Die autoimmune TTP

Charis v. Auer,
Leitung Hämostaseologie
III. Medizinische Klinik /Hämatologie/CTH
Universitätsmedizin Mainz
03.11.2018

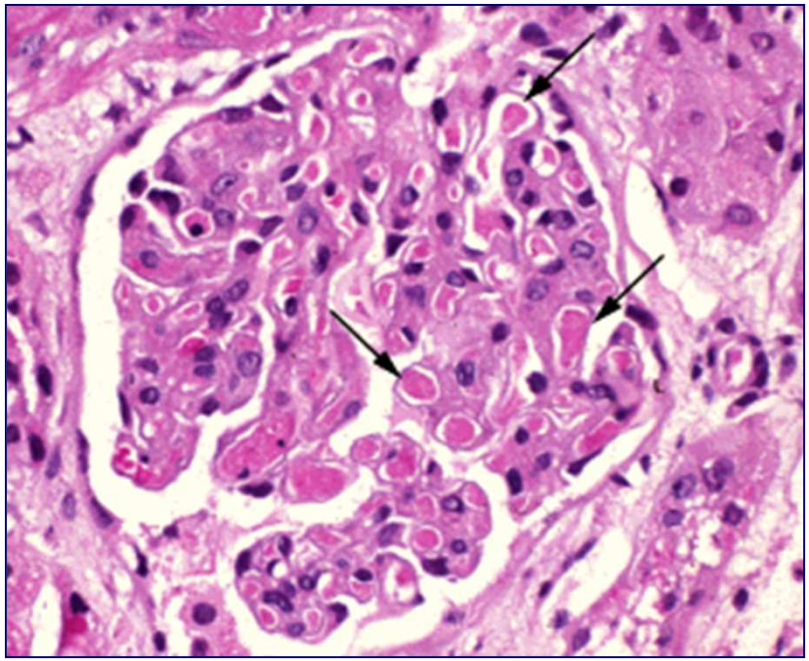
TTP = Thrombotisch thrombozytopenische Purpura

Medizingeschichte

- Erstbeschreibung durch Eli Moschcowitz **1925**
- Definition der klinischen Symptome **1964**
- Entwicklung der Standardtherapie mit Plasmapherese und Steroiden
- Erstbeschreibung der ADAMTS13- Defizienz durch Miha Furlan **1996**

Autoimmune TTP
Definition

- Mikrothromben in kleinsten Gefäßen (thrombotische **Mikroangiopathie,** TMA)
- mit schwerem **ADAMTS13- Mangel** (typischerweise <10%)
- ausgelöst durch einen **Antikörper** gegen ADAMTS13



Autoimmune TTP
Epidemiologie

- Inzidenz: **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

Reese JA et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1676-82.

