

Therapie der TTP

Prof. Dr. med. I. Scharrer

Therapie der TTP

- **so schnell wie möglich !**
(Wettlauf mit der Zeit !)
- **Plasmapherese (2-4 l)**
- **FFP** (Fresh frozen plasma) **(20-30 ml/kg KG)**
- **Corticosteroide (1 - 2 mg/kg KG)**

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)

Plasmapherese bei TTP

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

Dauer der PP-Therapie (AABB)

normale LDH

normale Thrombozytenzahl

> 2 Tage !

(Dauer 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 vom

- **Nachweis eines Inhibitors**
- **Höhe des Inhibitortiters**

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen der PP-Therapie

- LDH ratio
- LDH Wert vor 3. PP
LDH Wert vor 1. PP
- **< 0,6 – gutes Ansprechen**

Kontrollen nach Plasmapheresetherapie

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

Nebenwirkungen der PP-Therapie (I)

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

Nebenwirkungen der PP-Therapie (II)

- **Parästhesien** 22 %
- **Hypotonie** 20 %
- **Urticaria** 14 %
- **Frieren** 7,4 %
- **Übelkeit** 7,4 %

Plasma -Therapie

- **Standard FFP**
- **SD-FFP (z.B. Octaplas®)**
 - + **weniger UL-Multimere** Harrison et al. 1996
 - + **keine TRALI-Reaktionen** Sachs et al. 2005
- **MBP (Methylen-Blau) weniger effektiv**
Barz et al. 2002

Vergleich PP gegen FFP

(Canad. Aph. Gruppe)

- *Ansprechrate:*

PP	78 %	} sofort
FFP	47 %	

- *Ansprechrate:*

PP	49 %	} 6 Mon.
FFP	25 %	

Plasmapherese refraktäre TTP

- Überprüfung der Austauschmenge
(40 ml Plasma /kg/KG)
- 2x täglich PP
- Wechsel auf SD - Plasma
(Fehlen von UL - Multimeren)
- Immunadsorption

Corticosteroid – Therapie bei TTP

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

(Chierichini et al. ASH 03)

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 (?)**

Rituximab-Therapie bei TTP

- **Reduktion des Inhibitors
(Antikörpers)**
- **Therapieversuche bei bisher
insg. 17 therapierefrakt. Pat.
beschrieben (12 komplette
Remissionen, 3 partielle, 2
Versager)**

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

Rituximab-Therapie bei TTP

- **IK: Rezidive, therapierefraktäre Verläufe und Inhibitoranstiege**
- **Remission nach 5 Wo. (median)**
- **Rezidiv bei 1/5 Pat. nach 6 Mon.**

(Reddy et al., ASH 2003)

Rituximab – Therapie der TTP

- **375 mg/m² → 700 mg - 1x / Woche**
- **50 mg - 1 Std.**
100 mg - 2 Std.
weitere Infusion über 4 - 6 Std.
- **oder 2 Gaben an 2 Tagen à 350 mg**
- **4x wiederholen im Abstand von
jeweils 8 Tagen**

Prämedikation der Rituximab - Therapie bei TTP

- 1 Amp. **Tavegil**[®]
- 100 mg **Solu-Decortin**[®]
- 2 Tabl. **Paracetamol**[®]
(evtl. nach 12 Std. wiederholen)

IVIG bei TTP

- **unterstützende Therapie**
- **meist gemeinsam mit PP
oder Chemotherapeutika**
- **Wirkungsmechanismus ?**

Ery-Konzentrate bei TTP

- **bei allen Patienten**
- **besonders bei älteren Patienten mit kardiovask. Erkrankungen**

Präventive Therapie

**Phenytoin
(Anfallsprophylaxe)**

Laparoskopische Splenektomie bei TTP

- **bei therapierefraktären Verläufen** (Essein et al. 2003)
- **bei Shuntproblemen**
- **zur Schubprophylaxe in Remission** (Crowther et al. 1996)

Splenektomie zur Therapie der TTP

- nach Splenektomie besseres Ansprechen auf FFP (Winslow et al. 1995)
- gute klinische Remission trotz erniedrigter Proteasewerte
- vorher Pneumovax - Impfung !

