

**Redaktion**

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)

B. Salzberger, Regensburg

C.C. Sieber, Nürnberg



# Therapierefraktäre thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

K. Herfurth<sup>1</sup> · J. Ruhe<sup>1</sup> · K. Kentouche<sup>2</sup> · A. Günther<sup>3</sup> · D. Brämer<sup>3</sup> · N. Eckardt<sup>4</sup> · M. Busch<sup>1</sup> · G. Wolf<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>2</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>3</sup> Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>4</sup> Institut für Interventionelle und Diagnostische Radiologie, Abt. Neuroradiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

## Zusammenfassung

Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ist, trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte, ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen. Der vorliegende Fall beschreibt ein schweres Rezidiv einer TTP mit Exazerbation trotz adäquat eingeleiteter Therapie und verdeutlicht die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit in der Behandlung der Erkrankung.

**Schlüsselwörter**

Thrombotische Mikroangiopathie · Schlaganfall · Bortezomib · Caplacizumab · ADAMTS13

## Anamnese

Eine 54-jährige Frau wurde uns im Mai 2021 mit dem Verdacht auf ein Rezidiv einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) zugewiesen. Bereits 2014 wurde eine TTP erstdiagnostiziert mit erneutem Schub nach 7 Monaten, der jedoch erfolgreich durch Urbasonstoßtherapie (250 mg einmalig i.v., anschließend 100 mg i.v. über 4 Tage), 11 Plasma-pheresen und Rituximabgabe (einmalig 375 mg/m<sup>2</sup>) behandelt wurde. Eine Woche vor der aktuellen Aufnahme verspürte die Patientin Schwäche und Müdigkeit mit Ganzkörperschmerz. Zusätzlich traten spontane Hämatome, ein dunkler Urin sowie ein blasses Hautkolorit auf. Infekte, Traumata, Krankenhausaufenthalte oder Impfungen (insbesondere SARS-CoV-2-Impfung) im Vorfeld wurden verneint. Es wurde keine Dauermedikation eingenommen. Die Patientin raucht ca. 10 Zigaretten pro Tag und trinkt gelegentlich Alkohol. Allergien waren nicht bekannt.

## Klinischer Befund

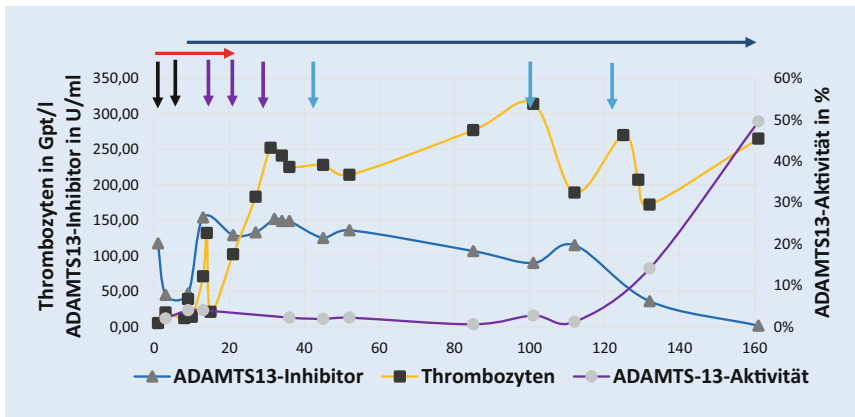
Bei Aufnahme zeigte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand mit leichtem Übergewicht (Größe 165 cm, Gewicht 80 kg, BMI 29,4 kg/m<sup>2</sup>). Der Blutdruck betrug 119/70 mm Hg, Herzfrequenz 90/min. Körpertemperatur 36,7 °C. Das Hautkolorit und die enorale Schleimhäute waren blass. Auskultatorisch war die Lunge unauffällig. Die Herzaktion war rhythmisch bei reinen Herztönen. Das Abdomen zeigte einen leichten Druckschmerz epigastral ohne Abwehrspannung, Leber und Milz waren nicht tastbar, die Nierenlager waren indolent. Der neurologische Status war unauffällig.

