

TTP

(thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)

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

(3 - 10 / 10^6 /Bevölkerung/Jahr ??)

TTP

- disseminierte Form der thrombot. **Mikroangiopathie**
- von Moschcowitz 1924 erstmals beschrieben

Für TTP typisches Symptomentrias

- **Thrombozytopenie**
- **hämolytische Anämie**
- **neurologische**
Symptome

Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP



TTP

- Altersgipfel: 30 – 50 Jahre
- 2 / 1 – Frauen / Männer
- alle Rassen
- 508 Patienten

Formen der TTP

- **familiär (hereditär)**
- **nicht rezidivierend**
- **chronisch rezidivierend (30%)**

Familiäre TTP

(Upshaw-Schulman-Syndrom)

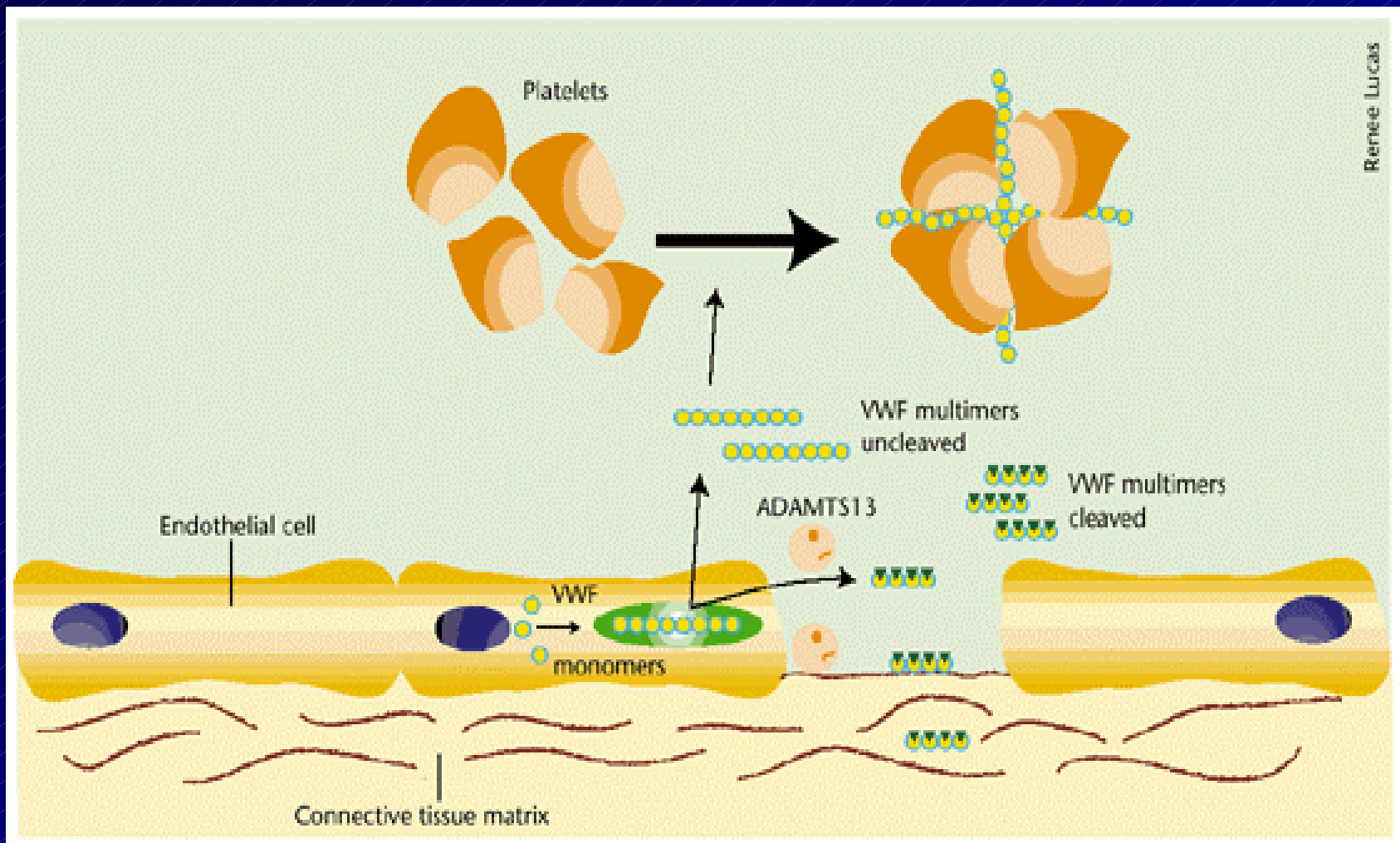
- **autosomal**
- **rezessiv**
- **komplettes Fehlen von
ADAMTS 13 - letal**

Pathophysiologie der TTP

vWF-Protease ↓
(Mutationen)

vWF Protease ↓
(Inhibitor)

