

# Neue Therapiekonzepte für die thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)

**Univ. Prof. Dr. Paul Knöbl**

*Institut für seltene Erkrankungen in der Hämatologie  
Lazarettgasse 25/1/23, 1090 Wien*



*„Das Management der TTP ist hochkomplex und erfordert große Expertise.“*

Patienten mit einer akuten Episode einer thrombotisch-thrombopenischen Purpura (TTP) gehören zu den schwierigsten hämatologischen Notfällen. Die TTP ist eine gut definierte Erkrankung aus der Gruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Diese sind charakterisiert durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Erythrozytenfragmentierung, Thrombopenie und unspezifischen Organfunktionsstörungen, die vital bedrohend sein können (Knöbl, Memo 2018). Die TTP ist eine seltene Erkrankung, die akut auftritt, dramatisch verläuft und unbehandelt tödlich endet.

Ursächlich ist ein schwerer ADAMTS13-Mangel, der entweder durch genetische Anomalien (angeborene TTP) oder durch Autoantikörper (Autoimmun-TTP) verursacht wird. Das Fehlen von ADAMTS13 führt zur Persistenz von ultragroßen Multimeren des Von-Willebrand-Faktors (UL-WVF MM). In Gegenwart von zusätzlichen Auslösern, die Scherstress verursachen und den Von-Willebrand-Faktor entfalten, wie etwa Schwangerschaft, Infektionen, bestimmte Medikamente, Operationen usw., tritt eine verstärkte Aggregation von Thrombozyten an den UL-WVF MM auf. Diese Aggregate beeinflussen den Blutfluss in der Mikrozirkulation und verursachen Organschäden und klinische Symptome. Die Symptome der Organfunktionsstörungen sind häufig unspezifisch und sehr variabel und können alle Organe betreffen, vor allem jedoch Gehirn, Herz und Nieren; aber auch Lunge, Pankreas, Metabolik oder Darm können beteiligt sein. Der Verlauf kann undulieren, auch fulminante Verschlechterungen können unerwartet auftreten und tödlich enden. Patienten versterben vor allem an kardialen und neurologischen Ursachen.

In den letzten Jahren wurden nicht nur beträchtliche Fortschritte in der Diagnostik von thrombotischen Mikroangiopathien erzielt, sondern auch neue therapeutische Strategien etabliert, die die Prognose deutlich verbessert haben.

Sofortige geeignete Diagnoseverfahren sind erforderlich, um die TTP eindeutig zu identifizieren und die Differentialdiagnosen aufzuarbeiten. Eine sorgfältige Anamnese wird mögliche Ursachen für thrombotische Mikroangiopathien aufdecken. Bevor mit einer Behandlung begonnen wird, sollten Proben von Plasma, Serum und Blutzellen des Patienten für die notwendigen Analysen gewonnen werden. Die Beurteilung der Organfunktion sollte mit geeigneten Methoden durchgeführt und die Patienten initial möglichst auf einer Intensivstation betreut werden, da sie sich jederzeit akut verschlechtern können. In jedem Fall sollte bis zur Bestätigung der Diagnose eine TTP vermutet werden und die geeignete Therapie ohne unnötige Verzögerung eingeleitet werden, um das beste Ergebnis für die betroffenen Patienten zu erzielen. Hilfreiche Werkzeuge zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer schweren ADAMTS13-Defizienz – und damit der Diagnose einer TTP, die initial mit Caplacizumab behandelt werden sollte – sind verschiedene Scoring-Systeme. Der Plasmic Score (Bendapudi, Lancet Haematol. 2017; Li, J. Thromb. Haemost. 2018) beruht auf einfachen Parametern und hat sich klinisch bewährt.

Die Therapieansätze zielen noch auf die rasche Einleitung einer Plasma-Austauschtherapie unter intensivmedizinischen Bedingungen ab, um lebensbedrohliche Komplikationen, Exazerbationen oder Organschäden optimal versorgen zu können. Zusätzliche Supportivmaßnahmen zum Erhalt der Organfunktionen sowie eine Immunsuppression zur Behandlung des Autoimmunprozesses sind ebenfalls notwendig. Durch die Entwicklungen der letzten Jahre hat sich allerdings die bisher gültige Wertigkeit der Therapien deutlich verschoben.

