

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Medizinische Klinik I
Hämostaseologie
Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Usadel

**Untersuchungen zum Krankheitsverlauf bei 15 Patienten mit
thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura zwischen 1982 und 2001
unter besonderer Berücksichtigung von vWF:Ag, vWF-spaltender Protease,
C-reaktivem Protein, Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase
hinsichtlich Rezidivgefährdung und Prognose**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ulf Mosebach
aus Sinsheim

Frankfurt am Main, 2003

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. I. Scharrer

Koreferent: Prof. Dr. V. Seifert

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2004

Zusammenfassung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom) ist eine seltene, durch mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Fragmentozyten, Thrombopenie und neurologische Symptome gekennzeichnete Erkrankung, die 1924 erstmals durch Eli Moschcowitz beschrieben wurde.

Nachdem über viele Jahre hinweg aufgrund der unbekanntenen Pathophysiologie und mangelnder Therapieoptionen eine Mortalität der akuten Erkrankung von mehr als 90% beobachtet wurde, haben in den letzten Jahren die Entdeckung zugrundeliegender Pathomechanismen und die sich daraus ergebenden Therapiemöglichkeiten zu einer wesentlichen Prognoseverbesserung geführt.

So konnte 1998 durch Furlan et al. eine Metalloprotease (von Willebrand factor-cleaving protease) dargestellt und quantifiziert werden, deren Mangel oder Fehlfunktion zu einer unzureichenden Lyse von abnorm großen von Willebrand-Faktor Multimeren führt, die bei gesunden Menschen physiologischerweise durch die Protease abgebaut werden, mit der Folge einer thrombotischen Obliteration kleiner und mittlerer Gefäße. Einerseits findet sich eine familiäre Form des Proteasemangels mit autosomal rezessivem Erbgang, andererseits in der Mehrzahl der Fälle eine erworbene Form mit Nachweis eines gegen die Protease gerichteten IgG-Inhibitormoleküles. Als Triggerfaktoren der akuten TTP gelten unter anderem virale und bakterielle Infektionen, verschiedene Medikamente und Chemikalien, Autoimmunerkrankungen, Tumore und Schwangerschaft. In vielen Fällen bleibt der auslösende Faktor jedoch auch unklar. Grundlage der modernen Therapie ist der Plasmaaustausch durch Plasmapherese, wodurch einerseits die Inhibitoren der Protease ausgewaschen werden, andererseits Protease substituiert wird. Begleitend werden meist Steroide, in therapieresistenten Fällen ergänzt durch Vincristin oder Immunsuppressiva gegeben.

Diese Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf bei 15 TTP-Patienten zwischen 1982 und 2001 retrospektiv mittels der Auswertung stationärer und ambulanter Krankenakten. Neben der Beschreibung der wichtigsten präklinischen und klinischen Symptome und Begleiterkrankungen, der Dauer bis zur Diagnose der Erkrankung, der eingeleiteten Therapiemaßnahmen und des klinischen Verlaufes, wurde die Bedeutung der von Willebrand-Faktor:Ag-Konzentration, der vWF:Ag-spaltenden Protease, des C-reaktiven Proteines sowie der Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase hinsichtlich Verlauf, Prognose und Rezidivgefährdung besonders berücksichtigt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten lag bei 3:2, das mittlere Erstmanifestationsalter der Frauen bei 30,2, das der Männer bei 44,8 Jahren. Nikotinkonsum fand sich überdurchschnittlich häufig und stark. Bei mehr als einem Drittel der TTP-Ereignisse fand sich vorausgehend ein gastrointestinaler oder Atemwegsinfekt, bei 2 Patientinnen waren 4 Ereignisse schwangerschaftsassoziiert. 5 von

9 weiblichen Patientinnen nahmen vor Erstmanifestation hormonelle Kontrazeptiva ein. Die Rezidivereignisse wurden erheblich früher diagnostiziert und therapiert als die Erstmanifestationen, was zu einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer und einer erheblich geringeren Komplikationsrate führte. Das klinische Bild der Erstmanifestationen war erheblich stärker von neurologischen Komplikationen, Hauterscheinungen und Allgemeinsymptomen gekennzeichnet als die Rezidive. Rezidive wurden teilweise noch im asymptomatischen Stadium anhand von Laborkontrollen (Thrombozytenzahl, LDH, Fragmentozyten) diagnostiziert. 8 Patienten erlitten mindestens ein Rezidiv, 6 bleiben rezidivfrei, eine Patientin verstarb in der Erstmanifestation. Rezidivpatienten waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation im Mittel jünger als die Patienten ohne Rezidiv. Die Dauer der Erstmanifestation bei Rezidiv- bzw. non-Rezidivpatienten war nicht wesentlich verschieden, die Rezidive jedoch deutlich kürzer als die Erstmanifestationen, was vermutlich als Folge des früheren Behandlungsbeginnes zu werten ist. Wichtigste Laborparameter zur Verlaufsbeurteilung der TTP waren Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase (LDH). Bei den Erstmanifestationen fand sich im Durchschnitt eine wesentlich höhere LDH und niedrigere Thrombozytenzahl als bei den Rezidiven. Da gleichzeitig eine längere Behandlungsdauer gesehen wurde, kann vermutet werden, dass bei Rezidiven mit nur leicht oder mäßig ausgeprägten Veränderungen der LDH und Thrombozytenzahl im Vergleich zu Erstmanifestationen mit deutlich ausgeprägten pathologischen Laborparametern eine günstigere Prognose hinsichtlich Verlauf und Behandlungsdauer gestellt werden kann. Die im Akutstadium gemessenen vWF:Ag-Konzentration lag bei den schwerer verlaufenden Erstmanifestationen höher als bei den Rezidiven, so dass auch dieser Parameter zur Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet scheint. Ob eine erhöhte Rezidivgefährdung oder eine besonders lange Behandlungspflichtigkeit bei Patienten mit im Akutstadium oder Remission stärker erhöht gemessener vWF:Ag-Konzentration besteht, muss anhand größerer Patientenzahlen untersucht werden. Patienten mit in Remissionsphasen deutlich erniedrigter oder nicht nachweisbarer Aktivität der vWF-cleaving protease zeigten eine höhere Rezidivhäufigkeit, als Patienten mit nur leicht erniedrigten oder normalen Werten. Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer im Akutstadium konnte nicht gesehen werden. Die Konzentration des C-reaktiven Proteines im Akutstadium scheint ebenso wie LDH, Thrombozytenzahl und vWF:Ag-Konzentration als Parameter zur Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet. Ob auch eine Einschätzung der zu erwartenden Behandlungsdauer hierdurch möglich ist, müssen weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv zeigen.

Summary

The thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), first described by Moschcowitz in 1924, is a rare disease, characterized by microangiopathic hemolytic anemia with fragmentocytes, thrombocytopenia and neurological symptoms. Since then, because of the unknown pathophysiology and ineffective therapy options, a mortality of 90% and more has been documented. In recent years, the discovery of some of the pathomechanisms and the more effective treatments have led to a steady improvement in prognosis.

Therefore a metalloprotease (von Willebrand factor-cleaving protease, cp) was able to be described and quantified by Furlan et al. in 1998. A lack or dysfunction of this protease leads to an inadequate degradation of the ultra large multimeres (ULM) of von Willebrand factor, with the result of an obstruction of the small and medium sized vessels. On the one hand there is a familiar type of deficiency with autosomal recessive transmission. On the other hand, in the majority of cases, there is an acquired form with evidence of an inhibitor (IgG-autoantibodies), which neutralizes the protease. Viral and bacterial infections, various medications and chemicals, autoimmune diseases, tumours and pregnancy count as triggering factors of acute TTP.

In many cases the triggering factor still remains unclear. The basis of modern treatment is plasma exchange by plasmapheresis. Through this the plasma is cleansed of protease inhibitors while protease is substituted by FFP. Steroids are augmented with vincristine or immunosuppressive agents in therapy resistant cases.

This study examines the course of illness in 15 TTP patients between 1982 and 2001 through a retrospective analysis of in- and out-patient clinical records. The most important pre- and postclinical symptoms and accompanying illnesses, the duration until diagnosis of the disease, the type and course of treatment are discussed. Particular emphasis is made upon vWF:Ag concentration, vWF:Ag cleaving protease, c-reactive protein, lactate dehydrogenase and thrombocyte count in regards to the course, prognosis and likelihood of relapses of the disease. The ratio of female to male patients is 3:2, with the average age of first manifestation in women at 30,2 years old, and at 44,8 in men. An above average rate of nicotine consumption, both in number and intensity, was found amongst the study group. In more than a 1/3 of the TTP episodes, a precursory gastrointestinal or respiratory infection was found. In 2 cases, 4 episodes were associated with pregnancy. 5 of the 9 female patients had taken hormonal contraceptives before the first manifestation of the disease. Relapses were diagnosed and treated earlier than in the initial manifestation. This led to a shorter duration of treatment and a decrease in the rate of complications. The cutaneous bleedings, neurological complications and general symptoms were especially stronger in the first manifestation than in the relapses. Relapses were

partly diagnosed in the latent stages through blood tests (thrombocyte count, fragmentocytes, lactate dehydrogenase). 8 patients suffered at least one relapse, 6 remained relapse free and one died in the first manifestation. Relapse patients were generally younger at the time of first manifestation than the patients who had not suffered a relapse. The duration of the first episode in patients with and without relapses was not particularly different. The relapses were clearly shorter in duration than the initial episode, presumably due to earlier treatment. A higher level of lactate dehydrogenase and a lower thrombocyte count in the first episode than in the relapses were generally found. At the same time a longer treatment period in the first episode can be seen. The conclusion can be drawn, that in relapses with a slight or moderate change in the lactate dehydrogenase and thrombocyte count in comparison with first manifestation, a more favourable prognosis can be made, especially in regards to the course and treatment duration.

A higher vWF:Ag concentration was measured in the more severe first episodes than in the relapses.

This seems to be a suitable indicator of the severity of the acute illness.

To see if there is an increased likelihood of relapses or a need for an extended treatment period in patients who in acute stages or remission have an especially high concentration of vWF:Ag, a larger number of patients must be examined. Patients in remission with clearly lowered or immeasurable activity of vWF:Ag- cleaving protease, showed a higher occurrence of relapses than patients with only slightly lowered or normal values.

A clear difference regarding the length of treatment in the acute stage could not be seen. The concentration of the c- reactive protein in the acute stage seems to be just as suitable as lactate dehydrogenase, thrombocyte count, and vWF:Ag concentration for the assessment of the severity of the acute stage of TTP.

Examination of a larger number of patients would have to be carried out, to see if an assessment of the expected duration of treatment is possible through this.

Zusammenfassung deutsch/englisch

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis.....	1
2. Einleitung.....	3
3. Material und Methode.....	7
4. Ergebnisse.....	8
4.1. Biometrische Daten.....	8
4.1.1. Alter bei Erstmanifestation.....	8
4.1.2. Body-mass-index.....	8
4.2. Rauchverhalten.....	8
4.3. Vorerkrankungen und Vormedikation.....	9
4.3.1. Chronische Vorerkrankungen.....	9
4.3.2. Akute Vorerkrankungen.....	9
4.3.3. Vormedikation.....	10
4.4. Klinische Symptomatik.....	11
4.4.1. Dauer der klinischen Symptomatik bis Erstkontakt Arzt.....	11
4.4.2. Dauer der klinischen Symptomatik bis stationäre Aufnahme.....	11
4.4.3. Klinische Symptomatik bis Therapiebeginn.....	11
4.5. Diagnosestellung.....	14
4.5.1. Einweisungsdiagnosen.....	14
4.5.2. Dauer bis Diagnosestellung ab Erstsymptom.....	14
4.5.3. Dauer bis Diagnosestellung ab stationärer Aufnahme.....	15
4.6. Krankheitsverlauf.....	15
4.6.1. Dauer der Erstmanifestation.....	15
4.6.2. Häufigkeit und Dauer der Rezidive.....	17
4.6.3. Tabellarische Übersicht Patienten mit und ohne Rezidiv.....	19
4.7. Therapie.....	21
4.7.1. Therapiemaßnahmen vor Diagnosestellung.....	21
4.7.2. Dauer bis adäquate Therapie ab Erstsymptom.....	22
4.7.3. Therapieregime.....	23
4.8. Laborparameter.....	25
4.8.1. Thrombozytenzahl und LDH.....	25
4.8.1.1. Thrombozytenzahl im akuten TTP-Ereignis.....	25
4.8.1.2. LDH-Werte im akuten TTP-Ereignis.....	25
4.8.1.3. Korrelation von LDH und Thrombozytenzahl im akuten Ereignis.....	26
4.8.1.4. Korrelation von Thrombozyten und LDH im Akutstadium zur Behandlungsdauer.....	27
4.8.2. vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und in Remission.....	29
4.8.2.1. Gesamtkollektiv.....	29
4.8.2.2. Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation und Remission.....	30
4.8.2.3. Vergleich Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bei Rezidivpatienten.....	31
4.8.2.4. Vergleich der vWF:Ag-Konzentration von Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten bei Erstmanifestation und Remission.....	33
4.8.2.5. Korrelation von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium zur Behandlungsdauer.....	34
4.8.2.6. Korrelation von vWF:Ag-Konzentration in Remission zur Behandlungsdauer.....	35
4.8.3. Proteaseaktivität.....	36
4.8.3.1. Vergleich von Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Remission.....	36
4.8.3.2. Proteaseaktivität und Rezidiv.....	37
4.8.3.2.1. Vergleich der Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	37
4.8.3.2.2. Korrelation von Proteaseaktivität und Rezidivhäufigkeit.....	38
4.8.3.3. Korrelation von Proteaseaktivität und Behandlungsdauer.....	40
4.8.4. Bedeutung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Akutstadium.....	40
4.8.4.1. CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	40
4.8.4.2. CRP im Akutstadium in Korrelation zu Thrombozyten, LDH, vWF:Ag und Behandlungsdauer.....	42
4.9. Fragebogen zur Lebensqualität bei TTP-Patienten.....	46
5. Diskussion.....	48

5.1. Biometrische Daten.....	48
5.1.1. Alter bei Erstmanifestation.....	48
5.1.2. Body-mass-index.....	48
5.2. Nikotinkonsum der untersuchten TTP-Patienten.....	48
5.3. Vorerkrankungen und Vormedikation.....	49
5.3.1. Chronische Vorerkrankungen als mögliche Auslöser einer erworbenen TTP.....	49
5.3.2. Familienanamnese.....	50
5.3.3. Den TTP-Schüben in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang vorausgehende akute Erkrankungen oder Zustände.....	50
5.3.4. Vormedikation als begünstigender Faktor einer TTP.....	51
5.4. Klinische Symptomatik.....	52
5.4.1. Dauer der klinischen Symptomatik bis Erstkontakt mit Arzt bzw. bis zur stationären Aufnahme.....	52
5.4.2. Klinische Symptomatik bis Therapiebeginn.....	53
5.5. Diagnosestellung.....	54
5.5.1. Einweisungsdiagnosen.....	54
5.5.2. Zeitraum zwischen Auftreten erster Symptome einer TTP und Diagnosestellung.....	55
5.5.3. Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und Diagnosestellung.....	56
5.6. Krankheitsverlauf.....	57
5.6.1. Dauer des akuten TTP-Ereignisses bei Erstmanifestation ab Erstsymptom beziehungsweise Therapiebeginn.....	57
5.6.2. Häufigkeit und Dauer der Rezidive.....	58
5.7. Therapie.....	60
5.7.1. Therapiemaßnahmen unter initialer Symptomatik.....	60
5.7.2. Dauer bis zur Einleitung adäquater Therapiemaßnahmen ab Erstsymptom bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	62
5.7.3. Therapieregime bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	62
5.8. Diskussion der Laborwerte.....	64
5.8.1. Thrombozyten und LDH.....	64
5.8.1.1. Thrombozytenzahl im akuten Ereignis, Vergleich von Erstmanifestation und Rezidiv.....	64
5.8.1.2. Lactatdehydrogenase im akuten Ereignis, Vergleich von Erstmanifestation und Rezidiv.....	65
5.8.1.3. Korrelation von Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase im Akutstadium.....	65
5.8.1.4. Korrelation von Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase im Akutstadium und Behandlungsdauer.....	66
5.8.2. von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission.....	67
5.8.2.1. Übersicht über die bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission gemessene vWF-Ag-Konzentration.....	67
5.8.2.2. Vergleich der vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	68
5.8.2.3. Vergleich der vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bei Rezidivpatienten.....	68
5.8.2.4. Vergleich der vWF-Ag-Konzentration von Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten bei Erstmanifestation und Remission.....	69
5.8.2.5. Korrelation von vWF-Ag-Konzentration im Akutstadium zur Behandlungsdauer.....	70
5.8.2.6. Korrelation von vWF-Ag-Konzentration in Remission zur Behandlungsdauer.....	70
5.8.3. Bedeutung und Aktivität der von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease.....	71
5.8.3.1. Vergleich der Aktivität der von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease bei Erstmanifestation und Remission.....	72
5.8.3.2. Aktivität der vWF-spaltenden Protease und Rezidiv.....	73
5.8.3.2.1. Vergleich der Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	73
5.8.3.2.2. Korrelation von Proteaseaktivität und Rezidivhäufigkeit.....	73
5.8.3.2.3. Proteaseaktivität und Behandlungsdauer.....	75
5.8.4. Bedeutung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Akutstadium.....	76
5.8.4.1. Vergleich von CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv.....	76
5.8.4.2. CRP im Akutstadium der TTP in Korrelation zu Thrombozyten, LDH und vWF-Ag-Konzentration.....	77
5.8.4.3. Korrelation von CRP im Akutstadium und Behandlungsdauer.....	78
5.9. Fragebogen zur Lebensqualität bei TTP.....	78
6. Zusammenfassung.....	81
7. Literaturverzeichnis.....	87

2. Einleitung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), auch Moschowitz-Syndrom genannt, ist eine seltene, durch mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Fragmentozyten, Thrombopenie und neurologische Symptome gekennzeichnete Erkrankung. Sie wurde 1924 erstmals durch Eli Moschowitz bei einem 16-jährigen Patienten mit Fieber, petechialen Blutungen, Anämie, Proteinurie und Lähmungserscheinungen beschrieben [55]. Er fand als morphologisches Substrat der Erkrankung eine Obstruktion der terminalen Arteriolen und Kapillaren durch hyaline Thromben auf der Basis geschädigten vasculären Endothels.

Die Bezeichnung thrombotisch-thrombozytopenische Purpura wurde 1947 von Singer et al. eingeführt [72]. Als verwandtes Krankheitsbild beschrieben Gasser et al. 1955 das hämolytisch-urämische-Syndrom (HUS) bei Kindern mit Thrombopenie, Nierenversagen und Coombs-negativer hämolytischer Anämie [35].

Die Inzidenz der akuten TTP liegt bei 1:1000000 mit leichter Bevorzugung von Frauen (Verhältnis 3:2), das häufigste Manifestationsalter zwischen 30 und 40 Jahren [19].

Die Pathophysiologie der TTP konnte erst in den letzten Jahren teilweise aufgeklärt werden.

So finden sich bei TTP-Patienten plättchen- und von-Willebrand-Faktor-reiche Thromben in kleinen Arteriolen und Kapillaren, die zu verschiedenen neurologischen Ausfällen (in ca. 60% der Fälle sensible oder motorische Störungen, Krampfanfälle, Somnolenz, Koma [56]), Nierenversagen (mit 8-12% seltener als bei HUS [41]) oder Organinfarkten führen können. Aufgrund der Thrombenbildung findet sich regelmäßig eine Thrombopenie als Ausdruck eines erhöhten Thrombozytenverbrauches. Ursächlich liegt ein vermehrtes Auftreten abnorm großer von-Willebrand-Faktor-Multimere (ultra large multimeres, ULM) bei TTP-Patienten zugrunde [54,52]. Diese, in geringerem Umfang auch bei Gesunden vorhandenen, von Megakaryozyten und funktionsgestörten Endothelzellen unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten, chemischen Noxen, Malignomen, Zytostatika, Schwangerschaften und anderen Faktoren intravasal vermehrt gebildeten Multimere können durch die 1996 erstmals definierte von-Willebrand-Faktor spaltende Metalloprotease (vWF-cleaving-protease, cp) nicht ausreichend gespalten werden [24,32,77]. Dies führt neben der Thrombenbildung durch eine Bindung der Multimere an die GPIIb-Komponente des GPIIb-IX-V-Plättchenrezeptors [54,67] über auftretende Scherkräfte zu einer Hämolyse im Bereich der Arteriolen und Kapillaren mit den typischen Laborbefunden einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie, Auftreten von Fragmentozyten im Differentialblutbild und LDH-Erhöhung. Für die plasmatische Gerinnung finden sich ebenso wie für Fibrinolyseprodukte und D-Dimere üblicherweise Normalwerte.

Da die Thrombopenie, Fragmentozyten und LDH-Erhöhung im Rahmen einer akuten TTP nahezu immer nachgewiesen werden können, eignen sich diese Parameter sehr gut zur Verlaufsbeobachtung [59].

Als unspezifische Symptome finden sich in 60-90% der Fälle Fieber [19], außerdem häufig Unwohlsein, rasche Ermüdbarkeit, Übelkeit und Erbrechen.

Als Ursache der Funktionsstörung der vWF-spaltenden Protease findet sich einerseits eine familiär gehäufte „primäre“ Form mit komplettem Proteasemangel auch in Remissionsphasen [47]. Hier wird ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet [78], wobei eine Manifestation der TTP durch begleitende Triggerfaktoren wie Medikamente, Infektionserkrankungen, und andere Noxen postuliert wird [30,31].

Im Gegensatz hierzu konnte in vielen Fällen bei Patienten, die in Remissionsphasen eine normale Proteaseaktivität aufwiesen, eine erworbene „sekundäre“ TTP mit gegen die Protease wirksamen Inhibitoren (IGG-Autoantikörper) nachgewiesen werden, die zu einer verminderten oder völlig fehlenden Aktivität der Protease und hierdurch zu einer Manifestation der Erkrankung führten [31,34,76]. Die zur Bildung der Inhibitoren führenden Mechanismen sind derzeit noch unklar, auch fehlen derzeit noch ausreichend sensitive und einfache Nachweisverfahren zur Inhibitorbestimmung. Insgesamt scheinen die Patienten mit einer inhibitorvermittelten TTP gegenüber den Patienten mit erblichem Proteasemangel ein geringeres Rezidivrisiko aufzuweisen, auch konnte keine familiäre Häufung gesehen werden. Bei erworbener, inhibitorbedingter TTP, die bei der Mehrzahl der TTP-Erkrankungen vorzuliegen scheint [76], wurden in Remissionsphasen im Gegensatz zur akuten Erkrankung in der Regel keine Inhibitoren nachgewiesen [31].

Hinsichtlich des der akuten TTP in vielen Befunden ähnelnden Krankheitsbild des hämolytisch-urämischen Syndromes (HUS) konnte anhand der vWF-spaltenden Protease ein für die Differentialdiagnose entscheidendes Kriterium gefunden werden. So konnte in mehreren Studien im Gegensatz zur TTP beim akuten HUS weder eine Verminderung oder ein Fehlen der vWF-spaltenden Proteaseaktivität, noch ein Inhibitor nachgewiesen werden [29,31].

Als Auslöser der erworbenen TTP werden unter anderem Schwangerschaften, HIV-Infektion mit bis zu 40fach erhöhter Inzidenz [44], andere virale und bakterielle Infektionen [17], Autoimmunerkrankungen [23], verschiedene Medikamente [10,11,58] Tumore [73,38,48] und Knochenmarktransplantationen [18,21,81] beschrieben, jedoch findet sich häufig auch keine eindeutige Ursache.

Nachdem die Letalität der akuten TTP früher bei mehr als 90% gelegen hatte, konnte durch die Einführung geeigneter moderner Behandlungsmaßnahmen eine wesentliche Verbesserung der Prognose erreicht werden. So sank die Sterblichkeit vor allem durch die Plasmapherese in Verbindung mit intensivmedizinischer Betreuung auf 10-20% [8].

Bei der Plasmapherese werden durch den Plasmaaustausch gegen fresh frozen plasma (FFP) einerseits die abnorm großen vWF-Multimere und Inhibitormoleküle entzogen, andererseits erfolgt über die FFP-Gabe eine Zufuhr der defizienten vWF-spaltenden Metalloprotease [13,16,60,62,65].