## Labordiagnostik

Die Thrombozytenzahl betrug 7 Gpt/l (Normbereich 150–360 Gpt/l) und es bestand eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hb-Wert von 4,3 mmol/l (Normbereich 7,6–9,5 mmol/l), „mean corpuscular volume“ 90 fl (Normbereich 80–96 fl), „mean corpuscular



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Zeitlicher Verlauf nach Behandlungstagen (X-Achse) von ADAMTS13-Inhibitor (blau; in U/ml), und Thrombozyten (orange; in GPT/l) und ADAMTS13-Aktivität (violett; in %); schwarze Pfeile nach unten: Gabe von Urbason an Tag 1–3 sowie Tag 6–10; roter Pfeil nach rechts: tägliche Plasmapherese von Tag 1 bis 22; dunkelblauer Pfeil nach rechts: Gabe von Caplacizumab ab Tag 9 bis Tag 105 täglich, dann bis Tag 165 jeden zweiten Tag; violette Pfeile nach unten: Gaben von Rituximab an Tag 15, 22 und 29; hellblaue Pfeile nach unten: Gabe der Bortezomibkurse, beginnend ab Tag 43, 101 bzw. 122

hemoglobin“ 2,04 fmol (Normbereich 1,74–2,05 fmol). Die Laktatdehydrogenase betrug 21,43  $\mu\text{mol/l*s}$  (Normbereich:  $<4,20 \mu\text{mol/l*s}$ ). Das Haptoglobin war nicht messbar ( $<0,1 \text{ g/l}$ , Normbereich 0,3–2,0 g/l). Das Gesamtbilirubin zeigte sich erhöht bei 46  $\mu\text{mol/l}$  (Normbereich  $<21 \mu\text{mol/l}$ ). Das initiale Serumkreatinin war 123  $\mu\text{mol/l}$  (Normbereich 44–80  $\mu\text{mol/l}$ ), entsprechend einer eGFR von 45 ml/min (CKD-EPI-Formel). Ferner waren im Aufnahmelabor pathologisch erhöht: Harnstoff (11,0 mmol/l, Normbereich 3,5–7,2 mmol/l), Harnsäure (345  $\mu\text{mol/l}$ , Normbereich 143–339  $\mu\text{mol/l}$ ), C-reaktives Protein (13,9 mg/l, Normbereich  $<5,0 \text{ mg/l}$ ), Aspartat-Aminotransferase (0,89  $\mu\text{mol/l*s}$ , Normbereich  $<0,60 \mu\text{mol/l*s}$ ), Kreatinkinase (3,82  $\mu\text{mol/l*s}$ , Normbereich  $<2,85 \mu\text{mol/l*s}$ ) und Ferritin (1125,6  $\mu\text{g/l}$ , Normbereich 150  $\mu\text{g/l}$ ).

Die Fragmentozyten betragen 11,1 Promille (Normbereich  $<1$  Promille). C3 und C4 waren im Normalbereich. Der direkte polyvalente Coombs-Test war negativ. Die ADAMTS13-Aktivität war  $<1,0\%$  (Normbereich 60–121 %). Das ADAMTS13-Antigen betrug 0,05 IU/ml (Normbereich 0,41–1,41 IU/ml). ADAMTS13-Antikörper waren mit 117,4 U/ml stark erhöht (Normbereich  $<12 \text{ U/ml}$ ).

## Diagnose

- Die erhöhte Autoantikörperkonzentration gegen ADAMTS13 sowie die ADAMTS13-Aktivität  $<10\%$  bewiesen ein Rezidiv der erworbenen TTP.

## Initiale Therapie und Verlauf

Nach Aufnahme wurde aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv der TTP umgehend ein jugulärer Shaldon-Katheter gelegt und die TTP-spezifischen Laborparameter abgenommen. Unter täglichen Plasmapheresen gegen 4000 ml FFP sowie einer Urbasonstoßtherapie (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 und 3) waren die Thrombozyten nur leicht ansteigend auf 20 Gpt/l (siehe **Abb. 1**). Zudem manifestierten sich zunehmend rezidivierende Kribbelparästhesien der Finger, perioral und ein leicht hängender Mundwinkel. Im CCT zeigte sich ein Perfusions-Mismatch parietal und okzipital rechts. Unter fortgesetzter täglicher Plasmapherese und erneuter Urbasonstoßtherapie (250 mg einmalig, dann 100 mg über weitere 4 Tage) entstand eine progrediente Dysarthrie. Aufgrund der neurologischen Symptomatik und des unzulänglichen Ansprechens auf die Standardtherapie wurde ab Behandlungstag 9 Caplacizumab (Cablivi®) verabreicht. Trotz dessen kam es an Tag 11 zu einem schweren epileptischen Anfall

