

ERWORBENE THROMBOTISCH-THROMBOZYTOPENISCHE PURPURA (aTTP): PATHOPHYSIOLOGIE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, Hämostaseologie/Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Frankfurt, Frankfurt am Main

Dr. med. Ralph Wendt, Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig

1. EINLEITUNG

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) zählt zur ätiologisch heterogenen Erkrankungsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). All den darunterfallenden Syndromen ist eine Thrombozytopenie und eine mikroangiopathische hämolytische Anämie gemein [Bommer et al. 2018, George und Nester 2014]. Im Falle der TTP liegt dies pathophysiologisch in einer schweren Defizienz der Metalloprotease ADAMTS13 („*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13*“) begründet [Furlan et al. 1997, Scully et al. 2017a]. Während die Verminderung der ADAMTS13-Aktivität auf < 10% des Normalwertes bei der hereditären respektive kongenitalen Form (cTTP, auch Upshaw-Schulman-Syndrom) auf Mutationen in den ADAMTS13-kodierenden Genen zurückzuführen ist, ist bei der aTTP die Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 ursächlich [Tsai und Lian 1998]. Die ADAMTS13-Defizienz ist verantwortlich für die Akkumulation unprozessierter, ungewöhnlich großer Multimere des von-Willebrand-Faktors (*ultralarge* vWF, UL-vWF) sowohl im Blut als auch an den Gefäßwänden [Furlan et al. 1998, Moake et al. 1982, Tsai und Lian 1998]. Durch die Adhäsion von Thrombozyten an die UL-vWF-Multimere entstehen unzählige thrombozytenreiche Mikrothromben in

den Arteriolen und Kapillaren [Sadler 1998]. Die daraus resultierende Ischämie der nachgeschalteten Organe und Gewebe äußert sich in überwiegend unspezifischen Symptomen. Häufig treten Kopfschmerzen, neurologische Störungen (Verwirrtheit, Krampfanfälle oder fokale neurologische Defizite), gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Übelkeit) sowie Belastungsdyspnoe auf [Amorosi und Ullmann 1966, Page et al. 2017]. Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein.

Nicht nur wegen der diffusen Symptome, sondern auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung – etwa drei von einer Million Menschen erkranken pro Jahr – fällt der Verdacht nicht sofort auf eine aTTP. Eine schnelle Diagnose ist jedoch unabdingbar, denn die Letalität der aTTP liegt ohne Therapie bei > 90% [Bommer et al. 2018, Joly et al. 2017]. Selbst unter Therapie mit Plasmaaustausch und Immunsuppressiva versterben immer noch bis zu 20% der Patienten während einer akuten Episode [Kremer Hovinga et al. 2017, Kremer Hovinga et al. 2010].

Diese CME gibt Ihnen einen Überblick über die Pathophysiologie, Diagnostik und aktuelle Therapiemöglichkeiten der aTTP.

2. PATHOPHYSIOLOGIE DER α TTP

Im Jahre 1924 beschrieb Eli Moschowitz erstmalig eine TTP bei einer sechzehnjährigen Patientin [Moschowitz 1925]. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Pathophysiologie erfolgte jedoch erst viele Jahrzehnte später in mehreren Etappen. Ein erster Schritt war die Entdeckung, dass bei Patienten mit einer chronisch rezidivierend verlaufenden TTP der **vWF** nicht prozessiert wird [Moake et al. 1982].

vWF-Multimere werden sowohl kontinuierlich von Endothelzellen sezerniert als auch als **UL-vWF-Multimere** in den sogenannten Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und in α -Granula von Thrombozyten gespeichert [Sadler 1998]. Neben Zytokinen und Histaminen kann die Einwirkung laminarer Schubspannung die Ausschüttung von UL-vWF-Multimeren aus den Endothelzellen induzieren. Die vWF-Multimere spielen eine wesentliche physiologische Rolle bei der primären Hämostase im Falle von Gefäßläsionen. Die sezernierten Multimere verbleiben entweder an der Gefäßoberfläche verankert oder zirkulieren im Blut [Kremer Hovinga et al. 2017]. Durch die infolge des Blutflusses entstehenden Scherkräfte kommt es zu einer Konformationsänderung, sodass die zuvor verborgenen Bindestellen für Thrombozyten und die Spaltstelle für ADAMTS13 am vWF exponiert werden [Andre et al. 2000, Siedlecki et al. 1996]. Aus der Proteolyse der UL-vWF-Multimere gehen unterschiedlich kurze Spaltprodukte hervor, die wieder eine gefaltete Konformation annehmen. Hierdurch wird einerseits die Bindung an Thrombozyten und andererseits der weitere Abbau verhindert [Crawley et al. 2011]. Bleibt die proteolytische Spaltung der UL-vWF-Multimere aus, reichern sich diese im Blut und an den Gefäßwänden an. Die spontane Thrombozytenaggregation an diesen hyperadhäsiven Strukturen bewirkt die Entstehung thrombozytenreicher Mikrothromben. Die im Blut und an den Gefäßwänden übermäßig vorhandenen UL-vWF-Multimere bewirken zusätzlich eine Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg. Dies kann zur Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes C5b-9 führen, welcher wiederum die Endothelzellen beschädigen und so die Freisetzung

weiterer UL-vWF-Multimere induzieren kann [Reti et al. 2012, Turner und Moake 2013]. Die zahlreichen im Blutkreislauf vorhandenen Mikrothromben führen zum Verschluss kleiner Gefäße, mit der Folge, dass die betroffenen Organe nur noch mangelhaft durchblutet werden und mitunter Gewebe zugrunde geht. Zudem werden Erythrozyten beim Passieren der von den Mikrothromben verursachten Engstellen mechanisch geschädigt. Dies kann wiederum zu einer hämolytischen Anämie führen, welche zusätzlich zur ungenügenden Sauerstoffversorgung beiträgt (vgl. Abbildung 1, Seite 3) [Bommer et al. 2018, Kremer Hovinga et al. 2017].

Der Nachweis, dass der unzureichende Abbau der UL-vWF-Multimere auf einer schweren Defizienz einer **Metalloprotease** beruht, die später als **ADAMTS13** identifiziert wurde, war eine entscheidende Erkenntnis zur Aufklärung der Pathophysiologie [Furlan et al. 1997, Gerritsen et al. 2001, Zheng et al. 2001].