Prophylaxe der TTP – Schübe ?

- **familiär →**
2-3 wöchentlich FFP (indiv.)
- **erworben (mit Inh.) →**
4 wöchentlich Rituximab ?

Besonderheiten

bei der

TTP

Post – Transplantation

Microangiopathy (TMA)

- **Kriterien:**

↑ Fragmentozyten > 4 %

Thrombozyten: 50.000

LDH ↑ plötzlich u. persistierend

- **Auslöser:**

CMV, Adenov., Parvoviren,

Aspergillose

Schwangerschaft und TTP

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

Schwangerschaft und TTP

- 6 Schwangerschaften bei 5 Patientinnen
- TTP Schub bei 4/6 Schwangerschaften
(2 ↓ Protease, 1 normal, 3x UL-Multimere, 1 Abbruch)
- 2 Schwangerschaften ohne Schub
(bei normaler Protease, Ø UL-Multimere)
- Schübe unter der Geburt (2x), Amniocentese,
6. SSW (1x Abbruch)
- Kinder gesund, keine Todesfälle
- → schwanger möglichst bei normaler Protease
- → Entbindung in Kr.haus mit PP-Einrichtung

TTP Rezidivrisiko bei erneuter Schwangerschaft

- *George 2004*

19 Pat. mit 30 Folgeschwangerschaften
5 (26 %) TTP Rezidiv bei Folgeschw.

- *Vesely et al. 2004*

49 Pat. mit 70 Folgeschwangerschaften
36 (37 %) TTP Rezidiv



Vorsicht bei TTP



- keine **Östrogene**
- keine **Gestagene**
- kein **Minirin[®]**

(da UL Multimere frei gesetzt werden)

Prognosefaktoren der TTP (?)

- **Koma**
- **schwere Thrombopenie**
- **↑ PAI – Werte**
- **UL VWF (?)**

Folgen der TTP

- **Gefahr der Schübe**

- **neurokognitive Störungen**

(Terrell et al. 2004)

→ **Gedächtnisambulanz**

- **Psychotrauma → Psychotherapie**

Prävention der Schübe
durch Impfungen

Hepatitis A Prävention

- **Impfung s.c. Havrix[®]**
(2 Impfungen: 0 und 6 Mon.)
- **Tipp für Mittelmeerurlauber:**
„Schäl‘ es, brat‘ es, koch‘ es
oder vergiß es“

Hepatitis B Prävention

- **Impfung s.c. Engerix[®]**
(3 Impfungen: 0, 1 und 6 Mon.)
- **Twinrix[®]**
(3 Impfungen: 0, 1 und 6 Mon.)
→ gegen Hep. A und B

Lebendimpfungen

bei TTP nicht zu empfehlen

- Masern
- Mumps
- Röteln
- Gelbfieber
- Varizellen
- Typhoral

FSME – Impfung

(Totimpfung)

gegen Zeckenbiß-Folgen

ist zu empfehlen

Influenza – Impfung

(Totimpfung)

