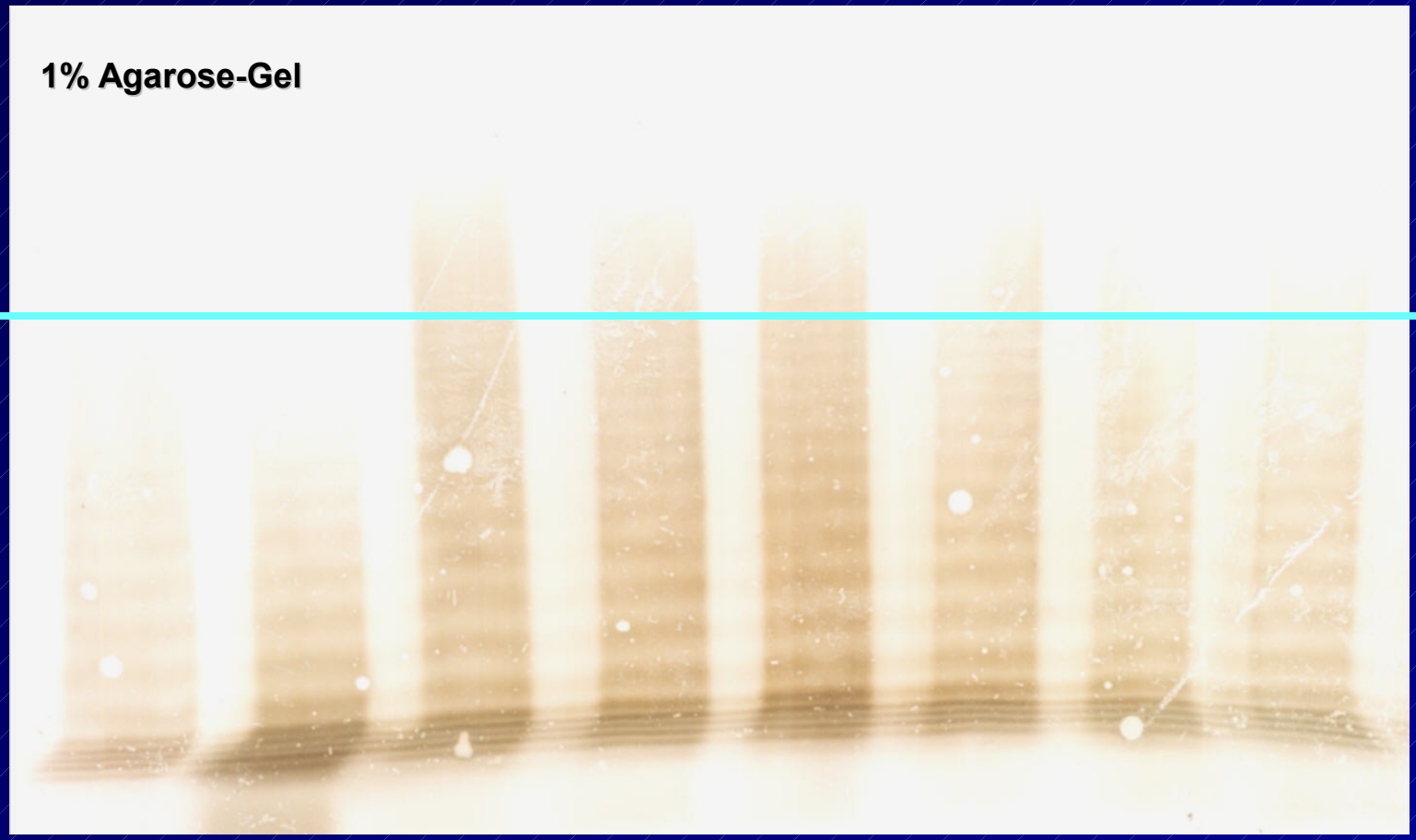
Mikrothrombus

Blüten =
Thrombozyten



E N D O T H E L

Ultra Large Multimere



ULM

normale

∅ TTP ⟵ TTP – Patienten ⟶ NP

VWF

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

(250 kDa - Untereinheiten)