Für die verminderte Aktivität der ADAMTS13-Protease bei der α TTP können sowohl inhibitorische Anti-ADAMTS13-Antikörper, welche die proteolytische Kapazität der Metalloprotease beeinträchtigen, als auch nicht-inhibitorische respektive Antigen-depletierende Antikörper, die eine beschleunigte Clearance von ADAMTS13 bewirken, verantwortlich sein [Thomas et al. 2015]. Bei der selteneren cTTP beruht hingegen die Metalloprotease-Defizienz auf homozygoten oder compound-heterozygoten Mutationen im ADAMTS13-Gen [Levy et al. 2001]. Bislang wurden mehr als hundert Mutationen identifiziert [Kremer Hovinga et al. 2017]. Abhängig von den vorhandenen Allelen besteht noch eine gewisse ADAMTS13-Restaktivität, die mit der Schwere der Erkrankung in Zusammenhang gebracht wird [Lotta et al. 2012]. Allerdings kann der Genotyp nicht allein für die Ausprägung des klinischen Phänotyps und den Beginn der Erkrankung verantwortlich gemacht werden. Vielmehr scheinen noch weitere bislang unbekannte Faktoren hierbei eine Rolle zu spielen [van Dorland et al. 2019, von Krogh et al. 2016].

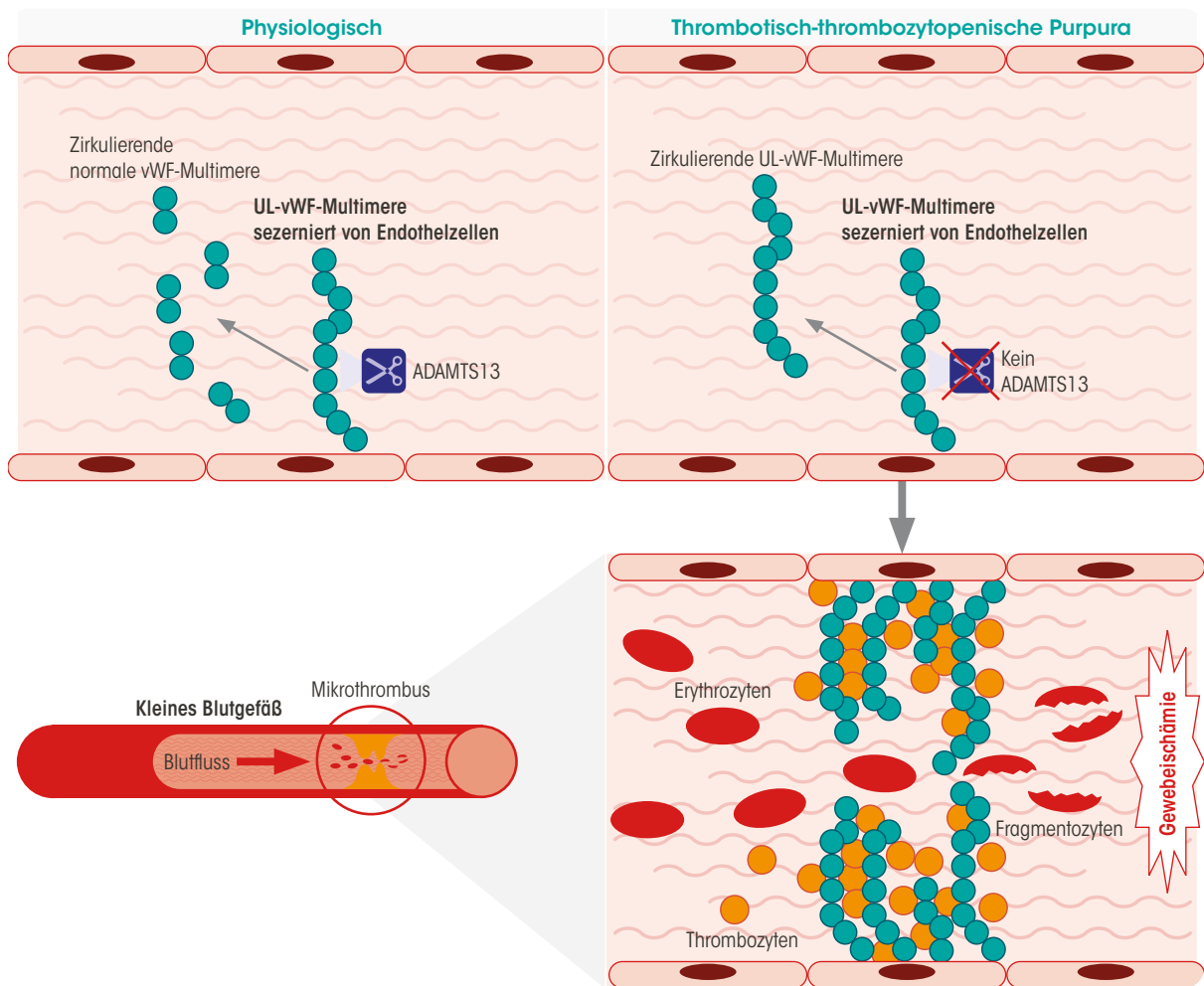


Abbildung 1: Pathophysiologie der TTP; modifiziert nach [Joly et al. 2017].

Von Endothelzellen sezernierte UL-vWF-Multimere werden von ADAMTS13 in kleinere, weniger adhäsive vWF-Multimere gespalten. Fehlt wie bei der aTTP funktionelles ADAMTS13 aufgrund spezifischer Autoantikörper, dann bilden sich durch spontane Thrombozytenaggregation an den UL-vWF-Multimeren zahlreiche Mikrothromben in den kleinen Blutgefäßen. Infolgedessen kommt es zu Ischämie, Thrombozytopenie durch übermäßigen Thrombozytenverbrauch und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (Fragmentozyten im Blutaussstrich).

3. DIAGNOSE DER aTTP

Das Krankheitsbild der aTTP ist sehr variabel, da die zumeist unspezifischen Symptome davon abhängig sind, welche Organe und Gewebe von den Durchblutungsstörungen betroffen sind. Die teils diffuse Symptomatik ist nicht spezifisch für diese Erkrankung, sondern ist auch bei anderen thrombotischen Mikroangiopathien, wie z.B. bei einem atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) oder einem durch Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* ausgelösten HUS (STEC-HUS) zu beobachten [George und Nester 2014].

