

TTP

(thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)

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

(3 - 10 / 10^6 /Bevölkerung/Jahr ??)

Aber die Häufigkeit nimmt zu !

Moschcowitz - Syndrom / TTP

- **1924** erstmals beschrieben
- **16 jähriges Mädchen –**
Petechien, hämolyt. Anämie,
Hemiparese und Fieber
- **Aufnahme am 15. Sept. 1923**
verstorben am 20. Spet. 1923
Beth Israel Hospital in New York

TTP

disseminierte Form
der thrombotischen
Mikroangiopathie

Für TTP typisches Symptomentrias

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

Spektrum der neurologischen Symptome bei TTP



TTP

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

(Bell et al. 99)

Features of 22 consecutive patients with severe deficiency (< 5 %) of ADAMTS13 activity (I)

- **age** 39 yrs (range 19-71)
- **gender** 18 (82 %) female
- **race** 10 (45 %) african-american
- **obesity** 12 (55 %) BMI \geq 30 kg/m²
- **presenting symptoms:**
 - neurologic abnormalities 13 (59 %)
 - nausea, vomiting, diarrhea 6 (27 %)
 - abdominal pain 6 (27 %)
 - weakness 4 (18 %)
 - chest pain 3 (14 %)
 - hematuria 2 (9 %)
 - menorrhagia 1 (5 %)
 - purpura 1 (5 %)
 - flank pain 1 (5 %)
- **duration of symptoms** 6 days (1-21)

Features of 22 consecutive patients with severe deficiency (< 5 %) of ADAMTS13 activity (II)

- **neurological abnormalities:**

severe	10	(45 %)
mild	3	(14 %)
none	9	(41 %)

- **renal function:**

acute renal function	1	(5 %)
renal insufficiency	8	(36 %)
normal	13	(59 %)

- **platelet count** 9000/ μ l (range 4000-27000/ μ l)

- **hematocrit** 21 % (range 13-30 %)

- **LDH** 1431 U/l (range 436-3909 U/l)

Formen der TTP

- **familiär (hereditär)**
- **nicht rezidivierend**
- **chron. rezidivierend (30%)**

Familiäre TTP

(Upshaw-Schulman-Syndrom)

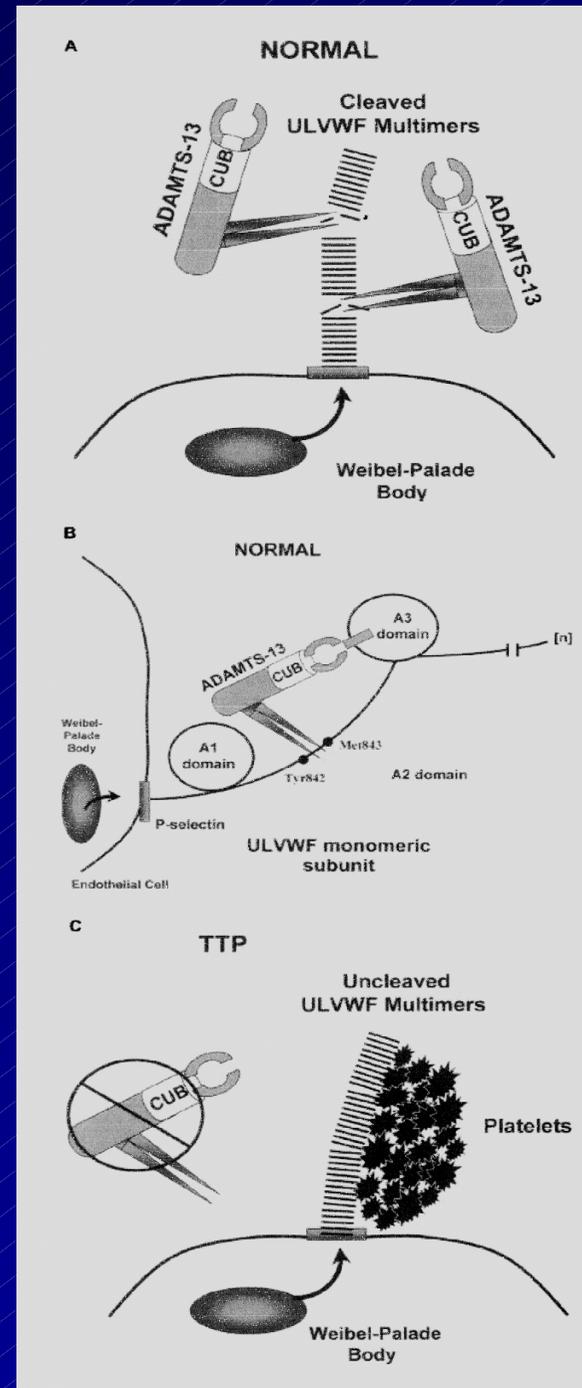
- ca. 60 Patienten beschrieben
- autosomal rezessiv
- Chromosom 9q34
- 12 Mutationen auf den 29 Exons des Gens
- nonsense-, missense-mutation, large-, small-deletions, insertion
- Mutation in VWF (?)
- Manifest. oft erst im Erwachsenenalter
- komplettes Fehlen von ADAMTS 13 - letal

