

„Neues“ aus der Literatur zur
hereditären (h) und
erworbenen (i)TTP
(2022)
(ausgewählte Publikationen)

Inge Scharrer

Interessenkonflikte

- Mitglied im DSC (Data Safety Committee)
bei rekombinanten ADAMTS13-Studien
- TAKEDA

hTTP

- Sehr selten, 0,5-2/1 Mio, > 150 Mutationen beschrieben, Frauen/Männer gleich häufig
- ADAMTS13 Protease meist < 5% -10% (immer)
- ADAMTS13 Hemmkörper negativ
- Häufig zu spät erkannt (Beltrami-Moreira et al. 2022)
- Häufig Fehldiagnose (iTTP!)

hTTP

- Schubrisiko sofort nach Geburt
- Trigger für weitere Schübe:
Schwangerschaft, Infektionen,
Alkoholexzess, Desmopressin etc.
- Derzeitige Therapie: Prophylaxe der Schübe
durch 2-3 wö. Gabe von 20ml/kg/KG FFP

hTTP Register (international), Leitung: Prof. Dr. J. Kremer-Hovinga Bern/Schweiz

- Bitte um Teilnahme!
- 87 Pat. über median 4,2 Jahre ausgewertet
- 43 Pat. – 131 akute Schübe
- Häufig kardiovaskuläre Erkrankungen

Neuropsychiatrische Symptome und Schlaganfälle bei hTTP

- „Sounding the alarm for PROPHYLAXIS in hTTP“ (Mazepa 2022)
- Alarmglocken läuten! Regelmäßige Prophylaxe mit FFP notwendig!
- Aber auch: regelmäßige Vorsorge bzgl. zusätzlicher kardiovask. Risikofaktoren (Blutdruck, Nikotin, Fettstatus, Diabetes, BMI etc.)
- Jede Vorsorge ist eine Fürsorge !

Neuropsychiatrische Symptome bei 63% der Pat. mit hTTP

- Kopfschmerzen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gedächtnis/Vergesslichkeit
- Fatigue (Müdigkeit)
- Depression (antriebslos)

Untersuchungen bei Verdacht auf „stumme Schlaganfälle“

- Neurokognitiv (Gedächtnisambulanz, Neuropsychologie)
- Neurologischer Status
- **MRT ! CT !** (Huang et al. 2021/2022, Hamilton 2021)
- (Bedeutung von ADAMTS13-Mangel ohne hämatologische Störungen bei kryptogenen Schlaganfällen) (Matthew et al. 2022)

Zukünftige Therapie bei hTTP (rek. ADAMTS13)

- Phase 3, randomisierte, kontrollierte
prospektive Studie — bei proph. + „on demand“-Gabe
- Multizentrisch, cross over Studie zur
Sicherheit und Wirksamkeit
- 57 Pat., Okt. 2017 bis Januar 2024 (70 Mon.)

hTTP und Impfungen gegen COVID 19 (hTTP-Register)

- 122 Pat. aus dem Register angeschrieben
- 86 Pat. geantwortet (70,5%)
- 23/86 Pat. ohne Prophylaxe
- 139 Impfungen bei 86 Pat. (einschl. Booster)

Impfstudie bei 86 Patienten mit hTTP (aus Register)

- 15 keine Infektionen und keine Impfung
- 6 Infektionen und keine Impfung
- Keine Infektion und 59 Pat. geimpft
- 6 Pat. infiziert und geimpft

Nebenwirkungen bei Impfungen von hTTP-Patienten (hTTP-Register)

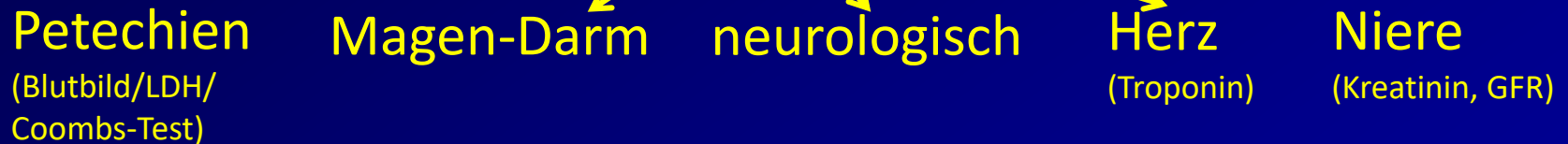
- 1 Patient nach 2. Impfung – reversibler Hirninfarkt
- 1 Patient nach 2. Impfung – reversible Myokarditis
- 1 TTP Erkrankung bei 139 Impfungen
- 3 TTP Erkrankungen bei 12 Infektionen
- EMPFEHLUNG: IMPFUNG!!!
- FFP Gabe 1-3 Tage vor Impfung