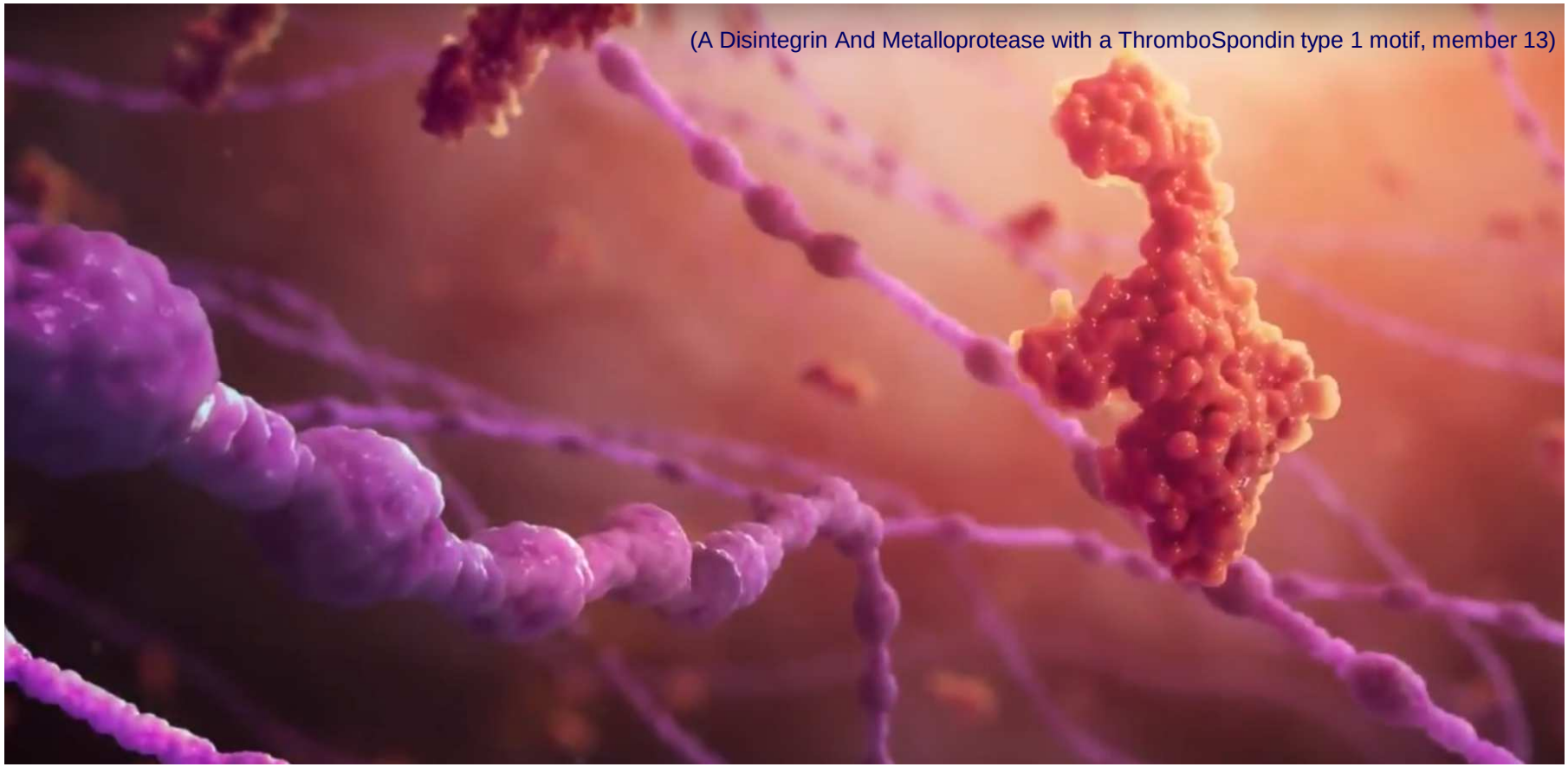
Autoimmune TTP
Pathomechanismus

Normale Blutgerinnung (Primäre Hämostase)