**ist im Herbst
jedes Jahr neu
zu empfehlen !**

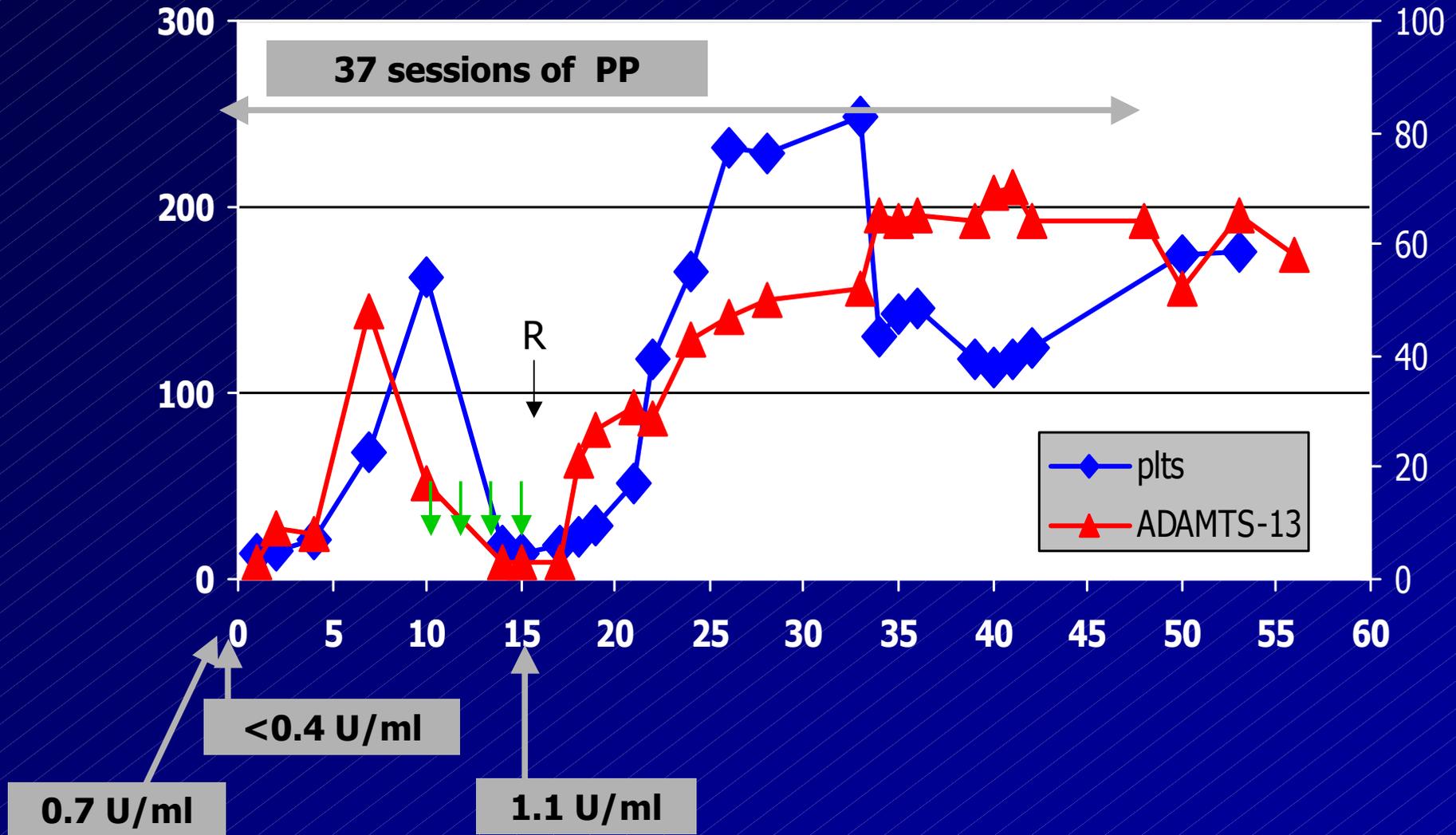
Typische TTP - Kasuistiken

Kasuistik - TTP

(*13.02.34)

- **schweres neurol. Bild mit Aphasie und Krampfanfällen**
- **Thrombozyten 10.000, LDH 1.724, Fragmentozyten +++**
- **vWF Protease: <6,25%, Inhib. (0,7 BE), ultra large vWF-Multimere +**
- **1. Rituximab-Gabe bei Frührezidiv**