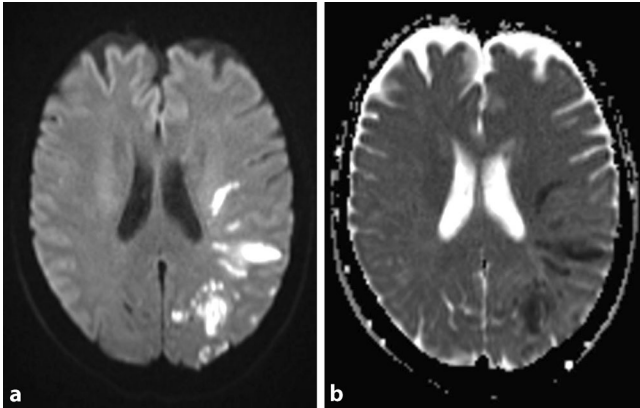
mit einer Hemiplegie links sowie motorischer Aphasie. Die Patientin wurde daraufhin in die Stroke-Unit der neurologischen Klinik verlegt. Im CCT konnte eine Blutung ausgeschlossen werden. Ferner waren TEE, Langzeit-EKG, EEG und die Sonographie der hirnersorgenden Gefäße unauffällig.

## Zusätzliche Diagnose

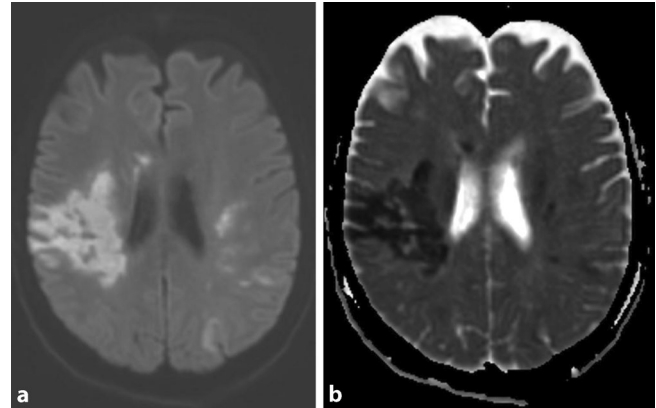
In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigten sich akute ischämische Infarkte im Mediastromgebiet beidseits (Punctum maximum links parietal) sowie im Posteriorstromgebiet links und zerebellär rechts, im Rahmen eines offenbar schweren Rezidivs der TTP unter laufender Therapie (siehe **Abb. 2**).

## Weitere Therapie und Verlauf

Zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie betrug die Thrombozytenzahl 14 Gpt/l, die LDH 9,83  $\mu\text{mol/l*s}$ . Plasmapheresen und tägliche Gaben von Caplacizumab wurden fortgeführt. Die Thrombozyten stiegen auf 130 Gpt/l an Tag 15 an, fielen dann aber binnen 24 h wieder auf 21 Gpt/l bei progredienter hämolytischer Anämie. Der Autoantikörper gegen ADAMTS13 stieg trotz täglicher Plasmapheresen und der beschriebenen Urbasongaben auf 140,3 U/ml, sodass an Tag 15 1 g Rituximab gegeben wurde. Im weiteren Verlauf stiegen die Thrombozyten unter fortgeführter Plasmapherese kontinuierlich an. Dennoch zeigen sich im cMRT an Tag 21 neue Infarzierungen rechts frontoparietal bei weiterhin ausgeprägter Dysarthrie und Halbseitensymptomatik (siehe **Abb. 3**). Eine weitere Gabe von 1 g Rituximab erfolgte an Tag 22. Danach wurde die Plasmapherese bei stabilen Thrombozytenzahlen um 50 Gpt/l beendet. Die Aphasie zeigte sich langsam rückläufig, eine Mobilisierung konnte begonnen werden. Da sich nach zwischenzeitlichem Rückgang (129 U/ml an Tag 21) erneut ein leicht steigender ADAMTS13-Antikörper zeigte (133 U/ml an Tag 36), erfolgte die dritte Gabe von 1 g Rituximab an Tag 29. CD19-Zellen konnten zu diesem Zeitpunkt schon nicht mehr nachgewiesen werden. Caplacizumab wurde täglich subkutan weitergegeben. Zwischenzeitlich besserte sich die neurologische Symptomatik leicht



**Abb. 2** ▲ MRT Schädel mit perfusionsgewichteten Sequenzen (a B-Bild, b ADC): akute ischämische Infarkte sowohl im Medialstromgebiet (Punctum maximum links parietal) als auch im Posteriorstromgebiet