TED Frage zur hTTP

- Höhe des ADAMTS13 Antikörpertiters bei hTTP-Patienten:
 - 1.) ADAMTS13-Antikörper – Null
 - 2.) ADAMTS13-Antkörper – erniedrigt nur in der Schwangerschaft
 - 3.) ADAMTS13-Antikörper – erniedrigt nur bei Schüben

Empfehlungen zur Diagnose bei iTTP

➤ Klinischer Verdacht (buntes klinisches Bild)



➤ ADAMTS13 Aktivitätsmessung !

➤ Plasmic score o. French score
(Wahrscheinlichkeitsberechnung)

Biomarker für Nierenbeteiligung?

- Big Endothelin-1 (big ET-1) erhöht bei akuter TTP
- Assoziiert mit erniedrigter GFR (glomerular filtration rate)
- Hinweis auf Schweregrad der Erkrankung

Laborkontrollen bei Blutungen unter Caplacizumab Therapie

- Blutung häufigste Nebenwirkung, jedoch meist gering (Coppo et al. 2021, Jimenez et al. 2022)
- Messung der von Willebrandfaktor Aktivität! (VWF: RCO, GP1bM)
- VWF Antigen und Kollagen Bindungs-Test meist normal

Empfehlungen zur Therapie der iTTP

(European Renal Best Practice Working Group-ERBP)

- Compliance mit den ISTH Guidelines
- Noch stärkere Forderung nach sofortiger Messung (und Möglichkeit) von ADAMTS13 bei Verdacht auf iTTP (auch bei Plasmic score o. French score)
- Derzeitige Eckpfeiler der sofortigen Therapie: Plasmapherese, Corticosteroide, Rituximab
- Rituximab auch präventiv bei Abfall von ADAMTS13 oder offener Konformation des Moleküls
- Caplacizumab nach ADAMTS13 Test-Ergebnis (und evtl. sehr hohen Scores bei Plasmic o. French score)

Genetische Einflussfaktoren auf die Therapie mit Rituximab

- Untersuchung von 645 Pat. mit 1308 Rezidiven
- Farbige Pat. häufiger Rezidive (Protektives HLA-DRB1 04 Allel seltener)
- Farbige Pat. schlechteres Ansprechen auf Therapie mit Rituximab
- Alternative Therapie zu Rituximab evtl. bei fehlendem Erfolg erforderlich

Immunmodulierende Präparate bei Versagen der Rituximab-Therapie (ca. 15% der Patienten refraktär gegen Rituximab)

- Daratumumab (van den Berg et al. 2022)
- Belimumab bei Patienten mit SLE und iTTP
(Liang et al. 2022)
- Obinutuzumab (Ahmadpoor et al. 2022)

Daratumumab Therapie bei iTTP

- 2 Pat. mit persistierendem ADAMTS13-Antikörper-Titer aus Basel
- 1 Pat. mit sehr häufigen iTTP-Schüben
- 1 Pat. mit refraktärer Reaktion auf Rituximab im 1. Schub

Obinutuzumab-Therapie

- Patientin mit rezidivierender iTTP
- Antikörper gegen Rituximab bei präventiver Gabe
- Nach Wechsel auf Obinutuzumab Anstieg von
ADAMTS13 auf 60%

Zukünftige Therapie der iTTP???

- Entwicklung einer „BIO-BETTER“ rek. ADAMTS13 Protease, resistent gegen Antikörper für iTTP? (Graca et al. 2022)
- Überlegungen zum Einsatz von (CAR)-T-Zellen zur Zerstörung der anti-ADAMTS13 spezifischen B-Zellen? (Graca et al. 2022)
- Rekombinante ADAMTS13 Protease, Fortsetzung der Studie in iTTP

Diesjährige Forschungsunterstützung der internationalen Selbsthilfegruppe der TTP-Patienten

(Answering TTP-Gruppe)-Preisträger:

1) Prof. Dr. X. Long ZHENG aus Kansas (USA)

„Untersuchungen über die Antikörperbildung gegen ADAMTS13 und deren Verhalten gegenüber Rituximab“

2) Frau Dr. HUANG aus Kanada

„Untersuchungen der weißen Gehirns substanz mit spezieller MRT-Technik bei iTTP-Patienten mit neurokognitiven Störungen“



MERCI