Pathophysiologie der TTP

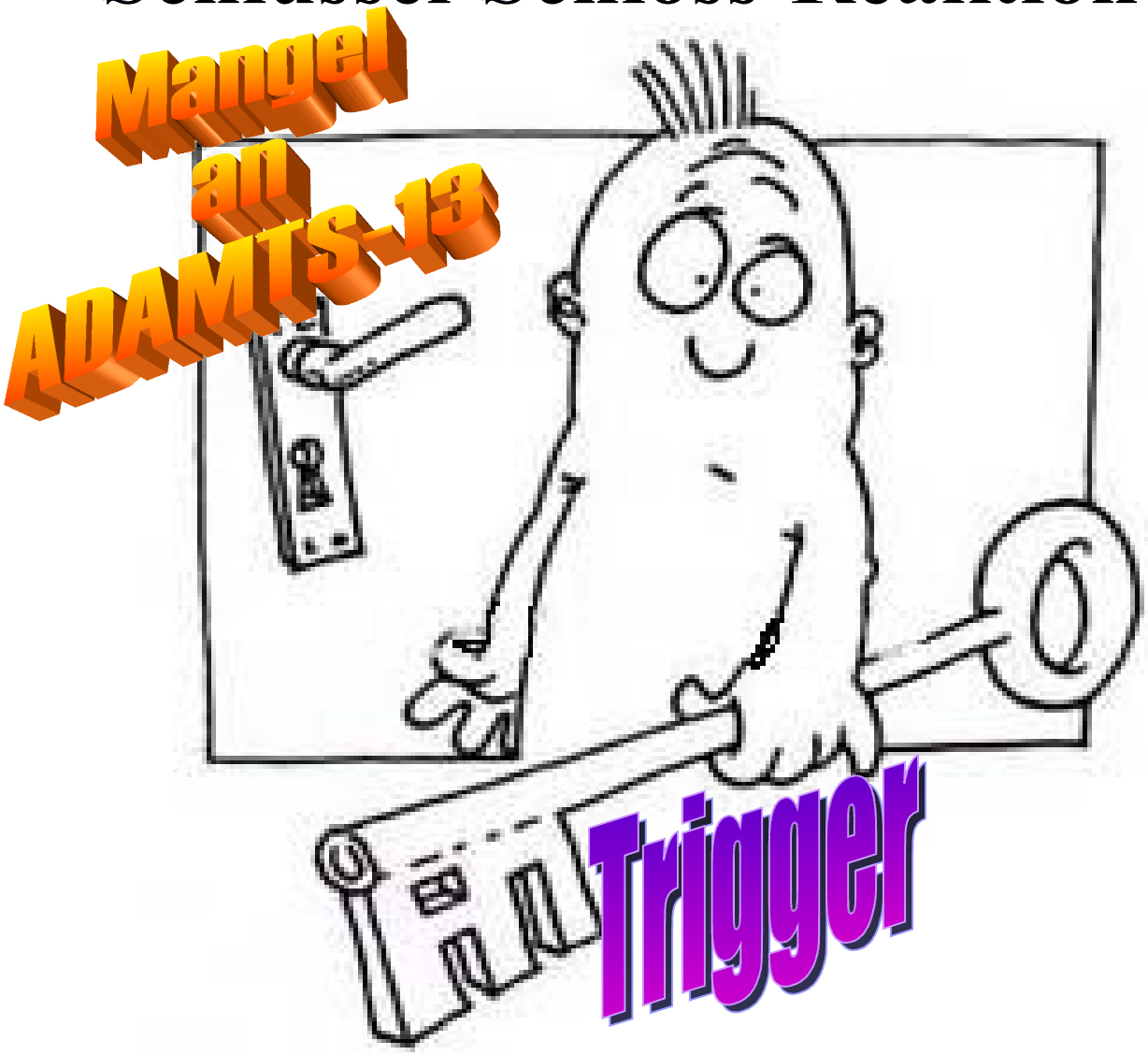
- Protease vermindert oder fehlt
- Endotheldefekt

(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

Kwaan 2005

Schlüssel-Schloss-Reaktion



Trigger der TTP

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

Infektionen als Auslöser einer TTP bzw. eines Schubes

- Fieber nicht immer Begleitsymptom einer TTP, sondern Zeichen eines Infekts
- Bei Progredienz u. Therapieresistenz → nach Infektionen suchen
- IgA und CD_4/CD_8-Zellen für Infekt-gefährdung bestimmen lassen

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)

Zecken-Borreliose

3. Stadium –Erythema migrans

2. Stadium –Arthritis (Knie,Sprunggelenke), Facialisparese, Myokarditis

3. Stadium –Acrodermatitis, Polyneuropathie

Erythema migrans

Zeckenbiss

Zecke vergrößert

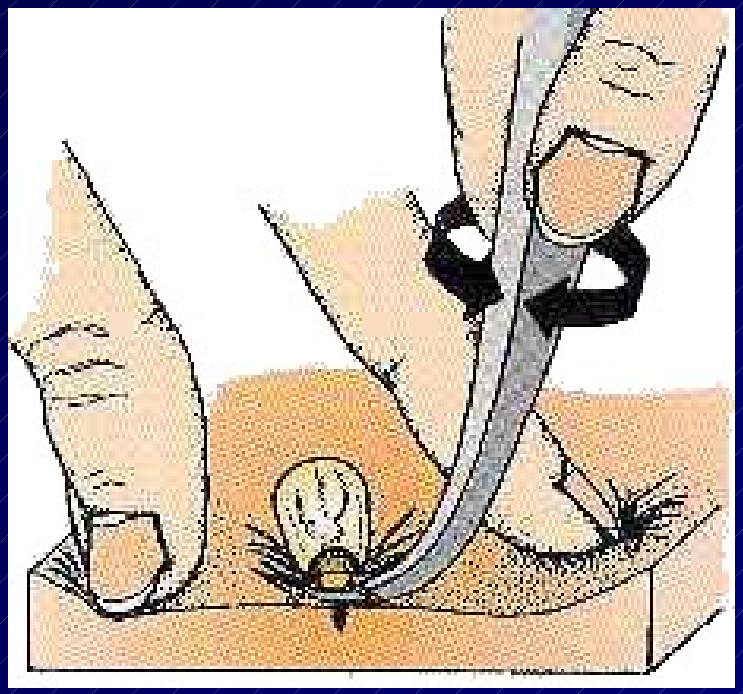
Schutz vor Zecken (Holzbock)

- Tragen von heller Kleidung mit langen Ärmeln, Hosen und Strümpfen
- Meiden von hohem Gras, Gebüsch und Unterholz
- Zanzarin-Lotio: „Schrecken aller Zecken“
- Auf Hals, Hand- und Fußgelenke auftragen (warme, weiche Körperstellen)

Entfernung von Zecken

- Mit Zeckenkarte
- Mit Zeckenzange
- NICHT mit Öl oder Klebstoff, da dadurch Bakterien in Körper eindringen können!

Entfernung von Zecken



Therapie der Borreliose

- Sofort Doxycyclin (postexpositionelle Prophylaxe)
- Ab 2. Stadium Cefotaxim

FSME-Impfung

- Totimpfstoff gegen FSME-Virus (Frühsommer-Meningoenzephalitis)
- NICHT wirksam gegen Borreliose
- NICHT bei Allergie gegen Hühnereiweiß,
- NICHT bei fieberhaften Infekten
- NICHT im akuten TTP-Schub!
- NICHT unter Rituximab (Impferfolg kann aus-bleiben!)