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

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

von Willebrand- Faktor und ADAMTS13



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

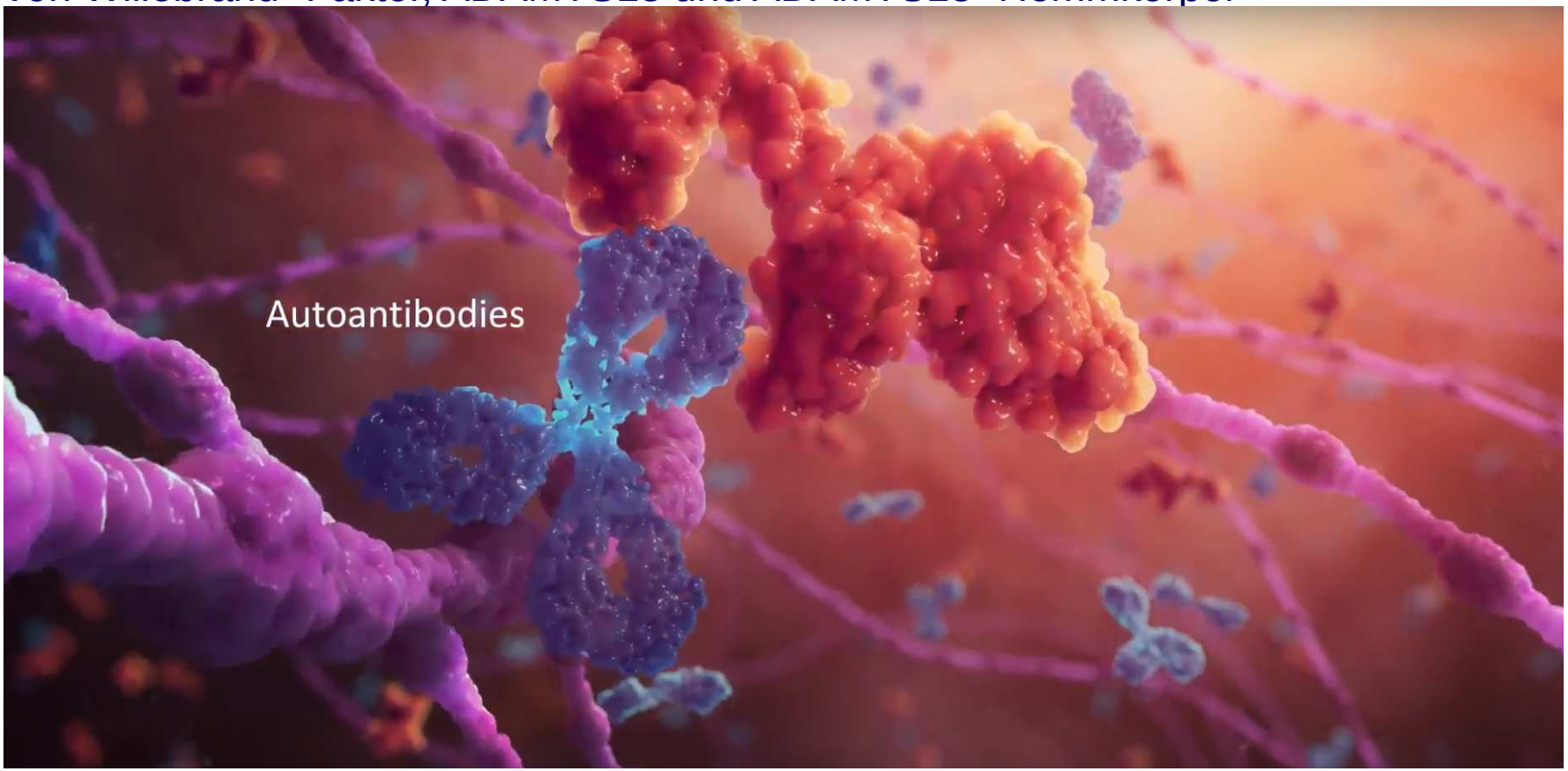
Autoimmune TTP
Pathomechanismus

von Willebrand- Faktor und ADAMTS13

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

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

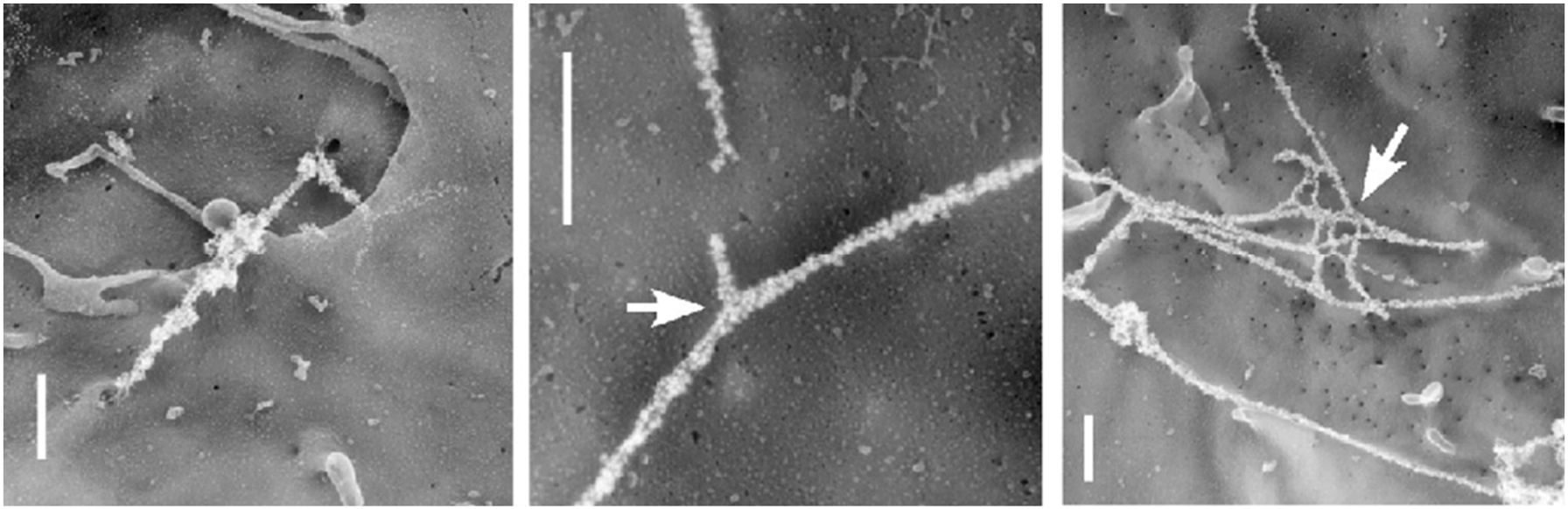
von Willebrand- Faktor, ADAMTS13 und ADAMTS13- Hemmkörper



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

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

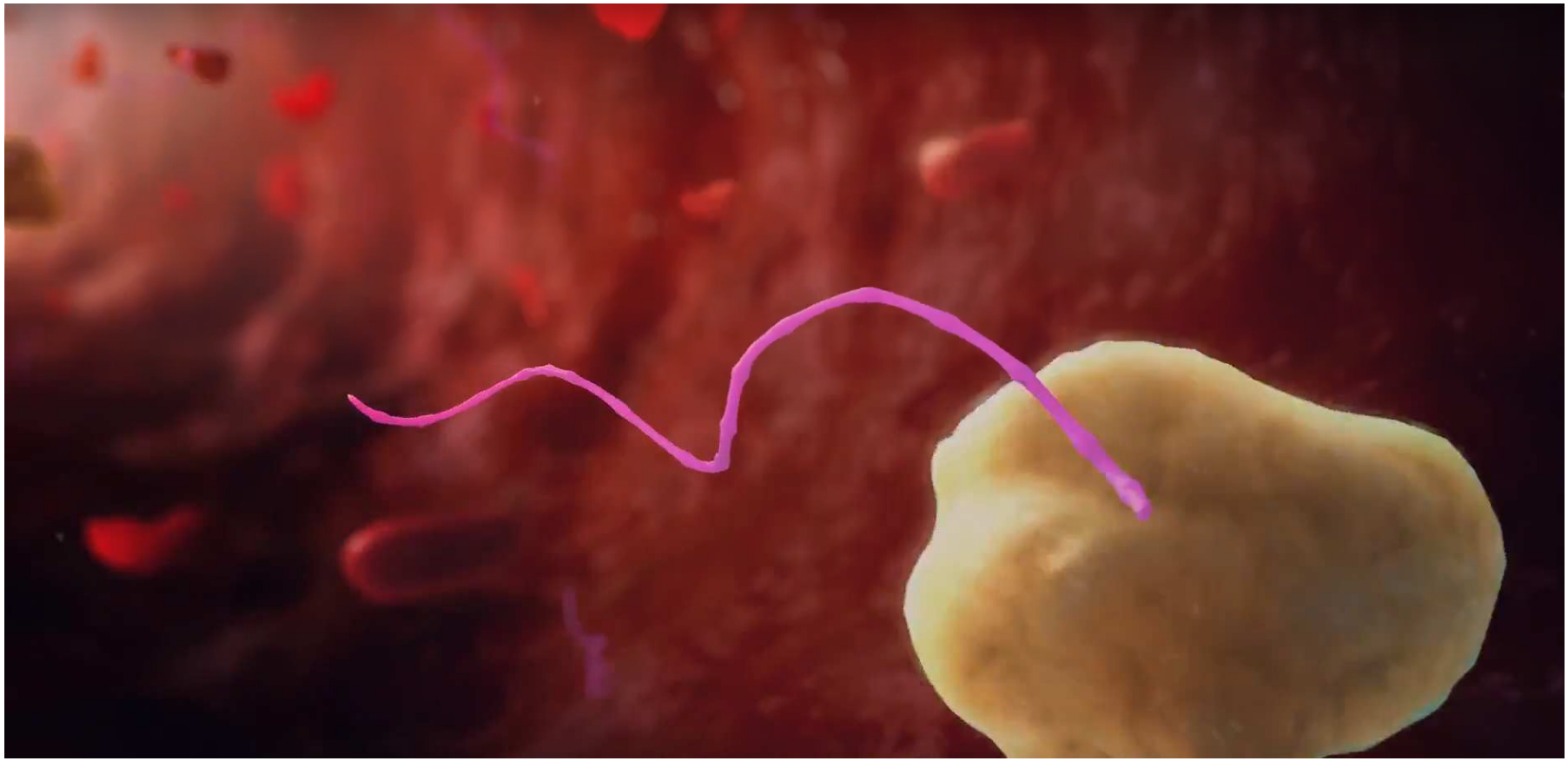
Ultralange von Willebrand- Faktor Multimere im Elektronenmikroskop



