

# Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)

## Therapeutischer Plasmaaustausch

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien. Es ist eine sehr schwere Erkrankung, die durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombopenie und sekundäre Organschäden durch Mikroinfarzierungen und -blutungen gekennzeichnet ist. Über Dekaden hatte die TTP angesichts fehlender Behandlungsoptionen eine sehr schlechte Prognose: Die überwiegende Zahl der Patienten verstarb nach kurzem Krankheitsverlauf. Dies änderte sich erfreulicherweise ab 1991 durch die zunehmend verbreitetere Behandlungsoption des therapeutischen Plasmaaustausches (TPE), der aufgrund der empirisch nachweisbaren deutlichen Verbesserung bis dato flächendeckend als Standardtherapie eingesetzt wird. Nur wenige Jahre nach Einführung der TPE wurde die Defizienz der von-Willebrand-Faktor (VWF)-spaltenden Protease (ADAMTS13) und Autoantikörpern als Ursache der idiopathischen TTP (iTTP) identifiziert. Die zusätzliche Gabe von Rituximab zum Standard-Regime bedeutete den nächsten Durchbruch in der Behandlung der Erkrankung. Neue medikamentöse Behandlungsansätze (Caplazimumab) sind vielversprechend.



### Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie

Die TTP ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 2-4 Fällen pro einer Million Einwohnern jährlich, wobei überwiegend Frauen betroffen sind.

Pathophysiologisch steht ein Mangel an ADAMTS13 im Vordergrund. Die ADAMTS13 ist ein Enzym, dessen Funktion die Spaltung von ultragroßen Multimeren des Von-Willebrand-Faktors (VWF) (UL-VWFM) ist, der in Endothelzellen gebildet und als lange Kette in die Zirkulation freigesetzt wird. Üblicherweise wird der VWF am Endothel durch die ADAMTS13 in Teilstücke zerlegt und sorgt bei Endothelverletzungen durch seine Thrombozytenadhärenz für eine Aktivierung der Blutgerinnung und einem (thrombotischen) Verschluss des beschädigten Endothels.

Bei TTP-Patienten ist die Spaltung der VWF-Multimere aufgrund einer eingeschränkten Aktivität der ADAMTS13 jedoch unzureichend. Dies führt zu einer von endothelialen Läsionen unabhängigen und vermehrten Adhärenz der Thrombozyten an ultragroße VWF-Multimere. In der Folge entstehen Mikrothromben, die die mikrovaskuläre arterielle Strombahn verlegen. Durch den Verbrauch an Thrombozyten entsteht eine systemische Thrombopenie und Blutungsneigung. Resultat ist eine komplexe Beeinträchtigung mit Mikroinfarzierungen von unterschiedlichem Schweregrad, insbesondere der Niere und des zentralen Nervensystems einerseits und einer Blutungsneigung auf dem Boden der Thrombopenie andererseits. Klinisch manifestiert sich letzteres unter anderem durch fleckförmige Einblutungen in die Haut (Petechien).

In den meisten Fällen ist die Ursache einer TTP eine erworbene Autoantikörper-vermittelte Hemmung der ADAMTS13-Aktivität.



