

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Datenanalyse der Rituximab- und Kortikosteroid-Therapie im Vergleich
zur bisherigen Standardtherapie des Rezidivs der erworbenen
thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Xavier Messmer
aus Berlin

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Wölfel

2. Gutachter: PD Dr. med. H. Roßmann

Tag der Promotion: 27.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	1
1.1 Erstbeschreibung.....	1
1.2 Zielsetzung dieser Arbeit.....	2
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Pathophysiologie.....	3
2.2 Von der Vergiftung zur VWF-spaltende Protease.....	4
2.3 Entwicklung der Diagnosestellung.....	5
2.4 Symptome.....	5
2.5 Laborveränderungen.....	6
2.6 Die Rolle von ADAMTS13.....	7
2.6.1 VWF.....	7
2.6.2 ADAMTS13.....	9
2.7 ADAMTS13 Defizienz.....	13
2.7.1 Ursache der ADAMTS13-Defizienz.....	13
2.8 ADAMTS13 Auto-Antikörper.....	14
2.9 Epidemiologie der erworbenen TTP.....	16
2.10 Rückfallrate.....	18
2.11 Auslöser eines akuten TTP-Schubs.....	18
2.12 Therapie des akuten TTP-Schubes.....	19
2.12.1 Steroide.....	19
2.12.2 Plasmapherese.....	19
2.12.3 Rituximab.....	20
2.12.4 Andere Therapieoptionen.....	22
3 Patienten und Methoden	23
3.1 Datenerhebung.....	23
3.1.1 Erhebung des Kollektivs.....	24
3.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Interventions- und Kontrollgruppen.....	27
3.1.3 Sammlung der Daten.....	27
3.2 Definitionen.....	28
3.3 Erhobene Parameter.....	30
3.3.1 Bestimmungsmethoden.....	31

3.4	Klinischer Ablauf.....	32
3.5	Statistische Auswertung.....	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Kerndaten des Kollektivs.....	35
4.2	Einzel-Darstellung des Patientenkollektivs.....	38
4.2.1	Nr. 1.....	38
4.2.2	Nr.2.....	39
4.2.3	Nr.3.....	41
4.2.4	Nr.4.....	42
4.2.5	Nr.5.....	44
4.2.6	Nr.6.....	45
4.2.7	Nr. 7.....	46
4.2.8	Nr.8.....	48
4.2.9	Patienten aus der Kontrollgruppe.....	49
4.3	Vergleiche zwischen den beiden Gruppen von iTTP-Patienten.....	50
4.3.1	Rezidiv-freie Überlebenszeit	50
4.3.2	VWF-Multimere.....	51
4.3.3	Nebenwirkungen.....	52
4.3.4	ADAMTS13-Aktivität.....	53
4.3.5	ADAMTS13-Hemmkörper.....	55
4.3.6	Thrombozyten	57
4.3.7	LDH.....	59
4.3.8	Kreatinin.....	61
4.3.9	Hämoglobinwert.....	63
4.3.10	Schubdauer.....	65
5	Diskussion.....	66
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	66
5.1.1	Zeit bis zum nächsten Rezidiv.....	66
5.1.2	VWF-Multimere.....	67
5.1.3	Nebenwirkungen.....	67
5.1.4	ADAMTS13-Aktivität.....	68
5.1.5	ADAMTS13-Antikörper.....	69
5.1.6	Thrombozyten.....	69
5.1.7	LDH.....	70
5.1.8	Kreatinin-Spiegel.....	71

5.1.9	Hämoglobin.....	71
5.1.10	Schubdauer.....	72
5.2	Patientenkollektiv.....	72
5.3	Stärken und Schwächen dieser Arbeit.....	73
5.3.1	Stärken.....	73
5.3.2	Schwächen.....	73
5.3.3	Aktuelle Rolle von Rituximab und Caplacizumab.....	74
5.3.4	COVID19.....	77
6	Zusammenfassung.....	78
7	Literaturverzeichnis.....	80
8	Danksagung.....	87
9	Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Da	Dalton
ADAMTS13	A disintegrin like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13
bzw.	beziehungsweise
FFP	Fresh Frozen Plasma
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
MAHAT	Mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie
PEX	Plasmapherese, Plasma-Exchange
Tab.	Tabelle
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TPE	therapeutische Plasmapherese
TTP	thrombotisch thrombozytopenische Purpura
aTTP	akquirierte TTP (erworbene TTP)
iTTP	immun-medierte TTP (erworbene TTP)
hTTP	hereditäre TTP (angeborene TTP oder Upshaw Schulman Syndrom)
VWF	von Willebrand Faktor

1 Einleitung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura gehört zum Formenkreis der thrombotischen Mikroangiopathien und ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die in Form akuter, oft rezidivierender Schübe auftritt. Ursächlich ist ein Mangel der von Willebrand Faktor (VWF)-spaltenden Protease, ADAMTS13, der Autoantikörper oder genetisch bedingt sein kann.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Behandlungsmöglichkeiten des akuten Schubes der erworbenen Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP).

In dieser Dissertation wird aufgrund der besseren Lesbarkeit bewusst auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche männlichen Schreibweisen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1.1 Erstbeschreibung

Die Erstbeschreibung der TTP erfolgte im Jahre 1924 durch den Arzt Dr. Eli Moschcowitz (1). Er beschrieb ein 16-jähriges Mädchen, das aufgrund schlagartig aufgetretener petechialer Blutungen, Blässe, Fieber, Lähmungen, Hämaturie und letztendlich Koma in das Beth-Israel-Krankenhaus in New York City eingewiesen wurde. Die Patientin verstarb 15 Tage nach Auftreten der ersten Symptome und fünf Tage nach klinischer Aufnahme. Bei der darauffolgenden Sektion konnte Dr. Moschcowitz zahlreiche hyaline Thromben in den Endarteriolen und Kapillaren diverser Organe feststellen. Die Symptomkonstellation, bestehend aus petechialen Blutungen, Blässe, Fieber und neurologischen Symptomen, wurde nach ihrem Erstbeschreiber als Moschcowitz-Syndrom benannt. Der heutzutage eingesetzte Begriff thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wurde erst 1947 durch die Autoren Singer et al. eingeführt (1, 2).

Fast ein Jahrhundert später stellt die TTP trotz zahlreicher Entdeckungen und neuer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathophysiologie immer noch eine Herausforderung für Wissenschaft und Medizin dar.

Bis zur Zulassung von Caplacizumab im Jahr 2019 betrug die 30-Tage-Mortalität trotz Einführung der Plasmapherese (PEX) ab 1977 und dem standardisierten Einsatz der Plasmapherese ab 1999 bei einem akuten TTP-Schub immer noch ungefähr 10% (3, 4). Somit ist die TTP immer noch ein hämatologischer Notfall. Der wissenschaftliche Focus liegt heute auf der Behandlung therapierefraktärer Fälle, der Entwicklung neuer Therapieansätze und dem Verhindern von Rezidiven.

1.2 Zielsetzung dieser Arbeit

Im November 2006 gab es an der Universitätsmedizin Mainz einen den Ärzten bekannten Patienten mit autoimmuner TTP (iTTP), der trotz erster Anzeichen eines TTP-Rezidivs und ausreichender Aufklärung die therapeutische Plasmapherese verweigerte. Eine ärztliche Behandlung war vom Patienten jedoch grundsätzlich erwünscht, sodass die Ärzte gezwungen waren, eine Lösung zu finden. Es wurde dem Patienten eine off-Label Behandlung angeboten, die nur aus Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen CD20 und zugelassen für die Lymphom-Behandlung, und Kortikosteroiden bestand. Der Patient überlebte diesen Schub. In den darauffolgenden Jahren gab es mehrere Patienten, die aus den unterschiedlichsten Gründen die Plasmapherese verweigerten, trotz erster laborchemischer Anzeichen eines Schubes. Sie wurden daraufhin alle mit Rituximab und Kortikosteroiden behandelt.

Ziel dieser Arbeit ist es, dem damals geltenden Standard zur Behandlung der akuten iTTP einen anderen Therapieansatz gegenüberzustellen und diese Therapien zu vergleichen. Beim Standard handelte es sich um die Plasmapherese in Kombination mit Kortikosteroiden. Beim neuen Therapieansatz wurden die Patienten mit Rituximab in Kombination mit Kortikosteroiden behandelt.

Für den Vergleich wurden zum einen laborchemische Parameter, zum anderen klinische Daten wie die Schubdauer, Outcome des Schubes sowie die Zeitspanne bis zum nächsten Rezidiv herangezogen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Pathophysiologie

Die TTP ist eine hämatologische Erkrankung, die zusammen mit dem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und weiteren Entitäten zum Kreis der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) gehört. Die TTP ist durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie (MAHAT) charakterisiert. Diese Erkrankung ist entweder erworben oder hereditär (Upshaw Schulman Syndrom) (1, 5). Die erworbene TTP, auch immun-medierte oder akquirierte TTP (iTTP/ aTTP) genannt, gehört zu den Autoimmunerkrankungen und ist durch Auto-Antikörper gegen ADAMTS13 bedingt. Die hereditäre Form hingegen beruht auf einer Mutation im ADAMTS13-Gen, wobei beide Allele mutiert sein müssen, um eine manifeste Erkrankung zu verursachen.

Die iTTP verläuft in Schüben und beruht auf einem Mangel oder Defekt der von Willebrand Faktor-spaltenden Protease, ADAMTS13 („A disintegrin like and metalloprotease with thrombospondin typ 1 motif, member 13“) (6, 7). ADAMTS13 spaltet den von Willebrand Faktor (VWF) in der A2-Domäne und reguliert somit dessen Länge. Diese Spaltung ist von großer Bedeutung, weil die Länge der VWF-Multimerkette mit seiner Fähigkeit korreliert, Thrombozyten zu binden und folglich Thromben zu bilden. Bei fehlender Spaltung kommt es zur Akkumulation von ultralangen VWF-Multimeren, was zur vermehrten Thrombozytenaktivierung, -aggregation und disseminierter Thrombusbildung in der Mikrozirkulation führt (8). Letztere verursacht nicht nur Durchblutungsstörungen im betroffenen Kapillarbett, die bis hin zu Ischämie und Organschädigung reichen können, sondern auch die mechanische Zerstörung der Erythrozyten. Zusammengefasst liegen der Pathophysiologie der iTTP zwei Probleme zu Grunde: die Bildung von ADAMTS13 Auto-Antikörpern und der damit verbundene schwere Mangel an ADAMTS13-Aktivität.

2.2 Von der Vergiftung zur VWF-spaltende Protease

Die erste wissenschaftliche Herausforderung dieser Erkrankung war, die Ursache ausfindig zu machen. Der Erstbeschreiber Dr. Eli Moschcowitz postulierte seinerzeit einen giftigen Ursprung für die Bildung von hyalinen Thromben (1). Über die Jahre haben die unterschiedlichsten Autoren Hypothesen über die Ursache der TTP aufgestellt. Die ersten Autoren, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion vermuteten, waren Muirhead et al. im Jahre 1948 (9), weitere Parallelen zwischen der TTP und anderen autoimmunen Geschehen wurden 1952 durch die Arbeit von J. Barondess gezogen. Er hat bei den damals 32 in der Literatur beschriebenen Patienten herausgefunden, dass in rund 25% der Fälle Komorbiditäten im Rahmen der Hypersensibilität vorlagen. Vor allem die Fälle, die insbesondere nach einer Impfung gegen Pocken und Tetanus auftraten, erregten seine Aufmerksamkeit (10). Einen weiteren Meilenstein im Verständnis der TTP setzte die Arbeit von Moake et al. im Jahr 1982. Die Autoren haben bei Patienten mit rezidivierender chronischer TTP ultralange VWF-Multimere (UL-VWFM) nachweisen können (8). Die Bindung von Thrombozyten an UL-VWF bewirkt deren Aktivierung und Agglutination mit der Folge der Mikrothrombenbildung (8). Mit diesem Wissen konnten die Autoren Furlan et al. und Tsai 1997 die Hypothese aufstellen und später beweisen, dass der Pathomechanismus der TTP auf der fehlenden Größenregulierung der VWF-Multimere durch Mangel der VWF-spaltenden Protease beruht (11). Das für die Spaltung der UL-VWFM zuständige Enzym wurde zuerst als „VWF depolymerase“ (8) später als „VWF-spaltende Protease“ (6) bezeichnet und trägt heutzutage den Namen : **A** Disintegrin like **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif, member **13** (ADAMTS13). ADAMTS13 ist ein aus 1427 Aminosäuren bestehendes Protein, dessen Ausfall die Akkumulation von UL-VWFM verursacht (6).

2.3 Entwicklung der Diagnosestellung

Nach der Erstbeschreibung der TTP bestand die Herausforderung, die Diagnose TTP vor dem Tod des Patienten zu stellen. Aus diesem Grund wurde versucht, klinische Symptome und Laborparameter-Konstellationen als TTP-typisch zu definieren. Daraus entstand die zuerst verwendete Pentade, bestehend aus: mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA), Thrombozytopenie, Fieber, akutem Nierenversagen und fluktuierenden neurologischen Defiziten (12). Früher wurde zudem vermutet, dass eine Hepatosplenomegalie, hypersensibilitätsbedingte Erkrankungen, ein systemischer Lupus erythematodes oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises Hinweise auf eine TTP geben können (10). Diese Annahme ist jedoch nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht mehr gültig. Ausschlaggebend für die „Abschaffung“ der Pentade als diagnostisches Kriterium war die Übersichtsarbeit des „Oklahoma TTP-Registry“. Diese Übersichtsarbeit zeigte, dass seit frühzeitiger Zuweisung der Patienten zur PEX weniger als 5% der Patienten diese klassische vollständige Pentade aufweisen (13). Die MAHA und Thrombozytopenie werden als diagnostisches Kriterium beibehalten und sollten bei jedem Patienten den Verdacht auf TTP hervorrufen (14).

2.4 Symptome

Die Symptome eines Schubes sind von dem durch mikrovaskuläre Thrombosierung betroffenen Endstromgebiet abhängig und deswegen vielseitig. Anhand von Beobachtungen aus Patientenkollektiven, wie dem „Oklahoma TTP-Registry“ und „Regional UK TTP- Registry“(15), wurden folgende Symptome als wiederkehrend beziehungsweise typisch bezeichnet: Neurologische Symptome, die von leichten Kopfschmerzen über Parästhesien bis hin zu Schlaganfall-Symptomatik und Koma gehen können; gastrointestinale Beschwerden wie Schmerzen, Diarrhöe und/oder Erbrechen, Schwäche und Blutung oder Purpura (13, 15). Interessanterweise kommt eine Kreatininerhöhung als Merkmal für eine Nierenschädigung, die in früheren Publikationen als TTP-typisch eingestuft war, heutzutage nur noch in weniger als 5% der Fälle vor (12, 16).

Vielmehr spielt die Nierenfunktion differentialdiagnostisch eine Rolle in der

Abgrenzung zum Hämolytisch-Urämischen Syndrom (HUS), bei dem 55 - 70% der Patienten ein akutes Nierenversagen erleiden (17). Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse, wie ein Schlaganfall oder Myokardinfarkt, beruhen zwar oft auf einem Verschluss von größeren Arterien, gehören jedoch auch zum klinischen Spektrum der TTP. Dieses Paradox, also das Vorkommen von Thrombosen der großen Arterien in einer Krankheit der kleinen Arterien und Kapillaren, wird zum Teil auf eine indirekte Gefäßschädigung durch eine Thrombosierung der Vasa vasorum zurückgeführt (18).

2.5 Laborveränderungen

Die TTP, wie andere TMAs, macht sich durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie und deren charakteristische Laborkonstellation bemerkbar. Folglich findet man bei den Patienten eine Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase (LDH) und des Bilirubin-Spiegels mindestens um das 1,5-Fache des oberen Grenzwertes, einen Retikulozyten-Anteil von mindestens 4-5% im peripheren Blutbild, eine Senkung des Haptoglobin-Spiegels unterhalb von 25mg/dl und eine Anämie (<12md/dl bei Frauen und <14mg/dl bei Männern).

Durch die mikrovaskuläre Thrombozytenverklumpung kommt es zur messbaren ausgeprägten Thrombozytopenie <100/nl und zu einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten. Die Schädigung hat die Entstehung von Schistozyten, auch Fragmentozyten genannt, zur Folge.

Der diagnostisch wichtigste Laborwert ist die stark erniedrigte ADAMTS13-Aktivität unter 5-10% des Normalwertes.

Wenn die anderen klinischen und laborchemischen Parameter auf einen iTTP-Schub hinweisen, sollte aufgrund des lebensbedrohlichen Charakters dieser Erkrankung mit dem Beginn der Therapie nicht auf den ADAMTS13-Aktivität-Wert gewartet werden.

2.6 Die Rolle von ADAMTS13

Der Pathomechanismus der TTP beruht auf der fehlenden Spaltung des VWF. ADAMTS13 stellt als die wichtigste VWF-spaltende Protease daher ein Schlüsselprotein dar. Um die Rolle von ADAMTS13 in der Pathogenese der TTP zu verstehen, muss zunächst die Funktion des VWF erläutert werden (19).

2.6.1 VWF

Der VWF ist ein Glykoprotein, welches aus einer Reihe von Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von 250.000 Dalton besteht.

VWF wird von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert, in Weibel-Palade-Bodies gespeichert und letztendlich ins Plasma sezerniert. Über 90% des sich im Plasma befindlichen VWF wird von den Endothelzellen gebildet. Endothelialer VWF ist ein Homopolymer, gebildet von reifen VWF-Untereinheiten, die 2.050 Aminosäuren enthalten (20). Das einzelne VWF-Polypeptid besteht aus einer Reihenfolge von molekularen Domänen (D1-D2-D-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK) (Abb. 1) (19).

Die A1-Domäne ist für die Bindung an den Thrombozyten-Rezeptor Glykoprotein plb/IX/V verantwortlich. Durch die Bindung am Glykoprotein Ib erhält der VWF eine Ligand-Funktion und vermittelt somit die für die primäre Hämostase relevante Thrombozyten-Adhäsion.

Die Synthese des VWF erfolgt in mehreren Schritten und unterliegt einer komplexen posttranskriptionellen Modifikation. Zuerst wird VWF als Pre-Pro-VWF synthetisiert. Er besteht aus einem 22 Aminosäuren langen Signalpeptid, einem 741 Aminosäuren langen Propeptid (auch von Willebrand-Antigen II genannt) und einer reifen 2050 Aminosäuren langen Untereinheit.

Nach der Synthese wird im Endoplasmatischen Retikulum zunächst das Signalpeptid aus 22 Aminosäuren abgespalten und der Pro-VWF über C-terminale Disulfidbrücken dimerisiert. Anschließend werden die gebildeten Dimere im trans-Golgi-Netzwerk nacheinander durch Disulfid-Brücken an den D3 Domäne zu einem „high molecular weight“ Polymer verbunden.

Die Polymerisation erfolgt im trans-Golgi-Netzwerk und wird in den Weibel-Palade-Körperchen (Speichergranula in Endothelzellen) weitergeführt (21). Neben der Multimerisierung kommt es im trans-Golgi-Netzwerk auch zu einer Abspaltung des Propeptids aus 741 Aminosäuren durch PACE („paired dibasic amino acid-cleaving enzyme“) (22). Anschließend bleibt das Propeptid (VWF AgII) allerdings nichtkovalent mit dem reifen VWF assoziiert. Stattdessen organisiert das Propeptid (VWF AgII) die Speicherung der hochmolekularen VWF-Multimere in Sekretgranula, den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und den α -Granula der Thrombozyten (22).

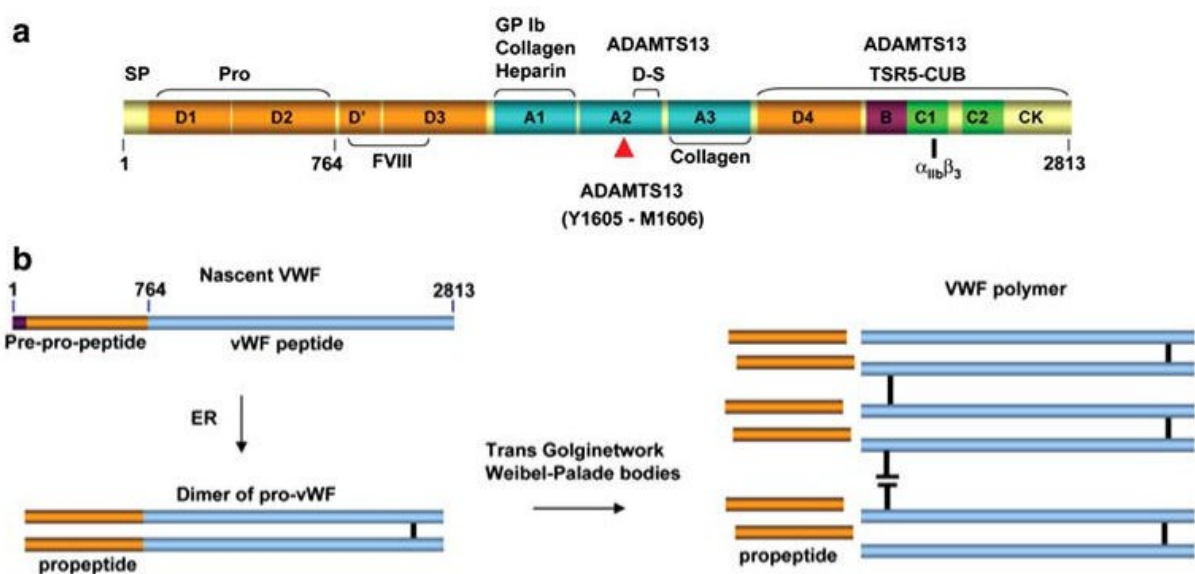


Abb. 1: Biosynthese und Domänenstruktur von VWF. a) VWF-Polypeptid mit den unterschiedlichen Domänen. b) Synthese von VWF-Polymeren.SP: Signalpeptid aus 22 Aminosäuren, Pro: Propeptid aus 741 Aminosäuren. D'-CK: reife VWF-Untereinheit mit 2050 Aminosäuren. (19).

Die Exozytose von VWF aus den Weibel-Palade-Bodies kann durch den Einfluss von sekretionsanregenden Stoffen wie Histamin oder Thrombin stark beschleunigt werden. Die Degranulation kann auch durch Vasopressin induziert werden, diese Eigenschaft macht man sich in der Therapie von Patienten mit zu niedrigen VWF-Spiegeln zunutze (21). Therapeutisch wird allerdings statt Vasopressin das nebenwirkungsarme Desamino-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) eingesetzt (23). Die im Blut sezernierten VWF-Polymere nehmen eine kugelartige Struktur an, in der die an Thrombozyten bindende Domäne A1 nicht zugänglich ist.

Bei einer Endothelverletzung wird das subendotheliale Kollagen freigelegt. Ein vorbeiströmendes VWF-Polymer kann sich dann über seine A3-Domäne am Kollagen anheften. Durch Scherkräfte von mindestens 35-90 Dynes/cm² kommt es zu einer Entfaltung der VWF-Polymere (24). Dadurch wird die A1-Domäne für Thrombozyten zugänglich und ermöglicht somit die Bindung zwischen den VWF und dem Thrombozyten-Rezeptor Gplb. Derartige Scherkräfte treten z.B. in den Arteriolen und Kapillaren bei Endothelverletzungen auf (24).

2.6.2 ADAMTS13

ADAMTS13 ist eine Zink-Metalloprotease, bestehend aus 1.427 Aminosäuren, die in den Sternzellen der Leber synthetisiert wird (25). ADAMTS13 besteht aus einer Vielzahl von Domänen: einem kurzen Propeptid, einer Metalloprotease, einer „disintegrin-like“ Domäne, einer „thrombospondin type1 repeat (TSR)“-Domäne, einer Cystein-reichen Domäne (C), einer Spacer-Domäne (S), 7 zusätzlichen TSRs und 2 CUB (**C**1r/C1s **U**rinary epidermal growth factor, **B**one morphogenic protein)-Domänen (Abb. 2).

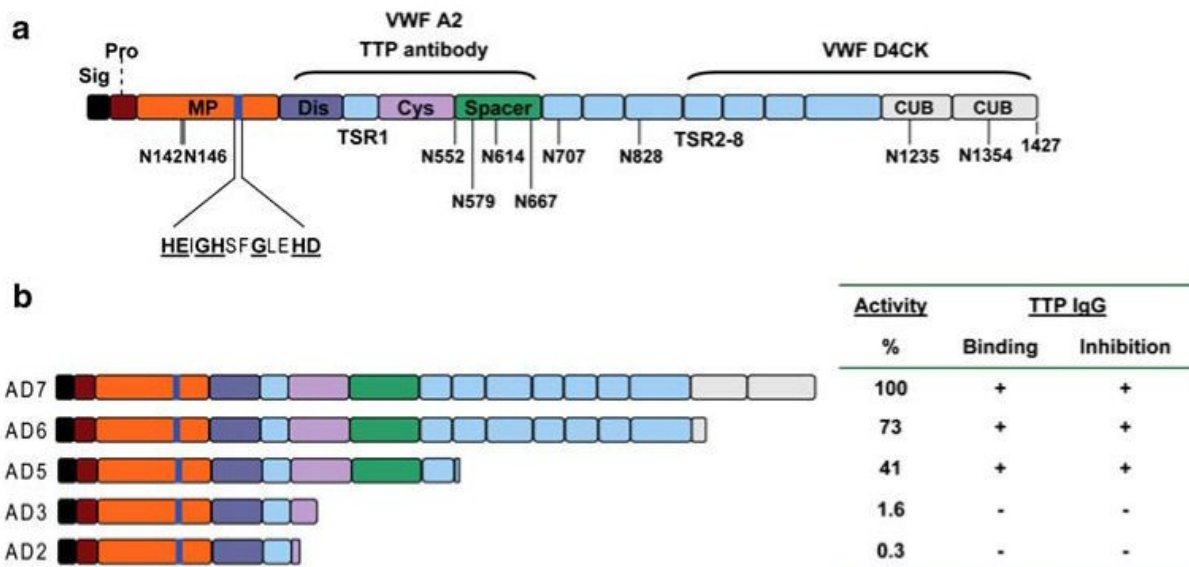


Abb. 2: a) Struktur und Funktion der ADAMTS13. Das katalytische Zentrum (HEIGHSFGLEHD) befindet sich in der Metalloprotease-Domäne

b) Vergleich der VWF-spaltenden Aktivität von ADAMTS13 und ihren gekürzten Unterformen, sowie die Intensität mit der diese von IgG-Inhibitoren gebunden und inaktiviert werden (19)

Die ADAMTS13 spaltet VWF-Multimere in kleinere Multimere durch Proteolyse in der A2 Domäne zwischen Tyrosin 1605 und Methionin 1606. Das hierfür benötigte katalytische Zentrum (HEIGHSFGLEHD) befindet sich in der Metalloprotease-Domäne. Die nachfolgenden Domänen erleichtern die Bindung zwischen ADAMTS13 und den VWF. Um die Rolle der nachgeschalteten Domänen zu untersuchen, wurden diese sukzessive abgespalten und die daraus entstehende Auswirkung auf die ADAMTS13 Aktivität und Bindungsfähigkeit von TTP IgG gemessen (26-28).

Damit ADAMTS13 an der A2-Domäne den VWF spalten kann, muss der VWF, ähnlich wie bei der Bindung zwischen VWF und den Thrombozyten-Rezeptoren, in einer entfalteten Form sein. Wichtig zu vermerken ist hier, dass eine partielle Entfaltung des VWF ausreicht, um von ADAMTS13 gespalten werden zu können (28). Durch die wiederholte Abspaltung in einer unvollständigen Entfaltung behält der VWF seine dichte Konfiguration, während er zu kleineren Multimeren gespalten wird. (Abb. 3). Scherkräfte sind also nicht nur für die Bindung von VWF an Thrombozyten wichtig, sondern auch für dessen Spaltung durch ADAMTS13 (7).