**Abb. 3** ▲ MRT Schädel mit perfusionsgewichteten Sequenzen (a B-Bild, b ADC), 15 Tage nach **Abb. 2**: neu abgrenzbare subakute Infarzierungen rechts frontoparietal

und die Patientin konnte trinken und feste Nahrung schlucken. Bei weiterhin hoher ADAMTS13-Antikörper-Konzentration erfolgte zur weiteren Immunmodulation ab Tag 43 ein individueller Heilversuch mit der Gabe des Proteasominhibitors Bortezomib in einer Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF (d1, d4, d8 und d11). An Tag 51 war die ADAMTS13-Antikörper-Konzentration erstmals rückläufig. 58 Tage nach Aufnahme erfolgte, unter laufender Caplacizumabtherapie, die Verlegung zur neurologischen Frührehabilitation. Caplacizumab wurde bei stabilen Thrombozytenzahlen ab Tag 101 nur jeden zweiten Tag verabreicht und es wurden 2 weitere Kurse Bortezomib (ab Tag 101 bzw. 122; Dosis und Intervall siehe oben) appliziert. Ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn hat sich die ADAMTS13-Aktivität beinahe normalisiert. Aufgrund einer stabilen ADAMTS13-Aktivität von 49,6% an Tag 161 nach Diagnosestellung konnte Caplacizumab an Tag 165 nach Diagnosestellung beendet werden. Die TTP ist seitdem in stabiler Remission (siehe **Abb. 1**). Die Patientin hat nur noch eine leichte Dysarthrie und ist mit einer Unterarmgehstütze mobil.

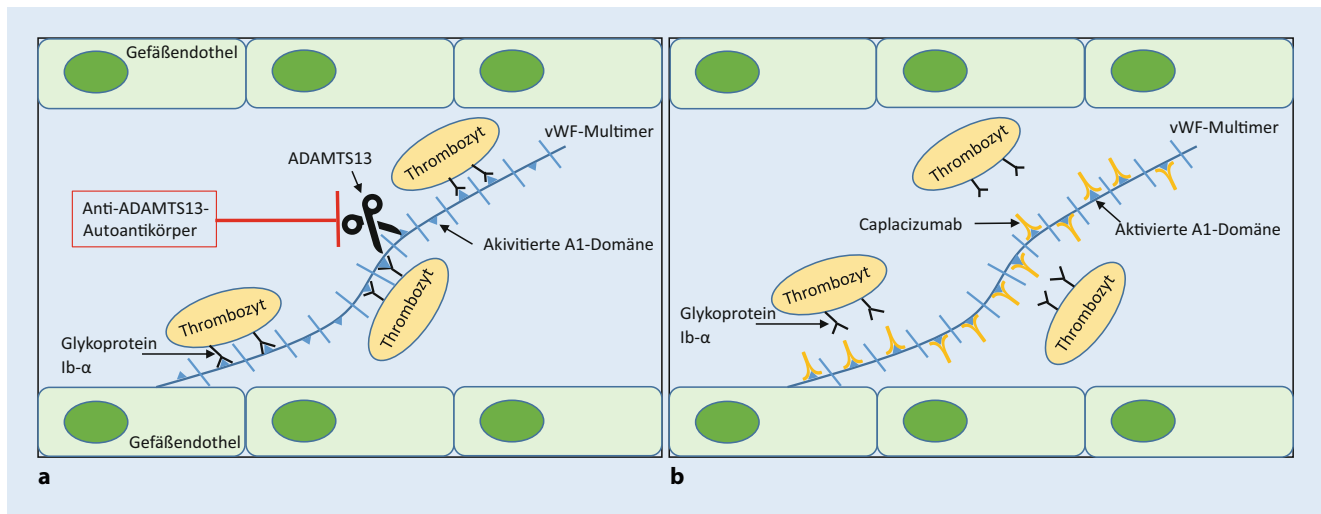
## Diskussion

Die erworbene TTP ist eine seltene, potenziell letal verlaufende Form einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Charakteristisch für jede TMA ist die Trias aus Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie und einem variabel ausgeprägten ischämischen Endorganschaden. Differen-