Pathophysiologie der TTP

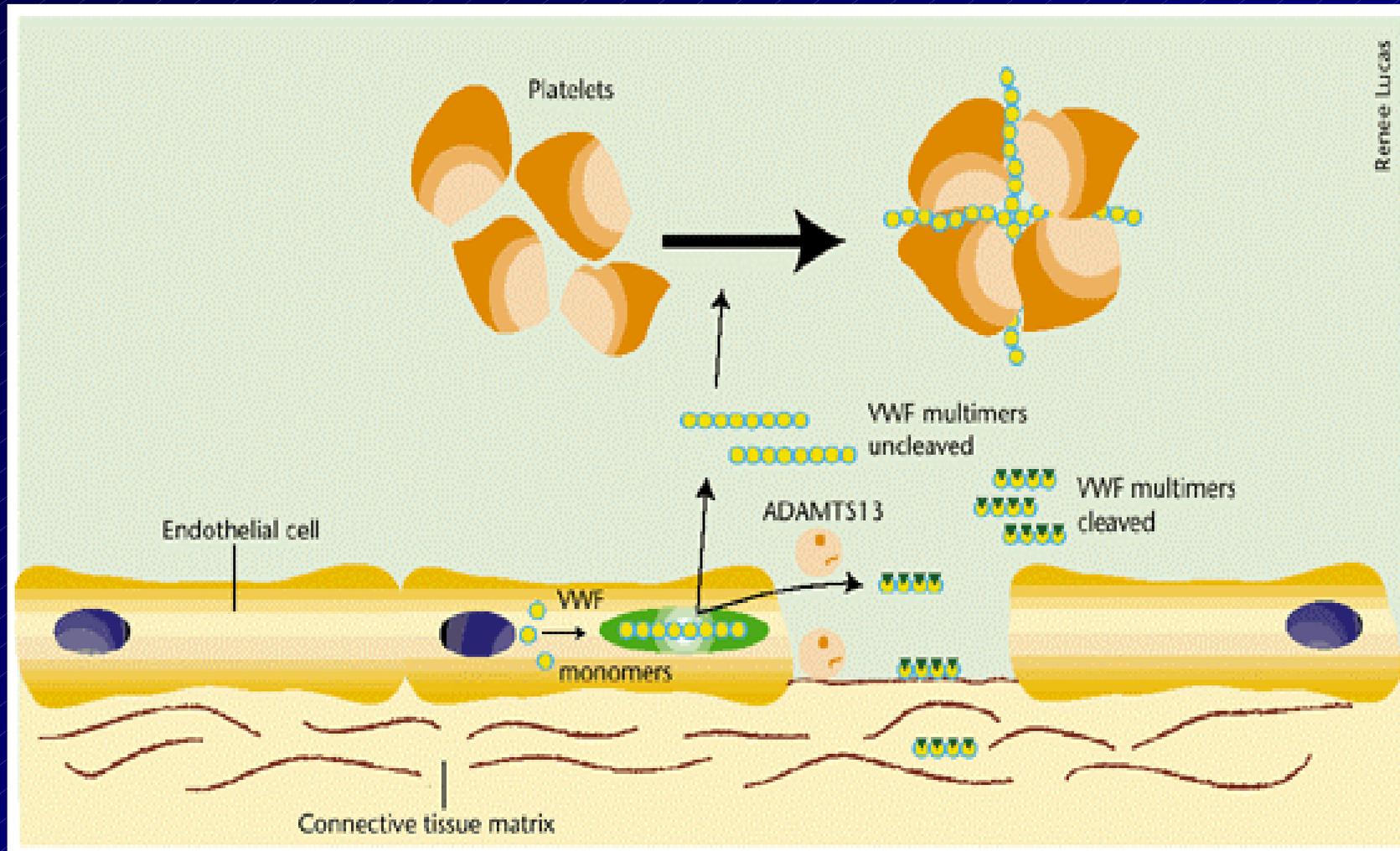
vWF-Protease ↓
(Mutationen)

vWF Protease ↓
(Inhibitor)

ADAMTS 13 activity
in normal and
TTP plasma



Pathophysiologie der TTP



VWF

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

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**

VWF - Protease

- Molekulargewicht von 300 kDa
- keine Hemmung durch Serinproteasehemmer o. Sulfhydrylderivate
- Hemmung durch Chelate (reversibel durch Barium weniger durch Calcium)
- für Spaltung notwendig: niedrige Ionenstärke, hoher Scherstress u.a.

Leicht erniedrigte Proteasewerte

(> 40 %)

- Neugeborene
- Leberzirrhose
- dekomp. Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft (3. Trimenon)
- Sepsis
- ältere Patienten > 70 Jahre

TTP mit normalem oder leicht erniedrigtem Proteasewert

- „TTP-like-syndrom“
(sek. TTP)
- Ursache: andere Proteasen ?

☞ (stark erniedrigter Proteasewert ☞
→ immer TTP)

Auffälligkeiten im Plasma von TTP-Pat.en

- ↑ Thrombomodulin
- ↑ P-selectin
- ↑↑ PAI-1-Spiegel
- ↑ VWF-Ag-Spiegel
- ↑ Tissue faktor (↓ TPI)