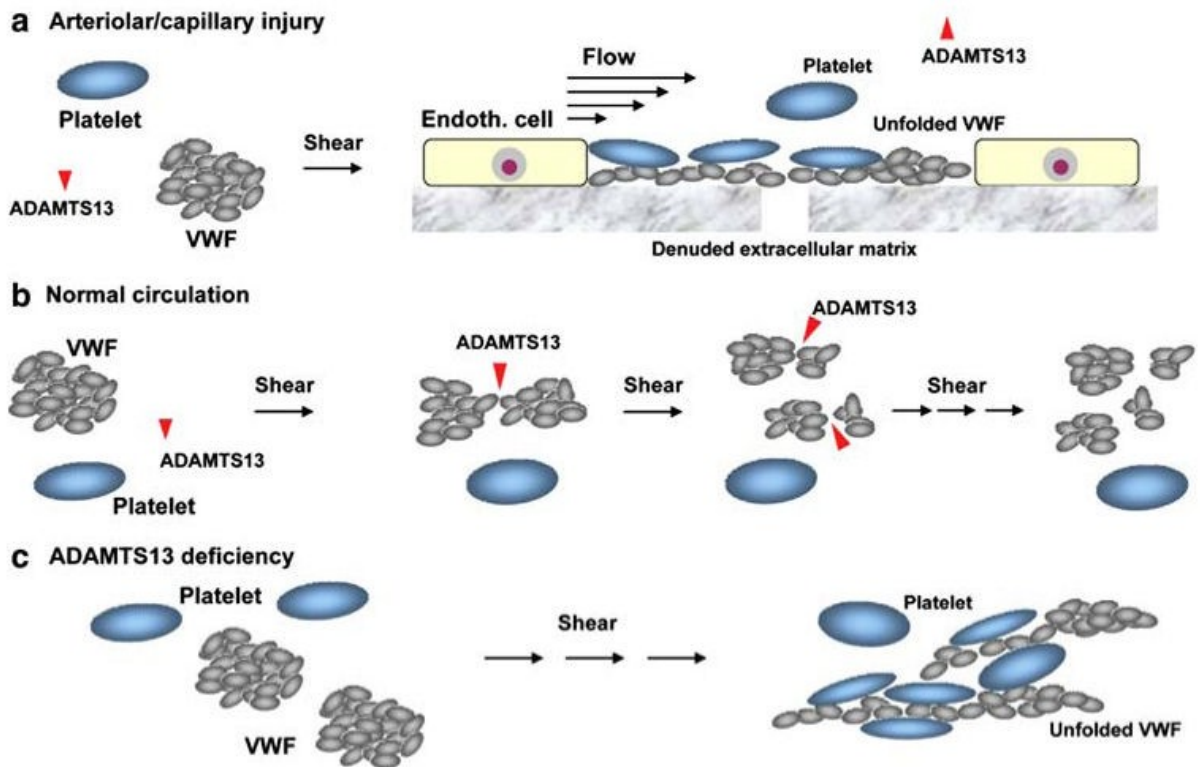


Abb. 3: Diese Abbildung fasst die Auswirkung von Scherkräften auf den VWF zusammen. a) Bei Gefäßverletzung kann die A3-Domäne des VWF an Kollagen binden und somit die Entfaltung von VWF-Polymeren durch Scherkräfte begünstigen. Anschließend kann durch die Konformationsänderung die Bindung zwischen der A1-Domäne und dem Glykoprotein Ib der Thrombozyten erfolgen. b) Beim normalen Blutfluss und Anwesenheit von ADAMTS13 werden bei scherkraftbedingter Entfaltung der VWF-Polymere diese in der A2-Domäne proteolytisch gespalten. Dadurch entstehen kleinere Polymere, die weiterhin ihre kugelige Struktur beibehalten und somit die über A1-Domäne bedingte Thrombozyten-Adhäsion verhindern. c) Beim Fehlen von ADAMTS13 kommt es durch Einwirkung von Scherkräften zu einer Entfaltung des VWF und zu einer ungebremsten Thrombusbildung (19).

Bei einem Fehlen von ADAMTS13 bei der akuten TTP, ob angeboren oder immundefizient, kommt es durch Scherkräfte zu einer vollständigen Entfaltung des VWF und somit zu einer ungehemmten Thrombusbildung. Dass sich die benötigten hohen Scherkräfte, wie oben beschrieben, vor allem in Arteriolen und Kapillaren und nicht in Venen oder größeren Arterien finden, erklärt die mikroangiopathische Klinik der TTP (29).

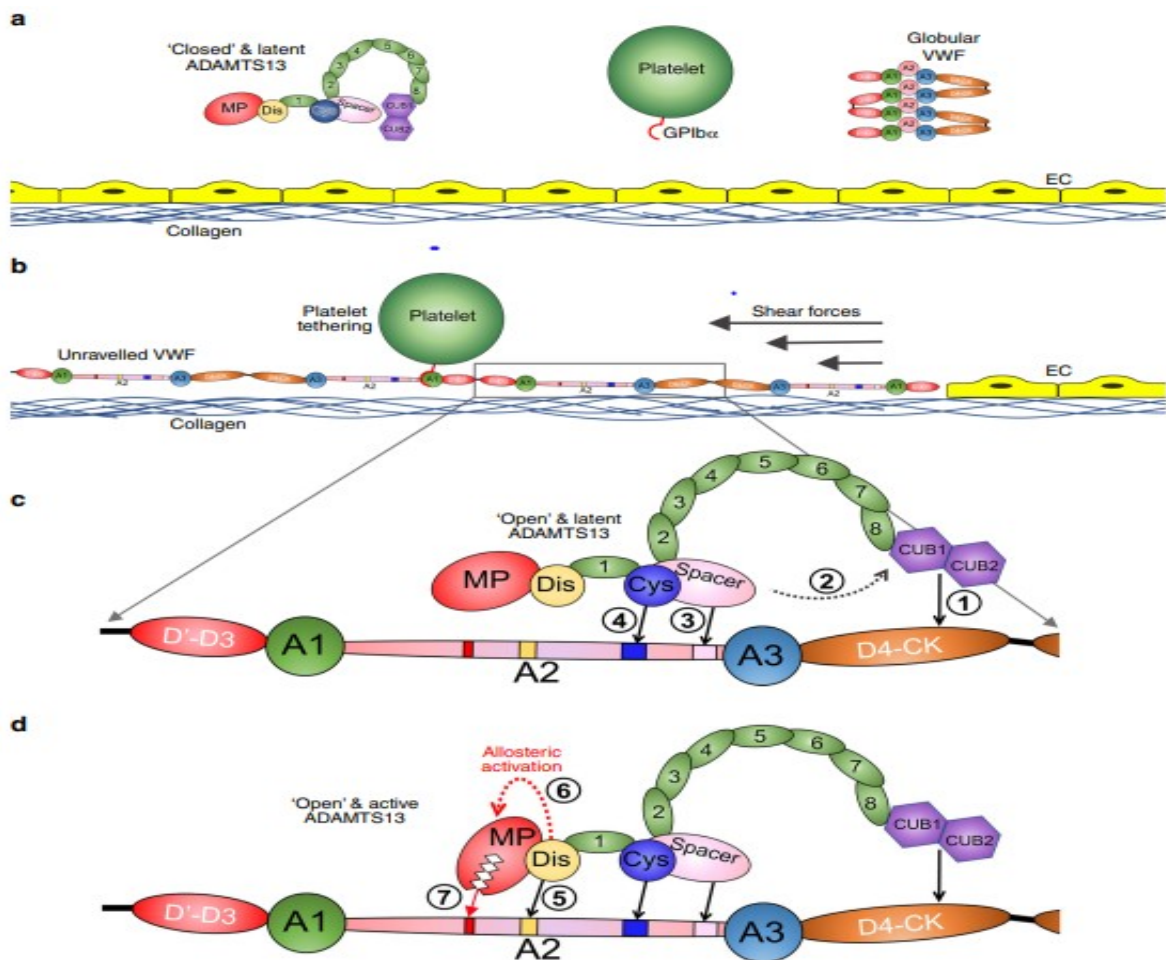


Abb. 4: Hier wird die Aktivierung und der Wirkmechanismus von ADAMTS13 dargestellt.

a) Im normalen Fall fließt VWF als kugelförmige Struktur mit verborgenen A1-Domänen im Plasma und interagiert somit nicht mit Thrombozyten. ADAMTS13 ist hier durch die Interaktion der C-terminalen CUB-Domänen mit den zentralen Spacer-Domänen in einem geschlossenen/inaktiven Zustand.

b) Bei Schädigung des Endothels (EC) bindet das subendotheliale Kollagen an die A3-Domänen des VWF. Durch Scherkräfte entfaltet sich nun das globuläre VWF und erlaubt die Bindung von Thrombozyten über die A1-Domäne. Zudem wird durch die Elongation die A2-Domäne in eine lineare Peptidformation gebracht, was die Verbindungsstellen für ADAMTS13 freilegt.

c) ADAMTS13 erkennt das entfaltete VWF durch mehrere Interaktionen: die CUB-Domäne bindet an der D4-CK-Domäne von VWF (1), dadurch lösen sich CUB1 und CUB2 von der zentralen Spacer-Domäne (2). Die Spacer- und Cys-Domänen von ADAMTS13 erkennen nun das C-terminale Ende der A2-Domäne. Als nächstes bindet die Dis-Domäne mit den Aminosäuren Asp 1614 bis Asp 1622. Dies führt zur allosterischen Aktivierung mit Konformationsänderung der MP-Domäne, die schließlich die Verbindung zwischen Met 1605 und Tyr 1606 proteolytisch spaltet. Die Funktion von ADAMTS13 wird aufgrund der sukzessiven Domänen-Interaktionen als „molecular zipper“ bezeichnet (30).

2.7 ADAMTS13 Defizienz

Der Mangel an ADAMTS13 ist nach heutigem Wissen die Bedingung für die Entwicklung einer TTP. Beim Gesunden betragen die ADAMTS13-Konzentrationen im Plasma ~1µg/ml bei einer Aktivität zwischen 50 und 100%. Im Fall der iTTP liegt die ADAMTS13 Aktivität im akuten Schub <10% (31-33). Patientenkollektive, die eine thrombotische Mikroangiopathie nach allogener Stammzelltransplantation entwickeln oder an einem HUS erkrankt sind, haben eher eine normwertige oder höchstens diskret verminderte ADAMTS13-Aktivität (34).

Diagnostik

Um diese Defizienz zu messen, gibt es unterschiedliche diagnostische Verfahren. In 2003 gab es insgesamt 11 unterschiedliche Assays zur ADAMTS13-Messung, die alle verlässliche Messungen bei stark reduzierter ADAMTS13-Aktivität liefern konnten (35). Der derzeit am häufigsten eingesetzte Assay, FRETs-VWF73, basiert auf dem Fluoreszenzverfahren (36, 37).

2.7.1 Ursache der ADAMTS13-Defizienz

Eine verminderte ADAMTS13-Aktivität kann in zwei Formen eingeteilt werden: die angeborene (hereditäre) und die erworbene Form.

2.7.1.1 Hereditäre TTP

Die hereditäre TTP, auch als Upshaw-Schulman Syndrom bekannt, ist eine auf homozygoter oder bialleler, doppelt heterozygoter ADAMTS13 Mutation beruhende Erkrankung (5, 38). Derzeit sind über 100 Mutationen des ADAMTS13-codierenden Gens beschrieben, bei 60% davon handelt es sich um eine Punktmutation mit Aminosäurenaustausch. Bei den restlichen 40% handelt es sich jeweils um eine Nonsense- oder eine Frameshift-Mutation (39). Die klinische Ausprägung der

hereditären Form ähnelt der autoimmun-bedingten TTP, allerdings gibt es durchaus Unterschiede (40).

2.7.1.2 Erworbene TTP

Als erworbene TTP werden heute TMAs bezeichnet, die durch Auto-Antikörper, hauptsächlich IgG, aber auch IgM oder IgA, gegen die VWF-spaltende Protease verursacht werden (41). Aus diesem Grund wird in aktuellen Publikationen auch der Begriff „immune-mediated TTP: iTTP“ synonym für „acquired TTP: aTTP“ verwendet.

Es wurde eine genetische Prädisposition zur Bildung von Anti-ADAMTS13-Auto-Antikörpern gezeigt. Zum Beispiel war das Allel HLA DRB1*11 in mehreren Patientenkollektiven von Patienten mit schwerer erworbener TTP unter anderem in Großbritannien, Frankreich und Deutschland überrepräsentiert (42, 43).

2.8 ADAMTS13 Auto-Antikörper

Wie bereits angesprochen, liegt der erworbenen TTP die Bildung von Auto-Antikörpern zugrunde.

Man kann diese Antikörper in neutralisierende und nicht neutralisierende einteilen (44, 45). Diese Unterteilung orientiert sich daran, ob die Antikörper die proteolytische Aktivität von ADAMTS13 hemmen oder nicht. Es wird vermutet, dass die nicht neutralisierenden Antikörper durch ihre Bindung an ADAMTS13 dessen Clearance steigern und/oder die Bindung der Protease an der Endothel-Zelloberfläche, wo die Spaltung von UL-VWFM erfolgt, verhindern (46).

Interessant ist hier, dass nur die neutralisierenden Autoantikörper in Vitro mittels funktionellen Tests nachgewiesen werden können. Der Nachweis von nicht neutralisierenden AK erfolgt mittels „Enzyme-linked immunosorbent assays“ (ELISA) (47).

In drei unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass nahezu 100% der iTTP-Patienten Antikörper gegen ein Epitop der Spacer-Domäne der ADAMTS13 haben (48-50). Die Antikörper gegen ADAMTS13, ob neutralisierend oder nicht, gehören zum Großteil zum Isotyp IgG, gefolgt von Isotyp IgM und IgA. Es konnten

zwar IgA Anti-ADAMTS13-Antikörper nachgewiesen werden, die klinische Bedeutung ist jedoch ungewiss (45).

Die folgenden Angaben, insbesondere die Prozentangaben, basieren auf der Arbeit von Ferrari et al. (45). Es gibt dabei vier Subtypen der IgG-Anti-ADAMTS13-Auto-Antikörper, IgG1,2,3 und 4. Eine wichtige Bedeutung nehmen hier IgG1 und IgG4 ein. IgG4 konnte in 90% des Patienten-Kollektivs gefunden werden und ist somit der am meisten verbreitete Subtyp. Danach folgen IgG1 (52%), IgG2 (50%) und IgG3 (33%). IgG4 ist zudem in 80 % der Fälle mit anderen Subtypen vorhanden und es besteht eine negative Korrelation ($r^2 = -0,927$, $P < 0,01$) mit dem Subtyp IgG1.

Klinische Bedeutung der IgG Subtypen:

Bei 86% der Patienten konnten bei deren erstem TTP-Schub IgG4 nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem Rezidiv konnte IgG4 sogar in 100% der Patienten nachgewiesen werden. Aus dieser Arbeit geht hervor, dass Patienten mit hohen IgG4 und niedrigen IgG1 Spiegel anfälliger für Rezidive sind als Patienten mit hohen IgG1 und niedrigen IgG4.

Bei 97% der Patienten mit einer ADAMTS13-Aktivität von <10 % konnten IgG, hingegen nur bei 11 % IgM nachgewiesen werden. Zudem gab es keine Korrelation zwischen IgM-Titern und ADAMTS13-Aktivität im Plasma (47).

Es gibt derzeit keine bekannten Subtypen von Anti-ADAMTS13-IgM-Antikörpern, diese können jedoch auch in neutralisierende und nicht neutralisierende eingestuft werden (46).

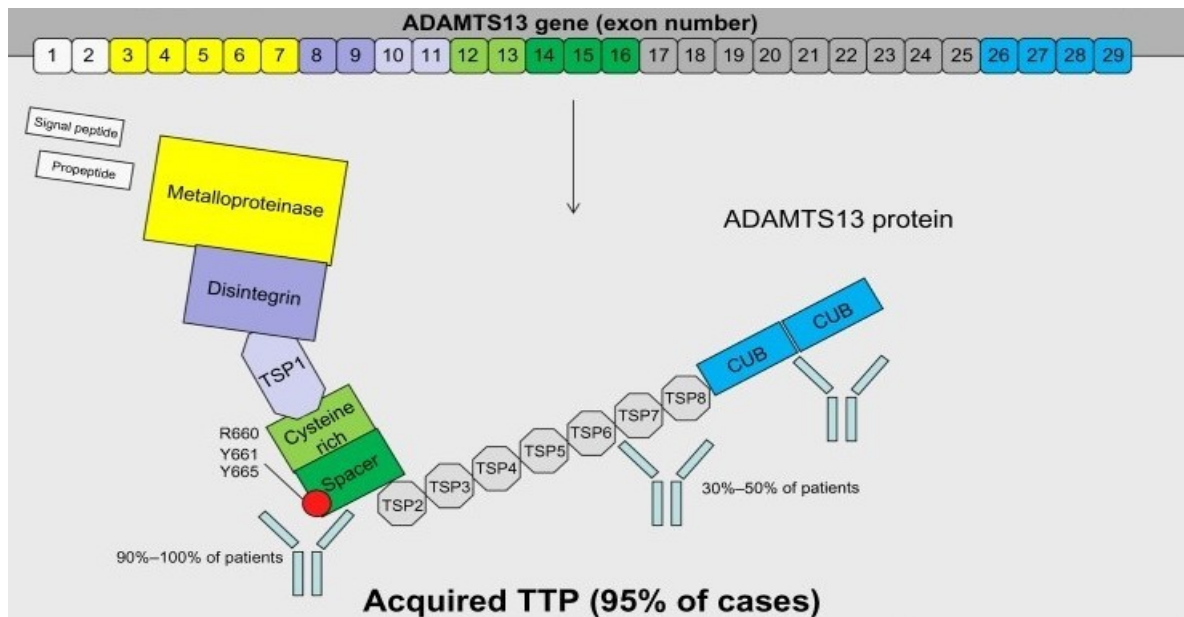


Abb. 5: Im Bild wird oben das ADAMTS13-Gen dargestellt. Mittig auf dem Bild wird hier das ADAMTS13-Protein mit den häufigen Epitopen für Auto-Antikörper gegen ADAMTS13 dargestellt. Nahezu 100% der Patienten haben Auto-Antikörper gegen die Spacer-Domäne, 30 bis 50 % der Patienten haben Auto-Antikörper gegen die TSP-Repeat- oder CUB-Domäne (51).

2.9 Epidemiologie der erworbenen TTP

Schon 1936 stach hervor, dass Frauen öfter als Männer an TTP erkranken (1, 52). Nach acht Frauen wurde erst 1946 der erste männliche Patient beschrieben (53). Je nach Literatur liegt der Frauenanteil zwischen 60% und 80%. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem Frauen in der vierten Lebensdekade betroffen sind. Die geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr liegt bei circa zwei Fällen pro einer Million Einwohner (48, 54, 55).

Die ethnische Herkunft scheint für die TTP eine besondere Rolle zu spielen: im United-Kingdom TTP-Register waren die afro-karibischen Patienten mit 27% in einer kaukasisch dominierten Bevölkerung (90%) überrepräsentiert (15). Eine ähnliche Beobachtung lieferte die Arbeit von Coppo et al. im Jahre 2004: 48% der Patienten mit einer ADAMTS13-Aktivität unterhalb der Nachweisgrenze waren afro-karibischer Abstammung (56).

Die iTTP geht mit einer Reihe an Begleiterkrankungen einher: 8% bis 28% haben eine Adipositas permagna (also mit einem Body-Mass-Index über 40 kg/m²),

dementsprechend haben die Patienten eine 24 % erhöhte Lebenszeitprävalenz, an Diabetes Mellitus Typ2 zu erkranken (57). Das Risiko, einen Bluthochdruck und/oder eine Depression zu entwickeln, ist gegenüber der Normalbevölkerung auch erhöht: 40% vs. 23% und 19% vs. 6% (58). Eine besondere Gruppe von Begleiterkrankungen bilden die Autoimmunerkrankungen. Vor allem der systemische Lupus erythematoses konnte schon früh (1952) mit der iTTP in Zusammenhang gebracht werden. Neuere Arbeiten haben zusätzlich zum SLE noch folgende autoimmun-Koinzidenzen feststellen können: Sjögren Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis, „mixed connective tissue disease“, Dermatomyositis, systemische Sklerodermie, Morbus Still, chronische inflammatorische Darmerkrankungen, Myasthenia Gravis, Morbus Behçet, Autoimmunzytopenien (autoimmune hämolytische Anämie, Immun-Thrombozytopenie) und das Antiphospholipid-Syndrom (56).

HIV-positive Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko, TMA zu entwickeln, wobei die Inzidenz seit Einführung der Antiretroviralen Therapie deutlich gesunken ist (59, 60). Zudem konnte gezeigt werden, dass die HIV-Prävalenz innerhalb des TTP-Registers nicht von der Prävalenz innerhalb der Gesamtbevölkerung abweicht (61). Dies wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie in Frankreich durchgeführt, bei der die ADAMTS13-Aktivität von HIV-positiven Patienten mit TMA untersucht wurde. Es konnten zwei Varianten definiert werden: Die erste Variante zeigte Patienten mit einer echten iTTP, also einer autoimmunen Komplikation bei HIV. Diese Patienten haben eine niedrige ADAMTS13-Aktivität, sprechen aber gut auf PEX und Kortikosteroide an. Dementsprechend ergibt sich eine bessere Prognose als der ADAMTS13-Aktivitätswert zunächst vermuten lässt. Hierbei handelt es sich oft um Patienten mit einer geringen HIV-Ausprägung.

Die zweite Variante sind Patienten mit einer fortgeschrittenen Immundefizienz, welche eine ADAMTS13-Aktivität >10% haben. Allerdings sprechen diese Patienten nicht gut auf PEX und Kortikosteroide an und haben dadurch eine schlechtere Prognose. Laut heutiger Diktion haben Patienten dieser Gruppe keine iTTP, sondern eine TMA (59).

2.10 Rückfallrate

Aufgrund der hohen Letalitätsrate bis zum standardmäßigen Einsatz der Plasmapherese im Jahr 1991 war der schubförmige Charakter der TTP nicht offensichtlich (62, 63). Die Einführung der Plasmapherese konnte die Mortalität von 90% (zwischen 1980 und 1984) auf 18% (zwischen 1990 und 1994) senken. Erst durch die höhere Überlebensrate wurde es möglich, mehrere Schübe bei Patienten zu beobachten. Infolgedessen stieg die Anzahl an Rückfällen im gleichen Intervall von 23% auf 46% an. Somit etablierte sich der schubförmige Charakter der Erkrankung als fester Bestandteil der TTP (64).

Die Rückfallrate ist direkt mit der ADAMTS13-Aktivität assoziiert. Für Patienten mit einer Aktivität <10 % liegt diese bei 41% innerhalb von 7,5 Jahren gegen 20% bei Patienten mit einer Aktivität >10% im gleichen Zeitintervall (48). Die meisten Rückfälle geschehen innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre (34), können aber auch noch nach 10 oder 20 Jahren auftreten (65).

Im Zeitraum von 2005 bis 2014 lag die Rückfallrate bei 18% (34). Dieser Rückgang im Vergleich zur vorherigen Dekade (52% zwischen 1995 und 2004) kann auf den gesteigerten Einsatz von Rituximab zurückgeführt werden (66).

Eine geschlechtsbedingte Beeinflussung der Rückfallrate konnte nicht festgestellt werden (67).

2.11 Auslöser eines akuten TTP-Schubs

Die möglichen Auslöser eines akuten TTP-Schubes sind noch nicht hinreichend erforscht (14).

Eine iTTP kann isoliert oder im Rahmen von sog. Prädispositionsfaktoren auftreten. Je nach Literatur liegt der Anteil an vorhandenen Prädispositionsfaktoren bei einer iTTP zwischen 27% bis 69% der Fälle (68, 69).

Diese Faktoren können Autoimmunerkrankungen, Infektionen und HIV, maligne Erkrankungen, Schwangerschaft, Medikamentöse oder selten Transplantations-assoziiert sein (70). Ein gemeinsamer Nenner dieser Faktoren ist die Tatsache, dass diese zur Bildung von Anti-ADAMTS13-AK führen können.

2.12 Therapie des akuten TTP-Schubes

2.12.1 Steroide

Der erste Meilenstein in der Behandlung der TTP war und bleibt der Einsatz von Glukokortikoiden. Die Erkenntnis, dass die TTP auf eine autoimmune Erkrankung zurückgeführt werden kann, begründete schon früh deren Einsatz (12). In der Kohorte von Bell et al im Jahr 1991 konnten sogar 28% der Patienten durch alleinige Glukokortikoidgaben eine Remission erreichen. Der Wirkmechanismus der Steroide in der iTTP beruht auf einer Immunsuppression mit Reduktion der Autoantikörper-Produktion durch B-Lymphozyten.

Eine ideale Dosis oder Verabreichungsform wurde noch nicht identifiziert. In der Praxis hat sich eine orale Gabe von 1mg/kgKg/Tag Prednison, die stufenweise über drei bis vier Wochen nach klinischem Ansprechen ausgeschlichen wird etabliert (71, 72). Eine Kortison-Stoßtherapie mit 10mg/kgKg/Tag für drei Tage gefolgt von 2,5mg/kgKg/Tag könnte wohl effizienter sein (72).

Bei Patienten mit schweren neurologischen Symptomen kann auch eine intravenöse Gabe von 1g/Tag Methylprednisolon in Erwägung gezogen werden (73).

Steroide als Monotherapeutikum wurden durch das Einführen der Plasmapherese aufgegeben. Dennoch haben sie einen Platz als ergänzende/supportive Maßnahme zur PEX im Behandlungsschema der TTP. Zusätzlich zur Reduktion von B-Lymphozyten werden auch durch andere Therapeutika ausgelöste Überempfindlichkeitsreaktionen aufgefangen.

2.12.2 Plasmapherese

Die Einführung der Plasmapherese, häufig auch TPE (im Englischen) genannt, in der Standardtherapie war der erste große Durchbruch in der Therapie der iTTP. Vor der schrittweisen Einführung in den 70er Jahren lag die Letalität bei 90%, 8 Jahre nach routinemäßigem Einsatz der PEX 1991 lag sie nur noch bei 20% (3, 12, 63).

Es gibt zwei Wirkmechanismen der Plasmapherese. Einerseits werden die Autoantikörper und VWF-UL-Multimere entfernt, andererseits wird ADAMTS-13 durch Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) zugeführt.

Ein TTP-Patient bekommt im Schnitt zwischen 40 l und 46 l Plasma pro Schub, damit ist die TTP eine der Krankheiten mit dem höchsten Plasmakonsum (74, 75).

Die Plasmapherese hat seit ihrer Einführung eine zentrale Rolle in der Therapie der iTTP eingenommen. Dieses Therapieverfahren ist mit gewissen Risiken verbunden (74). Am häufigsten treten allergische Reaktionen auf. Die Schwere der ausgelösten allergischen Reaktionen reichen von leichtem Jucken bis hin zum anaphylaktischen Schock. Selten kann es zur transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz oder dank des Transfusionsgesetzes noch seltener zu ungewollten Infektionen mit Viren oder Prionen führen. Inhärent zu den PEX-assoziierte Risiken sind die Folgen der Legung eines zentralen Venenkatheters, insbesondere die Thromboembolie und die Infektionsgefahr. Leider erzielte der Einsatz von Plasmapherese nicht bei jedem Patienten den gewünschten Effekt, so wurde bei manchen Patienten an der Richtigkeit der Diagnose gezweifelt und man stellte sich die Frage, ob es sich bei diesem Patienten vielleicht doch um HUS oder eine andere Entität handelte. Wenn die Diagnose jedoch richtig ist und der Patient nicht auf PEX anspricht, wird die TTP als refraktär bezeichnet. Wenn ein Patient später als 30 Tagen nach einem ausgeheilten Erstschub einen neuen erleidet, wird dieser als Rezidiv bezeichnet, diese geschehen je nach Autor in 20 bis 50% der Fälle (76, 77).

2.12.3 Rituximab

Rituximab (MabThera®; Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) ist ein im Jahr 1992 entwickelter Anti-CD20 monoklonaler chimärer Antikörper (78). Dieses Arzneimittel wurde ursprünglich in der Lymphom-Behandlung eingesetzt und richtet sich gezielt gegen das auf B-Lymphozyten lokalisierte CD20-Antigen (79). Der Einsatz in der TTP basiert auf dem Wirkmechanismus von Rituximab: der monoklonale Antikörper bindet an das CD20-Antigen der Lymphozyten und bewirkt damit eine Komplement-induzierte Zellzerstörung. Dadurch werden die Auto-Antikörper produzierenden B-Lymphozyten eliminiert.