Pathophysiologie der TTP



ADAMTS - 13

(vWF - spaltende Protease)

- **Metalloprotease**

(identifiziert und sequenziert,
Levy et al., Gerritsen et al.,
Fujikawa et al. 2001)

- **Mutationen im Gen gefunden**

- **Erniedrigung bedingt durch
AK oder Mutationen**

Mikrothromben bei der TTP

- **Plättchentromben**

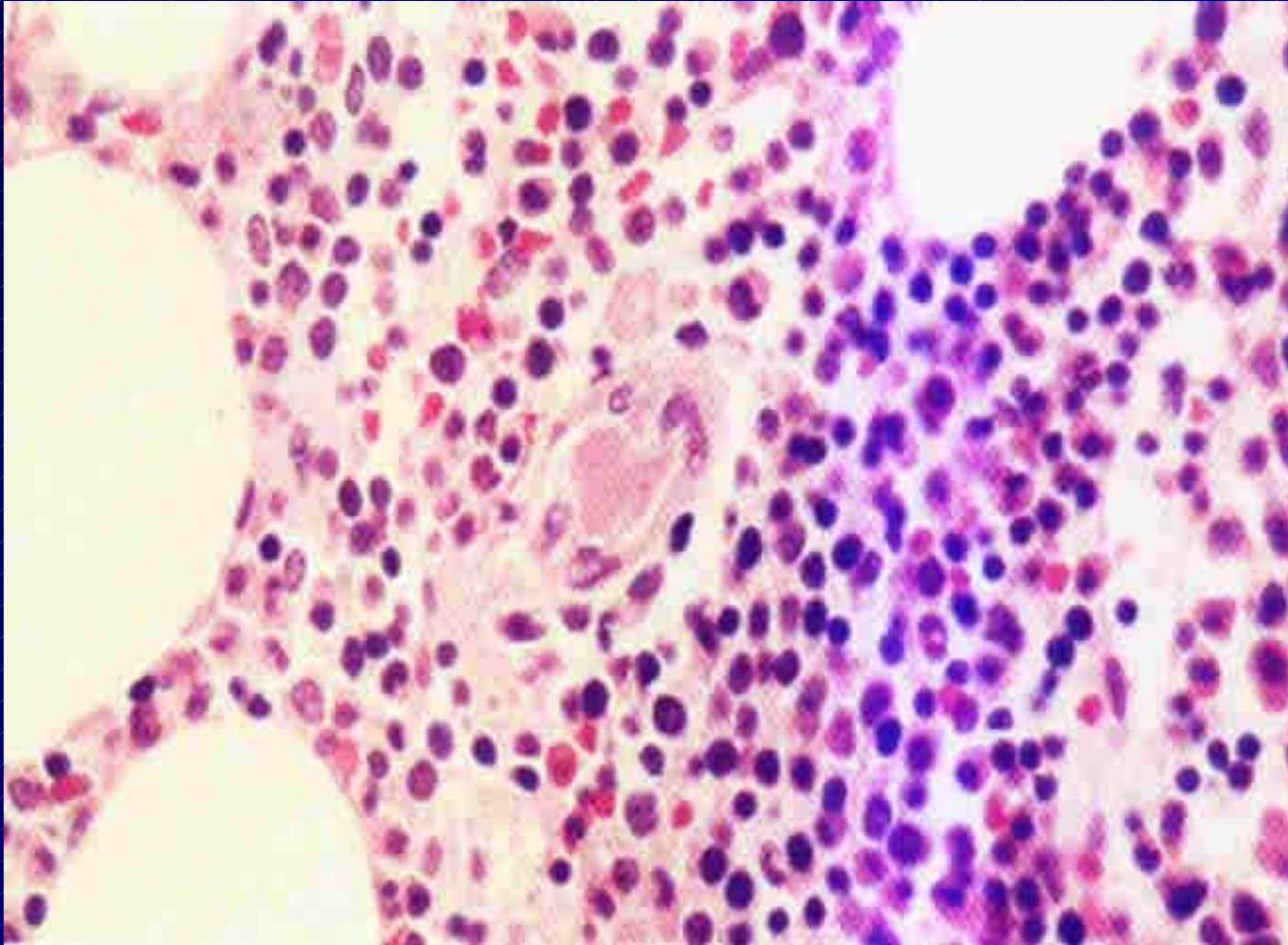
(wenig oder kein Fibrin)