weiblich, 67 Jahre, Erstmanifestation

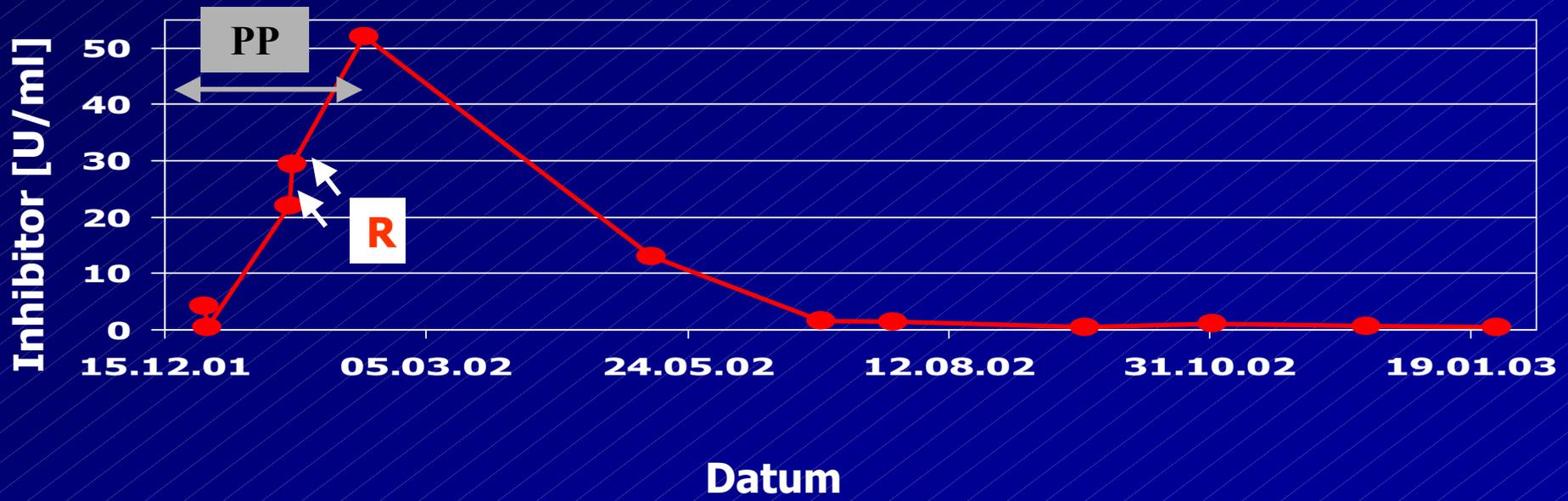
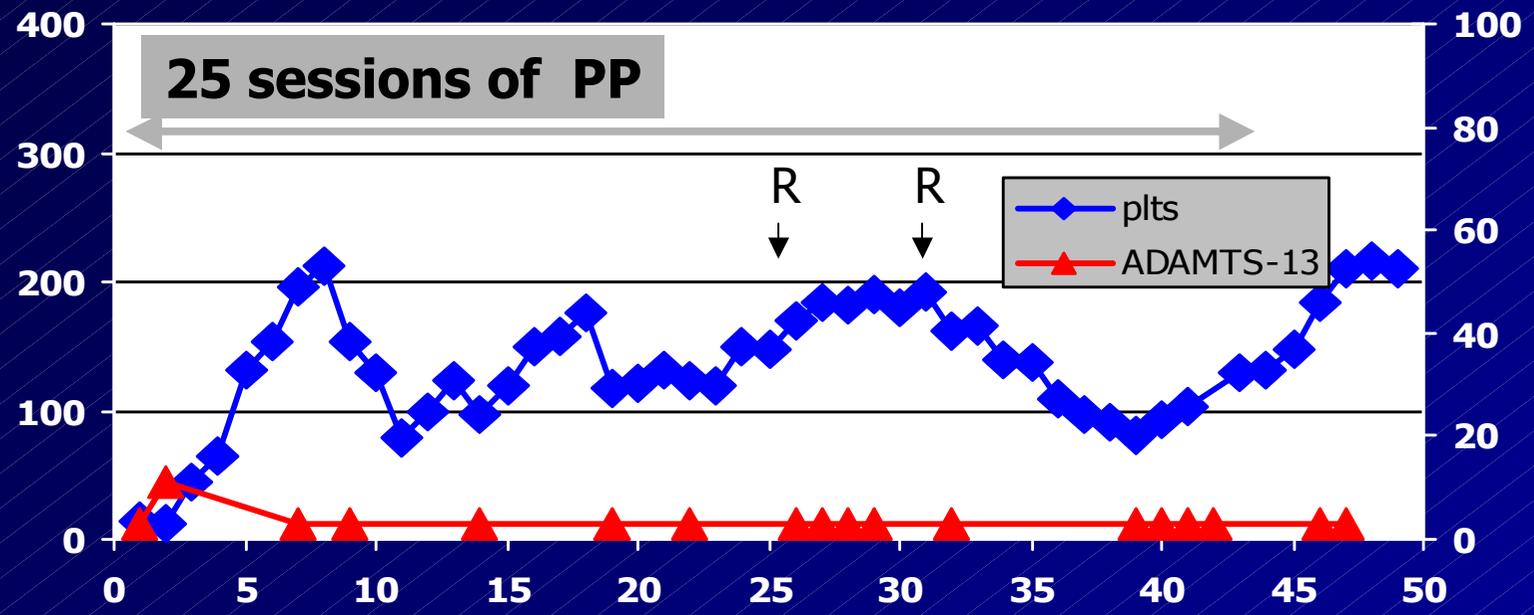