Im Labor zeigen sich bei Betroffenen mit TTP eine oftmals massive Thrombozytopenie mit $<30 \times 10^9$ Zellen pro Liter und eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) sowie niedrige Haptoglobinwerte als Zeichen einer hämolytischen Anämie. Der Coombs-Test zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten fällt negativ aus. Im Blutausstrich imponieren Fragmentozyten als Ausdruck

einer mechanischen Erythrozytenschädigung. Erhöhte Troponin- und Kreatinin-Konzentrationen im Blut können auftreten und auf Schäden an Herz und Niere hinweisen. Alle genannten Merkmale – darunter auch die Thrombozytopenie, wenn auch meist nicht in so massiver Ausprägung – sind gleichwohl charakteristisch für das ätiologisch heterogene Krankheitsbild der TMA. Daher lässt sich erst mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität die Diagnose einer TTP sichern. Allerdings ist das Ausmaß der renalen Schäden bei der TTP im Durchschnitt deutlich geringer ausgeprägt als bei aHUS oder STEC-HUS, was vor allem mit der deutlich geringeren vWF-Expression in glomerulären Endothelzellen begründet wird [Noone et al. 2016]. Das erhöhte vWF-Expressionsniveau der Mikrovaskulatur des Gehirns hingegen könnte die Häufung zentralnervöser Systemmanifestationen während akuter TTP-Schübe erklären [Bernas et al. 2010, Dorovini-Zis et al. 1991].

3.1. ADAMTS13-AKTIVITÄT UND ANTI-ADAMTS13-ANTIKÖRPER

Die Menge an funktionellem ADAMTS13 im Plasma des Patienten wird entweder indirekt über die Abnahme des Substrates oder direkt über den Nachweis der vWF-Spaltprodukte ermittelt. Letztere können z.B. mithilfe eines semiquantitativen Durchflusstests, mit dessen Ergebnissen bereits nach rund 30 Minuten gerechnet werden kann, detektiert werden. Liegt der Aktivitätswert der ADAMTS13-Metalloprotease $<10\%$ des Normalwerts, können andere TMAs wahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Die Unterscheidung der erworbenen und der hereditären Form der TTP erfolgt anhand des Nachweises von Anti-ADAMTS13-Antikörpern. Neben der Präsenz inhibitorischer Antikörper, welche die ADAMTS13-Aktivität neutralisieren, gibt es gleichwohl auch Patienten mit erworbener TTP, deren Erkrankung

nicht durch solche inhibitorischen Antikörper verursacht wird, sondern durch Antikörper, welche die Clearance von ADAMTS13 beschleunigen. Sowohl der Nachweis dieser nicht-inhibitorischen als auch der inhibitorischen Anti-ADAMTS13-Immunglobine der Klasse G (IgG) wird mittels *enzyme-linked immunosorbent assay* erbracht [Rieger et al. 2005]. Sind keine Antikörper im Plasma nachweisbar und persistiert die ADAMTS13-Defizienz über mehrere Wochen ($<5\%$), dann liegt der Verdacht auf eine cTTP nahe. Die Bestätigung dieser Erkrankungsform erfolgt durch eine Mutationsanalyse des ADAMTS13-Gens.

Der in Abbildung 2 dargestellte Diagnosealgorithmus fasst das stufenweise Vorgehen zum Nachweis oder Ausschluss einer aTTP zusammen.

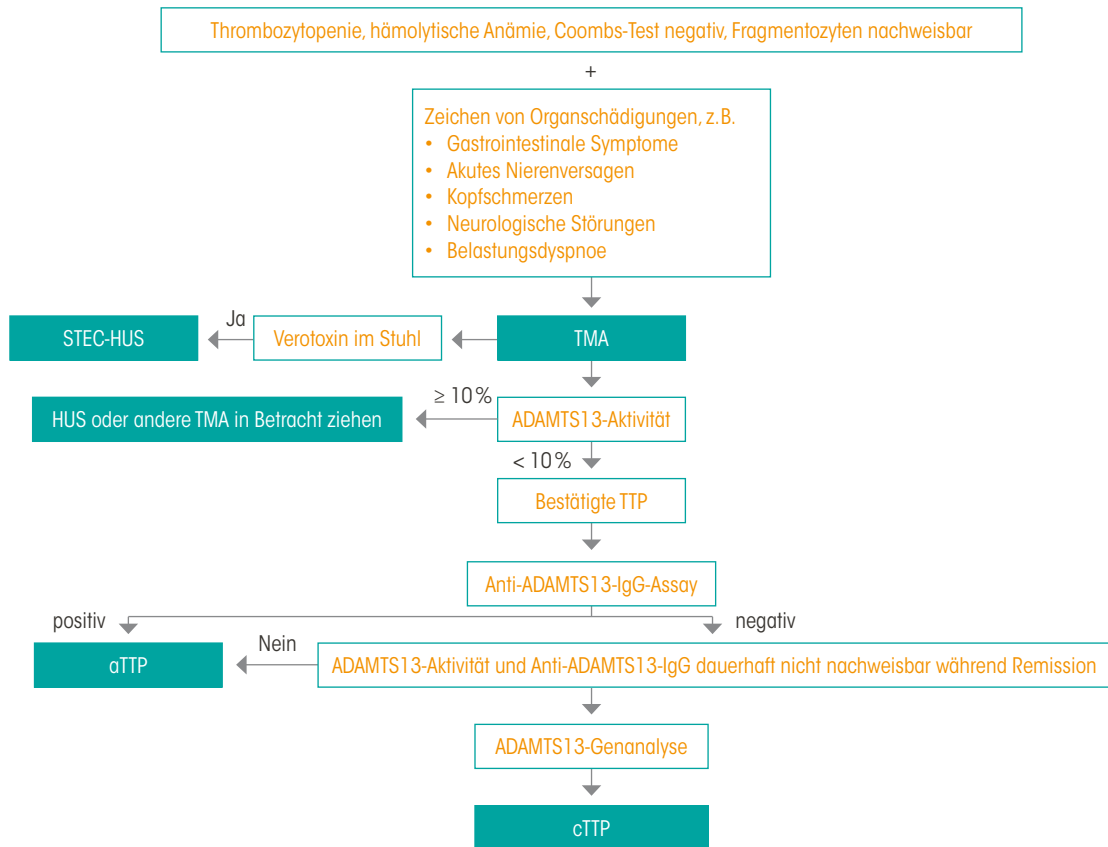


Abbildung 2: Diagnosealgorithmus zum Nachweis einer aTTP; modifiziert nach [Kremer Hovinga et al. 2017].

3.2. DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

Die Messung der ADAMTS13-Aktivität kann mit einem Zeitverlust verbunden sein, da sie nicht in allen Kliniken ohne weiteres möglich ist. Aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos von Patienten mit aTTP sollte, auch wenn die finale Diagnosebestätigung anhand der ADAMTS13-Aktivität noch ausstehend ist, bei allen Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose einer aTTP im Raum steht, umgehend eine spezifische Therapie (bestehend aus Plasmapherese und Steroiden) eingeleitet werden [Scully et al. 2012; Zheng et al. 2020a; Zheng et al. 2020b].