Endothel-Proteine

Mikrothromben bei der TTP

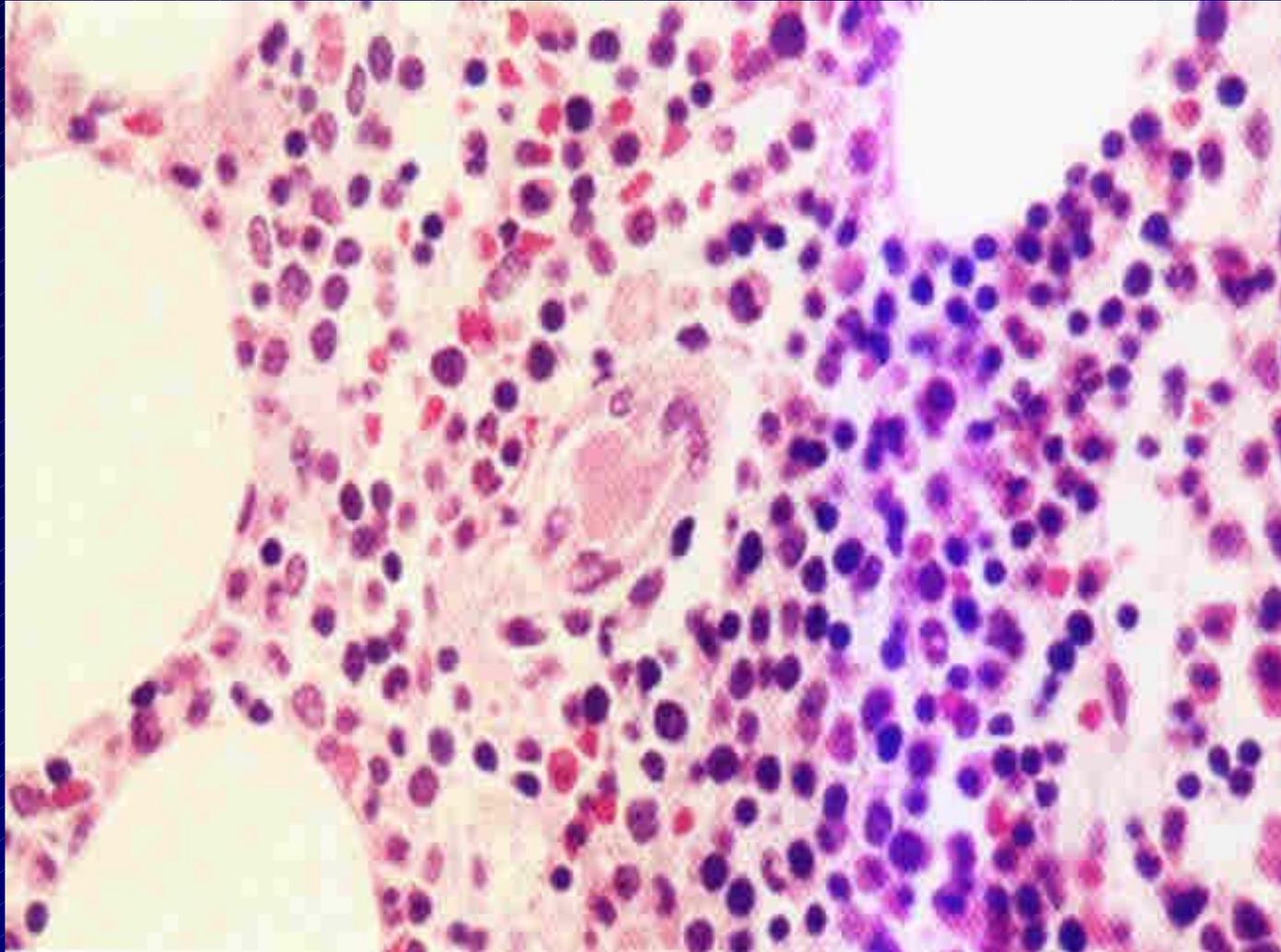
- **Plättchentromben** (wenig od. kein Fibrin)

- keine entzündlichen

Reaktionen des Endothels

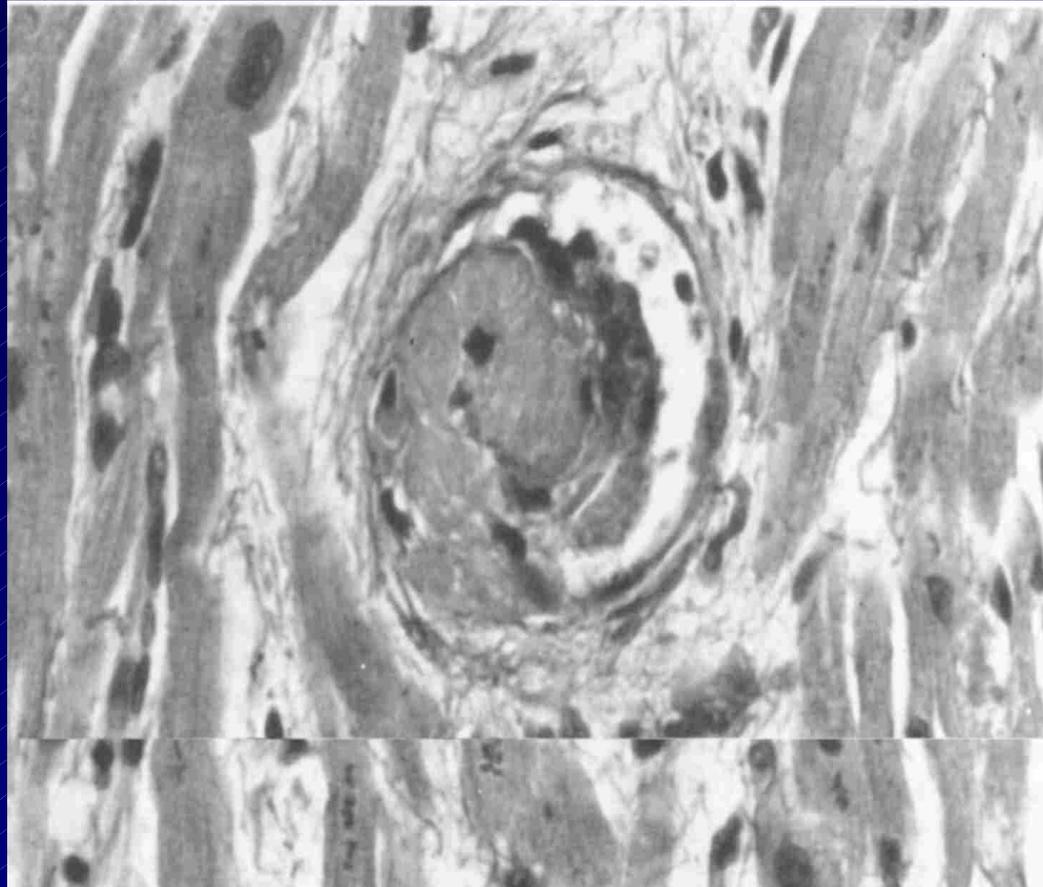
- **Hyaline Thromben**
- **arterielle und kapillare Thrombosen**