Immunoelectron microscopy of VWF strings, Jing Huangs et al, Washington University School of Medicine, St Louis, MO

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

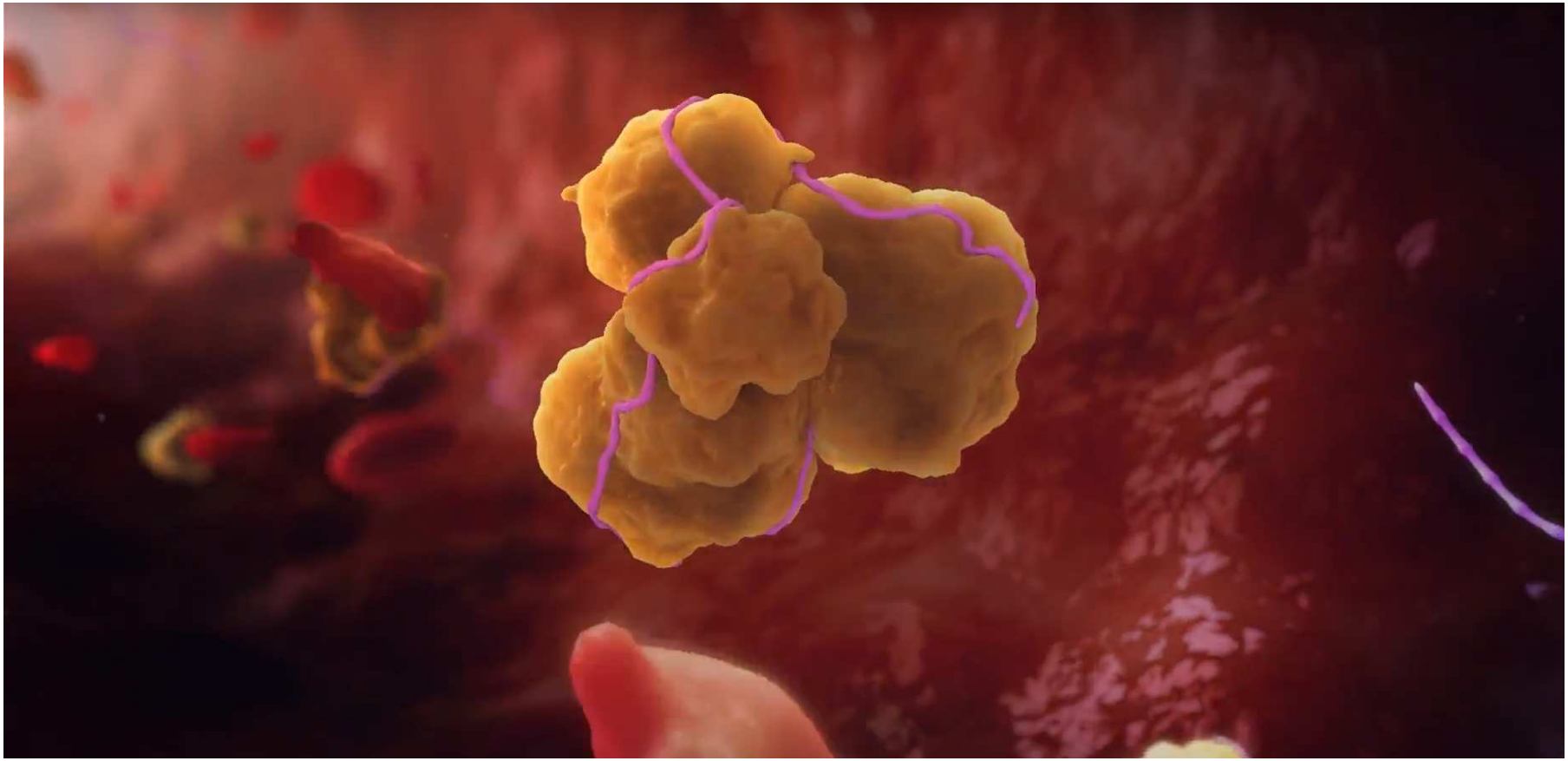
Ultralanger von Willebrand- Faktor (UL-VWF:Ag)