- **keine entzündlichen**

Reaktionen des Endothels

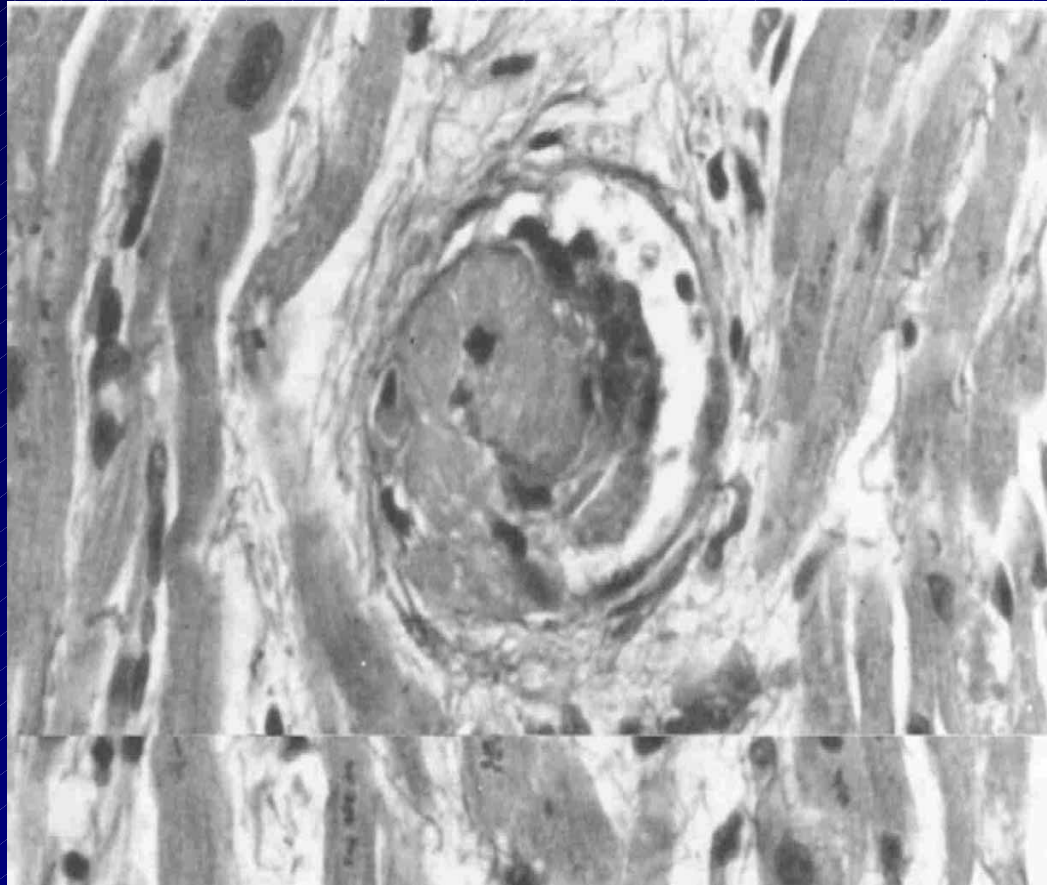
- **Hyaline Thromben**

Hyaliner Thrombus im Knochenmark bei TTP



(Wintrobe's Clinical Hematology 1998)

Microthrombus in a capillary
in the myocardium of a TTP patient



(Kwaan et al. 1989)

Schlüssel-Schloss-Reaktion

Mangel
an
ADAMTS-13



Trigger

Trigger der TTP

- **bakt. und virale Infektionen**
(gastrointestinal, grippal, HIV)
- **Medikamente**
- **Schwangerschaft**
- **Knochenmarktransplantation (TMA)**
- **Chemotherapie**
- **Tumoren**

Schwangerschaft und TTP

(Ducloy-Bouthors et al. 2003)

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

Medikamentös assoziierte TTP

- **horm. Contracep.**
(„Pille“, Implanon®)
- **Ticlopidin**
- **Clopidogrel**
- **Sulfonamide**
- **„Crack“ Kokain**
- **Penicillin**
- **Rifampicin**
- **Penicillamin**

Clopidogrel assoziierte TTP

- Inzidenz $4/10^6$ (?)
- 8 % aller Medik. Ind. TTP
- innerhalb von 2 Wochen
- > 20 PP notwendig
- Rezidivneigung
- schnelle PP → Therapie der Wahl

Chemotherapie assoziierte TTP (TMA)

- **Mitomycin C**
- **Daunorubicin**
- **Bleomycin**
- **Cisplatin**
- **Tamoxifen**
- **Fludarabin**
- **Cyclosporin**
- **Tacrolimus**