Dr. med. Carsten Hafer

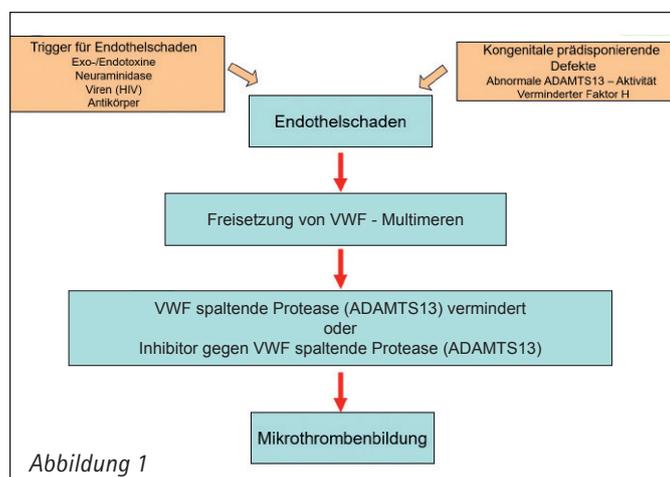


Abbildung 1

### Klinik und Differentialdiagnose

Haupttodesursache bleibt die unzureichende Detektion der TTP und die daraus resultierende Verzögerung der Therapieeinleitung, insbesondere bei schwersten Fällen. Jede ungeklärte Anämie und Thrombozytopenie sollte auf eine mögliche zugrundeliegende iTTP untersucht werden. Eine rechtzeitige Diagnose ist daher (über-)le-



Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein

benswichtig, aber auch eine Herausforderung, denn die TTP teilt ihre unspezifische Symptomatologie und das klinische Erscheinungsbild mit zahlreichen anderen Erkrankungen, darunter z. B. das hämolytisch-urämische Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien. Die iTTP ist mit einem erhöhten Risiko für andere Autoimmunerkrankungen (meist systemischer Lupus erythematodes und Sjögren-Syndrom) assoziiert, die vor, gleichzeitig mit oder nach der Diagnose der iTTP auftreten können.

Entsprechend sollte bei der Anamnese nach prädisponierenden Faktoren gesucht werden, zu denen insbesondere Kollagenosen oder virale Infektionen (z.B. HIV) und onkologische Grunderkrankungen, aber auch Schwangerschaften gehören. Zwei Scores (Plasmic- und French-Score) verwenden das Fehlen einer assoziierten Erkrankung (z.B. Krebs, Transplantation und disseminierte intravaskuläre Gerinnung), eine schwere Thrombozytopenie ( $< 30 \times 10^9/L$ ) und eine leichte Nierenbeteiligung (Kreatininwert  $< 2,25 \text{ mg/dL}$ ) als Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit wahrscheinlicher TTP (Tabelle 1). Diese Scores sind eine sehr sinnvolle Entscheidungshilfe im klinischen Alltag, um zeitnah die Patienten identifizieren zu können, die am wahrscheinlichsten von einer Notfallbehandlung mit dem therapeutischen Plasmaaustausch/TPE profitieren.

	PLASMIC – Score
Thrombozyten	$< 30 \times 10^9/L$ (+1)
Kreatinin	$< 2 \text{ mg/dL}$ (+1)
Hämolyse	+1
Kein Malignom im letzten Jahr	+1
Keine Transplantation	+1
INR $< 1,5$	+1
MCV $< 90 \text{ fl}$	+1
Score:	
0– 4: TTP unwahrscheinlich	
5: niedrige Wahrscheinlichkeit (5 – 24 %)	
5–7: hohe Wahrscheinlichkeit	

Der Krankheitsbeginn ist in der Regel plötzlich, wengleich viele Patienten im Nachhinein prodromische grippeähnliche Beschwerden wie Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien sowie Bauchschmerzen angeben.

Zerebrale und digestive Manifestationen sind die häufigsten, während es erfreulicherweise selten zu einer Nierenfunktionseinschränkung kommt. Es hat sich herauskristallisiert, dass sehr oft eine kardiiale Beteiligung vorliegt, erkennbar an erhöhten Serum-Troponinspiegeln (bis zu 60 %). Die Mikroinfarktionen führen zu Infarkt, Herzinsuffizienz, und Herzrhythmusstörungen bis hin zum kardiogenen Schock. was erwartbar mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

## Therapie

Entsprechend der Pathophysiologie besteht der kausale Behandlungsansatz in einer Beseitigung des ADAMTS13-Mangels und einer Elimination und langfristiger Hemmung einer Neubildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13.

