

# Therapie der TTP



# Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

## Nieren

Über 50% der Patienten erleiden terminales Nierenversagen (ESRD)<sup>1</sup>

- Erhöhtes Kreatinin<sup>2</sup>
- Verminderte eGFR<sup>3</sup>
- Proteinurie<sup>2</sup>
- Ödeme<sup>4</sup>
- Maligne Hypertonie<sup>5</sup>

## ZNS

Bis zu 48% der Patienten haben neurologische Symptome<sup>2</sup>

- Krampfanfälle<sup>2</sup>
- Verwirrtheit<sup>6</sup>
- Schlaganfall<sup>7</sup>
- Enzephalopathie<sup>5</sup>

## Blut

- Schistozyten<sup>1</sup>
- Thrombozytopenie<sup>1</sup>
- Erhöhte LDH<sup>1</sup>
- Verringeres Hämoglobin<sup>1</sup>
- Verringeres Haptoglobin<sup>1</sup>



## Herz-Kreislauf-System

Bis zu 43% der Patienten haben kardiovaskuläre Symptome<sup>2</sup>

- Hypertonie<sup>2,8</sup>
- Peripheres Gangrän<sup>9</sup>
- Myokardinfarkt<sup>10</sup>
- Diffuse Vaskulopathie<sup>10</sup>

## Gastrointestinal-Trakt

Bis zu 30% der Patienten präsentieren sich mit Diarrhoe<sup>11</sup>

- Kolitis<sup>11</sup>
- Übelkeit/Erbrechen<sup>12</sup>
- Pankreatitis<sup>12</sup>
- Bauchschmerzen<sup>11</sup>
- Gastroenteritis<sup>5</sup>
- Lebernekrose<sup>5</sup>

## Lunge

- Dyspnoe<sup>10</sup>
- Pulmonale Blutungen<sup>13</sup>
- Lungenödem<sup>10</sup>

## Augen

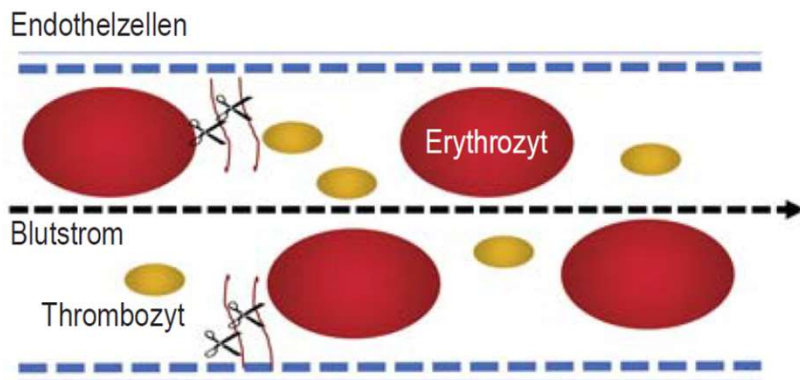
- Verschluss von Augengefäßen<sup>14</sup>

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase.