Trigger-Register

- International notwendig
- unter Mithilfe von Patienten

Diagnostik der TTP

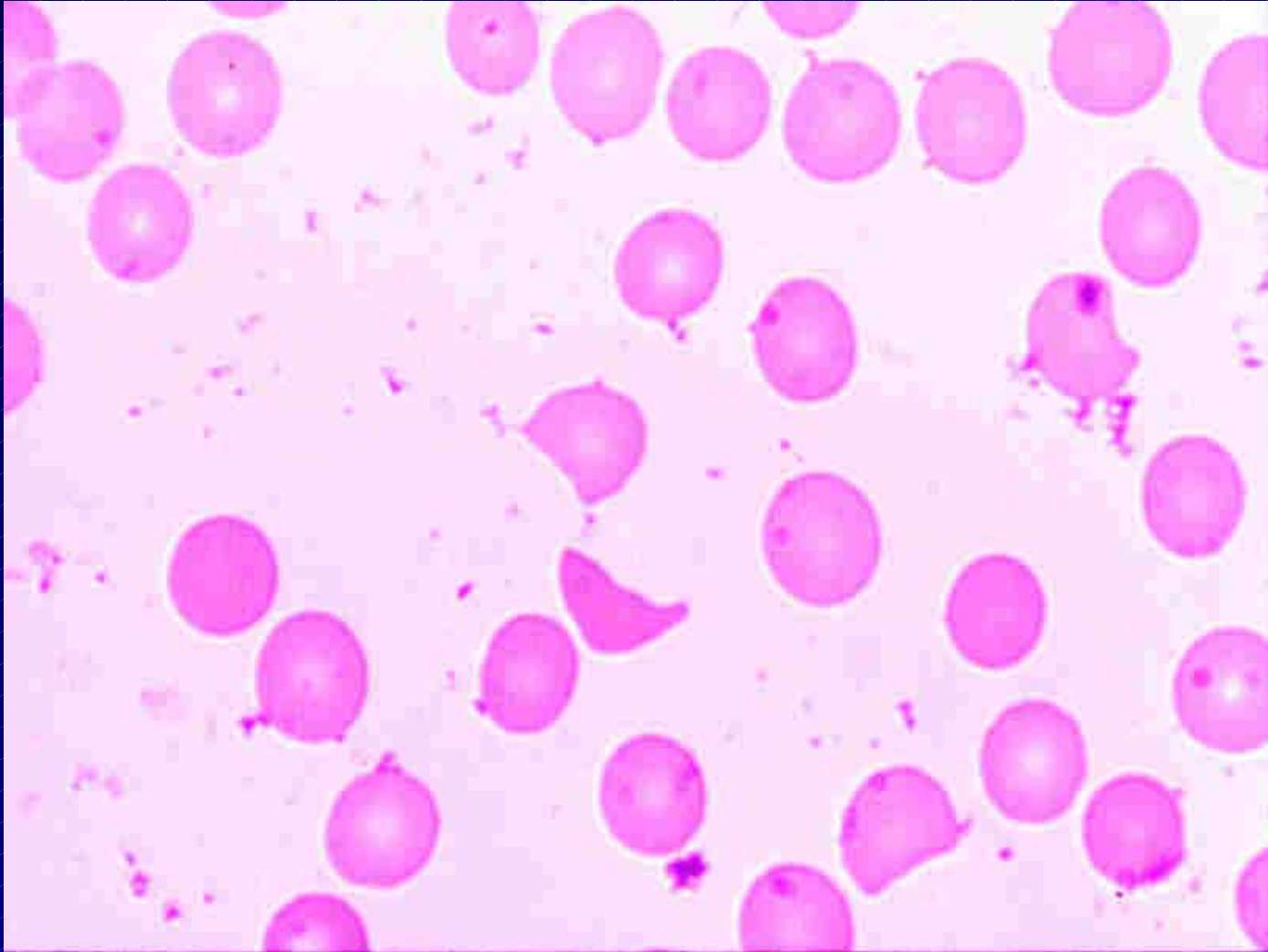
Hinweis auf TTP

- Thrombozytopenie
- LDH ↑
- Fragmentozyten

Beweis der TTP

- Protease ↓
- UL Multimere nachweisbar

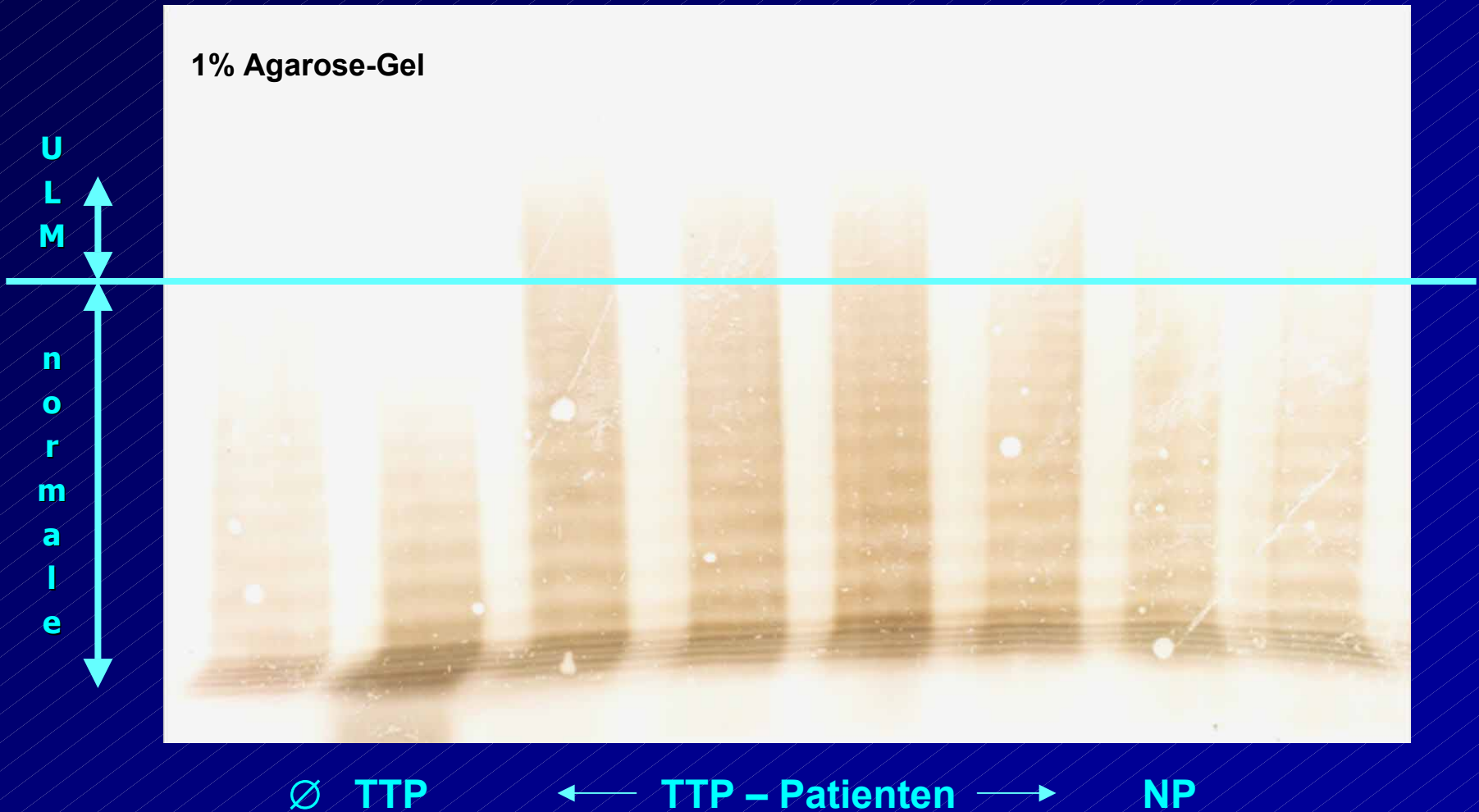
Fragmentozyten



Spezialdiagnostik der TTP

- vWF Ag stark erhöht
- **UL-vWF-Multimere nachweisbar**
(**Unusually Large** od. **Ultra Large**)
- **Protease vermindert**

Ultra Large Multimere



Differentialdiagnose TTP / HUS

- **vWF-spaltende Protease**
 - **bei TTP** ↓↓↓
 - **bei HUS** normal

Differentialdiagnose TTP

- HUS
- Lymphome, Tumoren etc.
- ITP u.a. Thrombozytopenien
- SLE
- Evans-Syndrom
- Sepsis
- neurol. Krankheiten und Thrombopenie

Therapie der TTP

- **So schnell wie möglich !**
(Wettlauf mit der Zeit !)
- **FFP** (Fresh frozen plasma) **(30 ml/kg KG)**
- **Plasmapherese (3-4 l)**
- **Corticosteroide (1 - 2 mg/kg KG)**

Plasmapherese bei TTP

- **sofortiger Beginn**
- **Dauer: bis 3 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)

TTP - Therapie

- **Zusätzliche Gabe von 100 mg Decortin 2x tgl. → signifikante Reduktion der Letalität** (Bell et al.99)
- **Dexamethason plus PP → Reduktion der AK**

(Chierichini et al. ASH 03)

Therapie der TTP

- Vincristin
- Rituximab
- Splenektomie
- Immunglobuline
- • keine (!) Thrombozyten
(Kohlen ins Feuer)

