

„Neuigkeiten“ aus der Literatur  
zur congenitalen (c) und  
erworbenen (a/i)TTP  
(2020/2021)  
(ausgewählte Publikationen)

Inge Scharrer

05.11.2021

# Interessenkonflikte

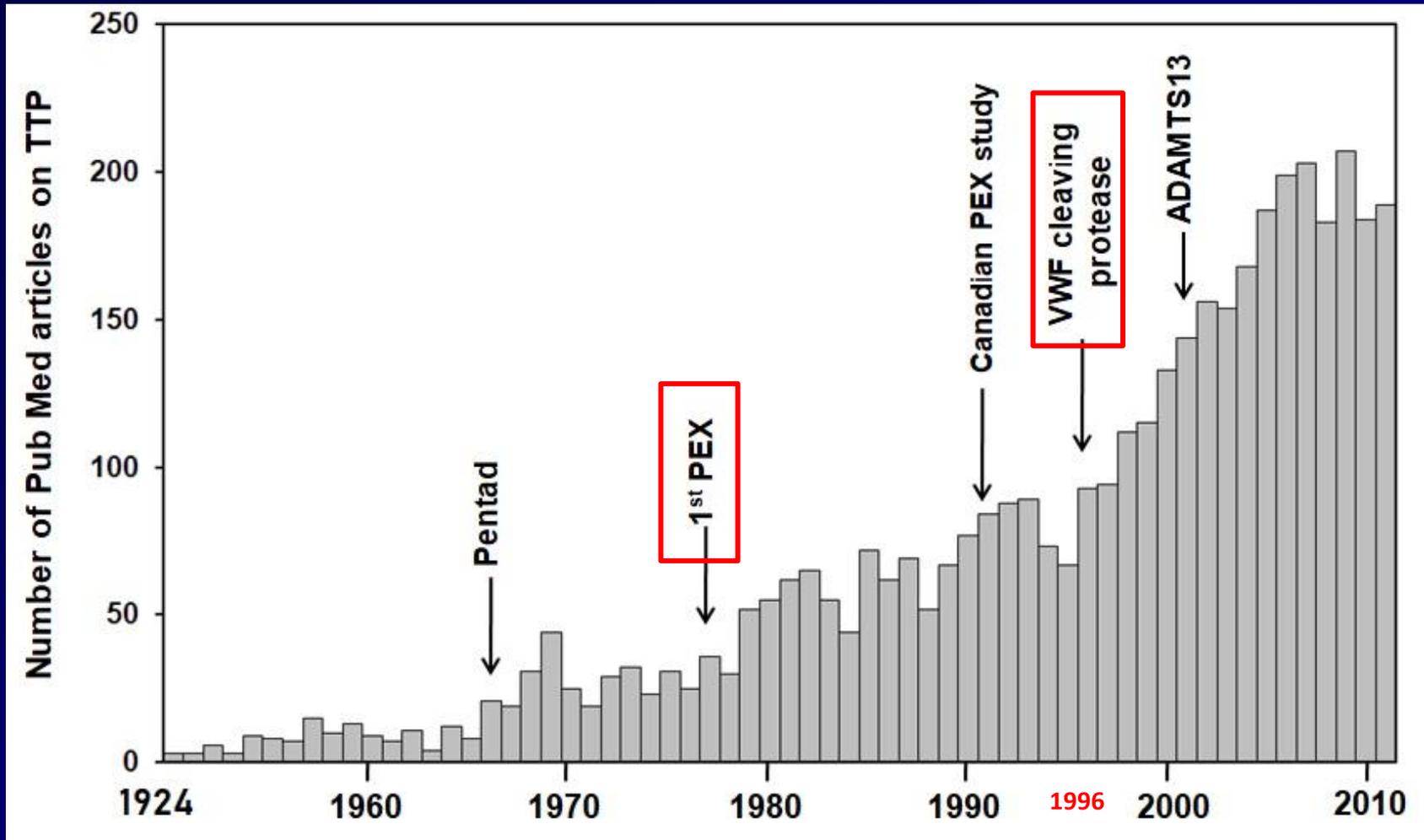
- Member of DSC – rekombinante ADAMTS13  
(Firma Shire)
- Grußwort zum 25. Jubiläum von NovoSeven<sup>®</sup>  
(NovoNordisk)