Eine TTP lässt sich auf Basis der Anamnese, klinischen Präsentation und Standardlaborparameter oft mit hoher Wahrscheinlichkeit von anderen TMAs unterscheiden [Bendapudi et al. 2017, Coppo et al. 2010]. So kann etwa mit dem im Rahmen einer Studie

entwickelten und validierten PLASMIC-Score die Wahrscheinlichkeit für eine schwere ADAMTS13-Defizienz von <10% anhand folgender Parameter bestimmt werden:

- Thrombozytenzahl $< 30 \times 10^9/l$
- Hämolyse (Retikulozyten $> 2,5\%$ oder Haptoglobin nicht messbar oder indirektes Bilirubin $> 2 \text{ mg/dl}$)
- Keine aktive maligne Erkrankung
- Keine Organ- oder Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte
- Mittleres korpuskuläres Volumen $< 90 \text{ fl}$ ($90 \times 10^{-15} / l$)
- *International normalized ratio* $< 1,5$
- Kreatinin $< 2,0 \text{ mg/dl}$.

Für jedes zutreffende Merkmal erhöht sich der PLASMIC-Score um einen Punkt. Ein niedriger Wert im Bereich von 0–4 ist mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine schwere ADAMTS13-Defizienz assoziiert, 5 steht für ein mittleres Risiko, während ein Wert von 6 oder 7 mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ADAMTS13-Aktivität < 10% voraussagt [Bendapudi et al. 2017].

Bevor auf Grundlage der Messung der ADAMTS13-Aktivität und des Nachweises von Anti-ADAMTS13-Antikörpern die endgültige Diagnose einer aTTP gestellt werden kann, sollten daneben auch die in

Abbildung 3 aufgeführten Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.

Die Entstehung der verschiedenen TMA-Entitäten wird mit dem Konzept einer genetischen Prädisposition im Zusammenspiel mit spezifischen Triggern erklärt. Vor dem Hintergrund, dass nicht alle Mutationsträger im Laufe ihres Lebens an einer akuten TMA erkranken, muss davon ausgegangen werden, dass abhängig von der Genetik unterschiedliche starke Auslöser wie z.B. ein Malignom, eine Infektion oder bestimmte Medikamente notwendig sind [Knoop et al. 2018].

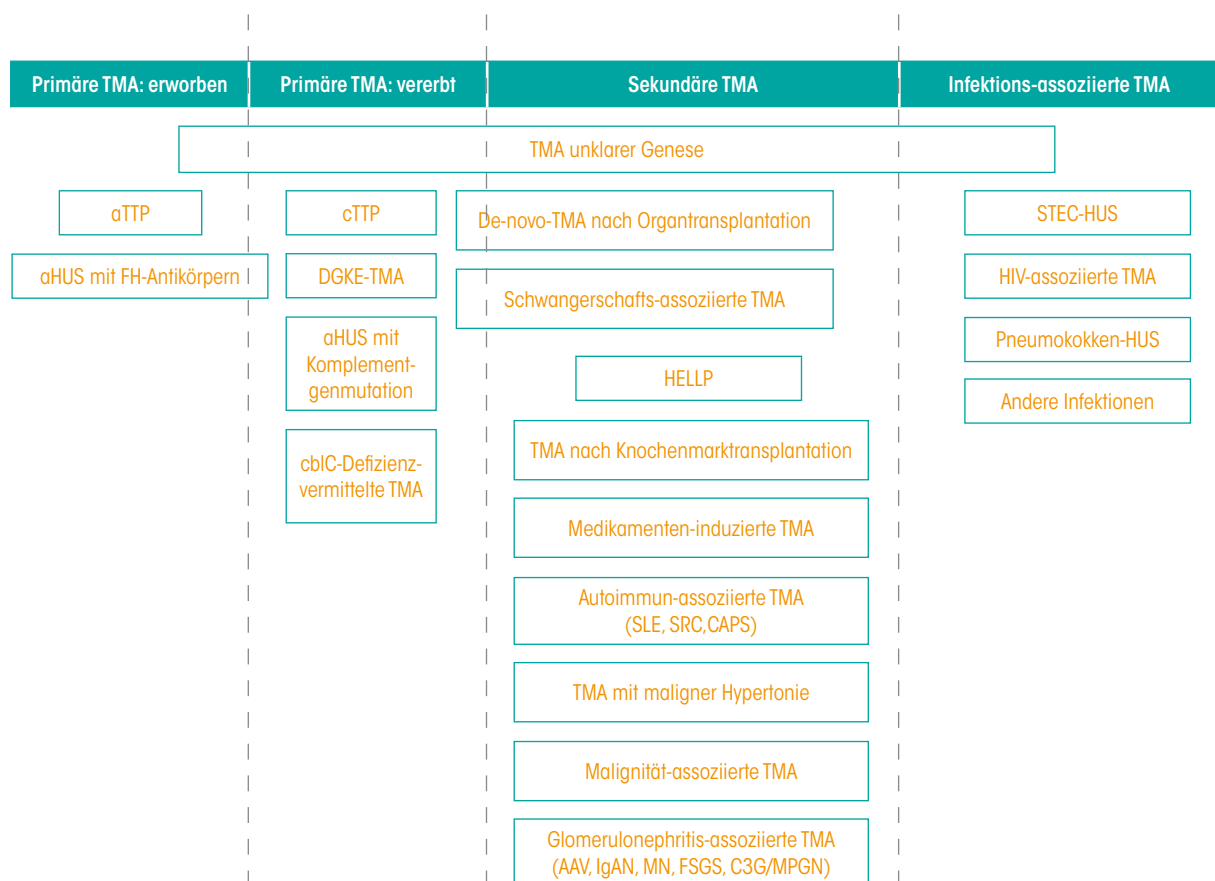


Abbildung 3: Differenzialdiagnostisch von der aTTP abzugrenzende thrombotische Mikroangiopathien; modifiziert nach [Brocklebank et al. 2018].