Die ersten beschriebenen Anwendungen im Falle der TTP datieren aus 2002 mit den Arbeiten von Gutterman et al. und Chemnitz et al., bei denen bei fünf schweren/refraktären Krankheitsverläufen Rituximab additiv zur bestehenden Therapie hinzugefügt wurde (80, 81). Von den fünf Patienten erfuhr alle eine klinische Verbesserung, vier erreichten die Remission, der fünfte Patient starb aus anderen Gründen (80). Ab 2002 wurden immer mehr Patienten mit Rituximab behandelt und die Effekte von Rituximab auf die TTP-Erkrankung immer häufiger untersucht - es konnten immer mehr zusätzliche positive Effekte auf den Krankheitsverlauf entdeckt werden. Durch dessen Einsatz wird die Zeit bis zum Erreichen der Remission verkürzt, folglich senkt es die Gesamtmenge an Plasmapheresen während eines Schubes, was wiederum die Zahl von PEX-assoziierten Nebenwirkungen senkt (82, 83). Ein anderer Vorteil ist die Verlängerung von schubfreien Intervallen, also dem Zeitintervall bis zum nächsten Rezidiv, was wiederum die Gesamtprognose deutlich verbessert (66). Seit 2009 wurde das Konzept der präemptiven/prophylaktischen Rituximab-Gabe erforscht, aufgrund bahnbrechender Ergebnisse hat sich dieses Verfahren in den meisten Zentren etabliert (77, 84, 85).

Der Einsatz von Rituximab in der iTTP-Behandlung wird als „off-label“ bezeichnet, da die Firma Roche die Zulassung nur für folgenden Erkrankungen beantragt hat: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopischer Polyangiitis und Pemphigus vulgaris. Aufgrund der klinischen Erfahrungen und zahlreicher Studien hat sich der Einsatz von Rituximab jedoch in den Leitlinien wie z.B. in Japan, Europa und den USA etabliert (86, 87).

Es gibt zwei gängige Indikationen für den „off-label“ Einsatz von Rituximab in der iTTP Behandlung: im akuten Schub und präemptiv, wenn während einer Remission die ADAMTS13-Aktivität stark abfällt (85).

Beim klassischen Schema wird Rituximab mit vier Dosen von je 375 mg/m² über vier Wochen verteilt. Der optimale Zeitpunkt für die Gabe ist unmittelbar nach der Durchführung der Plasmapherese, da Rituximab aus dem Plasma entfernt wird. Die Anzahl und Intervalle der Verabreichungen von Rituximab werden sehr individuell gestaltet. Bei Patienten, die langsam auf diese Therapie ansprechen, also bei persistierender niedriger ADAMTS13-Aktivität, kann die Rituximab Gabe z.B. auf 8 Einzelgaben gesteigert werden (76). In Frankreich gibt es sogar eine initiale

intensivierte Rituximab-Gabe an den Tagen 1, 3, 7 und 14. Alle Therapieschemata haben eine Gemeinsamkeit: die Gabe von Rituximab muss so früh wie möglich erfolgen, da es eine Latenzzeit von mehreren Stunden zwischen Gabe und maximalen Effekt aufweist (88). Zudem konnte auch gezeigt werden, dass eine frühe Gabe den Outcome verbessern kann (83).

Es ist zu beachten, dass Rituximab im Rahmen der nötigen Plasmapheresen aus dem zirkulierenden Plasma entfernt wird. Somit sollte, insbesondere bei (2x) täglichen Plasmapheresen, die Rituximab Gabe unmittelbar nach einer Plasmapherese erfolgen. Es wird empfohlen, bei stabilen Patienten ein Zeitintervall bis zur nächsten PEX von mindestens 12 Stunden einzuhalten (51).

Der Einsatz von Rituximab kann auch als Rezidivprophylaxe zwischen zwei Schüben erfolgen (84). Dies setzt ein regelmäßiges Monitoring der Patienten voraus, um die persistierende Senkung oder einen Abfall der ADAMTS13-Aktivität zu erfassen.

2.12.4 Andere Therapieoptionen

Vincristin

Vincristin ist ein Chemotherapeutikum, das zu den Vincaalkaloiden gehört und hauptsächlich in der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt wird. Vincristin wurde wie auch Cyclophosphamid bei Patienten mit refraktärer TTP getestet (89). Jedoch ist die Erfahrung aufgrund der drohenden Nebenwirkungen begrenzt (90). Seit dem zunehmenden Einsatz von Rituximab kennt dieses Arzneimittel nur noch einen begrenzten Einsatz in der Therapie der TTP.

Splenektomie

Bei Patienten mit rezidivierender iTTP kommt eine Splenektomie in Frage. Die Rückfallrate konnte im Median von 0,74/Jahr auf 0,09/Jahr bei 24 Patienten gesenkt werden (91). Hintergrund ist, dass mit Entfernung der Milz die ADAMTS13-AK bildenden B-Gedächtniszellen eliminiert beziehungsweise reduziert werden. Der Stellenwert der Splenektomie hat seit dem Einführen des Rituximabs stark abgenommen, behält jedoch bei refraktären Patienten einen therapeutischen Wert (92). Eine Splenektomie bringt zusätzlich zu einem erhöhten Risiko für Infektionen mit gekapselten Erregern noch alle operativ bedingten Risiken und damit

verbundenen Komplikationen mit sich: intraoperative Blutungen, Infektionen und Thrombosen.

Caplacizumab

Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der an die A1-Domäne des VWF bindet und somit die Interaktion zwischen den VWF und Thrombozyten hemmt. Die Grundlagen für dieses 2019 in Deutschland zugelassene Medikament beruhen auf der TITAN und der Hercules Studie (93, 94). Diese Placebo-kontrollierten Studien zeigten eine Reduktion der thrombozytopenischen Zeit: 2,69 vs. 2,88 Tage, eine Reduktion von großen thromboembolischen Ereignissen (12% vs. 49%), sowie eine Reduktion von TTP-bedingten Todesfällen (0 % vs. 4 %) und TTP-Rezidiven (4 vs. 38) (93).

Zu vermerken ist, dass die Patientengruppe mit Caplacizumab ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber der Kontrollgruppe aufwies (65 % vs. 35 %). Zwar hatten viele der Patienten, die Caplacizumab erhielten, nur leichte bis mittelschwere Blutungen, 11 % litten jedoch an schweren Blutungen gegenüber 1 % in der Kontrollgruppe.

Die Gabe von Caplacizumab laut Fachinformation ist wie folgt: 10 mg loading Dose i.V. vor der ersten Plasmapherese, danach 10 mg oral täglich für bis zu 30 Tage nach der letzten Plasmapherese (93). Caplacizumab findet derzeit in vielen Ländern eine breite Anwendung in der Therapie der iTTP, zum Zeitpunkt der Datenerhebung jedoch war das Medikament noch nicht verfügbar und wird deswegen in dieser Arbeit nicht weiter diskutiert.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Grundlegendes Einschlusskriterien für die Studie war die klinische Diagnose einer iTTP, definiert als Thrombozytopenie ($<150.000/\mu\text{l}$), mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH $>1,5x$ obere Grenze der Normalwerte) mit oder ohne ischämischen Organschaden.

Seit 2003 ist ein schwerer ADAMTS13-Mangel (<10 %), verursacht durch einen ADAMTS13-Autoantikörper (Hemmkörper) während eines akuten Schubs, eine zusätzliche diagnostische Voraussetzung für iTTP.

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die nach deutschem Recht (Landeskrankenhausgesetz §36 und §37) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt worden ist.

Die Patienten haben im Rahmen des TTP-Registers der Universität Mainz für eine derartige Datenauswertung eingewilligt, Ethikantragsnummer: 837.506.15.

Das TTP-Register wurde zur Erforschung, Diagnostik, Versorgung und Prävention dieser seltenen Erkrankung etabliert. Mit Hilfe des Registers sollen ausreichend Daten für statistische Auswertungen gesammelt werden. Das prospektive TTP-Register für Patientinnen und Patienten mit TTP wurde 2016 durch ein BMBF-Forschungsprojekt des Centrums für Thrombose und Hämostase (CTH) der Universitätsmedizin Mainz etabliert.

3.1.1 Erhebung des Kollektivs

In dieser systematischen retrospektiven Kohortenstudie wurden alle Patienten mit bestätigter iTTP analysiert, die von 2005 bis 2016 in der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz aufgrund eines akuten iTTP-Schubes (Erstdiagnosen und Rezidiven) in Behandlung gewesen waren. In diesem Zeitraum waren es 82 Patienten. Für die Endgültige Auswertung wurden jedoch nur die Rezidive festgehalten (32 Patienten).

Nachdem sich die vorliegende Arbeit mit dem Vergleich von Rituximab und Kortikosteroiden gegenüber der Standard-Therapie mit Plasmapherese und Kortikosteroiden beschäftigt, wurden die Krankenakten der 82 bekannten iTTP-Patienten zuerst hinsichtlich ihrer Therapie gesichtet. Der erste Behandlungsversuch mit Rituximab und Kortikosteroiden fand im Jahre 2006 und der letzte in diesem Patientenkollektiv im Erhebungszeitraum dokumentierte im Jahre 2012 statt.

Somit ergibt sich ein Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2012. Die Kontrollgruppe wurde dementsprechend aus iTTP-Patienten erstellt, die im gleichen Beobachtungszeitraum ein iTTP-Rezidiv entwickelten, allerdings die Standardtherapie mit Plasmapherese und Kortikosteroiden erhielten.

Bei der Behandlung mit Rituximab und Kortikosteroiden ist vor allem entscheidend, dass die Therapie frühzeitig, am besten vor den ersten klinischen Symptomen, vorgenommen wird. Daher sind sowohl in der Interventions- wie in der Vergleichsgruppe ausschließlich Patienten mit iTTP-Rezidiven eingeschlossen worden.

Im Beobachtungszeitraum zwischen 2006 und 2012 entwickelten 32 Patienten ein iTTP-Rezidiv, davon erhielten zehn Patienten Rituximab als Monotherapie und 22 Patienten eine Plasmapherese (Abb. 6). Von den 22 Patienten, die eine Plasmapherese-Therapie bekamen, erhielten sechs Patienten zusätzlich direkt zu Schubbeginn Rituximab und bei vier Patienten wurde die Behandlung mit Rituximab im Verlauf des Schubes ergänzt (Abb. 6).

Von den zehn Patienten, die eingangs mit Rituximab als Monotherapie behandelt wurden, haben die behandelnden Ärzte bei zwei Patienten die Therapie mit Plasmapheresen ergänzen müssen.

Somit verbleiben im genannten Beobachtungszeitraum acht Patienten in der Interventionsgruppe und 12 Patienten in der Kontrollgruppe.

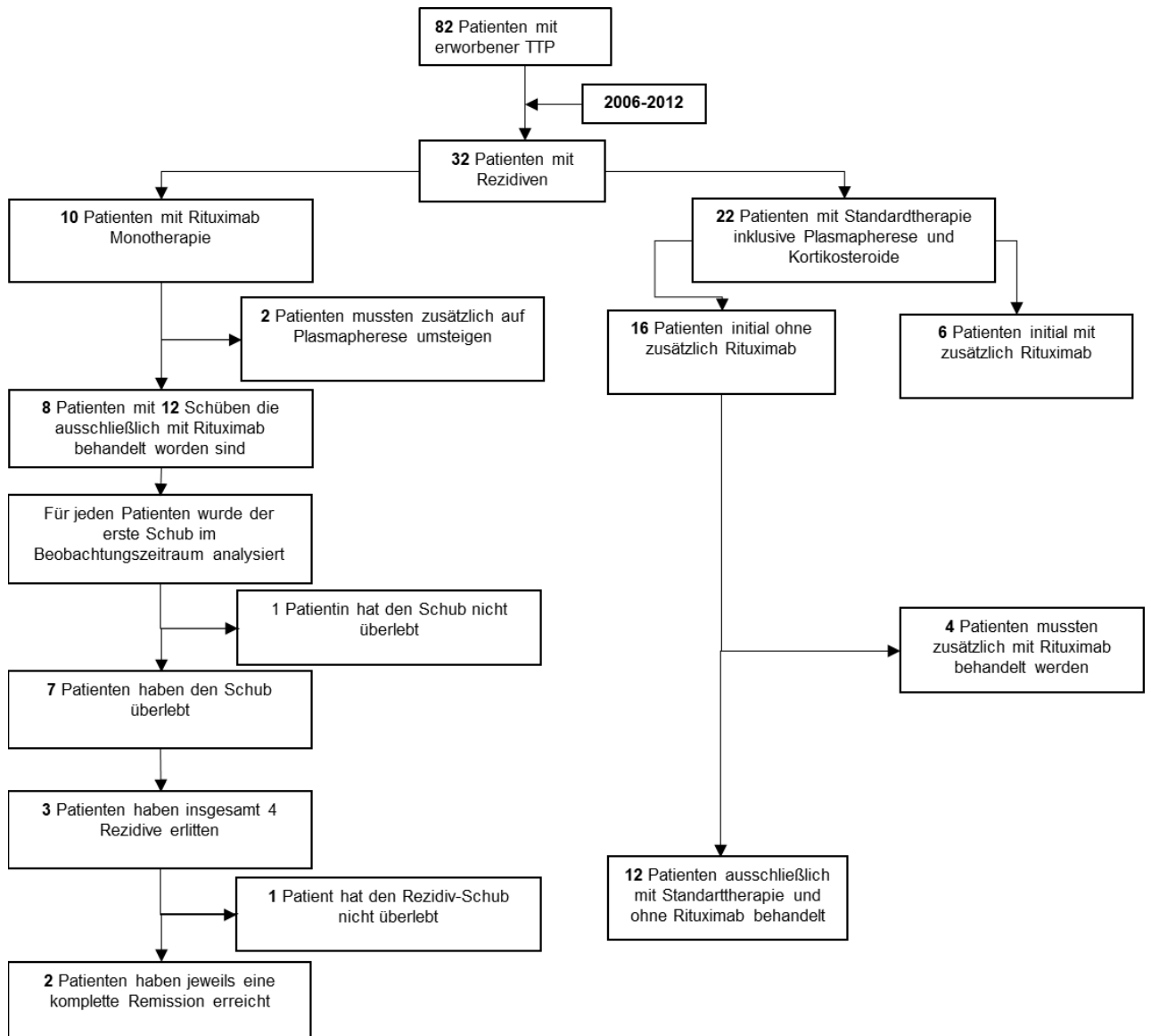


Abb. 6: Flowchartdiagramm: Patientenrekrutierung und Aufteilung in zwei Kohorten.

Aus statistischen Gründen, um nämlich unabhängige Beobachtungen zu erhalten, wurde nur das erste Rezidiv pro Patient im Beobachtungszeitraum ausgewertet. Aufgrund der niedrigen Fallzahl bei einer Inzidenz von zwei Fällen pro Million Einwohner pro Jahr und strengen Einschlusskriterien konnten beide Gruppen nicht nach Alter und Geschlecht in Übereinstimmung gebracht werden (95). Allerdings wurde, bezogen auf die initiale Therapie, die doppelte Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe gegenüber der Interventionsgruppe erreicht.

3.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Interventions- und Kontrollgruppen

Einschlusskriterien der Interventionsgruppe:

iTTP-Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein iTTP-Rezidiv erlitten und an der Universitätsmedizin Mainz mit Rituximab und Kortikosteroiden behandelt worden sind.

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe:

iTTP-Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein iTTP-Rezidiv erlitten und an der Universitätsmedizin Mainz mit Plasmapherese und Kortikosteroiden behandelt worden sind.

Ausschlusskriterien der Interventionsgruppe:

Schübe von Patienten, welche zusätzlich mittels Plasmapherese und Rituximab behandelt worden sind.

Patienten, deren Schübe in anderen Kliniken behandelt wurden, mussten trotz ausschließlichem Einsatz von Rituximab wegen mangelhafter Informationslage und nicht vergleichbaren Testverfahren ausgeschlossen werden.

Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe:

Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen Schub hatten, welcher nicht ausschließlich mittels Plasmapherese und Kortikosteroiden, sondern im Verlauf auch mit Rituximab behandelt wurden.

3.1.3 Sammlung der Daten

Die Daten wurden aus den jeweiligen Patientenakten erhoben. Dabei wurden Arztbriefe, schriftliche Notizen und Laborbefunde genutzt. Um die Laborwerte zu überprüfen und gegebenenfalls zu vervollständigen, wurden diese mit der Swiss-Lab-Datenbank der Universitätsmedizin Mainz abgeglichen.

Die Datenerhebung erfolgte erst mittels Excel und wurde anschließend mit SPSS23 ausgewertet.

Die Graphiken für die einzelnen Patienten-Fallbeschreibungen erfolgten mittels PowerPoint.

Es wurde das Rezidiv freie Intervall mittels SPSS ausgerechnet und mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

In dieser Arbeit geht es um einen direkten Vergleich zwischen Rituximab und PEX als Monotherapie. Deswegen wurden die Labordaten an drei bestimmten Zeitpunkten festgehalten: zu Beginn der Therapie, am Ende der Therapie und 30 Tage nach Ende der Therapie.

3.2 Definitionen

Die benutzten Definitionen und die Terminologie in dieser Dissertation basieren auf der Arbeit „Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies“ (18).

In den ursprünglichen Definitionen wurden die Plasmapherese und die Kortikosteroide als Therapieoption angeführt und hier mit Rituximab ergänzt.

TTP-Schub: Eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit mittelschwerer bis schwerer Thrombozytopenie (MAHAT; Thrombozytenzahl < 100/nl), die sich durch folgende Laborparameter definieren lässt: Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase (LDH) und des Bilirubin-Spiegels um das 1,5-Fache des oberen Grenzwertes, einen Retikulozyten-Anteil von mindestens 4-5 %, eine Senkung des Haptoglobin-Spiegels unterhalb von 25mg/dl und eine Anämie (<12g/dl bei Frauen und <14g/dl bei Männern).

Die MAHAT geht meist mit Organfunktionsstörungen wie neurologischen Defiziten, kardialer Symptomatik, gastrointestinalen Beschwerden und/oder Nierenbeteiligung einher. Zu bemerken ist, dass das oligurische oder anurische Nierenversagen, welches eine renale Ersatztherapie notwendig macht, nicht typisch für die TTP ist (73, 96). Die Diagnose TTP wird letztendlich durch eine schwere Reduktion (<10 %) der ADAMTS13 Aktivität bestätigt (11, 31, 33).

Klinisches Ansprechen: ist definiert durch eine nach Absetzen der Plasmapherese/Rituximab-Therapie bestehenden Normalisierung der Thrombozyten

über 150/nl und ein Abfallen der LDH unter das 1,5-Fache des oberen Referenzwertes.

Klinische Remission: ist definiert als ein klinisches Ansprechen, welches 30 Tage nach Absetzen der Plasmapherese anhält.

Zusätzlich werden klinisches Ansprechen und Remission im Falle einer Organschädigung von der Stabilisation oder auch Verbesserung der Organfunktion abhängig gemacht.

Exacerbation: ist definiert als ein erneuter Abfall der Thrombozyten unter 100/nl in Verbindung mit einem Anstieg der LDH innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Plasmapherese, was zu einer Wiederaufnahme/Intensivierung der Therapie führt. Jede Exacerbation muss mit einer ADAMTS13-Aktivität <10 % assoziiert sein.

Rezidiv: ist definiert als ein Abfall der Thrombozytenzahl unter 100/nl, der nicht zwingend von klinischen Symptomen begleitet ist und mehr als 30 Tage nach Ende der letzten, während einer akuten Episode, durchgeführten Plasmapherese stattfindet.

Eine Reduktion der Thrombozytenzahl von >10 % innerhalb von 24h ist Anzeichen einer drohenden Exazerbation. Patienten mit einem solchen Abfall sollten streng überwacht werden.

Bei Exazerbationen bzw. Rezidiven kann die klinische Symptomatik abgeschwächt sein.

Eine ADAMTS13 Aktivität von unter 10 % während einer Exacerbation oder eines Rezidivs kann entweder ein *de novo* Ereignis nach zwischenzeitiger Normalisierung oder auch persistent sein.

Refraktäre TTP: ist definiert durch eine, trotz fünfmaliger Plasmapherese (unterstützt durch Kortikosteroide), persistierende Thrombozytopenie (<50/nl) sowie einen erhöhten LDH-Spiegel (>1,5-Fach oberhalb des oberen Referenzwertes). Dies kann zusätzlich als schwer bezeichnet werden, wenn die Thrombozytenzahl 30/nl nicht überschreitet. (97)

Beginn der Behandlung: ist definiert als der Zeitpunkt, wo die ersten therapeutischen Maßnahmen eingeleitet wurden.

Ende der Behandlung: ist definiert als der Zeitpunkt, wo die letzten therapeutischen Maßnahmen durchgeführt wurden.

30 Tage nach Ende der Behandlung: ist definiert als der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung 30 Tage nach Durchführung der letzten therapeutischen Maßnahmen. Dieser Zeitpunkt ist wichtig, um zu beurteilen, ob ein Patient in klinischer Remission ist oder nicht.

Schubdauer: wurde berechnet, indem man das Ende der Behandlung (= Datum der letzten Maßnahme: PEX oder Rituximab) vom Datum des Beginns der Behandlung subtrahierte (Datum der ersten Maßnahme: PEX oder Rituximab).

3.3 Erhobene Parameter

Die für diese Dissertation erhobenen Daten können in folgende Kategorien eingeteilt werden:

Allgemeine Patientendaten: Alter und Geschlecht

iTTP-Schub-spezifische Daten: Dauer des aktuellen Schubes, Verlauf des Schubes (Zeitraum bis zur Remission, Exazerbation, Rezidiv, Tod und Langzeitfolgen). Die Symptome wurden in 4 Kategorien unterteilt: Neurologische Symptome, intestinale Beschwerden, Blutungssymptome und sonstige Beschwerden.

Laborchemische Parameter: Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinin, Hämoglobin, Fragmentozyten, Thrombozytenzahl, ADAMTS13 Aktivität, ADAMTS13-Hemmkörper und VWF-Multimere.

Form der Behandlung: Rituximab, Plasmapheresen, Prednisolon (Anzahl und Dosis), Vincristin.

Die Beschwerden der Patienten wurden in den 4 Kategorien wie folgt eingeteilt:

Neurologische Symptome: Schwindel, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Dys- oder Parästhesien, motorische Ausfälle, epileptischer Anfall, Dysarthrie, Aphasie, Vigilanzminderung, Sehstörungen, Apraxie und Ataxie.

Intestinale Beschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Teerstuhl, abdominelle Schmerzen, Pankreatitis.

Blutungssymptome: Petechien, Hämatome, Hämatochezie.

Sonstige Beschwerden: Fieber, Dyspnoe, Herzinfarkt, Multiorganversagen.

Bei der Therapie wurde die Anzahl der durchgeführten Rituximab/PEX-Behandlungen festgehalten. Bei der Rituximab-Gabe wurde zusätzlich die Dosis registriert.

3.3.1 Bestimmungsmethoden

Alle Laboruntersuchungen wurden im akkreditierten (DIN-ISO 15.189) Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Messung der ADAMTS13 Aktivität erfolgte bis April 2010 mittels der „Residual Ristocetin cofactor-based“ Methode (98). Danach erfolgte in Mainz die Umstellung und Anpassung der ADAMTS13-Aktivitätsmessung auf den Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) mittels FRET-S-VWF73 Substrat modifiziert durch Kremer-Hovinga et al. (36, 99).

Die ADAMTS13-Aktivität wird bei beiden Methoden in Prozent, in Bezug auf die ADAMTS13-Aktivität des Normalplasmas, angegeben. Für die Ristocetin-Kofaktor-Methode wird ein Normalwert für die ADAMTS13-Aktivität von 52-134 % und für den Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer bei >50 % angesetzt. Die untere Nachweisgrenze für die ADAMTS13-Aktivität liegt bei der Ristocetin-Kofaktor-Methode bei 6,25 % und beim Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer-Test (FRET-S-VWF73 Substrat) bei 1 %.

Der ADAMTS13-Hemmkörper wird indirekt über die ADAMTS13-Aktivitätsmessung ermittelt. Dafür wird hitzeinaktiviertes Patientenplasma mit Normalplasma im Verhältnis 1:1 bei 37°C 30 Minuten inkubiert. Anschließend erfolgt die ADAMTS13-Aktivitätsmessung (99). Eine Inhibition der ADAMTS13-Aktivität des Normalplasmas von 50 % durch das Patientenplasma wurde als 1 Bethesda Einheit pro ml definiert. Bei Werten von 0,5 BE/ml und mehr ist ein Hemmkörper gegen ADAMTS13 gegeben. Der maximal messbare Wert liegt bei 2,50 BE/ml. Bei höheren Werten müssten höhere Verdünnungen des Patientenplasmas, gemischt mit Normalplasma, getestet werden. Dies wird routinemäßig nicht getestet. Werte > 2,5BE/ml wurden hier als 2,51BE/ml notiert.

Fragmentozyten werden im Blutaussstrich mikroskopiert, gezählt und in Promille angegeben. Werte über 5 ‰ gelten als pathologisch.

Hämostatische Parameter wurden mit einem ACL-Top-750-Gerinnungsanalysator (Instrumentation Laboratory/ Werfen Diagnostics), Vollblutbilder mit dem ADVIA® 2120i Hämatologie-System (Siemens) und andere klinisch-chemische Parameter mit einem Alinity (Abbott Diagnostics) gemessen.

3.4 Klinischer Ablauf

Die Patienten der Interventionsgruppe litten alle an iTTP und wurden engmaschig klinisch und laborchemisch untersucht. Dadurch konnte ein drohender akuter iTTP-Schub schon bei ersten meist laborchemischen Anzeichen (erniedrigte ADAMTS13-Aktivität, Anstieg der LDH über 1,5-Fach oberhalb des oberen Referenzwertes, Hämoglobin Abfall unterhalb des geschlechtsadaptierten unteren Grenzwertes und Thrombozytopenie <100/nl) erkannt und durch gewichtsadaptierte Rituximab-Gabe (375mg/m²) therapiert werden.

Alle Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten i.V. Rituximab und Glukokortikoide. Während des stationären Aufenthalts erfolgten tägliche klinische und laborchemische Kontrollen. Bei ausreichendem Ansprechen auf die Therapie (Normalisierung der Thrombozyten über 150/nl und ein Abfallen der LDH unter das 1,5-Fache des oberen Referenzwertes) konnten die Patienten ambulant weiter behandelt werden. Dies gestaltete sich zunächst in wöchentlichen, dann in monatlichen Abständen. Bei unzureichendem Therapieansprechen (fehlende klinische Verbesserung) oder gar Verschlechterung wurde auf die Plasmapherese umgestellt (mit Ausnahme einer Patientin, die aus religiösen Gründen eine Plasmapheresetherapie strikt verweigerte).

Besonderer Hinweis: Patienten aus der Interventionsgruppe wurden vor Beginn der Therapie ausgiebig über deren lebensgefährliche Situation aufgeklärt und haben sich willentlich für diese nicht leitliniengerechte Therapie entschieden. Die Gabe von Rituximab folgte keinem festen Schema und wurde immer individuell angepasst. In fünf Fällen wurden bei unzureichendem Ansprechen auf die Rituximab Therapie eine bzw. mehrere Plasmapheresen durchgeführt. Diese Fälle wurden aus der Interventionsgruppe ausgeschlossen. Zudem ist die Therapie mit Rituximab zwar nicht für die TTP zugelassen, wird dennoch in den Leitlinien empfohlen (100).

Bei Patienten aus der Kontrollgruppe erfolgte die stationäre Aufnahme nach Bestätigung der iTTP mittels einer ADAMTS13-Aktivität <10 %. Die Patienten wurden täglich mittels Plasmapherese behandelt, bis eine Thrombozytenzahl über 150/nl erreicht werden konnten. Parallel dazu erhielten die Patienten 1mg/kg KG Prednison oral pro Tag. Das Prednison konnte nach klinischem Ansprechen im Verlauf ausgeschlichen werden.

In den Fällen, bei denen ein klinisches Ansprechen nicht erreicht werden konnte, haben die Patienten additiv Rituximab (375mg/m²) erhalten.

3.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik erfolgte im Einklang mit den Regeln der Ethik Kommission, nach vorausgegangener Anonymisierung mittels SPSS-Version 23.0 (IBM GmbH, Ehningen, Germany).