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

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

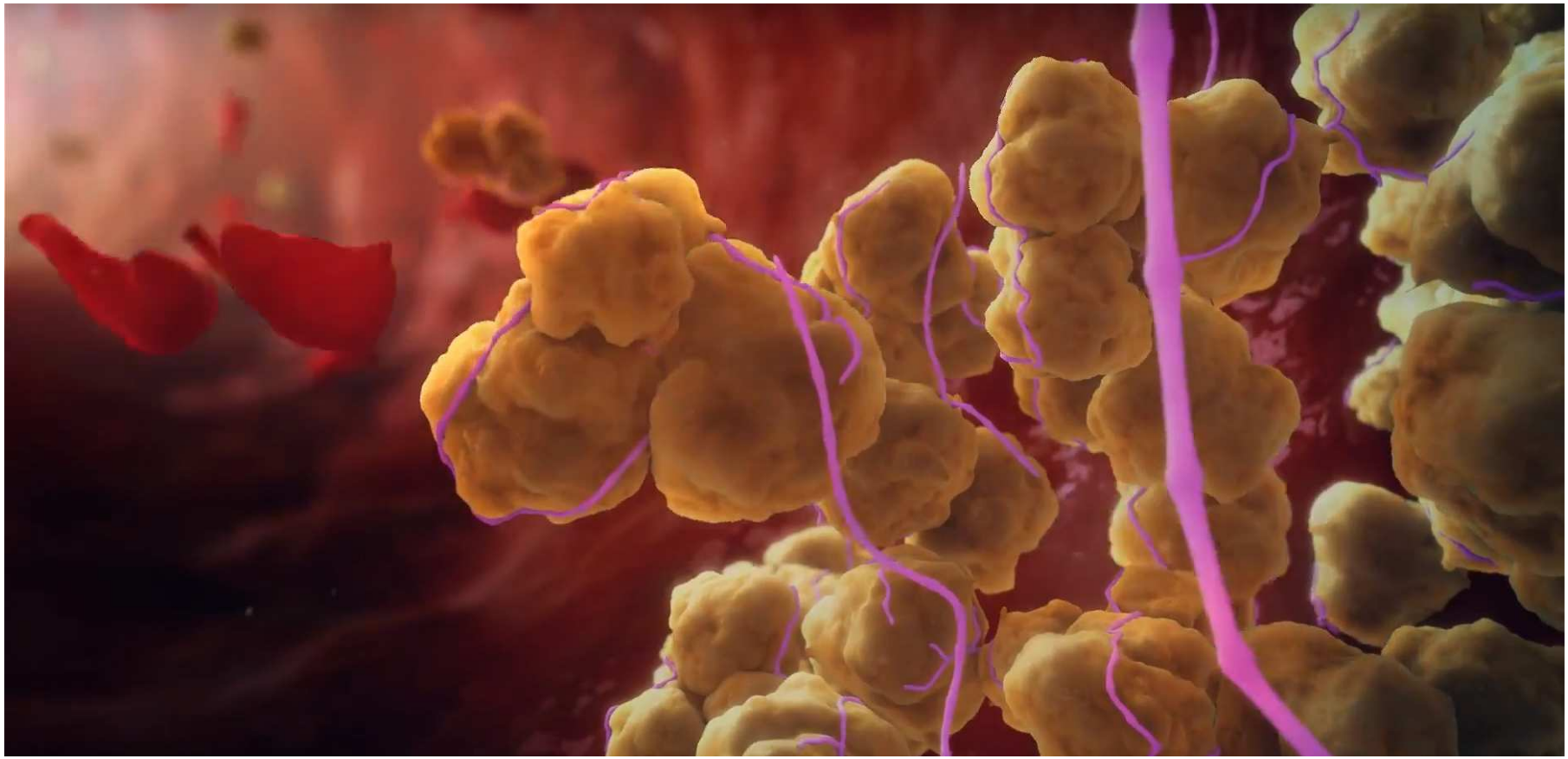
Ultralanger von Willebrand- Faktor und Thrombozyten (Mikrothrombus)



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

Autoimmune TTP
Pathomechanismus

Mikrothromben mit resultierender Thrombopenie und Fragmentozyten



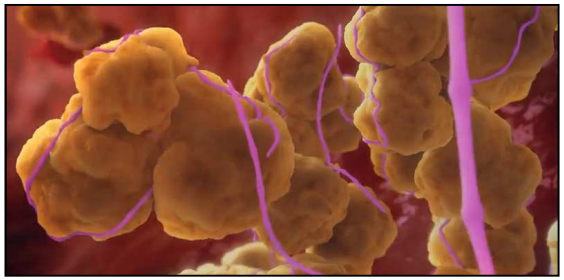
Quelle:https://www.youtube.com/watch?v=Js5XJmEidwY, Firma Ablynx/Sanofi Genzyme

Autoimmune TTP
Laborbefunde

Blutbild:

- Mikroangiopathische hämolytische **Anämie** (MAHA): erniedrigter Hb-Wert, erhöhte **LDH** und **Fragmentozyten**

- **Thrombozytopenie** (<50000/µl)



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

George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010.Blood. 2010;116(20):4060. Epub 2010 Aug 4.