TTP – Rituximab

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

TTP und Rituximab

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

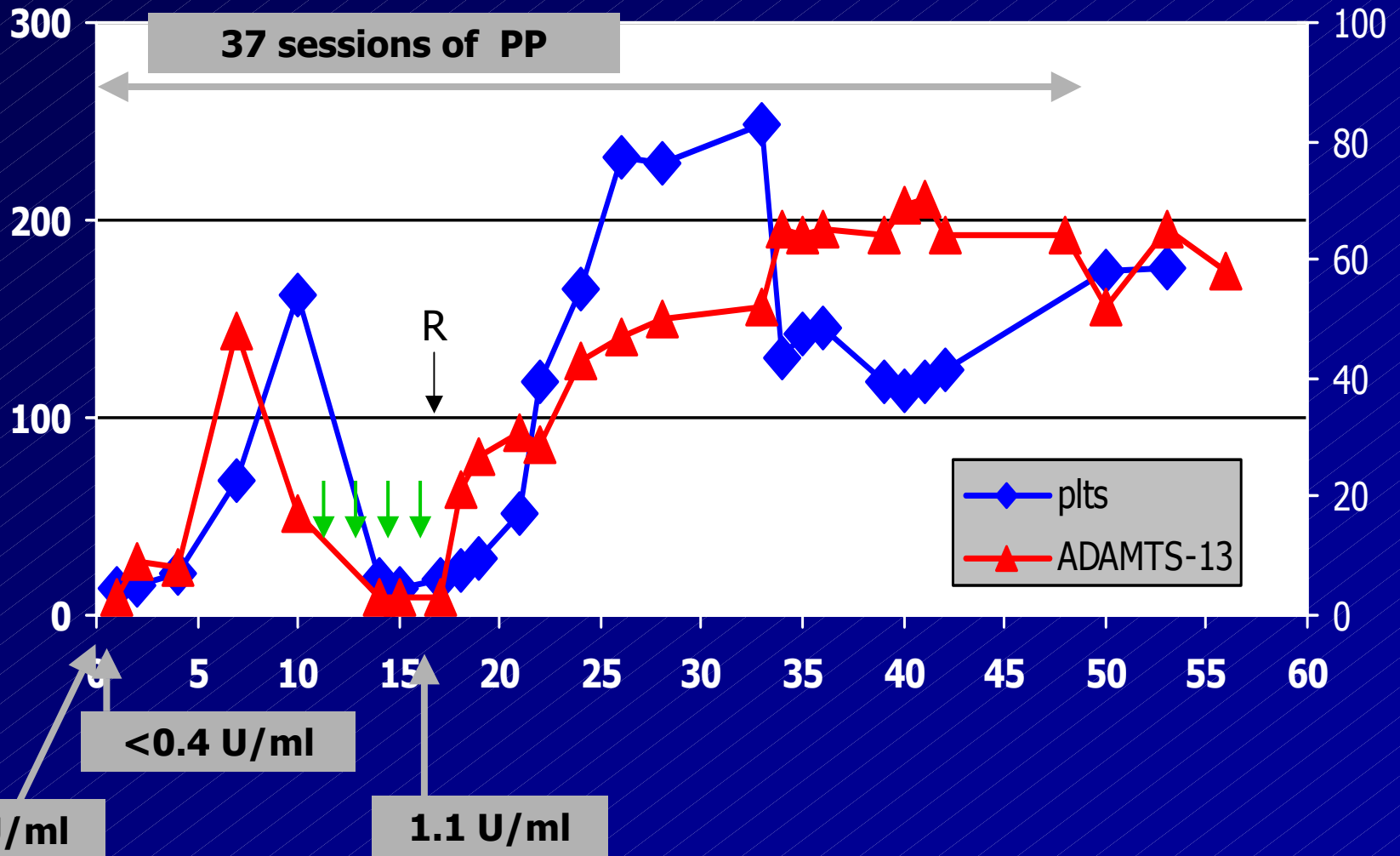
(Reddy et al., ASH 2003)

Kasuistik - TTP

(*13.02.34)