AAV: Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper(ANCA)-assoziierte Vaskulitis, **aHUS:** Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, **C3G:** C3-Glomerulopathie, **CAPS:** Katastrophales Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, **cbIC:** Cobalamin C, **DGKE:** Diacylglycerolkinase ϵ , **FH:** Faktor H, **FSGS:** Fokal segmentale Glomerulosklerose, **HELLP:** Hemolysis elevated liver enzymes low platelets, **IgAN:** IgA-Nephropathie, **MN:** Membranöse Nephropathie, **MPGN:** Membranoproliferative Glomerulonephritis, **SLE:** Systemischer Lupus erythematoses, **SRC:** Scleroderma renal crisis, **STEC-HUS:** Durch Shigatoxin-produzierendes *Escherichia coli* ausgelöstes HUS

4. THERAPIE DER aTTP

Die Therapie der aTTP gründet auf mehreren Säulen. Gemäß der im Jahr 2020 von der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) veröffentlichten ersten evidenz-basierten Diagnose- und Behandlungsleitlinien stellt der therapeutische Plasmaaustausch in Kombination mit Glukokortikoiden immer noch den ersten und wichtigsten Therapieschritt bei initialen und rezidivierenden akuten aTTP-Episoden dar, schon sobald ein begründeter Verdacht für eine aTTP besteht. Besteht die Möglichkeit der ADAMTS13-Aktivitätstestung,

kommt außerdem laut Leitliniengremium noch vor Verfügbarkeit des Testergebnisses ein früher Einsatz von Caplacizumab in Betracht, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine aTTP als hoch angesehen wird (>90%). Bestätigt die ADAMTS13-Testung die Diagnose (Aktivität < 10%), sollte die Behandlung mit Caplacizumab fortgesetzt bzw. erwogen werden. Des Weiteren kann in diesen Fällen der Einsatz von Rituximab erwogen werden, das auch zur Rezidivprophylaxe sinnvoll ist [Zheng et al. 2020a; Zheng et al. 2020b].

4.1. PLASMATHERAPIE

Mit der Einführung des therapeutischen Plasmaaustausches zu Beginn der 1980er Jahre stiegen die Überlebensraten der Patienten mit aTTP von < 10% auf über 80% [Bell et al. 1991, Ridolfi und Bell 1981]. Aufgrund der hohen Sterblichkeit während einer akuten Episode sollte laut internationaler Leitlinien schon beim Verdacht auf eine aTTP innerhalb der ersten vier bis acht Stunden mit einem therapeutischen Plasmaaustausch begonnen werden [Matsumoto et al. 2017, Schwartz et al. 2016, Scully et al. 2012]. Hierbei wird ein Großteil des Plasmavolumens der Patienten durch Spenderplasma ersetzt. Einerseits können dadurch u. a. Anti-ADAMTS13-Antikörper und UL-vWF-Multimere aus dem Blut entfernt und andererseits dem Patienten funktionales ADAMTS13 zugeführt werden. Während der ersten

Behandlungstage wird normalerweise täglich das Plasmavolumen der Patienten ersetzt. Das Plasmavolumen kann entweder mit einer Formel errechnet (Plasmavolumen [l] = 0,065 x Körpergewicht [kg] x [1- Hämatokrit]) oder vereinfacht mit 40ml/kg Körpergewicht abgeschätzt werden. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, bis sich die Thrombozytenzahl erholt, die Hämolyse aufhört und keine weiteren Funktionsstörungen der Organe auftreten [Kremer Hovinga et al. 2017]. Mit dem therapeutischen Plasmaaustausch können bei der aTTP deutlich bessere Ansprech- und Überlebensraten erzielt werden als mit einer Plasmainfusion [Rock et al. 1991]. Letztere ist zur Behandlung akuter cTTP-Episoden jedoch vollkommen ausreichend.

4.2. GLUKOKORTIKOIDE

In der akuten Phase der aTTP kommen häufig routinemäßig Glukokortikoide zum Einsatz. Die Rationale dafür liegt in der autoimmun-vermittelten Pathophysiologie der Erkrankung. Kontrollierte, randomisierte Studien, welche den Vorteil von Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Plasmatherapie allein belegen, stehen jedoch noch aus. Gleichwohl gibt es Hinweise, welche den Einsatz dieser Medikamente bei aTTP rechtfertigen: In einer Studie von *Bell et al.* konnten 30 von 54 Patienten erfolgreich mit Prednison allein behandelt werden. Schon 48 bis 72 Stunden nach Behandlungsbeginn

sprachen die Betroffenen auf die Therapie an, sodass keine weiteren Maßnahmen wie Plasmainfusionen oder Plasmaaustausch eingeleitet werden mussten [Bell et al. 1991]. Außerdem deuten die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie darauf hin, dass ergänzend zur Plasmapherese eine hoch dosierte Methylprednisolon-Therapie im Vergleich zur Glukokortikoid-Behandlung mit Standarddosierung das Therapieansprechen verbessert, die Sterblichkeit reduziert und der Anteil der Patienten in Remission deutlich gesteigert werden kann [Balduini et al. 2010].

4.3. RITUXIMAB

Für Patienten, bei denen mit den konventionellen Therapiemöglichkeiten wie Plasma- und Glukokortikoidentherapie nur ein unzureichendes Ansprechen (erneute Thrombozytopenie während des therapeutischen Plasmaaustausches oder innerhalb von 30 Tagen nach dessen Beendigung) erreicht wird,

kommt die Anwendung von Rituximab (375 mg/m² einmal wöchentlich für vier Wochen, *off-label*) infrage. Gemäß der ISTH-Leitlinien kann die Gabe von Rituximab auch schon während der ersten akuten Episode oder eines Rezidives erwogen werden [Zheng et al. 2020b]. Dieser monoklonale Antikörper

richtet sich gegen das auf den B-Lymphozyten präsentierte CD20-Antigen und bewirkt u. a. die Depletion der für die ADAMTS13-Antikörper-Produktion verantwortlichen Plasmazellen [Froissart et al. 2015]. In verschiedenen Studien ließ sich bei den zusätzlich mit Rituximab behandelten Patienten zum einen die Dauer der Plasmatherapie verkürzen sowie die Anzahl der Rezidive von ca. 44–52 % auf 4–13 % reduzieren [Froissart et al. 2012, Page et al. 2016, Scully et al. 2011, Westwood et al. 2017] und zum anderen auch die durchschnittliche Zeit bis zur nächsten akuten Episode im Vergleich zu historischen Kontrollen von 18 auf 27 Monate deutlich verlängern

4.4. CAPLACIZUMAB

Seit Ende 2018 steht mit Caplacizumab in Europa eine spezifische Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit aTTP zur Verfügung. Der Nanobody verhindert durch die Blockade der Thrombozyten-Bindestelle am vWF die Anlagerung der Thrombozyten an die UL-vWF-Multimere und reduziert somit die Bildung pathologischer Mikrothromben [Peyvandi et al. 2016]. In einer Phase-II-Studie, in der 75 Patienten während der Plasmatherapie und weitere 30 Tage im Anschluss daran entweder mit Caplacizumab oder Placebo behandelt wurden, konnte Caplacizumab die Dauer bis zum Therapieansprechen um durchschnittlich 39 % von 4,8 auf 3,0 Tage verkürzen [Peyvandi et al. 2016]. Diese Ergebnisse werden durch die Daten einer Anfang 2019 erschienenen Phase-III-Studie untermauert. Unter Behandlung mit Caplacizumab war die Wahrscheinlichkeit der Normalisierung der Thrombozytenzahl gegenüber Placebo um 55 % erhöht, was sich auch in einem geringeren Bedarf an Plasmaaustauschen und einer Verkürzung der Hospitalisierungsdauer niederschlug. Zudem war die TTP-bedingte Sterblichkeit mit keinem Todesfall unter Caplacizumab im Vergleich zu drei Todesfällen unter Placebo sowie die Zahl der Exazerbationen (Wiederauftreten einer erneuten Thrombozytopenie innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Plasmapherese) mit lediglich drei Fällen in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 28 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe signifikant niedriger [Scully et al. 2019]. In beiden Studien zusammen gab es fünf Todesfälle in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu