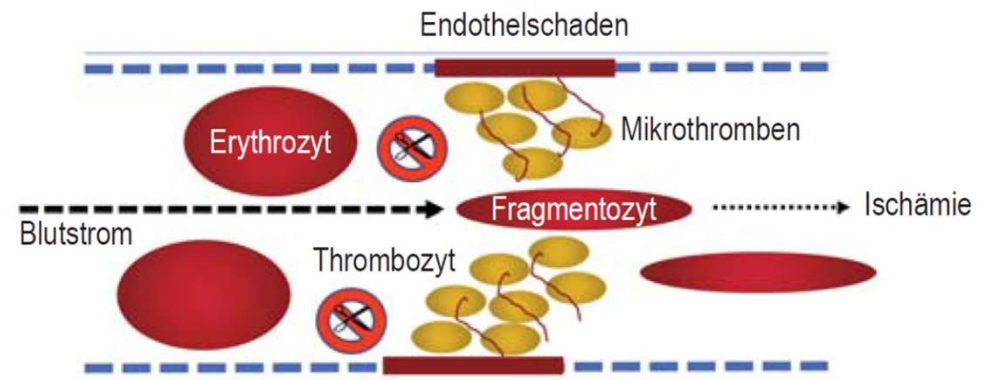
Caprioli J, et al. *Blood* 2006; 108:1267-79. 2. Neuhaus TJ, et al. *Arch Dis Child* 1997; 76:518-21. 3. Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1957-72. 4. George JN. *Blood* 2010; 116:4060-9. 5. Stahl AL, et al. *Blood* 2008; 111:5307-15. 6. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-59. 7. Vesely SK, et al. *Blood* 2003; 102:60-8. 8. Kavanagh D, et al. *Br Med Bull* 2006; 77-78:5-22. 9. Malina M, et al. *ESPN (European Society for Paediatric Nephrology) 2011:PS2-FRI-476*. 10. Sallee M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2028-32. 11. Ohanian M, et al. *Clin Pharmacol* 2011; 3:5-12. 12. Dragon-Durey MA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2180-7. 13. Sellier-Leclerc AL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2392-400. 14. Larakeb A, et al. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1967-70.

# TTP und ADAMTS13 – Was passiert im Körper?

a



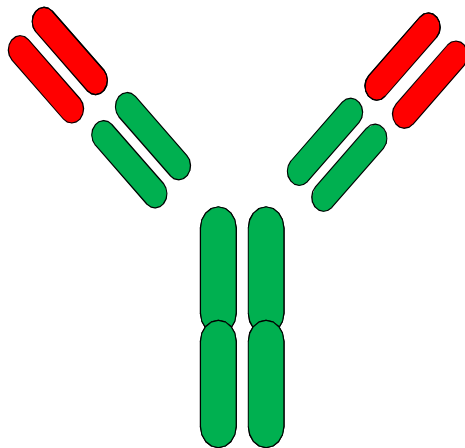
b



{ ULvWF-Multimere   
  vWF spaltende Protease ADAMTS13   
  inaktive vWF spaltende Protease ADAMTS13

ADAMTS13 Antikörper hemmen ADAMTS 13 Aktivität

# Was ist ein Antikörper?



## Eiweißmolekül

- wird gebildet von B-Zellen
- Ist spezifisch für eine Zielstruktur (=Antigen)
- **Fab-Teil: Bindung an die Zielstruktur und inaktiviert die Zielstruktur**
- **Fc-Teil: Bindung an Immunzellen (Makrophagen) und zerstört die Zielstruktur**

# TTP – Therapieprinzipien

Plasmatherapie:  
**Plasmaaustausch**

Entfernung von Antikörpern  
gegen ADAMTS 13

„ADAMTS 13 Vorrat ergänzen“

Anti vWF Therapie:  
**Caplacizumab**

Hemmung der  
Blutplättchenbindung an  
von Willebrandfaktor

Immunsuppression:  
Steroide  
**Rituximab\***

Hemmung der  
Antikörperbildung gegen  
ADAMTS 13

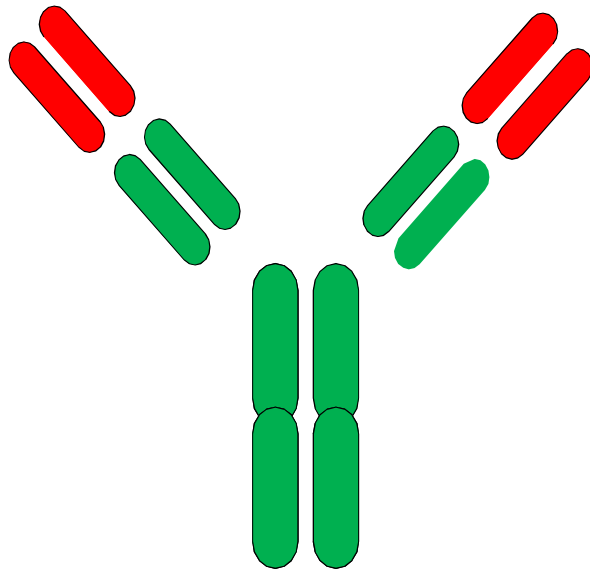


Hemmung der Bildung von  
Blutgerinnseln

**\*Off-lable use**

Zheng XL et al., ISTH Guidelines for the treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15010>