zialdiagnostisch lässt sich die TTP von anderen Formen einer TMA durch die niedrige Aktivität von ADAMTS13 (< 10%) unterscheiden. Dieses spaltet Multimere des von-Willebrand-Faktors (vWF). Bei erheblichem Mangel an ADAMTS13 führen ungespaltene überlange vWF-Multimere zur verstärkten Adhärenz der Thrombozyten an der Gefäßwand mit Ausbildung von Mikrothrombosierungen und entsprechenden Endorganschäden, vor allem in Gehirn, Herz, Gastrointestinaltrakt und Nieren. Die Inzidenz der TTP beträgt zwischen 2 und 3 Patienten auf 1 Mio. Menschen pro Jahr, je nach Miteinbeziehung von Rezidiven [3]. Es wird eine erworbene autoimmun bedingte Form der TTP (sog. aTTP; Nachweis von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 in ca. 75% aller erworbenen TTP-Fälle) von Formen unterschieden, bei denen ein identifizierbarer Trigger vorliegt, bzw. solchen ohne klare Assoziation (ca. 25% im Rahmen von Malignomen, Infektionen, [z. B. HIV], Schwangerschaft, Impfungen [4] oder anderen Autoimmunerkrankungen). Darüber hinaus existiert noch die seltene erbliche Form (sog. Upshaw-Schulman-Syndrom; ADAMTS13-Mangel aufgrund biallelischer Mutationen im *ADAMTS13*-Gen; max. 5% aller TTP-Fälle; Therapie durch regelmäßige Plasmainfusionen), deren meist schubförmige klinische Manifestation aber durch die genannten sekundären Ursachen ausgelöst werden kann [5].

Die Therapie der erworbenen Form der TTP umfasst neben einer hoch dosierten Kortisongabe, Plasmainfusionen (v. a. erbliche Form) und Plasmaaustauschverfah-

ren auch die Gabe von Rituximab. Letzteres wird bei guter Evidenz aber immer noch „off label“ eingesetzt. Seit 2019 ist zudem der Wirkstoff Caplacizumab zugelassen. Dies ist ein humanisiertes Anti-von-Willebrand-Faktor-Immunglobulinfragment, das die Interaktion der Multimere des vWF mit den Thrombozyten und damit deren Verbrauch durch Gerinnungsbildung unterbindet (**Abb. 4**). In der HERCULES-Studie (klinische Phase-III-Studie) konnte Caplacizumab im Vgl. zu Placebo bei Patienten mit Plasmaaustauschbehandlung eine schnellere Normalisierung der Thrombozytenzahl, weniger Rezidive und ein selteneres Auftreten eines kombinierten Endpunkts aus TTP-assoziiertem Tod, Rezidiv der TTP oder thrombembolischen Ereignissen während der Behandlung bewirken [7]. Trotz therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren ist die Mortalitätsrate der TTP weiterhin zwischen 7 und 20%, zumal die Erkrankung bei Erstmanifestation oft sehr spät erkannt und inadäquat therapiert wird [3, 9]. Der Einsatz von Cablivi zeigt auch im Real-world-Szenario eine enorme Effektivität mit einer medianen Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozyten von 3 Tagen und sogar plasmapheresefreien Behandlungsverläufen [10]. Ferner ist Cablivi vital bedeutsam, da auch die schwere kardi-ale Beteiligung der TTP mit fulminanten Herzinfarkten durch die Auflösung der Mikrothromben gezielt unter Kontrolle gebracht werden kann. Eine Bestimmung des Troponins sollte bei jedem Fall einer TTP im Aufnahmela- bor erfolgen.



**Abb. 4** **a** Pathophysiologie der TTP und **b** Wirkungsweise von Caplacizumab. (Mod. nach [12])

Bei der beschriebenen Patientin kam es unter der laufenden Standardtherapie zu einem refraktären Verlauf der TTP mit schweren Komplikationen und andauerndem neurologischem Defizit infolge zerebraler ischämischer Schäden. Die Thrombozyten normalisierten sich zwar nach 3-maliger Rituximabgabe auf >150 Gpt/l binnen 30 Tagen nach Behandlungsbeginn, dennoch zeigte sich die ADAMTS13-Aktivität für beinahe 4 Monate nach Behandlungsbeginn <10%. Somit sind die Kriterien eines therapierefraktären Verlaufs erfüllt [6]. Gemäß der Fachinformation sollte Caplacizumab bis 30 Tage nach Beendigung der Plasmaaustauschbehandlungen täglich gegeben werden, ggf. auch länger, bis sich die ADAMTS13-Aktivität normalisiert hat [1]. In unserem Fall wurde Caplacizumab über 93 Tage täglich verabreicht und anschließend bis Behandlungstag 161 jeden zweiten Tag. Der Anti-ADAMTS13-Antikörper war an Tag 161 negativ (<12 U/ml).