FSME-Impfung

- 1. Teilimpfung
- 2. Teilimpfung nach 3 Wo. – 3 Mon.
- 3. Teilimpfung 5-12 Mon. nach der 2. Impfung
- Auffrischimpfung: 3 Jahre nach der letzten Impfung

Nebenwirkungen der FSME-Impfung

- Grippeähnliche Symptome nur nach der 1. Impfung möglich
- Fieber über 38°C
- Abklingen nach 24-48 Std.

Totimpfstoffe(nicht gefährlich für die TTP)

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

Keine Lebendimpfstoffe bei TTP:

Masern

Mumps

Röteln

Polio (Sabin)

Varizellen

Gelbfieber

BCG___

Geplante Impfstudie

- Proteaseuntersuchung vor und 2-6 Wochen nach Impfung!

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

„Neue“ medikamentöse Auslöser einer TTP bzw. eines Schubes

- Mifepriston (Mifegyne®) (SS-Abbruch)
- Unofem (Levonorgestrel 1,5 mg) „Pille danach“
- PEG-Interferon
- Ciprofloxacin
- Fluvastatin

Wirkungsweise der Medikamente als Auslöser der TTP

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

Mayer et al. 2005

Medikamente als Auslöser der TTP und Schübe

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

Baron et al. 2005

Medikamenten induzierte Schubauslöser

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

George et al. 2004

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

} Malaria-mittel

- Limptar® (200 mg!)
- Tonic water
- Kräuter: Cinchona, Kinakina, Quina, Peruvian- und Jesuitenrinde

Zakarija et al. 2005

Antibiotika als mögliche Auslöser der TTP und Schübe

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

Antibiotika, mit denen bisher (Mai 07) noch keine TTP assoziiert wurde

- Cefuroxim (Elobact®)
-Clindamycin (Sobelin®)
-Doxycyclin
-Tetracyclin

Merkregel

- Keine Einnahme überalterter Medikamente
- Nicht nur wirkungslos, sondern auch Nebenwirkungen!

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)

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

Zakarija et al. 2005

Gemcitabin als TTP- / HUS-Auslöser

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

Zakarija et al. 2005

Ciclosporin als TTP-Auslöser

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

Zakarija et al. 2005

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

Zakarija et al. 2005

Medikamentenregel für TTP - Patienten

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

Tel.:0172/6725293

TTP und Krankheiten als Auslöser

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

„Grundkrankheiten“ als Auslöser einer TTP bzw. eines Schubes

- Kollagenosen (z.B. SLE)
- o. TTP als Vorläufer einer Kollagenose (0,2 – 16 Jahre nach TTP)
- Herz und Gefäßoperationen

Bisherige Ergebnisse von Dissertationen I

- Frauen/Männer – 3:1
- Erstmanifestationsalter
  bei Frauen: 33,8
  bei Männern: 43,8
- OR – Adipositas 2.01
- OR – Rauchen 3.19

Bisherige Ergebnisse von Dissertationen II

- Prognosefaktor:
  Rezidiv-Patient signifikant niedrigere Protease in Remission als Nicht-Rezidiv-Patienten
- Auslöser – Medikamente
  (28% Antibabypille)
- Auslöser- 50% Infektionen
  (Grippe u. Gastrointest. Infektionen)

Übeltäter als TTP-Auslöser

- Infekte
- Medikamente
- das Abwehrsystem störende Einflüsse (Sonne!)
- Endothel (Gefäß)-Gifte

Geplante TTP-Infektionsstudie (Zusammenhang zwischen Infektion und Schub)

- Untersuchung der „guten“ Botenstoffe des Immunsystems
- Untersuchung der zelltötenden Botenstoffe des Immunsystems
- Untersuchung von Endothel(Gefäß)-Giften