# Was ist ein Antikörper?

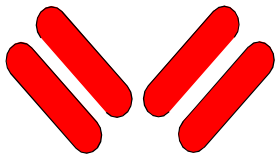


Eiweißmolekül

Ist spezifisch für bestimmte  
Oberflächenantigene/Zielstrukturen

- Fab-Teil: Bindung an die Zielstruktur und inaktiviert die Zielstruktur
- Fc-Teil: Bindung an Immunzellen (Makrophagen) und zerstört die Zielstruktur

# Was ist Caplacizumab?



Eiweißmolekül: Nanobody

Ist spezifisch für  
Thrombozytenbindungsstellen

- Fab-Teil: Bindung an die Bindungsstelle von Blutplättchen am vWillebrandfaktor
- Natürliches Vorkommen: Camelidae, Haie



Camelidae

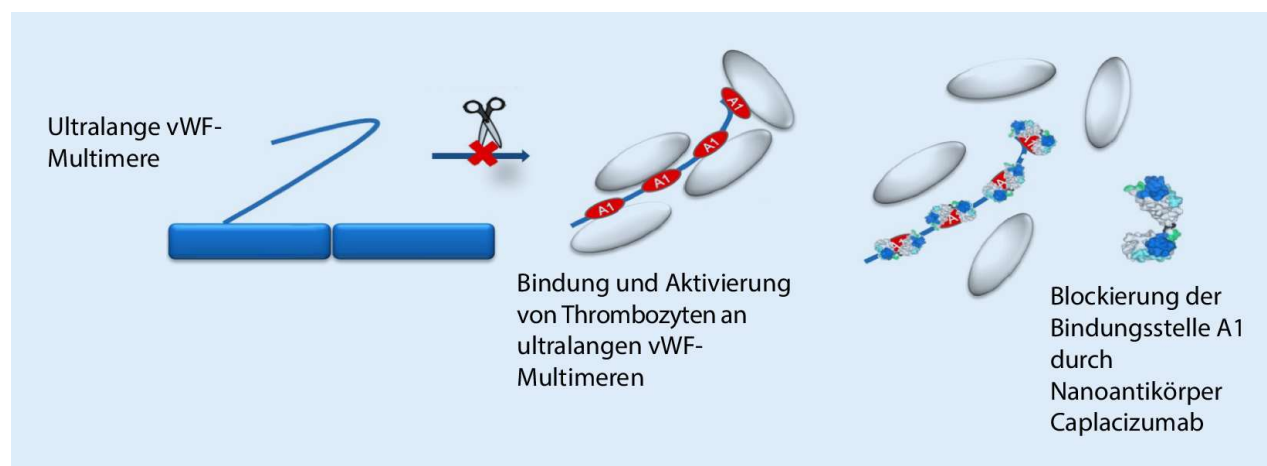
# Wie wirkt Caplacizumab?