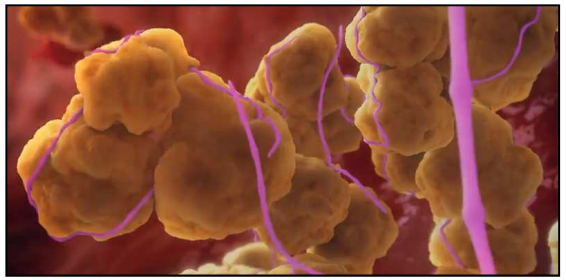
Autoimmune TTP
Symptome

Anämiesymptome

- Müdigkeit
- Luftnot
- Schwäche, Schwindel

Blutungssymptome

- Petechien und andere Blutungszeichen

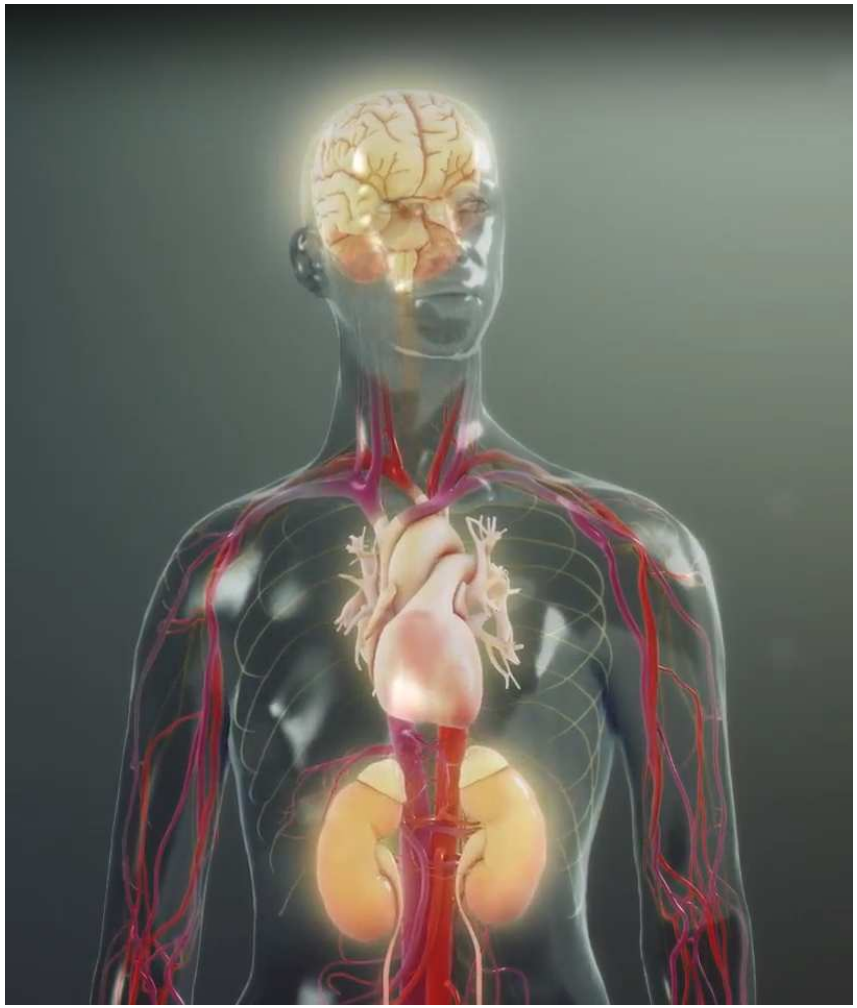


Neurologische Symptome

- Wortfindungsstörungen, Taubheitsgefühl, Sehstörungen, Lähmungen, Schlaganfall, Krampfanfall, Koma

Griffin D et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? Transfusion. 2013 Jan;53(1):235-7.

Autoimmune TTP
Symptome



Häufig betroffene Organe:

- **Sauerstoffmangel** im Gewebe aller Organe
- Besonders im **Gehirn** aber auch Herz, Nieren, Darm und Leber können betroffen sein

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

TTP
Vermutete Ursachen

Ungleichgewicht zwischen ADAMTS13- Aktivität und VWF

Vermutete Trigger

- 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

Mannucci PM et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001;98(9):2730

Autoimmune TTP
Diagnostik

Was muss zusätzlich im Labor untersucht werden?

- Klinische Chemie mit Kreatinin und Lactat Dehydrogenase (LDH), Bilirubin, Haptoglobin
- Gerinnungsanalyse (Qick, aPTT, Fibrinogen, D-Dimer)
- Coombs- Test
- ADAMTS13- Aktivität und ADAMTS13- Hemmkörper

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

George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010.Blood. 2010;116(20):4060. Epub 2010 Aug 4.

Autoimmune TTP
Diagnostik

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

- Thrombozyten <30,000/µl
- 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.

Autoimmune TTP
Diagnostik

PLASMIC- Score:

- **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 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.

Autoimmune TTP
Initialtherapie, Standard

TTP = Notfall mit fatalen Folgen bei Therapieverzögerung

Verdachtsdiagnose TTP: **Thrombozytopenie** + hämolytische **Anämie** ohne andere Ursache sofortige Einleitung einer Therapie mit

→ **Plasmapherese (PEX) und Prednisolon**

- Keine **Therapieverzögerung** durch Abwarten von Laborwerten (ADAMTS13- Aktivität)
- PEX **einmal täglich** über Shaldon- Katheter (V. jugularis interna) gegen FFP
- **FFP** allein ist keine Alternative zur PEX, kann aber bis zum Beginn der PEX überbrückend eingesetzt werden
- **Glucokortikoide** (Prednisolon) 1mg/kg KG für alle Patienten, alternativ i.v. Methylprednisolon 125 mg 2-4x/d.

Autoimmune TTP
Initialtherapie

Therapieansprechen:

Anstieg der Thrombozyten und Abfall der LDH

- Fortführung PEX und Prednisolon bis zur Normalisierung der Thrombozyten und der LDH für 3 aufeinanderfolgende Tage (Vorgehen in Mainz)
- Übertägige PEX für etwa 1 Woche (Vorgehen in Mainz)
- Beendigung der PEX
- Regelmäßige Verlaufskontrollen der Laborwerte, Entfernung des ZVK, Entlassung von Station, Ausschleichen von Prednisolon in der Ambulanz

Autoimmune TTP
Initialtherapie

Kein Therapieansprechen:

Kein Anstieg der Thrombozyten:

- Therapieintensivierung
- Überdenken der Diagnose, anderweitige Ursache einer TMA? Hämolytisch-Urämisches- Syndrom (HUS)?