[Scully et al. 2011]. In einer Studie mit 19 Patienten konnten zudem auch mit geringeren Rituximab-Dosen (4x100 mg) gute Erfolge erzielt werden. Von den 13 Patienten, welche die zweijährige Nachbeobachtung komplettierten, erlitten lediglich drei einen Rückfall, was einem signifikanten Rückgang der Rezidivrate von 51 % auf 12 % entspricht [Sadler et al. 2018]. Diese Ergebnisse scheinen nicht nur den Einsatz bei Patienten mit schwerer, refraktärer und/oder rezidivierender aTTP zu rechtfertigen. Vielmehr könnte ein Großteil der Patienten mit aTTP bereits von einer frühen Rituximab-Therapie profitieren.

einem Todesfall in der Caplacizumab-Gruppe, der nach der Behandlungsphase im Nachbeobachtungszeitraum auftrat und als nicht behandlungsbedingt, sondern aTTP-bedingt eingestuft wurde [Peyvandi et al. 2018]. Allerdings kann Caplacizumab die Rate an nicht lebensbedrohlichen Blutungen bedingt durch seinen Wirkmechanismus erhöhen. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren Nasen- und Zahnfleischblutungen und Kopfschmerzen [Peyvandi et al. 2016, Scully et al. 2019].

Wegen des unmittelbaren Einflusses auf die Mikrothrombenbildung kann Caplacizumab somit einen Patienten im akuten TTP-Schub stabilisieren und vor Frührezidiven schützen, bis die Immunsuppression das zugrunde liegende Problem der Autoantikörper beseitigt hat und die ADAMTS13-Aktivität normalisiert ist.

Caplacizumab hat bereits Einzug in die internationale Leitlinie der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* zur Behandlung der aTTP gehalten. Diese empfiehlt, den Einsatz von Caplacizumab bei allen initialen und rezidivierenden aTTP-Episoden zu erwägen, sofern das Ergebnis der ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung innerhalb von sieben Tagen vorliegt. Nach der Leitlinie kann der größte Nutzen von Caplacizumab erzielt werden, wenn es frühzeitig eingesetzt wird – sogar noch vor Verfügbarkeit der ADAMTS-13 Testergebnisse –, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine aTTP basierend auf der klinischen Einschätzung hoch ist [Zheng et al. 2020b].

4.5. REKOMBINANTES ADAMTS13

Eine potenzielle Therapieoption der Zukunft ist die Applikation von exogenem ADAMTS13, um einerseits zirkulierende inhibitorische Anti-ADAMTS13-Antikörper

im Blut der Betroffenen abzufangen und andererseits eine funktionale Metalloprotease, welche die Spaltung von UL-vWF-Multimeren verantwortet, in

den Blutkreislauf einzubringen [Plaimauer et al. 2011]. Derzeit sind solche Therapien aber weder zur Behandlung der aTTP noch der cTTP verfügbar. Bislang war eine rekombinante ADAMTS13 lediglich bei 15 Patienten mit cTTP in einer kürzlich publizierten Phase-I-Studie Gegenstand der Untersuchung

[Scully et al. 2017b]. Diese Studie konnte neben der Sicherheit und Verträglichkeit erste Hinweise auf eine mögliche pharmakodynamische Aktivität der rADAMTS13 liefern. Ob und wann rADAMTS13 jedoch auch für die Behandlung der aTTP in Betracht kommt, bleibt abzuwarten.

4.6. IMMUNMODULATORISCHE SUBSTANZEN

Die Behandlung mit immunmodulatorischen Substanzen ist seit der Etablierung von Rituximab in der Initialtherapie zurückgegangen. Diese Medikamente bleiben als Reservetherapeutika überwiegend therapieresistenten Patienten vorbehalten, da sie mitunter schwere unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringen. So kann z.B. mit Cyclophosphamid als Reservetherapie bei Patienten, die nur unzureichend auf eine Plasmatherapie in Kombination mit Glukokortikoiden und/oder Rituximab ansprechen, eine dauerhafte Erholung der Thrombozytenzahl und ADAMTS13-Aktivität erreicht werden [Beloncle et al. 2012]. Allerdings birgt die Behandlung mit diesem Zytostatikum ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie die Gefahr für Knochenmarkssuppression und Malignome. Auch mit dem Zytostatikum Vincristin ist laut einem Review, in dem mehr als 50 Studien betrachtet wurden, bei der Mehrzahl der behandelten Patienten (73 %) eine stabile Remission möglich

[Ziman et al. 2005]. Die Wirksamkeit von Ciclosporin bei refraktärer aTTP hinsichtlich der Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität ist ebenfalls belegt [Nosari et al. 2009]. Gleichwohl zeigt eine randomisierte, kontrollierte Studie für Ciclosporin in der Initialtherapie keine Verbesserung der Exazerbationsrate im Vergleich zu Glukokortikoiden, weshalb ein früher Einsatz von Ciclosporin infrage zu stellen ist [Cataland et al. 2017]. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, welcher normalerweise zur Behandlung des multiplen Myeloms und Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktionen angewendet wird, entfaltet seine Wirkung bei aTTP durch die Depletion der für die Produktion von ADAMTS13-Antikörpern verantwortlichen Plasmazellen. Er kommt somit für therapieresistente aTTP-Patienten in Betracht, bei denen auch die üblichen immunsuppressiven Therapien nicht den gewünschten Erfolg gebracht haben [Eskazan 2016].