Das Plasmaaustauschvolumen bei üblicherweise einmal täglich bis zur Normalisierung von Thrombozytenzahl, LDH und Fragmentozyten durchgeführter Plasmapherese sollte bei 40-60 ml/kg liegen, höhere Austauschmengen scheinen keinen weiteren Vorteil aufzuweisen [6,57,63]. Wird die Behandlung frühzeitig begonnen, so ist meist eine Behandlungsdauer von 10-14 Tagen Plasmapherese ausreichend [19], während ein verzögerter Behandlungsbeginn ein erhöhtes Risiko des Therapieversagens birgt [13,65]. Begleitend zur Behandlung mit Plasmapherese werden als zweites Standbein der Therapie Glucocorticoide, meist Prednison, in einer Anfangsdosis von 1-2 mg/Kg/Tag gegeben [2,8,62]. Diese Therapie sollte auch nach Beendigung der Plasmapheresebehandlung noch einige Zeit in ausschleichender Dosierung fortgesetzt werden. Die Wirksamkeit der Steroidgabe wird neben der Beeinflussung der gegen die vWF-spaltenden Protease gerichteten IgG-Inhibitoren in einer Hemmung weiterer autoimmuner Prozesse vermutet. So wurden im Plasma von TTP-Patienten Autoantikörper gegen das Glykoprotein IV(CD36) auf Thrombozyten und Endothelzellen gefunden, außerdem gegen intrazelluläre Endothelzellbestandteile gerichtete Autoantikörper [45,64,69,75,80].

Bei Versagen der Standardtherapie (in bis zu 14% der Fälle[19]) kann zusätzlich eine intermittierende Gabe von Vincristin versucht werden. Als Wirkmechanismus wird eine Hemmung der von Willebrand-Faktor vermittelten Thrombozytenaggregation vermutet [1,40,70,71]. Erprobt werden auch immunsuppressiv wirksame Substanzen wie Cyclophosphamid, Azathioprin und Cyclosporin A [4,12], sowie der Einsatz hochdosierter IgG-Gaben, für die widersprüchliche Ergebnisse vorliegen [25,26,42]. Bei chronischen und therapierefraktären Verläufen wird als ultima ratio eine Splenektomie durchgeführt, womit in bis zu 50% der Fälle eine andauernde Remission erreicht werden kann [15,22,43,68,79]. Widersprüchlich sind auch die Angaben über Erfolge beim Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern [41,61,66], wobei die erhöhte Blutungsgefahr bei ausgeprägter Thrombopenie und die Tatsache, dass für Ticlopidin und Clopidogrel eine Triggerfunktion bei der Entstehung einer TTP vermutet werden, beachtet werden sollten [10,11,16,20,58].

Als kontraindiziert gilt trotz ausgeprägter Thrombopenie die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, da hier eine massive Thrombenbildung mit häufig letalen Komplikationen beobachtet wurde [39,46,49].

Diese Arbeit beschreibt retrospektiv den Krankheitsverlauf von 15 TTP-Patienten im Beobachtungszeitraum von 1982-2001 anhand der vorliegenden Krankenakten unter besonderer Berücksichtigung von vWF-Ag-Konzentration, Aktivität der vWF-spaltenden Protease, des C-reaktiven Proteins als unspezifischem

Entzündungsmarker sowie der Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase als wichtigste Parameter zur Verlaufskontrolle. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den genannten Laborparametern und klinischem Verlauf beziehungsweise Rezidivgefährdung gesehen werden kann.

3. Material und Methode

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der Sichtung und Auswertung der stationären und ambulanten Krankenakten von 15 TTP-Patienten von 1982 bis 2001. Für die Bewertung des Krankheitsgeschehens vor der stationären Aufnahme wurden sowohl die zum Aufnahmezeitpunkt ausgefüllten Anamnesebögen als auch Krankenhaus-Einweisungsscheine herangezogen. Die Auswertung des stationären Krankheitsgeschehens erfolgte mittels Durchsicht der Krankenblätter, Laborbefunde und Aufzeichnungen des Pflegepersonals. Der poststationäre Verlauf konnte anhand der Akten der Hämostaseologischen Ambulanz der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt nachvollzogen werden, unter deren weiterer Kontrolle jeder der stationär behandelten Patienten sich befindet.

Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl und teilweise unvollständiger Angaben hinsichtlich Laborbefunde und Anamnese wurde auf eine weitergehende statistische Aufarbeitung der Daten verzichtet. So wurden lediglich dort, wo bestimmte Tendenzen aus dem Datenmaterial verdeutlicht werden sollten, Mittelwerte und Standardabweichung bestimmt.

Die Bestimmung von Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase und CRP erfolgte maschinell im Zentrallabor des Universitätsklinikums, der Fragmentozytennachweis durch Ausstrich und mikroskopischen Nachweis.

Die von Willebrand-Faktor Antigen-Konzentration wurde anfangs im Gerinnungslabor der Hämostaseologie des Universitätsklinikums mittels Immunelektrophorese nach Laurell bestimmt, wobei heterologe Kaninchenantikörper, die durch Immunisierung mit den gereinigten Proteinen erhalten wurden, das vWF:Antigen präzipitieren. Später erfolgte die Messung des vWF:Antigens mittel ELISA unter Gebrauch von Antikörpern der Firma Dako.

Bis 1998 erfolgte die Bestimmung der Aktivität der von Willebrand-Faktor spaltenden Protease (vWF-cleaving protease, cp) durch Professor Furlan in Bern, dem 1996 erstmals der Nachweis dieses für die Pathophysiologie der TTP zentralen Enzymes gelang [32]. Ab 1998 wurde eine modifizierte Methode Furlans im Gerinnungslabor des Universitätsklinikums Frankfurt benutzt. Diese beruht auf der positiven Korrelation zwischen Größe der vWF-Multimere und Aktivität von Ristocetin-Cofaktor. Durch deren Bestimmung nach Aktivierung der Protease und Hinzugabe von vWF:Ag-Konzentrat kann die Aktivität der Protease in der Plasmaprobe errechnet werden [14].

4. Ergebnisse

4.1 Biometrische Daten

4.1.1 Alter bei Erstmanifestation

Das mittlere Alter der 9 weiblichen Patienten bei Erstmanifestation lag bei 30,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,3 (52, 29, 13, 30, 37, 31, 30, 19, 31 Jahre).

Die 6 männlichen Patienten waren im Durchschnitt bei Erstmanifestation 44,8 Jahre alt (49, 54, 51, 34, 46, 35) mit einer Standardabweichung von 7,7.

Es besteht somit in unserem Patientenkollektiv ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Manifestationsalters der TTP. Bei Frauen lag dieses im Mittel deutlich niedriger als bei den Männern. Das Hauptmanifestationsalter bei den Frauen lag um das 30 Lebensjahr, während keiner der Männer bei Erstmanifestation jünger als 34 Jahre alt war.

4.1.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index als Parameter des Ernährungszustandes betrug im Mittel bei den weiblichen Patienten 25,8 (Standardabweichung 5,6) und bei den Männer 25,5 (Standardabweichung 4,1).

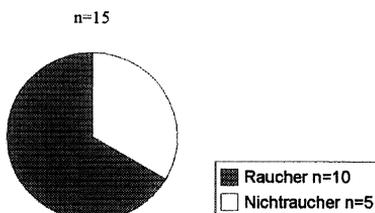
Sowohl bei den Frauen wie auch bei den Männer lag somit allenfalls ein leichtes bis mäßiges Übergewicht zum Zeitpunkt der Erstmanifestation vor. Stark übergewichtig war keiner der Patienten im Kollektiv.

4.2 Rauchverhalten

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation rauchten 6 der 9 weiblichen und 4 der 6 männlichen Patienten (Diag.1).

Der durchschnittliche Zigarettenkonsum der rauchenden Frauen lag bei 25,8/Tag (50, 30, 15, 20, 20, 20), der der Männer bei 38,8/Tag (40, 40, 40, 35).

Diag.1: Rauchverhalten bei Erstmanifestation



4.3 Vorerkrankungen und Vormedikation

4.3.1 Chronische Vorerkrankungen

Die Exploration der chronischen Vorerkrankungen gelang aufgrund teilweise bestehender Dokumentationslücken nur unvollständig. Auffallend waren 2 Patienten mit ANA-Erhöhung, bei einer dieser Patienten fand sich eine Mischkollagenose. 1 Patient wies Befunde wie bei Typ I-von-Willebrand-Syndrom auf. Die übrigen Erkrankungen scheinen, auch in Anbetracht der Häufigkeitsverteilung, keinen wesentlichen Zusammenhang mit einer TTP aufzuweisen (Tab.1).

Tab.1: den TTP-Manifestationen nicht unmittelbar vorausgehende und chronische Vorerkrankungen (Mehrfachnennungen mgl.).

ERKRANKUNG	N PAT.
Hyperlipoproteinämie	3
ANA-Erhöhung	2
Mischkollagenose	1
Art. Verschlußkrankheit	1
Psoriasis	1
Typ I vW-Syndrom	1
Pollenallergie	1
Typ 2-Diabetes	1
Hypothyreose	1
Asthma bronchiale	1

Familienanamnese:

Von 15 Patienten wurden bei 5 Patienten Familienuntersuchungen auf Störungen der Blutgerinnung durchgeführt. Bei der Tante eines Patienten wurde ein Typ I-vW-Syndrom gefunden, bei einem weiteren ein Typ I-vW-Syndrom des Sohnes und Nachweis von ULM bei einer Schwester ohne TTP-Manifestation.

4.3.2 Akute Vorerkrankungen

Bei 7 von 15 Erstmanifestationen und 9 von 14 Rezidiven ist gesichert ein Infekt bzw. eine Schwangerschaft vorausgegangen, wobei bei den anderen Fällen ohne Infektanamnese Dokumentationsdefizite nicht auszuschließen sind. Bei 4 von 15 Erstmanifestationen sowie 3 von 14 Rezidivereignissen bestand initial ein Atemwegs- bzw. grippaler Infekt, vor 2 Erstmanifestationen und 3 Rezidiven eine Enteritis mit Diarrhoe. Bei jeweils einer Patientin wurde die TTP in der Schwangerschaft als Erstmanifestation bzw. Rezidiv (3 Ereignisse) gesehen (Tab.2).

Bei 2 Patienten wurde ein erhöhter Serumbleigehalt bei Erstmanifestation der TTP gemessen.

Tab.2: Akute, den TTP-Schüben in unmittelbarem zeitl. Zusammenhang vorausgehende Zustände bzw. Erkrankungen

15 auswertbare Erstmanifestationen

14 auswertbare Rezidive

ERKRANKUNG	ERSTMANIFESTAT.	REZIDIV	GESAMT
Atemwegs- oder Grippaler Infekt	4 Patienten	3 Patienten	7 Patienten
Diarrhoen	2 Patienten	3 Patienten	5 Patienten
Schwangerschaft	1 Patientin	1 Patientin mit 3 Ereignissen	2 Patientinnen mit insgesamt 4 Ereignissen

4.3.3 Vormedikation

Insgesamt konnte die unmittelbar einem TTP-Ereignis vorausgehende Medikation bei 14 Erstmanifestationen und Rezidiven untersucht werden. Deutlich häufiger wurden vor allem Acetylsalicylsäurepräparate – möglicherweise im Rahmen von Atemwegsinfekten – sowie orale Kontrazeptiva eingenommen.

Die Einnahme von Antibiotika vor 3 Ereignissen ist vermutlich infolge bereits bestehender Atemwegsinfekte zu sehen. Eine Patientin wurde sowohl vor Erstmanifestation wie auch vor Rezidiv mit Cromoglicinsäure behandelt. Ein Patient erhielt Ticlopidin, das in der Literatur als möglicher Cofaktor bei akuter TTP bereits beschrieben wurde. Vor 8 TTP-Ereignissen wurden keine Medikamente in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang eingenommen.

Tab.3: Medikation vor Erstmanifestation und Rezidiv

Erstmanifestation : 14 Ereignisse von insges. 15 Pat. auswertbar

Rezidiv : 14 Ereignisse bei 8 Pat. auswertbar

Mehrfachnennungen möglich

MEDIKAMENT	ERSTMANIFEST. N=14	REZIDIV N=14	GESAMT N=28
Acetylsalicylsäure	4	3	7
Orales Kontrazeptivum	5	0	5
Antibiotikum	2	1	3
Paracetamol	0	2	2
Cromoglicinsäure	1	1	2
Thyronajod	1	1	2
Ticlopidin	1	0	1
Heparin	1	0	1
Diclofenac	1	0	1
„Schmerzmittel“	1	0	1
Astemizol	1	0	1
Dihydroergotamin	1	0	1
Contramutan	1	0	1
Keine Medikation	3	5	8
Keine Angaben	2	0	2

4.4 Klinische Symptomatik

4.4.1 Dauer der klinischen Symptomatik bis Erstkontakt mit Arzt

Die Dauer bis zum ersten Arztkontakt ab Beginn klinischer Symptome unterscheidet sich bei Erstmanifestation und Rezidiven deutlich (Tab.4).

Während die Zeitspanne bei Erstmanifestation von 1 Tag bis zu 4 Wochen reicht, im Durchschnitt 9,4 Tage, liegt der Zeitraum für die Rezidive nur zwischen 1 und 4 Tage. 7 von 14 untersuchten Rezidive Ereignissen wurden anhand von Routinekontrollen ohne klinische Symptome gefunden, aber auch ein Erstereignis.

Tab.4: Dauer der klin. Symptomatik bis Erstkontakt mit Arzt
Erstmanifestation n=15,
Rezidiv n=14

	1 TG.	2 TG.	3 TG.	4 TG.	5 TG.	7 TG.	2 WO.	3 WO.	4 WO.	NICHT BEK.	OHNE SYMPT
Erstmanifestation	1	0	1	2	1	2	1	1	1	4	1
Rezidiv	2	2	1	1	0	0	0	0	0	1	7

4.4.2 Dauer der klinischen Symptomatik bis stationäre Aufnahme

Entsprechend Punkt 4.4.1 lag auch die Dauer der klinischen Symptomatik bis zur stationären Aufnahme in einer Klinik zwischen 1 Tag und 4 Wochen bei Erstmanifestation.

Die erheblich frühere Diagnosestellung dokumentiert die Tatsache, dass bei den Rezidiven ein Großteil der Patienten bereits am ersten Tag der Symptome, bzw. am ersten Tag der laborchemischen Diagnose stationär aufgenommen wurde. Der längste Zeitraum zwischen Beginn der Symptome und stationärer Aufnahme betrug im Rezidiv 5 Tage (Tab.5).

Tab.5: Dauer bis stationäre Aufnahme ab Erstsymptom
Erstmanifestation n=15,
Rezidiv n=14

	1 TG.	2 TG.	3 TG.	4 TG.	5 TG.	7 TG.	2 WO.	3 WO.	4 WO.	NICHT BEK.
Erstmanifestation	2	0	1	2	1	3	1	1	1	3
Rezidiv	8	2	0	2	1	0	0	0	0	1

4.4.3 Klinische Symptomatik bis Therapiebeginn

Führende klinische Befunde waren neurologische Symptome und Petechien. Neben den Petechien (in 10 von 29 Ereignissen) wurde über ikterische Veränderungen (5) und Hämatomneigung (4) berichtet.

Unter den neurologischen Symptomen standen im Vordergrund periphere motorische Störungen, Sprachstörungen (in je 5 von 29 Ereignissen), Somnolenz und Koma sowie Grand-mal-Anfälle (je 4 Ereignisse).

Häufig wurden Müdigkeit und Abgeschlagenheit beschrieben (10 Ereignisse), außerdem Übelkeit/Erbrechen

(7 Ereignisse), sowie Cephalgien (10 Ereignisse) (Tab.6).

Tab.6: Klinische Symptomatik bei Erstmanifestation und Rezidiv
29 dokumentierte Ereignisse
(15 Erstmanifestationen, 14 Rezidive; Mehrfachnennungen möglich)

SYMPTOM	PATIENTEN
Petechien	10
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	10
Cephalgien	10
Übelkeit, Erbrechen	7
Motorische Störung	5
Sprachstörung	5
Ikterus	5
Somnolenz, Koma	4
Grand-mal-Anfall	4
Hämatomneigung	4
Sensorische Störung	3
Dyspnoe	3
Flankenschmerz	3
Hämaturie	2
Brauner Urin	2
Blässe	2
Gliederschmerz	2
Hautjucken	2
Kältegefühl Hände	2
Halluzinationen	1
Fieber	1
Bauchschmerz	1
Ohne Symptome, Zufallsbefund Labor	6

Hautsymptome gesamt: 25

Neurologische Symptome: 22

Allgemeinsymptome: 18

Schmerzsymptome: 17

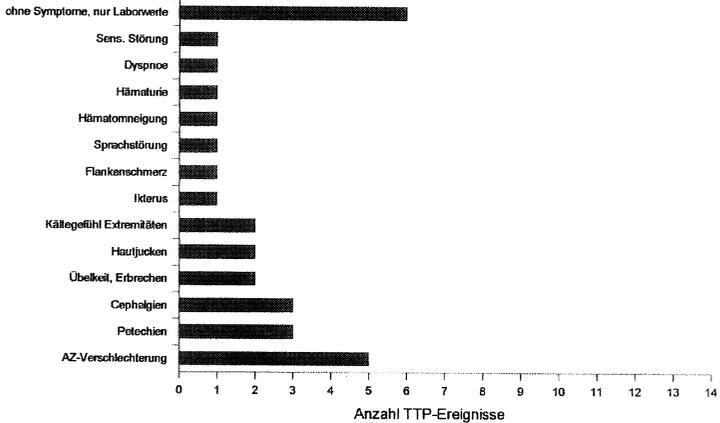
Zufallsbefund Labor ohne Symptomatik: 6

In Diagramm 2 und 3 finden sich die klinischen Symptome gesondert aufgeschlüsselt für Erstereignisse (n=15) und Rezidive (n=14). Bei 6 Rezidivereignissen wurden keine klinischen Symptome dokumentiert, auch neurologische Symptome (2Ereignisse) waren selten, während Hauterscheinungen im Vordergrund standen (9Ereignisse). In 5 Fällen wurde eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes beklagt.

Bei Erstmanifestation wurden vor allem Hauterscheinungen (Petechien, Ikterus, Hämatomneigung), neurologische Ausfälle (motor. Störungen, Somnolenz, Koma, cerebrale Krampfanfälle) sowie Cephalgien, Allgemeinzustandsverschlechterung, Übelkeit und Erbrechen dokumentiert.

Diagramm 2: Klinische Symptomatik bei Erstmanifestation bis Therapiebeginn
 15 dokumentierte Ereignisse, Mehrfachnennungen möglich

Diagramm 3: Klinische Symptomatik bei Rezidiv bis Therapiebeginn
 14 dokumentierte Ereignisse, Mehrfachnennungen möglich

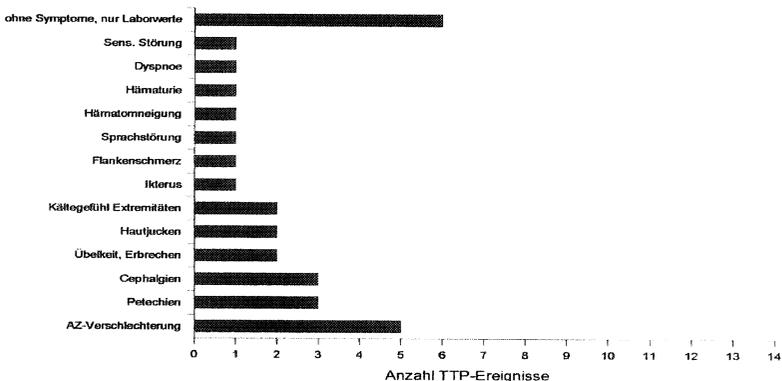


Neurologische Symptome gesamt: 20
Hautsymptome gesamt: 16
Schmerzsymptomatik gesamt: 13
Allgemeinsymptome gesamt: 10

Diagramm 3: Klinische Symptomatik bei Rezidiv bis Therapiebeginn
 14 dokumentierte Ereignisse, Mehrfachnennungen möglich

Neurologische Symptome gesamt: 20
Hautsymptome gesamt: 16
Schmerzsymptomatik gesamt: 13
Allgemeinsymptome gesamt: 10

Diagramm 3: Klinische Symptomatik bei Rezidiv bis Therapiebeginn
 14 dokumentierte Ereignisse, Mehrfachnennungen möglich



Neurologische Symptome gesamt: 2
Hautsymptome gesamt: 6
Schmerzsymptomatik gesamt: 4
Allgemeinsymptome gesamt: 8
Zufallsbefund Labor ohne Symptomatik: 6

4.5 Diagnosestellung

4.5.1 Einweisungsdiagnosen

Insgesamt 29 TTP-Ereignisse (15 Erstmanifestationen, 14 Rezidive) wurden hinsichtlich der Einweisungsdiagnosen (in Universitätsklinikum bzw. anderes Krankenhaus) untersucht.

Tab. 7 zeigt die Einweisungsdiagnosen getrennt für Erstmanifestationen und Rezidive (Mehrfachnennungen möglich). So wurde nur in 3 von 15 Fällen bei Erstmanifestation bereits präklinisch die korrekte Diagnose gestellt. In weiteren 3 Fällen wurde die Diagnose Hämolytisch-Urämisches-Syndrom (HUS) vermutet, während ebenfalls je dreimal ein cerebraler Insult bzw. eine Nephritis diagnostiziert wurde.

Bei den Rezidiven zeigt sich ein anderes Bild. Hier fand sich eine richtige Einweisungsdiagnose in 11 von 14 Fällen, zweimal wurde noch ein HUS vermutet. Die durchgemachte Ersterkrankung führte hier somit zu einer deutlichen Sensibilisierung hinsichtlich der korrekten Diagnose.

Tab.7: Einweisungsdiagnosen bei Erstmanifestation u. Rezidiv
15 Ereignisse Erstmanifestation, 14 Ereignisse Rezidiv

EINWEISUNGSDIAGN.	ERSTMANI-FESTATION	REZIDIV	GESAMT
TTP	3	11	14
HUS	3	2	5
Cerebraler Insult	3	0	3
Thrombopenie, Anämie	3	0	3
Nephritis	3	0	3
Leukämie	1	0	1
Somnolenz	1	0	1
Meningitis	1	0	1
Oberbauchschmerz	1	0	1
HELLP-Syndrom	1	0	1
Keine Angaben	2	1	3

4.5.2 Dauer bis Diagnosestellung ab Erstsymptomatik

Tab. 8 zeigt die Dauer bis zur korrekten Diagnosestellung ab Auftreten der TTP-assoziierten Symptomatik.

Bei Erstmanifestation lag der früheste Zeitpunkt der Diagnosestellung 3 Tage nach Auftreten der ersten Symptome, der längste Zeitraum bei 28 Tagen, im Mittel bei 9,6 Tagen. Die Rezidive wurden meist sehr früh nach Beginn der Symptomatik bzw. nur anhand von routinemäßigen Laborkontrollen ohne klinische Erscheinungen entdeckt.

Der späteste Zeitpunkt der Diagnosestellung lag im Rezidiv bei 5 Tagen nach Symptombeginn.

Tab.8: Dauer bis Diagnosestellung ab Erstsymptomatik
Erstmanifestation n=15, Rezidiv n=14

	1 TG.	2 TG.	4 TG.	5 TG.	6 TG.	7 TG.	10 TGE	2 WO.	3 WO.	4 WO.	N. BEK.	RETRO- SPEKT.
Erstmanifestat.	0	0	3	2	1	2	1	1	1	1	2	1
Rezidiv	10	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0

4.5.3 Dauer bis Diagnosestellung ab stationärer Aufnahme

Ab der stationären Aufnahme in eine Klinik konnten 6 von 15 Erstmanifestationen am ersten, 4 am zweiten und 2 am dritten Tag richtig diagnostiziert werden. Der längste Zeitraum zwischen stat. Aufnahme und Diagnosestellung lag bei 10 Tagen, im Mittel bei 2,5 Tagen (Tab.9).

In 10 Fällen wurde die Diagnose im Universitätsklinikum Frankfurt (davon einmal retrospektiv) gesichert, in 5 Fällen in einer anderen Klinik.

Bei 15 ausreichend dokumentierten Rezidiven erfolgte die Diagnosestellung am Aufnahmetag (alle im Universitätsklinikum Frankfurt).