„Es gibt mehr Publikationen zur c und aTTP  
als bisher entdeckte Patienten.“

(Johanna Kremer-Hovinga)

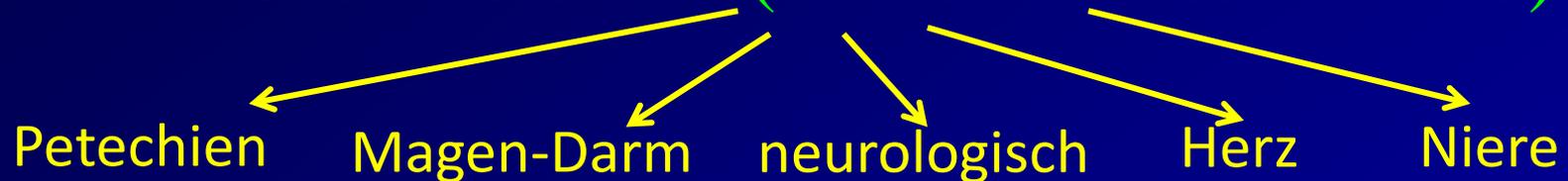
1924 bis Ende 2019 – 5948 !!

2020/21 – geschätzt 500 Publikationen !



# Diagnose der TTP (Zeng, X.L. 2021)

## ➤ Klinischer Verdacht (buntes klinisches Bild)



## ➤ ADAMTS13 Aktivitätsmessung

➤ Plasmic score o. French score  
(Wahrscheinlichkeitsberechnung)

# ADAMTS13-Aktivitätsteste

- FRETTS-WF73-Assay (Standardtest)
- HaemosIL AcuStar<sup>®</sup>chemiluminescence  
(Pascual, C. et al. 2021, Jacquemine, M. et al. 2020, Falcinelli et al. 2021)

Analysezeit 30 Min., sensitiv für Werte <10% u. 5%, evtl. Einfluss von Rheumafaktoren und F.VIII-AK (falsch neg. Werte)