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

weiblich, 67 Jahre, Erstmanifestation

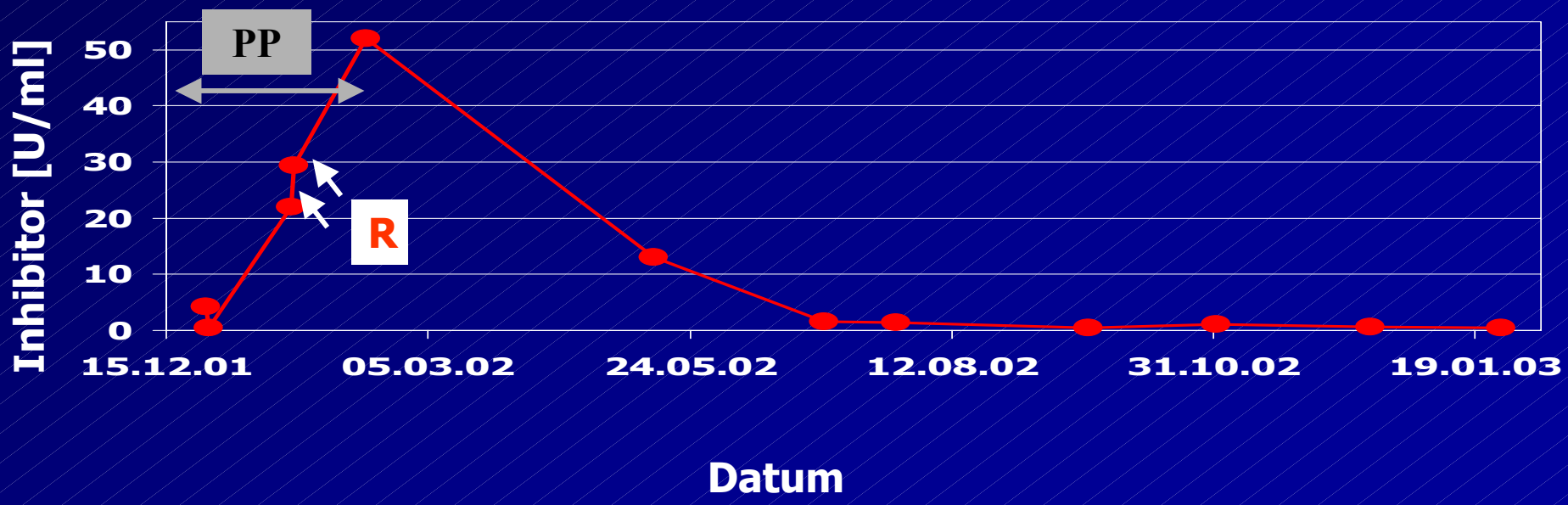
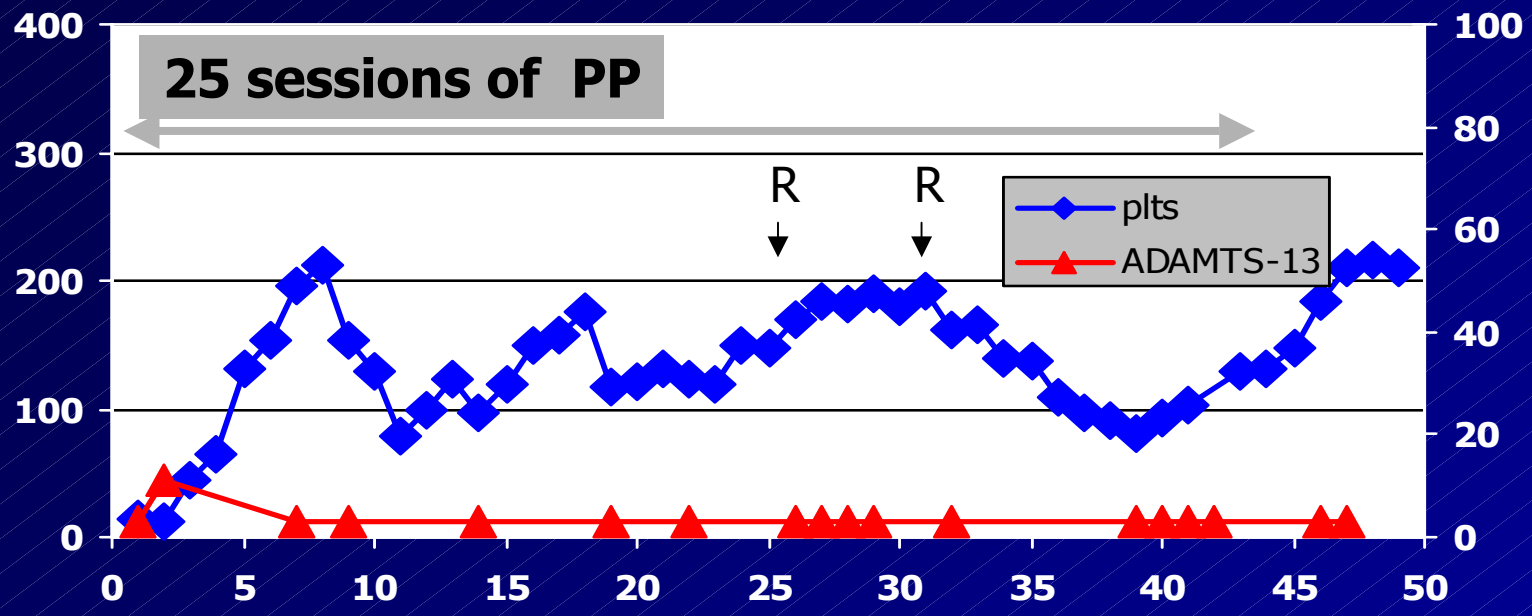