Tab.9: Dauer bis Diagnosestellung ab stat. Aufnahme bei Erstmanifestation
n=15 Ereignisse Erstmanifestation

DAUER IN TAGEN	ANZAHL PATIENTEN
1. Tag	6
2. Tag	4
3. Tag	2
5. Tag	1
10. Tag	1
retrospektiv	1

4.6 Krankheitsverlauf

4.6.1 Dauer der Erstmanifestation

Tab. 10 und Diagramm 4 zeigen die Dauer der Erstmanifestation ab Erstsymptom bzw. ab Beginn einer adäquaten Therapie. Ende des akuten Schubes bei Beendigung der Plasmapherese und Normalisierung von LDH und Thrombozyten, Abwesenheit von Fragmentozyten. Das kürzeste TTP-Ereignis dauerte 1 Woche ab Beginn

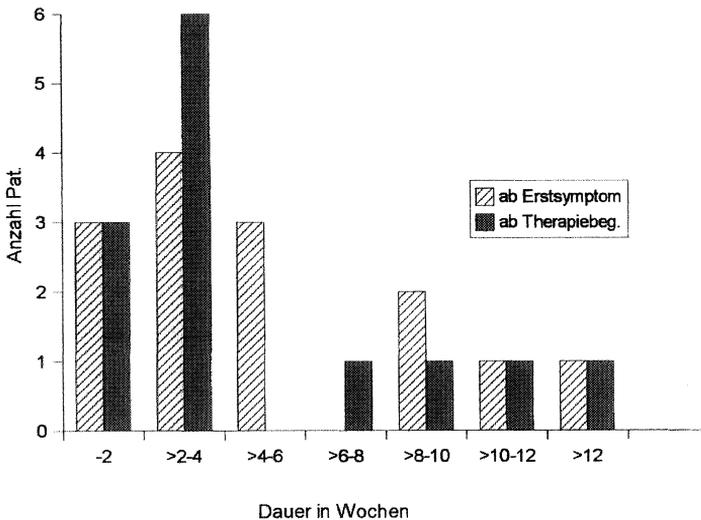
der Symptome, das längste 19 Wochen. Durchschnittlich betrug die Dauer der Erstmanifestation ab Erstsymptom 6,4 Wochen. Ab Therapiebeginn lag die kürzeste Krankheitsdauer bei 1, die längste bei 15 Wochen.

Die mittlere Dauer der Erstmanifestation ab Therapiebeginn betrug 5,3 Wochen. Bei zwei Patienten kam es zur Spontanremission, eine Patientin starb nach 1 Woche.

Tab.10: Dauer der Erstmanifestation ab Erstsymptom bzw. Therapiebeginn
n=15 Ereignisse

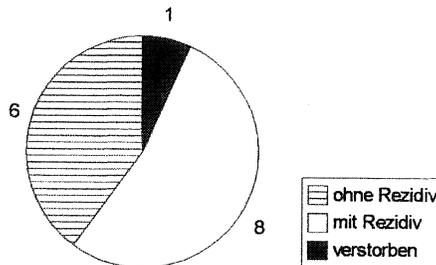
Dauer Erstmanifestat.	ab Erst-Symptom	ab Therapiebeginn
1 Woche	1+1(†)	1+1(†)
1,5 Wochen	1	1
2 Wochen	0	0
2,5 Wochen	0	1
3 Wochen	1	3
3,5 Wochen	2	0
4 Wochen	1	2
5 Wochen	2	0
6 Wochen	1	0
7 Wochen	0	1
9 Wochen	0	1
10 Wochen	2	0
12 Wochen	1	1
15 Wochen	0	1
19 Wochen	1	0
Keine Therapie	0	2
n. bekannt	1	0

Diag. 4: Dauer Erstmanifestation ab Erstsymptom bzw. Therapiebeginn



4.6.2 Häufigkeit und Dauer der Rezidive

Von 15 Patienten erlitten 8 Patienten mindestens 1 Rezidiv, 6 Patienten blieben rezidivfrei, wobei in dieser Gruppe ein frühes Rezidiv eine Woche nach Beendigung der Plasmapheresetherapie aufgetreten war. Eine Patientin verstarb bei Erstmanifestation (Diag.5).



3 der Rezidivpatienten waren Männer, 5 waren Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation lag für Rezidivpatienten bei 32,1 Jahren, für die übrigen Patienten bei 42,3 Jahren.

Bei 8 Rezidivpatienten fanden sich insgesamt 22 Rezidive, davon 15 ausreichend gut dokumentiert.

1 Patient wies 7 Rezidive mit Übergang in einen chronischen Verlauf auf, bei einem Patienten fanden sich 5, bei 2 Patienten 3 Rezidive und bei 4 Patienten je 1 Rezidiv.

Der Abstand zwischen TTP-Ereignissen betrug mindestens 4 Wochen, der längste Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 160 Monate. Bei 2 Patienten lagen maximal 5 Monate, bei einem Pat. 10, bei 2 Patienten 16 und bei 1 Patienten maximal 18 Monate zwischen 2 TTP-Ereignissen.

Der mittlere Beobachtungszeitraum bei Rezidivpatienten betrug 89,5 Monate, bei Patienten ohne Rezidiv lediglich 30,8 Monate.

Die Dauer der Erstmanifestation bei Rezidivpatienten lag im Mittel bei 4,8 Wochen ab Therapiebeginn.

Für Patienten ohne Rezidiv wurden 6 Wochen dokumentiert (Tabelle 11).

Tab.11 Patienten mit Rezidiv
n=8

Patient (Nr.)	Alter Erstmanifestation	Geschlecht	Dauer Erstman. in Wochen	Beobachtungs-Zeitraum	Anzahl Rezidive	Max. Abstand zw. Rezidiven
1	49	m	4	48 Monate	7, zeitw. chron.	16 Monate
3	29	w	7	20 Monate	1	1 Monat
5	13	w	2	188 Monate	3	160 Monate
6	30	w	2,5	120 Monate	1	10 Monate
7	37	w	3	78 Monate	1	16 Monate
11	34	m	12	19 Monate	1	18 Monate
12	19	w	n. bek.	225 Monate	5	5 Monate
13	46	m	3	18 Monate	3	5 Monate
Mittelwert	32,1 Jahre		4,8	89,5 Monate	2,8	28,9 Monate

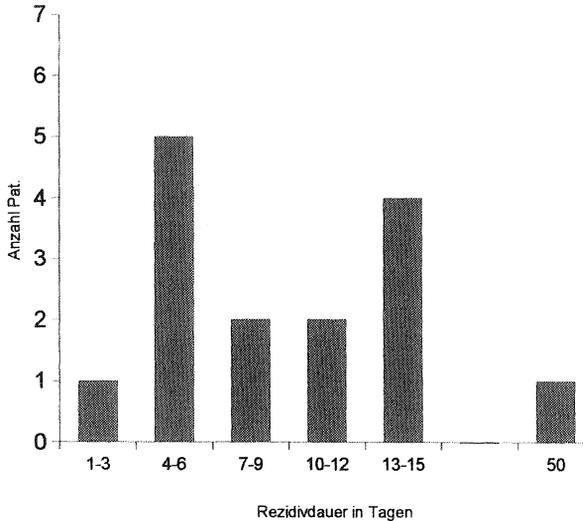
Diagramm 6 zeigt die Dauer der Rezidive ab Therapiebeginn.

Die mittlere Therapiedauer betrug 11,4 Tage. Bleibt ein langdauerndes Rezidiv mit 50 Tagen

unberücksichtigt, lag die Dauer bei 8,6 Tagen und war somit erheblich kürzer als die Erstmanifestationen.

Diag. 6: Dauer der Rezidive ab Therapie

15 Rezidive gut dokumentiert



4.6.3. Tabellarische Übersicht Patienten mit und ohne Rezidiv

Tab.12: Patienten mit Rezidiv

n=8

E: Erstmanifestation

R: Rezidiv

Patient (Nr.)	Alter Erstmanifestation	Geschlecht	DauerErstman. in Wochen	Vermutete Ursache E: Erstman R: Rezid.	Max. Abstand zw. Rezidiven
1	49	m	4	E: Ticlopidin R:Atemweginf.(2),Shunt	16 Monate
3	29	w	7	E: Kontrazept., Diarrhoe	1 Monat
5	13	w	2	E: Kontrazept. R: Atemweginf., Diarrhoe(2)	160 Monate
6	30	w	2,5	R u. E: Cromoglicinsre. Kollagenose, ANA pos	10 Monate
7	37	w	3	E: Kontrazept., Atemweginfekt	16 Monate
11	34	m	12	E: Blei i. S. erh., Atemweginf. R: Diarrhoe	18 Monate
12	19	w	n. bek.	R: Schwangerschaft (3)	5 Monate
13	46	m	3	E: gripp. Infekt	5 Monate
Mittelwert Standardabw.	32,1 Jahre 12,3		4,8 3,6		28,9 Monate 53,3

Patient	Beobachtungs-Zeitraum	Anzahl Rezidive	Proteaseaktiv. Akutphase	Proteaseaktiv. Remission	Nikotinkonsum Zigar. / Tag
1	48 Monate	7 zeitw. chronisch	0%	0%	40
3	20 Monate	1	0%	70%	30
5	188 Monate	3	25%	40%	15
6	120 Monate	1	k. Angaben	43%	20
7	78 Monate	1	k. Angaben	25%	0
11	19 Monate	1	0%	46%	0
12	225 Monate	5	0%	0%	0
13	18 Monate	3	0%	43%	40
Mittelwert Standardabw.	89,5 Monate 80,9	2,8 2,3		33,3% 24,0	18,1 17,3

Tab.13: Patienten ohne Rezidiv
n=7

Patient (Nr.)	Alter Erst- manifestation	Geschlecht	Dauer Erst- manifestation	Vermutete Ursache	Beobachtungs- zeitraum
2	52	w	4 Wochen	Lösungsmittel- expos., ANA pos	4 Monate
4	54	m	15 Wochen	Diarrhoe	60 Monate
8	31	w	1 Woche (verst.)	Hormonpräparat (Diane 35)	Verstorben
9	51	m	4 Wochen	Blei i. S. erhöht Lösungsm.- Exp.	21 Monate
10	30	w	9 Wochen	Kontrazeptivum	42 Monate
14	31	w	3 Wochen	Schwanger- schaft	54 Monate
15	36	m	1 Woche	Atemwegs- infekt	4 Monate
Mittelwert Standardabw.	(ohne Pat. Nr8) 42,3 11,2		(ohne Pat. Nr 8) 6,0 Wochen 5,1		30,8 Monate 24,7

Patient (Nr.)	Proteaseaktiv. Akutphase	Proteaseaktiv. Remission	Nikotinkonsum
2	< 5%	107 %	50
4	n. bek.	152 %	35
8	n. bek.	n. bek.	n. bek.
9	< 5%	80 %	0
10	n. bek	0 %	20
14	0 %	60 %	0
15	0 %	71 %	40
Mittelwert Standardabw.		78,3 % 50,6	24,2 21,1

Beim Vergleich der Patienten mit (Tab. 12) und ohne (Tab. 13) Rezidiv findet sich für Patienten, die bisher rezidivfrei geblieben sind, ein höheres Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der TTP (42,3 Jahre gegenüber 32,1 Jahre). Eine geschlechtsspezifische Häufung von Rezidiven ließ sich in unserem Patientengut nicht beobachten. 3 von 6 Männern und 5 von 9 Frauen wiesen Rezidive auf, wobei 1 Patientin während der Erstmanifestation an einem Herzinfarkt mit typischen hyalinen Thromben verstarb und daher bei dieser Pat. keine Aussage über Rezidive getroffen werden kann. Deutlich wird der längere Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Rezidiven, nämlich im Mittel 89,5 Monate gegenüber 30,8 Monate. Ein Auftreten von TTP-

Rezidive scheint somit auch bei den bisher rezidivfreien Patienten bei entsprechend langer Beobachtungszeit möglich. Das längste dokumentierte erscheinungsfreie Intervall zwischen zwei gesicherten TTP-Ereignissen betrug 160 Monate, das kürzeste 1 Monat. Die Dauer der Erstmanifestation unterschied sich für Patienten mit und ohne Rezidiv nicht wesentlich (im Mittel 4,8 gegenüber 6 Wochen). Auffallend ist die bei Nicht-Rezidivpatienten deutlich höhere Aktivität der vWF:Ag-spaltenden Protease (cp) in Remissionsphasen (im Mittel 78,3 gegen 33,3%), während im akuten TTP-Ereignis in beiden Gruppen keine wesentliche cp-Aktivität gemessen werden konnte. Der Nikotinkonsum unterschied sich nicht wesentlich. Von 14 Patienten war das Rauchverhalten vor Erstmanifestation bekannt. 4 von 6 Patienten ohne Rezidiv rauchten im Durchschnitt 24,2 Zigaretten/Tag, 5 von 8 Rezidivpatienten rauchten durchschnittlich 18,1 Zigaretten/Tag. Das Rauchverhalten vor den Rezidiveignissen war meist nicht dokumentiert, so dass hierüber keine Aussagen gemacht werden können. Bei 6 von 15 Erstmanifestationen und 6 von 14 Rezidiveignissen ging gesichert ein Infekt (Diarrhoe oder Atemwegsinfekt) voraus. 1 Patient erhielt vor Erstmanifestation Ticlopidin, 5 Patientinnen nahmen ein antikonceptionelles Hormonpräparat ein. Eine Patientin erlitt während ihrer Schwangerschaft 3 Rezidive, eine Patientin ihr bisher einziges TTP-Ereignis ebenfalls in der Schwangerschaft. Bei 2 Patienten ließ sich eine erhöhte Serumbleikonzentration nachweisen, bei 1 Patienten bestand eine berufliche Lösungsmittlexposition.

4.7 Therapie

4.7.1 Therapiemaßnahmen vor Diagnosestellung

Tab. 14 zeigt jeweils für Erstmanifestation und Rezidiv die initiale Therapie zu Symptombeginn. Erwartungsgemäß und entsprechend der meist nicht sofort gestellten Diagnose TTP überwiegen bei den dokumentierten Erstmanifestationen symptomatische Maßnahmen, während bei den Rezidiven - entsprechend der raschen Diagnosestellung - fast immer eine adäquate Therapie bereits sehr frühzeitig einsetzt. Bei 3 von 15 Erstmanifestationen gehörte die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur initialen Therapie, was unter Kenntnis der Diagnose TTP als kontraindiziert gilt, da es einen Schub verstärken oder auslösen kann.

Tab. 14: Therapie unter initialer Symptomatik bei Erstmanifestation u. Rezidiv
(Mehrfachnennungen möglich)
Erstmanifestation 15 Ereignisse, Rezidive 15 Ereignisse

INITIALE THERAPIE	ERSTMANI- FESTATION	REZIDIV
Omeprazol	3	0
Erythrozyten-Konzentrat	3	0
Thrombozyten-Konzentrat	3	0
ASS	3	0
H-2 Antagonisten	2	0
Antibiotika	2	0
Steroide	2	0
Metoclopramid	1	0
Tramadol	1	0
FFP	1	0
Plasmapherese u. Steroide	0	8
PP u. Steroide u. i.v. Gamma- Globuline	0	2
Steroide u. i.v. Gamma-Globuline	0	1
Keine Therapien	4	0
Keine Angaben	3	4

4.7.2 Dauer bis adäquate Therapie ab Erstsymptom

Tab. 15 und Diagramm 7 vergleichen die Zeitdauer ab Erstsymptom bis zu adäquaten Therapiemaßnahmen (Plasmapherese, Steroide, Chemotherapie) bei Erstmanifestation und Rezidiven.

Bei Erstmanifestationen beginnen dem Krankheitsbild entsprechende therapeutische Maßnahmen frühestens 4 Tage nach Symptombeginn, in einem Fall vergingen 4 Wochen, im Mittel 9,5 Tage.

Für die Rezidive ergibt sich ein anderes Bild. Hier wurde in 8 von 14 dokumentierten Fällen am ersten Tag der Symptomatik (klinische Symptome oder Laborbefunde) mit einer entsprechenden Therapie begonnen.

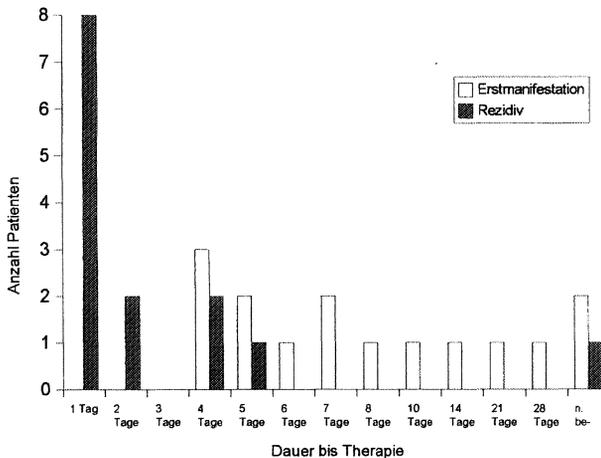
Der längste Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapie lag bei 5 Tagen, im Mittel bei 1,9 Tagen.

Tab. 15: Dauer bis adäquate Therapie ab Erstsymptom bei Erstmanifestation u. Rezidiv
Erstmanifestation n=15 Rezidiv n=14

Dauer bis Therapie	Erst- manif.	Rezidiv
1 Tag	0	8
2 Tage	0	2
4 Tage	3	2
5 Tage	2	1
6 Tage	1	0
7 Tage	2	0
8 Tage	1	0
10 Tage	1	0
2 Wochen	1	0
3 Wochen	1	0
4 Wochen	1	0
n. bekannt	2	1

Diag. 7: Dauer bis Therapie ab Erstsymptom

Erstmanifestation n=15 Rezidiv n=14



4.7.3 Therapieregime

Tab. 16 zeigt die jeweiligen Therapiemaßnahmen bei Erstmanifestationen und Rezidiven.

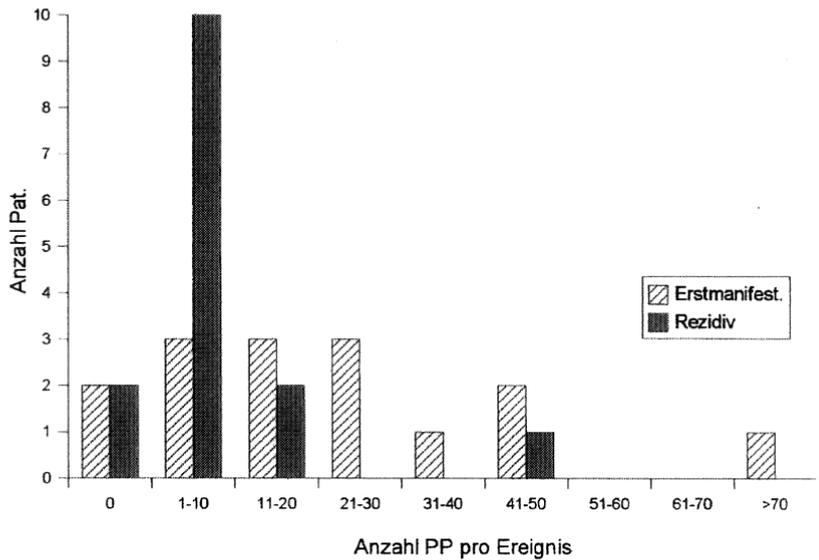
In 8 von 15 Erstmanifestationen wurde zusätzlich zur Standardtherapie mit Plasmapherese und Steroiden (5 von 8 Fälle) die Gabe von Vincristin/Endoxan notwendig, während diese Therapiekombination nur in einem Rezidivfall appliziert wurde. In der Mehrheit der Rezidive war die Anwendung der Plasmapherese in Kombination mit Steroiden ausreichend (10 von 15), in zwei Fällen wurden außerdem i.v. Gamma-Globuline gegeben. Bei zwei retrospektiv diagnostizierten Erstmanifestationen und einem ebenfalls retrospektiv gesicherten Rezidiv kam es zu Spontanremissionen. Die durchschnittliche Anzahl der notwendigen Plasmapheresen bis zum Erreichen der Remission lag für Erstmanifestationen bei 24,3 (Standardabweichung 22), für die Rezidive bei 9,3 (Standardabweichung 11,5). Diagramm 8 zeigt die Häufigkeit der durchgeführten Plasmapheresen pro TTP-Ereignis für Erstmanifestationen und Rezidive.

Tab 16: Therapieregime
 Erstmanifestation n=15 Rezidiv n=15

Therapieregime	Erstmani- festation	Rezidiv
PP+Steroide+Vincristin+ Endoxan	1	0
PP+Steroide+Vincristin	7	1
PP+Steroide+i.v. Gamma- Globuline	0	2
PP+Steroide	5	10
Steroide+i.v. Gamma- Globuline	0	1
Spontanremission	2	1

Diag. 8: Anzahl Plasmapheresen pro Ereignis

Erstmanifestation n=15 Rezidiv n=15



4.8 Laborparameter

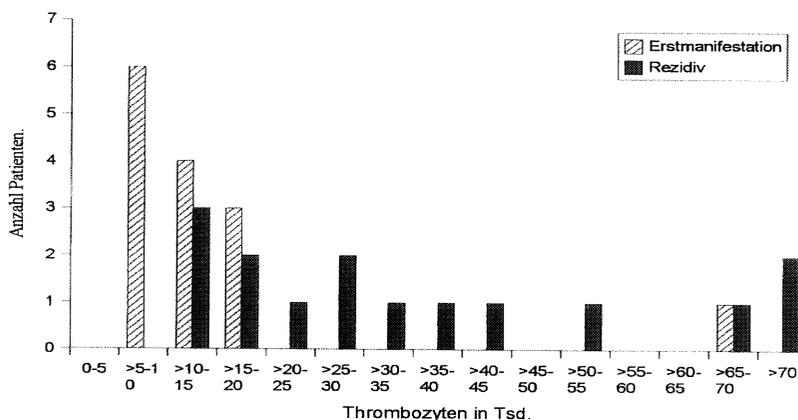
4.8.1 Thrombozytenzahl und LDH

4.8.1.1 Thrombozytenzahl im akuten TTP-Ereignis

Diagramm 9 zeigt die Verteilung der minimalen Thrombozytenwerte bei stationärer Aufnahme für Erstmanifestationen und Rezidive. Die durchschnittliche minimale Thrombozytenzahl lag bei den 14 auswertbaren Erstmanifestationen bei 15714/nl (Standardabw. 14959), dagegen bei 38000 (Standardabw. 27085) bei den 15 ausgewerteten Rezidive Ereignissen.

Diag. 9: Minimale Thrombozytenwerte Erstmanifestation u. Rezidiv

Erstmanifestation n=14 Rezidiv n=15



4.8.1.2 LDH-Werte im akuten TTP-Ereignis

Entsprechend der erniedrigten Thrombozytenwerte im Akutereignis findet sich als Ausdruck der Hämolyse eine deutlich erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH). Auch diese ist bei Erstmanifestation im Vergleich zu den Rezidiven wesentlich stärker pathologisch verändert (Diagramm 10).

Im Mittel fand sich zum Aufnahmezeitpunkt bei Erstmanifestation eine LDH von 1490 U/l (Standardabw. 804,2), bei Rezidiven lag dieser Wert bei 655,5 U/l (Standardabw. 582,2).