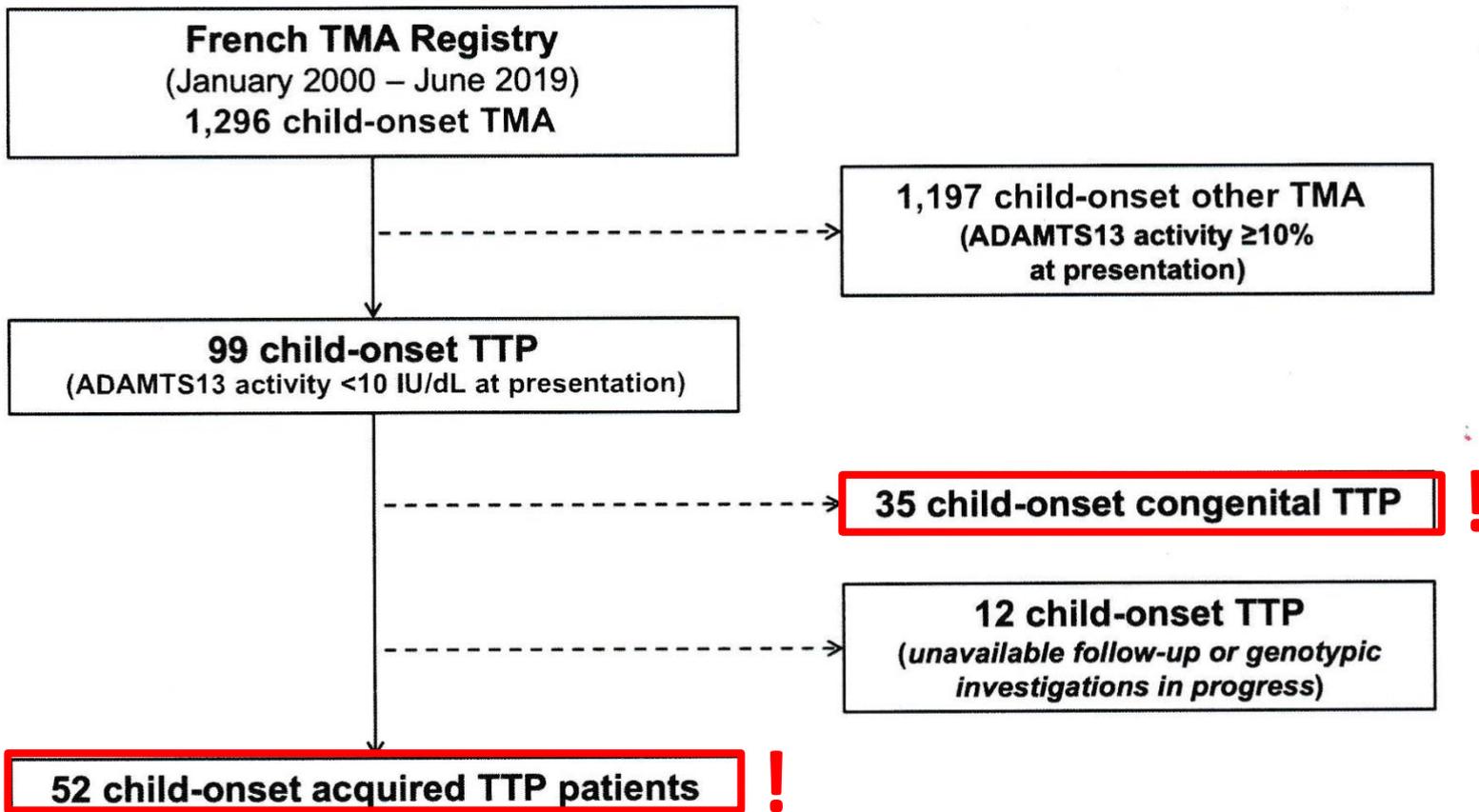
- Technoscreen ADAMTS13 Activity assay (Technoclone) (Moore, G. W. et al. 2020)

# Genetische Einflussmerkmale für die cTTP u. aTTP

- Humane Leukozytenantigene (Oberflächenmarker) der Leukozyten
- HLA-DRB1\*11 – prädisponierender Risikofaktor 35 cTTP u. 52 aTTP – (Kinder!) (Veyradier, A. 2020)
- 54 iTTP – erwachsene Patienten HLA-D RB\*11 – prädisponierender Risikofaktor und HLA-DRB1\*04 – protektiver Faktor (John, ML et al. 2012)

# Untersuchung eines genetischen prädisponierenden Merkmals bei Kindern (HLA-DRB\*11)

(Veyradier, A. 2020)



**Congenitale (c) TTP**  
(angeborene TTP)  
(ca. 150 Mutationen bekannt)

# C-TTP – congenitale TTP (2/1 Mio) (Tarasco, E et al. 2021)

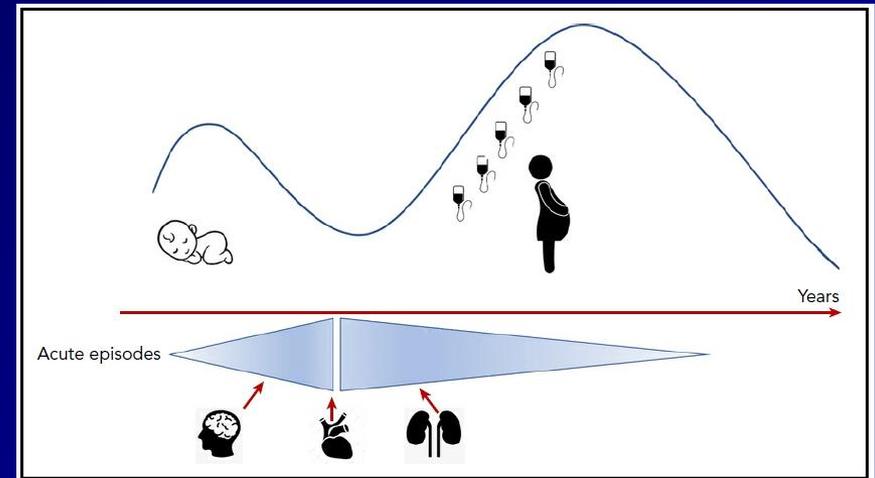
- 87 Patienten (Hereditäre internat. TTP Register, Bern) über 4,2 Jahre untersucht
- Nur 43 Pat. davon unter Prophylaxe mit FFP
- Bei 50% der Pat. ohne Prophylaxe arterielle Thrombosen (Schlaganfälle ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren)!