Diagnostik der TTP

Hinweis auf TTP

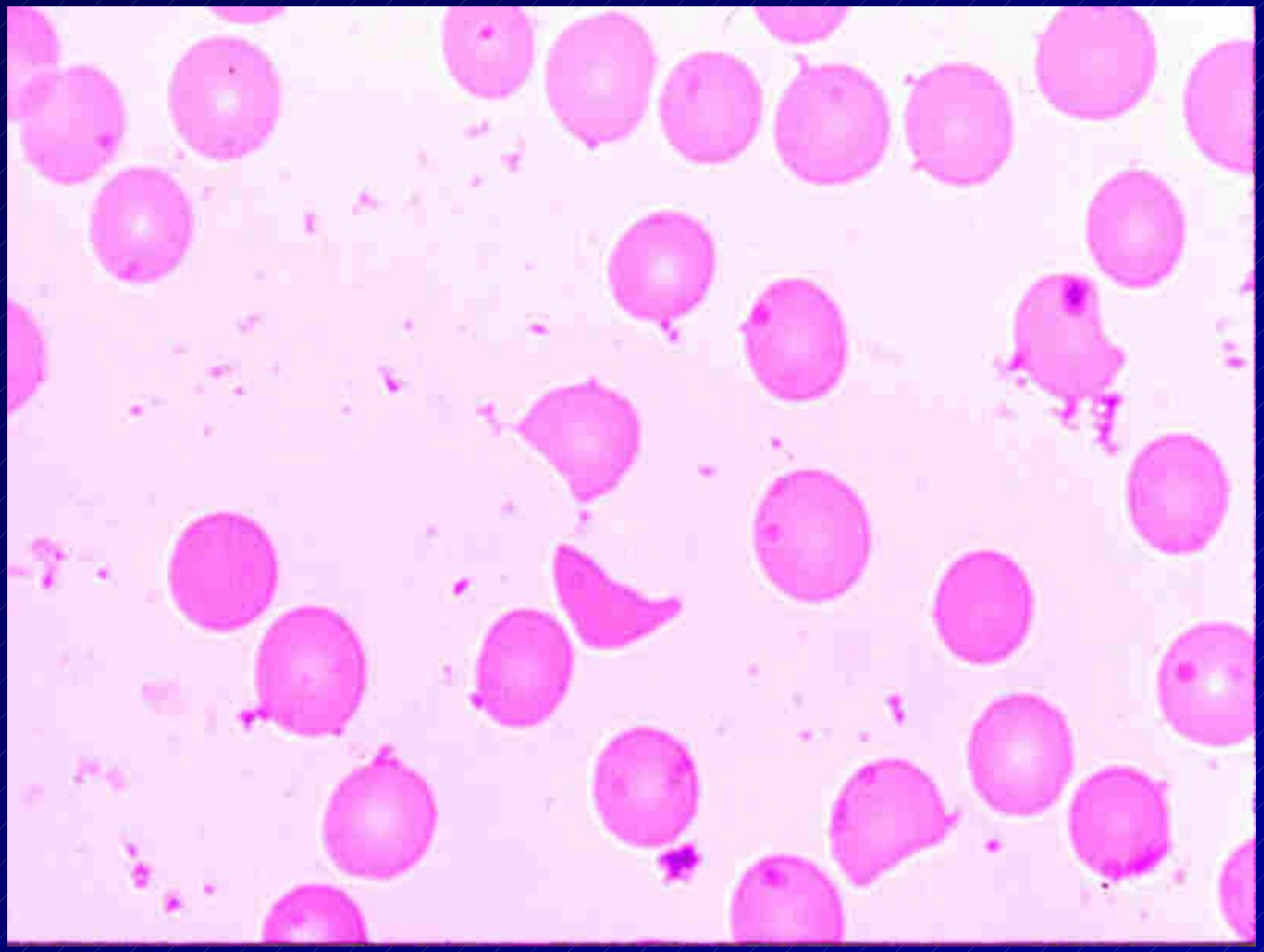
- Thrombozytopenie
- LDH ↑
- Fragmentozyten
- neg. Coombstest

Beweis der TTP

- Protease ↓
- UL Multimere nachweisb.

  Gerinnung: normal

Fragmentozyten

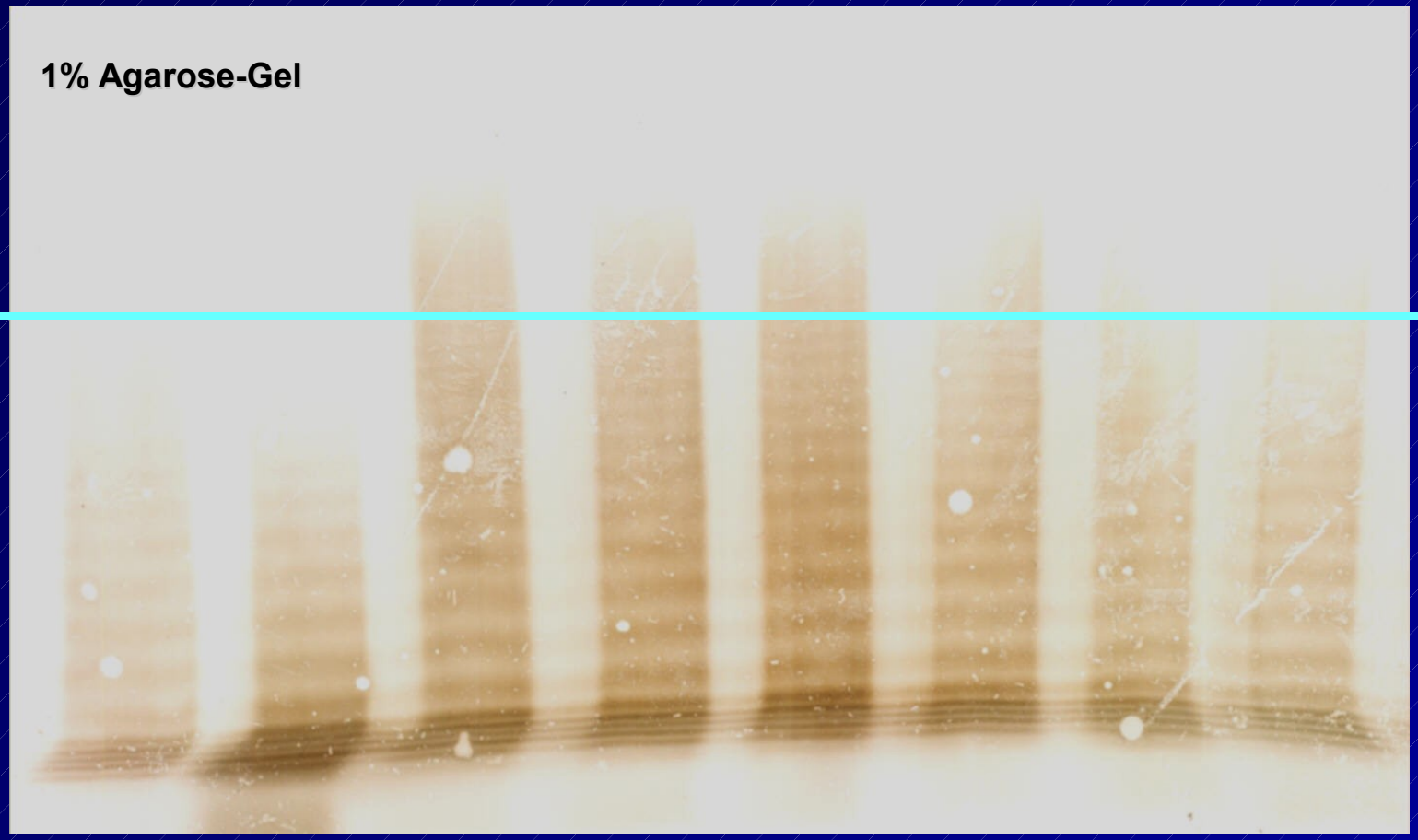


Spezialdiagnostik der TTP

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

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

Ultra Large Multimere



ULM

normale

∅ TTP ⟵ TTP – Patienten ⟶ NP

„Schubrisiko“ nach Remission

- 2fach erhöhtes Risiko
  - bei ADAMTS-13-Aktivität < 5% und nachweisbarem AK
- → daher Kontrolle !