4.8.1.4 Korrelation von Thrombozyten und LDH im Akutstadium zur Behandlungsdauer

Untersucht wird, ob die initial im Akutstadium gemessene Thrombozytenzahl bzw. der LDH-Wert eine Aussage über die zu erwartende Behandlungsdauer erlaubt. Hierzu wurden die bei stationärer Aufnahme vor Behandlungsbeginn gemessenen minimalen Thrombozytenwerte bzw. die maximalen LDH-Werte von 13 Patienten bei Erstmanifestation mit der jeweils notwendigen Behandlungsdauer (Anzahl der Plasmapheresen, PP) verglichen. (Tabellen 17 u. 18; Diagramme 12 u. 13)

Tabelle 17: Vergleich von Behandlungsdauer und initial gemessenen Thrombozyten- und LDH-Werten bei Erstmanifestation (Einzelergebnisse)
n=13

Anzahl PP	0	5	5	19	20	21	22	28	30	37	41	48	86
Thrombozyten(Tsd)	68	11	15	12	14	7	8	9	18	10	17	6	16
LDH (U/L)	1400	1230	1400	3210	1000	2300	1416	1422	820	584	1002	638	1268

Tabelle 18: Vergleich von Behandlungsdauer und initial gemessenen Thrombozyten- und LDH-Werten bei Erstmanifestation (Mittelwerte)

Anzahl der PP	Mittlerer initialer Thrombozytenwert (Tsd.)	Mittlere initiale LDH (U/L)
0-20 n=5	23,4 (Standardabw. 25,4)	1648 (888,5)
21-40 n=5	10,4 (4,4)	1308 (665,4)
>40 n=3	13,0 (6,1)	969,3 (316,3)

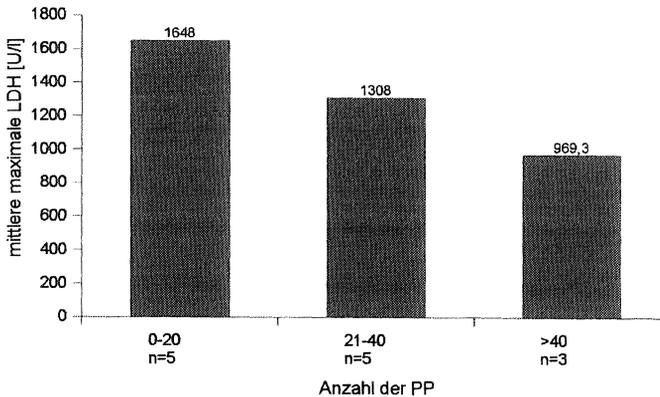
Weder für die initiale maximale LDH, noch für die minimalen Thrombozytenwerte konnte ein eindeutiger Zusammenhang zur Dauer der Behandlung (Anzahl der Plasmapheresen, PP) gesehen werden, wobei die Aussagekraft des Befundes durch die geringe Fallzahl eingeschränkt ist.

Hinsichtlich der LDH fanden sich bei den Patienten mit maximal 20 PP-Behandlungen höhere Werte (im Mittel 1648 U/L) als bei den Patienten mit 21-40 PP (1308 U/L) und auch bei jenen, die mehr als 40 PP erhielten (969,3 U/L).

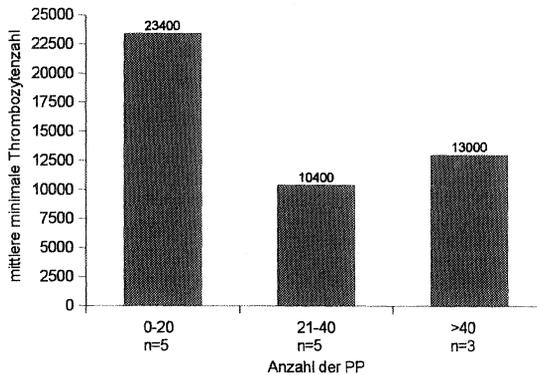
Auch für den initialen niedrigsten Thrombozytenwert findet sich ähnliches. Zwar lag die mittlere Thrombozytenzahl bei den Patienten mit maximal 20 Plasmapheresen höher (23400) als bei den Pat. mit längerer Behandlungsdauer (21-40 PP: 10400; >40 PP: 13000), dies erklärt sich jedoch mit einem einzelnen in die Berechnung mit einbezogenen besonders hohen Wert (68000). Würde dieser außer Acht gelassen, fänden sich keine wesentlichen Unterschiede (13000).

Diag. 12: Korrelation von LDH bei Erstmanifestation zur Zahl der Plasmapheresen(PP)

n= 13 Erstmanifestationen

**Diag. 13: Korrelation von Thrombozytenzahl bei Erstmanifestation zur Zahl der Plasmapheresen(PP)**

n= 13 Erstmanifestationen



Hinsichtlich der Rezidive lassen sich aufgrund der fast durchgehend nur kurzen Behandlungsdauer (15 Rezidive von 8 Patienten ausgewertet, hiervon 12 Rezidive mit maximal 10 PP) keine Zusammenhänge zwischen LDH, Thrombozytenzahl und Dauer des Ereignisses untersuchen. Die kurze Behandlungszeit ist vermutlich im Zusammenhang mit der deutlich früheren Diagnosestellung und somit frühem Therapiebeginn zu erklären, gleichzeitig bedingt die frühzeitige Diagnose wahrscheinlich auch die höheren Thrombozytenwerte und die niedrigere LDH bei den Rezidivereignissen. (Tab. 19)

Tab. 19: Vergleich von Behandlungsdauer und initial gemessenen Thrombozyten- und LDH-Werten bei Rezidiven (Einzelergebnisse)
 n=15 von 8 Patienten

Anzahl PP	0	0	4	4	5	6	6	7	7	7	8	8	12	15	50
Thrombozyten (Tsd)	110	16	28	18	29	65	75	37	14	21	42	35	11	57	12
LDH (U/L)	371	283	470	358	n.n.	376	312	398	800	1162	615	400	900	132	2600

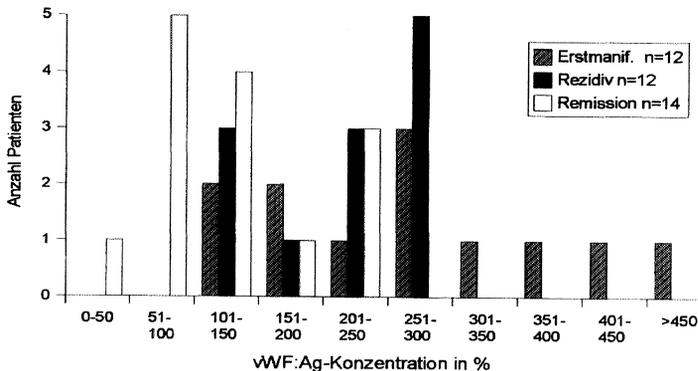
4.8.2 vWF:Antigen-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und in Remission

4.8.2.1 Gesamtkollektiv

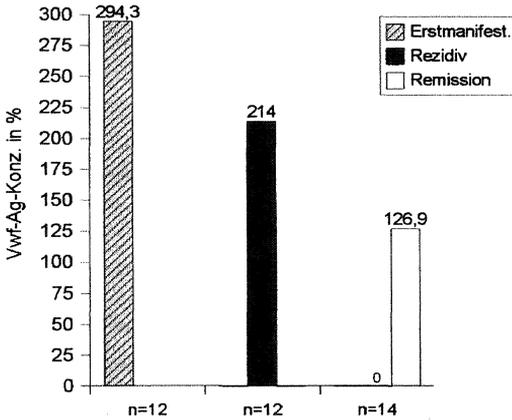
Diagramm 14 und 15 zeigen die Verteilung bzw. die Mittelwerte der jeweils maximal gemessenen vWF:Ag Konzentration bei Erstmanifestation (n=12) und Rezidiv (n=12 von 7 Patienten) sowie die in Remission gemessenen Werte (n=14). Diesen Diagrammen liegen alle vorhandenen Daten über die vWF:Ag-Konzentration zugrunde, das heißt, auch Daten von 6 Patienten ohne Rezidiv und von 2 Patienten, von denen die vWF:Ag-Werte bei Erstmanifestation nicht bekannt sind, wurden mit berücksichtigt.

Es zeigt sich eine deutliche Tendenz zu hohen vWF:Ag-Konzentrationen bei Erstmanifestation (Mittelwert 294,3%, Standardabw. 165,8%), zu niedrigeren Werten bei Rezidiven (214,0%, Standardabw. 60,7%) und nahezu normalen Werten in Remission (126,9%, Standardabw. 54,7%). 10 von 12 Patienten wiesen bei Erstmanifestation eine zum Teil deutlich erhöhte vWF:AG-Konzentration (Maximalwert 754%) auf, bei Rezidiven war dies in 9 von 12 Ereignissen der Fall, aber nur 4 von 14 Patienten zeigten auch in Remission erhöhte Werte.

Diag. 14: vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv u. Remission



Diag. 15: Durchschnittl. vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv u. Remission

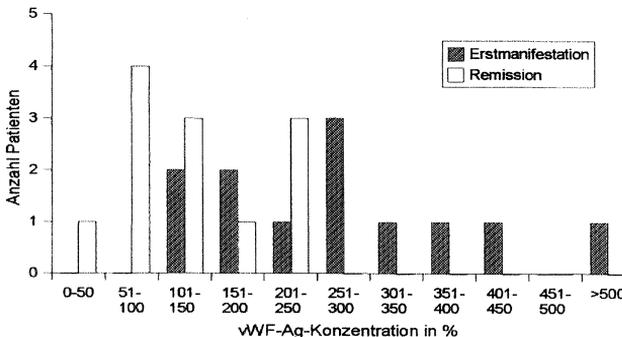


4.8.2.2 Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation und Remission

Untersucht man gesondert diejenigen Patienten, von denen sowohl Angaben über vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation wie auch in Remission vorliegen (n=12) und bei denen infolgedessen eine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist, finden sich folgende, in Diagramm 16 und 17 dargestellte Ergebnisse. Hier bestätigt sich der unter 4.8.2.1 gesehene Befund, daß bei fast allen Patienten (10 von 12) im Akutereignis eine teilweise deutlich erhöhte vWF:Ag-Konzentration nachweisbar ist, während in Remissionsphasen nur 4 der 12 Patienten leicht bis mäßig erhöhte Werte zeigen. Der mittlere Wert der vWF:Ag-Konzentration lag für Erstmanifestationen bei 294,3% (Standardabw. 165,8%), bei denselben Patienten in Remission aber bei 128,6% (Standardabw. 57,9%).

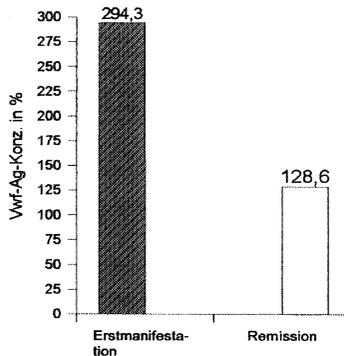
Diag. 16: vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation u. Remission

n=12 Patienten



Diag. 17: Durchschnittliche vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation u. Remission

n=12 Patienten

**4.8.2.3 Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bei Rezidivpatienten**

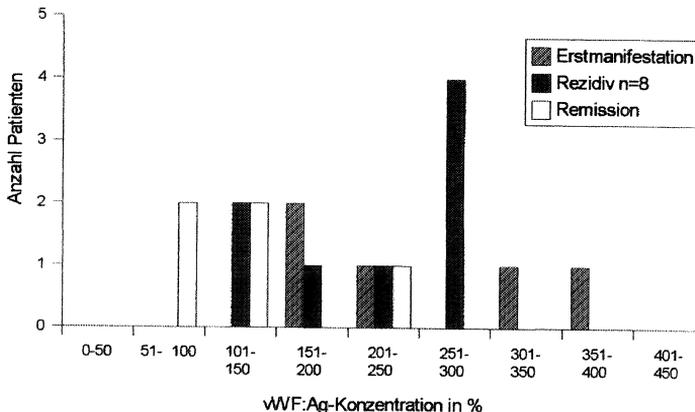
Von 6 Patienten mit Rezidiv sind vWF:Ag-Konzentrationen während Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bekannt. Bei 2 Rezidivpatienten fehlen die Angaben bezüglich der Erstmanifestation.

Ein Rezidivpatient zeigte außergewöhnlich hohe Werte für vWF:Ag (754%), so daß dieser in Diagramm 18 und 19, die einen Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv (8 Ereignisse) und Remission für 5 Rezidivpatienten zeigen, nicht mitberücksichtigt wurde.

Auch bei den Rezidivpatienten wird die erhöhte vWF:Ag-Konzentration während der Erstmanifestation deutlich (im Mittel 264,0%, Standardabw. 86,4) bei niedrigeren Werten für die Rezidive (213%, Standardabw. 65,8) und annähernd normalen Werten in Remission (124,6%, Standardabw. 47,4). Unter Berücksichtigung der Befunde des Patienten mit einem vWF:Ag-Wert von 754% bei Erstmanifestation liegt die mittlere vWF:Ag-Konzentration für 6 Rezidivpatienten bei 345,7% (Standardabw. 198,9%) für die Erstmanifestation, bei 204,3% (66,7%) für die 9 Rezidive und bei 139,3% (54,2%) für Remissionsphasen.

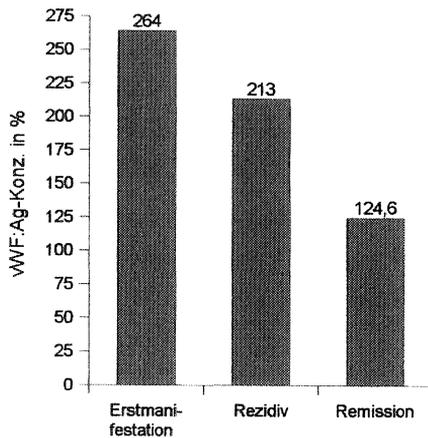
Diag. 18: vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv u. Remission

bezogen auf 5 Rezidiv-Patienten



Diag. 19: Durchschnittliche vWF-Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv u. Remission

bezogen auf 5 Rezidivpatienten



4.8.2.4 Vergleich der vWF:Ag-Konzentration von Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten im Akutstadium und Remission

Im Vergleich der vWF:Ag-Konzentration von Rezidivpatienten (n=8) und Nicht-Rezidivpatienten (n=6, von 1 Patienten existiert kein Wert) findet sich in Remissionsphasen ein im Mittel leicht höherer Wert für Rezidivpatienten (133,8%, Standardabw. 49,6) als für Patienten ohne Rezidiv (117,8%, Standardabw. 59,6) (Diagramm 20).

Diag. 20: Vergleich vWF:Ag-Konzentration in Remission bei Patienten mit u. ohne Rezidiv
ohne Rezidiv n=6 mit Rezidiv n=8

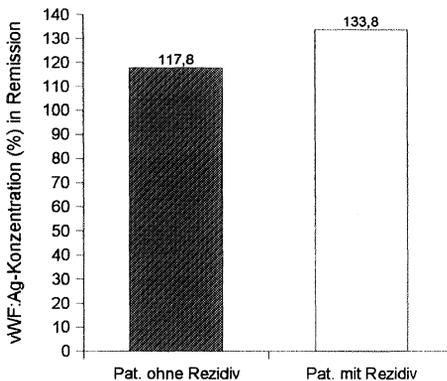
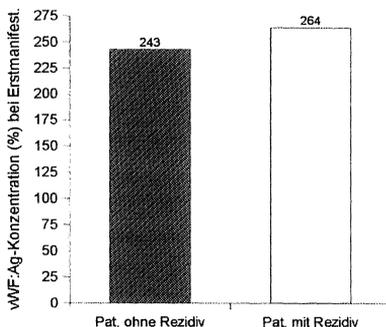


Diagramm 21 zeigt den durchschnittlichen Wert der vWF:Ag-Konzentration für Rezidiv- und Nicht-Rezidivpatienten während der Erstmanifestation. Hier existierten für 6 Nicht-Rezidivpatienten Angaben über die vWF:Ag-Konzentration; insgesamt 5 Rezidivpatienten wurden berücksichtigt, ein Rezidivpatient wurde aufgrund des außergewöhnlich hohen Wertes (754%) nicht mit einbezogen.

Wie in Remissionsphasen lag auch bei Erstmanifestation der TTP die vWF:Ag-Konzentration bei Rezidivpatienten leicht höher als bei den Patienten ohne Rezidiv (im Mittel 264% versus 243%). Eingeschränkt wird die Aussagekraft dieser Befunde jedoch durch die geringe Zahl der untersuchten Patienten.

Diag. 21: Vergleich vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation für Patienten mit u. ohne)

ohne Rezidiv n=6 mit Rezidiv n=5



4.8.2.5 Korrelation von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium zur Behandlungsdauer

Tabelle 20 und Diagramm 22 zeigen als wesentliche Parameter der Behandlungsdauer die bis zur Beendigung eines TTP-Schubes notwendigen Plasmapheresen (PP) in Korrelation zu den initial gemessenen maximalen vWF:Ag-Konzentrationen. Hier findet sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer längeren Behandlungsdauer und initial besonders hoher vWF:Ag-Konzentration, da die 4 TTP-Ereignisse mit der längsten Behandlungsdauer die durchschnittlich niedrigsten vWF:Ag-Werte aufwiesen.

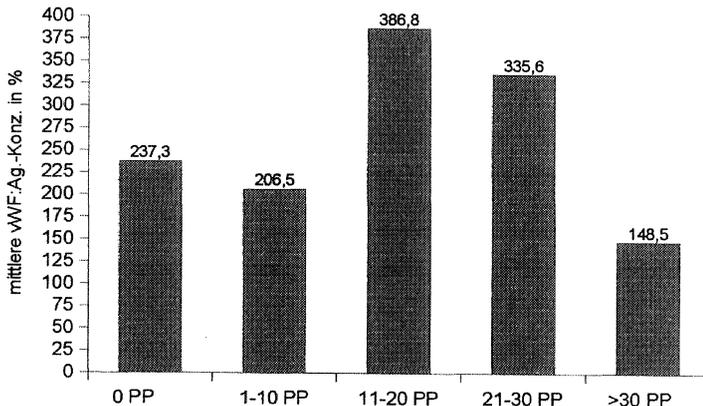
Insgesamt konnten 23 TTP-Ereignisse von 13 Patienten ausgewertet werden.

Tab. 20: Korrelation von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium (Erstmanifestation und Rezidive) zur Zahl der durchgeführten Plasmapheresen (PP)
n=23 Ereignisse von 13 Patienten (Mehrfachnennungen möglich)

Keine PP	1-10 PP	11-20 PP	21-30 PP	>30 PP
3 Ereignisse bei 2 Patienten	8 Ereignisse bei 6 Patienten	5 Ereignisse bei 5 Patienten	3 Ereignisse bei 3 Patienten	4 Ereignisse bei 4 Patienten
250%	128%	279%	320%	199%
234%	260%	754%	276%	109%
228%	267%	234%	411%	132%
	107%	397%		154%
	135%	270%		
	269%			
	168%			
	264%			
$\bar{\text{O}}=237,3\%$	$\bar{\text{O}}=206,5\%$	$\bar{\text{O}}=386,8\%$	$\bar{\text{O}}=335,6\%$	$\bar{\text{O}}=148,5\%$

Diag. 22: Korrelation von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium zur Zahl der Plasmapheresen(PP)

n=23 Ereignisse von 13 Patienten

**4.8.2.6 Korrelation von vWF:Ag-Konzentration in Remission zur Behandlungsdauer**

In Tab. 21 und Diagramm 23 findet sich die Zuordnung von vWF:Ag-Konzentration in Remission zu der jeweils notwendigen mittleren Behandlungsdauer (Anzahl der Plasmapheresen, PP) für 14 Erstmanifestationen und 15 Rezidive von 8 Patienten.

Es lässt sich hier keine eindeutige Beziehung zwischen höherer vWF:Ag-Konzentration in Remission und längerer Behandlungsdauer eines TTP-Ereignisses darstellen. Sowohl für die Erstmanifestationen wie auch die Rezidive findet sich gerade bei den Patienten mit einer vWF:Ag-Konzentration bis 100% eine im Mittel längere Behandlungsdauer als bei den Patienten mit vWF:Ag-Konzentration von mehr als 100%.

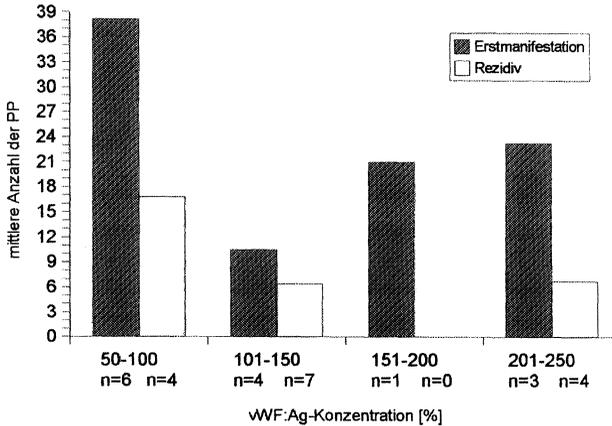
Tab. 21: Korrelation von Behandlungsdauer (Anzahl der Plasmapheresen, PP) zur vWF:Ag-Konzentration in Remission

Erstmanifestationen n=14 Rezidive n=15 von 8 Patienten

VWF:AG [%] (REMISSION)	50-100		101-150		151-200		201-250	
	Erstman. n=6	Rezidiv n=4	Erstman. n=4	Rezidiv n=7	Erstman. n=1	Rezidiv n=0	Erstman. n=3	Rezidiv n=4
Anzahl PP	19	50	37	15	21		22	8
	48	4	0	0			28	6
	30	5	0	7			20	6
	86	8	5	7				7
	5			4				
	41			0				
				12				
Mittelwert	38,2	16,8	10,5	6,4	21		23,3	6,8
Standardabw.	28,0	22,2	17,8	5,7			4,2	1,0

Diag. 23: Korrelation von vWF:Ag-Konzentration in Remission zur Zahl der Plasmapheresen

Erstmanifestation n=14 Rezidiv n=15 von 8 Patienten



4.8.3 Proteaseaktivität

4.8.3.1 Vergleich von Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Remission

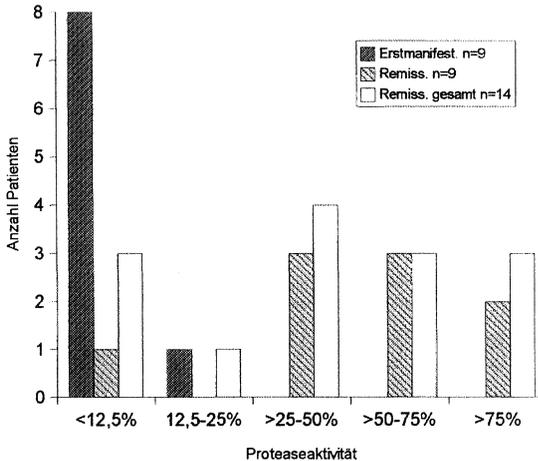
Bei 9 von 15 Patienten wurde die Aktivität der vWF:Ag-spaltenden Protease (vWF:Ag-cleaving protease, cp) während der Erstmanifestation der TTP bestimmt. Von allen 9 Patienten existieren auch Angaben über deren Aktivität in Remissionsphasen. Außerdem wurde bei 5 weiteren Patienten die cp-Aktivität in Remission bestimmt, von denen keine Werte hinsichtlich der Erstmanifestation vorliegen. Bei einer Patientin konnten keine Daten erhoben werden, da sie frühzeitig während der Erstmanifestation verstarb.

Tab. 22 und Diagramm 24 zeigen die cp-Aktivität bei Erstmanifestation und Remission für die 9 Patienten, bei denen Angaben von Erstmanifestation und Remission vorliegen, außerdem die Verteilung der cp-Aktivität in Remission hinsichtlich aller 14 untersuchten Patienten („Remission gesamt“). Zusätzlich finden sich Angaben über die Häufigkeit der durchgeführten Inhibitorbestimmung und dessen Nachweis.

Tab. 22: Vergleich von Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Remission + Inhibitor nachgewiesen, - Inhibitor nicht nachgewiesen

Proteaseaktivität in %	Erstmanifestation	Remission	Remission gesamt
n. messbar - <12,5	8 +++	1 -	3 +-+
12,5 - 25	1 -	0	1 -
>25 - 50	0	3 -	4 -
>50 - 75	0	3 -	3
75	0	2 -	3 -

Diag. 24: Proteaseaktivität im Akutstadium vs. Remission



Bei den 9 vergleichbaren Patienten mit erfolgter Bestimmung der cp-Aktivität sowohl bei Erstmanifestation wie auch in Remission findet sich bei Erstmanifestation in 8 Fällen eine cp-Aktivität < 12,5% oder nicht messbare Aktivität, in 1 Fall eine Aktivität von 25%. In Remissionsphasen findet sich bei diesen Patienten in 1 von 9 Fällen eine Aktivität von unter 12,5%, in 3 Fällen von 25-50% und in 5 Fällen eine grenzwertige oder normale cp-Aktivität von mehr als 50%.

Von allen hinsichtlich der cp-Aktivität in Remission untersuchten 14 Patienten wiesen 8 eine auch in Remission erniedrigte cp-Aktivität auf, bei 6 Patienten war diese grenzwertig oder normal.

4.8.3.2 Proteaseaktivität und Rezidiv

4.8.3.2.1 Vergleich der Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Rezidiv

Tab. 23 zeigt die jeweilige gemessene cp-Aktivität für Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bei 8 Rezidivpatienten.

Es findet sich bei den 4 Patienten, von denen cp-Werte während Erstmanifestation und Rezidiv bestimmt wurden eine Übereinstimmung der cp-Aktivität im akuten Ereignis unabhängig davon, ob die Erstmanifestation oder ein Rezidiv vorlag. Dreimal wurde keine messbare cp-Aktivität registriert, bei 1 Pat. jeweils 25%.