# C-TTP – congenitale TTP

(Tarasco, E. et al. 2021, Scully, M. 2021)

➤ 2 Altersgipfel

➤ Kopf- und  
Bauchschmerzen,  
Müdigkeit, auch bei  
normalen Blutwerten !\*



Scully, M. 2021

\* Wichtiger Hinweis: Bei Schwerbehinderungsanträgen erwähnen, da dadurch die Teilhabe an der Gesellschaft behindert wird

# C-TTP – congenitale TTP

(Tarasco, E et al. 2021, Scully, M. 2021)

- HWZ von ADAMTS13 – circa 3-8 Tage, daher Therapieintervall: 1-2 Wochen !
- Derzeitige Empfehlung 2 wöchentliche Prophylaxe mit FFP !
- zukünftige Prophylaxe mit rek. ADAMTS13 (Phase 3, klinische Studie)
- Vorteil gegenüber FFP – höhere Spiegel von ADAMTS13

# Erworbene TTP

(Immun-TTP oder Acquired-TTP)

# Wichtiger diagnostischer Biomarker für die aTTP

(Roose, E. et al. 2020)

- Untersuchung der Konformation von ADAMTS13
- Antikörper gegen ADAMTS13 verändern die Konformation (Gestalt) von ADAMTS13
- „Open ADAMTS13“ durch Antikörper gegen ADAMTS13 – (Conformation (CI  $>0,5$ ))
- Geschlossene Konformation von ADAMTS13 (Conformation index  $<0,5$ )
- Sensitiver Biomarker für die aTTP bei subklinischer u. akuter TTP

# Wichtiger diagnostischer Biomarker für die aTTP

(Roose, E. et al. 2020)

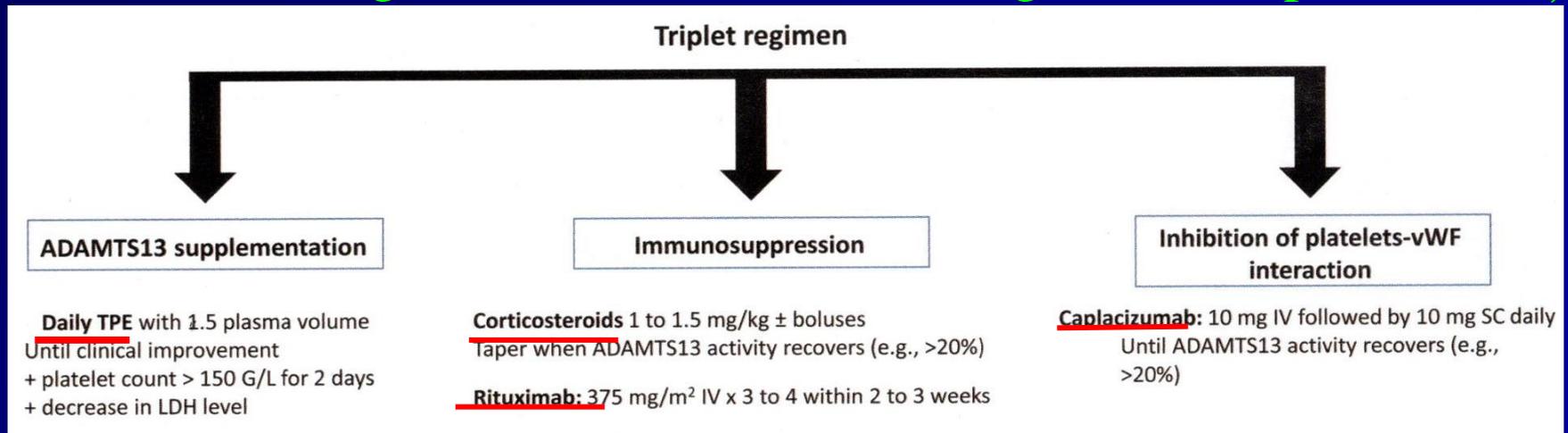
- Analyse von 99 Pat. mit aTTP
  - 63 Pat. akute aTTP, 36 Pat. in Remission, 40 gesunde Kontrollen
- Offene Konformation ist ein früher Hinweis auf ADAMTS13 Abfall  $<10\%$  und auf eine subklinische TTP ( $CI > 0,5$ )
- geschlossene Konformation bei Patienten in Remission ( $CI < 0,5$ )
- Wichtig für eine präventive Rituximabtherapie