4.7. N-ACETYLCYSTEIN

Die Annahme, dass N-Acetylcystein (NAC) aufgrund seiner Fähigkeit, Mucin-Multimere zu reduzieren, auch die Auflösung von (UL-)vWF-Multimeren begünstigen könnte, hat sich in *In-vitro*-Untersuchungen bestätigen lassen. Zudem konnten im Mausmodell induzierte Thromben durch die Gabe von NAC aufgelöst und vWF-Multimere im Plasma reduziert werden [Chen et al. 2011]. Neben einigen Fallberich-

ten, die den erfolgreichen Einsatz von NAC bei einer kleinen Zahl von Patienten mit refraktärer TTP beschreiben, existieren zugleich jedoch Berichte über Patienten, bei denen eine NAC-Gabe nicht erfolgreich war [Kremer Hovinga et al. 2017]. Der Nutzen von NAC für die Behandlung von Patienten mit aTTP bleibt daher unklar. Ein genereller Einsatz wird nicht empfohlen.

4.8. SPLENEKTOMIE

Bei Patienten mit refraktären und/oder rezidivierenden Krankheitsverläufen, die weder auf eine Plasmatherapie noch auf Rituximab ansprechen, kann eine Splenektomie in Betracht gezogen werden. Die Langzeitbeobachtung von Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich neun Jahren im Anschluss an deren Splenektomie belegt den Wert dieser Therapieoption in schweren Krankheitsfällen: Alle Patienten bis

auf eine Ausnahme erreichten eine Remission und rund 70 % der Patienten erlitten in den folgenden zehn Jahren keinen Rückfall [Kappers-Klunne et al. 2005]. Ob für diese sehr invasive und weitreichende Intervention angesichts der neuen effektiven Therapieoptionen wie Caplacizumab insbesondere bei refraktären Fällen noch eine Notwendigkeit besteht, ist anzuzweifeln.

5. SCHWERE DER α TTP UND PROGNOSE

Trotz der zahlreichen aufgeführten Therapiemöglichkeiten besteht während einer akuten Episode stets die Gefahr, zu versterben. Das Sterberisiko in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung wird mit verschiedenen Faktoren in Zusammenhang gebracht. Allen voran wurden ein höheres Alter, zerebrale Manifestationen und erhöhte Laktatdehydrogenase-Konzentrationen (LDH \geq zehnfach der oberen Norm) als prognostisch ungünstig identifiziert [Benhamou et al. 2012]. Zudem sind erhöhte Troponin-Level ($\geq 0,05 \mu\text{g/l}$) als Ausdruck einer kardialen Schädigung (Ischämie und/oder myokardiale Nekrosen) in Kombination mit hohen Anti-ADAMTS13-IgG-Titern zum Zeitpunkt der Vorstellung mit einer schlechten Prognose verbunden [Hughes et al. 2009]. Bislang konnte noch kein Zusammenhang zwischen spezifischen Inhibitor- oder Anti-ADAMTS13-Antikörper-Leveln und der Schwere der Erkrankung nachgewiesen werden. Allerdings scheinen niedrige ADAMTS13-Antigen-Level mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein [Thomas et al. 2015].

Da bei jedem Rezidiv erneut die Gefahr für teilweise lebensbedrohliche Komplikationen im Raum steht, ist die Prävention von Rückfällen überlebenswichtig. Rund 40% der α TTP-Patienten erleiden – sofern sie nicht mit Rituximab behandelt wurden – im Laufe von zehn Jahren erneut eine akute Episode. Eine persistierend niedrige ADAMTS13-Aktivität ($< 10\%$) ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden; genauso wie persistierende Anti-ADAMTS13-Antikörper während der Remission [Peyvandi et al. 2008]. Für diese Patienten kann eine Therapie mit Rituximab zur Reduktion vorhandener Anti-ADAMTS13-Antikörper und Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität infrage kommen [Hie et al. 2014].

Eine schwere ADAMTS13-Defizienz muss nicht zwangsläufig zum Auftreten einer akuten Episode führen [Ferrari et al. 2007]. Es wird daher angenommen, dass diese durch zusätzliche Trigger-Faktoren ausgelöst werden könnten. Zu den möglichen Auslösern zählen vor allem Infektionen und andere entzündliche Vorgänge, aber auch Schwangerschaft und

bestimmte Medikamente. *In-vitro*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass es in deren Verlauf zu einer Zytokin-induzierten Freisetzung von vWF aus den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und zu einer von neutrophilen Peptiden vermittelten Hemmung der vWF-Prozessierung durch ADAMTS13 kommt [Bernardo et al. 2004, Pillai et al. 2016]. Außerdem stehen *neutrophil extracellular traps*, die als Antwort auf einen Erregerkontakt von Neutrophilen gebildet werden, in Verdacht, die Entstehung von Thrombosen zu fördern und somit an der Auslösung akuter α TTP-Episoden beteiligt zu sein [Fuchs et al. 2012].

Nicht nur das Rezidivrisiko hat einen wesentlichen Einfluss auf die langfristige Prognose und Lebensqualität der Betroffenen. Auch wenn Patienten nach der initialen α TTP-Episode kein Rezidiv erleiden und sich bis auf geringfügig kognitive Beeinträchtigungen scheinbar vollständig erholen [Kennedy et al. 2009], haben sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an Bluthochdruck (Prävalenz 40% vs. 23%), einer schweren Depression (19% vs. 6%) oder einem systemischen *Lupus erythematoses* (12% vs. 0,3%) zu erkranken [Deford et al. 2013]. Außerdem erleiden Überlebende nach einer akuten α TTP-Episode auffällig häufig Schlaganfälle oder entwickeln Angst-, Konversions- und bipolare Störungen [Chaturvedi et al. 2015].

Zuletzt ist auch die Sterblichkeit der Überlebenden im Vergleich zur Referenzbevölkerung erhöht, wobei dies nicht nur auf das erneute Auftreten von akuten α TTP-Episoden zurückzuführen ist. Als mögliche Erklärungen werden eine verminderte ADAMTS13-Aktivität als Risikofaktor für kardiovaskuläre und zerebrale Erkrankungen, persistierende Organschäden und demografische Faktoren diskutiert [Deford et al. 2013]. Die Häufung dieser Morbiditäten bei Patienten mit α TTP bedeutet daher, dass die Betreuung nicht mit der erfolgreichen Behandlung der akuten Episode enden sollte. Vielmehr scheinen Patienten, selbst wenn das Rezidivrisiko gering ist, zusätzlich und dauerhaft einer umfassenden Vorsorge und Gesundheitsversorgung zu bedürfen.