Tab. 23: Vergleich der cp-Aktivität bei Rezipidpatienten

n=8

PATIENT NR.	ERSTMANNIFESTATION	REZIDIV	REMISSION
1	0	0	0
2	0	n. best.	70
3	25	25	40
4	n. best.	n. best.	43
5	n. best.	n. best.	25
6	0	0	46
7	n.best.	0	0
8	0	0	43

4.8.3.2.2 Korrelation von Proteaseaktivität und Rezidivhäufigkeit

Von insgesamt 15 untersuchten Patienten wiesen 8 Patienten ein oder mehrere Rezidive auf, insgesamt 22.

Betrachtet man die Aktivität der vWF-cleaving protease (cp) in Remission bei den 8 Rezidiv- bzw. 6 Nicht-Rezidivpatienten, bei denen dieser Parameter bestimmt wurde, so fällt auf, daß von den insgesamt 8 Patienten mit einer cp-Aktivität von < 50% 7 ein oder mehrere Rezidive (insgesamt 21) erlitten.

Andererseits fand sich bei den 6 Patienten mit einer cp-Aktivität von >50% in Remission nur einer mit 1 Rezidiv. Das Rezidivrisiko stieg bei den hier untersuchten Krankheitsverläufen mit abfallender cp-Aktivität in Remission. So fand sich bei den Patienten mit 7 bzw. 5 Rezidiven jeweils eine nicht messbare cp-Aktivität in Remission. (Tab. 24, Diagramm 25)

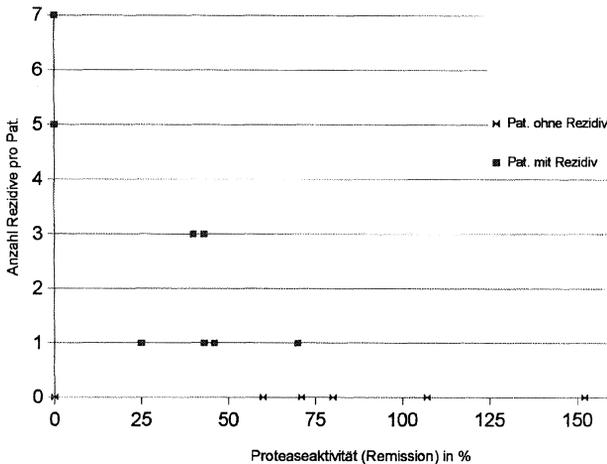
Tab. 24: Korrelation von Proteaseaktivität und Rezidivhäufigkeit

n=14 Patienten mit bekannter Proteaseaktivität in Remission, davon 8 Patienten mit insgesamt 22 Rezidiven, 6 Patienten ohne Rezidiv

Proteaseaktivität in %	Rezidivhäufigkeit
<12,5 (n=3)	7 / 5 / 0
12,5-25 (n=1)	1
>25-50 (n=4)	3 / 3 / 1 / 1
>50-75 (n=3)	1 / 0 / 0
>75 (n=3)	0 / 0 / 0

Diag. 25: Korrelation von Proteaseaktivität in Remission zu Rezidivhäufigkeit

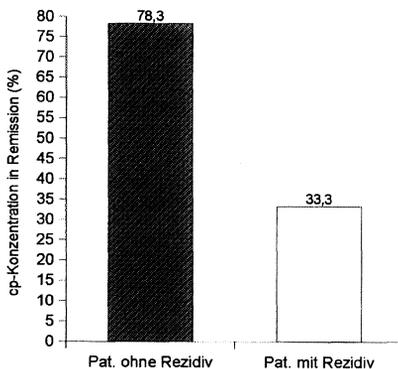
n=14 (8 Pat. mit Rezidiv, 6 ohne)



Die mittlere cp-Konzentration in Remission lag für die 8 Rezidivpatienten bei 33,3% (Standardabw. 22,4), für die 6 Patienten ohne Rezidiv bei 78,3% (Standardabw. 46,2). (Diagramm 26)

Diag. 26: Vergleich cp-Aktivität in Remission bei Pat. mit u. ohne Rezidiv

ohne Rezidiv n=6 mit Rezidiv n=8



Da die bestimmte cp-Aktivität in 8 von 9 Erstmanifestationen bei <12,5% lag, läßt sich über eine Korrelation von cp-Aktivität im Akutstadium und Rezidivrisiko keine Aussage treffen.

4.8.3.3 Korrelation von Proteaseaktivität und Behandlungsdauer

Es wurde als Parameter der Behandlungsdauer eines akuten Ereignisses (14 Erstmanifestationen, 15 Rezidive) die Anzahl der notwendigen Plasmapheresen (PP) mit der cp-Aktivität in Remission verglichen. (Tab. 25)

Tab. 25: Korrelation von Proteaseaktivität in Remission und Anzahl der durchgeführten Plasmapheresen (PP)
Erstmanifestationen n=14 Rezidive n=15

Proteaseaktivität in Remission	Anzahl PP Erstmanif.	Anzahl PP Rezidiv
< 12,5%	30 / 41 / 0 Ø=23,7	50 / 12 / 4 4 / 0 Ø=14
12,5-25%	20	8
>25-50%	48 / 20 / 5 0 Ø=18,3	8 / 7 / 7 / 7 6 / 6 / 5 / 0 Ø=5,8
>50-75%	37 / 19 / 5 Ø=20,3	15
>75%	86 / 28 / 21 Ø=45	

Wie Tab. 25 zeigt, ergibt sich anhand des von uns untersuchten Patientengutes kein sicherer Zusammenhang zwischen der cp-Aktivität in Remission und der notwendigen Zahl der Plasmapheresen als Parameter der Dauer des akuten Krankheitsereignisses.

Auch die cp-Aktivität im Akutstadium ist hierfür nicht brauchbar, da in 16 von 18 untersuchten Fällen (9 Erstmanifestationen, 9 Rezidive) die Aktivität <12,5% betrug, bei 1 Patientin jeweils 25%.

4.8.4 Bedeutung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Akutstadium

4.8.4.1 CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv

Von 9 Patienten liegen Werte über das initiale CRP während der Erstmanifestation einer TTP vor, außerdem von 11 Rezidivereignissen bei 7 Patienten. In den übrigen Fällen wurde kein CRP bestimmt.

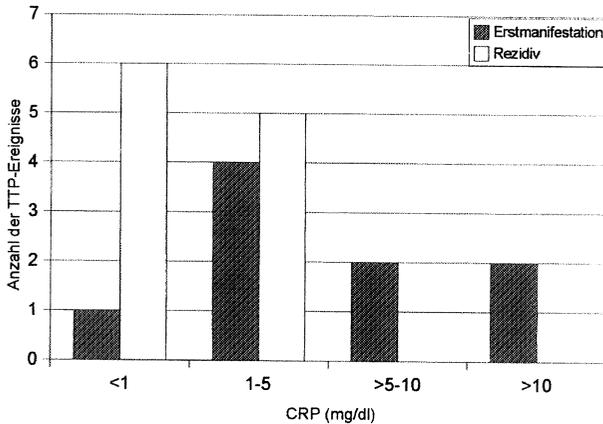
Tab. 26 und Diagramm 27 zeigen die Verteilung der initial, d.h. bei stationärer Aufnahme in das Universitätsklinikum gemessenen CRP-Werte bei Erstmanifestation bzw. Rezidiv eines TTP-Ereignisses.

Tab. 26: CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv
 Erstmanifestation n=9 Rezidiv n=11

CRP (mg/dl)	Erstma- nifest.	Rezidiv
<1	1	6
1 – 5	4	5
>5-10	2	0
>10	2	0

Diag. 27: CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv

Erstmanifestation n =9 Rezidiv n =11



Die mittlere CRP-Konzentration betrug für die 9 gemessenen Erstmanifestationen 5,1 mg/dl, (Standardabw. 3,6) für die 11 gemessenen Rezidive fand sich ein Mittelwert von 1,1 mg/dl (Standardabw. 1,0) (Diagramm 28).

Hier finden sich für die Erstmanifestationen somit deutlich höhere CRP-Werte als für die Rezidivereignisse. Dies könnte für einen CRP-Anstieg als Folge der während der TTP stattfindenden pathologischen Abläufe im Gefäßsystem sprechen, da die Erstmanifestationen der TTP ab Beginn der ersten Krankheitssymptome meist deutlich später und mit bereits schwerwiegenderem Krankheitsbild aufgenommen wurden als die Rezidivpatienten (siehe 4.5.2).

Mit fortschreitender Krankheitsdauer- und schwere scheint also ein Anstieg des CRP zu erfolgen.

Diag. 28: Vergleich mittlere CRP-Konzentration bei Erstmanifestation und Rezidiv

Erstmanifestation n = 9, Rezidiv n = 11

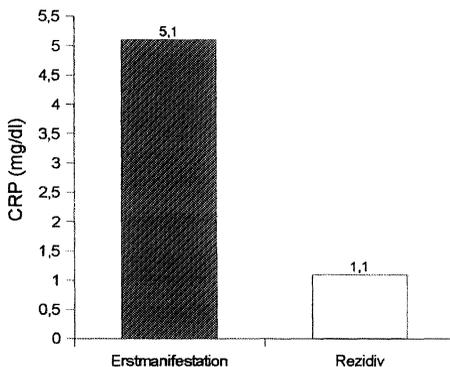
**4.8.4.2 CRP im Akutstadium in Korrelation zu Thrombozyten, LDH, vWF:Ag und Behandlungsdauer**

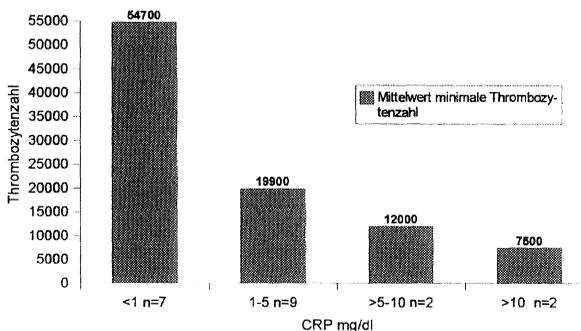
Diagramm 29 zeigt den Zusammenhang zwischen CRP und minimaler Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (9 Erstmanifestationen, 11 Rezidive).

Ersichtlich ist die Tendenz zu höheren Thrombozytenwerten bei niedrigem CRP und zu niedrigen Thrombozytenwerten bei hohem CRP, wobei bei letzterer Aussage die geringe Zahl der untersuchten Fälle mit Werten über 5 mg/dl zu berücksichtigen ist.

(Diese Einschränkung gilt ebenso für die in der Folge dargestellten Untersuchungen zum Zusammenhang von CRP und LDH, vWF:Ag und Behandlungsdauer.)

Diag. 29: Korrelation von CRP u. Mittelwert der minimalen Thrombozytenzahl

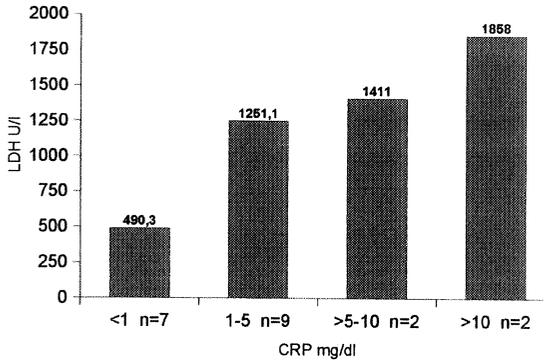
n=20 Ereignisse (9 Erstmanifestationen, 11 Rezidive)



Hinsichtlich der maximalen, zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gemessenen LDH-Werte gilt ähnliches wie für die Thrombozyten. Je höher das CRP, um so höher auch die gemessenen LDH-Werte als Ausdruck des schweren Krankheitsverlaufes (Diagramm 30).

Diag. 30: Korrelation von CRP u. Mittelwert der maximalen LDH

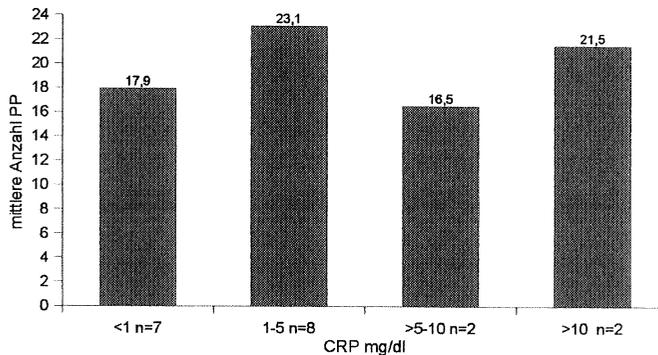
n=20 Ereignisse (9 Erstmanifestationen, 11 Rezidive)



Ob auch eine Korrelation zwischen hohem CRP und langer Behandlungsdauer (Anzahl der notwendigen Plasmapheresen) bzw. erhöhtem vWF:Ag hergestellt werden kann, ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse und der geringen Fallzahl nicht sicher zu beantworten. Zumindest scheint zwischen hohem CRP und vWF:Ag sowie zwischen niedrigem CRP und kurzer Behandlungsdauer ein Zusammenhang möglich. (Diagramm 31 und 32)

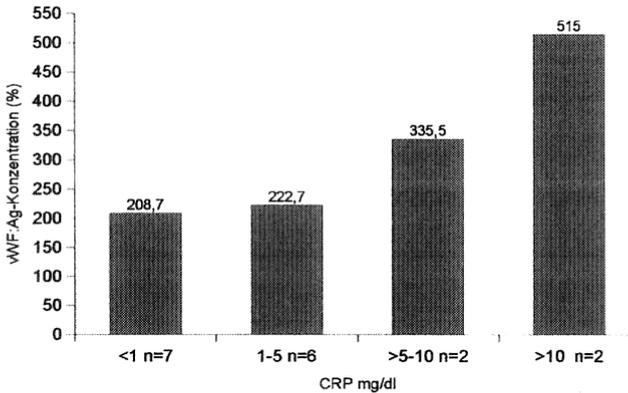
Diag. 31: Korrelation von CRP u. Mittelwert der durchgeführten Plasmapheresen (PP)

n=19 Ereignisse (8 Erstmanifestationen, 11 Rezidive)



Diag. 32: Korrelation von CRP u. Mittelwert der initialen vWF:Ag-Konzentration

n=17 Ereignisse (8 Erstmanifestationen, 9 Rezidive)



Tab. 27 zeigt den Vergleich der Mittelwerte von CRP, LDH, Thrombozyten, vWF:Ag-Konzentration und Behandlungsdauer für diejenigen Erstmanifestationen und Rezidive, für die Angaben über das CRP bei stationärer Aufnahme vorliegen. Entsprechend den vorher gemachten Aussagen findet sich hier für die Erstmanifestationen im Vergleich zu den Rezidiven ein im Mittel deutlich erhöhtes CRP, LDH, vWF:Ag und auch eine längere Behandlungsdauer. Die Thrombozyten sind deutlich erniedrigt. (siehe auch 4.7.3, 4.8.1, 4.8.2)

Tab. 27: Vergleich Mittelwerte von CRP, LDH, Anzahl der PP, vWF:Ag-Konzentration und Thrombozyten bei Erstmanifestation und Rezidiv

Mittelwerte	CRP (mg/dl)	LDH (U/l)	Anzahl PP	VWF:Ag (%)	Thrombozyten /nl
Erstmanifest. n=9	5,1	1559,0	33,8 n=8	311,6 n=8	11200
Rezidiv n=11	1,1	654,0	10,5	222,8 n=9	45500

In Tab. 28 wird zusammenfassend ein Überblick über Thrombozytenzahl, LDH, vWF:Ag-Konzentration und Behandlungsdauer hinsichtlich der initial gemessenen CRP-Werte gegeben.

Tab. 28: Überblick über Thrombozytenzahl, LDH, vWF:Ag-Konzentration, Behandlungsdauer hinsichtlich der initial gemessenen CRP-Werte

CRP < 1 mg/dl n=7	Minimale Thrombozytenzahl	Maximale LDH (mg/dl)	Anzahl Plasmapheresen	vWF:Ag-Konzentration (%)
0,7 Rezidiv (R)	57000	132	15	279
0,2 Erstmanifest. (E)	16000	1268	86	109
0,3 (R)	110000	371	0	234
0,8 (R)	42000	615	8	135
0 (R)	18000	358	4	267
0,3 (R)	75000	312	6	269
0,3 (R)	65000	376	6	168
Mittelwert	54700	490,3	17,9	208,7
Stand.-Abweichung	33100	370,9	30,4	70,3
CRP 1-5 mg/dl n=9				
1,0 (R)	12000	2600	50	261
1,5 (R)	28000	470	4	n. bekannt
3,8 (R)	21000	1162	7	n. bekannt
4,2 (E)	9000	3590	(5) Pat. verstorben	n. bekannt
3,0 (E)	17000	1002	41	132
2,9 (E)	6000	638	48	154
2,0 (R)	35000	400	8	128
1,1 (E)	14000	1000	20	397
1,2 (R)	37000	398	7	264
Mittelwert	19900	1251,1	23,1 (n=8)	222,7 (n=6)
Stand.-Abweichung	11200	1110,2	19,9	105,3
CRP >5-10 mg/dl n=2				
7,6 (E)	9000	1422	28	411
5,1 (E)	15000	1400	5	260
Mittelwert	12000	1411	16,5	335,5
Stand.-Abweichung	4200	15,5	16,3	106,8
CRP > 10 mg/dl n=2				
10,2 (E)	7000	2300	21	276
11,2 (E)	8000	1416	22	754
Mittelwert	7500	1858	21,5	515,0
Stand.-Abweichung	700	625,1	0,7	338,0

Zur Untersuchung möglicher Einflüsse der stattgefundenen TTP-Erkrankung auf die Lebensqualität in Remissionsphasen wurde ein Fragebogen mit 9 Fragen an die 14 noch lebenden Patienten, deren Krankheitsverlauf Gegenstand dieser Arbeit ist, verschickt. Die Antworten wurden anonym zurückgesandt und ausgewertet. Von 14 Patienten wurden 13 Fragebögen eingesandt, davon war einer nicht auswertbar. Die gestellten Fragen (s.u.) sollten anhand einer Zahlenskala von 1 (keine) – 10 (sehr starke bzw. häufige Probleme) beantwortet werden.

Fragebogen zur Lebensqualität bei TTP

Bitte tragen Sie die entsprechenden Zahlenwerte von 1 (keine) bis 10 (sehr starke bzw. sehr häufige Probleme) ein.

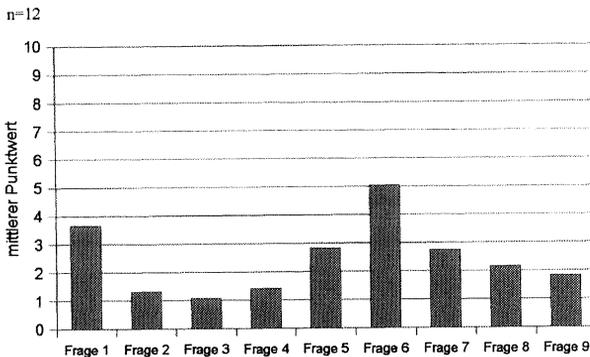
- 1. Leiden Sie unter Angstgefühlen, einen Rückfall zu erleiden ?**
- 2. Leiden Sie unter Schlaflosigkeit ?**
- 3. Leiden Sie unter Essstörungen ?**
- 4. Leiden Sie unter schlechten Träumen ?**
- 5. Besteht aus Angst vor einem Rückfall eine Einschränkung der Mobilität ?
(Änderung der Reisegewohnheiten, weniger Auslandsreisen ?)**
- 6. Achten Sie im Vergleich zu früher vermehrt auf Ihr körperliches Befinden ?**
- 7. Empfinden Sie im Rahmen Ihrer Erkrankung einen Verlust an Lebensqualität gegenüber früher ?**
- 8. Leiden Sie im Vergleich zu früher unter depressiven Verstimmungen ?**
- 9. Empfinden Sie seit Bekannt werden ihrer Erkrankung einen Verlust an sozialen oder familiären Kontakten ?**

In Diagramm 33 und Tabelle 29 finden sich die Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen dargestellt.

Tab. 29: Mittelwerte Fragebogen Lebensqualität
n=12

	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9
Mittelwert	3,66	1,33	1,08	1,42	2,83	5,04	2,75	2,17	1,83
Standardabw.	2,57	0,65	0,29	0,79	3,13	3,74	2,99	1,95	2,59

Diag. 33: Fragebogen zur Lebensqualität bei TTP



Der mittlere Punktwert der Frage 1 (Ängsten vor einem Rückfall) betrug 3,66 (Standardabweichung 2,57), wobei in einzelnen 2 Pat. starke, 3 Pat. mittelstarke und die übrigen 7 Patienten nur geringe Befürchtungen hinsichtlich eines Rückfalles hegten. Die Fragen 2-4 wurden nahezu durchgehend mit niedrigen Punktzahlen bewertet, so dass eine wesentliche Belastung in Form von Schlafstörungen, schlechten Träumen oder Essstörungen nicht festzustellen war. Bei 2 Patienten bestand eine durch die Furcht vor einer erneuten Erkrankung bedingte starke Einschränkung der Mobilität (Frage 5) mit weniger Auslandsreisen und einer Änderung der bisherigen Reisegewohnheiten. 1 Pat. fühlte sich in dieser Frage mittelgradig eingeschränkt, die anderen 9 Patienten sahen sich in ihren Reisegewohnheiten nicht behindert. (mittlerer Punktwert 2,83, Standardabw. 3,13) Die meisten der Patienten (8) gaben an, gegenüber früher deutlich mehr auf ihr körperliches Befinden zu achten. (Frage 6). 2 Patienten taten dies in mäßigem Umfang, nur 2 Patienten verneinten diese Frage (Mittelwert 5,04, Standardabw. 3,73). Frage 7 zum subjektiv empfundenen Verlust an Lebensqualität beantworteten 9 Patienten mit nur geringen oder keinen Einschränkungen, 2 Patienten fühlten sich mittelgradig belastet, 1 Patient hochgradig (Mittelwert 2,75, Standardabw. 2,99). 3 Patienten beklagten gegenüber früher mittelgradig ausgeprägte depressive Verstimmungen (Frage 8), alle anderen gaben hier keine wesentlichen Beschwerden an (Mittelwert 2,17, Standardabw. 1,95). Über einen ausgeprägten Verlust an sozialen Kontakten (Frage 9) berichtete lediglich 1 Patient, die 11 übrigen Patienten waren diesbezüglich unauffällig.

5. Diskussion

5.1. Biometrische Daten

5.1.1 Alter bei Erstmanifestation

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation bei 9 Frauen lag bei 30,2, das der 6 Männer bei 44,8 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte erstmals im Alter von 13 Jahren, die älteste mit 52 Jahren, bei den Männern lag das Alter der Ersterkrankung zwischen 34 und 54 Jahren. Dies entspricht in etwa den Literaturangaben [19], wo ein mittleres Manifestationsalter von 30-40 Jahren angegeben wird. Die in unserer Untersuchung gefundene Verschiebung bei den Frauen hin zu früherer Erstmanifestation mag vor allem mit der Einnahme von Kontrazeptiva im gebärfähigen Alter (5 Patientinnen) und Schwangerschaft (2 Patientinnen) zu erklären sein, da diese als Triggerfaktoren für das Auslösen einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura bereits länger diskutiert werden [19,50]. Die Häufigkeitsverteilung (9 weibliche, 6 männliche Patienten) entspricht den Literaturangaben [19], wo ebenfalls eine Häufigkeitsverteilung von 3:2 beschrieben wird.

5.1.2 Body-mass-index

Der Body-mass-index betrug bei den weiblichen Patienten im Mittel 25,8, bei den Männern 25,5 (Norm 20-25). Ein starkes Übergewicht mit einem BMI von mehr als 35 bestand bei keinem der Patienten, untergewichtig war ebenfalls keiner. Ein Hinweis auf das Gewicht als Einflussfaktor für eine Manifestation der TTP findet sich bei den von uns untersuchten Patienten nicht.