Hyaliner Thrombus im Knochenmark bei TTP



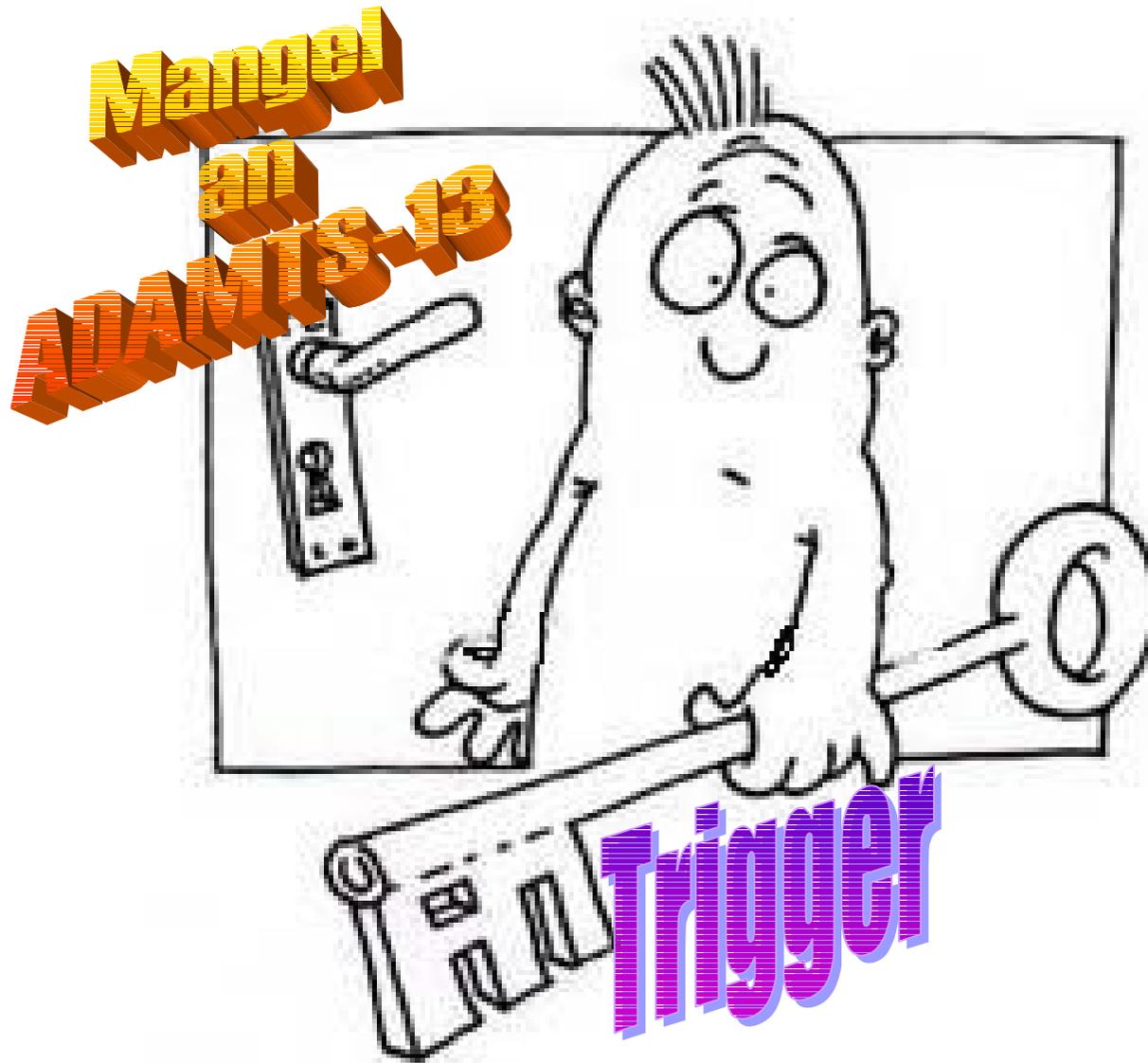
(Wintrobe's Clinical Hematology 1998)

Microthrombus in a capillary
in the myocardium of a TTP patient



(Kwaan et al. 1989)

Schlüssel-Schloss-Reaktion



Trigger der TTP

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

Medikamente als Auslöser für TTP

- > 50, aber 6 am häufigsten
- Ovulationshemmer / Hormone
- Mitomycin C
- Ciclosporin
- Chinin (Tonic water !, Malariamittel, Limptar[®])
- Tiklopidin
- Clopidogrel

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

(Zakariga et al. ASH 2003)

TTP – Ticlopidin (n = 60)

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

Chemotherapie assoziierte TTP (TMA)

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

HIV assoziierte TTP

- **Apoptose in Endothelzellen ?**
(Laurence et al. 96)
- **1. klinische Manifestation**
(Cruccu et al. 94)
- **zunehmend häufiger bei HIV-pos. Patienten** (Thompson et al. 92, 99)
- **nicht HIV-Therapie-, sondern Virus-bedingt**

Risikofaktoren der TTP

- **Nikotinabusus**
- **Adipositas**
- **Scherstress**
- **Virusinfektionen ? (Titer ?)**

