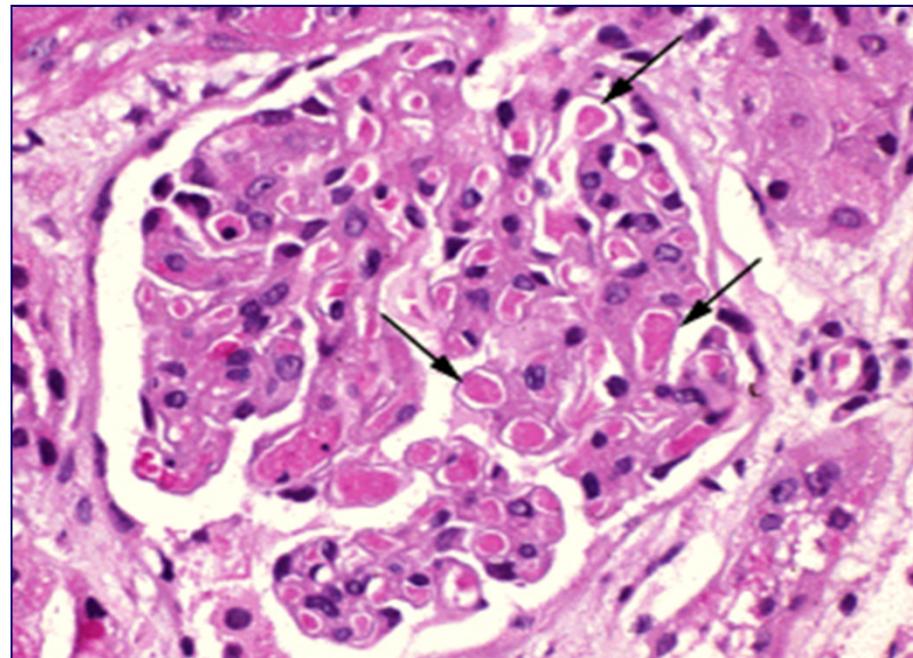


Was ist eine TTP? *TTP-Update 2023*

Dr. med. Charis v. Auer-Wegener,
Leitung Hämostaseologie
III. Medizinische Klinik /Hämatologie/CTH
Universitätsmedizin Mainz
02.11.2023



Was ist eine TTP?

Definition:

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), ist eine **akute lebensbedrohliche Erkrankung**, die durch eine **Thrombozytopenie**, hämolytische **Anämie** und **ZNS-Symptome** gekennzeichnet ist.

Als Ursache konnte eine **gestörte Aktivität des Enzyms ADAMTS-13** in Folge eines **Gendefektes** oder einer **Autoimmunreaktion** identifiziert werden.

Einteilung

- cTTP/hTTP: angeborene ("congenital") thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- aTTP/iTTP: erworbene ("acquired") thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