5.2. Nikotinkonsum der untersuchten TTP-Patienten

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation rauchten 6 von 9 weiblichen und 4 von 6 männlichen Patienten regelmäßig, wobei der mittlere Zigarettenkonsum der Frauen bei 25,8, der der Männer bei 38,8 Zigaretten pro Tag lag. 5 der 6 weiblichen und alle 4 männliche Raucher wurden entsprechend der Definition der WHO als starke Raucher identifiziert (20 Zigaretten und mehr pro Tag, in Deutschland 18,3 % aller Raucher über 15 Jahre [51]). Dies übertrifft mit jeweils 66% Raucheranteil den Anteil der Raucher in der Gesamtbevölkerung (23,8 % regelmäßige Raucher in der Altersgruppe über 15 Jahre [51]). Auffallend ist auch der relativ hohe tägliche Zigarettenkonsum des einzelnen mit zwischen 15 und 50 Zigaretten/Tag bei Frauen und 35–40 Zigaretten/Tag bei Männern und somit die Tatsache, dass fast alle Raucher starke Raucher waren.

Ob das Rauchverhalten möglicherweise ebenfalls als ein mitbeteiligter Faktor an der Manifestation einer TTP gesehen werden kann, ist nur anhand der Untersuchung eines größeren Patientenkollektives zu beurteilen. Denkbar wäre dies zumindest unter der Annahme einer durch Nikotin bedingten Endothelschädigung der Gefäße, die auch bei der TTP als Triggerfaktor, zum Beispiel im Rahmen von Infektionserkrankungen, diskutiert wird. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, da bei eventueller Mitbeteiligung der durch Zigaretten inhalierter Noxen auch hinsichtlich einer Rezidivprophylaxe eine strikte Nikotinkarenz einzuhalten wäre.

5.3 Vorerkrankungen und Vormedikation

Neben der durch einen genetisch bedingten Mangel oder Fehlen der spezifischen, vWF-Faktor spaltenden Metalloprotease gekennzeichneten familiären TTP [33], finden sich in 25-50% erworbene Formen [20], die gekennzeichnet sind durch typische Auslösefaktoren ohne genetisch bedingtes Defizit an vWF-spaltender Protease. Bei vielen der erworbenen TTP-Erkrankungen lassen sich Inhibitoren der Protease in Form eines Immunglobulin G nachweisen. Als mögliche Auslöser werden bakterielle oder virale Infektionserkrankungen [17], unter anderem die HIV-Infektion mit 15-40-fach erhöhtem TTP-Risiko [25], gastrointestinale Infektionen, ein Zustand nach Knochenmarktransplantation mit 1-2% Risiko bei allogener Transplantation [19,21], und vor allem diverse Medikamente wie Ticlopidin mit einer Inzidenz von 1:1600 bis 1:5000 [9,11,58,74], Clopidogrel [10], Kontrazeptiva, Chemotherapeutika und Malignome angesehen [19,73].

5.3.1. Chronische Vorerkrankungen als mögliche Auslöser einer erworbenen TTP

Aufgrund von Dokumentationslücken in den durchgesehenen Krankenblättern konnte die Exploration der chronischen Vorerkrankungen nur unvollständig erfolgen. Bedeutsam erscheint vor allem im Einklang mit der Literatur, wo die TTP im Rahmen von Autoimmunerkrankungen beschrieben wird [23], das Vorliegen einer relevanten Erhöhung der antinukleären Antikörper (ANA) bei 2 Patienten, von denen einer symptomlos war, während beim zweiten eine Mischkollagenose diagnostiziert wurde. Ein Patient wies Laborbefunde wie bei Typ-I-von-Willebrand-Syndrom auf. Weitere Erkrankungen des Gerinnungssystems oder als Auslöser einer erworbenen TTP diskutierten Störungen konnten anhand der vorliegenden Daten nicht festgestellt werden. Die übrigen dokumentierten Vorerkrankungen (Fettstoffwechselstörung, arterielle Verschlusskrankheit, Psoriasis, Pollenallergie, Typ 2-Diabetes, Hypothyreose, Asthma bronchiale) werden in der Literatur nicht mit dem Auftreten einer TTP in Verbindung gebracht und sind nur sporadisch in unserem Patientenkollektiv vertreten.

5.3.2. Familienanamnese

Die Untersuchung auf Störungen des Gerinnungssystemes (abnorm große vWF-Multimere [ultra-large-multimeres, ULM], vWF:Ag-Konzentration) wurde bei Familienangehörigen von 5 der 15 Patienten durchgeführt. Bei der Tante sowie einem Kind eines Patienten wurden Befunde wie bei Typ-I-von-Willebrand-Syndrom erhoben, die Schwester eines weiteren Patienten wies abnorm große von-Willebrand-Faktor-Multimere (ULM) auf, jedoch ohne Manifestation einer TTP [33]. Eine Bestimmung der Aktivität der von-Willebrand-Faktor-spaltenden Protease (vWF-cleaving-protease, cp) wurde als möglicher Indikator einer hereditären Bereitschaft für eine TTP [47] bei den Familienangehörigen bisher nicht durchgeführt.

Bei keinem der untersuchten 15 Patienten fand sich ein weiteres Familienmitglied mit manifester TTP, wobei zumindest für die Angehörigen der 3 Patienten, die auch in Remissionsphasen eine nicht messbare cp-Aktivität aufwiesen in Anlehnung an die Untersuchungen von Furlan et al [47], in denen sich Hinweise für einen autosomal-rezessiven Erbgang fanden, ein erhöhtes TTP-Risiko bestehen könnte. Die Untersuchung der Familienangehörigen unserer Patienten erfolgt derzeit, die Ergebnisse konnten in diese Arbeit daher nicht eingearbeitet werden.

5.3.3. Den TTP-Schüben in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang vorausgehende akute Erkrankungen oder Zustände

Bei 15 Erstmanifestationen einer TTP wurden direkt vorausgehend (maximal 3 Wochen) viermal ein viraler Atemwegsinfekt, zweimal Diarrhoen und eine Schwangerschaft beschrieben. Bei 14 dokumentierten Rezidiven fand sich ebenfalls eine Schwangerschaft mit 3 Rezidivereignissen und jeweils 3 vorausgegangene virale Atemwegsinfekte bzw. Durchfallerkrankungen. Byrnes et al. beschrieben 1986 bereits den vermuteten Zusammenhang zwischen bakteriellen oder viralen Infekten und dem Auftreten einer TTP [17]. Somit finden sich auch in unserer Untersuchung Hinweise auf Infekte als möglicherweise wichtigsten Triggerfaktor für das Auftreten einer TTP. Ursächlich könnten entzündliche Endothelschäden im Rahmen der akuten Infektion sein, die bei entsprechender Disposition zum Auftreten pathologischer von-Willebrand-Faktor-Multimere führen und das Krankheitsbild einer TTP auslösen können [12,76].

Ob der bei 2 Patienten nach entsprechender beruflicher Exposition gemessene erhöhte Serumbleigehalt vor Erstmanifestation ebenfalls eine pathogenetische Bedeutung besitzt, bedarf weiterer Beobachtung. Hierzu kann anhand der geringen Fallzahl in unserem Kollektiv keine Aussage gemacht werden, wobei aufgrund der Toxizität der Substanz ein potentieller Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden sollte, zumal

auch für andere chemische Substanzen wie Jod, Penicillamin, Chinin, ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer TTP diskutiert wird [19].

5.3.4. Vormedikation als begünstigender Faktor einer TTP

Diverse Substanzen werden als potentiell auslösende Noxen einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura angesehen. So ist vor allem für den Thrombozytenaggregationshemmer Ticlopidin ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer TTP wahrscheinlich [11,20,58], ebenso finden sich Hinweise auf Clopidogrel als auslösende Noxe [10,16,20], wobei hier im Gegensatz zu Ticlopidin mit einer Häufigkeit von zwischen 1:1600 bis 1:5000 [20] eine erheblich geringere Gefährdung (geschätzt 1:3 Millionen) angenommen wird [3].

Auch einer unserer Patienten erhielt zwei Wochen vor dem ersten Auftreten einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura Ticlopidin nach einer arteriellen Bypass-Op im Beckenbereich. Dies deckt sich mit dem in der Literatur beschriebenen Zeitabstand von meist bis zu 12 Wochen nach Beginn der Medikation bis zum Auftreten erster Symptome [20]. Vor 5 von 14 dokumentierten Erstmanifestationen wurde ein orales Kontrazeptivum eingenommen. Aufgrund des vermuteten Zusammenhanges [19] und des daraus folgenden Meidens dieser Medikamente fand sich in keinem der untersuchten Rezidivfälle eine orale Hormoneinnahme mehr. Zwei der Patientinnen blieben nach Absetzen der Hormone bisher rezidivfrei, bei drei weiteren kam es zu mindestens einem weiteren TTP-Ereignis, wobei sich bei einer Patientin ein Atemwegsinfekt, bei den beiden anderen jedoch kein sicherer Auslöser fand. Vor 4 Erstmanifestationen und drei Rezidiven wurde Acetylsalicylsäure (ASS) eingenommen, vor zwei weiteren Rezidiven Paracetamol. Ein eindeutig erhöhtes TTP-Risiko unter dieser Medikation findet sich bisher in der Literatur nicht, so dass die häufige ASS- bzw. Paracetamol-Einnahme möglicherweise als Folge, jedoch nicht als Ursache der beginnenden TTP-Symptome (Cephalgien, Fieber, Schmerzen) zu werten ist.

Dreimal erfolgte vor einem TTP-Ereignis die Einnahme eines Antibiotikums (Wirkstoff nicht dokumentiert), wobei für Penicillin, Rifampicin und Sulfonamide ein erhöhtes TTP-Risiko vermutet wird [19]. Auch hier ist zu erwägen, inwieweit die antibiotische Therapie erst infolge der manifesten TTP-Symptome bzw. eines der TTP vorausgegangenen Infektes eingesetzt wurde und daher als unmittelbar auslösende Noxe in Frage gestellt werden muss. Eine Patientin nahm jeweils vor Erstmanifestation und Rezidiv ein Cromoglicinsäure-Präparat ein. Gleichzeitig besteht bei dieser Pat. eine Mischkollagenose mit erhöhtem ANA-Titer. Inwieweit hier die Einnahme der Cromoglicinsäure eine Mitursache der TTP-Ereignisse darstellt, kann nur vermutet werden. Nach Meiden der Cromoglicinsäurepräparate kam es bisher zu keinem weiteren TTP-Schub.

Völlig ohne Medikation vor einer Erstmanifestation waren 3 Patienten (von 14 dokumentierten Ereignissen), vor einem Rezidiv 5 Patienten (von 14 Ereignissen).

Für die übrigen vor einem TTP-Ereignis eingenommenen Medikamente wie Thyronajod, Heparin, Diclofenac, Astemizol, Dihydroergotamin und Contramutan lassen sich aufgrund der Seltenheit der Einnahme und der fehlenden Literaturhinweise keine sicheren Rückschlüsse auf einen Zusammenhang mit einer TTP ziehen.

5.4. Klinische Symptomatik

Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose einer verzögert diagnostizierten TTP [13,65] mit schwererem Krankheitsverlauf, längerer Behandlungspflichtigkeit und der Möglichkeit eines Versagens der Therapie, ist die Zeitdauer ab den ersten, der TTP-Erkrankung zuzuordnenden Symptomen bis zur Diagnosestellung einerseits hinsichtlich der Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes, wie auch für die Intensität und zu erwartende Dauer der Behandlung von Interesse. Hier soll untersucht werden, innerhalb welcher Zeiträume die 15 von uns untersuchten und behandelten TTP-Patienten ab Beginn der Symptomatik einen ersten ärztlichen Kontakt hatten, welche Symptome zu Beginn der Erkrankung vor deren Diagnose im Vordergrund standen und zu welchem Zeitpunkt eine stationäre Aufnahme erfolgt war.

5.4.1. Dauer der klinischen Symptomatik bis Erstkontakt mit Arzt bzw. bis zur stationären Aufnahme

Der Zeitraum vom Beginn der Symptomatik einer TTP bis zum Aufsuchen eines Arztes (Hausarzt, Notfallaufnahme in einer Klinik) war in Bezug auf Erstmanifestation und Rezidive erheblich differierend. So ergab sich bei den 15 Erstmanifestationen eine Zeitspanne von 1 Tag bis 4 Wochen, bei 1 Patienten wurde die Diagnose laborchemisch ohne klinische Symptome gestellt und in 4 Fällen war der zeitliche Abstand nicht dokumentiert. Die mittlere Dauer bis zur Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe lag bei 9,4 Tagen. Im teilweise langen Zeitraum bis zur Diagnosestellung zeigt sich, entsprechend der geringen Inzidenz der TTP von ungefähr 1:1.000.000 [19], vermutlich die geringe Erfahrung mit dieser in unbehandelten Fällen zu 90 % letalen und noch zu selten diagnostizierten Erkrankung [8].

Im Gegensatz dazu war der Zeitraum ab Symptombeginn bis zur Konsultation eines Arztes bei TTP-Rezidiven erheblich kürzer. Bei 14 dokumentierten Rezidiven wurde in 6 Fällen innerhalb der ersten 4 Tage ein Arzt aufgesucht, bei weiteren 6 Patienten wurde die Diagnose laborchemisch im Rahmen regelmäßiger, meist 4-wöchentlicher Laborkontrollen (Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase), ohne klinische Symptomatik gestellt, 2 Rezidivereignisse waren in dieser Hinsicht nicht dokumentiert.

Es zeigte sich somit eine nach bereits durchgemachter TTP-Erkrankung deutlich höhere Sensibilität bei den Patienten hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptome, die zu einem raschen Aufsuchen ärztlicher Hilfe führte. Deutlich wird auch die Wichtigkeit regelmäßiger Laborkontrollen, vor allem Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase (LDH) betreffend, die als einfach zu bestimmende Verlaufsparameter bei einer akut auftretenden TTP fast immer erhöht gemessen werden [59]. Der frühe Zeitpunkt der Diagnose scheint wesentlich für den insgesamt erheblich günstigeren Krankheitsverlauf bei Rezidiven einer TTP zu sein. Zumindest für Hochrisikopatienten mit bereits durchgemachtem Rezidiv scheint die regelmäßige Laborkontrolle unerlässlich. Hinsichtlich der Dauer der Symptome bei Erstmanifestation bis zur stationären Aufnahme ergibt sich ein der Dauer bis zum Aufsuchen eines Arztes entsprechendes Bild. Dies bedeutet, dass in fast allen Fällen nahezu unverzüglich nach Aufsuchen eines Arztes die stationäre Krankenhauseinweisung erfolgte. Somit schien in den allermeisten Fällen das Krankheitsbild derart schwerwiegend, dass eine stationäre Abklärung bzw. Behandlung für notwendig befunden wurde. Bei den Rezidivereignissen zeigte sich, dass in allen 6 Fällen einer nur über die Laborparameter gestellten Diagnose die sofortige Krankenhauseinweisung erfolgte. Auch die symptomatischen Rezidivpatienten wurden spätestens 5 Tage nach Beginn der Symptomatik stationär aufgenommen, so dass hier keine wesentliche Zeitverzögerung zu verzeichnen war.

5.4.2. Klinische Symptomatik bis Therapiebeginn

Klinisch Symptome (Mehrfachnennungen möglich) bis zum Beginn einer Therapie waren bei Erstmanifestation (15 Ereignisse) in 7 Fällen Petechien und Cephalgien, gefolgt von jeweils 5 Fällen mit peripherer motorischer Störung, Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ), sowie Übelkeit/Erbrechen. Weitere neurologische Symptome wie Grand-Mal-Epilepsie, motorische Sprachstörung und Somnolenz/Koma wurden je viermal beobachtet. Dreimal wurde eine auffällige Neigung zu Hämatombildung, zweimal eine periphere sensorische Störung und einmal Halluzinationen beschrieben. Daneben wurden unspezifische Symptome wie Bauch- und Gliederschmerzen, Fieber, Dyspnoe, Blässe und Flankenschmerz genannt. Viermal wurde als Ausdruck einer Hämolyse ein Ikterus und dreimal ein brauner Urin beschrieben.

Insgesamt fanden sich bei den hier dokumentierten Erstmanifestationen (15 Ereignisse) zwanzigmal neurologische Symptome, sechzehnmal Hautveränderungen, dreizehnmal Schmerzsymptome und zehnmal Allgemeinsymptome. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik bei Rezidiven findet sich ein deutlich anderes Bild. Während bei den Erstmanifestationen nur 1 Patient asymptomatisch war und über die pathologischen Laborparameter auffällig wurde, wiesen hinsichtlich der 14 dokumentierten Rezidive die Patienten in 6 Fällen keinerlei klinische Symptome auf und wurden nur über die Laborwertkontrollen diagnostiziert.

Bei den übrigen 8 Rezidiven wurden als Symptom fünfmal eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, je dreimal Petechien und Cephalgien, zweimal Übelkeit/Erbrechen und Juckreiz der Haut und je einmal Ikterus, Dyspnoe, periphere sensorisch Störung, Sprachstörung und Flankenschmerz genannt. Somit fanden sich hier nur zweimal neurologische Symptome, sechsmal Symptome der Haut, viermal Schmerzsensationen und achtmal unspezifische Allgemeinsymptome. Die wenig ausgeprägte Symptomatik bei den Rezidiven scheint in der sehr frühzeitig, bereits aufgrund geringer und unspezifischer Beschwerden erfolgten Diagnostik begründet. Der für eine TTP typische Symptomkomplex wie neurologische Auffälligkeiten: mikroangiopathische, Coombs-negative Anämie, Thrombopenie und Petechien [2,66] findet sich entsprechend der Literaturangaben (40%) nicht in jedem Fall vollständig. Führende und wichtigste Symptome sind die Hauterscheinungen wie Petechien, Ikterus, Hämatomneigung, die neurologischen Symptome wie epileptische Anfälle, motorische und sensorische Defizite, Schmerzsensationen, vor allem Cephalgien, sowie unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit /Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen. Laborchemisch konnte in allen Fällen eine Thrombopenie sowie bei allen Erstmanifestationen auch eine hämolytische Anämie mit Fragmentozyten nachgewiesen werden. Die 6 asymptomatischen Rezidive wurden über die Thrombopenie, Fragmentozytennachweis und eine LDH-Erhöhung (>240 U/l) diagnostiziert.

5.5. Diagnosestellung

Eine frühzeitige Diagnosestellung erscheint für den weiteren Verlauf der akuten TTP-Erkrankung neben der früh eingesetzten Plasmapheresebehandlung der wichtigste positive Einflußfaktor zu sein. So konnte in diversen Untersuchungen gezeigt werden, dass die frühe Diagnosestellung sowohl mit einer verminderten Mortalität, wie auch mit einem geringeren Risiko für Folgeschäden (z.B. neurologischer Art) und einer kürzeren Behandlungsdauer einhergeht [13,65]. Daher wurden für die 15 von uns untersuchten Krankheitsverläufe jeweils für die Erstmanifestationen und die Rezidive die zuerst, meist präklinisch gestellten Diagnosen, der Zeitraum zwischen ersten, der TTP zuzuordnenden Symptomen und der Diagnosestellung, sowie zwischen stationärer Aufnahme und Diagnosestellung untersucht.

5.5.1. Einweisungsdiagnosen

29 TTP-Ereignisse (15 Erstmanifestationen, 14 Rezidive) wurden hinsichtlich der Einweisungsdiagnosen durch Hausarzt, hämostaseologische Ambulanz oder ärztlichen Notdienst beurteilt.

Bei 2 der Erstmanifestationen und einem Rezidiv konnte die Einweisungsdiagnose nicht mehr eruiert werden.

Bei den 13 verbliebenen Erstmanifestationen (Mehrfachnennungen möglich) wurde in nur 3 Fällen die richtige Diagnose zum Einweisungszeitpunkt zumindest vermutet, weitere 3 Fälle wurden als hämorrhagisch-urämisches-Syndrom (HUS) vordiagnostiziert, was der eigentlichen Diagnose bereits sehr nahe kam. Dreimal wurde aufgrund der führenden neurologischen Symptome ein cerebraler Insult, einmal eine Meningitis vermutet. Einmal führte vermutlich die bestehende Thrombopenie und Anämie zur Diagnose einer Leukämie, dreimal wurden Symptome einer Nephritis diagnostiziert. Bei einer schwangeren Patientin lautete die Erstdiagnose HELLP-Syndrom, wahrscheinlich auf der Basis der nachgewiesenen Thrombopenie. Fünfmal wurden als Einweisungsgrund lediglich Symptome der Grunderkrankung genannt, führendes Symptom war hier die Anämie und Thrombopenie. Ein völlig anderes Bild findet sich für die Rezidivkrankungen. Einmal wurde bereits zum Einweisungszeitpunkt die richtige Diagnose einer TTP gestellt. In dieser Zahl finden sich einerseits die 6 durch die hiesige hämostaseologische Ambulanz in Routinekontrollen diagnostizierten, noch symptomfreien Patienten. Andererseits zeigt dies auch die bei den nicht in der Routine aufgefallenen Patienten eine deutliche Sensibilisierung hinsichtlich des Krankheitsbildes nach bereits durchgemachter TTP, was insgesamt zu einem frühzeitigen Erkennen eines TTP-Schubes mit der daraus folgenden rechtzeitigen Einleitung einer Therapie führte. Keiner der 8 TTP-Patienten mit Rezidiv verstarb bisher. Insgesamt zeigt sich die Schwierigkeit einer korrekten Diagnosestellung bei Erstmanifestation durch präklinische Einrichtungen. Ursache ist neben der Seltenheit des Krankheitsbildes sicherlich auch das bunte Bild mit verschiedenen, in ganz unterschiedliche Richtungen weisenden Leitsymptomen. So finden sich neben auf cerebrale Durchblutungsstörungen hinweisende Symptome auch Blutbildveränderungen, die mit einer leukämischen Erkrankung korreliert werden können. Oftmals finden sich auch nur unspezifische Allgemeinsymptome, die ohne weitere Untersuchungen (Labor!) nicht eingeordnet werden können. Zusammenfassend sollte bei bisher nicht durchgemachter TTP bei vermehrter Blutungsneigung der Haut (Petechien, Hämatome), neurologischen Symptomen (motorische oder sensorische Defizite, cerebrale Anfälle), vor allem in jüngerem Lebensalter, sowie unspezifischen Symptomen wie Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Übelkeit, Fieber oder Blässe eine Labordiagnostik erfolgen, die zumindest ein Differentialblutbild (Anämie, Thrombopenie, Fragmentozyten), Kreatinin- und LDH-Bestimmung als führende laborchemische Symptome einer TTP umfaßt.

5.5.2. Zeitraum zwischen Auftreten erster Symptome einer TTP und Diagnosestellung

Sowohl für die 15 Erstmanifestationen einer TTP wie auch für die 14 Rezidive wurde anhand der dokumentierten Vorgeschichte versucht darzustellen, welcher Zeitraum zwischen dem Auftreten erster,

mit großer Wahrscheinlichkeit der TTP zuzuordnenden Symptome und der Diagnosestellung verstrich.

2 der 15 Erstmanifestationen konnten wegen Dokumentationslücken nicht bewertet werden, eine Erstmanifestation wurde retrospektiv anhand der Anamnese, der damaligen Laborbefunde und mittels Untersuchung eingefrorener Blutproben diagnostiziert.

Bei den übrigen Erstmanifestationen wurde beim größeren Teil (8 Ereignisse) die Diagnose innerhalb der 1. Woche nach ersten Symptomen gestellt, der längste Zeitraum zwischen Erstsymptom und Diagnose betrug 4 Wochen. Insgesamt bleibt zu konstatieren, dass die richtige Diagnose um so früher gestellt wurde, je ausgeprägter und dramatischer die Erstsymptomatik sich darstellte und um so mehr typische Leitsymptome festzustellen waren (Anämie, Thrombopenie, Blutungsneigung, neurologische Symptome). Je unspezifischer und harmloser der Beginn der Erkrankung war, um so länger die Dauer bis zur Diagnose.

Bei 14 Rezidiven wurde in 12 Fällen die richtige Diagnose am 1. bzw. 2.Tag gestellt, einmal am 5. Tag und einmal war die Dokumentation zur Beurteilung nicht ausreichend. 6 dieser Rezidiv-TTP wurden ohne vorhergehende klinische Symptomatik anhand von Laborkontrollen diagnostiziert.

Die frühe Diagnosestellung bei den Rezidiven erklärt sich aus der Tatsache regelmäßiger Kontrollen der wichtigsten Laborparameter (hier meist alle 4 Wochen) und der hohen Sensibilität derjenigen Patienten, die bereits ein TTP-Ereignis erlebt hatten hinsichtlich auch geringfügiger Änderungen des normalen Befindens. So wurden hier bereits frühzeitig bei unspezifischen Gesundheitsstörungen Laborkontrollen durchgeführt, die dann zur raschen Diagnosestellung führten.