Für die deskriptive Analyse wurden folgende Parameter bestimmt: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Interquartilbereiche. Die jeweiligen Vergleiche wurden mittels Box-Plot-Graphiken dargestellt. Vergleiche quantitativer Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen, der exakte p-Wert wurde jeweils angegeben.

Für den Vergleich der Rezidiv-freien Zeit zwischen beiden Gruppen (Rituximab vs. therapeutische Plasmapherese) wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, der Vergleich erfolgte mittels log-Rank-Test.

Da für diese Arbeit ausschließlich retrospektive Daten erhoben wurden, sind nicht alle Parameter vollständig. Dazu kommt eine hohe Varianz der Anzahl der durchgeführten respektive dokumentierten Maßnahmen aus den unterschiedlichsten Gründen, wie zum Beispiel Änderung von Behandlungsprotokollen, Umstellung auf elektronische Akten etc.

Es gehen daher für alle Merkmale nur die Patienten in die Analyse ein, für die die entsprechenden Merkmale vorlagen.

4 Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2012 wurden acht Patienten ausschließlich mittels Rituximab plus Kortikosteroiden und zwölf Patienten ausschließlich mit Plasmapherese plus Kortikosteroiden behandelt (siehe 3.1 Erhebung des Kollektivs, Abbildung 6). In der Interventionsgruppe haben die Patienten insgesamt zwölf Schübe erlitten. Nur ein Patient hat den ersten Schub nicht überlebt und drei Patienten haben ein Rezidiv erlitten, nur ein Patient hatte im Beobachtungszeitraum zwei Rezidive. Ein Patient hat das Rezidiv nicht überlebt. In der Kontrollgruppe haben drei von den zwölf Patienten ein Rezidiv erlitten, alle haben das Rezidiv überlebt, kein Patient aus der Kontrollgruppe hatte mehrere Rezidive.

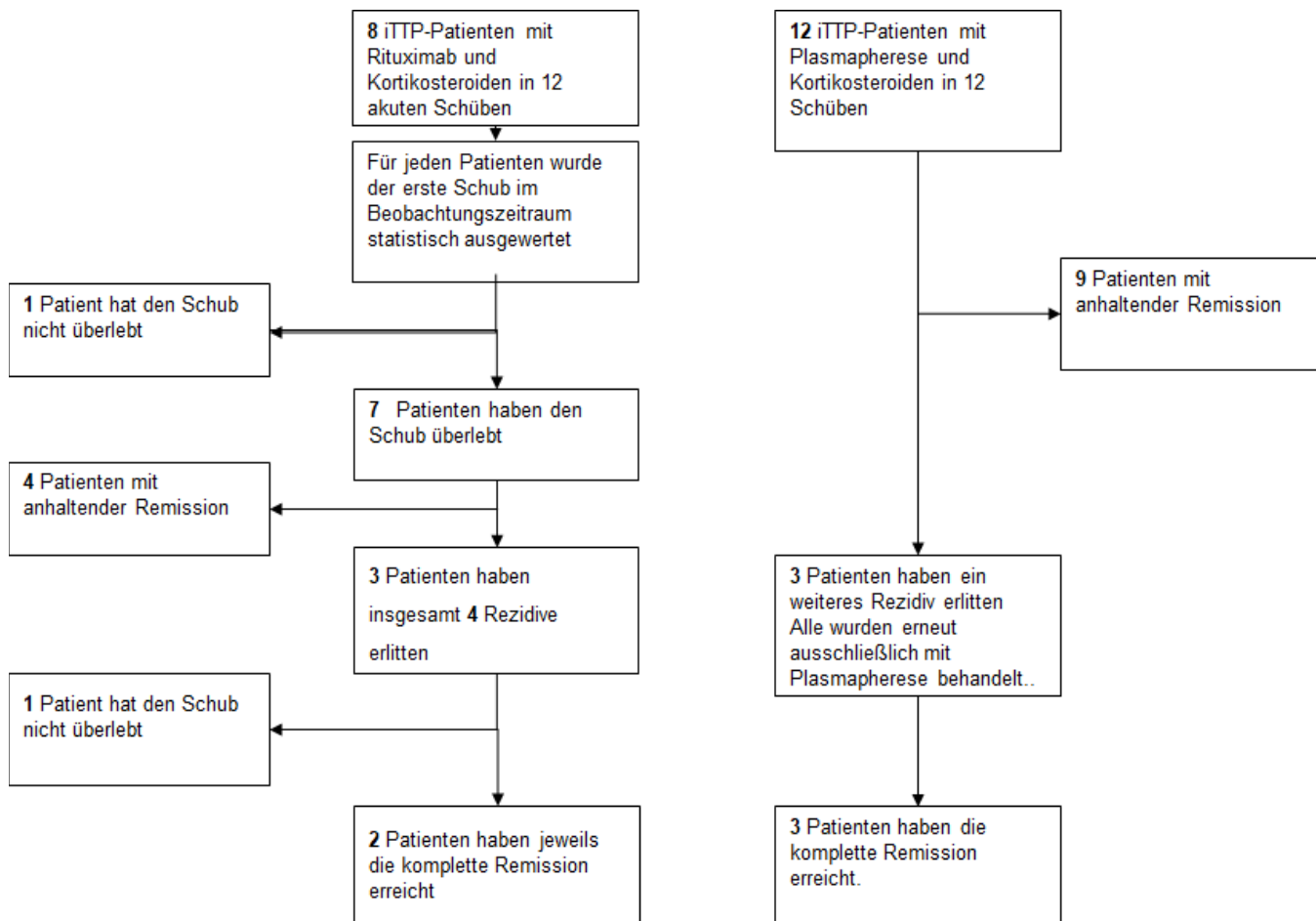


Abb. 7: weiterer Verlauf der zwei Kohorten.

4.1 Kerndaten des Kollektivs

Das Alter der iTTP-Patienten aus der Interventionsgruppe lag durchschnittlich zu Beginn des Schubes bei 37,6 Jahren und die Geschlechterverteilung war mit vier Männern und vier Frauen ausgeglichen. Die 8 Patienten hatten im Schnitt 3,5 Schübe vor dem Beobachtungszeitraum erlitten. Die häufigsten Symptome bei stationärer Aufnahme im akuten Schub während des Beobachtungszeitraums waren dabei neurologische Auffälligkeiten (bei 3/8 Patienten), gefolgt von hämatologischen Befunden (bei 2/8 Patienten), gastroenterologische Beschwerden und unspezifische Symptome (jeweils bei 1/8 Patienten).

Die ADAMTS13-Aktivität lag im Durchschnitt bei 7,6 %, und der ADAMTS13-Hemmkörper bei 1,7 BE. Die mittlere Thrombozytenzahl lag bei 47,8/nl, der LDH-Spiegel bei 507,6E/l, der Kreatinin Wert bei 1,1mg/dl und der Hämoglobinwert bei 12,3 g/dl.

Bei den iTTP-Patienten aus der Kontrollgruppe war das durchschnittliche Alter zu Beginn des Schubes bei 42,6 Jahren und die Geschlechterverteilung war mit zehn Frauen und zwei Männern deutlich weiblich dominiert. Die Patienten hatten im Schnitt 2,9 akute Schübe vor dem Beobachtungszeitraum. Neurologische Symptome waren bei Aufnahme im Krankenhaus am häufigsten (bei 6/12 Patienten), gefolgt von hämatologischen (4/12 Patienten), gastroenterologischen (3/12 Patienten) und unspezifischen Symptomen (1/12 Patienten).

In der Kohorte mit Rituximab und Kortikosteroiden konnten 7/8 Patienten bei ihrem ersten Schub im Beobachtungszeitraum die Remission erreichen. Eine Patientin ist gestorben.

Im weiteren Verlauf haben drei männliche Patienten ein Rezidiv erlitten. Zwei konnten die komplette Remission erreichen, einer ist verstorben. Ein einziger Patient hat im Beobachtungszeitraum drei Schübe erlitten.

In der Kohorte mit Plasmapherese und Kortikosteroiden haben im Beobachtungszeitraum zwölf von zwölf iTTP-Patienten/Patientinnen die komplette Remission erreicht. Drei Patientinnen haben im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten, wobei alle im Beobachtungszeitraum die Remission erreicht haben. Ein Überblick über die Kerndaten verschafft Tabelle 1.

Parameter	Kontrollgruppe (Plasmapherese plus Kortikosteroide)	Interventionsgruppe (Rituximab plus Kortikosteroide)
Anzahl der iTTP-Patienten (n)	12	8
Anzahl der Schübe (n)	12	12
Alter beim ersten Schub Median (IQR) in Jahren	45,5 (18)	36,5 (15)
Geschlecht Frauen und Männer	10 Frauen 2 Männer	4 Frauen 4 Männer
Mittelwert der Anzahl an vorausgegangenen Schüben	2,9	3,5
Symptome zu Schubbeginn		
Neurologisch	6/12	3/8
Gastroenterologisch	3/12	1/8
Petechien/Hämatologisch	4/12	2/8
andere	1/12	1/8
Laborwerte zu Schubbeginn		
Mittelwert (SA)		
-ADAMTS13-Aktivität (%)	4,7 (3,4)	9 (5,1)
-ADAMTS13-Hemmkörper (BE)	1,1 (0,9)	1,5 (0,8)
- Thrombozytenzahl (/nl)	28 (18)	52 (24)
- LDH (E/l)	906 (656)	508 (225)
- Kreatinin (mg/dl)	1 (0,4)	1,2 (0,4)
- Hämoglobin (g/dl)	9,5 (1,9)	12,1 (1,1)

Tabelle 1: Charakteristika der iTTP-Patienten aus beiden Behandlungsgruppen. Laborwerte und Symptome wurden zum Beginn des Schubes erhoben. Interquartilsabstand: „IQR“
Standardabweichung: „SA“

4.2 Einzel-Darstellung des Patientenkollektivs

Um die Pseudonymisierung einzuhalten wurden die Patienten/Patientinnen nummeriert.

4.2.1 Nr. 1

Bei Patient Nummer eins handelte es sich um einen 60-jährigen Mann, der im November 2006 seinen fünften Schub entwickelte. Er war der erste Patient, der an der Universitätsmedizin Mainz nur mit Rituximab und Kortikosteroiden behandelt worden ist. Bei den regelmäßigen laborchemischen Kontroll-Untersuchungen fielen Thrombozyten von 88/nl auf und es wurde die stationäre Aufnahme sowie eine Plasmapherese empfohlen (Abb. 8). Aufgrund des durch die Plasmapherese ausgeübten hohen Leidensdruckes entschied sich der Patient gegen diese Behandlung, auch mit dem Risiko zu versterben. Es erfolgte daraufhin die stationäre Aufnahme ohne Plasmapherese-Therapie, allerdings mit Rituximab-Gaben ($375\text{mg}/\text{m}^2$). Er entwickelte im Verlauf leichte Erkältungszeichen wie Schnupfen und Gliederschmerzen, jedoch keine neurologischen Ausfälle. Über einen Zeitraum von zwei Monaten erfolgten insgesamt acht Rituximab-Gaben mit der Standarddosierung von $375\text{mg}/\text{m}^2$. Diese Häufigkeit lässt sich durch mehrere Faktoren erklären: zuerst besserten sich die laborchemischen Parameter nur zögerlich (konstanter Anstieg der Thrombozytenzahlen über 100/nl erst nach über eineinhalb Monaten bei persistierend niedriger ADAMTS13-Aktivität $<6\%$ (Abb. 8). Darüber hinaus fehlte zu diesem frühen Zeitpunkt die klinische Erfahrung mit Einsatz von Rituximab bei iTTP und es gab folglich kein festgelegtes Verabreichungsschema für diese Fälle. Der Patient erreichte die Remission bei anhaltender ADAMTS13-Aktivität von $<6\%$ und nachweisbaren ADAMTS13-Hemmkörpern. Der Patient entwickelte während des Beobachtungszeitraums noch zwei weitere Schübe, einen im Jahr 2010, der erneut mit Rituximab und Kortikosteroiden erfolgreich behandelt werden konnte und einen, der im November 2011 begann und mit dem Tod des Patienten im Januar 2012 endete. Bei diesem letzten Schub erhielt der Patient die damals maximale mögliche intensivmedizinische Versorgung mit kombinierter Plasmapherese und Rituximab - jedoch ohne Erfolg.

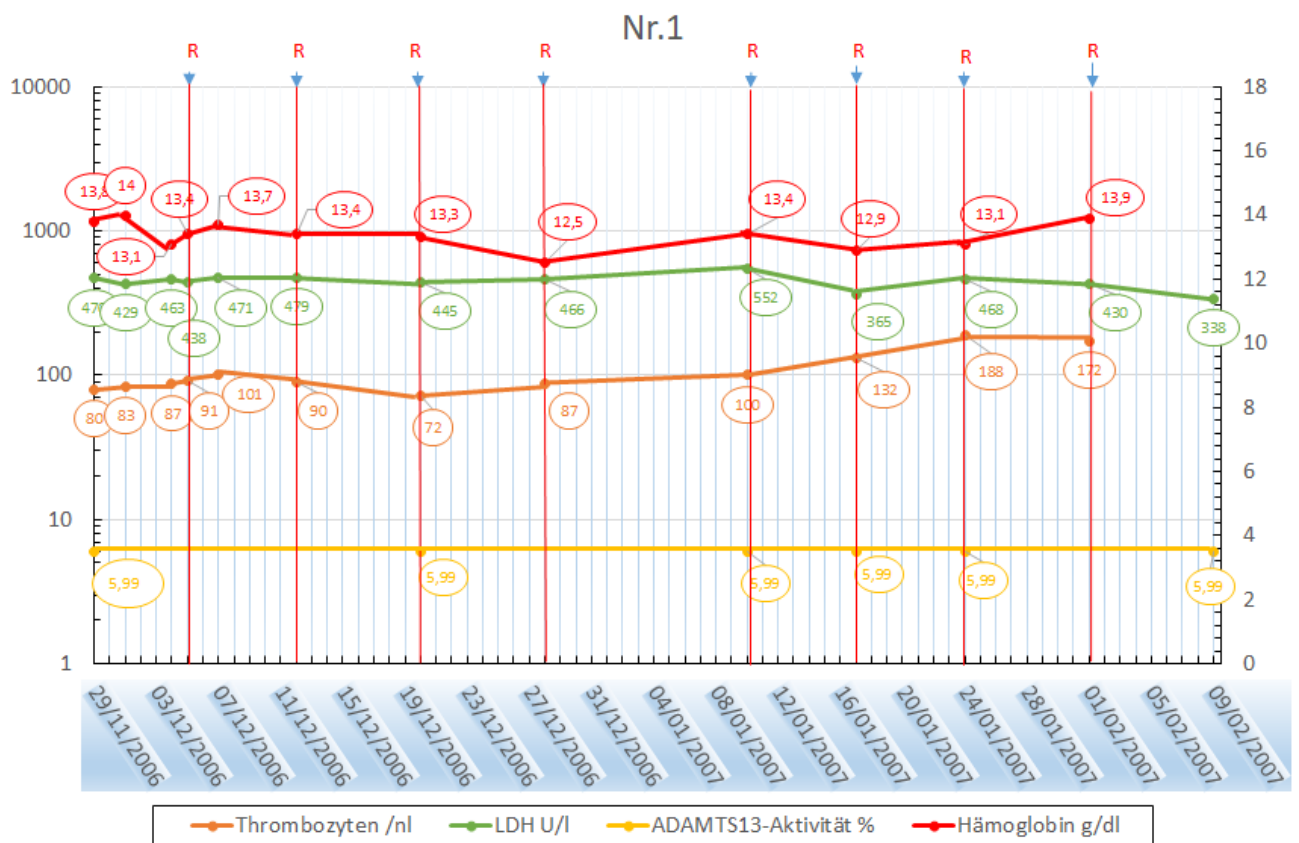


Abb. 8: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) ab Beginn des akuten Schubs des Patienten Nr. 1. Die roten vertikalen Linien markieren den Tag der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.2 Nr.2

Bei Patientin Nummer 2 handelte es sich um eine 30-jährige Frau, die im März 2007 ihren dritten akuten Schub erlitt. Nach ihrem ersten Schub entwickelte die Patientin eine Schlafstörung und hatte zunehmend Gewichtsprobleme. Bei diesem Schub war ein Leistungsverlust ausschlaggebend für eine Blutuntersuchung, zudem wurde die Patientin für weitere engmaschige Kontrollen einbestellt. Es zeichnete sich in den darauffolgenden drei Wochen eine Abnahme der Thrombozytenzahl von 155 auf 74/nl ab. Nach einem ausführlichen Arztgespräch wurde die stationäre Behandlung und Plasmapherese abgelehnt. Stattdessen erfolgte eine Rituximab- und Kortikosteroid-Therapie, die ambulant mit engmaschiger Kontrolle durchgeführt wurde.

Bei anhaltender „Fatigue“ und einer Thrombozytopenie von minimal 59/nl nach einer Woche erfolgte im gleichen Setting eine zweite Gabe. Daraufhin normalisierten sich die Laborwerte zügig (Thrombozyten bei 392/nl) und die Patientin war sieben Tage später beschwerdefrei (Abb. 9).

Während des Beobachtungszeitraums kam es zu keinem erneuten Schub.

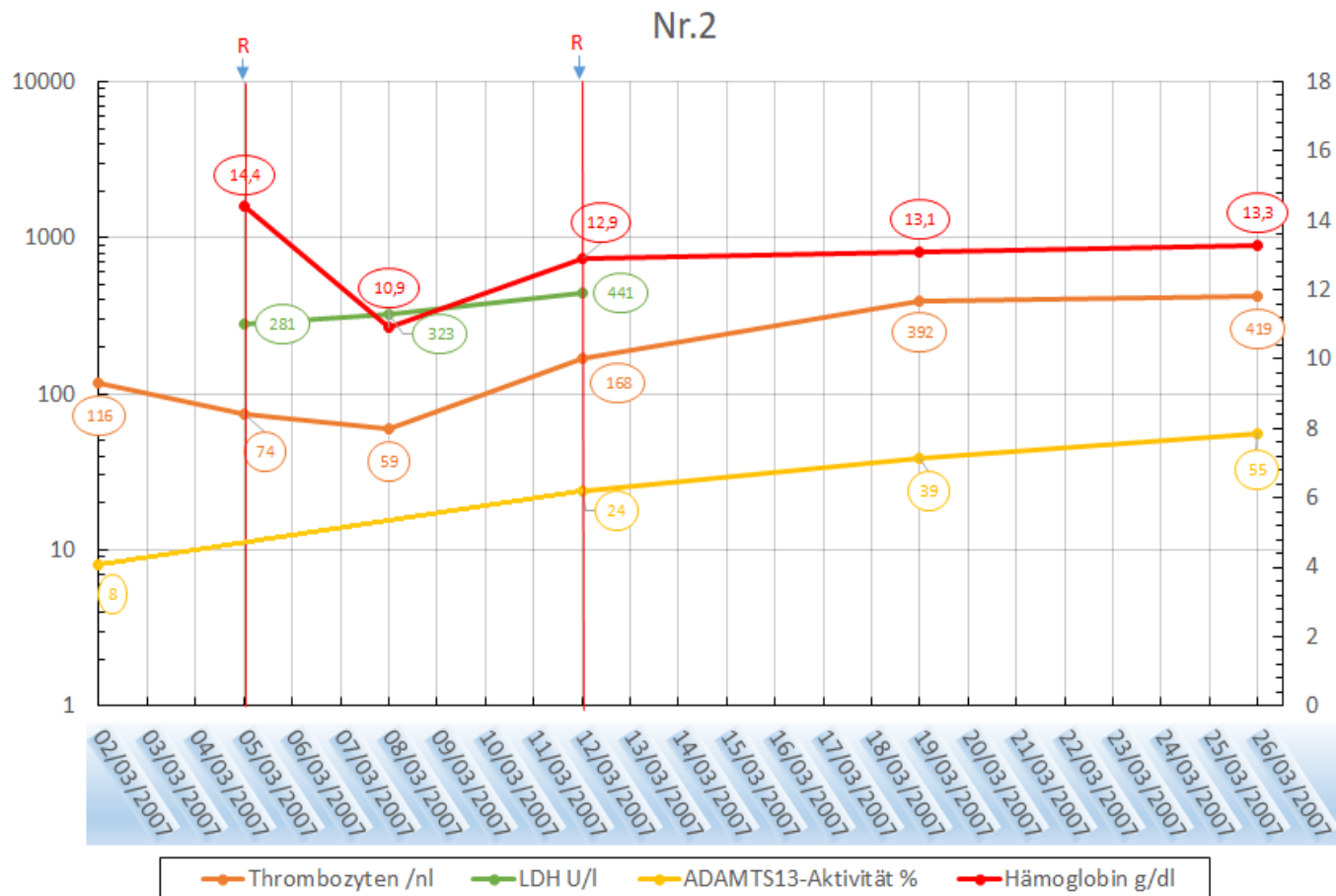


Abb. 9: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) ab Beginn des akuten Schubes der Patientin Nr. 2. Die roten vertikalen Linien markieren den Tag der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.3 Nr.3

Patient Nummer 3 war ein 52-jähriger Mann, der im Januar 2007 sein fünftes Rezidiv entwickelte. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient bereits mehrere chronische Erkrankungen entwickelt (arterielle Hypertonie, chronische Angststörung, Niereninsuffizienz) und bereits mehrere vaskuläre Ereignisse erlitten: zwei Phlebothrombosen und einen apoplektischen Insult.

Bei seiner Kontrolluntersuchung zwei Monate vor Beginn des Schubes konnte bereits eine erniedrigte ADAMTS13-Aktivität gemessen werden, woraufhin die Kontrollintervalle verkürzt wurden. Innerhalb von 2 Wochen fielen dann die Thrombozytenzahl von 106 auf 38/nl. Darüber hinaus konnte ein LDH-Anstieg und ein Hämoglobinabfall verzeichnet werden (Abb. 10). Dem Patienten wurde die Plasmapherese angeboten, diese wurde aber explizit verweigert und es erfolgten zwei stationär verabreichte Rituximab-Gaben. Klinisch litt der Patient lediglich unter Kopfschmerzen, zu keinem Zeitpunkt traten schwerwiegende klinische Symptome auf.

Der Patient entwickelte während des Beobachtungszeitraums zwei weitere Schübe (in 2009 und 2010), die jeweils mit einer einmaligen Rituximab-Gabe behandelt werden konnten.

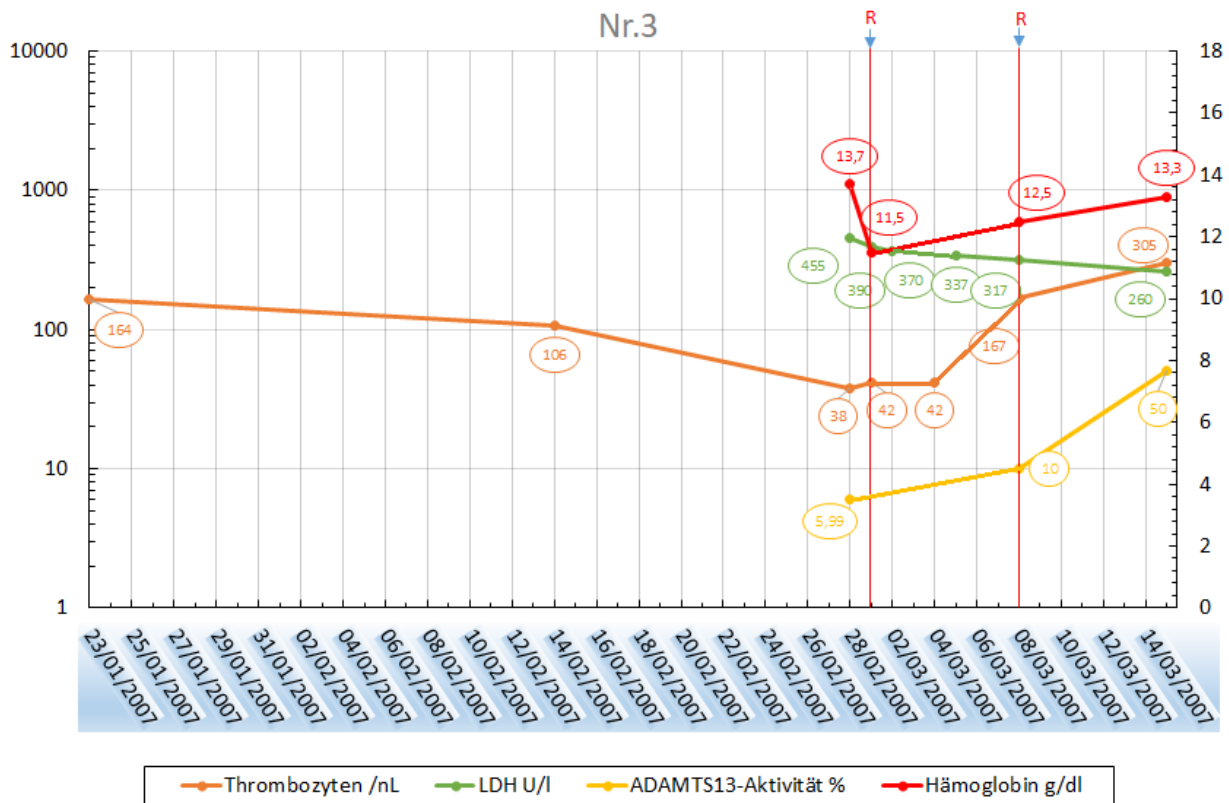


Abb. 10: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [n/l] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) vor, während und nach dem akuten Schub des Patienten Nr. 3. Die roten vertikalen Linien markieren den Tag der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.4 Nr.4

Die vierte Patientin war eine 39-jährige Frau, die im Jahr 2009 den dritten Schub einer iTTP erlitt und zudem an einem Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und chronischen Kopfschmerzen leidet. Bei der Vorstellung in der Ambulanz zeigte sich eine Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Das allgemeine Befinden war mit Ausnahme der wässrigen Diarrhöe gut.

Im Rahmen ihrer regelmäßigen laborchemischen Kontrolluntersuchungen fiel ein erniedrigter Thrombozytenwert auf. Als dieser in der Folge weiter auf einen Wert von 98/nl abfiel, wurde ein erneuter iTTP-Schub diagnostiziert und die stationäre Rituximab-Behandlung durchgeführt (Abb. 11).

Nach einmaliger Verabreichung erholten sich die laborchemischen Parameter, nach vorübergehender Verschlechterung, nur langsam. Erst nach einer zweiten Dosis nach einer Woche konnten die laborchemischen Parameter anhaltend stabilisiert werden und die Patientin in Remission entlassen werden.