Rezidive einer TTP treten bei Nachweis eines ADAMTS13-Antikörpers häufiger auf [9], in der Regel aber milder im Verlauf, da die Patienten für ihre Erkrankung sensibilisierter sind [3]. Insofern stellt unser Fall eines therapierefraktären Verlaufs eine extreme Ausnahme dieser beschriebenen Beobachtungen dar. In solchen Fällen wird in einzelnen Fallbeispielen eine häufigere Plasmapherese (2-mal täglich) beschrieben, oder der Einsatz von Bortezomib, die Gabe von Vincristin, Ciclosporin A oder eine Splenektomie [2, 8, 11]. Obwohl der

Einsatz von Caplacizumab recht preisintensiv ist, sind fortlaufende Plasmapheresen mit einem hohen Verbrauch an Ressourcen (personell, technisch, v. a. aber an gefrorenem Frischplasma) verbunden, weswegen der Einsatz von Caplacizumab in Zukunft stets bei der Behandlung einer TTP mit in Erwägung gezogen werden sollte. Inwieweit ein bereits initialer Einsatz von Caplacizumab das folgenschwere Frührezidiv verhindert hätte, muss offenbleiben.

Der Fall unterstreicht, dass trotz frühzeitiger Diagnose einer TTP und adäquater Behandlung auch bei Rezidiven schwere Verlaufsformen mit erheblichem Schaden möglich sind und Patienten mit Verdacht auf eine TTP frühzeitig an ein mit der Diagnostik und Therapie erfahrendes Zentrum verlegt werden sollten. Im vorliegenden Fall war die Kombination aus Rituximab und Bortezomib (zusätzlich zu Plasmapheresen, Caplacizumab und Urba-songabe) therapeutisch erfolgreich. Neue Therapien wie rekombinantes ADAMTS13 befinden sich in der Entwicklung.

**Fazit für die Praxis**

- Die aTTP ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Bei Vorliegen einer mikroangiopathischen Hämolyse im Labor sollte immer die ADAMTS13-Aktivität bestimmt werden. Liegt diese unter 10%, so ist eine aTTP wahrscheinlich.
- Initial fast asymptomatische Patienten mit aTTP können sich in der Akutphase rasch verschlechtern, was besonders im Hinblick auf kardiale und neurologische schwerwiegende Komplikationen eine

rasche Therapieeinleitung mit Caplacizumab, Plasmapherese, Steroiden und weiterer Immunsuppression notwendig macht.

- Nach initialem Therapieansprechen kann es schnell zu einem „relapse“ kommen, wenn die ADAMTS13-Aktivität noch unter 10% liegt.
- Bortezomib ist, zusätzlich zu Steroiden und Rituximab, eine Therapieoption für therapierefraktäre Fälle mit hoher und lang anhaltender ADAMTS13-Inhibitor-Konzentration.
- In Remission sollte regelmäßig (z. B. alle 3 Monate) eine Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität und des Inhibitors erfolgen.

**Korrespondenzadresse**

**Dr. med. K. Herfurth**  
 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena  
 Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland  
 konstantin.herfurth@med.uni-jena.de

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** K. Herfurth, J. Ruhe, K. Kentouche, A. Günther, D. Brämer, N. Eckardt, M. Busch und G. Wolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

## Literatur

1. EMA (2018) Fachinformation Caplacizumab. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf). Zugegriffen: 08.08.2022
2. Lemiale V, Valade S, Mariotte E (2021) Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 17:577–587
3. Page EE et al (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 1:590–600
4. Ruhe J et al (2021) Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura after first vaccination dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ann Hematol* 101(3):717–719
5. Jokiranta TS et al (2017) Differential diagnosis of thrombotic microangiopathy in nephrology. *BMC Nephrol* 18:324
6. Sarode R et al (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 29:148–167
7. Scully M et al (2019) Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 380:335–346
8. Shortt J, Oh DH, Opat SS (2013) ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 368:90–92
9. Vesely SK et al (2003) ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 102:60–68
10. Volker LA et al (2020) Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 4:3085–3092
11. Wolf G et al (1995) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz's disease) with vincristine. *Dtsch Med Wochenschr* 120:442–446
12. Evlerdi T et al (2019) Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug Des Devel Ther* 13:1251–1258

## Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) remains a serious illness with potentially life-threatening complications. The following case of a TTP patient describes a serious relapse with exacerbation in spite of adequately initiated therapy and highlights the necessity of interdisciplinary expertise in the treatment of the disease.

**Keywords**

Thrombotic microangiopathy · Stroke · Bortezomib · Caplacizumab · ADAMTS13