## Die Behandlung der iTTP

1. Zeitnaher therapeutischer Plasmaaustausch mit ADAMTS13-haltigem Plasma
2. Immunsuppressive Therapie zur Verhinderung neuer Antikörper  
Steroide und andere Immunsuppressiva (Rituximab)
3. Caplazimumab
4. Supportive Therapie

## Therapeutischer Plasmaaustausch

Durch den zeitnahen Einsatz eines therapeutischen Plasmaaustausches als initiale Therapiemethode der Wahl wird die Prognose der sonst unbehandelt zum Tod führenden TTP erheblich verbessert. Der therapeutische Plasmaaustausch verwandelte die historisch tödliche Prognose der iTTP in eine behandelbare Krankheit mit einer Gesamtüberlebensrate von 85 %. Die TPE sollte daher zeitnah eingeleitet werden, falls ein Verdacht für die Diagnose „TTP“ besteht.

## Grundsätzliches zum Plasmaaustausch

Die Separation des Plasmas wird üblicherweise in nephrologischen Kliniken (seltener durch Transfusionsmediziner) durchgeführt, da die Plasmaseparation dem extrakorporalen Verfahren einer Hämodialyse sehr ähnlich ist. Die Indikationen für die Plasmapherese werden seit einigen Jahren kontinuierlich erweitert. Dies spiegelt sich auch in der Zahl der Behandlungen wider, die sich in den letzten Jahren vervielfacht haben.

Das Prinzip besteht in einer Trennung des Blutplasmas von den Blutzellen. Dies erfolgt über einen Membranplasmaseparator oder eine Hämozentrifuge, wobei die Zentrifuge bei gleicher Effektivität etwas weniger Zeit in Anspruch nimmt. Bei diesem unselektiven Plasmaaustausch wird das separierte Patientenplasma verworfen. Dieser Plasmaverlust muss anschließend wieder substituiert werden.

Bei den meisten Erkrankungen (Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Abstoßungstherapie bei Transplantationen, Vaskulitiden) wird das gesamte Plasma anschließend verworfen und isovolämisch durch eine Elektrolyt-Albumin-Mischung substituiert. Die Substitutionslösung wird mit den separierten Blutzellen vereinigt und dem Patienten reinfundiert.

Bei der iTTP hingegen soll neben der Elimination der ultragroßen VWF-Multimere und der anti-ADAMTS13-Autoantikörper parallel die im Plasma der Spender befindliche ADAMTS13-Aktivität der verminderten Protease wiederhergestellt werden. Daher ist bei der Indikation „TTP“ Frischplasma für den Plasmaaustausch erforderlich. Die Gabe von Frischplasma scheint zusätzlich auch stabilisierende Effekte auf das Endothel zu haben (Reduktion Syndecan-1- und Faktor-VIII-Spiegel).

Gefrorenes Frischplasma (GFP) wird etwa 30 bis 60 Min. vor der Behandlung aufgetaut. In einer Sitzung wird etwa die 1 – 1,5 fache Menge des Plasmas ausgetauscht, was ca. 40 – 60 mL/kg Körpergewicht (3000 – 4000 mL) entspricht. Dem entsprechend müssen für jede Sitzung etwa 10 – 15 GFP Blutgruppen-kompatibel angefordert (und aufgetaut) werden, was eine zeitintensive und logistische Herausforderung ist. Bei der TTP ist eine tägliche Behandlung bis zur (weitgehenden) Normalisierung der Thrombozytenzahlen und der LDH notwendig. Bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen ist eine Eskalation mit zwei TPE täglich indiziert, was eine erhebliche logistische (und finanzielle) Herausforderung darstellt.

Berücksichtigt werden muss, dass die Plasmaaustauschtherapie mit der Rituximab-Gabe zeitlich abgestimmt werden sollte, da ein Großteil des Medikamentes sonst entfernt wird. Idealerweise sollte die nächste TPE nach unseren Erfahrungen etwa 48 Stunden nach der letzten Rituximab-Gabe erfolgen, wengleich eine Behandlung nach 24–36 Stunden die immunsuppressive Wirkung von Rituximab nicht mehr beeinträchtigt. Für Steroide hingegen beträgt die Elimination nur etwa 1 %, somit ist keine Extragabe notwendig.