# Derzeitige Standardtherapie der aTTP

Tripletregimen (Bécel, G. et al. 2021, Chung, C. 2021 u. mehrere andere Publikationen)

## 3 Säulen:

- Entfernung der Antikörper (Plasmapherese und Immunsuppression)
- Zufuhr von ADAMTS13 durch Plasmapherese
- Hemmung der Mikrothrombenbildung (durch Caplacizumab)



# Cablivi<sup>®</sup> - Caplacizumab

(1. spezifisches Medikament gegen aTTP, am 10.9.2018 in Europa zugelassen)

## Therapievorteile:

- Schneller Anstieg der Thrombozyten
- Weniger Plasmapheresen
- Weniger Früh-Rezidive
- Zusatznutzen vom G-BA (gemeinsamer Bundesausschuss), für Jugendliche ab 12 Jahren u. KG von mind. 40kg anerkannt (07.01.2021)

# Stadien der aTTP vor der Caplacizumab – Ära

(Cuger, A. et al. 2021, internationale Arbeitsgruppe)

- Response (Ansprechen) – Thrz.  $> 150.000$
- Exacerbation (Verschlechterung) – Thrz.  
 $< 150.000$  innerhalb von 30 Tagen nach PP Ende
- klinische Remission (Heilung) – Thrz.  $> 150.000$   
30 Tage nach PP Ende
- Relapse (Wiederauftreten) – nach klin. Remission  
Thrz.  $< 150.000$

# Stadien der aTTP mit Caplacizumab (Cabliivi<sup>®</sup>) (Cuger, A. et al. 2021)

- Response (Ansprechen) – Thrz. > 150.000
- Exacerbation (Verschlechterung) –  
Thrz. < 150.000 nach PP u. Caplacizumab Ende
- klinische REMISSION (Heilung) –  
Thrz. > 150.000 nach PP u. Caplacizumab Ende  
**und ADAMTS13 > 20% !!**
- RELAPSE (Wiederauftreten) –  
Thrz. < 150.000 **u. ADAMTS13 < 10% Abfall**

# Therapieerfolge mit Caplacizumab (Cablivi®) bei aTTP an 29 deutschen Kliniken (Völker, L.A. et al. 2020)

- „Real world data confirm the effectiveness of caplacizumab in aTTP“ (klinischer Alltag)
- Retrospektive Beobachtungsstudie
- 60 Pat. mit akuter aTTP (Juni 2018-Dez. 2019)
- Therapie mit PP, Immunsuppression u. Cablivi®
- Thrombozytenzahl nach 3,78 Tagen (mean) normal
- Nebenwirkungen: 1 größere vaginale Blutung, gelegentlich Nasen- oder Zahnfleischbluten
- Wichtig ist die Sofortige Caplacizumab Gabe !

# Zukünftige Therapie der aTTP?

- Entfernung der Antikörper (durch Rituximab u. Corticosteroide)
- Verhütung der Mikrothrombosenbildung durch Caplacizumab
- Rekombinante ADAMTS13 auch bei aTTP (derzeit noch in klinischer Studie)

# Neue Therapiestrategie der aTTP-Therapie?

Frage: „Ist Plasmapherese heute noch notwendig?“

(Kasuistiken von Knoebl, P. et al. 2020; Chander, DP et al. 2019; Sukumar, S et al. 2020 etc.)