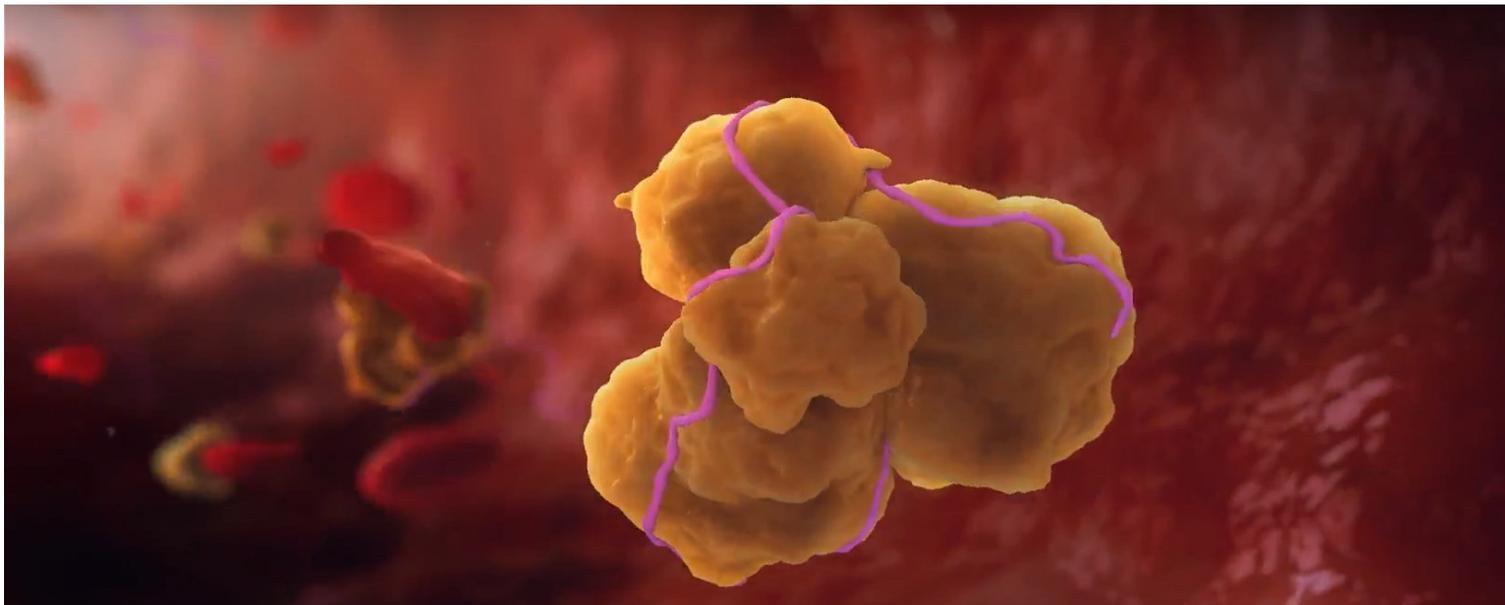
Was ist eine TTP? *Pathophysiologie*

- Ursache der TTP ist eine gestörte Verarbeitung des von-Willebrand-Faktors (VWF) mit erhöhter Konzentration großer VWF-Multimere (UL-VWF)