Komplikationen der Therapie:

PEX: ZVK – Infektion/Thrombose, allergische Reaktionen auf FFP, Transfusionsreaktionen

Prednisolon: Diabetes mellitus, Gewichtszunahme, art. Hypertonie, Schlafstörungen, psychische Veränderungen, Muskelabbau, Osteoporose, Gastritis/Ulcus

Achtung: Thrombozyten- Gabe keine Routine in der TTP- Therapie, Ausnahme: Blutungskomplikationen. Keine **ASS-** Gabe, keine **Heparin-** Gabe

Autoimmune TTP
Initialtherapie, weitere Optionen

Rituximab

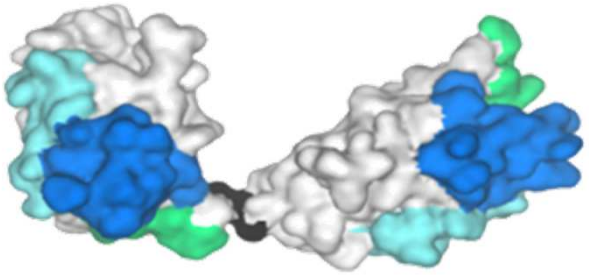
4 x 375mg/m² i.v./ Woche

- Bei schwerer Erkrankung oder fehlendem Ansprechen (z.B. ausgeprägte neurologisch Symptomatik, kein Anstieg der Thrombozyten) Rituximab von Anfang an dazugegeben
- Bei refraktärer Erkrankung oder Rezidiv sollte Rituximab zusätzlich zur Standard- Therapie gegeben werden
- Sehr frühes Rezidiv: Rituximab- Monotherapie möglich (Vorgehen in Mainz)

- Erste präemptive Gaben wurden bei drohendem Rezidiv mit Erfolg eingesetzt
- NW: Allergische Reaktionen, Hepatitis- Reaktivierung

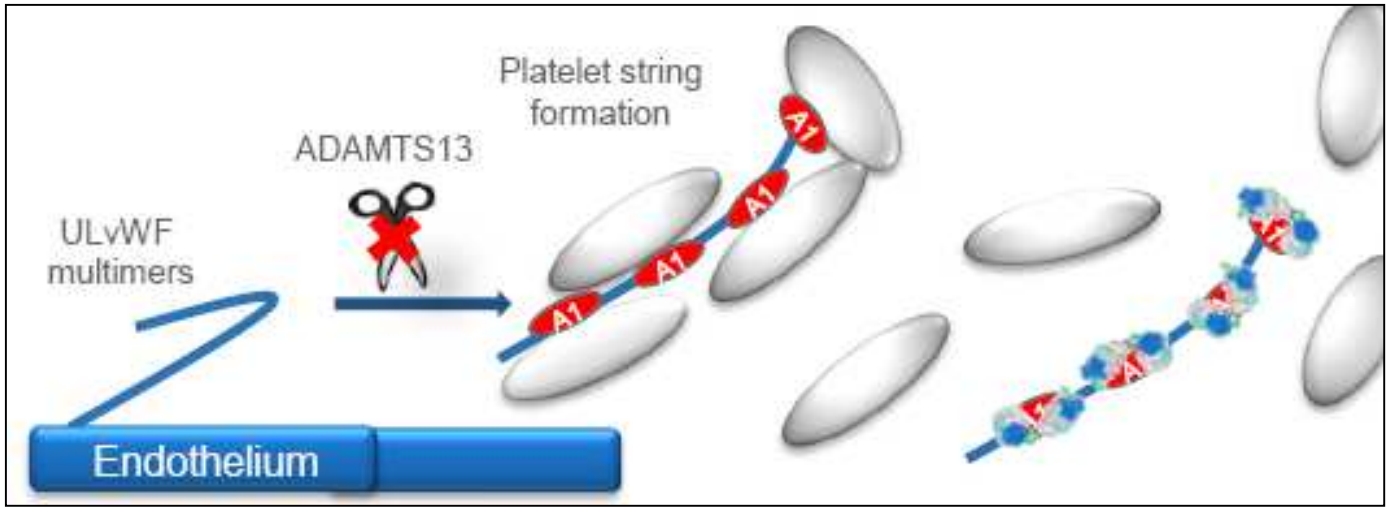
Autoimmune TTP
Initialtherapie, weitere Optionen

Caplacizumab



10mg i.v. vor PEX, dann täglich 10mg s.c. nach jeder PEX, bis 30 Tag nach Beendigung der PEX, ggf. länger (bisher max. 65 Tage in Studie)