## Komplikationen und Nebenwirkungen der Plasmaaustauschbehandlung

Insgesamt ist die Plasmaaustauschtherapie sicher. Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Komplikationen sind bei der Plasmaaustausch-

therapie selten und entstehen in erster Linie bei der Anlage eines großlumigen zentralvenösen Gefäßzugangs (Dialysekatheter). Die Möglichkeit eines Plasmaaustauschs über periphere Venen ist zwar prinzipiell möglich, scheitert in der Realität aber immer wieder an unzureichenden Gefäßverhältnissen. So stellt die Anlage des Dialysekatheters bei den meist sehr thrombopenen Patienten eines der größten Risiken in der Behandlung dar. Blutungen und Hämatomausbildungen bei der Anlage des Katheters sind leider nach wie vor relevante Risiken.

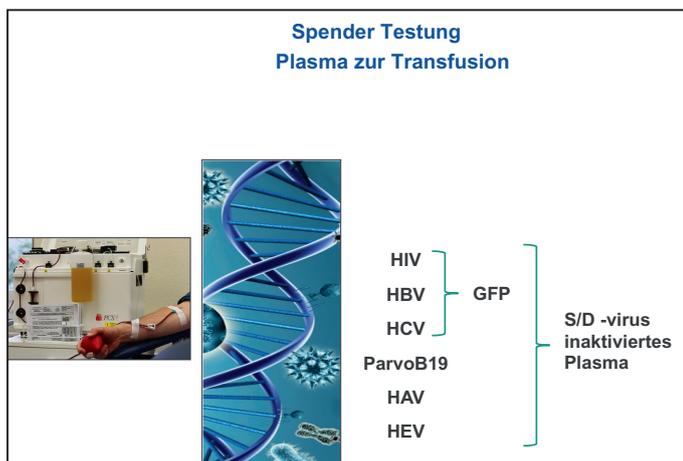
Unter der Therapie kommt es während der Behandlungen durch Alkalisierung und Elektrolytverschiebung (und insbesondere durch Hypocalcämien bei Einsatz von Citrat als Antikoagulation) zu Parästhesien.

Eine weitere mögliche Problematik besteht in einer Unverträglichkeit des substituierten Fremdeiweißes und den damit assoziierten Sekundärschäden sowie einer potentiellen Infektionsgefahr durch virale Transmission. In vielen Ländern wird daher aus Sicherheitsgründen S/D – virusinaktiviertes Plasma zur Transfusion verwendet (z.B. in Norwegen seit 1993, Österreich seit 1994, Finnland seit 2000, Niederlande seit 2016). Neben der Virus-Inaktivierung werden auch Risiken für Bakterien-, Prionen (vCJD) -und Parasitenübertragungen minimiert.

### Die Virussicherheit wird durch drei Schritte erreicht:

1. Zerstörung der Virus-Lipidhülle durch SD-Behandlung (Solvent/Detergent)
2. Immunneutralisation lipidumhüllter und nicht-lipidumhüllter Viren durch Antikörper
3. Abreicherung von Prionen durch Chromatographie