Eiweißmolekül: Nanobody

Ist spezifisch für  
Thrombozytenbindungsstellen

- Fab-Teil: Bindung an die Bindungsstelle von Blutplättchen am vWillebrandfaktor





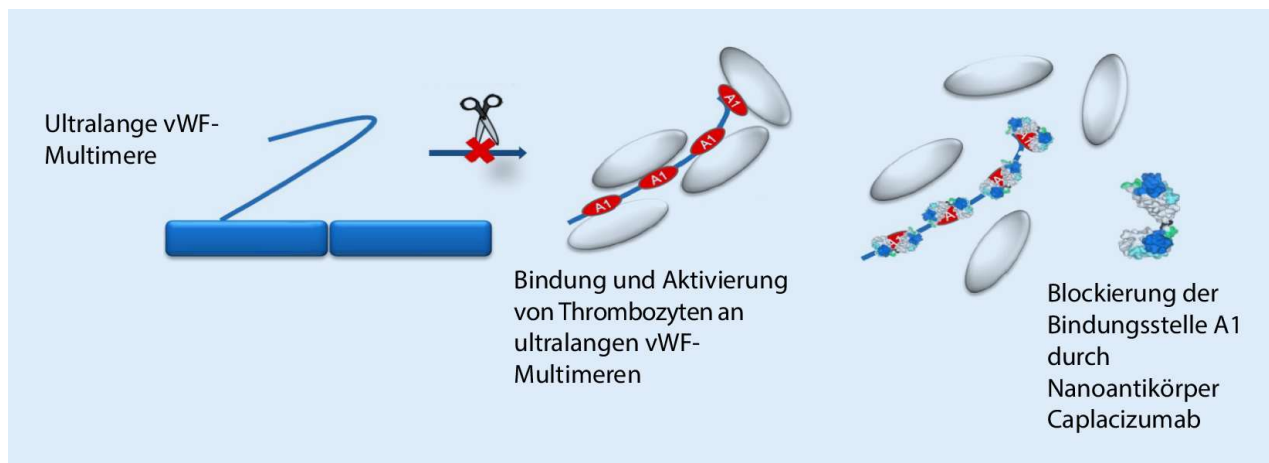
# Wie wirkt Caplacizumab?