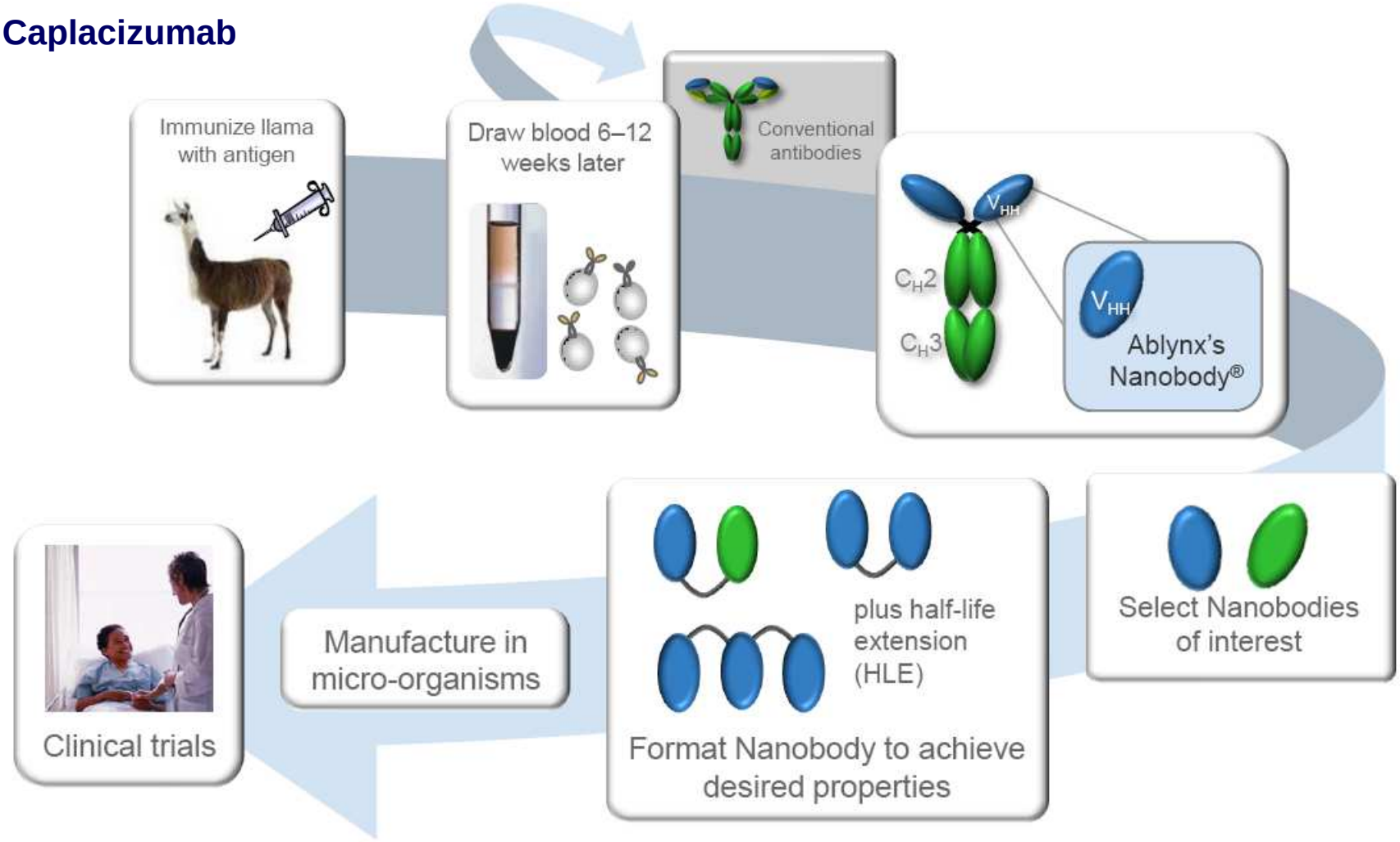
- Seit **01.10.2018** in Deutschland zugelassen für Erwachsene mit erworbener TTP



Autoimmune TTP

Initialtherapie, weitere Optionen

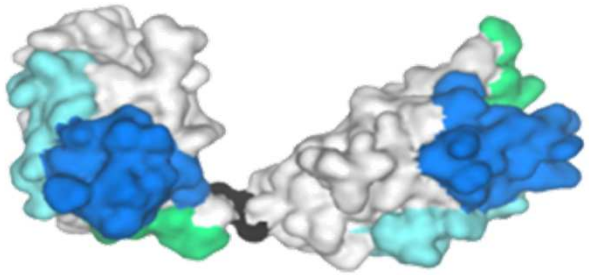
Caplacizumab



Autoimmune TTP
Initialtherapie, weitere Optionen

Caplacizumab

- Klinische **Wirksamkeit und Sicherheit** in Phase II (TITAN)- und Phase III (HERCULES)- Studie nachgewiesen
- Statistisch signifikant **schnelleres Ansprechen** der Thrombozytenzahl, 74% Risikoreduktion (Tod, Exazerbation, thromboembolisches Ereignis)
- **Reduzierte Anzahl** von PEX, FFP-Volumen, Tage auf Intensivstation, Tage im Krankenhaus
- NW: Erhöhte **Blutungsneigung** bei beeinträchtigter Funktion des VWF



Autoimmune TTP

Refraktäre Erkrankung/Rezidiv

Definitionen:

- **Refraktäre Erkrankung**: TTP, die auf die Initialtherapie **nicht anspricht** oder nach anfänglichem Ansprechen **exazerbiert** , **innerhalb von 30 Tagen** nach Beendigung der PEX
- **TTP- Rezidiv**: Erneuter Schub mit Thrombopenie und Hämolyse **nach >30 Tagen** nach Beendigung der PEX

Therapie:

- Erneute **PEX**- Therapie täglich
- Steigerung **Glucokortikoid**: z.B. mit Methylprednisolon 1g i.v. für 3 Tage
- Zusätzliche Gabe von **Rituximab**

Autoimmune TTP
Nachsorge

Mögliches Nachsorge- Schema (Vorgehen in Mainz):

<u>Kontrolle von: BB, LDH und ADAMTS13- Aktivität/HK</u>

- Erste Woche nach Entlassung 2x
- 2.-4. Woche nach Entlassung 1x
- 2-3. Monat nach Entlassung 1x
- Danach alle 3 Monate

Bei stabilen Laborwerten wird **Prednisolon** möglichst zügig ausgeschlichen

Ein **Rezidiv** wird sehr viel schneller erkannt als die Erstdiagnose der TTP

Langzeit- Nachsorge erforderlich aufgrund möglicher Spätrezidive und Spätfolgen (kognitive Einschränkungen, Depression, Hypertonie, Nierenfunktionsstörungen, SLE)

TTP
Prognose

- **Letalität**: bis 1980 ~ 90%, ab 1999 ~ 20%, aktuell 10%
  - Therapierefraktär auf PEX + Prednisolon ~ 20%
  - Therapierefraktär auf PEX + Prednisolon + Rituximab ~ 10% (Mainz 0%)

- **Mortalität** höher bei

  Alter >60J, schweren neurologischen Symptomen, hoher LDH nach 2. PEX

- **Rezidivhäufigkeit** ~ 30%,

  bei Patienten mit initial ADAMTS13 <10% Rezidiv bei 41% in den folgenden 7,5 Jahren

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt:
Dr. Charis von Auer
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