Unter der Plasmaaustauschtherapie mit GFP werden häufiger allergische Reaktionen beobachtet als unter Albumin, dementsprechend werden in vielen Zentren bei der Anwendung von GFP parallel zur TPE Antihistaminika und Steroide verabreicht. Mögliche Ursachen der allergischen Reaktionen sind vermutlich Leukozyten-spezifische Antikörper oder durch Leukozyten sezernierte Zytokine, da Frischplasmapräparate aus Einzelspenden noch Restbestandteile von Leukozyten enthalten können, die unerwünschte Wirkungen auslösen können. Moderne Filtrations- und Hämapheresetechniken erlauben eine erhebliche Reduktion der Restleukozyten. Bei der Therapie mit zellfreiem, S/D-inaktiviertem Plasma treten allergische Reaktionen entsprechend seltener auf. Die Rate (meist milder) allergischer Reaktion sank unter S/D-inaktiviertem Plasma von 35,0 % mit unbehandeltem Plasma auf 1,4 % mit S/D-behandeltem Plasma. Auch die gefürchtete Komplikation eines Transfusions-assoziierten Lungenschadens (TRALI) ist darunter bislang nicht beobachtet worden.



### Immunsuppressive Therapie: Steroide, Rituximab

Steroide und Rituximab werden zur Verhinderung einer erneuten Antikörperbildung gegen ADAMTS13 eingesetzt und sollten so bald wie möglich verabreicht werden, um die Genesung von ADAMTS13 zu beschleunigen.

Angesichts der guten Datenlage ist Rituximab mittlerweile eine Standardtherapie bei der iTTP, die frühzeitig eingesetzt und als präventive Strategie zur Verhinderung eines Rückfalls angewendet werden sollte. Angesichts des autoimmunen Charakters der iTTP sollten ergänzend Kortikosteroide eingesetzt werden, auch wenn die Evidenz begrenzt ist.

Remissionsraten liegen unter Rituximab bei > 90 %, die in der Regel in weniger als 4 Wochen eintritt und somit auch zu kürzeren Krankenhausaufenthalten und weniger Rückfällen führt. Frühe Todesfälle in den ersten zehn Tagen werden indes nicht verhindert. Die Standarddosierung sind 4-wöchentliche Infusionen Rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Alternativ ist eine 2-wöchentliche Anwendung zu diskutieren, da damit auch eine signifikante Clearance von Rituximab bei der TPE vermieden wird.

### Caplacizumab

Caplacizumab ist ein Nanokörper (Ein-Domänen-Antikörper). In zwei Studien (TITAN- und HERCULES) war bei Patienten mit iTTP die Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenzahl signifikant kürzer und Biomarker normalisierten sich schneller. Die Inzidenz von Exazerbationen wurde mit Caplacizumab ebenfalls reduziert. Caplacizumab stellt somit eine therapeutische Brücke bis zur Besserung von ADAMTS13 dar und hat offensichtlich das Potential, die Bildung weiterer Mikrothromben und ischämischer Organschädigungen in der frühen, kritischen Phase der Erkrankung zu verhindern.

### Fazit

Die TTP ist immer noch unterdiagnostiziert. Eine Verzögerung der Diagnose ist nach wie vor ein prognostisches Problem. Bei Anämie und Thrombopenie ist eine stationäre Betreuung und Abklärung zwingend erforderlich.

Der rasche Einsatz der therapeutischen Plasmapherese ist die Behandlungsmethode der ersten Wahl.

Bei unzureichender Besserung bis zum 4. Tag und kardialer Organbeteiligung muss frühzeitig eine intensiviertere Behandlung eingeleitet werden.

Neue Therapieansätze (anti-VWF-Wirkstoffe, rekombinantes ADAMTS13) werden zukünftig vermutlich die Behandlung der TTP bezüglich Sterblichkeit und Rückfallrate verbessern.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Dr. med. Carsten Hafer  
Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein  
Städtisches Klinikum  
Braunschweig gGmbH  
Nephrologie| Rheumatologie|  
Blutreinigungsverfahren  
Salzdahlumer Str. 90  
38126 Braunschweig  
www.klinikum-braunschweig.de  
Weitere Informationen

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft  
zur Bekämpfung von Blutungs-  
krankheiten e.V.  
Neumann-Reichardt-Str. 34  
22041 Hamburg  
www.dhg.de  
www.octapharma.de/produkte/  
intensivmedizin/octaplas-ig/