Trigger-Register

- International notwendig
- unter Mithilfe von Patienten

Trigger für Auslösung eines TTP-Schubs

- **Infektionen** (grippal, gastrointestinal)
- **Medikamente**
 - **Endothelzellschäden ?**
 - **Aktivierung des Endothels ?**
- **Tumore**

Medikamentenregel für TTP - Patienten

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

Diagnostik der TTP

Hinweis auf TTP - Thrombozytopenie

- LDH ↑

- Fragmentozyten

- neg. Coombstest

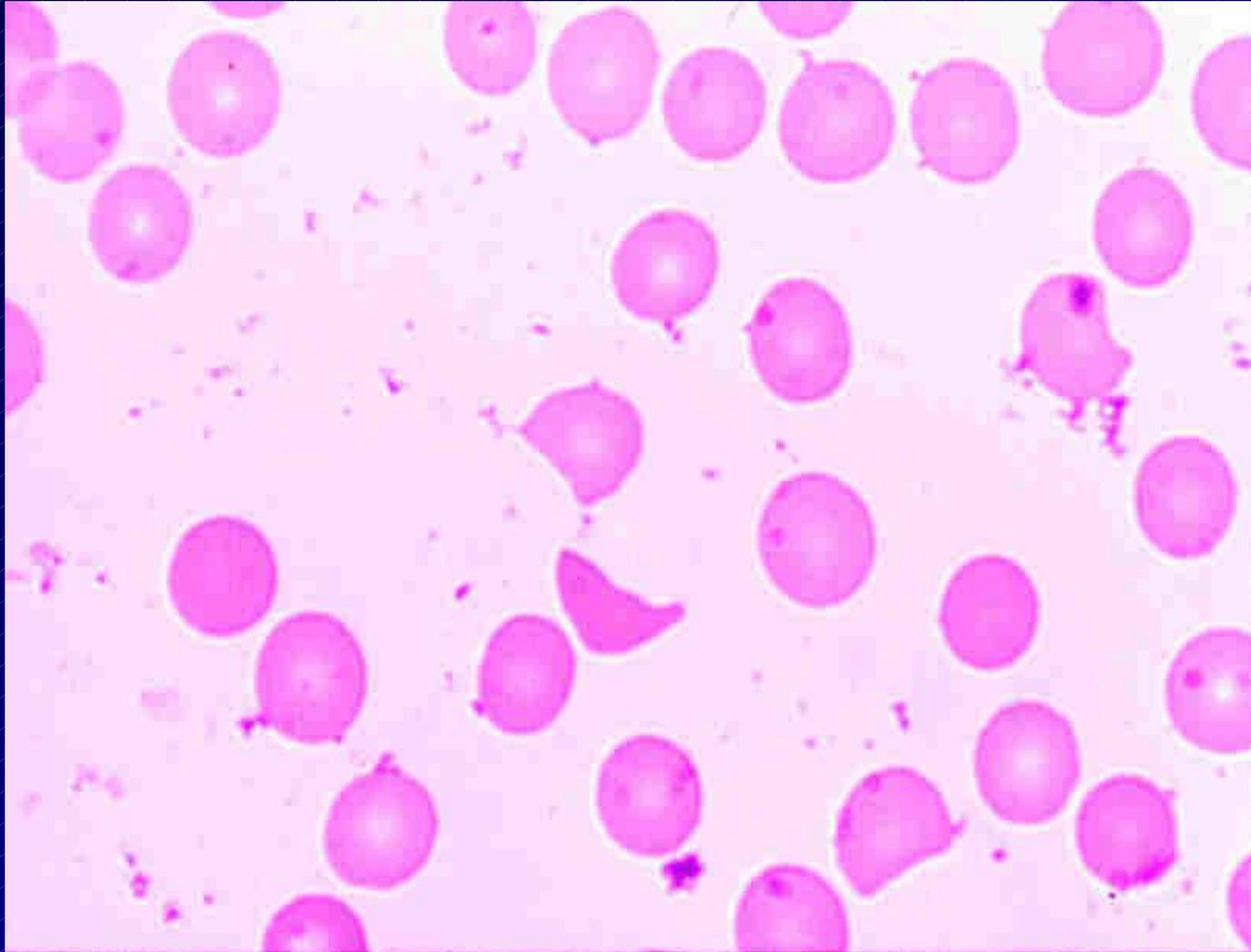
Beweis der TTP

- Protease ↓

- UL Multimere nachweisb.