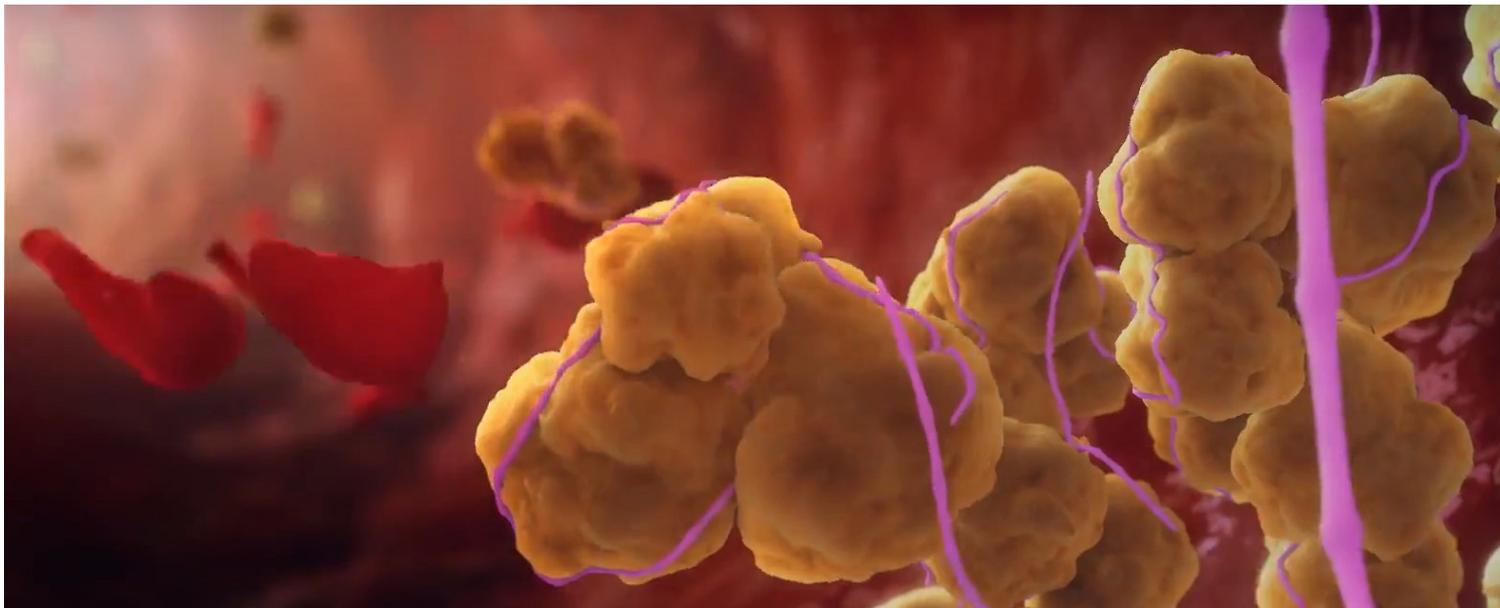
Was ist eine TTP? *Pathophysiologie*

- Thrombozytenaggregation und Thrombenbildung im Bereich der Kapillaren (Mikrothromben)



Was ist eine TTP? *Pathophysiologie*

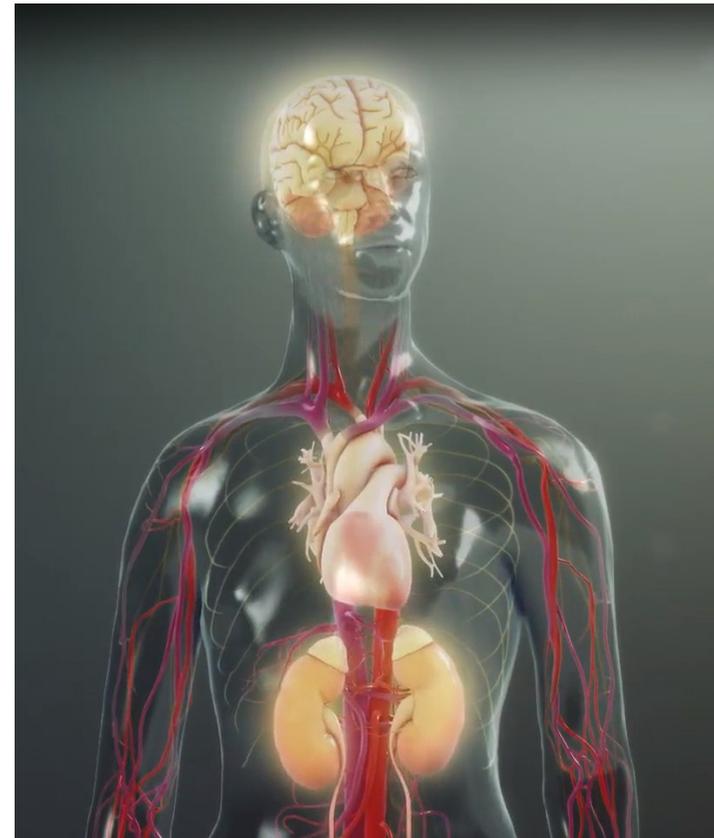
- Mechanischen Zerstörung der Erythrozyten (Erythrozytenfragmentierung) und Sauerstoffmangel im Gewebe mit Organschädigung



Was ist eine TTP? *Symptome*

- **Anämiesymptome:** Müdigkeit, Luftnot, Schwäche, Schwindel
- **Blutungssymptome:** Petechien und andere Blutungszeichen
- **Neurologische Symptome:** Wortfindungsstörungen, Taubheitsgefühl, Sehstörungen, Lähmungen, Schlaganfall, Krampfanfall, Koma

Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=Js5XJmEidwY>, Firma Ablynx/Sanofi Genzyme



Was ist eine TTP?

Epidemiologie

Inzidenz der iTTP: **3 Fälle/1 Mio Einwohner/Jahr** (Oklahoma Register, USA), seltene Erkrankung

Mittleres Alter der Patienten: 41 Jahre (**9-78 Jahre**) , sehr selten bei Kindern: 1 Fall/10 Mio Kinder/Jahr