Scully et al., ASH 2006

Therapie der TTP

- So schnell wie möglich !

(Wettlauf mit der Zeit !)

- FFP (Fresh frozen plasma) (30 ml/kg KG)
- Plasmapherese (3-4 l)
- Immunadsorption
- Corticosteroide (1 - 2 mg/kg KG)
- Rituximab

Plasmapherese bei TTP

- sofortiger Beginn
- Dauer: bis 2 Tage nach Normalisierung von LDH und Thr.zahl
- kein ASS
- kein Heparin

Ziele der Plasmapherese bei TTP

- Entfernung des Inhibitors
- Entfernung der Ultra Large Multimere
- Zufuhr der Protease
- Entfernung versch. Zytokine (ev. verantwortlich für den Endothel-Zellschaden)

Dauer der PP-Therapie (AABB)

normale LDH

normale Thrombozytenzahl

> 2 Tage !

meist 10 Tage !

(15.8 Tage in kanadischer Studie)

früheres Absetzen d. PP → Gefahr eines Rezidivs

Laborwerte unter Plasmapheresetherapie

- zunächst Besserung der LDH-Spiegel
- Thrz. „hinken nach“ (später)

Erfolg der PP-Therapie

n i c h t abhängig von

- Nachweis eines Inhibitors
- Höhe des Inhibitortitiers

Nebenwirkungen der PP-Therapie (I)

- allerg. Reaktionen bei bis zu 25 % (SD Plasma weniger ?)
- Zittern, Kribbeln etc. (Ca-Mangel)
- Katheterinfektionen
- Katheterthrombosen (?)

Nebenwirkungen der PP-Therapie (II)

- Parästhesien
- Hypotonie
- Urticaria
- Frieren
- Übelkeit

Kontrollen nach Plasmapheresetherapie

- vWF spaltende Protease
- UL-Multimere
- Impftiter (!) Hep. A, B, Serologie: HIV, Hep. C

Plasma -Therapie

- Standard FFP
- SD-FFP (z.B. Octaplas®)
  - (PS ↓ – Thrombosen ?)
  + (weniger UL-Multimere !)
- MBP (Methylen-Blau)

weniger effektiv

Vorteile von SD-FFP (Octaplas®)

- Virusinaktiviert
- Weniger UL-Multimere
- Weniger allerg. Nebenwirkungen (da weniger Antigene)
- Keine TRALI-Reaktionen
- In England vom Dep. of Health empfohlen

Vergleich PP gegen FFP

(Canad. Aph. Gruppe)

- ***Ansprechrate:***

PP	78 %	sofort
FFP	47 %	

- ***Ansprechrate:***

PP	49 %	6 Mon.
FFP	25 %	

Corticosteroid – Therapie bei TTP

- Zusätzliche Gabe von 100 mg Decortin 2x tgl. → signifikante Reduktion der Letalität (Bell et al.99)
- Dexamethason 1 g i.v. für 3 Tage plus PP (oder Methylprednisolon® Pulstherapie) → Reduktion d. AK

(Chierichini et al. ASH 03)

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

dafür

Novo-Seven

Weitere Therapie der TTP

- Vincristin (1 mg für 3 Tage od. 1 mg jeden 3. Tag)
- Rituximab (!)
- Splenektomie
- Immunglobuline
- keine (!) Thrombozyten (Kohlen ins Feuer)
- aber Ery-Konzentrate
- Cyclophosphamid (?)