Gerinnung: normal

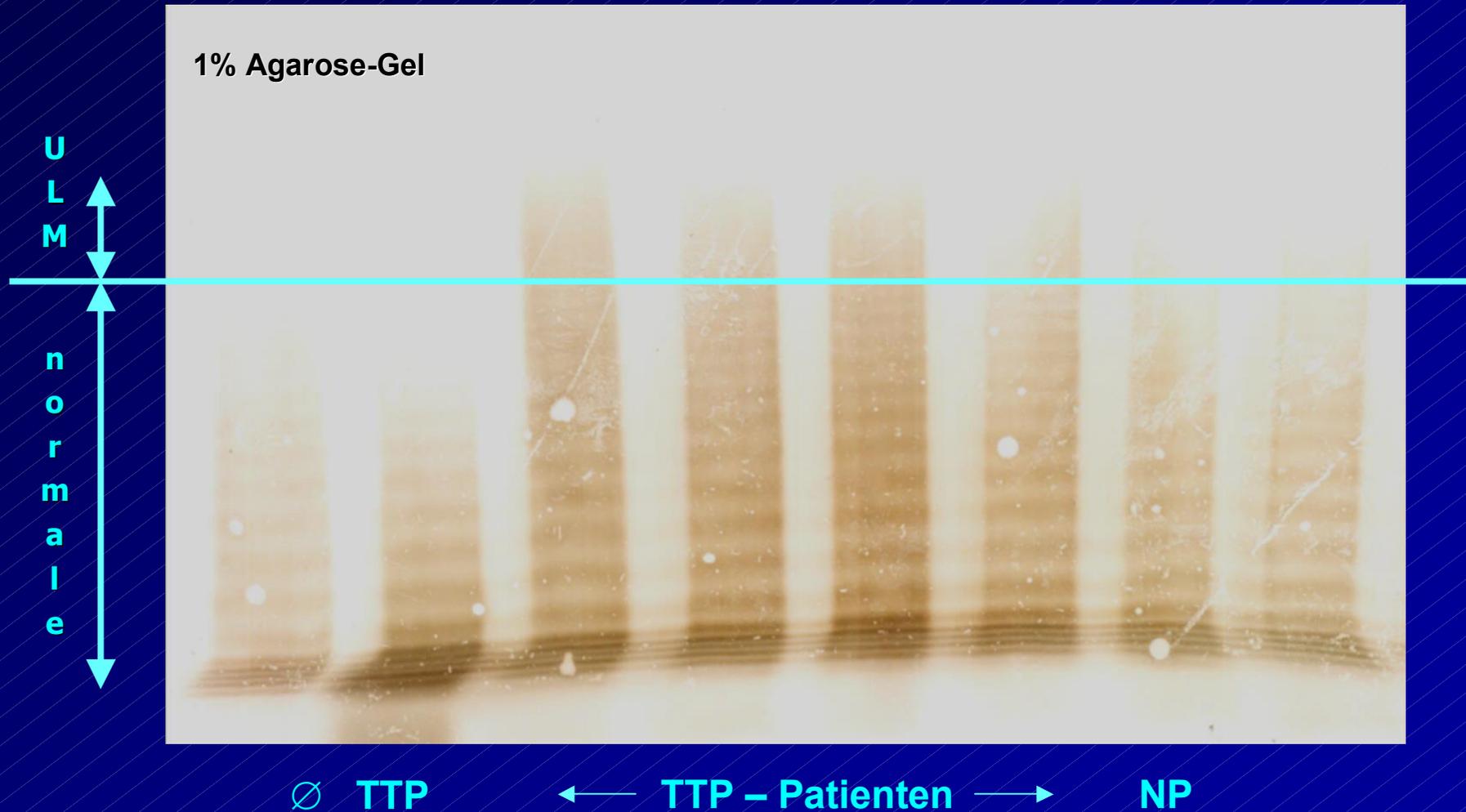
Fragmentozyten



Spezialdiagnostik der TTP

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

Ultra Large Multimere



Differentialdiagnose TTP / HUS

- **vWF-spaltende Protease**

- **bei TTP** ↓↓↓

- **bei HUS in 62 % normal**

(Kremer-Hovinga et al. 2004)

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 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 Inhibitor titiers

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
- Hypotonie
- Urticaria
- Frieren
- Übelkeit

Plasma -Therapie

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

Vergleich PP gegen FFP

(Canad. Aph. Gruppe)

- *Ansprechrate:*

PP	78 %	} sofort
FFP	47 %	

- *Ansprechrate:*

PP	49 %	} 6 Mon.
FFP	25 %	

Plasmapherese refraktäre TTP

- LDH vor 3. PP / LDH vor 1. PP
= LDH ratio $< 0,6$ Prädiktor
- 40 ml Plasma /kg/KG (Überprüfung)
- 2x täglich PP
- Wechsel auf SD - Plasma
(Fehlen von UL - Multimeren)
- Immunadsorption

Kontrollen nach Plasmapheresetherapie

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

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
- **Roeteln**
- Gelbfieber
- **Varizellen**
- Typhoral

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)

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**

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
- Wirkmechanismus ?

Ery-Konzentrate bei TTP

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

Supportive Therapie

- Folsäure
- Phenytoin
(Anfallsprophylaxe)

Laparoskopische Splenektomie bei TTP

- bei Therapierefraktären
Verläufen
- bei Shuntproblemen

Prophylaxe der TTP – Schübe ?

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

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

Post – Transplantation

Microangiopathy

- ***Kriterien:***

↑ Fragmentozyten: 50.000

LDH ↑ plötzlich u. persistierend

- ***Auslöser:***

CMV, Adenov., Parvoviren,

Aspergillose



Vorsicht bei TTP



- keine Östrogene
- keine Gestagene
- kein Minirin®

(da UL Multimere frei gesetzt werden)

Prognosefaktoren der TTP (?)