Kasuistik - TTP

(*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



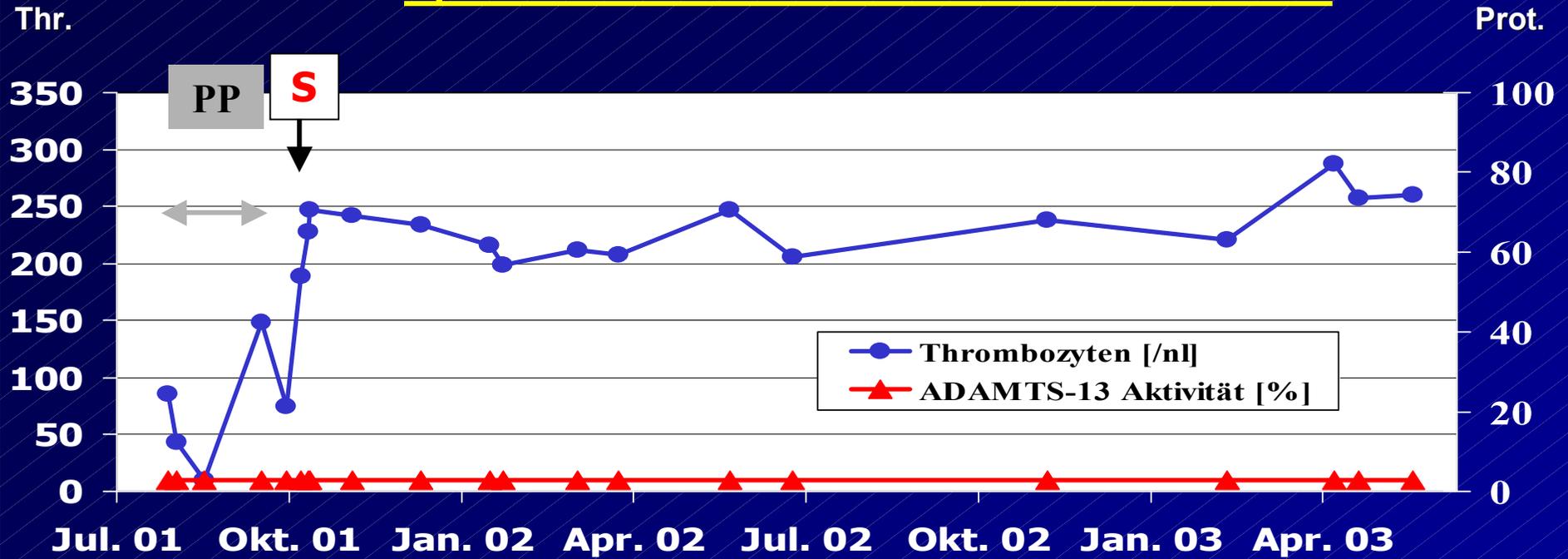
Kasuistik TTP

(* 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