Demographische Daten: Erhöhtes Risiko bei **Frauen** und bei **Farbigen**

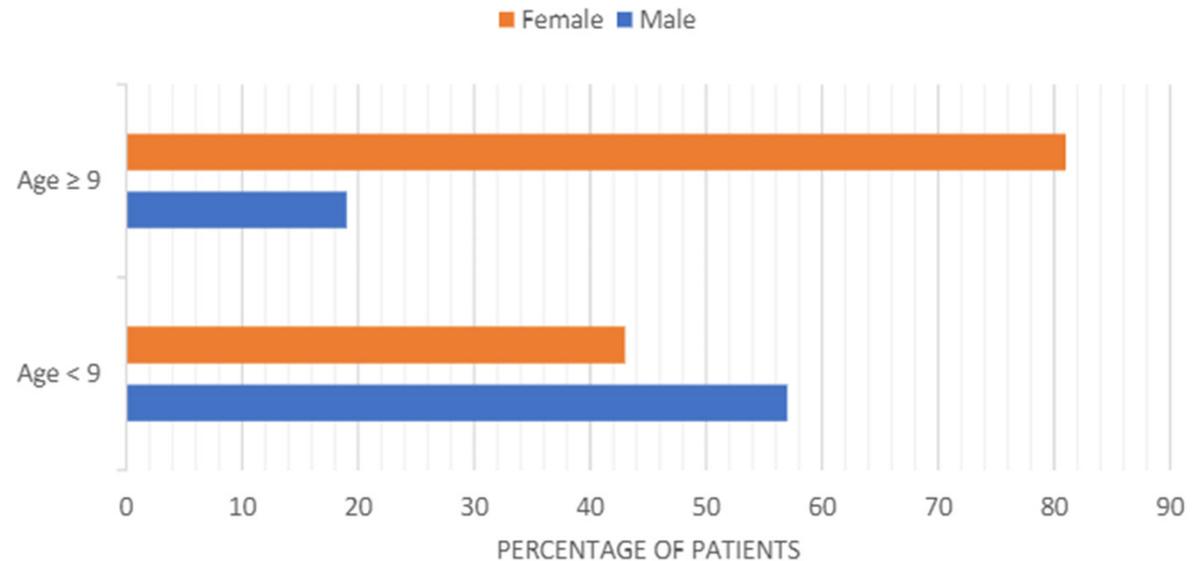
UK TTP- Register: 75% Frauen

Oklahoma TTP-HUS Register: 76% Frauen

Deutsches TTP-Register, Mainz: 66% Frauen

Was ist eine TTP? *Epidemiologie*

Häufigkeit der Diagnose iTTP
vor und nach der Pubertät

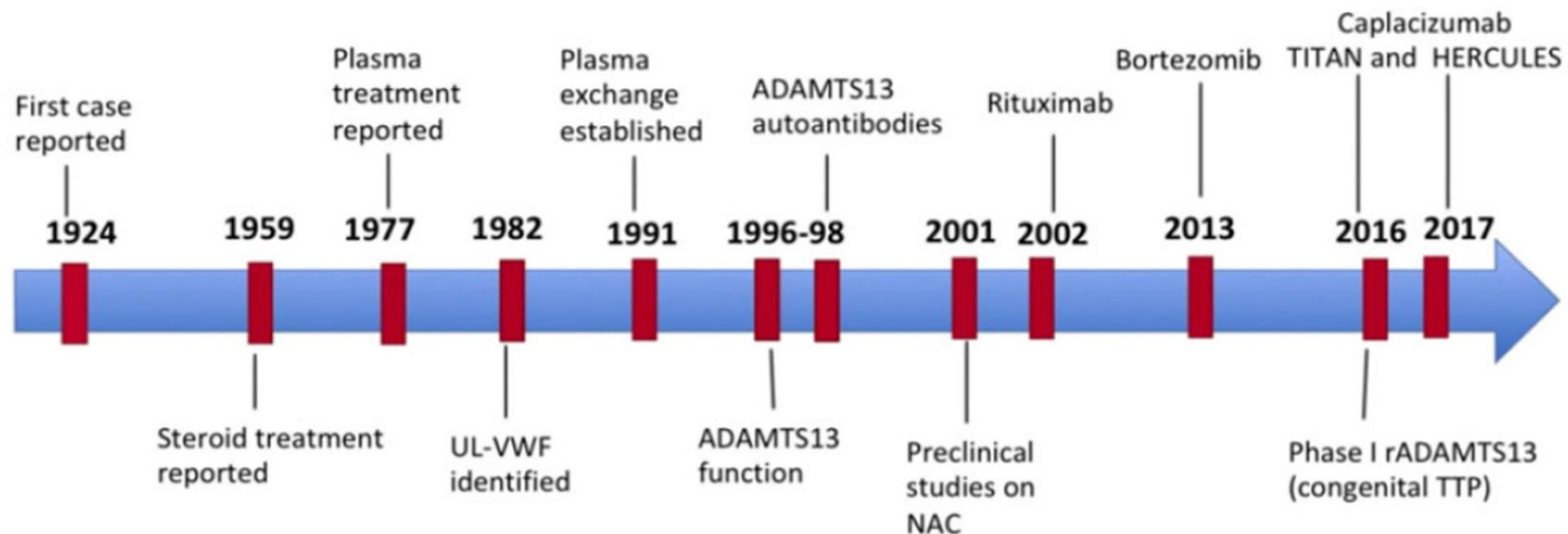


Siddiqui, A.; Journeycake, J.M.; Borogovac, A.; George, J.N. Recognizing and managing hereditary and acquired thromboticthrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2021, 68, e28949

Nusrat S, Beg K, Khan O, Sinha A, George J. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Genes (Basel).* 2023 Oct 18;14(10):1956. doi: 10.3390/genes14101956.

Was ist eine TTP? *Medizingeschichte*

- Erstbeschreibung durch Eli Moschcowitz 1924
- Definition der klinischen Symptome 1964
- Entwicklung der Therapie mit Plasmapherese und Steroiden