5.5.3. Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und Diagnosestellung

Es wurde untersucht, wie rasch nach stationärer Aufnahme bei Erstmanifestation die richtige Diagnose einer TTP gestellt wurde. Bei 6 von 15 Fällen gelang dies am 1. Tag, wobei in drei Fällen bereits vom Einweisenden die korrekte Verdachtsdiagnose gestellt wurde. Innerhalb der nächsten 2 Tage wurde bei 6 weiteren Patienten die Diagnose gesichert, bei 1 Patienten am 5., bei einem weiteren Patienten erst am 10. Tag. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der klinischen Symptomatik und der Laborparameter (Blutbild, Thrombozyten, Fragmentozyten, Lactatdehydrogenase), wobei weitere, die Diagnose untermauernde Laborbefunde zum Teil erst nach einigen Tagen vorlagen (von Willebrand-Faktor spaltende Protease, abnorm große von Willebrand-Faktor-Multimere [ULM]). Eine TTP wurde retrospektiv anhand eingefrorener Blutproben diagnostiziert. Nach erfolgter Einweisung wurde im Regelfall somit die richtige Diagnose bei den meisten (12 von 15) Patienten in einem Zeitraum von bis zu 3 Tagen gestellt, nur bei 1 Patienten wurde auch

unter stationären Bedingungen die Erkrankung erst spät erkannt. Die relativ schnelle Diagnosestellung in der Klinik kann mit dem zur stationären Einweisung führenden schwereren Krankheitsbild erklärt werden, wo die wichtigsten Leitsymptome in stärkerem Maße ausgeprägt erschienen als zu Beginn der Erkrankung unter ambulanter Behandlung durch niedergelassene Ärzte.

In 10 der 15 TTP-Erstmanifestationen wurde die Diagnose durch das Klinikum der J.W.Goethe-Universität, Frankfurt, und in weiteren 5 Fällen durch andere Kliniken gesichert. Nach Diagnosestellung wurden alle Patienten in das Klinikum der J.W.Goethe-Universität verlegt und dort weiterbehandelt.

5.6. Krankheitsverlauf

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufes wurden verschiedene Aspekte der akuten Erkrankung wie deren Dauer, Auftreten und Häufigkeit von Rezidiven und weitere, die Prognose möglicherweise beeinflussende Parameter wie die Länge des Beobachtungszeitraumes ab Erstmanifestation bewertet.

5.6.1. Dauer des akuten TTP-Ereignisses bei Erstmanifestation ab Erstsymptom beziehungsweise Therapiebeginn

Untersucht wurde bei den 15 Erstmanifestationen einer TTP die Dauer des Ereignisses ab Erstsymptom bzw. ab Therapiebeginn. Als Erstsymptom wurden diejenigen Befindensstörungen gewertet, die entweder dem klassischen Krankheitsbild zugeordnet werden (Petechien, Blutungsneigung, neurologische Auffälligkeiten), oder als unspezifische Allgemeinbeschwerden am ehesten mit der folgenden TTP in Zusammenhang gebracht werden konnten (Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Cephalgien etc.).

Als Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde der Beginn der adäquaten Therapiemaßnahmen wie Plasmapherese gegebenenfalls in Kombination mit Steroiden, Chemotherapeutika oder Immunglobulinen angenommen [13,16,19,60,65]. Das Ende eines akuten TTP-Ereignisses wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem die Plasmapherese bei normalisierten Thrombozyten und Lactatdehydrogenase, sowie Abwesenheit von Fragmentozyten abgesetzt werden konnte, ohne dass sich ein Frührezidiv innerhalb weniger Tage ausbildete. Es zeigte sich eine große Bandbreite des Krankheitsverlaufes hinsichtlich der Krankheitsdauer.

Die durchschnittliche Dauer der ersten TTP-Manifestation betrug ab Auftreten der ersten Symptome 6,4 Wochen, ab Therapiebeginn 5,3 Wochen. Eine Patientin verstarb bei fulminantem Verlauf trotz frühzeitiger Therapie bereits eine Woche nach Auftreten der Erstsymptome. Hier mögen Prodromi der Erkrankung bereits längere Zeit bestanden haben, die jedoch in der Krankenakte nicht dokumentiert wurden. Bei einer weiteren Erstmanifestation war der Beginn der Symptomatik nicht dokumentiert.

Ansonsten fand sich eine Krankheitsdauer von zwischen 1 und 19 Wochen ab Erstsymptomen, bzw. von 1 bis 15 Wochen ab Therapiebeginn. 7 der 14 dokumentierten TTP-Ereignisse dauerten zwischen 3 und 6 Wochen ab Erstsymptomatik, unter Therapiemaßnahmen dauerten 6 Ereignisse 2,5 bis 4 Wochen.

Zweimal konnte die Therapie nach 1-1,5 Wochen beendet werden, in 4 Fällen musste länger als 7 Wochen behandelt werden. Zwei Patienten zeigten eine Spontanremission, hier konnte die Diagnose retrospektiv nach mehreren Jahren gesichert werden. Bei diesen Patienten konnte die Dauer des Ereignisses in einem Fall nicht mehr festgestellt werden, im anderen Fall betrug sie 3 Wochen.

Die in der Literatur angegebene durchschnittliche Behandlungsdauer von 10-14 Tagen mit Plasmapherese [19] wurde in unserem Patientenkollektiv sowohl unter- wie auch überschritten, wobei eine Ursache der relativ langen durchschnittlichen Behandlungsdauer der Umstand sein kann, dass hier nur Erstmanifestationen berücksichtigt wurden. Wären die im Durchschnitt erheblich kürzer verlaufenen Rezidivkrankungen in diese Berechnung mit einbezogen worden, hätte sich ein entsprechend anderes Bild ergeben.

5.6.2. Häufigkeit und Dauer der Rezidive

Die in der Literatur beschriebene Häufigkeit von Rezidiven schwankt zwischen 46% [28] und 68% [7].

In unserem Patientenkollektiv findet sich dementsprechend eine Rezidivhäufigkeit von 53% (8 von 15 Patienten). Ein Patient, der 1 Woche nach Absetzen der Plasmapherese ein Frührezidiv erlitt, wurde bei in der Folge unauffälligem Verlauf zu den Nicht-Rezidivpatienten gezählt. Eine Patientin verstarb während der Erstmanifestation. Bei den 8 Rezidivpatienten fanden sich insgesamt 22 Rezidive, von denen 15 gut dokumentiert waren. 4 Patienten wiesen mehr als ein Rezidiv auf, vier weitere bisher jeweils ein Rezidiv.

5 von 9 weiblichen und 3 von 6 männlichen Patienten erlitten Rezidive, so dass hier keine geschlechtsspezifische Rezidivhäufung gesehen werden konnte. Auffällig war, dass das Alter der Rezidivpatienten bei Erstmanifestation deutlich unter dem der Patienten ohne Rezidiv lag (32,1 gegen 42,3 Jahre). Bei den Rezidivpatienten könnte somit ein gemeinsamer auslösende Pathomechanismus sowohl für das Auftreten von Rezidiven, wie auch für das frühere Manifestationsalter der TTP verantwortlich sein. Hier scheint vor allem die gefundene Minderaktivität der vWF-spaltenden Protease der Rezidivpatienten während Remissionsphasen gegenüber den Nicht-Rezidivpatienten eine Rolle zu spielen (im Durchschnitt 33,3 % gegenüber 78,3%).

Bei 6 von 15 Erstmanifestationen und 6 von 14 gut dokumentierten Rezidiven war ein vorausgegangener Infekt (Atemwege oder gastrointestinal) nachweisbar, so dass hierin jeweils ein auslösender Faktor vermutet werden kann. Anders als bei den Erstmanifestationen spielte eine Einnahme antikonzeptioneller Hormonpräparate bei den Rezidiven keine Rolle mehr. Diese Medikation wurde bei seit längerem postulierter Mitbeteiligung an der

Auslösung einer akuten TTP nicht mehr eingenommen. Die Dauer der Erstmanifestation bei Rezidiv- bzw. Nicht-Rezidivpatienten betrug im Durchschnitt 4,8 gegen 6,0 Wochen ab Therapiebeginn. Hier zeigte sich somit kein wesentlich besseres Ansprechen auf die therapeutischen Maßnahmen bei Patienten, die in der Folge keinen weiteren TTP-Schub erlitten als bei den späteren Rezidivpatienten. Die kürzeste Erstmanifestation bei Rezidivpatienten dauerte 2 Wochen, die längste 12 Wochen. Der Patient mit den meisten Rezidiven (sieben) zeigte einen teilweise chronischen Verlauf der Erkrankung, so dass hier zeitweise eine ambulante Plasmapheresetherapie durchgeführt wurde. Als ultima ratio wurde eine Splenektomie durchgeführt, wobei nach Literaturangaben nach erfolgtem Eingriff in bis zu 50% der Fälle eine Remission erreicht werden kann [15,22,68, 79]. Der mittlere Abstand zwischen den Rezidiven betrug 28,9 Monate mit einer sehr großen Schwankungsbreite von 1 Monat bis 160 Monate. Bei 6 der 8 Rezidivpatienten traten die Rezidive jedoch maximal innerhalb von 5-18 Monaten auf. Der Patient mit bisher 7 Rezidiven und teilweise chronischem Verlauf wies eine maximale Remissionsdauer von 16 Monaten zwischen zwei Schüben auf.

Der Beobachtungszeitraum der Rezidivpatienten betrug im Durchschnitt 89,5 Monate, mindestens 19 und maximal 225 Monate. Der Beobachtungszeitraum der Nicht-Rezidivpatienten lag im Schnitt bei 30,8 Monaten, mindestens bei 4 und höchstens bei 60 Monaten. Somit ist die Beobachtungsdauer der Patienten ohne Rezidiv deutlich kürzer als die der Rezidivpatienten. Eine Angleichung der Rezidivhäufigkeit bei diesen Patienten wäre bei entsprechend langer Beobachtungsdauer denkbar. Andererseits war das Alter der Rezidivpatienten bei Erstmanifestation erheblich niedriger als bei Patienten ohne Rezidiv (32,1 vs. 42,3 Jahre), so dass möglicherweise für diejenigen Patienten, die erst in höherem Lebensalter das erste Mal erkrankten ein im Vergleich mit relativ jung erkrankten Patienten geringeres Rezidivrisiko besteht. Diesbezüglich sollten weitere Verlaufskontrollen erfolgen. Die mittlere Dauer der 15 gut dokumentierten Rezidive ab Therapiebeginn betrug 11,4 Tage, bleibt ein außergewöhnlich langes Rezidiv mit 50 Tagen unberücksichtigt, 8,6 Tage. Dies liegt deutlich unter der vergleichbaren Dauer von 4,8 Wochen bei Rezidiv- und 6,0 Wochen bei Nicht-Rezidivpatienten bei Erstmanifestation.

Die kürzere Behandlungsdauer findet sich vermutlich in der frühzeitigen Diagnosestellung aufgrund einer erhöhten Sensibilität hinsichtlich der Krankheitssymptome und routinemäßig durchgeführter Laborkontrollen begründet, wobei sich zum Diagnosezeitpunkt oft nur leichte oder gar keine klinischen Krankheitssymptome gezeigt hatten. Hier wird die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose der TTP deutlich, da eine zu spät gestellte Diagnose auch heute noch mit einer erhöhten Mortalität behaftet ist [13,65].

Hinsichtlich des Nikotinkonsums konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidivpatienten gesehen werden. So waren 5 der 8 Rezidivpatienten und 4 der 6 Nicht-Rezidivpatienten Raucher. Das Rauchen aufgegeben hatte nach der Erstmanifestation der TTP lediglich eine Patientin. Der mittlere Zigarettenkonsum lag bei den Nicht-Rezidivpatienten höher als bei den Rezidivpatienten (24,2 gegenüber 18,2 Zigaretten/Tag). Insgesamt findet sich unter unseren Patienten ein überdurchschnittlich großer Anteil starker Raucher, aber ob das Rauchen als Triggerfaktor an der Auslösung einer TTP beteiligt ist, muss innerhalb größerer Studien untersucht werden.

5.7. Therapie

5.7.1. Therapiemaßnahmen unter initialer Symptomatik

Es wurde untersucht, welche medikamentöse Therapiemaßnahmen zu Beginn eines TTP-Ereignisses bei Erstmanifestation und Rezidiven aufgrund der vorhandenen Symptome eingeleitet wurden. Diese Therapiemaßnahmen wurden entweder noch durch den behandelnden niedergelassenen Arzt, ein Krankenhaus oder als Selbstmedikation begonnen und waren nicht Teil einer länger zuvor bestehenden Medikation. Bei 3 von 15 Erstmanifestationen und 4 von 15 Rezidiven lagen keine Angaben über die zu Symptombeginn eingenommene Medikation vor.

Je dreimal wurde bei Erstmanifestation Omeprazol oder Acetylsalicylsäure eingenommen, zusätzlich zweimal ein H₂-Rezeptorantagonist und je einmal Metoclopramid und Tramadol, vermutlich zur symptomatischen Therapie der Allgemeinsymptome wie Übelkeit, Cephalgien, Gliederschmerz und Fieber. Für oben genannte Substanzen sind in Hinsicht auf den weiteren Verlauf einer TTP keine die Prognose verbessernden oder verschlechternden Einflüsse beschrieben. Allenfalls für die Acetylsalicylsäure werden, in Kombination mit Dipyridamol und weiteren Therapieansätzen wie der Plasmapherese, günstige Einflüsse auf die Prognose eines TTP-Schubes diskutiert, wobei der Nutzen einer solchen Maßnahme unterschiedlich eingeschätzt wird [19,41,61,66,]. In jedem Fall sollte jedoch aufgrund der bei ausgeprägter Thrombopenie erhöhten Blutungsgefahr ein ausreichender Anstieg der Thrombozytenwerte abgewartet werden, bevor Acetylsalicylsäure gegeben werden darf. Bei 2 Patienten wurde im Rahmen der Erstmanifestation eine Antibiotikatherapie eingeleitet, vermutlich unter der Verdachtsdiagnose einer Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie.

Zweimal wurden bei Erstmanifestation Steroide gegeben, die im Gesamtkonzept einer TTP-Therapie, vor allem in Verbindung mit der Plasmapherese, einen festen Platz besitzen, da bei der Entstehung einer akuten TTP auch immunologische Störungen vermutet werden. So wurden neben Autoantikörpern gegen Thrombozyten und

Glykoprotein IV (CD 36) auf Endothelzellen auch Antikörper gegen intrazelluläre Endothelbestandteile gefunden [45,75]. Ein alleiniger Therapieversuch mit Steroiden, meist in einer Dosierung von 1-2 mg Prednison-Äquivalent/kg Körpergewicht täglich ist jedoch allenfalls in sehr leichten Fällen indiziert [2,8,62]. Meist muss ohne wesentliche zeitliche Verzögerung zusätzlich eine Plasmapheresetherapie eingeleitet werden [37].

Ein Patient erhielt bei Erstmanifestation noch vor Diagnosesicherung fresh frozen plasma (FFP). Diese Therapie ist als Bestandteil der Plasmapherese, die derzeit als Standardtherapie mit den besten Erfolgsaussichten bei TTP gilt [13,16,36,60,62,65], auch ohne zusätzlichen Plasmaaustausch zumindest in solchen Fällen einsetzbar, in denen eine sofortige Plasmaaustausch aus technischen Gründen nicht möglich ist und kein Protease-Inhibitor vorliegt. Bei der Gabe von FFP wird als therapeutisches Prinzip eine mit dem Plasma zugeführte Metalloprotease (von-Willebrand-Faktor-cleaving-protease) vermutet, die die bei TTP vorliegenden abnorm großen von-Willebrand-Faktor-Multimere in kleinere Bruchstücke aufspaltet [24,32,77] und bei akuter TTP zudem meist in deutlich verringerter Konzentration bzw. gestörter Aktivität vorliegt [37].

Während die zuletzt genannten Therapiemaßnahmen (Steroide, FFP) somit einen trotz noch fehlender Diagnose eher günstigen Einfluß auf den Verlauf des TTP-Schubes vermuten ließen, muss dies für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ausdrücklich verneint werden.

So besteht nach heutiger Auffassung eine strikte Kontraindikation für die Gabe von Thrombozyten bei Verdacht auf oder bereits gesicherte TTP. In vielen Fällen ist nach der Gabe von Thrombozyten eine deutliche Verschlechterung des Krankheitsverlaufes bis hin zum Tode des Patienten beschrieben [39,49].

Als morphologisches Korrelat fand sich in den Autopsien eine ausgeprägte Thrombenbildung, vielfach in cerebralen Gefäßen [70]. Von den hier untersuchten Krankheitsfällen verstarb jedoch keiner nach vorausgegangener Gabe von Thrombozytenkonzentraten, zumal dies jeweils nur einmal pro Patient geschah und in der Folge rasch die richtige Diagnose gestellt wurde, was eine umgehende Behandlung mit Plasmapherese zur Folge hatte.

Aufgrund der Tatsache, dass bei Rezidiven der TTP im Rahmen regelmäßiger Kontrollen häufig die Diagnose noch vor Auftreten erster klinischer Symptome bereits anhand pathologischer Laborwerte (Thrombopenie, Fragmentozyten, LDH-Erhöhung) gestellt werden konnte, wurde hier als initiale Therapiemaßnahme in 8 Fällen eine Plasmapherese in Verbindung mit der Gabe von Steroiden durchgeführt. Zweimal wurde diese Kombination durch hochdosierte intravenöse Gabe von Gammaglobulinen ergänzt, für die in einzelnen Fällen ein günstiger Einfluß auf den Krankheitsverlauf beschrieben wurde, wobei dies von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte [25,26].

In einem Fall wurde eine Kombination aus Steroiden und hochdosierten Gammaglobulinen gewählt, wobei hier ein sehr blande verlaufendes Rezidiv vorlag.

Insgesamt gilt somit festzustellen, dass bei Erstmanifestation entsprechend der noch nicht gestellten Diagnose symptomatische Therapiemaßnahmen überwogen, wobei eine zusätzliche Gefährdung in Unkenntnis der Diagnose TTP vor allem durch die dreimal erfolgte Gabe von Thrombozytenkonzentraten bestand. Dagegen wurden bei Rezidiven aufgrund der meist unverzüglichen Diagnosefindung sehr rasch die adäquaten Therapiemaßnahmen eingeleitet.

5.7.2. Dauer bis zur Einleitung adäquater Therapiemaßnahmen ab Erstsymptom bei Erstmanifestation und Rezidiv

Untersucht wurde die Zeitdauer ab Beginn der mit der TTP assoziierten Symptome (siehe 5.4.2.) bis zur Einleitung einer entsprechenden Therapie nach Diagnosestellung (Plasmapherese und/oder Steroide, intravenöse Gabe hochdosierter Immunglobuline, Chemotherapeutika). Bei 2 von 15 Erstmanifestationen und 1 von 14 Rezidiven kam es zur Spontanremission ohne spezifische Therapiemaßnahmen.

Die kürzeste Zeitdauer zwischen Symptombeginn und spezifischer Therapie betrug bei 3 Patienten während der Erstmanifestation 4 Tage, die längste 4 Wochen, entsprechend dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (siehe 5.5.2.). Im Mittel vergingen 9,5 Tage bis zur korrekten Diagnose, jedoch waren innerhalb der ersten 10 Tage immerhin 10 der 13 therapierten TTP-Erkrankungen einer adäquaten Behandlung zugeführt worden.

Bei ausreichend schnellem Behandlungsbeginn wird von einer Behandlungsdauer mit Plasmapheresen von 10-14 Tagen als ausreichend ausgegangen [19]. Ein verzögerter Behandlungsbeginn ist insgesamt mit einer verlängerten Behandlungsdauer verbunden, wie auch diese Untersuchung gezeigt hat.

Die erfassten Rezidive wurden, wenn überhaupt klinische Symptome bestanden (bei 6 Patienten erfolgte eine ausschließlich durch Laborwerte begründete Diagnosestellung), in 8 Fällen am 1. Tag einer Therapie zugeführt. Spätestens am 5. Tag waren alle Patienten adäquat behandelt. Die in dieser Arbeit gefundenen deutlich harmloseren Verläufe der Rezidiverkrankungen sind somit als Folge der Frühzeitigen Diagnosestellung, sowie der schnellen Einleitung einer Therapie zu werten.

5.7.3. Therapieregime bei Erstmanifestation und Rezidiv

Als Standardtherapie der TTP in nahezu allen mittelschweren bis schwerer Fällen unerlässlich ist der Plasmaaustausch mittels Plasmapherese [13,16,19,36,60,65]. Durch dieses Verfahren werden dem Patienten

einerseits die abnorm großen von-Willebrand-Faktor-Multimere (ULM) entzogen, andererseits die meist defizitäre von-Willebrand-Faktor spaltende Protease, die zur Spaltung der Multimere benötigt wird, zugeführt. In vielen Fällen erfolgt aufgrund der Mitbeteiligung immunologischer Prozesse (Nachweis von Autoantikörpern gegen Glykoprotein IV (CD 36) und Endothelzellbestandteile bei TTP-Patienten [75]) eine Kombinationstherapie mit Steroiden, wobei initial 1-2 mg Prednisonäquivalent/kg Körpergewicht eingesetzt werden [2,8,62].

In unter oben genannten Maßnahmen nicht remittierenden Fällen (bis 14 %)[19], kann eine zusätzliche Gabe von Vincristin ,möglicherweise über eine Hemmung der von-Willebrand-Faktor vermittelten Thrombozytenaggregation, eine Besserung der Situation erreichen. Hierzu existieren in der Literatur verschiedene Einzelfallberichte. Empfohlen wird derzeit eine maximale Gesamtdosis von bis zu 10 mg bei höchstens 2 mg als Einzelgabe, üblicherweise aber 1mg/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen [1,40,70,71]. Auch immunsuppressiv wirksame Substanzen wie Cyclophosphamid (Endoxan), Azathioprin und Cyclosporin A werden in schweren, therapierefraktären Verlaufsformen einer TTP teilweise eingesetzt [4,12]. Widersprüchliche Angaben finden sich über die Wirksamkeit der hochdosierten intravenösen Gabe von Immunglobulinen. Neben Einzelfallberichten, die über Erfolge als Begleittherapie bei zuvor therapieresistenter TTP berichteten, konnten andere Untersuchungen dies nicht bestätigen [25,26].

In Fällen einer therapierefraktären akuten TTP sowie einer chronischen Verlaufsform ist nach Literaturangaben durch eine Splenektomie bei bis zu 50% der Patienten eine andauernde Remission erreichbar [15,22,68,79].

Von 15 im Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität behandelten TTP-Patienten wurden 13 bei Erstmanifestation nach einem der oben genannten Therapieschemata behandelt, 2 zeigten eine Spontanremission, ohne dass zum Zeitpunkt der Erkrankung die Diagnose TTP gestellt war, die erst nach mehreren Jahren nachträglich anhand eingefrorener Blutproben gesichert wurde. Bei 15 untersuchten Rezidiven kam es zu 1 Spontanremission, die übrigen Patienten wurden entsprechend oben genannter Prinzipien therapiert.

Eine Patientin verstarb während der Erstmanifestation nach 5 Tagen Behandlungsdauer an einem Herzinfarkt. Bei Erstmanifestation war die Kombination aus Plasmapherese und Steroidgabe (1-2 mg Prednison/kg Körpergewicht) Grundlage der therapeutischen Maßnahmen und wurde bei allen 13 Patienten angewandt. Zusätzlich wurde bei 8 Patienten zum Teil mehrmals Vincristin in Einzeldosen von 1 mg bis zum Anstieg der Thrombozytenzahl gegeben. Ein Patient erhielt wegen Therapieresistenz zusätzlich Cyclophosphamid. Die Indikation zum zusätzlichen Einsatz von Vincristin und Cyclophosphamid war ein trotz Plasmapherese und Steroidgabe prolongierter oder schwerwiegender Krankheitsverlauf, entsprechend der Literaturangaben

[1,40,70,71]. Die Therapie mit Plasmapherese wurde bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl, der LDH und dem Verschwinden der Fragmentozyten im Differentialblutbild fortgeführt. Die Steroidgabe wurde in absteigender Dosis über mehrere Wochen fortgeführt. Bei einem Patienten mit chronisch-rezidivierendem Verlauf ist eine Splenektomie durchgeführt worden.