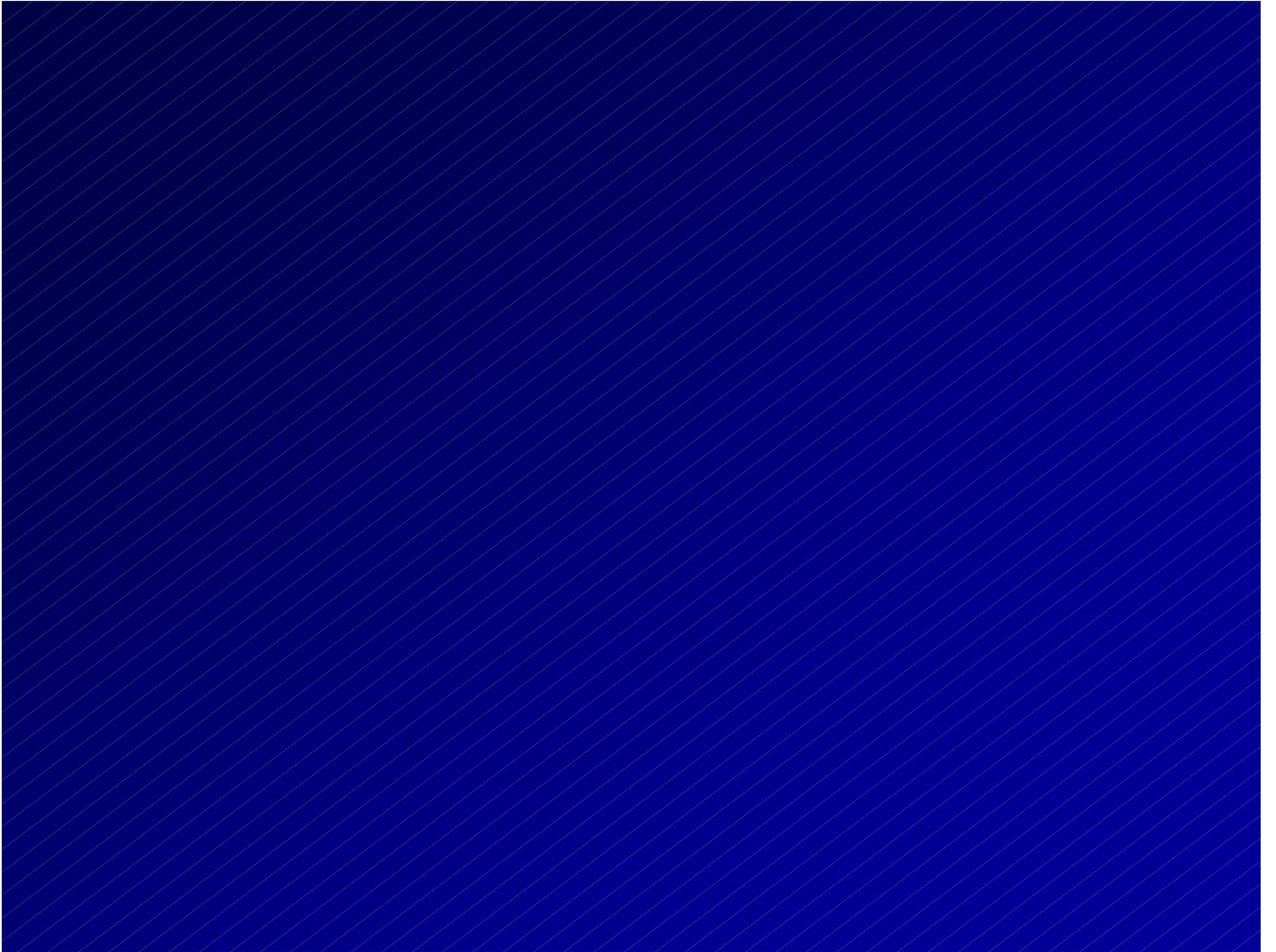
Telefonsprechstunde



- **Dienstags 19 - 21 Uhr**
Tel: 069 / 6301-5051
- **Handy: 0172 6725293**

Danke!







Dankeschön

Thank you