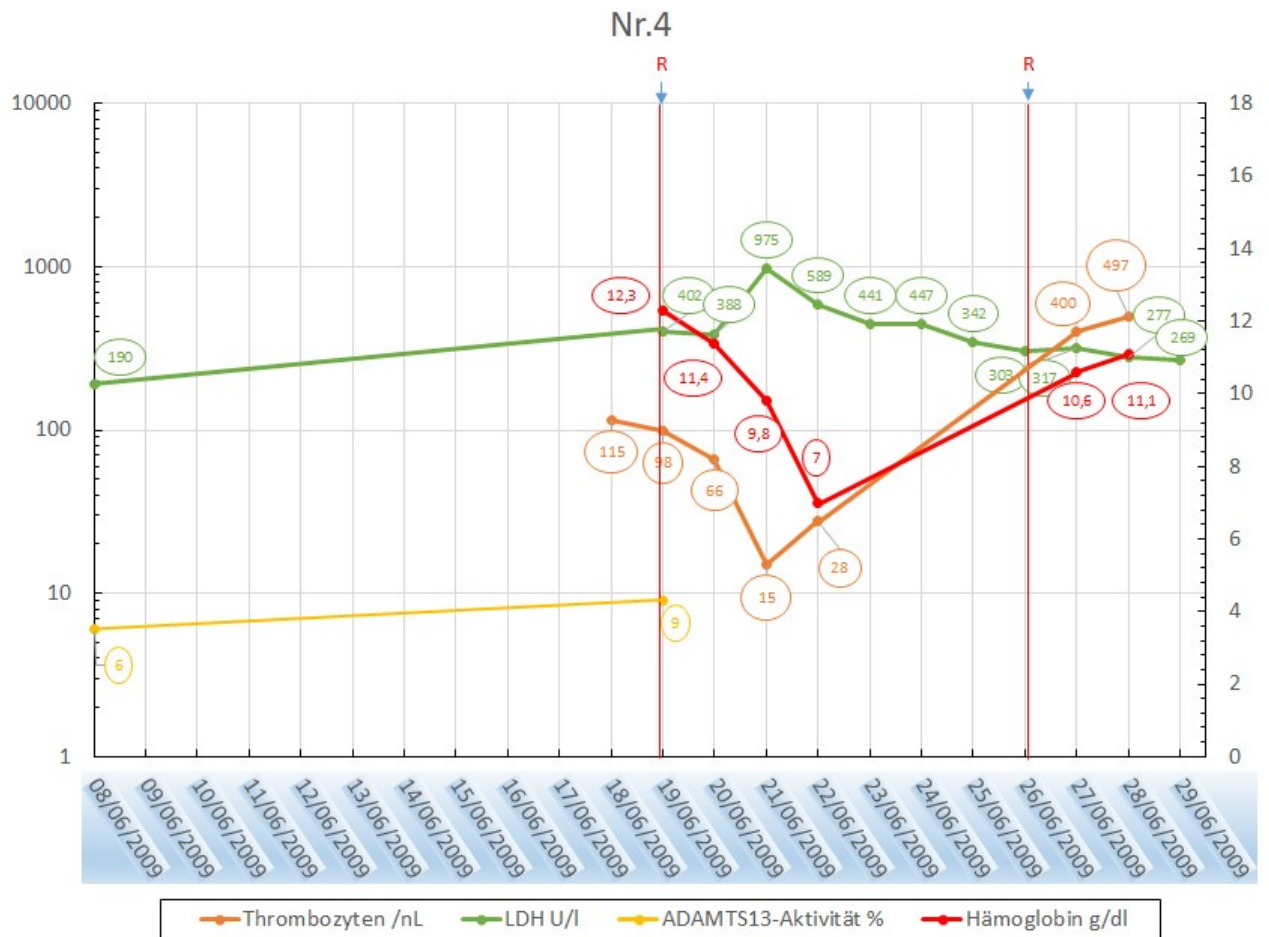


Abb. 11: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [n/l] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) vor, während und nach akutem Schub der Patientin Nr. 4. Die roten vertikalen Linien markieren den Tag der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.5 Nr.5

Patient Nr. 5 war ein 44-jähriger Mann, der im August 2009 seinen zweiten iTTP-Schub erlitt. Der Patient war wegen einer Ohrmuschelperichondritis in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung. Dort bekam er ein Therapieregime mit Cortison und eine Antibiose mit Ceftazidim.

Bei den Routinelaboruntersuchungen wurde ein massiver Abfall der Thrombozyten von 127 auf 37/nl innerhalb von zwei Tagen beobachtet (Abb. 12). Der Patient wurde daraufhin stationär in der Hämatologie aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatte der Patient neben der Perichondritis nur eine unspezifische Gonalgie ohne weitere Symptome.

Nach insgesamt zwei Rituximab-Gaben konnten bei der Follow-up-Untersuchung normwertige Thrombozyten (249/nl) festgestellt werden. Er entwickelte während unserer Beobachtungszeit keinen weiteren Schub.

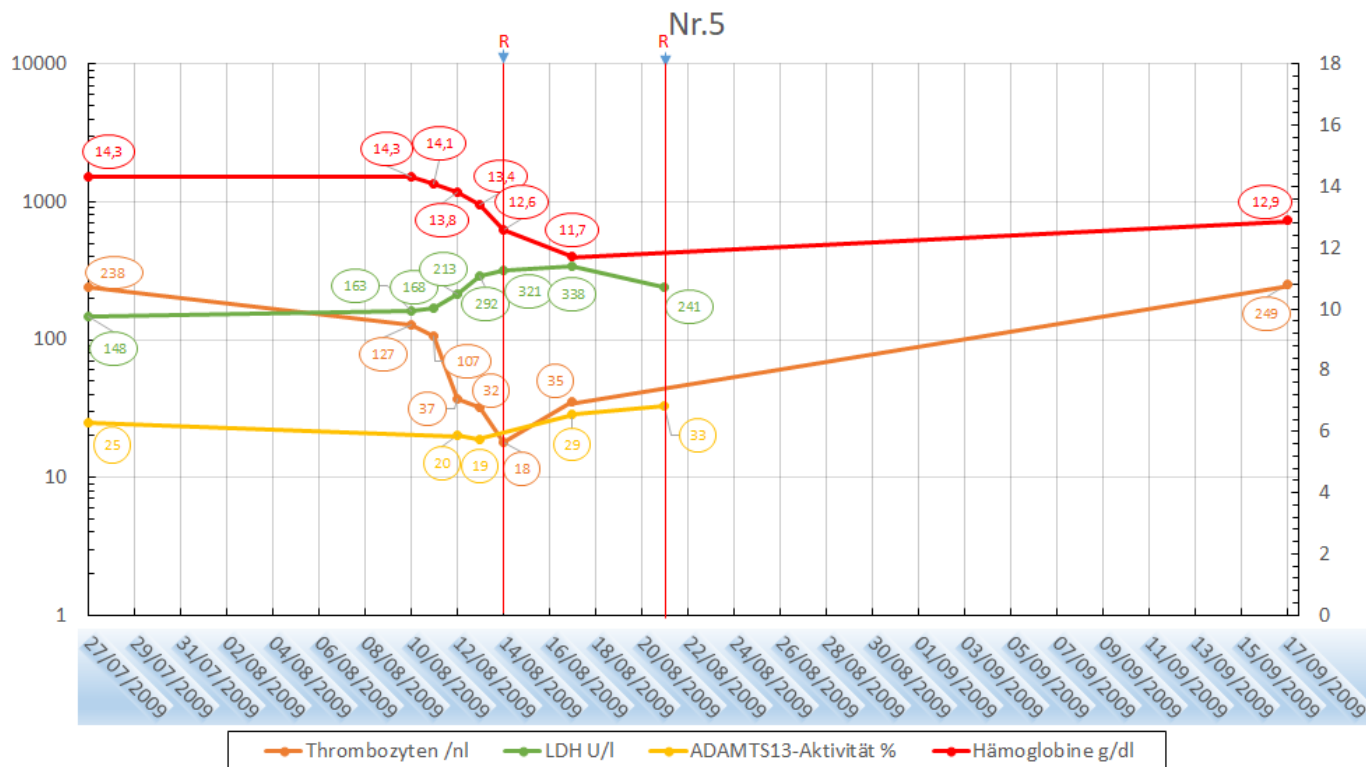


Abb. 12: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) im akuten Schub des Patienten Nr. 5. Die roten vertikalen Linien markieren den Tag der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.6 Nr.6

Bei Patient Nummer 6 handelt es sich um einen 34-jährigen Mann, der im Juni 2007 seinen sechsten Schub entwickelt hat. Im Rahmen seiner früheren iTTP-Episoden hat er bereits mehrere zerebrale Krampfanfälle und einen Apoplex erlitten. Ausschlaggebend für die Einordnung als akuter Schub war ein Abfall der Thrombozyten auf 54/nl. Zu diesem Zeitpunkt zeigte er keine lebensbedrohlichen klinischen Erscheinungen und wurde daher mit Rituximab behandelt. Nach der ersten Rituximab-Gabe war die Laktatdehydrogenase bereits rückläufig bei noch zögerlichem Anstieg der Thrombozytenzahl, sodass zwei weitere Gaben erfolgten. In den darauffolgenden Kontrolluntersuchungen hatte der Patient keine klinischen Symptome und die Laborparameter waren alle stabil (Abb. 13). Dieser Patient war nahezu 3 Jahre in Remission, bis er im März 2010 einen erneuten Schub erlitt. Dieser wurde ebenfalls mit Rituximab und Kortikosteroiden behandelt, aus statistischen Gründen wird der zweite iTTP-Schub nicht ausgewertet.

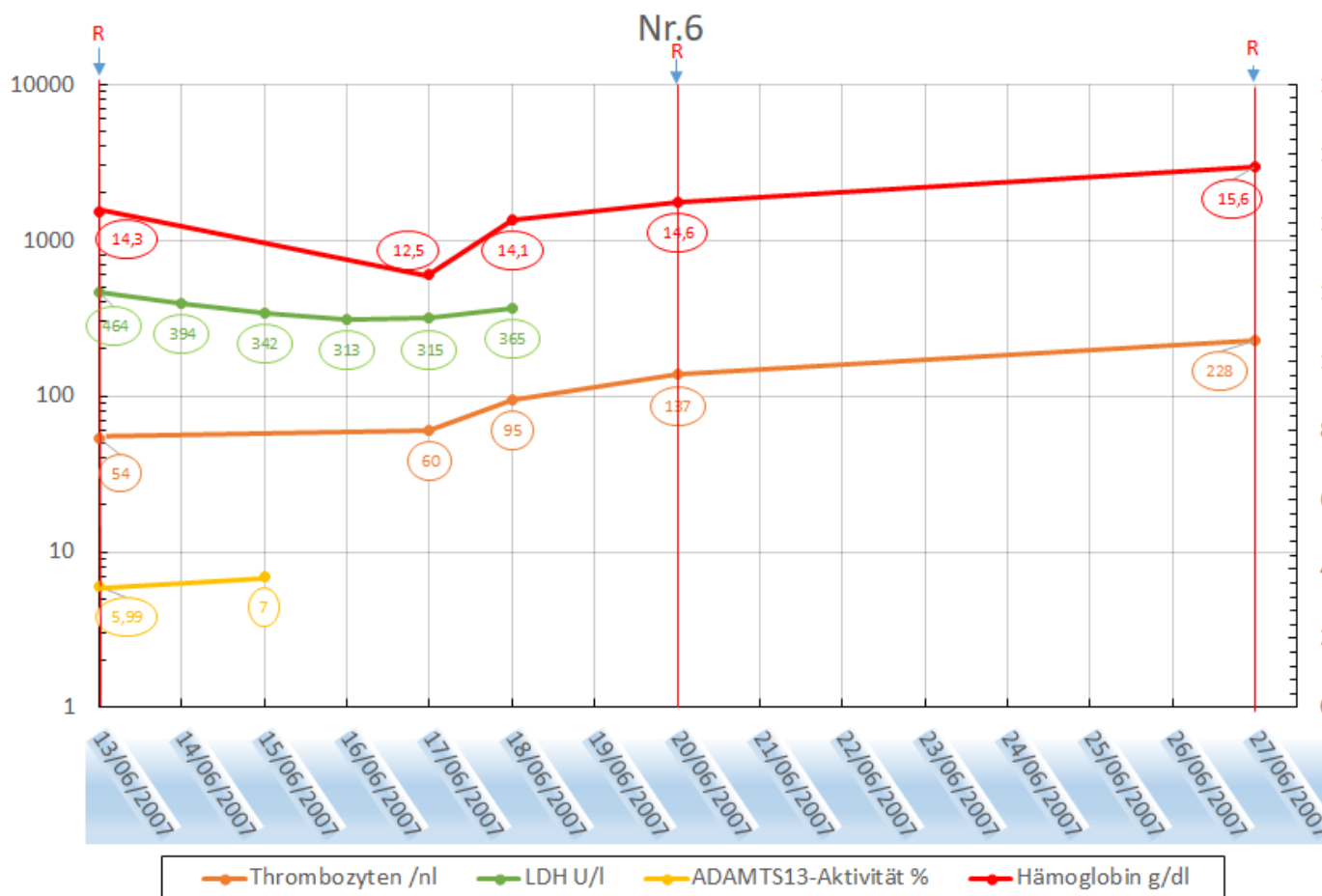


Abb. 13: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [/nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) bei Diagnose des 6. Akuten iTTP-Schubes und im Verlauf nach Rituximab-Therapie im akuten Schub des Patienten Nr. 6. Die roten vertikalen Linien markieren die Zeitpunkte der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.7 Nr. 7

Patientin Nr. 7 war eine 16-jährige Frau und wurde aufgrund eines spontan aufgetretenen Hämatoms am Ellenbogen ambulant vorstellig. Bei anhaltend erniedrigter Thrombozytenzahlen um die 30/nl und zunehmender Fatigue wurde, bei vorbekannten stattgefundenen iTTP-Schub, die ADAMTS13-Aktivität gemessen (Abb.14). Bei einer ADAMTS13-Aktivität von 9,8 % wurde von einem erneuten Schub ausgegangen, es erfolgte dann die stationäre Aufnahme mit sofortiger Gabe von Rituximab. Ein Hemmkörper wurde damals nicht bestimmt. Auf die erste Rituximab-Gabe reagierte die Patientin mit Rötung, Quaddeln, und Kopfschmerzen, sodass die

Behandlung pausiert wurde. Nach Cortison- und Antihistaminikum-Verabreichung war die allergische Reaktion rückläufig und unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde die Rituximab-Gabe langsam wieder aufgenommen. Nach einmaliger kurzzeitig unterbrochener aber über mehrere Stunden vollständig verabreichter Rituximab-Infusion besserte sich der klinische Zustand der Patientin zügig. Dies spiegelte sich im Blutbild mit steigender Thrombozytenzahl und Hämoglobin wider. Während des restlichen Zeitraums trat kein erneutes Rezidiv auf.

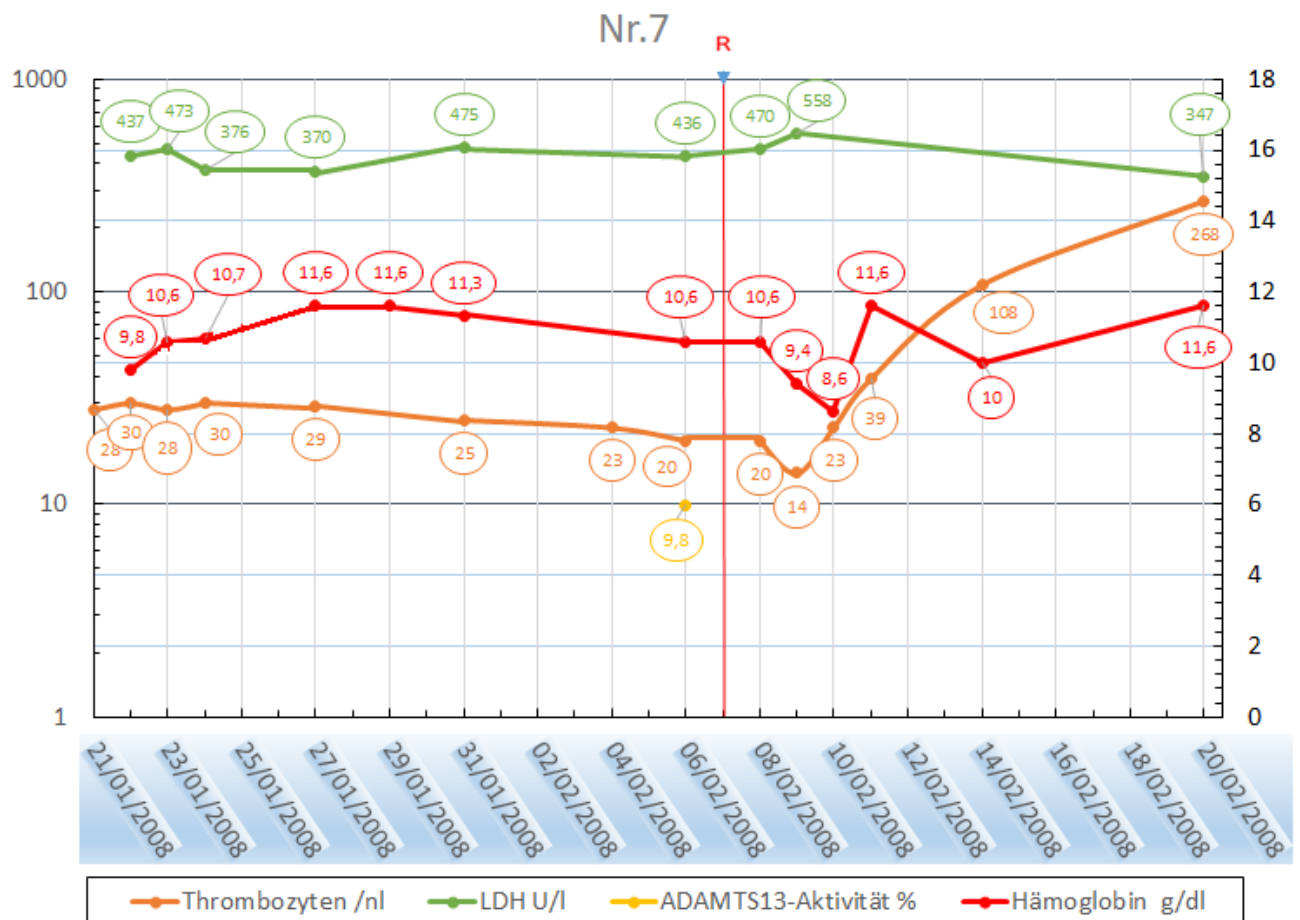


Abb. 14: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb) und Hämoglobinwert [g/dl] (rot)) im ersten akuten Schub der Patientin Nr. 7. Die rote vertikale Linie markiert den Tag der verzögerten, einmaligen Rituximab-Gabe. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.8 Nr.8

Patientin Nummer 8 ist eine 25-jährige Frau, die im Juli 2012 ihren zweiten akuten Schub entwickelte. Der vorausgegangene erste akute iTTP-Schub war mit generalisierten Krampfanfällen, Koma und Kreislaufinstabilität sehr schwer verlaufen. Zudem hat die Patientin ein Immunglobulinmangel-Syndrom und Chiari Malformation.

Wegen neu aufgetretener Petechien nach einem oberen Atemwegsinfekt kam die Patientin in unsere internistische Notaufnahme und wurde aufgrund ihrer Vorgeschichte stationär aufgenommen, es wurde ihr die notfallmäßige Plasmapherese nahegelegt. Aus religiösen Gründen (Zeugin Jehovas) lehnte die Patientin, wie auch ihre Familie, jegliche Art von Transfusion respektive Blutprodukten ab. Bei ihrem ersten Schub im Jahre 2008 konnte sie mit Vincristin und hochdosierten Kortikosteroiden die Remission erreichen. Der Patientin wurden daher die Rituximab- und Kortikosteroid-Behandlung angeboten. Trotzdem verschlechterten sich ihr Zustand und die laborchemischen Parameter rapide (Abb.15). Es entwickelte sich eine schwere neurologische Symptomatik mit einer Aphasie, Parästhesien und zunehmender Bewusstseinsintrübung. Am gleichen Abend erfolgte die Verlegung auf die intensivmedizinische Station. Bei weiterer Verschlechterung des Zustandes wurde additiv zu Rituximab noch Vincristin verabreicht, jedoch ohne Erfolg. Zwei Tage später wurde die Patientin kardiopulmonal instabil, zunehmend azidotisch und verstarb nach erfolgloser 25-minütiger Reanimation.

Die Plasmapherese wurde bis zum Schluss von der Patientin, mündlich wie schriftlich, als auch von ihren nahen Angehörigen verweigert.

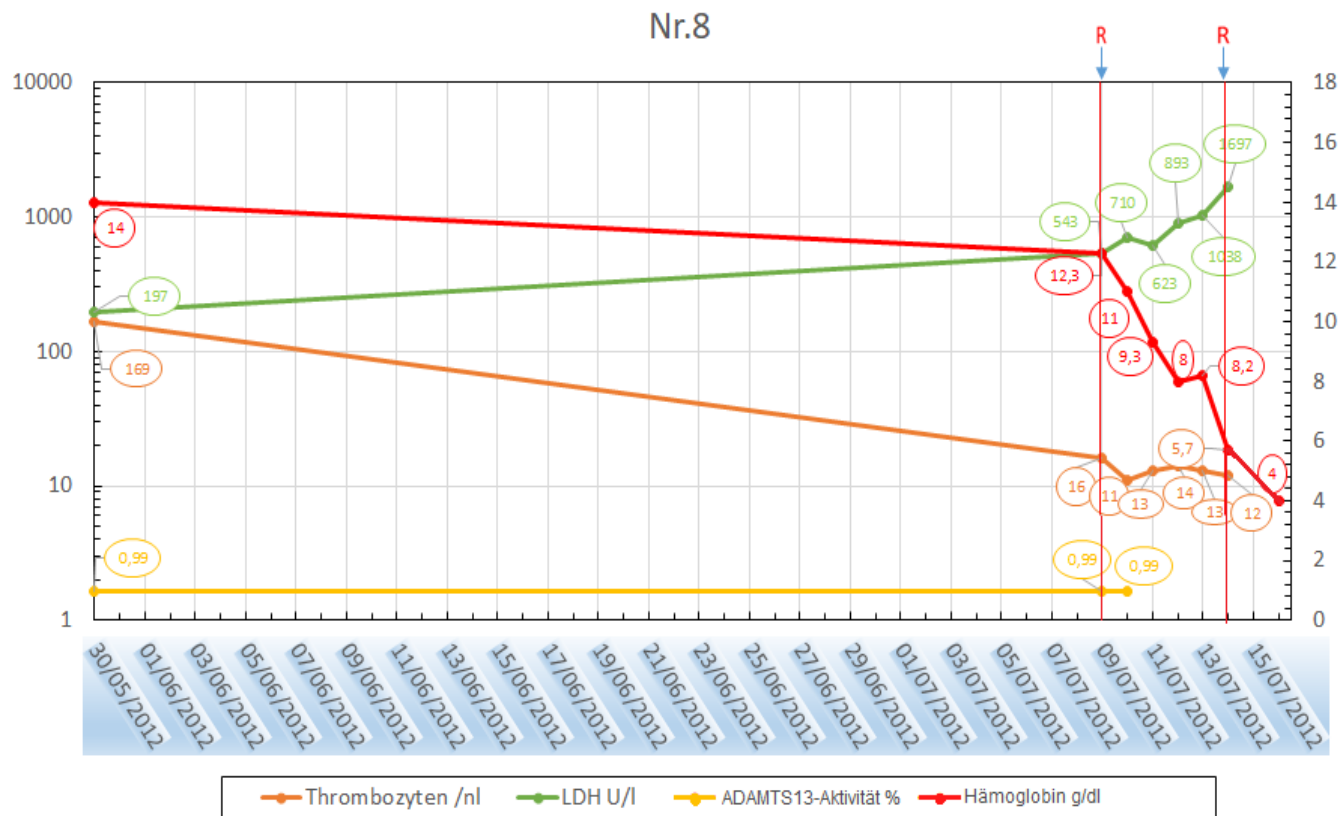


Abb. 15: Entwicklung der Laborwerte (Thrombozytenzahl [nl] (orange), Laktatdehydrogenase [U/l] (grün), Hämoglobinwert [g/dl] (rot) und ADAMTS13-Aktivität [%] (gelb)) im zweiten akuten Schub der Patientin Nr. 8. Die roten vertikalen Linien markieren die Tage der Rituximab-Gaben. Die Hämoglobinwerte beziehen sich auf die rechte Achse.

4.2.9 Patienten aus der Kontrollgruppe.

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2012 wurden, neben der dargestellten Interventionsgruppe, auch Kontrollpatienten behandelt. Hierbei handelte es sich um Patienten mit bekannter iTTP, die im Beobachtungszeitraum Rezidivschübe erlitten. Aus diesem Kollektiv von 22 Patienten wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine Kombinationstherapie aus Plasmapherese und Rituximab-Gabe erhalten haben. Somit blieben als Kontrollkohorte zwölf Patienten mit zwölf akuten iTTP-Schüben, die ausschließlich mit Plasmapherese und Kortikosteroiden behandelt wurden (Abb. 7). Die Kontrollkohorte, welche die damalige Therapie für eine iTTP erhielt, bestand aus zehn Frauen und zwei Männern, die durchschnittlich 2,9 akute iTTP-Schübe vor dem Beobachtungszeitraum erlitten hatten.

Im Beobachtungszeitraum haben drei der zwölf Patienten dann ein weiteres Rezidiv erlitten.

4.3 Vergleiche zwischen den beiden Gruppen von iTTP-Patienten

4.3.1 Rezidiv-freie Überlebenszeit

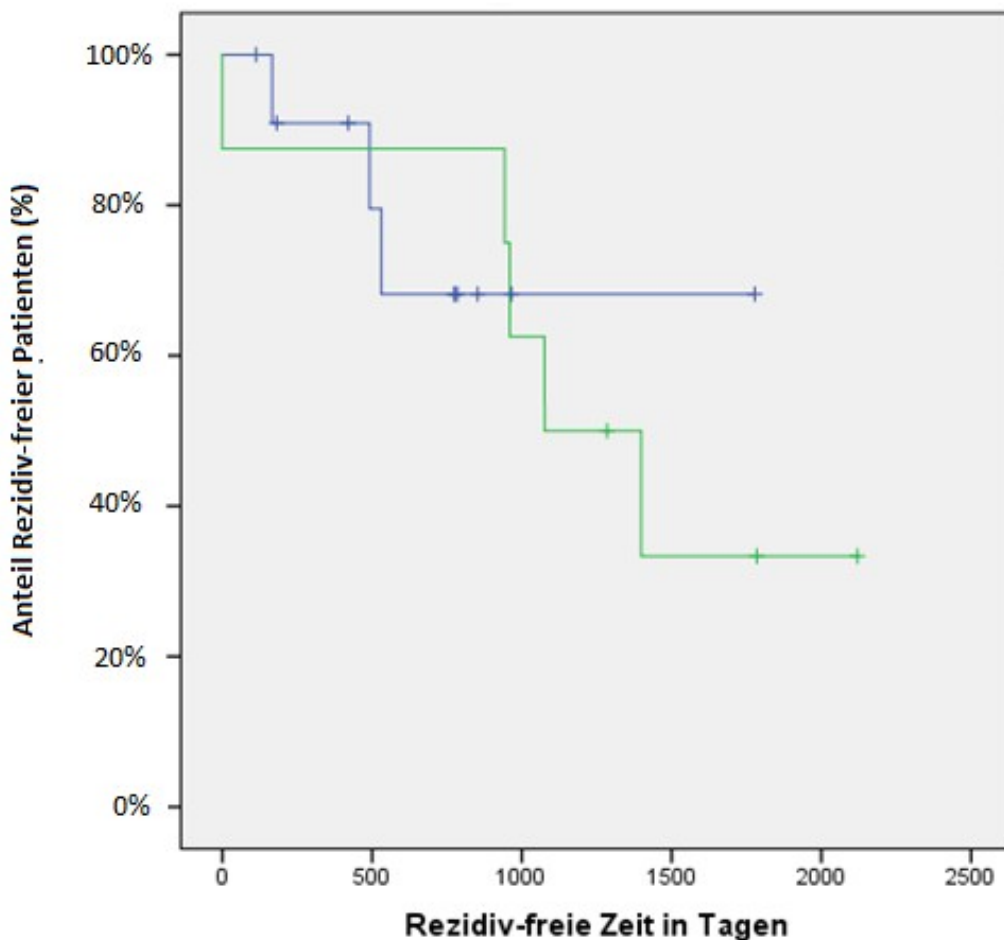


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidiv-freie Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum. Die blaue Kurve stellt die Patienten aus der Kontrollgruppe dar (Standardtherapie des Index-iTTP-Schubes). Die grüne Kurve zeigt die Patienten aus der Interventionsgruppe (Index-iTTP-Schübe mit Rituximab-Monotherapie behandelt). Jeder senkrechte Strich gibt an, wenn im entsprechenden Therapie-Regime ein Patient am Ende seiner individuellen Beobachtungszeit angekommen ist ohne dass bis dahin ein Ereignis eingetreten ist.

Bei den Patienten der Interventionsgruppe, die ausschließlich Rituximab in Monotherapie erhalten haben, kam es insgesamt zu fünf weiteren akuten Schüben während des Beobachtungszeitraums, wobei ein Patient in Folge des Schubes verstarb (Abb. 16). In der Kontrollgruppe mit Plasmapherese und Kortikosteroiden Therapie kam es zu drei Rezidiven im weiteren Beobachtungszeitraum (Abb. 16).

Die mediane Rezidiv-freie Überlebenszeit für die Interventionsgruppe beträgt 1076Tage, (95 % Konfidenzintervall (KI) von 554 bis 1598 Tagen).