Caplacizumab ist unter dem Markennamen Cablivi® seit 2018 zur Therapie der akuten Autoimmun-TTP zugelassen und verfügbar. Es wird in einer Dosis von 10 mg nach jedem Plasma-Austausch s.c. verabreicht; danach auch bei schon normalen Thrombozytenzahlen so lange bis die ADAMTS13-Aktivität wieder nachweisbar ist. Caplacizumab zählt mittlerweile zur Standardtherapie der Autoimmun-TTP. Die klinische Erfahrung seit der Zulassung umfasst mehr als 100 Patienten und bestätigt die Daten der HERCULES-Studie (Scully, N Engl J Med 2019).

Unter Caplacizumab normalisiert sich die Thrombozytenzahl meist innerhalb von vier Tagen, die Organdysfunktion bessert sich und es treten fast keine Exazerbationen mehr auf (Völker, Blood Advances 2020). Seither ist eine Veränderung des klinischen TTP-Managements zu bemerken; die derzeit noch bestehenden Behandlungsempfehlungen verlieren zunehmend ihre Gültigkeit. Auch die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung ist, wenn überhaupt, nur noch in den ersten Tagen der Erkrankung notwendig, da Exazerbationen

unter einer Therapie mit Caplacizumab kaum auftreten. Es wurden auch schon Fälle berichtet, die komplett ohne Plasma-Austausch und nur mit Caplacizumab und Immunsuppression erfolgreich behandelt wurden (Chandler, N Engl J Med 2019; Völker, J.Thromb.Haemost. 2020). Auch wenn dazu noch keine Studien existieren, könnten Überlegungen über zukünftiges TTP-Management unter Caplacizumab ohne Plasma-Austausch angestellt werden, sobald nach der ersten i.v.-Dosis von 10 mg Caplacizumab die Thrombozytenzahlen ansteigen. Dieser Ansatz hat folgende Vorteile: meist keine intensivmedizinische Betreuung notwendig, kein zentraler Venenkatheter, weniger Plasma-Austauschbehandlungen, weniger Infektionen, weniger Nebenwirkungen, weniger Exazerbationen, geringere Mortalität, kürzerer Krankenhausaufenthalt und eine deutliche Reduktion der Kosten an „Standard-Therapie“, was die sehr hohen Kosten von Caplacizumab wieder etwas ausgleicht. Die frühzeitige Immunsuppression mit Rituximab sollte die Dauer der Caplacizumab-Behandlung möglichst verkürzen. Logistische Herausforderungen sind die Sicherstellung der ambulanten Versorgung mit Caplacizumab und das enge Monitoring von Labor und Klinik. Die Umsetzung dieser Überlegungen ist möglich und bisher recht erfolgreich. Wichtig und explizit in den Empfehlungen erwähnt ist die Notwendigkeit der Zuziehung von Spezialisten in der Behandlung der TTP.

Trotz all dieser neuen Ansätze bleibt die TTP initial eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, deren Management hohe klinische Expertise und die Verfügbarkeit von Ressourcen erfordert.

### Key Facts

- Die thrombotisch-thrombopenische Purpura ist eine akute, lebensbedrohliche Erkrankung.
- Typisch sind Hämolyse, Thrombozytopenie und undulierende Zeichen von Organdysfunktionen.
- Rasche Diagnosestellung und Behandlungsbeginn sind essentiell für das Überleben.
- Die Von-Willebrand-Hemmung mit Caplacizumab hat deutliche Verbesserungen im Management gebracht und die bisherige Standardbehandlung mit Plasma-Austausch zur Diskussion gestellt.
- Die Immunsuppression mit Rituximab ist hocheffektiv und kann Rezidive verhindern.