Prämedikation der Rituximab - Therapie bei TTP

- 1 Tabl Allopurinol®
- 2 Tabl. Benuron 500
- 1 Tabl. Cetirizin

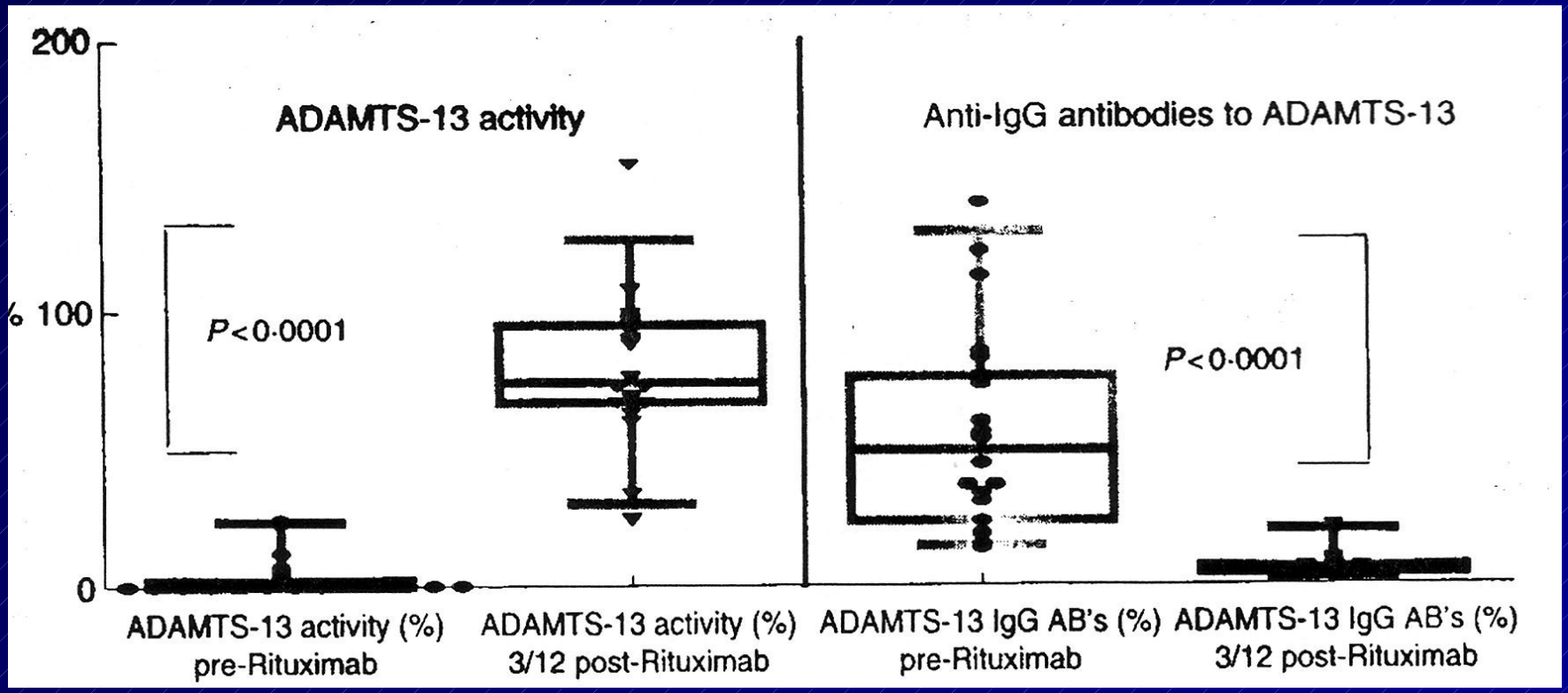
Bisherige Rituximab-Therapie bei

- Rezidiven
- Therapierefraktären Verläufen
- Inhibitor (Hemmkörper)-Anstiegen
- PP und Rituximab, insbesondere bei Frührezidiven

Neue Rituximab-Therapie

- Nur Rituximab (im Schub u. bei Erstmanifestation)
- Ohne Plasmapherese
- Ohne Cortison
- Prophylaxe bei Inhibitor-Pat.

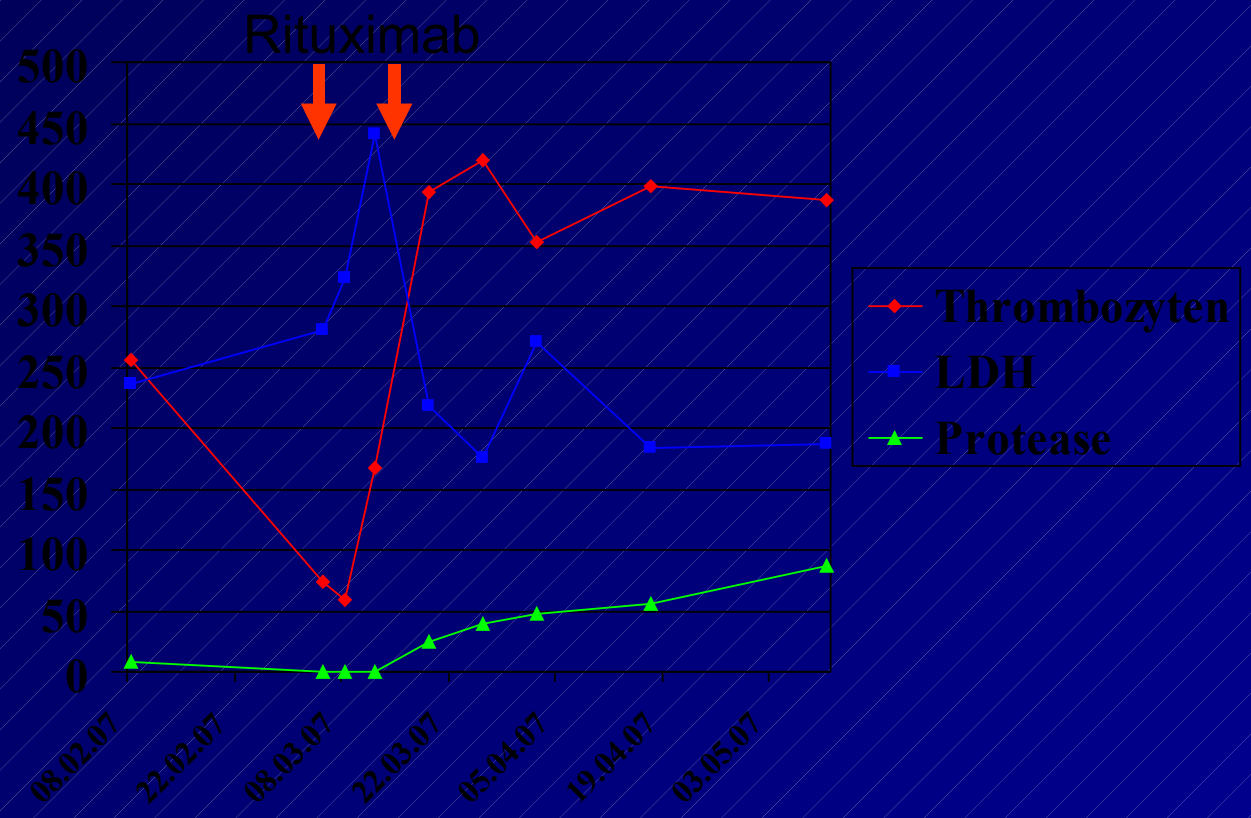
Verhalten der der Protease vor und nach Rituximab