6. FAZIT

Die aTTP ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die auf einer schweren Defizienz der für die vWF-Prozessierung verantwortlichen ADAMTS13-Metalloprotease beruht. Unbehandelt versterben etwa 90% der Patienten während einer akuten Episode. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik ist eine sichere Abgrenzung gegenüber anderen thrombotischen Mikroangiopathien nur mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität möglich. Da die Ergebnisse der Tests häufig nicht zeitnah verfügbar sind, sollten Betroffene schon bei Verdacht auf eine aTTP umgehend behandelt werden, um Komplikationen und Langzeitschäden zu minimieren. Dank der Etablierung des therapeutischen Plasmaaustausches als Standardtherapie konnte die vormals hohe Sterblichkeit der Betroffenen auf unter 20% gesenkt werden. Zusätzlich werden Glukokortikoide in der Initialtherapie eingesetzt. Mit dem verbreiteten *Off-Label-Use* von Rituximab sind

andere Immunsuppressiva und Splenektomie als Therapieoptionen der aTTP deutlich in den Hintergrund getreten und die Rezidivrate deutlich gesunken. Auch wenn mehr als die Hälfte der Betroffenen nach erfolgreicher Behandlung der akuten Episode keine Rezidive erleidet, weist die Mehrzahl der Patienten danach, wenn auch teilweise nur geringe, kognitive Einschränkungen auf und hat langfristig ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre oder psychische Erkrankungen zu erleiden und zu versterben. Seit Ende 2018 ist nun Caplacizumab für Patienten mit aTTP zugelassen, mit dem sich das Risiko für Exazerbationen und die Dauer der akuten Phase der TTP reduzieren lassen. Eine mögliche Reduktion von Folgeschäden der TTP lässt sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht beurteilen. Eine über die Therapie und Überwachung der akuten aTTP hinausgehende Betreuung der Patienten ist in jedem Falle erforderlich.

7. LITERATUR

- Amorosi EL, Ulfmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45(2):139–60
- Andre P, Denis CV, Ware J, et al. Platelets adhere to and translocate on von Willebrand factor presented by endothelium in stimulated veins. *Blood* 2000;96(10):3322–8
- Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010;89(6):591–6
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325(6):398–403
- Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012;52(11):2436–44
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, 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–e64
- Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica* 2012;97(8):1181–6
- Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 2004;104(1):100–6
- Bernas MJ, Cardoso FL, Daley SK, et al. Establishment of primary cultures of human brain microvascular endothelial cells to provide an in vitro cellular model of the blood-brain barrier. *Nat Protoc* 2010;5(7):1265–72
- Bommer M, Wolfe-Guter M, Bohl S, et al. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(19):327–34
- Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(2):300–17
- Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017;1(23):2075–82
- Chaturvedi S, Abbas H, McCrae KR. Increased morbidity during long-term follow-up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2015;90(10):E208
- Chen J, Reheman A, Gushiken FC, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest* 2011;121(2):593–603
- Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5(4):e10208
- Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, et al. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2011;118(12):3212–21
- Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;122(12):2023–9; quiz 142
- Dorovini-Zis K, Prameya R, Bowman PD. Culture and characterization of microvascular endothelial cells derived from human brain. *Lab Invest* 1991;64(3):425–36
- Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2016;95(11):1751–6
- Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007;109(7):2815–22
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40(1):104–11
- Froissart A, Veyradier A, Hie M, et al. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. *Eur J Intern Med* 2015;26(9):659–65
- Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, et al. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood* 2012;120(6):1157–64
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339(22):1578–84
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89(9):3097–103
- Georg JN, Cuker A. Acquired TTP: Initial treatment. 2019. <http://www.uptodate.com> abgerufen am: 24.04.2019
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371(19):1847–8
- Gerritsen HE, Robles R, Lammler B, et al. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001;98(6):1654–61
- Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014;124(2):204–10
- Hughes C, McEwan JR, Longair I, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):529–36
- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836–46
- Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005;130(5):768–76
- Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. 2009;49(6):1092–101
- Knoop M, Haller H, Menne J. Humangenetik beim atypischen hämolytisch-urämisches Syndrom – Rolle in Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl)* 2018;59(8):799–804
- Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17020
- Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115(8):1500–11; quiz 662

- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413(6855):488–94
- Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, et al. Residual plasmatc activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;120(2):440–8
- Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017;106(1):3–15
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307(23):1432–5
- Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Archives of Internal Medicine* 1925;36(1):89–93
- Noone DG, Riedl M, Pluthero FG, et al. Von Willebrand factor regulates complement on endothelial cells. *Kidney Int* 2016;90(1):123–34
- Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, et al. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009;84(5):313–4
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2016;127(24):3092–4
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017;1(10):590–600
- Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008;93(2):232–9
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2016;374(6):511–22
- Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018;132:373
- Pillai VG, Bao J, Zander CB, et al. Human neutrophil peptides inhibit cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13: a potential link of inflammation to TTP. *Blood* 2016;128(1):110–9
- Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *Blood* 2011;9(5):936–44
- Refi M, Farkas P, Csuka D, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):791–8
- Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60(6):413–28
- Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005;106(4):1262–7
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(6):393–7
- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998;67:395–424
- Sadler JE, Muia J, Dolatshahi L, et al. Efficacy of adjuvant low dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP with severe ADAMTS13 deficiency - Results of the ART study. 2018;132(Suppl 1):374
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31(3):149–62
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017a;15(2):312–22
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019;380(4):335–46
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–35
- Scully M, Knobl P, Kentouche K, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017b;130(19):2055–63
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118(7):1746–53
- Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, et al. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* 1996;88(8):2939–50
- Thomas MR, de Groot R, Scully MA, et al. Pathogenicity of anti-ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *EBioMedicine* 2015;2(8):942–52
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339(22):1585–94
- Turner NA, Moake J. Assembly and activation of alternative complement components on endothelial cell-anchored ultra-large von Willebrand factor links complement and hemostasis-thrombosis. *PLoS One* 2013;8(3):e59372
- van Dorland HA, Mansouri Taleghani M, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrolment until 2017. 2019; 10.3324/haematol.2019.216796 %J Haematologica:haematol.2019.216796
- van Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost* 2016;14(1):73–82
- Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv* 2017;1(15):1159–66
- Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;276(44):41059–63
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020a; 10.1111/jth.15006.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020b; 10.1111/jth.15010.
- Ziman A, Mitri M, Klapper E, et al. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005;45(1):41–9

IMPRESSUM

Autoren

Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach
Hämostaseologie/Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Frankfurt
Frankfurt am Main

Interessenkonflikt
Beratung (Sanofi, Takeda)

Dr. med. Ralph Wendt
Klinikum St. Georg gGmbH
Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie
Leipzig

Interessenkonflikt
Vortragshonorare (Sanofi), Advisory Boards (Sanofi, Ablynx)

Redaktion & Layout

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter

MedLearning AG, München
cme.medlearning.de

Sponsor

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung der Sanofi Aventis GmbH (KW MEDIPOINT: 2.340 €, MedLearning: 6.650 €) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst

Begutachtung

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Freigaben: MAT-DE-2005050 (v1.0) 11/2020