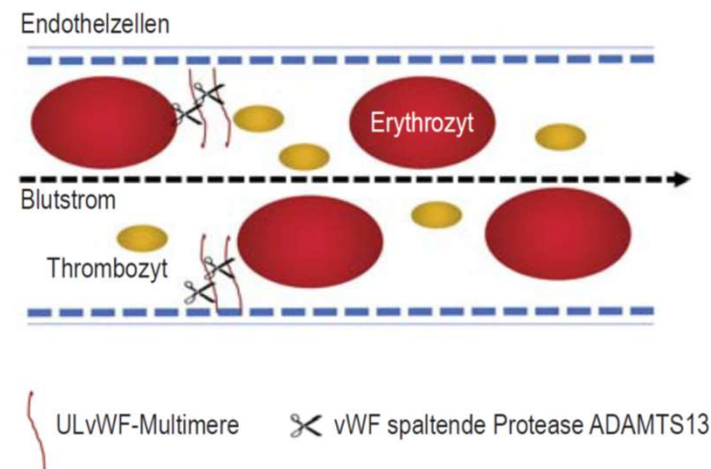
Eiweißmolekül: Nanobody

Ist spezifisch für  
Thrombozytenbindungsstellen

- Fab-Teil: Bindung an die Bindungsstelle von Blutplättchen am vWillebrandfaktor



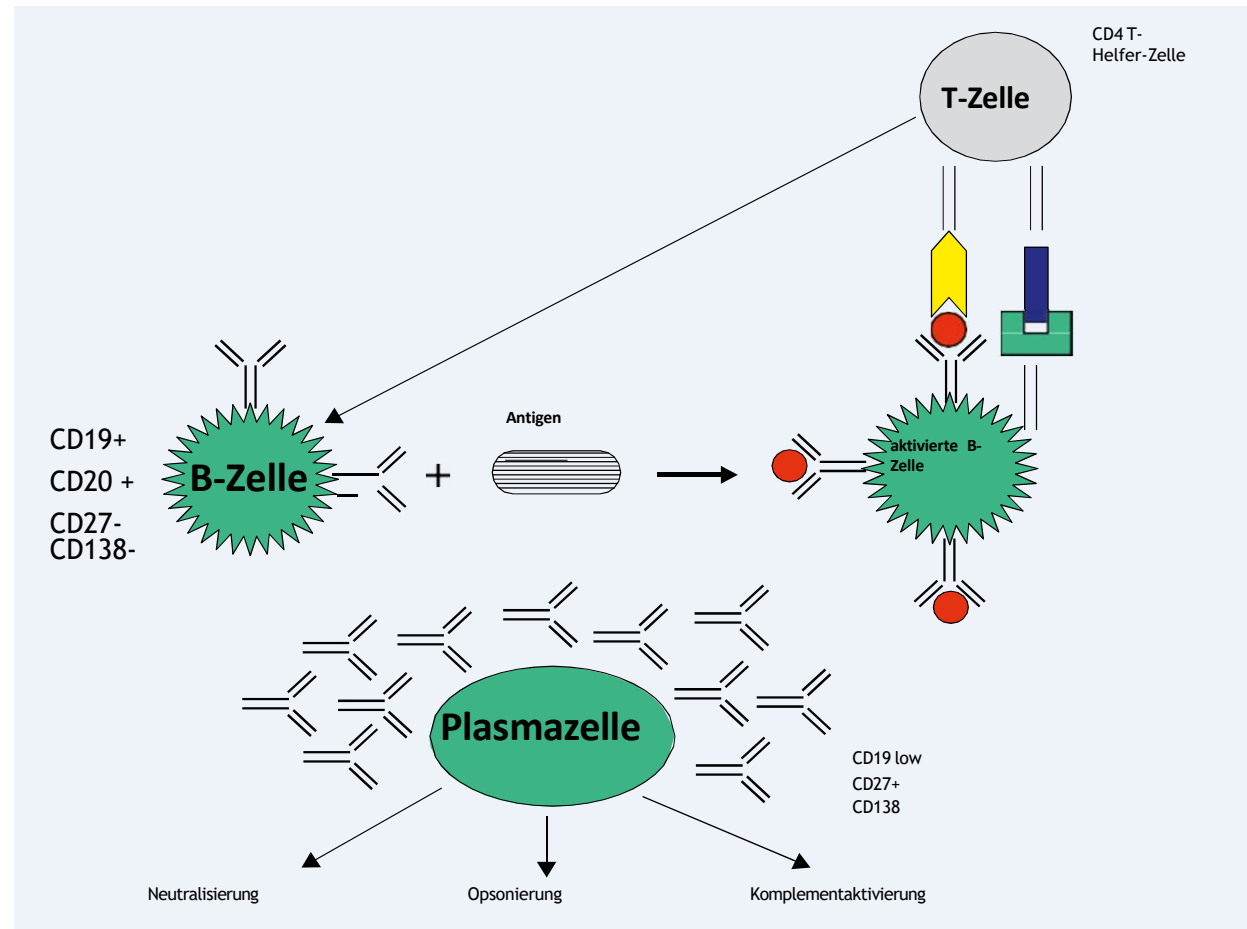
a



Blutgerinnsel lösen sich auf  
Durchblutungsstörungen werden behoben

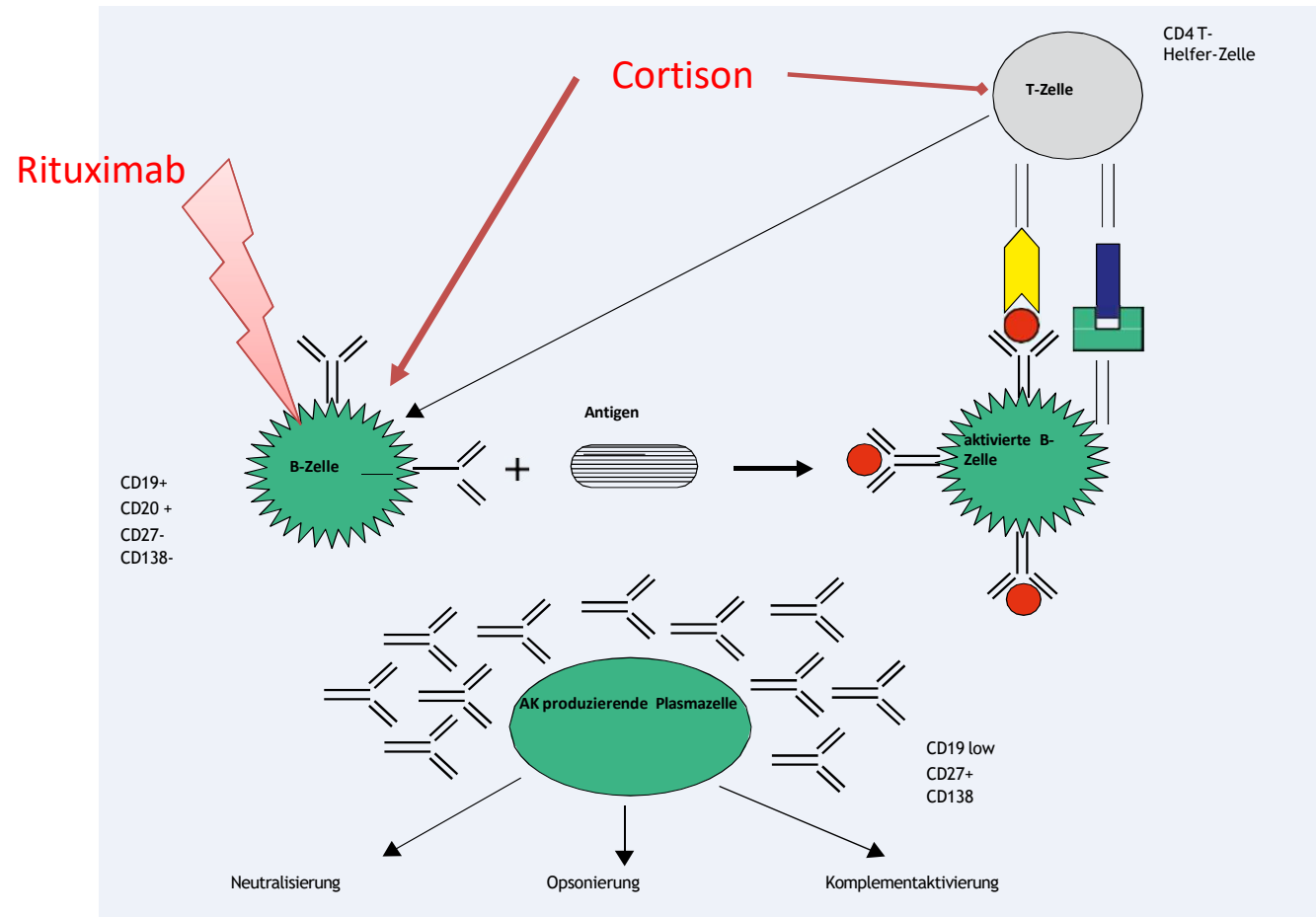
# Wie werden Antikörper im Menschen gebildet?

B-Zelle (CD 20 Antigen positiv) reift zur Plasmazelle (Antikörperproduzent)



# Wie kann die Antikörperbildung gehemmt werden?

- Cortison hemmt die Antikörperbildung
- Rituximab zerstört die B-Zellen



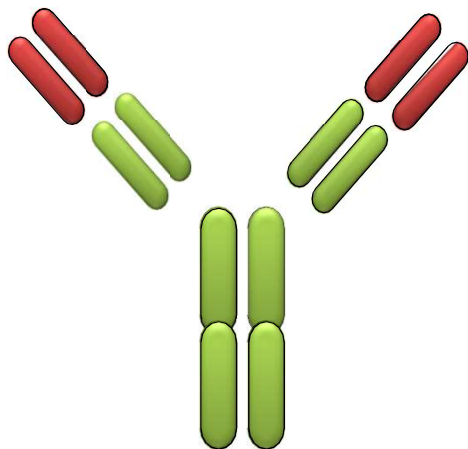
# Was bewirken Kortikosteroide („Cortison“)?