Verlauf nach 2maliger Rituximabgabe

Datum	Thrz.	LDH	Fragm.	Protease	ULM	Inh.
08.02.07	256.000	236	Ø	8%	Ja	1.2
23.02.07	115.000	Infekt!				
01.03.07	116.000					
05.03.07	74.000	281	+	<6%	Ja	1.7
08.03.07	59.000	323	+	<6%	Ja	1.7
12.03.07	168.000	441	Ø	<6%	Ja	1.1
19.03.07	393.000	218	Ø	24%	Ja	0.2
26.03.07	419.000	176	Ø	39%	Ja	0.2
02.04.07	352.000	270	Ø	48%	Ø	Ø
17.04.07	399.000	183	Ø	55%	Ø	Ø
10.05.07	387.000	187	Ø	87%	Ø	Ø

Verlauf nach 2 x Rituximab



Prophylaxe der TTP – Schübe ?

- familiär →
  3 wöchentlich FFP
- erworben (mit Inh.) →
  4 wöchentlich Rituximab

IVIG bei TTP

- unterstützende Therapie
- meist gemeinsam mit PP oder Chemotherapeutika
- Wirkmechanismus ?

Laparoskopische Splenektomie bei TTP

- bei Therapierefraktären Verläufen
- bei Shuntproblemen

Schwangerschaft und TTP

- bei niedriger Protease → FFP - Prophylaxe
- insbesondere im 3. Trimenon, da VWF ansteigt !

Was ist bei Schwangerschaft und TTP zu beachten ?

- SS möglichst bei normaler Protease > 50%
- Bei Werten < 40% FFP-Prophylaxe
- Intervall der FFP-Gabe 3-4 Wochen
- 3. Trimenon: Anstieg des VWF!
  Abfall der Protease!
- Rituximabgabe möglich, bereits erfolgreiche SS in USA!
- Postpartal 8 Tage – Protease-Kontrolle!

Folgen der TTP

- Neurokognitive Störungen
  - Gedächtnisstörungen
  - Konzentrationsstörungen
  - Schwindel
- Sensible Störungen
  - Kribbeln
  - Taubheit der Finger oder Füße
- Schlafstörungen
- Angst vor Schub

TTP – Therapien der Zukunft?

- Rekombinante ADAMTS-13-Protease (Fa Baxter)?
- Rekombinante ADAMTS-13-Protease-Variante (ohne Bindungsfähigkeit für Hemmkörper)
- Rituximab-Varianten oder andere AK
- SD-FFP-Variante