Die mediane Rezidiv-freie Überlebenszeit wird in der Kontrollgruppe nicht erreicht, daher auch am Ende der längsten Nachbeobachtungszeit ist die geschätzte Rezidivfreiheitsrate noch über 50%.

Wenn man die beiden Gruppen vergleicht, besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,918$) der rezidiv-freien Zeit .

4.3.2 VWF-Multimere.

Um den Einfluss der beiden Therapie-Modalitäten zu evaluieren, wurden immer die verschiedenen Marker zu Beginn, am Ende der Behandlung und 30 Tage nach Abschluss der Therapie verglichen.

Bei sechs Patienten in der Interventionsgruppe sind zu drei Zeitpunkten die Von-Willebrand-Multimere untersucht worden: zu Beginn des Schubes, zum Ende des Schubes und beim 30-tägigen Follow-up.

Initial hatten fünf der sechs Patienten Ultralange-vWF-Multimere (ULVWFM), am Ende der Behandlung konnten bei 4/6 Patienten noch ULVWFM nachgewiesen werden. Bei der Kontrolluntersuchung nach 30 Tagen konnten nur noch bei zwei von sechs Patienten ULVWFM nachgewiesen werden.

In der Kontrollgruppe sind die ULVWFM bei sieben der zwölf Patienten analysiert worden. Initial konnten bei allen Patienten ULVWFM nachgewiesen werden. Am Ende der Behandlung und 30 Tage nach Behandlung konnten die ULVWFM bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

4.3.3 Nebenwirkungen.

Unter Nebenwirkungen werden behandlungsspezifische Komplikationen festgehalten. Nur eine Patientin entwickelte eine leichte bis mittelschwere allergische Reaktion nach Rituximab-Gabe.

In der Kontrollgruppe wurden 3 leichte allergische Reaktionen dokumentiert, diese konnten alle mit einem Antihistaminikum behandelt werden.

Eine weitergehende statistische Auswertung ist hier aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

4.3.4 ADAMTS13-Aktivität

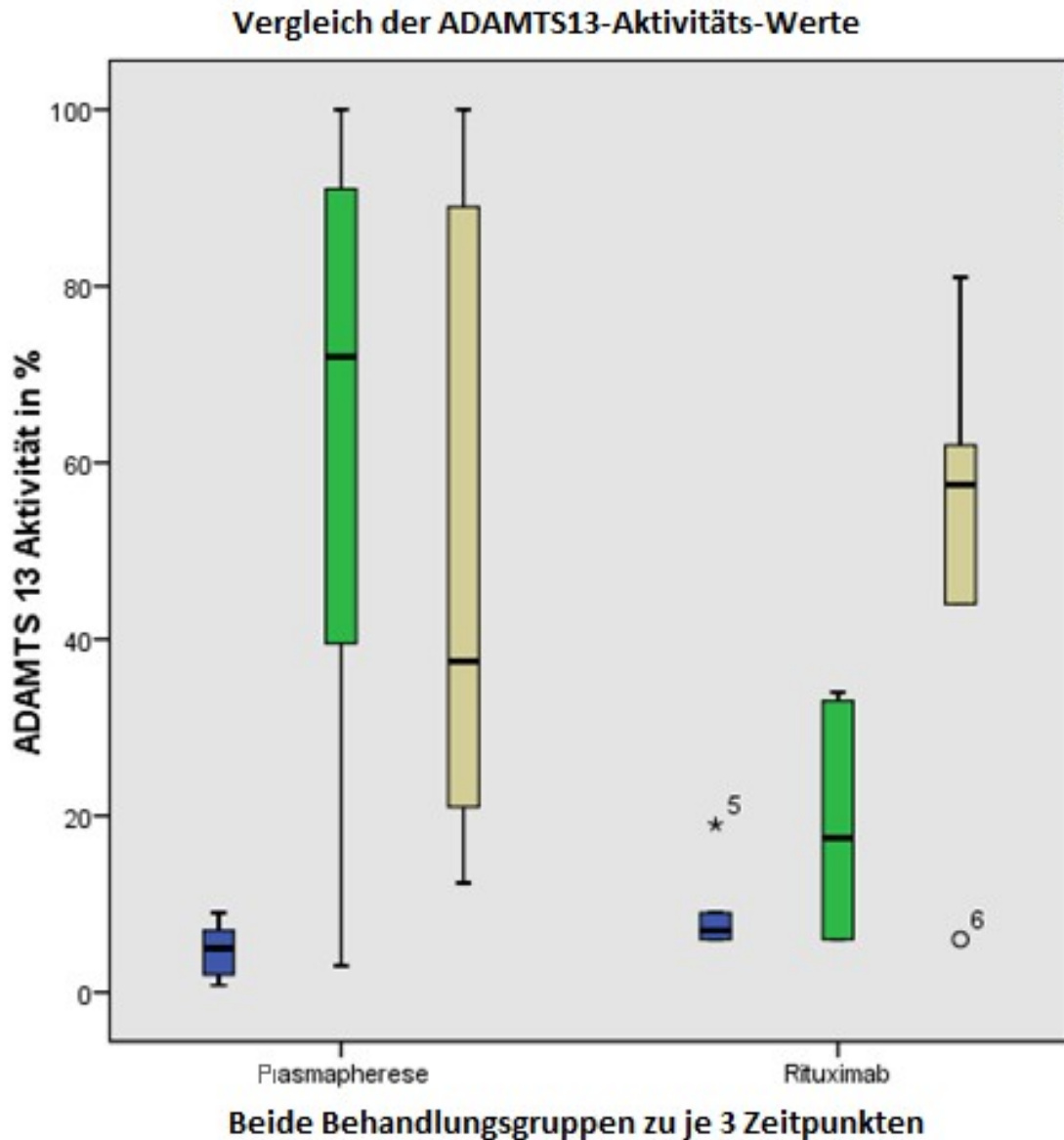


Abb. 17: Vergleich der ADAMTS13-Aktivitäten bei den Patienten aus der Interventionsgruppe- (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapherese) anhand von Boxplots. Die blauen Boxplots zeigen die Verteilung der ADAMTS-13-Aktivitätswerte zum Beginn der jeweiligen Therapien.

Die grünen Boxplots zeigen die Verteilung der ADAMTS-13-Aktivitätswerte zum Ende der jeweiligen Therapien. Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der ADAMTS-13-Aktivitätswerte 30 Tage nach Ende der jeweiligen Therapien wider.

*5 und °6 bedeuten „Ausreißer-ADAMTS13-Aktivitätswerte“ bei Patienten-Nr. 5 und 6.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich ihrer ADAMTS-13-Aktivität zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb.17).

Zu Beginn der Behandlung betrug für die Interventionsgruppe (Rituximab) der Mittelwert der ADAMTS13-Aktivität (n=6) 9 % (Median 6,9 %; Minimum 6%; Maximum 19%) (Abb.17).

In der Kontrollgruppe (Plasmapherese) (n=7) lag der Mittelwert bei 4,7 % (Median 5%; Minimum 1%; Maximum 9%) (Abb.17).

Am Ende der Behandlung war der Mittelwert der ADAMTS13-Aktivität für die Interventionsgruppe (n=6) 19 % (Median 17%,5%; Minimum 6%; Maximum 34%) Am Ende der Behandlung war der Mittelwert für die Aktivität der Kontrollgruppe (n=7) 62 % (Median 72%; Minimum 3%; Maximum 100%)

Bei $p=0,053$ gibt es hier keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

30 Tage nach Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für die Interventionsgruppe (n=6) 51 % (Median 57,5%; Minimum 6%; Maximum 81%)

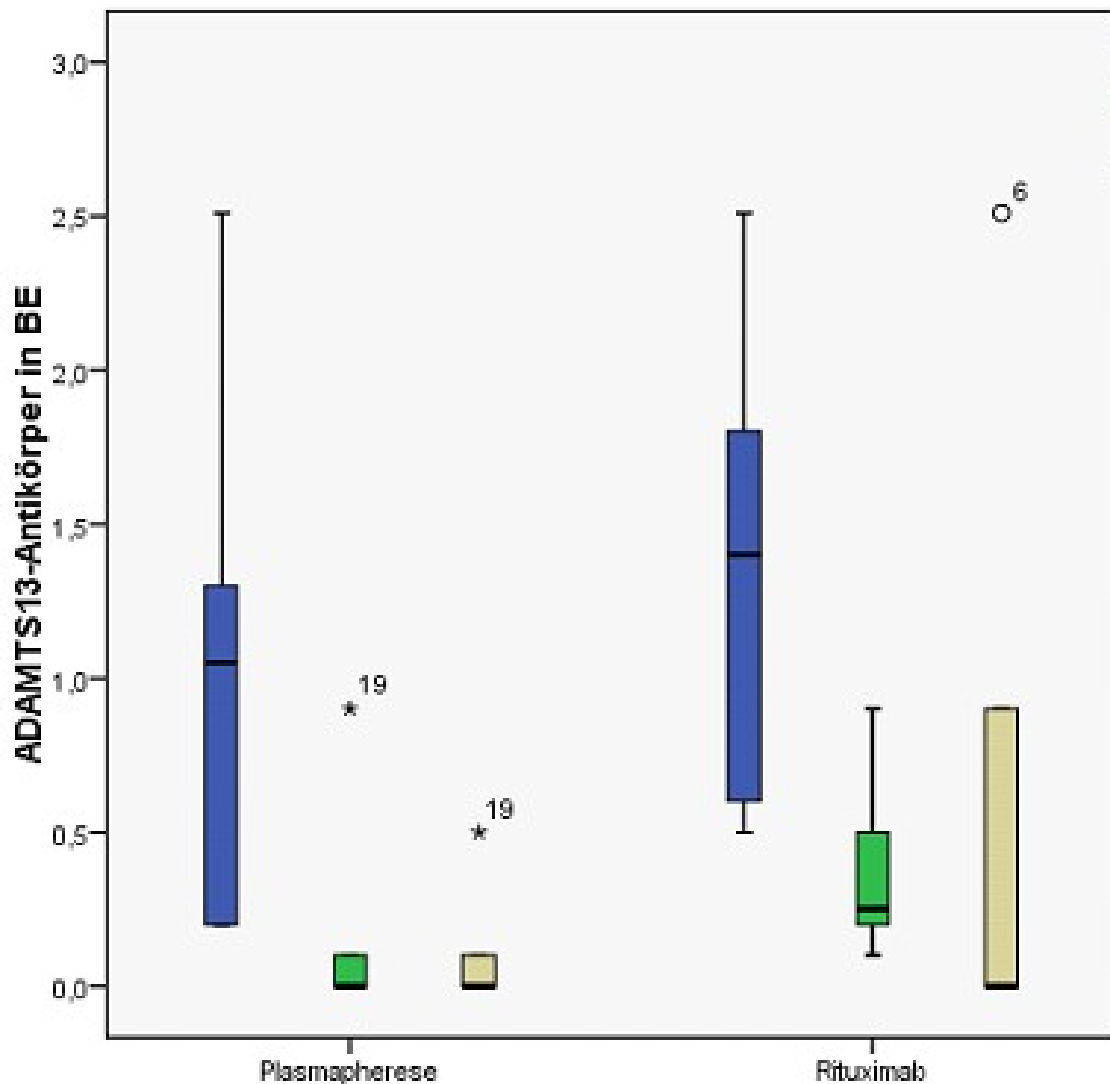
30 Tagen nach Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für die Kontrollgruppe (n=7) 53 % (Median 37,5%; Minimum 12%; Maximum 37,5%)

Bei $p=0,791$ gibt es hier keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Diese Daten deuten darauf hin, dass sich die ADAMTS13-Aktivität während eines Schubes bei den Patienten, welche eine Plasmapherese erhalten, schneller erholt, 30 Tage nach Behandlungsende gleichen sich die beiden Gruppen jedoch wieder an.

4.3.5 ADAMTS13-Hemmkörper

Vergleich der Anti-ADAMTS13-Antikörper



Beide Behandlungsgruppen zu je 3 Zeitpunkten

Abb. 18: Vergleich der ADAMTS13-Hemmkörper bei den Patienten aus Interventionsgruppe (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapherese) anhand von Boxplots.

Die blauen Boxplots spiegeln die Verteilung der ADAMTS-13 Hemmkörper beim Beginn der jeweiligen Therapien wider.

Die grünen Boxplots spiegeln die Verteilung der ADAMTS-13 Hemmkörper zum Ende der jeweiligen Therapien wider.

Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der ADAMTS-13 Hemmkörper 30 Tage nach Ende der jeweiligen Therapien wider.

°6 und *19 bedeuten „Ausreißer-ADAMTS-13 Hemmkörper“ bei Patienten-Nr.6 und 19.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich ihrer ADAMTS-13-Hemmkörper zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb.18).

Zum Start der Behandlung betrug für die Interventionsgruppe (n=7) der Mittelwert 1,5 BE (Median 1,7 BE; Minimum 0,5 BE; Maximum 2,5 BE). Für die Kontrollgruppe (n=6) betrug der Mittelwert 1,1 BE (Median 1,1 BE; Minimum 0,2 BE; Maximum 2,5 BE).

Zum Ende der Behandlung betrug für die Interventionsgruppe (n=7) der Mittelwert 0,7 BE (Median 0,3 BE; Minimum 0,10 BE; Maximum 2,5 BE). Für die Kontrollgruppe (n=6) betrug der Mittelwert für den Antikörpertiter 0,2 BE (Median 0,0 BE; Minimum 0,0 BE; Maximum 0,9 BE).

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen (p=0,035).

30 Tage nach Ende der Behandlung betrug für die Interventionsgruppe (n=7) der Mittelwert 0,9 BE (Median 0,3 BE; Minimum 0,0 BE; Maximum 2,5 BE). Für die Kontrollgruppe (n=6) betrug der Mittelwert 0,1 BE (Median 0,0 BE; Minimum 0,0 BE; Maximum 0,5 BE).

Bezüglich der Eliminierung von Anti-ADAMTS13-Hemmkörpern kann bei einem p-Wert von 0,54 kein signifikanter statistischer Unterschied festgestellt werden.

4.3.6 Thrombozyten

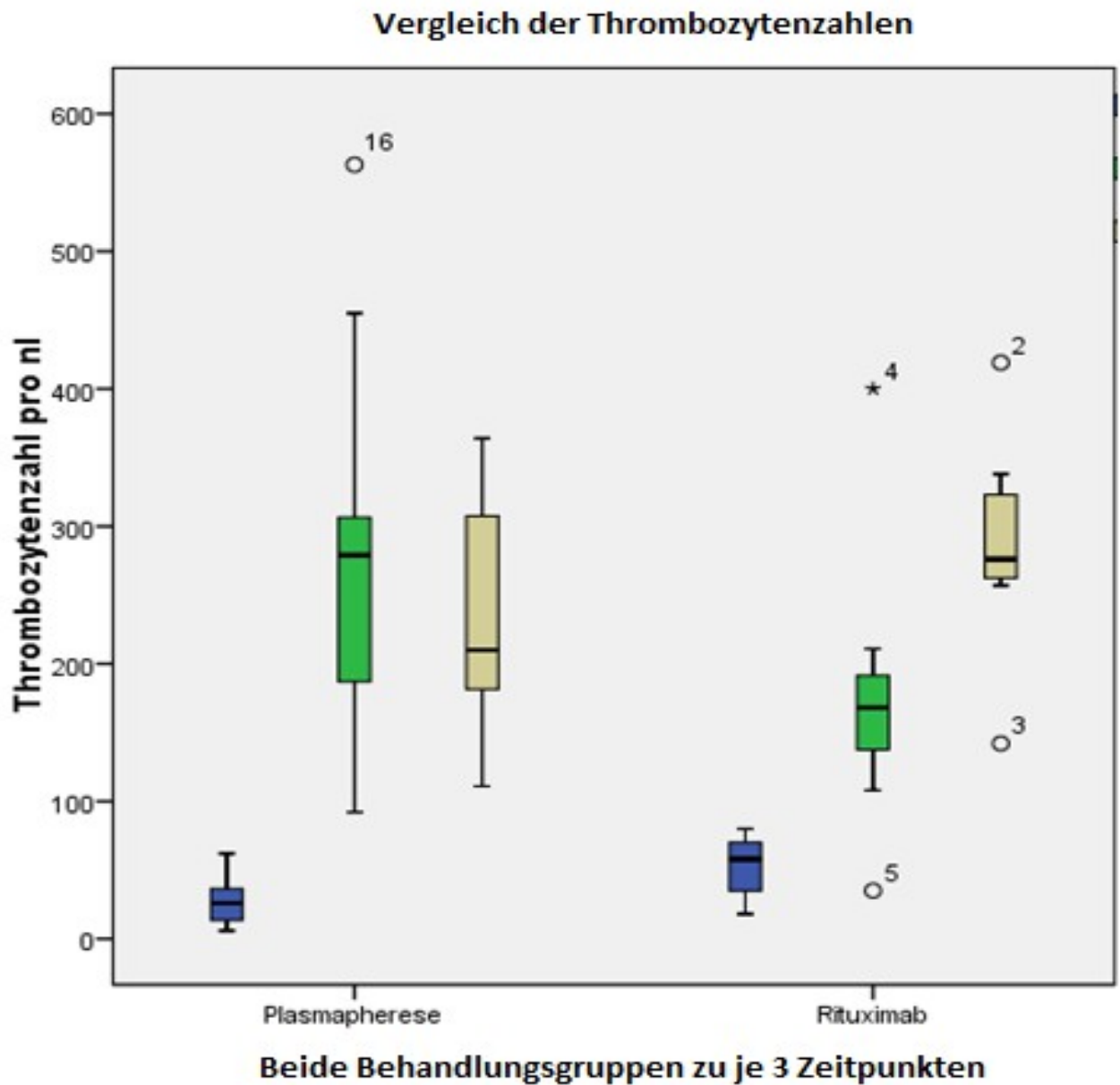


Abb. 19: Vergleich der Thrombozytenzahl bei den Patienten aus Interventionsgruppe (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapherese) anhand von Boxplots.

Die blauen Boxplots spiegeln die Verteilung der Thrombozytenzahlen zum Beginn der jeweiligen Therapien wider.

Die grünen Boxplots spiegeln die Verteilung der Thrombozytenzahlen zum Ende der jeweiligen Therapien wider.

Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der Thrombozytenzahlen 30 Tage nach Ende der jeweiligen Therapien wider.

°2,3,5,16 und *4 bedeuten „Ausreißer-Thrombozytenzahl“ bei Patienten-Nr. 2,3,5,16 und 4.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich ihrer Thrombozytenzahl zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb. 19).

Zu Beginn der Behandlung betrug der Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=7) 52/nl (Median 58/nl; Minimum 18/nl; Maximum 80/nl). Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 28/nl (Median 26/nl; Minimum 6/nl; Maximum 62/nl).

Am Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=7) 180/nl (Median 168/nl; Minimum 35/nl; Maximum 400/nl).

Für die Kontrollgruppe betrug der Mittelwert 276/nl (Medianwert 279/nl; Minimum 92/nl; Maximum 563/nl).

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p=0,57$).

30 Tage nach Ende der Behandlung betrug für die Interventionsgruppe der Mittelwert (N=7) 288/nl (Median 276/nl; Minimum 142/nl; Maximum 419/nl).

Für die Kontrollgruppe betrug der Mittelwert (N=11) 235/nl (Median 210/nl; Minimum 111/nl; Maximum 364/nl).

Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen festgestellt werden ($p=0,196$).

4.3.7 LDH

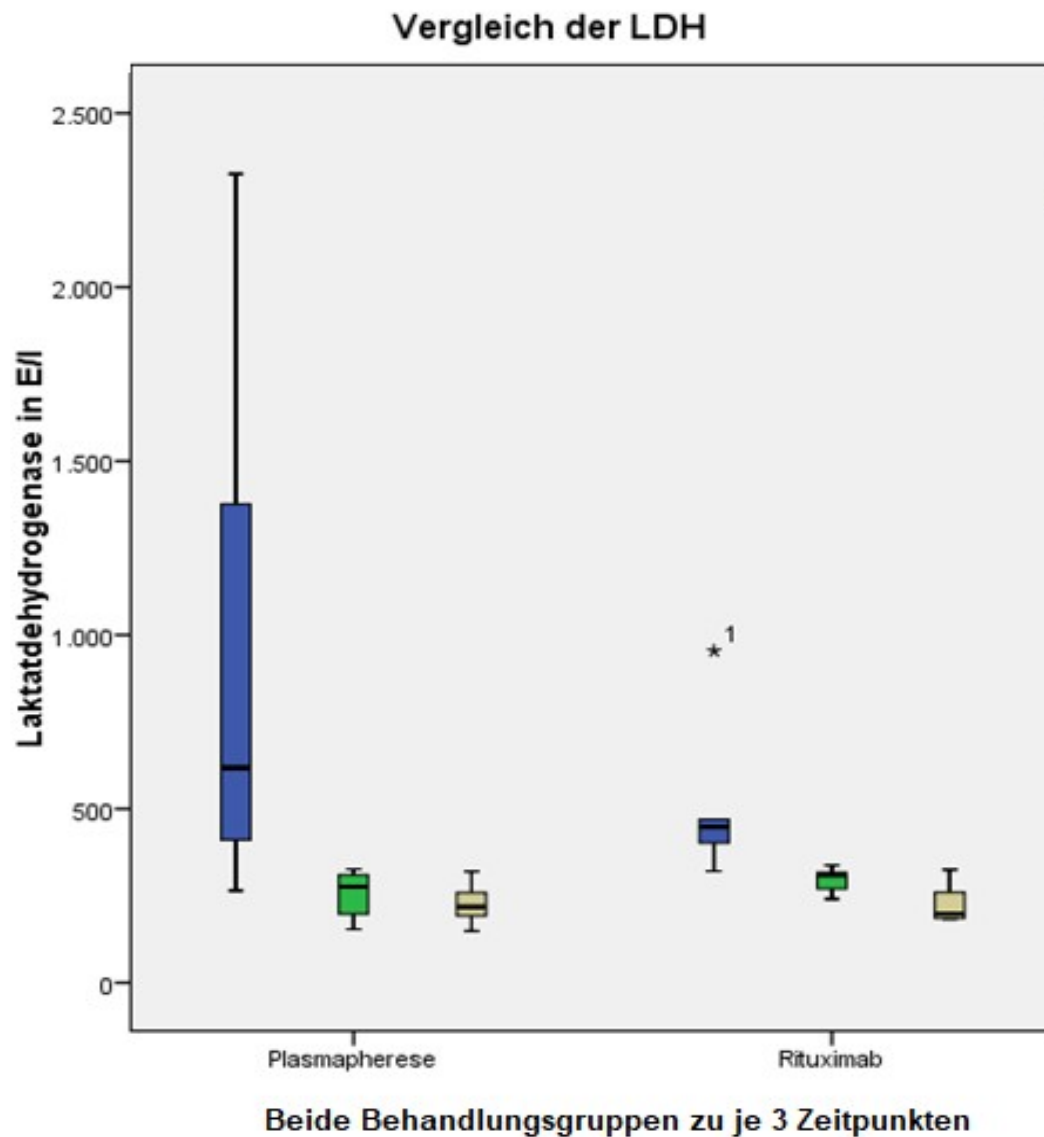


Abb. 20: Vergleich der Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum bei den Patienten aus Interventionsgruppe (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapheresis) anhand von Boxplots. Die blauen Boxplots spiegeln die Verteilung der Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum zum Beginn der jeweiligen Therapien wider. Die grünen Boxplots spiegeln die Verteilung der Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum zum Ende der jeweiligen Therapien wider. Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum 30 Tage nach Ende der jeweiligen Therapien wider. *1 bedeutet „Ausreißer-LDH-Wert“ bei Patient-Nr. 1.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich ihrer Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb.20).

Zum Start der Behandlung betrug der LDH-Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=6) 507 E/L (Median 448 E/L; Minimum 321 E/L; Maximum 954 E/L).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 906 E/L (Median 618 E/L; Minimum 265 E/L; Maximum 2325 E/L).

Am Ende der Behandlung betrug der LDH-Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=6) 297,67 E/L (Median 310 E/L; Minimum 241 E/L; Maximum 338 E/L).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 257 E/L (Median 276 E/L; Minimum 154 E/L; Maximum 327 E/L).

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p=0,120$).

30 Tagen nach Ende der Behandlung betrug der LDH-Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=6) 225 E/L (Median 199 E/L; Minimum 183 E/L; Maximum 325 E/L). Für die Kontrollgruppe betrug der Mittelwert (N=11) 229 E/L (Median 218; Minimum 149; Maximum 320).

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p=0,711$).

4.3.8 Kreatinin

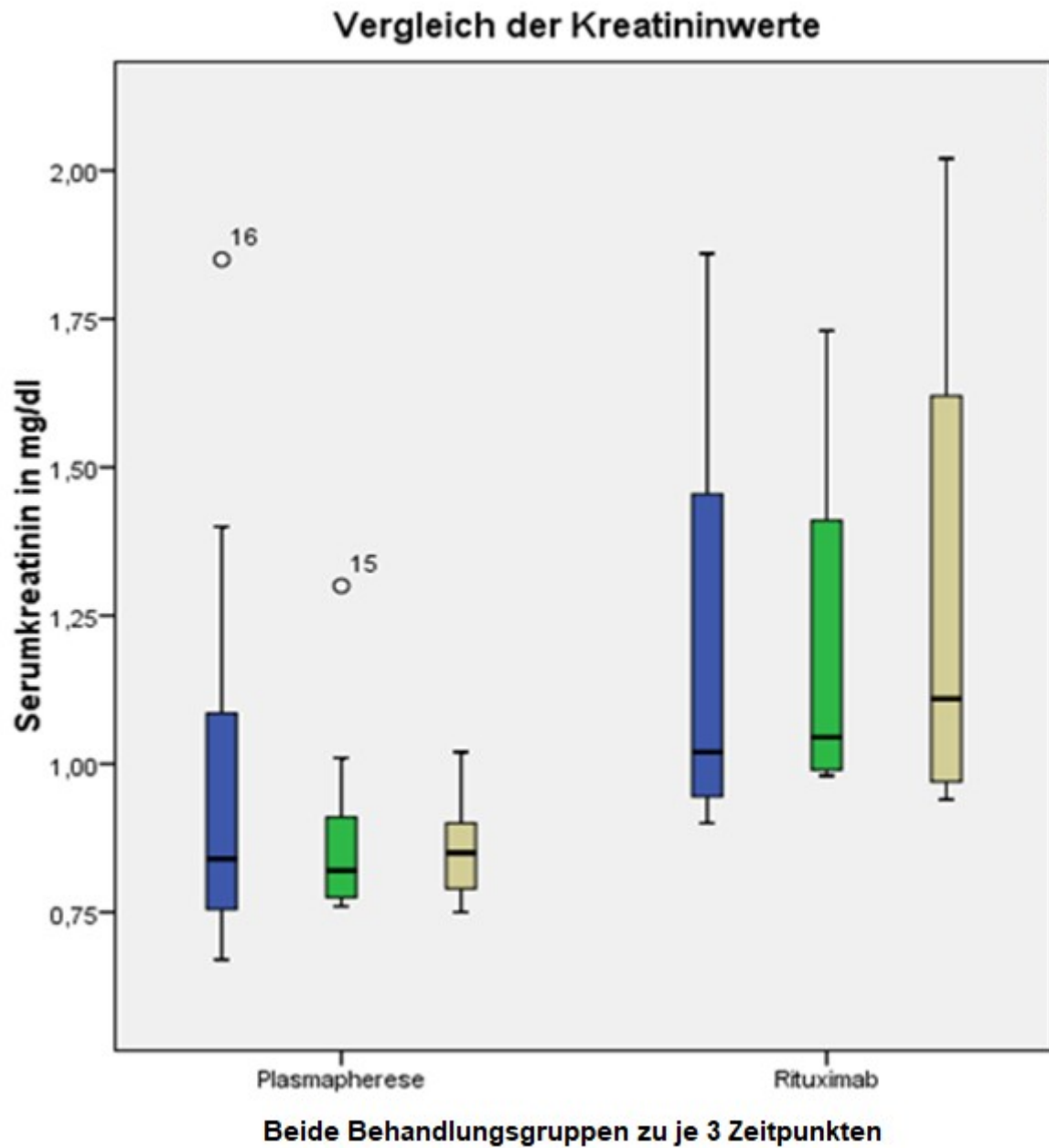


Abb. 21: Vergleich der Kreatininwerte bei den Patienten aus Interventionsgruppe (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapheresis) anhand von Boxplots. Die blauen Boxplots spiegeln die Verteilung der Kreatininwerte zum Beginn der jeweiligen Therapien wider. Die grünen Boxplots spiegeln die Verteilung der Kreatininwerte zum Ende der jeweiligen Therapien wider. Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der Kreatininwerte 30 Tage nach Ende der jeweiligen Therapien wider. °15 und °16 bedeuten „Ausreißer-Kreatinin-Werte“ bei Patienten-Nr.15 und 16.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich ihrer Kreatininwerte zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb. 21).