Völker, L.A. et al. 2020:

- 6 Pat. mit 7 akuten Schüben erfolgreich behandelt (2 initial, 5 Rezidiv)
- Evtl. bei frühem Thrombozytenanstieg Verschieben o. Auslassen der Plasmapherese ??

# Neue Therapiestrategie bei der aTTP-Therapie?

Frage: „Ist Plasmapherese heute noch notwendig?“

(Kasuistiken von Knoebl, P. et al. 2020; Chander, DP et al. 2019; Völker, L.A. et al. 2020, Sukumar, S et al. 2020)

Evtl. Indikationen für TTP Therapie ohne Plasmapherese:

- Nebenwirkungen der Plasmapherese in der Vorgeschichte: Paraesthesien, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, schneller Puls etc.  
milder Verlauf: kein Herzinfarkt, kein Schlaganfall  
Zeugen Jehovas etc.
- shared-decision-making (gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Pat. u. Arzt)
- Muss noch in klinischen Studien geklärt werden

# Zukünftige Therapie der aTTP

- Entfernung der Antikörper durch Rituximab und Corticosteroide
- Verhütung der Mikrothrombosenbildung durch Caplacizumab
- Rekombinante ADAMTS13 (derzeit in klinischer Studie)

# Verhalten nach Remission des akuten Schubs

- Regelmäßige Testung von ADAMTS13 Aktivität/Antigen
- Untersuchung der „offenen ADAMTS13 Konformation“
- Praeventive Gabe von Rituximab bei offener Konformation sowie bei ADAMTS13 Abfall
- Diagnostik und Therapie von Langzeitfolgen (z.B. neurokognitive Störungen, Resilienzstörung etc.)

# Evtl. Auslöser (Trigger der TTP) – „casual or causal“? (assoziiert oder Zufall)

Bekannt: Infektionen, Schwangerschaft, spezielle  
Medikamente, Alkoholexzess etc.

Neu:

- Influenza A (H1N1) Virus  
(Nivig, J. et al. 2021), 2-jähriges Kind !
- Energy Drinks (große Mengen)  
(Goecer, M. et al. 2019)
- Pestizide (Antipilzmittel bei Pflanzen)  
(Karakus et al. 2019)

# Histon – Biomarker für Schlaganfälle bei aTTP (Lin, C. et al. 2021)

- **Neuroradiologische Bilder u. Laborwerte (aTTP)**
- Untersucht 108 aTTP Patienten – 21 neuroradiologische „Schlaganfälle“ festgestellt
- Unterschied zwischen kleinen <20mm und größeren (>20mm) Schlaganfällen
- Kleine Schlaganfälle bei älteren Patienten u. höhere Spiegel von citrolliniertem Histonen u. Histon/DNA Komplexen
- Ursachen für Schlaganfallpatienten? Meist keine bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren vorher



MERCY



The PLASMIC score to predict TTP associated with severe ADAMTS13 deficiency (7 Kriterien)

Investigation	Point
→ Platelet count $< 30 \times 10^9/L$	1
→ Hemolysis variable*	1
No active cancer	1
No history of HSCT	1
MCV $< 90$ fL	1
INR $< 1.5$	1
→ Creatinine $< 2.0$ mg/dL	1

INR, international normalized ratio; MCV, mean cell volume.

\*Reticulocyte count  $>2.5\%$  or undetectable haptoglobin or indirect bilirubin  $>2.0$  mg/dL.

# Plasmic score

- 6-7 High risk
- 5 intermediate risk
- 0-4 low risk

# Evtl. Auslöser (Trigger) – Assoziation oder Zufall?

- Pestizide (Karakus, V. et al. 2019)
  - 4 Kasuistiken
  - 2 antifungal Pyrimethanil
  - 1 antifungal 70% Trichlor-methylthio u.  
1,5% Triadimenol
  - 1 antrifungal Copperhydroxid