Telefonsprechstunde

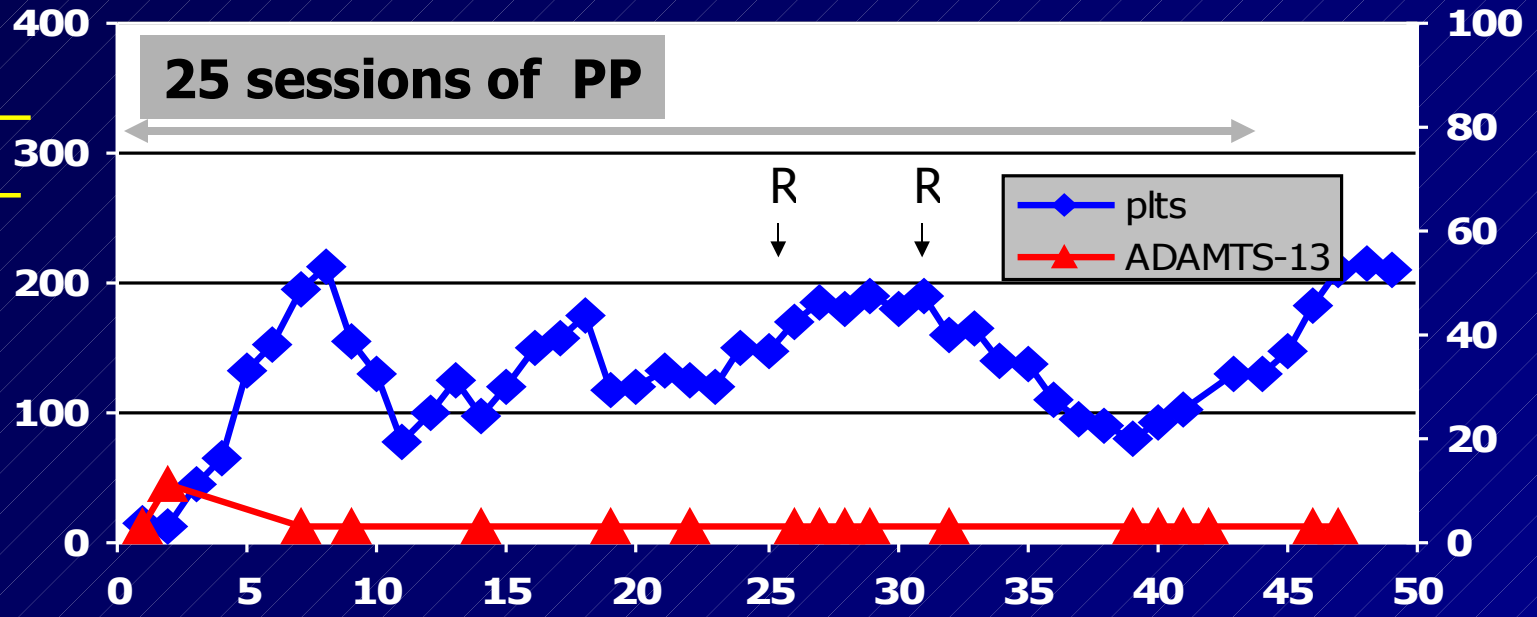
- Handy: 0172 - 6725293

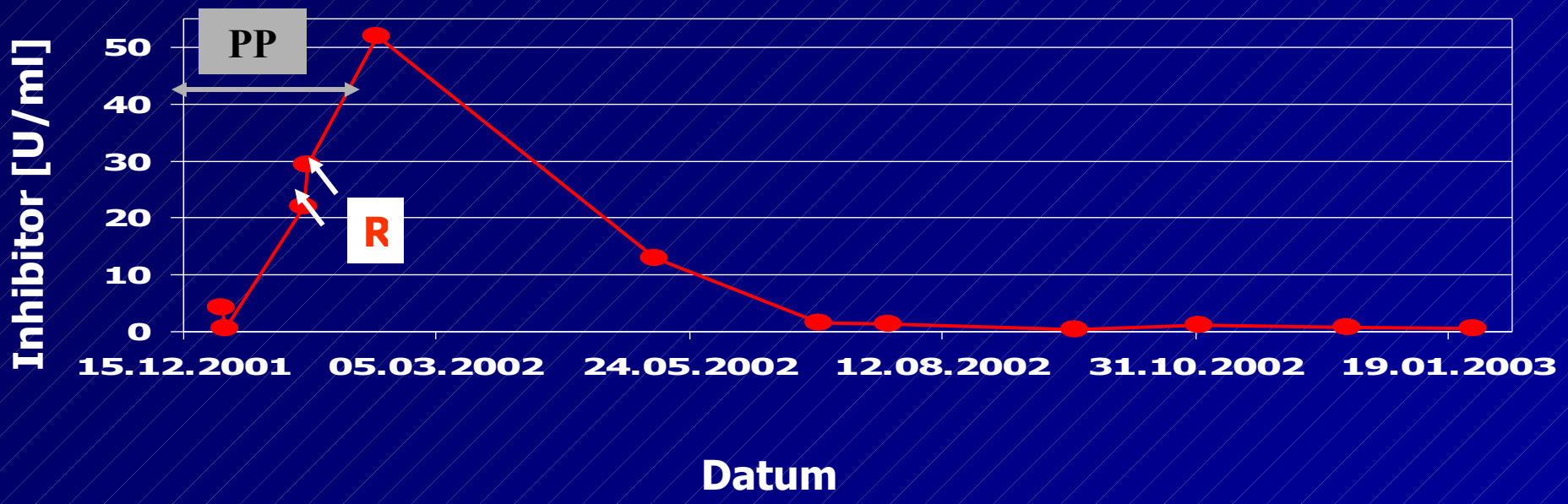
Kasuistik - TTP

(*10.06.31)

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

weiblich
70 Jahre
8. Rezidiv





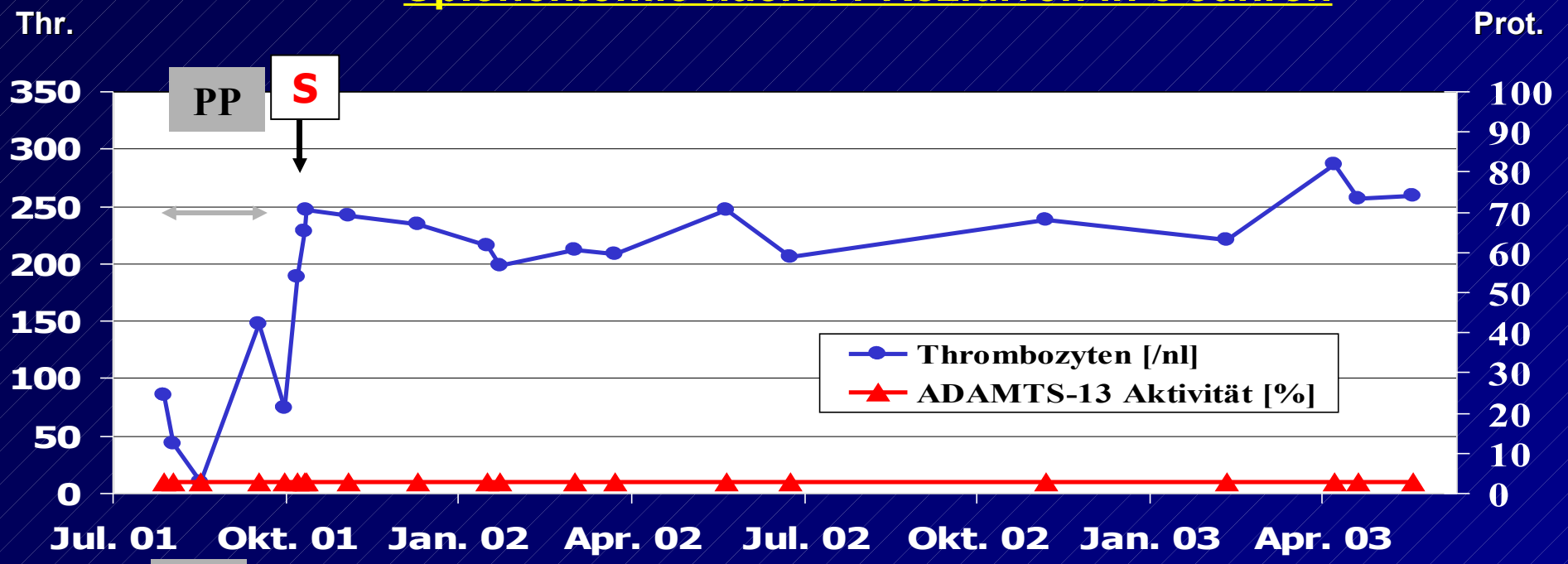
Kasuistik TTP

(* 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



Prognose der TTP

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

DANKESCHÖN