- Erstbeschreibung der ADAMTS13-Defizienz durch Miha Furlan 1996



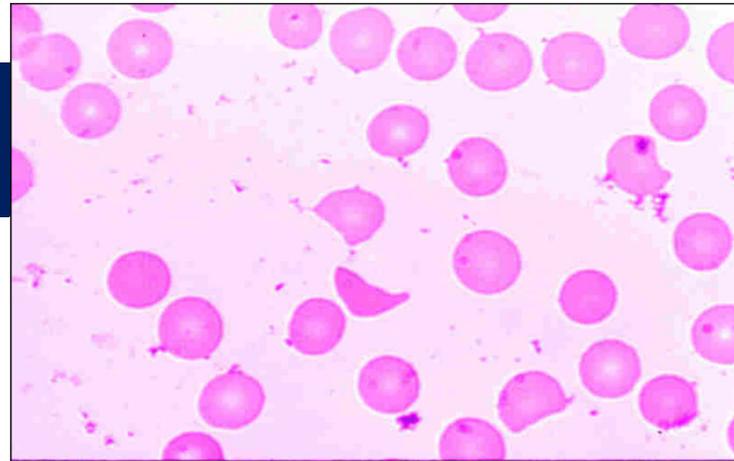
Was ist eine TTP? *Laborbefunde*

Blutbild:

- Mikroangiopathische hämolytische **Anämie** (MAHA), erniedrigter Hb-Wert, erhöhte **LDH** und **Fragmentozyten**
- **Thrombozytopenie** (<50000/ μ l)

Dringender Verdacht auf TTP, der weiter abgeklärt werden muss, auch wenn (noch) keine Symptome vorliegen!

Was ist eine TTP? *Laborbefunde*



Blutausstrich: Fragmentozyten nachweisbar

Coombs-Test: negativ

Klinische Chemie: LDH und Bilirubin sind erhöht, Bei Nierenbeteiligung sind Elektrolyte und harnpflichtige Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) erhöht.

Gerinnung: Gerinnungsparameter meist normwertig.

ADAMTS-13-Aktivität: vermindert, bei iTTP lässt sich ein Auto-Antikörper nachweisen.

Genanalyse: Bei V.a. hereditäre Erkrankung sinnvoll.