Kasuistik - TTP

(*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



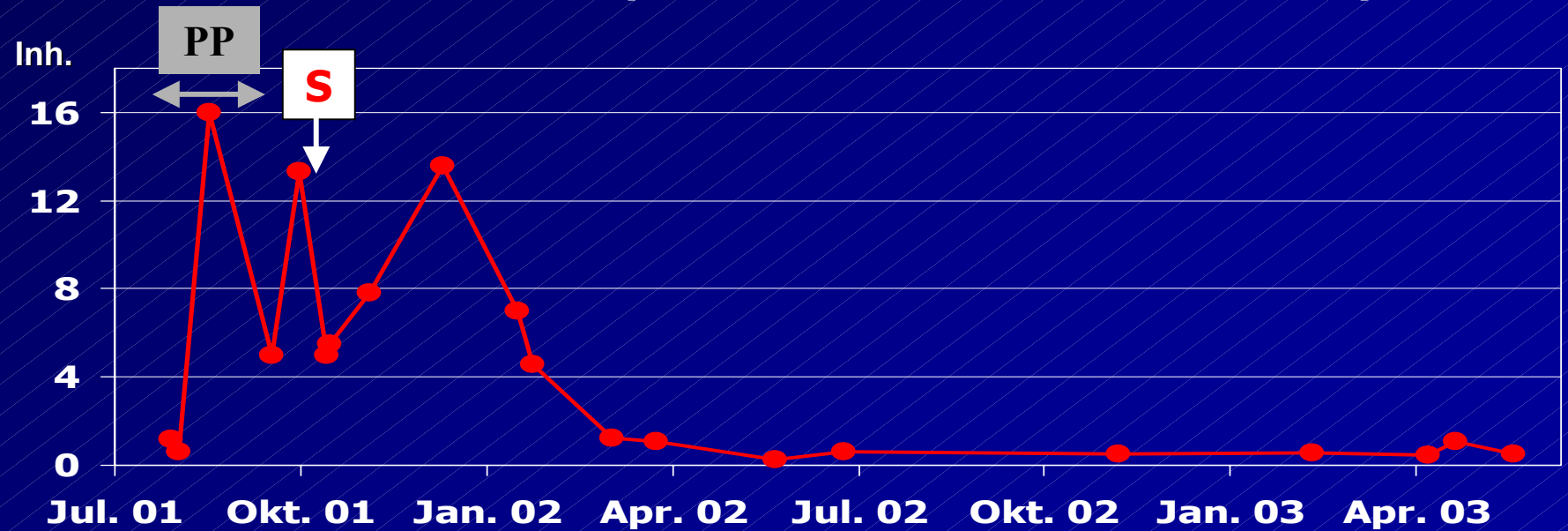
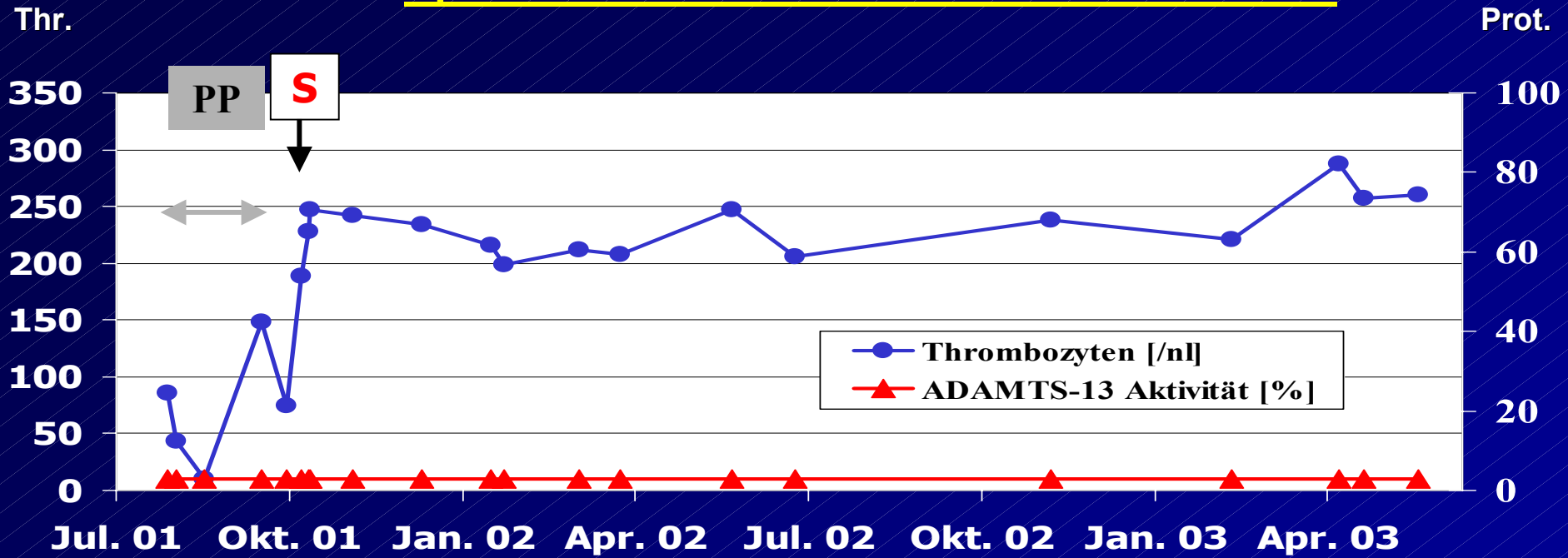
Kasuistik TTP

(* 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





Dankeschön

Thank you