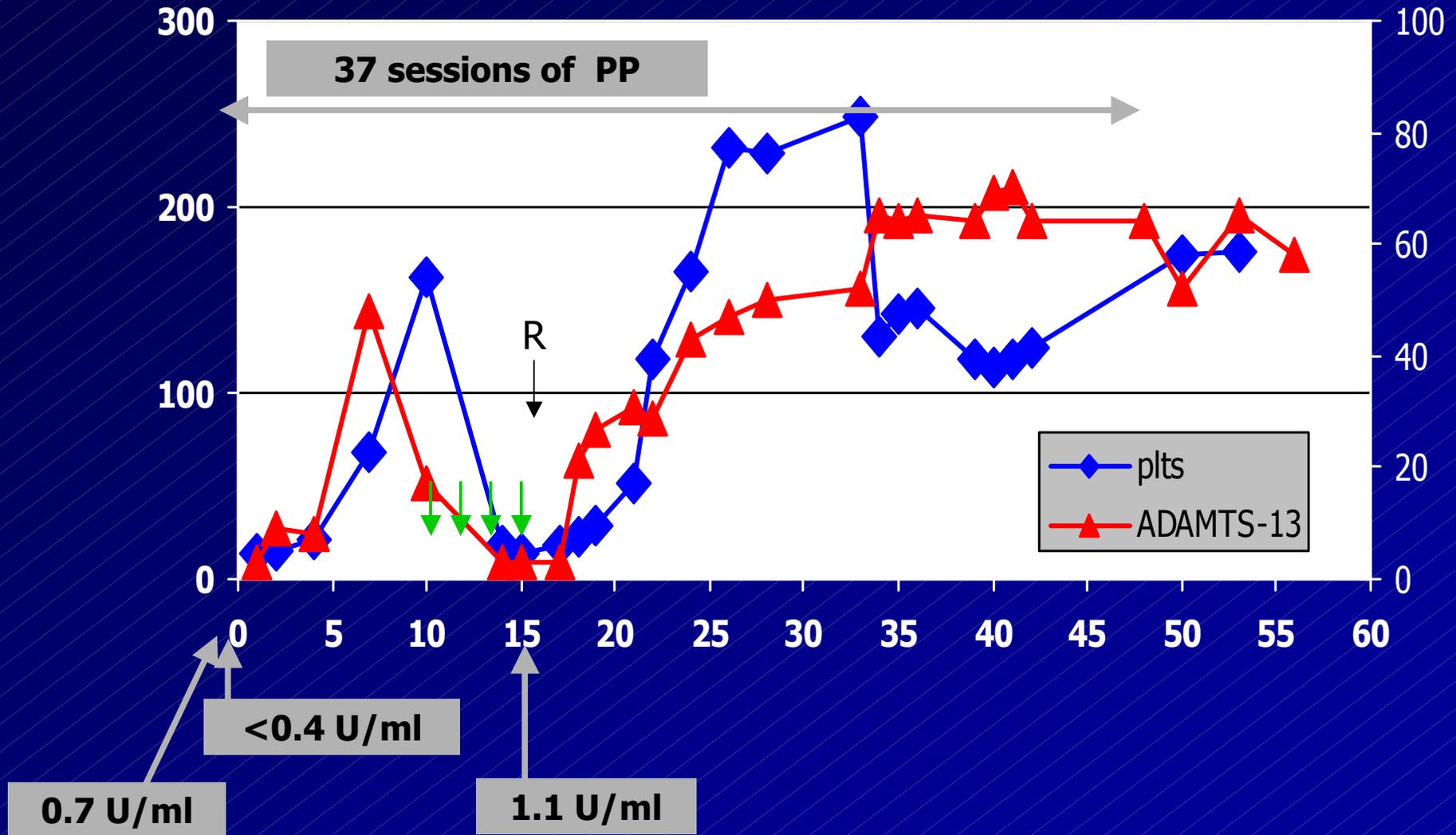
- Koma
- schwere Thrombocytop.
- ↑ PAI – Werte
- UL VWF (?)