Zum Beginn der Behandlung betrug der Mittelwert der Interventionsgruppe (N=4) 1,20 mg/dl (Median 1,0 mg/dl; Minimum 0,9 mg/dl; Maximum 1,9 mg/dl).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 1,0 mg/dl (Median 0,8 mg/dl; Minimum 0,7 mg/dl; Maximum 1,9 mg/dl).

Am Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=4) 1,2 mg/dl (Median 1,0 mg/dl; Minimum 1,0 mg/dl; Maximum 1,7 mg/dl).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 0,9 mg/dl (Median 0,8 mg/dl; Minimum 0,8 mg/dl; Maximum 1,3 mg/dl).

Es gibt einen signifikanten Unterscheid zwischen den beiden Gruppen ($p=0,037$).

30 Tage nach Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für die Interventionsgruppe (N=4) 1,3 mg/dl (Median 1,1 mg/dl; Minimum 0,9 mg/dl; Maximum 2,0 mg/dl).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 0,86 mg/dl (Median 0,9 mg/dl; Minimum 0,8 mg/dl; Maximum 1,0 mg/dl).

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,009$).

4.3.9 Hämoglobinwert

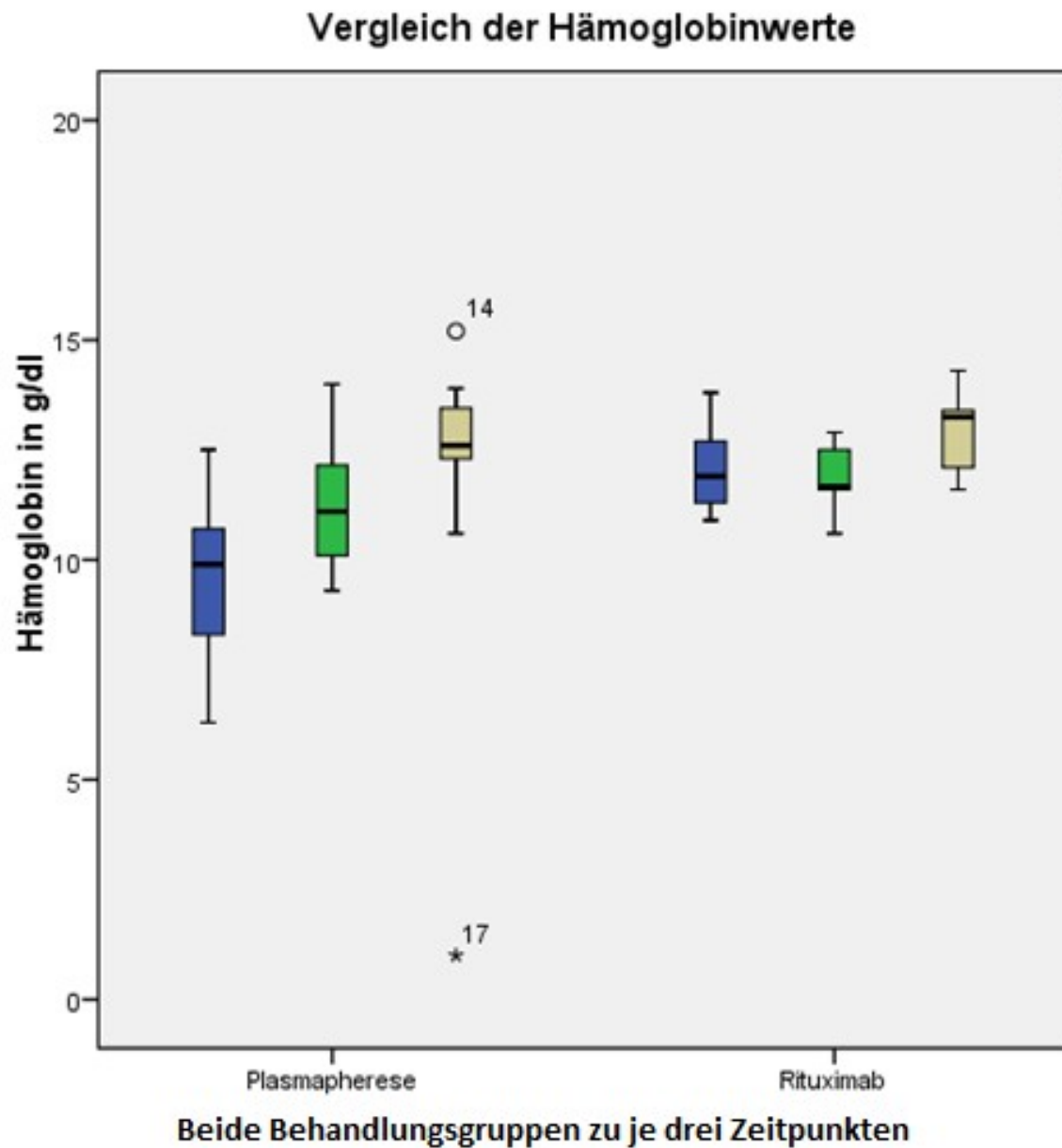


Abb. 22: Vergleich der Hämoglobinwerte bei den Patienten aus Interventionsgruppe (Rituximab) und Kontrollgruppe (Plasmapherese) anhand von Boxplots. Die blauen Boxplots spiegeln die Verteilung der Hämoglobinwerte zum Beginn der jeweiligen Therapien wider. Die grünen Boxplots spiegeln die Verteilung der Hämoglobinwerte zum Ende der jeweiligen Therapien wider. Die braunen Boxplots spiegeln die Verteilung der Hämoglobinwerte 30 Tagen nach Ende der jeweiligen Therapien wider. °14 und *17 bedeuten „Ausreißer-Hb-Werte“ bei Patienten-Nr.14 und 17.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich Ihrer Hämoglobinwerte zu den o.g. drei Zeitpunkten verglichen (Abb. 22).

Zu Beginn der Behandlung betrug der Mittelwert für Hämoglobin in der Interventionsgruppe (N=6) 12,1 g/dl (Medianwert 11,9 g/dl; Minimum 10,9 g/dl; Maximum 13,8 g/dl).

Für die Kontrollgruppe (N=11) betrug der Mittelwert 9,5 g/dl (Median 9,9 g/dl; Minimum 6,3 g/dl; Maximum 12,5 g/dl).

Zum Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für Hämoglobin in der Interventionsgruppe(N=6) 11,9 g/dl (Median 11,7 g/dl; Minimum 10,6 g/dl; Maximum 12,9 g/dl).

Der Mittelwert für die Kontrollgruppe (N=11) betrug 11,3 g/dl (Median 11,1 g/dl; Minimum 9,3 g/dl; Maximum 14,0 g/dl)

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,678$).

30 Tage nach Ende der Behandlung betrug der Mittelwert für Hämoglobin in der Interventionsgruppe (N=6) 13,0 g/dl (Median 13,3 g/dl; Minimum 11,6 g/dl; Maximum 14,3 g/dl).

In der Kontrollgruppe(N=11) betrug der Mittelwert 12,6 g/dl (Median 12,6 g/dl; Minimum 10,0 g/dl; Maximum 15,2 g/dl).

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,892$).

4.3.10 Schubdauer

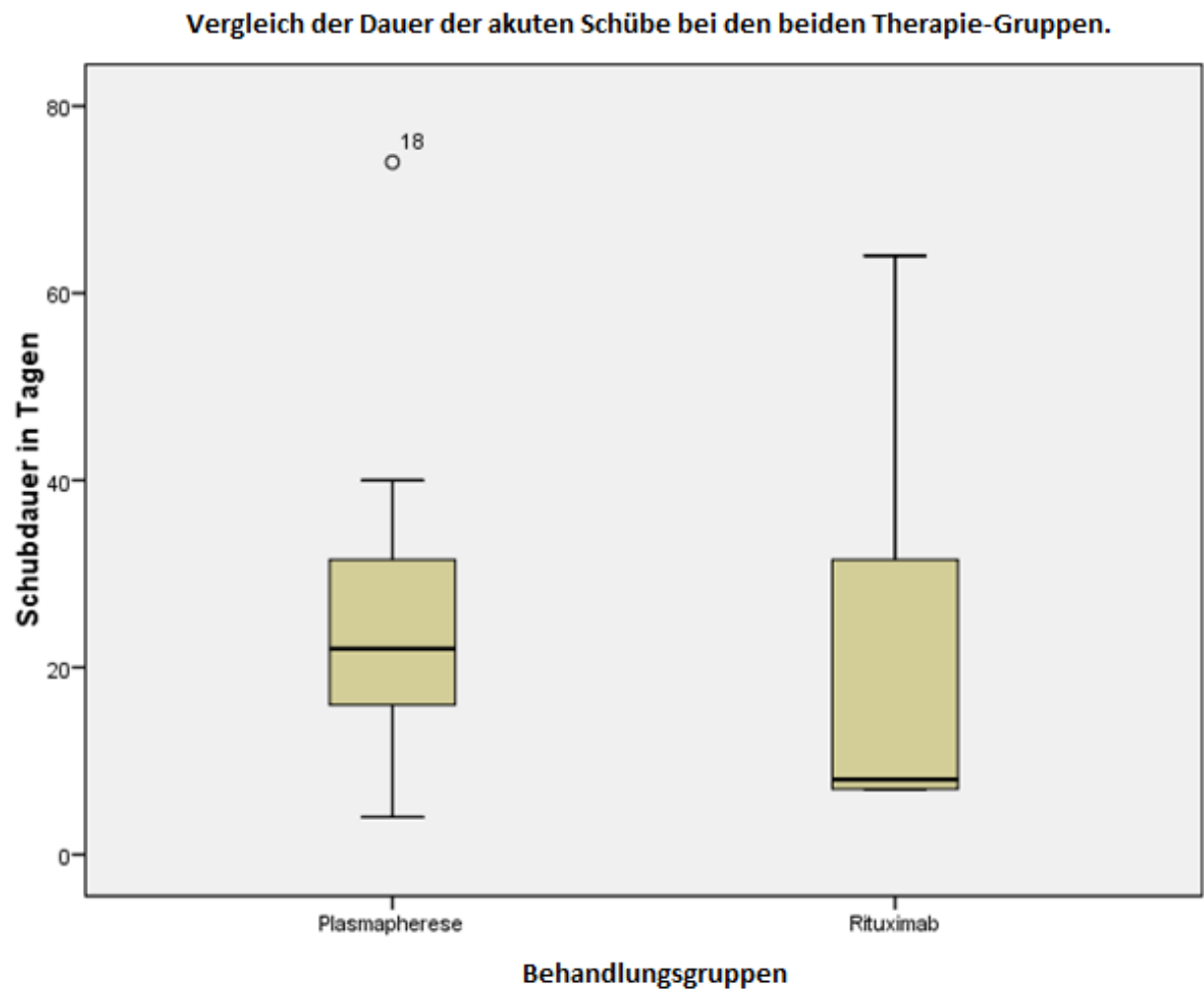


Abb. 23: Vergleich der Dauer der akuten Schübe bei den beiden Therapie-Gruppen. Schubdauer in Tagen zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe anhand von Boxplots.

^o18 bedeutet „Ausreißer-Schubdauer“ für die Patienten Nr. 18.

Es wurden beide Patientenkollektive bezüglich der Dauer der akuten Schübe verglichen (Abb. 23).

Bei der Interventionsgruppe (n=8) beträgt die mittlere Schubdauer 20,5 Tage (Median 8,0 Tage; Minimum 7,0 Tage; Maximum 64,0 Tage).

Bei der Kontrollgruppe (n=12) beträgt die mittlere Schubdauer 26 Tage (Median 22,0 Tage; Minimum 4,0 Tage; Maximum 74,0 Tage).

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren ($p=0,270$).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Zeit bis zum nächsten Rezidiv

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarten bezüglich der Zeitspanne bis zum nächsten Rezidiv festgestellt werden ($p=0,92$).

Der mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve ermittelte Medianwert lag für die Interventionsgruppe bei 1076 Tagen, für die Kontrollgruppe wurde er nicht erreicht.

In der Literatur können ähnliche Ergebnisse gefunden werden. So wurde bei der Arbeit von Falter et al. (29) für Patienten, die eine therapeutische Plasmapherese erhielten, ein Medianwert von 1337 Tagen für die Zeitspanne bis zum nächsten Rezidiv ermittelt. In einer Arbeit von Kubo et al. wurden über einen Zeitraum von knapp vier Jahren zwei Gruppen verglichen (101). Die erste wurde mittels Plasmapherese und Rituximab behandelt, die zweite mit Plasmapherese ohne Rituximab. Die Zeiten ohne Rezidiv betragen 1059 Tage bzw. 438 Tage. Bei der Gruppe ohne Rituximab-Gabe fällt eine große Diskrepanz zu unseren Daten auf. Die Erklärungsmöglichkeiten hierfür sind vielseitig. Eine Möglichkeit liefert das Patientenkollektiv: große Unterschiede in der Patientenzahl (30 gegenüber 166 Patienten) mit nicht vergleichbarer Geschlechts- und Alters-Verteilung, vor allem zwischen den beiden nicht mit Rituximab behandelten Gruppen (Altersmedian unserer Patienten 45,5 Jahre vs. 59 Jahre bei Kubo et al.), sowie verschiedene Ethnien.

Auch das Studiendesign ist unterschiedlich. In unserer Arbeit wurden Rezidive ausgewertet, bei Kubo et al. hauptsächlich erste Schübe (154/169).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Therapiestrategie dar. In der Arbeit von Kubo et al. wurde Rituximab in 58 von 65 Fällen bei therapieresistenten Patienten, also erst nach ausbleibendem Ansprechen auf fünf Plasmapheresen, und nur in 7 von 65

Fällen bei Rezidiven verabreicht, wohingegen unsere Patienten von Beginn an Rituximab erhielten (29, 101).

5.1.2 VWF-Multimere

Die Bestimmung der ULVWF-Multimere spielt gegenüber anderen laborchemischen Parametern im klinischen Alltag bezüglich Therapie-Monitoring eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu der Messung der Thrombozyten oder der Laktatdehydrogenase.

Die Entstehung von ULVWF-Multimeren ist jedoch für den Pathomechanismus der TTP unabdingbar, somit ist es durchaus sinnvoll, die Auswirkung einer Therapie anhand der ULVWF-Multimere zu beurteilen.

In dieser Arbeit konnten bei 40 % der Patienten, die ausschließlich mit Rituximab behandelt worden sind, 30 Tage nach Ende des Schubes noch ULVWF-Multimere nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe jedoch konnte bei keinem Patienten eine Persistenz der ULVWF-Multimere nachgewiesen werden.

Dies könnte darauf deuten, dass bezüglich der Wirkung auf die Multimere die Therapie der Interventionsgruppe unterlegen ist, obwohl sich bei der kleinen evaluierten Patientenzahl keine statistische signifikante Differenz fand.

5.1.3 Nebenwirkungen.

Während der Aktendurchsicht fiel auf, dass wenig über das Befinden und klinische Symptome dokumentiert wurde.

Die im aktuellen TTP-Register der Universitätsmedizin Mainz benutzten „Case Report Forms“ zur Erfassung solcher Daten wurden erst im Jahr 2016 entwickelt und eingeführt. Man kann jedoch feststellen, dass auch in der Literatur nur wenig Rituximab-assoziierte Nebenwirkungen beschrieben werden (76, 102).

Bezüglich der Nebenwirkungen der Plasmapherese-Therapie zeigt die Arbeit von Som et al. aus dem Jahre 2012, dass die Plasmapherese-assoziierten Komplikationen im Verlauf der Jahre deutlich abgenommen haben (103). Die noch

am häufigsten aufgetretenen Komplikationen waren Katheter-assoziierte lokale oder fortgeleitete Infektionen (8/53 Patienten). Aus den Patientenakten unserer Kontrollgruppe konnte nur bei 1/12 Patienten eine Katheter-assoziierte Infektion festgestellt werden. Ein Grund für das vermeintlich bessere Abschneiden unserer Kontrollgruppe kann darauf zurückgeführt werden, dass eine nicht-antibiotikpflichtige vorübergehende Rötung in Arztbriefen nicht auftaucht.

5.1.4 ADAMTS13-Aktivität

Die ADAMTS13-Aktivität ist einer der Hauptmarker zur Diagnosestellung der TTP (100). Zudem hat ihre Dynamik eine außerordentliche Auswirkung auf den Krankheitsverlauf und die Prognose. Wie effektiv eine Behandlung der iTTP ist, kann anhand der Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität erkannt werden.

Am Ende der Behandlung zeigte sich eine große Diskrepanz der ADAMTS13-Aktivität zwischen beiden Gruppen. Im Schnitt lag die Aktivität bei den Patienten, die mit Plasmapherese behandelt worden sind, bei knapp 63 % gegenüber 19 % bei jenen, die nur Rituximab erhalten haben. Der Unterschied ist gerade nicht signifikant ($p = 0,053$).

Bei der Kontrolluntersuchung nach 30 Tagen gleicht sich die ADAMTS13-Aktivität beider Gruppen an, in der Interventionsgruppe lag diese mit 51 % nur gering unter dem Wert von 53 % bei der Kontrollgruppe.

Somit zeigt sich, dass sich die ADAMTS13-Aktivität in der Rituximab-Gruppe langsamer erholt als in der Plasmapherese-Gruppe.

Die im Jahr 2012 publizierte Arbeit von Froissart et al. vergleicht ebenfalls zwei Gruppen. Die eine erhielt Rituximab und Plasmapherese, die andere nur Plasmapherese. Die ADAMTS13-Aktivität beider Gruppen lag jeweils bei 58 % bzw. 20 % nach einem Monat und bei 80 % bzw. 50 % nach drei Monaten (104). Hier zeigt sich keine Diskrepanz zu unserer Kontrollgruppe. Ein direkter Vergleich mit unserer Interventionsgruppe ist nicht möglich, da Froissart et al. keine Therapie mit ausschließlich Rituximab durchführten. Basierend auf der Arbeit von Owattanapanich et al. konnte bis dato keine Studie gefunden werden, die Rituximab mit Kortikosteroiden und Plasmapherese mit Kortikosteroiden vergleicht (85).

5.1.5 ADAMTS13-Antikörper

Die Bildung von anti-ADAMTS13-Antikörpern ist pathognomonisch für die iTTP, sodass das Monitoring und die Clearance dieser Antikörper für den klinischen Verlauf und die Prognose von großer Bedeutung sind.

In meiner Arbeit konnte der Einfluss beider Therapieansätze auf die Auto-Antikörper untersucht werden.

In der Interventionsgruppe betrug der Antikörpertiter im Durchschnitt 0,67 BE am Ende der Behandlung und 0,85 BE bei der Follow-up-Untersuchung.

In der Kontrollgruppe betrug der Antikörpertiter im Durchschnitt 0,17 BE am Ende der Behandlung und 0,10 BE bei der Follow-up-Untersuchung. Bei der Follow-up-Untersuchung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,54$).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Konzepte, um den Einfluss der Behandlung auf die anti-ADAMTS13-Antikörper zu beurteilen. Manche Autoren messen die Zeit, bis Antikörper nicht mehr nachweisbar sind (102). Andere vergleichen, wie bei dieser Arbeit, den Inhibitor-Titer am Anfang und am Ende einer Behandlung, allerdings ist ein direkter Vergleich nicht möglich, da in diesen Arbeiten der Autoantikörper-Titer mittels ELISA bestimmt wurde (101, 105).

5.1.6 Thrombozyten

Die Thrombozytopenie ist der klinisch wichtigste laborchemische Parameter für den Verlauf einer TTP. Er ist für die Definition eines Schubes oder einer Remission maßgebend. Der Einfluss von Rituximab und Kortikosteroiden auf die Thrombozytenzahl im Vergleich zur Plasmapherese und Kortikosteroiden ist einer der „primary outcomes“ dieser Arbeit.

Die Thrombozytenzahl war der am besten dokumentierte Wert bei unseren Patienten.

In der Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Thrombozytenzahl 180/nl am Ende der Behandlung und 288/nl bei der Follow-up-Untersuchung.

In der Kontrollgruppe betrug die durchschnittliche Thrombozytenzahl 275/nl am Ende der Behandlung und 234/nl bei der Follow-up-Untersuchung.

Weder am Ende der Behandlung noch bei der Follow-up-Untersuchung konnte ein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,58$; $p=0,196$).

Die hier erhobenen Thrombozytenzahlen stimmen mit den in der Literatur gefundenen Werten gut überein. Als Beispiel hierfür dient die Arbeit von Stubbs et al. (106), bei der die Thrombozytenzahl 28 Tage nach der letzten Rituximab-Gabe in Kombination mit Plasmapherese und Kortikosteroiden bei 246/nl lag.

5.1.7 LDH

Die Laktatdehydrogenase ist ein Marker für Zelluntergang, dieser ist zwar nicht TTP-spezifisch, ist jedoch bei einem Schub oft massiv erhöht. Je nach beobachteter Gruppe sind die Werte im Schnitt bei 1065 E/L oder bei 1206 E/L (66, 102).

Die LDH ist ebenso wie die Thrombozyten-Anzahl ein guter Laborparameter, um den Behandlungserfolg einer Therapie zu beurteilen, die Untersuchung ist zudem kostengünstig.

Wie bei der Thrombozytenzahl war die Dokumentationslage auch hier sehr gut. Interessant ist der Unterschied in den Startbedingungen: der durchschnittliche LDH-Spiegel lag bei Interventionsgruppe bei 507 E/L gegenüber 905 E/L bei der Kontrollgruppe. Diese Diskrepanz lässt sich durch das Studiendesign erklären. Patienten, die klinisch und laborchemisch schwer betroffen waren, wurden nicht der experimentellen Rituximab und Kortikosteroid-Therapie zugeführt. Nur wenn ein schwer kranker Patient die Plasmapherese verweigert hat, wie hier zum Beispiel Patientin Nr.8, wurde die Rituximab und Kortikosteroid-Therapie angeboten.

In der Interventionsgruppe betrug der durchschnittliche LDH-Spiegel 298 E/L am Ende der Behandlung und 225 E/L bei der Follow-up Untersuchung.

In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche LDH-Spiegel 257 E/L am Ende der Behandlung und 229 E/L bei der Follow-up Untersuchung.

Bezüglich der Wirkung auf den LDH-Spiegel gibt es weder zum Ende der Therapie noch bei der Follow-up-Untersuchung einen signifikanten Unterschied ($p=0,120$; $p=0,711$).

In der Literatur lassen sich wenig Daten zu absoluten Laborwerten am Ende einer Therapie finden. Vielmehr wird über die Zeit in Tagen bis zur Normalisierung des LDH-Spiegels berichtet. Zwei Arbeiten erwähnen Zeitspannen von 17 bzw. 15 Tagen (102, 107).

5.1.8 Kreatinin-Spiegel

Die French- und PLASMIC-Scores werten erhöhte Serum-Kreatinin Spiegel als Argument gegen das Vorliegen einer iTTP (108, 109). Somit spielt der Einfluss einer Therapie auf diesen Labor-Parameter in der TTP-Behandlung eine untergeordnete Rolle. Zu beachten ist jedoch, dass eine anhaltend schlechte Nierenfunktion und damit verbundene chronische Niereninsuffizienz für die allgemeine Prognose von Bedeutung sind.

In der Interventionsgruppe betrug der durchschnittliche Kreatinin-Spiegel 1,20 mg/dl am Ende der Behandlung und 1,29 mg/dl bei der Follow-up-Untersuchung.

In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche Kreatinin-Spiegel 0,88 mg/dl am Ende der Behandlung und 0,86 mg/dl bei der Follow-up-Untersuchung.

Der Kreatinin-Spiegel war bei der Rituximab-Gruppe zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant erhöht ($p=0,037$; $p=0,009$). Man muss allerdings vermerken, dass auch die initialen Werte erhöht waren und die Werte sich während des Schubes nicht relevant veränderten.

5.1.9 Hämoglobin

Die Anämie ist laborchemisch ein wichtiges Merkmal der TTP, sowohl für die Diagnosestellung als auch als Verlaufsparemeter bei der Behandlung.

In der Interventionsgruppe betrug der mediane Hämoglobin-Spiegel 11,7 g/dl am Ende der Behandlung und 13,3 g/dl bei der Follow-up-Untersuchung.

In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche Hämoglobin-Spiegel 11,1 g/dl am Ende der Behandlung und 12,6 g /dl bei der Follow-up-Untersuchung.

Bezüglich der Wirkung auf den Hämoglobin-Spiegel gibt es weder zum Ende der Therapie noch bei der Follow-up-Untersuchung einen signifikanten Unterschied ($p= 0,678$; $p= 0,892$).

In der Literatur wird über eine Zeit von ca. 15 Tagen bis zur Normalisierung der Hämoglobinspiegel berichtet (102).

5.1.10 Schubdauer

Die mediane Schubdauer beträgt 8 Tage für die Interventionsgruppe und 22 Tage für die Kontrollgruppe. Hier zeigt sich ein starker Unterschied zwischen der mittleren (20,4 Tage) und der mediane (8 Tage) Schubdauer der Interventionsgruppe, dies lässt sich durch eine große Streuung der Werte und durch Ausreißer wie Patient 18 erklären.

Die Differenz ist bei einem p-Wert von 0,270 statistisch nicht signifikant.

In der Literatur finden sich ähnliche Angaben zur Dauer der Schübe: Median von 16,5 Tagen für Patienten, die Rituximab erhalten und 20 Tagen für diejenigen, die therapeutische Plasmapheresen erhalten haben (76).

5.2 Patientenkollektiv

Die Geschlechtsverteilung innerhalb unserer Interventionsgruppe ist ausgeglichen. Dies stellt eine Abweichung zum in der Literatur vielfach belegten Frauenanteil von 60-80% dar. Vor allem ist der Unterschied zu der Geschlechtsverteilung in der Arbeit von Falter et al. bemerkenswert (77 % Frauen), da diese zum Teil auf dasselbe Patientenkollektiv zurückgreift (29). Dies liegt vermutlich an der sehr geringen Fallzahl der hier untersuchten Interventionsgruppe (N=8).

Das durchschnittliche Alter in unserer Interventionsgruppe von 37,63 Jahren stimmt mit den in der Literatur gefundenen Werten zwischen 37 und 42 Jahren weitestgehend überein (76, 104).

5.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit.

5.3.1 Stärken

Diese Arbeit ist die einzige ihrer Art, in der Literatur konnte kein ähnlicher Vergleich gefunden werden. Es gibt zwar einzelne Case-Reports, die eine Behandlung ausschließlich mit Rituximab beschreiben (110), keine Studie hat jedoch den direkten Vergleich zur herkömmlichen Therapie gemacht, weder retro- noch prospektiv. Eine Studie mit diesem Ansatz kann mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft nicht mehr erfolgen. Ärzte sind verpflichtet, die bestmögliche Behandlung zu geben, die aktuelle Evidenzlage zu Rituximab ist nun soweit fortgeschritten, dass der frühzeitige standardisierte Einsatz sogar nach den ISTH-Leitlinien von 2020 parallel zur Plasmapherese erfolgen soll (100).

Diese Arbeit konnte zeigen, dass bei einem Patienten, der die Plasmapherese verweigert, eine ausschließliche Behandlung mit Rituximab und Kortikosteroiden zur Remission eines iTTP-Rezidivs führen kann.

5.3.2 Schwächen

Schwächen dieser Arbeit liegen im Design, dies ist vor allem durch den retrospektiven Aspekt bedingt.

Es beginnt mit der Patientenselektion der Interventionsgruppe. Es wurden nur acht Patienten mit diesem damals innovativen Therapieregime behandelt. Bei jedem einzelnen Patienten war die Gabe von Rituximab eine Einzelfallentscheidung. In die Entscheidungsfindung flossen unter anderem die klinischen Befunde, die Schwere und Ausprägung der Erkrankung und die Bereitschaft bzw. der Wunsch des Patienten ein, diese Therapie zu erhalten.