---

- **Kortikosteroide**
  - Hemmen die Fresszellen  
(Makrophagen/Dendritische Zellen)
  - Hemmen die Entzündungsreaktion im Körper  
(Hemmung der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Makrophagen und dendritischen Zellen)
  - Hemmen die Synthese von IL2 und anderen Zytokinen in T – Lymphozyten
  - Hemmt die Bildung von Immunglobulinen (Antikörpern)

Kortikosteroide hemmen die Immunreaktion sehr wirksam, aber unspezifisch. Der Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist nicht abschließend geklärt.

# Was ist Rituximab?



-  Menschlicher Fc-Anteil
-  Maus Fab-Anteil

Monoklonaler Antikörper gegen B-Zellen (CD 20 Antigen)

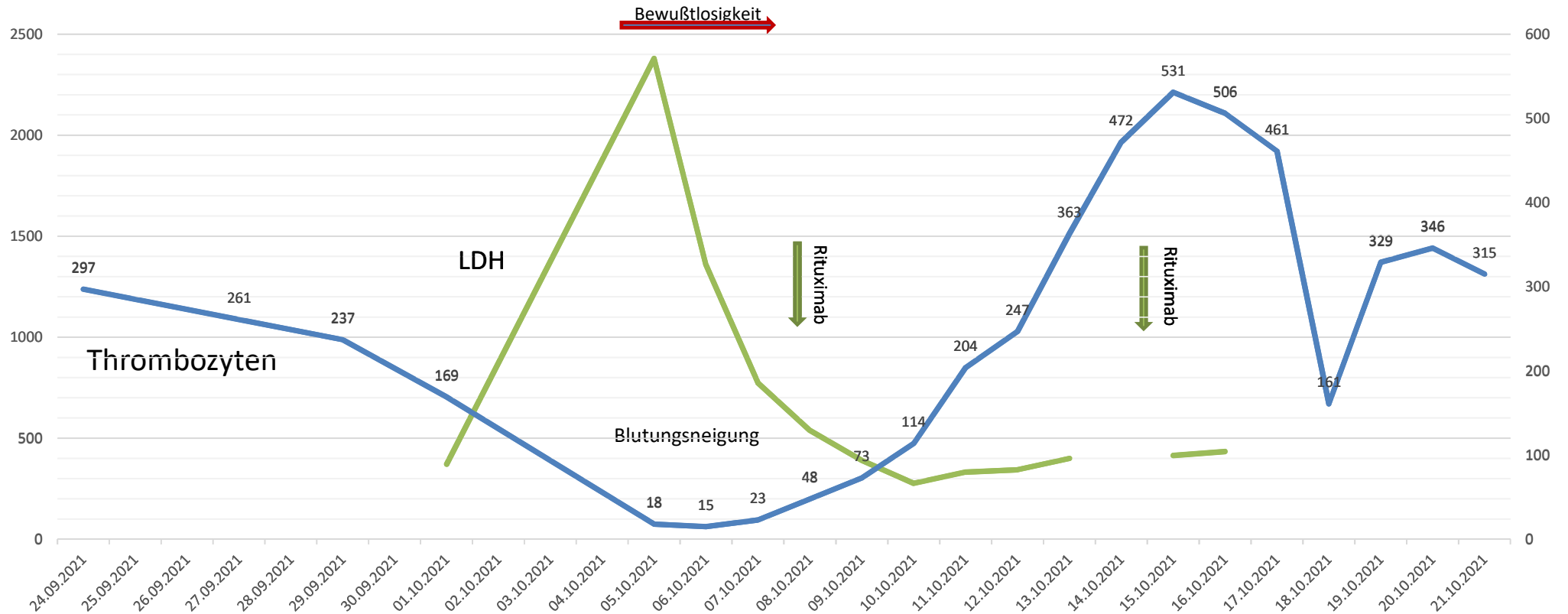
Synthetisch hergestellt

Mensch/Maus Gemisch

Antikörperproduktion wird stark vermindert