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

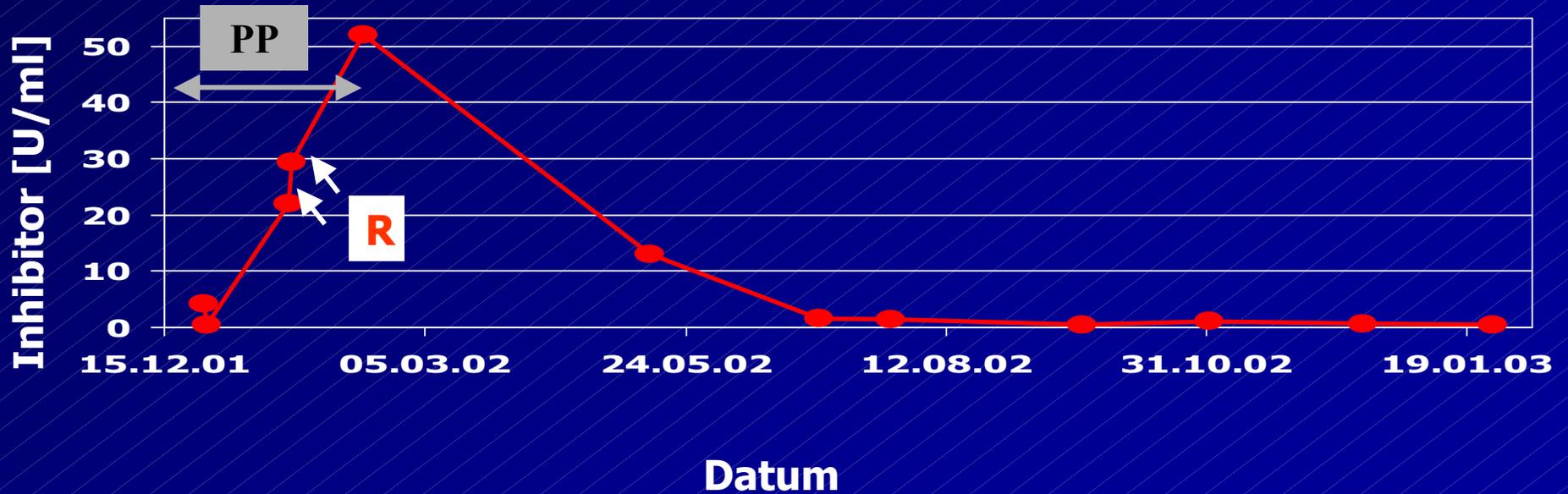
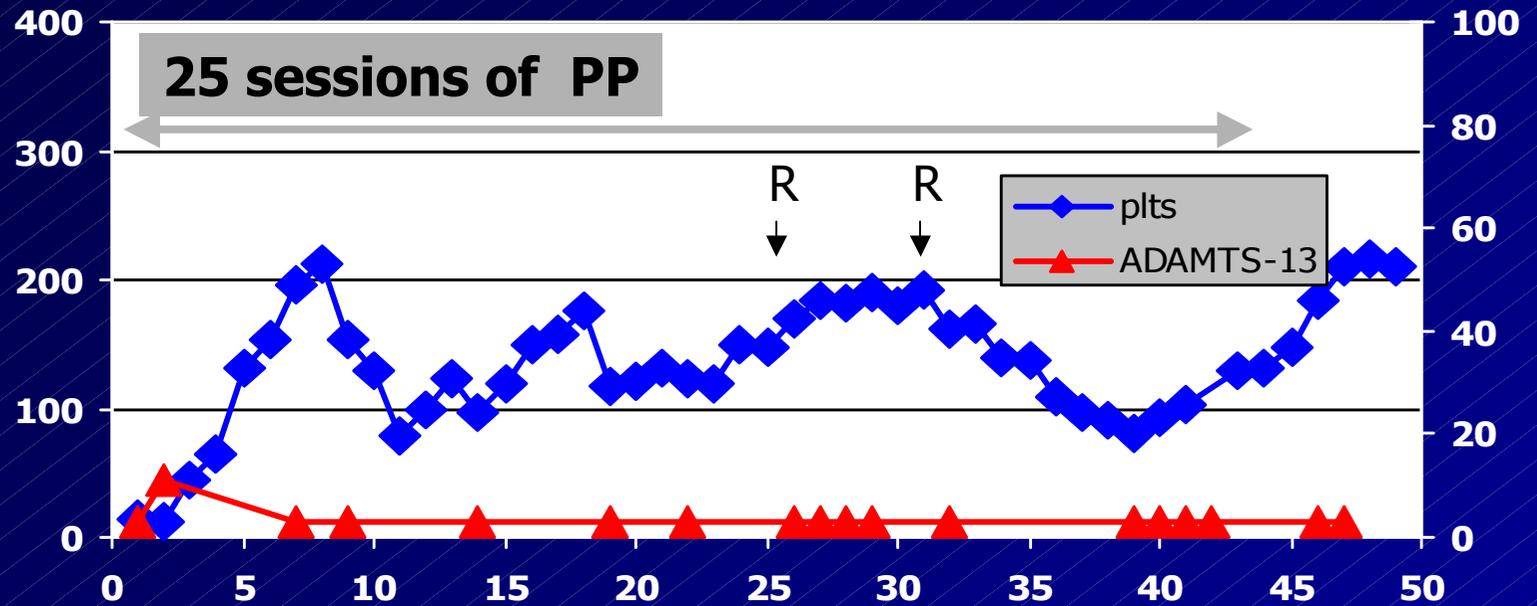


Kasuistik - TTP

(*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



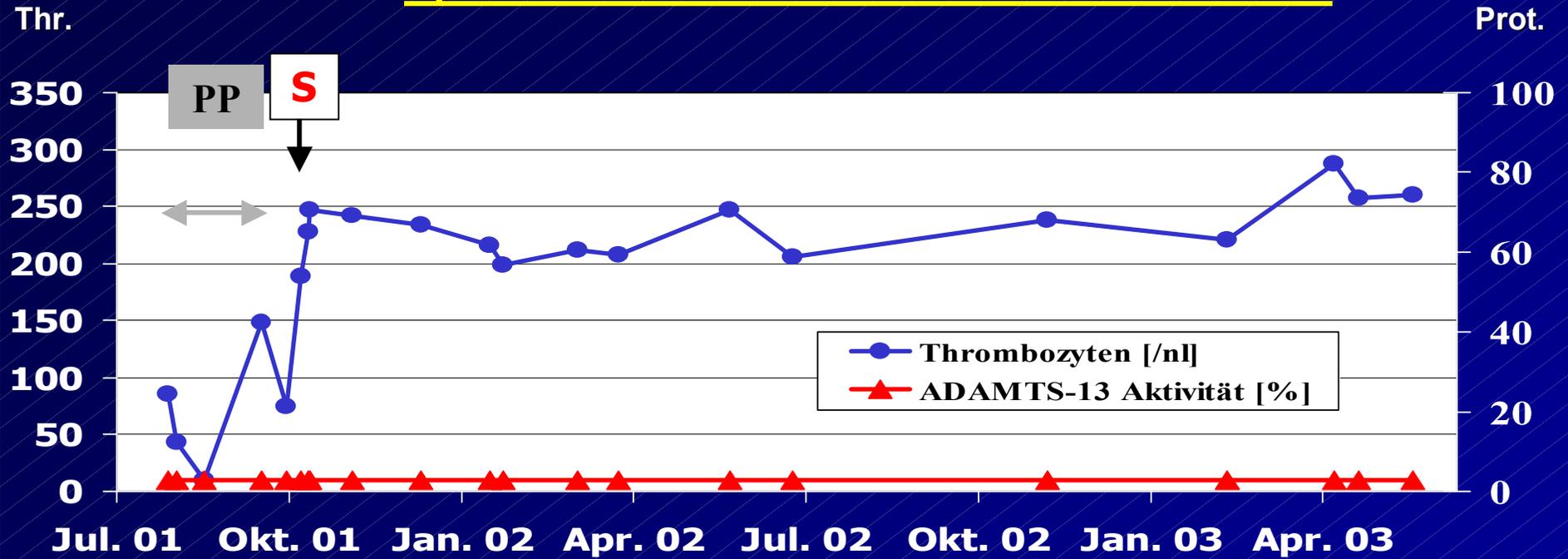
Kasuistik TTP

(* 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