Insgesamt wurden vorzugsweise Patienten mit milden klinischen Symptomen und solche, die schon vorgängige iTTP-Schübe hatten und der Plasmapherese ablehnend gegenüberstanden, einer Rituximab- und Kortikosteroid-Therapie zugeführt. Durch die geringe Fallzahl ist ein Matchen nach Alter und Geschlecht nicht möglich.

Als nächstes stellt die Qualität der Datenerhebung eine Schwäche dar. Die Datenerhebung erfolgte vor der Herstellung der „Case-Report-Forms“ und die damit verbundene Erhebung aller TTP-relevanten laborchemischen und klinischen Parameter gestaltete sich schwierig. Somit musste die Datengewinnung aus den vorhandenen Arztbriefen, Laborbefunden, E-Mails und Notizen, die in den Patienten-Akten gefunden wurden, erfolgen.

Diese erhobenen Daten konnten nur teilweise überprüft werden.

Der Zeitpunkt der erhobenen Parameter war oft nicht optimal, so dass Abweichungen von einigen Tagen angenommen werden müssen.

Der Datensatz für die Routine-Laboruntersuchungen wie Thrombozytenzahl und Hämoglobin war sehr umfangreich, jedoch wurden aufwändige und teure Parameter wie der Antikörpertiter nicht regelmäßig erhoben, vielleicht auch, weil diese für den klinischen Alltag nicht von so hoher Relevanz sind. Auf jeden Fall hat dies eine direkte Auswirkung auf die statistischen Auswertungsmöglichkeiten.

Am wenigsten dokumentiert waren Symptome und allgemeines Wohlbefinden der Patienten, insbesondere die psychische Befindlichkeit fehlte komplett. Der Vergleich von Symptomen zwischen beiden Patienten-Gruppen wäre von großem Interesse gewesen.

In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit einem iTTP-Rezidiv behandelt, einerseits, da alle Patienten im Rahmen von Kontrolluntersuchungen regelmäßig untersucht wurden, andererseits, weil der erste Schub bekannterweise der schwerste ist und sich die behandelnden Ärzte nicht getraut haben, diese Patienten nur mit Rituximab zu behandeln. Ein Vergleich zwischen Rituximab und Plasmapherese bei Erstdiagnosen kann dementsprechend nicht erfolgen.

5.3.3 Aktuelle Rolle von Rituximab und Caplacizumab

Alle iTTP-Patienten, die bis 2019 mit Rituximab behandelt worden sind, haben das Originalpräparat von der Firma Roche, MabThera®, erhalten. Somit konnten einheitliche Vergleiche zwischen Studien erstellt werden. Seitdem ist das Patent nun abgelaufen und es gelangen kostengünstigere Generika auf den Markt. Es stellt sich die Frage ob, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit dieser neuen Generika gleichwertig sind.

Klinisch wurde schon berichtet, dass Patienten, die MabThera® bisher gut vertragen hatten, auf die Generika mit allergischen Reaktionen antworteten. Es wäre interessant zu schauen, ob wir ähnliche Ergebnisse betrachten würden, wenn wir statt MabThera® zum Beispiel Truxima® einsetzen (Celltrion Healthcare /Mundipharma). Eine Gegenüberstellung zu Plasmapherese, wie hier vorgestellt, gibt es zurzeit nicht. Es gibt jedoch Arbeiten, die Truxima® und MabThera® bei iTTP-Patienten untersuchten. Ein Beispiel ist die Arbeit von Stubbs et al. (111). Als Outcome wurden bei 84 Patienten die Thrombozytenzahl, die ADAMTS13-Aktivität, der CD19-Spiegel, unerwünschte Nebenwirkungen und infektiöse Komplikationen zu drei Zeitpunkten evaluiert (bei Tag 1, Tag 28 und nach 3 Monaten). Es konnte kein signifikanter Unterschied der Thrombozytenzahlen, der ADAMTS13-Aktivitäten und der CD20-Depletierung festgestellt werden. Bezogen auf die Nebenwirkungen und Infektionsraten war auch kein Unterschied festzustellen. Somit ist anzunehmen, dass keine großen Unterschiede zwischen dem Originalpräparat und dem Generikum zu erwarten sind. Es bedarf jedoch noch weiterer Analysen, vor allem im Rahmen prospektiver randomisierter Studien, um eine gültige Empfehlung zu geben. Selbst dann sollte es dem behandelnden Arzt möglich sein, bei Verdacht auf Unverträglichkeit MabThera® zu verabreichen.

Mit wachsender Evidenz der Effektivität von Rituximab in der Behandlung der iTTP ist dessen Einsatz nun Standard. Laut den ISTH-Leitlinien von 2020 soll bei einer ADAMTS13-Aktivität von <10 % schon bei der ersten Diagnose bzw. dem ersten Schub die Gabe von Rituximab erfolgen (100). Dies steht im klaren Gegensatz zum Einsatz während dieser Studie. Damals war Rituximab nur für Patienten mit refraktärer TTP oder häufigen Rezidiven indiziert. Diese frühzeitige Gabe soll nicht nur die Zeit bis zur Remission verkürzen, sondern auch die Zeit bis zum nächsten Schub verlängern bzw. ihn komplett verhindern (29, 66, 77). Die Evidenz zum Einsatz von Rituximab basiert aber zum größten Teil auf Beobachtungsstudien und nicht auf randomisierten Studien. Eine der wenigen randomisierten Studien, die den additiven Einfluss von Rituximab zu Kortikosteroiden und PEX untersucht hat, war die STAR-Studie (Study of TTP and Rituximab) (112). Diese multizentrische Studie an 18 Kliniken in den USA wurde jedoch wegen fehlender Patientenrekrutierung abgebrochen.

Es wird angenommen, dass die Symptome der TTP aufgrund einer Interaktion von UL-VWF mit dem Glykoprotein Ib-IX-V-Komplex der Thrombozyten und folglich der resultierenden Bildung von Mikrothromben entstehen. Basierend auf diesem Pathomechanismus wurde ein neues Medikament in der Behandlung der iTTP eingeführt. Caplacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den VWF an der A1-Domäne bindet und die Interaktion mit dem o.g. Glykoprotein-Komplex verhindert. Es wurde gezeigt, dass dessen Einsatz die Bildung von Mikrothromben deutlich reduziert und somit die Schwere der Symptome abschwächt. Große randomisierte Studien wie die TITAN- und HERUCLES-Studie konnten zeigen, dass Caplacizumab die Normalisierung der Thrombozyten beschleunigt, die Hospitalisationszeit, die Anzahl an benötigten Plasmapheresen sowie die Exazerbationsrate reduziert. Die frühzeitige Gabe bei iTTP- Patienten wird empfohlen (100).

Die Einführung dieses neuen Medikaments wird Rituximab in der Behandlung der iTTP nicht ablösen können. Caplacizumab hat keinen Einfluss auf die die Bildung von Auto-Antikörpern gegen ADAMTS13 und folglich die ADAMTS13-Aktivität. Beide Präparate haben somit komplementäre Eigenschaften und der kombinierte Einsatz ist heute Standard.

Eine weitere Indikation für Rituximab bei der iTTP ist die prophylaktische Gabe bei Patienten mit bekannter iTTP, erniedrigter ADAMTS13-Aktivität und erhöhten anti-ADAMTS13-Antikörpern auch in klinischer Remission. Als Beispiel gilt die multizentrische Arbeit aus Frankreich von Jestin et al.(113). Hier wurde bei 92 Patienten die Rückfallrate vor und nach Einführung der Rituximab-Prophylaxe untersucht. Die mediane Jahresrückfallrate ist von 0,33 Episoden (IQR 0,23-0,66) auf 0 Episoden (IQR 0-1,32) zurückgegangen. Zudem konnte gezeigt werden, dass nach Rituximab-Gabe die ADAMTS13-Aktivität bei 37 % der Patienten über einen Zeitraum von 31 Monaten im normalen Bereich blieb und es bei 49 % der Patienten wieder zu einem schweren ADAMTS13-Defizit kam. 14 % der Patienten sprachen auf die erste Rituximabgabe nicht an. Trotz mehrerer Rituximabgaben blieb die ADAMTS13-Aktivität bei 4 Patienten <10 %, bei zwei Patienten kam es dann zu einem Rezidiv, bei sechs Patienten konnte die ADAMTS13-Aktivität in den Normbereich gehoben werden, von diesen sechs Patienten erlitt nur ein Patient ein

Rezidiv. Diese Studie konnte zeigen, dass eine erniedrigte ADAMTS13-Aktivität in Remission mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko verbunden ist.

Hier kann eine Parallele zu unserer Arbeit gezogen werden. Der Patient Nr.6 hatte trotz mehrmaliger Rituximab-Gabe am Ende der Behandlung eine ADAMTS13-Aktivität von $<10\%$ und einen Antikörpertiter von $>2,50$ BE und erlitt ein weiteres Rezidiv, das er nicht überlebte. Patient Nummer 3 ist der einzige Patient, der im Beobachtungszeitraum zwei weitere Rezidive erlitt, nach jedem Schub war die ADAMTS13-Aktivität zwar wieder normwertig, es konnten jedoch immer noch Autoantikörper gemessen werden. Auch in unserer Arbeit scheint es bei persistierend erhöhten anti-ADAMTS13-Antikörpern und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität zu einer erhöhten Rückfallrate zu kommen.

Bezüglich des Einsatzes von Rituximab als Rückfallprophylaxe gibt es noch keine Klarheit: Bei Patienten in Remission, jedoch mit persistierend niedriger ADAMTS13-Aktivität und ohne klinische Symptome, tendiert die Empfehlung zur einer Rituximab-Prophylaxe, auch wenn noch viele Bedenken bezüglich Kosten und Umsetzung (regelmäßige ADAMTS-Aktivität Messungen) bestehen (87).

5.3.4 COVID19

Das Jahr 2020 wurde von der Coronavirus SARS-CoV-2 Pandemie stark geprägt. Diese Epidemie stellte die weltweite medizinische Versorgung vor selten dagewesene Herausforderungen.

Auch bezüglich der TTP kommt es zu neuen Erkenntnissen. So erhöht die Coronavirus-Erkrankung das Thromboserisiko deutlich (114). Bei Autopsien von Patienten, die an COVID-19 verstorben sind, konnten neben Makro- auch Mikro-Thromben gefunden werden, speziell in den Kapillaren des Lungenkreislaufs. Darüber hinaus zeigen mehrere Studien deutlich erhöhte VWF-Spiegel (115, 116). Mancini et al. konnten an 50 COVID-19 Patienten zeigen, dass die ADAMTS13-Aktivität leicht erniedrigt ist. Sie vermuten, dass die COVID-19 vermittelte massive Freisetzung des VWF aus dem Endothel die proteolytische Kapazität von ADAMTS13 überschreitet und zu dessen Verminderung führt (117, 118).

In der Literatur sind mittlerweile auch einige akute TTP-Schübe beschrieben, die durch eine COVID-19-Infektion oder Impfung ausgelöst wurden (119-121, 123). Die Überlagerung von COVID-19-typischen Symptomen wie Luftnot verzögert die Feststellung einer TTP und erfordert besondere diagnostische Aufmerksamkeit.

6 Zusammenfassung

Die immun-medierte thrombotisch thrombozytopenische Purpura ist eine bis zum heutigen Tag lebensbedrohliche, schubartig verlaufende Erkrankung.

Ihr Pathomechanismus beruht auf dem akquirierten Mangel der Protease ADAMTS13, die für die Spaltung des VWF verantwortlich ist. Durch die verminderte ADAMTS13-Aktivität wird das prothrombotisch sehr große Protein VWF nicht hinreichend gespalten und so kommt es zur Bildung von VWF-Thrombozyten-reichen Mikrothromben in zahlreichen Organen. Charakteristisch für die iTTP ist eine mechanische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie, klinisch oft von neurologischen, kardialen und gastroenterologischen Symptomen begleitet.

Goldstandard der Therapie ist nach wie vor der frühzeitige Einsatz der Plasmapherese, oft in Kombination mit Kortikosteroiden und Rituximab, einem CD20-selektiven monoklonalen Antikörper und seit 2019 zunehmend auch Caplacizumab.

In dieser Dissertation wurden zwei unterschiedlichen Therapieformen zur Behandlung von iTTP-Patienten miteinander verglichen. Bei den Therapieformen handelte es sich um den bisherigen Standard mit Plasmapherese und Kortikosteroiden sowie die zum Zeitpunkt der Datenerhebung innovative Behandlung mit Rituximab und Kortikosteroiden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 20 Personen, von den zwölf nach damaligem Standard und acht mit der innovativen Therapie behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug sechs Jahre.

Um beide Therapien gegenüberzustellen, wurden einerseits laborchemische Parameter wie Thrombozyten, LDH, Hämoglobin, ADAMTS13-Aktivität, ADAMTS13-Hemmkörper, ULWVF-Multimere und andererseits klinische Daten wie Schubdauer, Outcome und Zeit bis zum nächsten Rezidiv herangezogen.

Es zeichnete sich ab, dass bezogen auf oben genannte Parameter die Behandlung mit Rituximab und Kortikosteroiden der Plasmapherese und Kortikosteroid-Therapie unterlegen ist. Dennoch zeigte sich, dass eine Behandlung mit Rituximab und

Kortikosteroiden grundsätzlich zu einer Remission führen kann und diese auch über mehrere Monate anhält.

Die frühzeitige Therapie mit Rituximab und Kortikosteroiden kann zudem die Notwendigkeit einer Plasmapherese verhindern. Diese ist schließlich ein invasiver Eingriff, mit verschiedenen Risiken wie Allergie, Katheter-assoziiertem Infektionsrisiko und Bedenken des Patienten. Allerdings gilt dies nur für klinisch leichte iTTP-Schübe. Bei einem schweren iTTP-Schub ist die Plasmapherese dringend indiziert, heute in Kombination mit der Gabe von Caplacizumab und Rituximab.

Insbesondere zeigen die zwei Todesfälle des Patientenkollektivs in dieser Arbeit die Grenzen der Therapie ohne Plasmapherese. Ob der Wechsel auf den damaligen Standard die Patienten hätte retten können, bleibt jedoch spekulativ.

Aufgrund der geringen Fallzahl und Patientenselektion konnten nur Tendenzen aufgezeigt werden. Um sicherere Erkenntnisse zu gewinnen, müsste eine prospektive randomisierte Studie erfolgen. Dies ist aufgrund des aktuellen Wissensstands bezüglich der iTTP-Behandlung und insbesondere durch die Zulassung von Caplacizumab kaum mehr möglich, da medizinisch nicht vertretbar. Somit ist und bleibt diese Arbeit die einzige ihrer Art.

Zusammenfassend ist die ausschließliche Therapie mit Rituximab und Kortikosteroiden eine Möglichkeit, wenn Patienten die Plasmapherese verweigern. Dies sollte jedoch nur in Ausnahmefällen und nach ausführlicher Aufklärung über das schlechtere Outcome erfolgen.

7 Literaturverzeichnis

1. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc.* 1924;24:21-4.
2. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood.* 1947;2(6):542-54.
3. Lara PN, Jr., Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med.* 1999;107(6):573-9.
4. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1977;50(3):413-7.
5. Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978;298(24):1350-2.
6. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-34.
7. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001;276(44):41059-63.
8. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, 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.
9. Muirhead EE, Crass G, Hill JM. Diffuse platelet thromboses with thrombocytopenia and hemolytic anemia; thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol.* 1948;18(7):523-32.
10. Barondess JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Review of the literature and report of three cases. *The American Journal of Medicine.* 1952;13(3):294-310.
11. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1997;89(9):3097-103.
12. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Report of 16 Cases and Review of Literature. *Medicine.* 1966;45(2):139-&.
13. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood advances.* 2017;1(10):590-600.
14. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2017;15(10):1889-900.
15. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819-26.
16. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010;116(20):4060-9.
17. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(4):1035-50.
18. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
19. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010;91(1):1-19.

20. Tsai HM, Nagel RL, Hatcher VB, Sussman, II. Multimeric composition of endothelial cell-derived von Willebrand factor. *Blood*. 1989;73(8):2074-6.
21. Kaufman DP, Costanza M. Weibel Palade Bodies. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
22. Haberichter SL, Fahs SA, Montgomery RR. von Willebrand factor storage and multimerization: 2 independent intracellular processes. *Blood*. 2000;96(5):1808-15.
23. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue. *Blood*. 2009;113(21):5049-57.
24. Tsai HM, Sussman, II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood*. 1994;83(8):2171-9.
25. Zhou W, Inada M, Lee TP, Benten D, Lyubsky S, Bouhassira EE, et al. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2005;85(6):780-8.
26. Zhou W, Bouhassira EE, Tsai HM. An IAP retrotransposon in the mouse ADAMTS13 gene creates ADAMTS13 variant proteins that are less effective in cleaving von Willebrand factor multimers. *Blood*. 2007;110(3):886-93.
27. Tao Z, Wang Y, Choi H, Bernardo A, Nishio K, Sadler JE, et al. Cleavage of ultralarge multimers of von Willebrand factor by C-terminal-truncated mutants of ADAMTS-13 under flow. *Blood*. 2005;106(1):141-3.
28. Petri A. Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13. 2019.
29. Falter T, Herold S, Weyer-Elberich V, Scheiner C, Schmitt V, von Auer C, et al. Relapse Rate in Survivors of Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with or without Rituximab. *Thromb Haemost*. 2018;118(10):1743-51.
30. Petri A, Kim HJ, Xu Y, de Groot R, Li C, Vandenbulcke A, et al. Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13. *Nat Commun*. 2019;10(1):3781.
31. 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.
32. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;100(2):710-3.
33. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, 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.
34. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11; quiz 662.
35. Studt JD, Bohm M, Budde U, Girma JP, Varadi K, Lammle B. Measurement of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in plasma: a multicenter comparison of different assay methods. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(9):1882-7.
36. Kokame K, Miyata T. [Development and application of a new ADAMTS13 assay for TTP diagnosis]. *Rinsho Byori*. 2005;53(7):639-45.
37. Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, Capdenat S, Coppo P, et al. Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS13 activity measurement. *Thromb Res*. 2014;134(5):1074-80.
38. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
39. Coppo P, Veyradier aA. Thrombotic Microangiopathies: Towards a Pathophysiology-Based Classification. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2009.
40. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
41. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 2001;98(6):1765-72.

42. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2010;8(2):257-62.
43. John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2012;91(4):507-10.
44. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood*. 2012;119(25):6128-35.
45. FERRARI S. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS.
46. Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(9):3241-3.
47. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005;106(4):1262-7.
48. Kremer Hovinga JA, Lammler B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:610-6.
49. Klaus C, Plaimauer B, Studt JD, Dorner F, Lammler B, Mannucci PM, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(12):4514-9.
50. Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, et al. Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2010;95(9):1555-62.
51. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;5:15-23.
52. G.Baehr PK, A.Schiffirin. An acute febrile anemia and thrombozytopenic purpura with diffuse platelet thromboses of capillaries and arterioles. *Tr A Am Physicians*. 1936;51:43-58.
53. Trobaugh FE, Jr., Markowitz M, et al. An acute febrile illness characterized by thrombopenic purpura, hemolytic anemia and generalized platelet thrombosis. *Arch Pathol (Chic)*. 1946;41:327-34.
54. Coppo R. [A severe case of nephrotic syndrome]. *G Ital Nefrol*. 2004;21(2):185-7.
55. Sukumar S, Lammler B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3).
56. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):233-44.
57. Goran MI. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):158-71.
58. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammler B, 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.
59. Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):337-44.
60. Gervasoni C, Ridolfo AL, Vaccarezza M, Parravicini C, Vago L, Adorni F, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1534-40.
61. McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bevan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *Br J Haematol*. 2009;144(3):430-3.

62. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.
63. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, 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.
64. Elkins SL, Wilson PP, Jr., Files JC, Morrison FS. Thrombotic thrombocytopenic purpura: evolution across 15 years. *J Clin Apher.* 1996;11(4):173-5.
65. Thejeel B, Garg AX, Clark WF, Liu AR, Iansavichus AV, Hildebrand AM. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623-30.
66. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-4.
67. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* 2008;93(2):232-9.
68. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology.* 2016;3(5):e237-45.
69. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-46.
70. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2018;2018(1):530-8.
71. Santler B, Goerge T. Die chronische venöse Insuffizienz - Eine Zusammenfassung der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(5):538-57.
72. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, 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.
73. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35.
74. Scully M. Trends in the diagnosis and management of TTP: European perspective. *Transfus Apher Sci.* 2014;51(1):11-4.
75. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2006;46(10):1693-704.
76. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, 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.
77. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood advances.* 2017;1(15):1159-66.
78. Storz U. Rituximab: how approval history is reflected by a corresponding patent filing strategy. *MAbs.* 2014;6(4):820-37.
79. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33.
80. Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(3):385-91.

81. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* 2002;71(2):105-8.
82. Scully M. Rituximab in the treatment of TTP. *Hematology.* 2012;17 Suppl 1:S22-4.
83. Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11(3):481-90.
84. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, Belotti D, Pogliani E, Perseghin P, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):233-8.
85. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029618825309.
86. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15.
87. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(10):2496-502.
88. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010;8(6):1201-8.
89. Yang CW, Chen YC, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases. *Ren Fail.* 2003;25(1):21-30.
90. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* 2007;139(3):486-93.
91. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768-76.
92. Kremer Hovinga JA, Studt JD, Demarmels Biasiutti F, Solenthaler M, Alberio L, Zwicky C, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2004;89(3):320-4.
93. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-46.
94. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
95. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):1676-82.
96. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;132(1):66-74.
97. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 2016;104(2):228-35.
98. Bohm M, Vigh T, Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving metalloprotease (ADAMTS13). *Ann Hematol.* 2002;81(8):430-5.

99. Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lammle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRET-S-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006;4(5):1146-8.
100. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2486-95.
101. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematol*. 2020;112(6):764-72.
102. Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res*. 2017;45(3):1253-60.
103. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion*. 2012;52(12):2525-32; quiz 4.
104. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, 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. *Critical Care Medicine*. 2012;40(1):104-11.
105. Schieppati F, Russo L, Marchetti M, Barcella L, Cefis M, Gomez-Rosas P, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: A multi-institutional study. *Am J Hematol*. 2020;95(8):953-9.
106. Stubbs MJ, Low R, McGuckin S, Newton R, Thomas M, Westwood JP, et al. Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2019;185(5):912-7.
107. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):27-38.
108. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, 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.
109. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(4):e157-e64.
110. Ch. v. Auer GH, I.Scharrer. Prevention of Complete TTP Relapses by Immediate Initiation of Rituximab Treatment.
111. Stubbs MJ, Thomas M, Vendramin C, Sonesson E, Kjellman C, Jarnum S, et al. Administration of immunoglobulin G-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) for persistent anti-ADAMTS13 antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura in clinical remission. *Br J Haematol*. 2019;186(1):137-40.
112. Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion*. 2017;57(10):2532-8.
113. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-53.
114. Lodigiani C IG, Carenzo L, et al. Humanitas . COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14. 2020.
115. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e575-e82.

116. Falter T, Boschen S, Schepers M, Beutel M, Lackner K, Scharrer I, et al. Influence of Personality, Resilience and Life Conditions on Depression and Anxiety in 104 Patients Having Survived Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 2021;10(2).
117. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020.
118. Lammle B, Rossmann H. Invited commentary to: ADAMTS13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19 by Tiffany Pascreau et al. Letter to the Editors-in-Chief, *Thrombosis Research.* *Thromb Res.* 2021;204:141-2.
119. Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1673-4.
120. Altowyan E, Alnujeidi O, Alhujilan A, Alkathlan M. COVID-19 presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *BMJ Case Rep.* 2020;13(12).
121. Maharaj S, Xue R, Rojan A. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) response following COVID-19 infection: implications for the ADAMTS13-von Willebrand factor axis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020.
122. Kangro K, Roose E, Joly BS, Sinkovits G, Falter T, von Auer C, et al. Anti-ADAMTS13 autoantibody profiling in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood advances.* 2021;5(17):3427-35.
123. Saluja P, Gautam N, Yadala S, Venkata AN. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after COVID-19 vaccination: A systematic review of reported cases. *Thromb Res.* 2022;214:115-21.

8 Danksagung

Vielen Dank an all die Leute, die diese Dissertation möglich gemacht haben:

An meine Betreuerin Frau Dr. med. Charis von Auer, die es mir ermöglicht hat, zu promovieren.

An Herr Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Wölfel, für seine Betreuung und die Bereitschaft, mein Doktorvater zu sein.

An Frau PD Dr. med. Heidi Roßmann für ihre Bereitschaft, die Rolle der zweiten Gutachterin zu übernehmen.

An Frau Dr. Irene Schmidtmann aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz, für die statistische Beratung und Betreuung.

An Prof. Dr. med. Bernhard Lämmle, der sich trotz seiner zahlreichen Projekte die Zeit genommen hat, meine Dissertation gegenzulesen und zu korrigieren. Ohne seine zahlreichen Kommentare und Verbesserungsvorschläge wäre diese Dissertationsschrift nicht möglich gewesen.

An Frau Dr. rer. Nat. Tanja Falter, die sich immer Zeit für mich genommen hat und mir mit ihren Korrekturen und Verbesserungsvorschlägen geholfen hat, eine Grundstruktur und einen roten Faden zu entwerfen.

An meine Eltern Sylvie und Dominique Messmer, für die unermüdliche Unterstützung über die Jahre.

An meine Freundin Lilli Greulich, die mich während dieser Zeit trotz meiner schlechten Laune immer wieder ermutigt hat, wenn ich aufgeben wollte.

An Tim und Britta Borgstädt, die mir bei schwierigen Formulierungen ausgeholfen und die Dissertation auf Rechtschreib- und Grammatikfehler durchkämmt haben.

9 Lebenslauf

Lebenslauf

Studium/Beruf

seit 2019

Assistenzarzt in der Orthopädie/Unfallchirurgie

05 2019

Erfolgreicher Abschluss des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz mit Endnote 2,66

2018 – 2019

Praktisches Jahr: Inneres Tertial am Inselspital Bern
Chirurgie und Wahlfach Orthopädie an der Diakonie
Bad Kreuznach

2016 – 2018

Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft im Zentrum für
Thrombostase und Hämostase (CTH)

2012

Angestellter Physiotherapeut bei den „Hôpitaux Universitaires
de Strasbourg“

2008 – 2011

Ausbildung zum Physiotherapeuten an der Physiotherapieschule
Ortenau mit Staatsexamen (2.0)

Weiterbildungen

2019

Bestandener ALS-Kurs an der Universität Mainz

2016

Teilnahme am Hämophilie Symposium in Hamburg und am Joint
Workshop

2015

Teilnahme an der Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für
Schlafforschung und Schlafmedizin

2011

Teilnahme bei der Fortbildung
„Physiotherapie beim Parkinsonsyndrom“

2010	Teilnahme bei der Fortbildung „Diagnostik und Therapie der vorderen Kreuzbandruptur“
Wissenschaftliche Leistung	
2017	Teilnahme an: “Prospective observational registry for acquired autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) of the University Medical Center Mainz“
Schulbildung	
2000-2008	Collège-Lycée Saint-Antoine (France). Baccalauréat avec mention bien, umgerechnete Abiturnote 1,7
Famulaturen	
2017	Praxis Dr. Lembens in Mainz - Allgemeinmedizin
2016	Diakonie Bad Kreuznach Abteilung Orthopädie
2015	Neurologie Praxis Dr. Ulf.Kallweit in Katzenelnbogen
Sonstige Tätigkeiten	
2012 – 2017	Ehrenamtliche Mitarbeit in der Fachschaft Medizin Vorklinik und Klinik Mainz
2016 - 2017	Mitglied des Ausschusses für Wissenschaftlichen Nachwuchs der Universitätsmedizin Mainz

2015	Physiologie Lehrtätigkeit an der Physiotherapie-Schule Ortenau
2014 – 2015	Physiologie Tutor in der Vorklinik
2012 - 2014	Mitglied des Zentralen Fachschaftrats
Zusatzqualifikationen	
Fremdsprachen	Französisch und Englisch fließend in Wort und Schrift
Statistik	Fortbildung zur Nutzung vom SPSS
Software:	Gute Kenntnisse der Office-Programme sicherer Umgang mit Windows