Was ist eine TTP? *Laborbefunde*

ADAMTS13- Aktivität	Beurteilung
Schwerer Mangel: <10%	Bestätigung der TTP bei entsprechenden Labor- Parametern Keine 100% Sensitivität oder Spezifität für TTP ohne klinische Symptome (auch bei Sepsis und onkologischer Erkrankung möglich)
Erniedrigte Aktivität: 10-50%	Oft bei Entzündungen, selten auch bei TTP
Normwert: >50%	Es werden andere Ursachen der TMA vermutet

Was ist eine TTP? Diagnostik

PLASMIC- Score: *Wahrscheinlichkeit der ADAMTS13- Aktivität <10%*

- Thrombozyten <30,000/ μ l
- Hämolyse (Retikulozyten >2.5 %, nicht messbares Haptoglobin oder erhöhtes indirektes Bilirubin >2 mg/dl)
- Ausschluss einer Krebserkrankung
- Ausschluss einer Organ- oder Stammzelltransplantation
- MCV <90 fl
- INR <1.5
- Kreatinine <2.0 mg/dl

Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e148.

Bendapudi PK et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157.

Was ist eine TTP? Diagnostik

PLASMIC- Score: *Wahrscheinlichkeit der ADAMTS13- Aktivität <10%*

- **Score 6-7:** vermutlich ADAMTS13- Aktivität <10%, Sensitivität von 91% (besser als die klinische Einschätzung)
- **Score 4-5:** vermutlich medikamentös verursachte TMA, DIC, HUS
- **Score 0-4:** vermutlich ADAMTS13- Aktivität nicht <10%

Der Score kann **nicht** genutzt werden um TTP zu **bestätigen oder auszuschließen**, kann aber eine **zusätzliche Hilfe** in der Diagnostik/Therapie-Entscheidung sein.

Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet Haematol. 2017;4(4):e148.

Bendapudi PK et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017;4(4):e157.

Was ist eine TTP? *Vermutete Ursachen*

Ungleichgewicht zwischen ADAMTS13- Aktivität und VWF

- Bakterielle und virale **Infektionen** (Pankreatitis, GI- Infekte, Grippe, HIV)
- **Medikamente**: Chinin, Chemotherapeutika (Mitomycin, Gemcitabine, Cisplatin), Ciclosporin, Clopidogrel, Ovulationshemmer (Pille)
- Große **Operationen, Schwangerschaft**
- **Nikotinabusus**
- Maligne **Erkrankungen** (Adenokarzinome), allogene Stammzelltransplantation

Was ist eine TTP? *Für Betroffene*

Einfluss auf Alltag und Beruf:

Krankheitsverarbeitung, Ängste, Konzentrationsstörungen, Spätfolgen, psychische Belastung, Umschulung/Erwerbsunfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit, Gedächtnis- und Organisationshilfe, familiäre Unterstützung

Kosten und Belastung:

Umgang mit Gesundheitswesen/Personal bei seltener Erkrankung, regelmäßige Verlaufskontrollen, Verhalten bei Symptomen, Reiseplanung, Ernährungsumstellung, Fahrtkosten/zeit, GdB

Neue Sichtweise

Blick auf das Leben und Perspektive, die Gesundheit und das Gesundheitssystem, Lernen und Verantwortung, Information des Umfeldes, Unterstützung/Organisation durch Selbsthilfegruppen

Was ist eine TTP?

Prognose

- **Mortalität:** < 5%
- **Rezidivhäufigkeit:** 30-40%. Monitoring der ADAMTS13-Aktivität in der Nachsorge empfohlen.
- **Spätfolgen:** erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen, Depression, Hypertonie, Nierenfunktionsstörungen, Entwicklung eines systemischen Lupus erythematosus (SLE) und anderer Autoimmunerkrankungen. Es wird eine lebenslange Nachsorge empfohlen.
- **Schwangerschaft:** Die meisten Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen sind erfolgreich. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie und andere Komplikationen (Risikoschwangerschaft). Die Betreuung der Schwangerschaft durch Experten wird empfohlen.

Andrew J Doyle et al. Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. *Blood* 2023 Jan 19;141(3):285-294. doi: 10.1182/blood.2022017023.

Sara Graciaa et al. Clinical features and neurological outcomes in pediatric immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from a large pediatric hematology center. *Pediatr Blood Cancer* 2022 Dec;69(12):e29992. doi: 10.1002/pbc.29992. Epub 2022 Sep 24.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt:
Dr. med. Charis von Auer-Wegener
Leitung Hämostaseologie
III. Medizinische Klinik / Hämatologie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1 55131 Mainz
Tel. +49 6131 170
E-Mail: charis.von-auer@unimedizin-mainz.de
www.unimedizin-mainz.de