# Fallbeispiel: Bewußtlose Patientin mit Thrombopenie

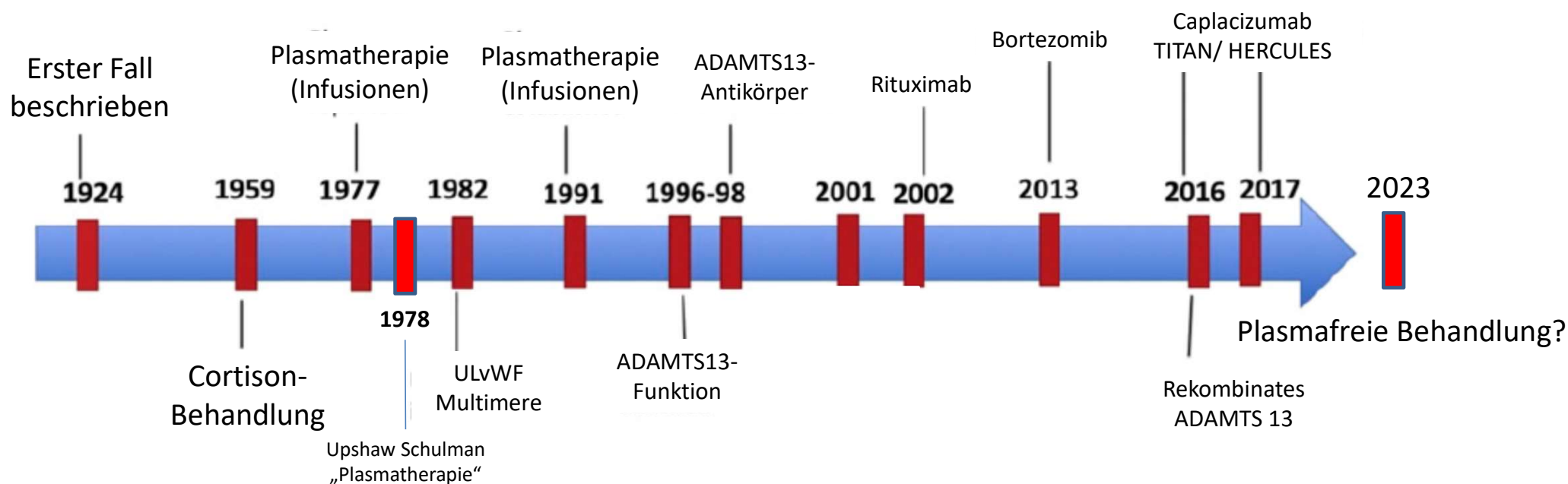
ADAMTS13 Spiegel: 0%  
ADAMTS13 Antikörper: >100 U/ml



Steroide  
Plasmatausch  
Cuplacizumab\*

\*Off label: gemäß Zulassung bis mind. Tag 30 nach letzter Plasmapherese

# TTP – Geschichte



# THERAPIEPRINZIPIEN

- Schnelle Verminderung der Gerinnungsbildung
- Antikörper – „Beseitigung“
- Immunsystem schwächende Therapie zur Vermeidung des Rückfalles



# Zusammenfassung

---

- Rasche Diagnostik mit „vor Ort“ ADAMTS13-Bestimmung innerhalb weniger Stunden
- Früher Einsatz von Caplacizumab und Immunsuppression
- Bislang fixe Dosis Caplacizumab über einen fixen Zeitraum in Kombination mit Plasmatausch
- Künftige Konzepte:
  - Plasmafreie Therapie
  - Steuerung Caplacizumab nach ADAMTS13 Spiegel/vWF-Aktivität



Vielen Dank