Im Gegensatz zu den Erstmanifestationen konnte bei der Behandlung der Rezidive bis auf einen Fall eines extrem lang dauernden Rezidives von 50 Tagen auf die Gabe von Vincristin/Cyclophosphamid verzichtet werden. Zehnmal wurde ausschließlich mit Plasmapheresen und Steroiden behandelt, zweimal wurden zusätzlich intravenös Gammaglobuline gegeben. Ein Patient erhielt bei leichter Verlaufsform lediglich Steroide und Gammaglobuline, was ebenfalls zu einer Remission führte.

Neben der im Durchschnitt erheblich geringeren Anzahl der zum Erreichen einer Remission benötigten Plasmapheresen bei den Rezidive Ereignissen (24,3 Plasmapheresen bei Erstmanifestation gegenüber 9,3 bei Rezidiven) war bei den hier untersuchten Patienten auch das Therapieregime insofern different, als eine Gabe von Vincristin die Ausnahme darstellt, da bei rechtzeitigem Erkennen eines TTP-Schubes mit frühzeitigem Therapiebeginn die Erfolgsaussichten einer Kombinationstherapie aus Plasmapherese und Steroiden sehr gut sind.

5.8. Diskussion der Laborwerte

Neben den bei der TTP vorhandenen klinischen Symptomen wie Blutungsneigung oder neurologischen Symptomen findet sich eine Anzahl pathologisch veränderter Laborparameter, die einerseits möglicherweise eine Einschätzung des akuten Krankheitsbildes hinsichtlich der Schwere und der Gefährdung des Patienten erlauben, andererseits auch eine Aussagefähigkeit zu einer künftigen Rezidivgefährdung besitzen könnten. Hierzu wurden in unserem Patientenkollektiv die Thrombozytenzahl, die Lactatdehydrogenase, die vWF:Ag-Konzentration, die Aktivität der von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease (vWF-cleaving-protease) und das CRP während der Erstmanifestationen, der Rezidive und Remissionsphasen (nur vWF:Ag-Konzentration und vWF-spaltenden Protease) untersucht.

5.8.1. Thrombozyten und LDH

5.8.1.1. Thrombozytenzahl im akuten Ereignis, Vergleich von Erstmanifestation und Rezidiv

Typisch für die TTP ist der teilweise dramatische Abfall der Thrombozytenwerte im Akutstadium, der als eines der wichtigsten Leitsymptome angesehen werden kann, da er im Falle einer TTP nahezu immer

nachweisbar ist [59]. Ursache scheinen die durch die abnorm großen von-Willebrand-Faktor-Multimere hervorgerufenen mechanischen Scherkräfte mit der Folge einer Thrombozytenaggregation und disseminierten Thrombosierung im Bereich der kleinen und mittleren Gefäße zu sein [53]. Aufgrund dieser Annahme ist zu postulieren, dass eine längere Zeit unbehandelte TTP im Vergleich zu einer rasch diagnostizierten und behandelten Erkrankung mit niedrigeren Thrombozytenzahlen einhergeht.

Für 14 auswertbare Erstmanifestationen und 15 Rezidivereignisse wurden die jeweiligen Thrombozytenzahlen/nl zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme untersucht und verglichen.

So zeigte sich bei den Erstmanifestationen erwartungsgemäß aufgrund des bereits länger bestehenden Krankheitsprozesses eine gegenüber den Rezidiven deutlich stärker verminderte Thrombozytenzahl (15714/nl gegenüber 38000 bei Rezidivereignissen). Da sich die Rezidive nicht nur hinsichtlich der höheren Thrombozytenzahl, sondern auch durch den deutlich kürzeren Verlauf unterschieden (9,3 Behandlungstage Plasmapherese gegen 24,3 Tage bei Erstmanifestationen), kann somit, entsprechend der Literaturangaben [59], indirekt auch auf die Erfolgsaussichten einer Behandlung und deren Dauer geschlossen werden.

5.8.1.2. Lactatdehydrogenase im akuten Ereignis, Vergleich von Erstmanifestation und Rezidiv

Neben der Thrombopenie besteht als Ausdruck einer intravasalen, durch Scherkräfte bedingten Hämolyse im Akutstadium fast immer eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH).

Als Ausdruck länger bestehender Krankheitsaktivität findet sich bei 14 Erstmanifestationen im Mittel eine deutlich höhere LDH als bei 15 Rezidiven (1490 U/l gegenüber 655,5 U/l). Hier lag bei einigen Patienten wegen der Frühzeitigkeit der Diagnosestellung der LDH-Wert noch im Normbereich oder war allenfalls gering erhöht.

5.8.1.3. Korrelation von Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase im Akutstadium

Untersucht man den Zusammenhang von Thrombozytenzahl und LDH im Akutstadium einer TTP, in dieser Studie jeweils zu Beginn der stationären Aufnahme bestimmt, so zeigt sich, dass eine relativ hohe Thrombozytenzahl mit einer niedrigen LDH (Rezidive), sowie eine niedrige Thrombozytenzahl mit einer hohen LDH (Erstmanifestationen) zusammenfällt. Bei den 14 dokumentierten Erstmanifestationen, die einen wesentlich schwereren Krankheitsverlauf als die Rezidive zeigten, lag die Thrombozytenzahl in 13 Fällen bei weniger als 20000/ng (im Mittel 15714), wobei die LDH immer pathologisch erhöht gemessen wurde (im Mittel bei 1490 U/l mit einer Streuung von 584 U/l bis 3170 U/l).

Bei den Rezidiven wurden von 14 auswertbaren Ereignissen in 5 Fällen eine Thrombopenie von < 20000

gemessen, in 9 Fällen lag der Thrombozytenwert deutlich darüber (in Mittel 38000), wobei die entsprechend zeitgleich oder zeitnah (innerhalb von 2 Tagen) gemessene LDH im Vergleich zu den Erstmanifestationen wesentlich niedriger war (im Mittel 655,5 U/l mit einer Streuung von 132 U/l bis 2600 U/l).

Somit kann aus der Kombination zweier Parameter wie LDH und Thrombozytenzahl, die bei akuter TTP nahezu obligat pathologisch gemessen werden, eine genauere Einschätzung der Schwere des aktuellen Ereignisses getroffen werden, als nur anhand eines einzelnen Parameters. Die Bestimmung beider Werte sollte in den Kontrollen bei TTP-Patienten daher immer erfolgen, da sie am besten geeignet erscheinen, eine Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes bei Diagnosestellung und auch des weiteren Verlaufes im Rahmen der Behandlungsmaßnahmen vorzunehmen [59].

5.8.1.4. Korrelation von Thrombozyten und Lactatdehydrogenase im Akutstadium und Behandlungsdauer

Es wurde untersucht, inwieweit sich aus der initial bei stationärer Aufnahme bestimmten Thrombozytenzahl beziehungsweise Lactatdehydrogenase Rückschlüsse über die zu erwartende Behandlungsdauer (gemessen als notwendige Anzahl Plasmapheresen bis Remissionseintritt) eines TTP-Ereignisses ziehen lassen. Diesbezüglich wurden zunächst die 13 Erstmanifestationen betrachtet, von denen sowohl Angaben über die Thrombozytenzahl, die LDH und die Anzahl der durchgeführten Plasmapheresen (PP) vorlagen. Es wurden hinsichtlich der durchgeführten Anzahl von PP 3 Gruppen gebildet (0-20 PP, 21-40 PP, >41 PP).

Für die LDH fand sich kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer (Anzahl der PP) und Höhe des LDH-Wertes bei Aufnahme. Im Gegenteil zeigten wider erwarten die Patienten mit 0-20 PP eine im Mittel höhere initiale LDH als diejenigen mit 21-40 PP und diese wiederum eine höhere als die Patienten mit mehr als 40 Plasmapheresen.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Betrachtung der Thrombozytenzahlen. So unterschieden sich die für die 3 Gruppen gemittelten initialen Thrombozytenwerte nicht wesentlich, sofern man aus der Gruppe mit 0-20 Plasmapheresen ein Ereignis mit außergewöhnlich hoher Thrombozytenzahl (68000) aussonderte.

Dieses TTP-Ereignis wurde retrospektiv diagnostiziert und nicht mittels Plasmapherese behandelt, da zum Erkrankungszeitpunkt die Diagnose nicht gestellt worden war. Insofern entspricht dieses Ereignis dem hier nahezu durchgängig beobachteten leichteren Verlauf der Rezidivkrankungen und ist hinsichtlich der Anzahl der benötigten Plasmapheresen und der initial bei Aufnahme gemessenen Thrombozyten mit einem Rezidiv vergleichbar.

Da die Rezidivkrankungen (15 Rezidive von 8 Patienten auswertbar), abgesehen von einem lang dauernden

Rezidiv (50 PP), zum größten Teil in kurzer Zeit in die Remission gebracht werden konnten (12 Ereignisse mit maximal 8 PP), lässt sich eine vernünftige Gruppenbildung anhand der Anzahl der benötigten Plasmapheresen nicht durchführen, so dass hier eine Korrelation zu initialer Thrombozytenzahl und LDH nicht sinnvoll untersucht werden kann. Auffällig ist jedoch hinsichtlich des Patienten mit lang dauerndem Rezidiv die niedrige Thrombozytenzahl (12000) und hohe LDH (2600 U/l) bei stationärer Aufnahme, somit eher den Laborbefunden bei nicht frühzeitig erkannter Erstmanifestation entsprechend.

Insgesamt ist die Aussagefähigkeit der Untersuchung zur Frage, ob über die initiale Thrombozytenzahl und LDH eine Prognose zur Behandlungsdauer eines TTP-Ereignisses abgegeben werden kann, begrenzt. So scheint die Tatsache, dass bei Diagnosestellung der Erstmanifestation der Krankheitsprozess meist schon weiter fortgeschritten ist, erkennbar an der im Vergleich zu den Rezidiven deutlich höheren LDH und niedrigeren Thrombozyten, eine Prognose zur voraussichtlichen Dauer der Behandlung nicht zu erlauben.

Auf der anderen Seite weisen auch die Rezidivkrankungen, die meist früh im Krankheitsprozess diagnostiziert wurden (im Vergleich zu Erstmanifestationen deutlich höhere Thrombozyten und niedrigere LDH) und mit einer Ausnahme durch wenige Plasmapheresebehandlungen in die Remission geführt werden konnten, aufgrund der relativ gering differierenden Behandlungsdauer keinen eindeutigen Zusammenhang in dieser Frage auf.

Augenscheinlich ist jedoch die Tatsache, dass einerseits ein fortgeschrittener Krankheitsprozess wie bei den meisten Erstmanifestationen und einem Langzeitrezidiv (50 Plasmapheresen) mit initial hohen LDH-Werten, niedrigen Thrombozyten und einer eher längeren Behandlungsdauer einhergeht, wohingegen die noch im Anfangsstadium befindliche TTP, wie bei den meisten Rezidiven, mit niedrigerer LDH, höheren Thrombozyten und kürzerer Behandlungsdauer verbunden ist. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass ein frühzeitig erkanntes Rezidiv mit noch nicht hochgradiger Thrombopenie und leicht bis mäßiger LDH-Erhöhung bei raschem Therapiebeginn eine günstigere Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufes besitzt. Vermutlich lässt sich diese Aussage auch auf die frühzeitig diagnostizierten Erstmanifestationen übertragen, wobei eine Diagnosestellung im Frühstadium hier sicherlich aufgrund der noch fehlenden oder unspezifischen Symptome die Ausnahme darstellt.

5.8.2. von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission

5.8.2.1. Übersicht über die bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission gemessenen vWF:Ag-Werte

Charakteristisch für eine TTP ist das Auftreten von abnorm großen vWF:Ag-Multimeren bei oftmals erhöhter vWF:Ag-Konzentration [54]. In den bei TTP entstehenden Thromben wurde ein erhöhter Anteil an vWF:Ag

gefunden, was eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der TTP nahe legt.

Bei akuter TTP werden vermutlich durch funktionsgestörte Endothelzellen (möglicherweise unter anderem durch Infekte und chemische Substanzen getriggert) [45,53] größere Mengen an vWF:Ag und abnorm großen vWF:Ag-Multimeren gebildet, wobei die Kapazität der zum Abbau dieser abnorm großen Multimeren notwendigen Metalloprotease überschritten wird [10,30,32,77], sei es durch einen vorbestehenden, vermutlich genetisch bedingten Mangel an dieser Protease, oder durch die ebenfalls diskutierte Bildung von Inhibitoren der Protease in Form eines Immunglobulin G [33].

Wir untersuchten den Verlauf und den möglicherweise bestehenden Einfluß der vWF:Ag-Konzentration auf das weitere Krankheitsgeschehen bei unseren Patienten, sofern eine Bestimmung dieses Parameters erfolgt war.

Es wurden jeweils die höchsten gemessenen Werte in die Untersuchung einbezogen.

Von den insgesamt 15 Patienten lagen in 12 Fällen Angaben über die vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, in 14 Fällen bei Remission und bei 12 Rezidiven von 7 Patienten vor.

Bei Erstmanifestation wurden im Durchschnitt gegenüber Rezidiv und Remission deutlich erhöhte vWF:Ag-Konzentrationen gemessen (294,3% gegenüber 214,0% und 126,9%). Diese Zahlen sind jedoch nur bedingt vergleichbar, da nicht für alle Patienten für Erstmanifestation und Remission Daten vorlagen.

Deutlich ist dennoch die bei Erstmanifestation wesentlich höhere vWF:Ag-Konzentration (bei 10 von 12 Patienten), geringer auch bei Rezidiven nachweisbar (9 von 12 Patienten), im Vergleich mit den annähernd normalen Werten in Remission (nur 4 von 14 Patienten mit erhöhter vWF:Ag-Konzentration). Dies scheint die in der Literatur beschriebene Bedeutung des vWF:Ag in der Pathophysiologie der Erkrankung zu unterstreichen.

5.8.2.2. Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation und Rezidiv

Auch in der gesonderten Gegenüberstellung der vWF:Ag-Konzentration derjenigen 12 Patienten, für die Angaben sowohl bei Erstmanifestation als auch in Remission vorliegen und somit eine direkte Vergleichbarkeit besteht, bestätigt sich der unter 5.8.2.1. genannte Befund, dass im akuten TTP-Ereignis eine wesentliche Erhöhung der vWF:Ag-Konzentration besteht (im Mittel 294,3% gegen 128,6%), während in Remissionsphasen meist Normalbefunde gemessen wurden.

5.8.2.3. Vergleich der vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation, Rezidiv und Remission bei Rezidivpatienten

Postuliert man, dass im Akutstadium der TTP bei Erstmanifestation im Gegensatz zu Remissionsphasen eine deutlich erhöhte vWF:Ag-Konzentration gemessen werden kann, so stellt sich die Frage, ob dies auch für die

Rezidivereignisse zutrifft und ob entsprechend dem günstigeren Krankheitsverlauf aufgrund der früheren Diagnose eine geringere Erhöhung der vWF:Ag-Konzentration festgestellt werden kann.

Hierzu wurden die Daten über die vWF:Ag-Konzentration der 8 Rezidivpatienten ausgewertet.

Von 2 Patienten existierten keine Angaben hinsichtlich der Erstmanifestation, so dass diese nicht mit einbezogen werden konnten. Vergleicht man die übrigen 6 Patienten; so zeigt sich auch hier, dass bei der Erstmanifestation mit schwererem Krankheitsverlauf die vWF:Ag-Konzentration im Mittel deutlich höher war als bei den 9 Rezidiven und den Remissionsphasen (345,7% gegenüber 204,3% und 139,3%). Selbst wenn ein Patient mit einem außergewöhnlich hohen Wert von 754% im Rezidiv nicht berücksichtigt wird, ergibt sich tendenziell eine ähnliches Bild (264,0% gegenüber 213% und 124,6%).

Somit scheint auch die vWF:Ag-Konzentration ein weiterer Parameter in Bezug auf die Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes zu sein, da die relativ leichter verlaufenden Rezidive mit im Vergleich zur Erstmanifestation niedrigeren vWF:Ag-Konzentration verbunden sind.

Ob sich hieraus auch Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf, vor allem hinsichtlich der Behandlungsdauer ziehen lassen, soll in der Folge noch dargestellt werden.

5.8.2.4. Vergleich der vWF:Ag-Konzentration von Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten bei

Erstmanifestation und Remission

Interessant erscheint die Frage, ob Unterschiede zwischen Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten hinsichtlich der vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium und Remission aufgezeigt werden können.

Hierzu wurden, soweit vorliegend, die entsprechenden Werte der Rezidivpatienten mit den Non-Rezidivpatienten verglichen, wobei jeweils die höchsten gemessenen Werte zugrundegelegt wurden.

So zeigte sich für 6 Patienten ohne Rezidiv (von 1 Patientin keine Angaben vorhanden) in den Remissionsphasen ein mittlerer Wert der vWF:Ag-Konzentration von 117,8% gegenüber 133,8 % bei 8 Rezidivpatienten. Ob dieser Befund zufällig ist, oder ob ein erhöhter Wert für die vWF:Ag-Konzentration tatsächlich mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist, ist wegen der geringen Anzahl der untersuchten Fälle nicht zu beurteilen. Hierzu sollten weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv erfolgen.

Weiterhin wurde auch die vWF:Ag-Konzentration von Rezidiv- und Non-Rezidivpatienten während der Erstmanifestation verglichen. Hier fand sich ein ähnliches Bild wie in den Remissionsphasen.

Auch während der Erstmanifestation wiesen die Rezidivpatienten (n=5) eine im Durchschnitt höherer vWF:Ag-Konzentration auf als die Non-Rezidivpatienten (n=6), nämlich 264,0% gegen 243,0%, wobei ein Rezidivpatient mit außergewöhnlich hoher vWF:Ag-Konzentration von 754% nicht berücksichtigt wurde.

Die Aussagekraft dieser Befunde wird ebenso wie bei den Werten in Remissionsphasen durch die geringe Zahl an Patienten relativiert. Zu diskutieren ist, ob die erhöhte vWF:Ag-Konzentration bei Erstmanifestation der Rezidivpatienten auch mit der möglicherweise genetisch bedingten erhöhten Basisaktivität in krankheitsfreien Phasen erklärbar ist.

5.8.2.5. Korrelation von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium zur Behandlungsdauer

Untersucht wurde, inwieweit die vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium Rückschlüsse nicht nur auf die Schwere des Krankheitsbildes (siehe 5.8.2.3.), sondern auch auf die Behandlungsdauer zulässt.

Hierfür wurden die initial höchsten im Akutstadium (23 TTP-Ereignisse von 13 Patienten) gemessenen vWF:Ag-Konzentrationen mit der jeweiligen Anzahl der benötigten Plasmapheresen (PP) bis zum Eintritt der Remission (Normalisierung von Thrombozyten und LDH, fehlender Fragmentozytennachweis) verglichen.

Es wurden 5 Gruppen gebildet (keine PP, 1-10 PP, 11-20 PP, 21-30 PP, >30 PP).

Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit wegen der geringen Anzahl der Patienten ist keine eindeutige Tendenz zu einer besonders langen Behandlungsdauer bei initial hohen vWF:Ag-Konzentrationen zu erkennen.

Zwar findet sich im Durchschnitt bei den Ereignissen mit 11-20 und 21-30 PP eine höhere vWF:Ag-Konzentration (386,8% bzw. 335,6%) als bei den Ereignissen, die keiner Plasmapherese bzw. 1-10 PP bedurften (237,3% und 206,5%). Andererseits wiesen die 4 Ereignisse mit der höchsten Zahl an Plasmapheresen (>30) eine deutlich niedrigere durchschnittliche vWF:Ag-Konzentration auf (148,5%) als alle anderen Gruppen.

Als Parameter zur Beurteilung der folgenden Behandlungsdauer scheint die vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium in unserem kleinen Kollektiv somit nicht geeignet, jedoch muss auch hier anhand größerer Fallzahlen das Ergebnis überprüft werden.

5.8.2.6. Korrelation von vWF:Ag-Konzentration in Remission zur Behandlungsdauer

Nachdem die Untersuchung von vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium und Behandlungsdauer keine sicheren Hinweise auf einen Zusammenhang ergaben, wurde die vWF:Ag-Konzentration in Remission mit der Behandlungsdauer bei Erstmanifestation und Rezidiv verglichen.

Es wurden 4 Gruppen gebildet (vWF:Ag-Konzentration in Remission 50-100%, 101-150%, 151-200% und 201-250%). Alle 14 in diese Untersuchung einbezogenen Patienten wiesen während

Remission eine in diesem Bereich liegende vWF:Ag-Konzentration auf. Untersucht man die Behandlungsdauer der 15 Rezidive von 8 Patienten, so ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede aufgrund der vWF:Ag-Konzentration in Remission. Lässt man erneut das außergewöhnlich lange Rezidiv (50 Plasmapheresen) eines Patienten außer Acht, liegt der Durchschnittswert für alle Gruppen zwischen 6 und 7 durchgeführten Plasmapheresen.

Bei den Erstmanifestationen findet sich sogar eine längere Behandlungsdauer für diejenigen Patienten, die in Remission eine vWF:Ag-Konzentration von 50-100% aufwiesen (38,2 PP gegenüber 10,5 PP bei vWF:Ag-Konzentration 101-150% und 23,3 PP bei 201-250%). Insgesamt ist auch hier die Zahl der untersuchten Patienten zu gering, um eine statistisch fundierte Aussage treffen zu können, jedoch scheint es zumindest in diesem Kollektiv keinen sicheren Zusammenhang zwischen vWF:Ag-Konzentration in Remission und der Behandlungsdauer im Akutstadium zu geben. Dieser Befund sollte anhand einer größeren Fallzahl überprüft werden.

5.8.3. Bedeutung und Aktivität der von Willebrand-Faktor spaltenden Protease

Furlan et al. beschrieben 1996 den Nachweis einer spezifischen Protease (vWF-cleaving-protease), die zur Aufspaltung menschlichen von-Willebrand-Faktors in kleinere Fragmente dient [32].

Dieser Metalloprotease kommt nach neuerer Auffassung die entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der TTP zu [30,31,32,77]. So konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen oder eine gestörte Aktivität der Protease typisch für das Akutbild einer TTP ist. Die im Falle einer TTP vermehrt durch geschädigte Endothelzellen und Megakaryozyten gebildeten abnorm großen vWF-Multimere können aufgrund der defizitären Protease nicht ausreichend aufgespalten werden, so dass es zur disseminierten Thrombenbildung in den kleinen und mittleren Gefäßen sowie aufgrund von Scherkräften zur Hämolyse kommt.

Einerseits wurde eine familiär gehäuft auftretende Form der TTP mit auch in Remissionsphasen nachweisbarem Defizit oder komplettem Fehlen der vWF-spaltender Protease beschrieben [30], wobei ein autosomal-rezessiver Erbgang vermutet wird. Andererseits konnte in vielen Fällen einer nicht familiären, erworbenen TTP, ein Inhibitor der vWF-spaltenden Protease in Form eines IgG-Moleküles gefunden werden, der jedoch nur in der Akutphase der TTP, nicht aber in Remissionsphasen nachweisbar war [33,76].

Als therapeutisches Prinzip der Plasmapherese wird daher neben dem Auswaschen der abnorm großen vWF-Multimere und dem Inhibitormolekül aus dem Patientenplasma, die Zufuhr von fremder vWF-spaltender Protease durch die Plasmasubstitution angenommen.

Weiterhin ist durch die Bestimmung der Proteaseaktivität eine Unterscheidung der TTP von einem

Hämolytisch-urämisches-Syndrom (HUS) möglich, da es sich bei der Untersuchung von an HUS erkrankten Patienten gezeigt hat, dass im Gegensatz zur TTP die Aktivität der vWF-spaltenden Protease weder durch einen Inhibitor, noch durch ein genetisch bedingtes komplettes Fehlen oder hochgradige Verminderung beeinträchtigt war [29,31].

5.8.3.1. Vergleich der Aktivität der von Willebrand-Faktor spaltenden Protease bei Erstmanifestation und Remission

Von 14 der 15 Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, existieren Angaben über die Aktivität der vWF-spaltenden Protease während Remissionsphasen. Bei 9 dieser 14 Patienten wurde auch eine Bestimmung der Aktivität bei Erstmanifestation durchgeführt. Die übrigen Patienten konnten bei Erstmanifestation in dieser Hinsicht nicht exploriert werden, da zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Bestimmung der Protease noch nicht möglich war (vor 1996) und geeignetes Untersuchungsmaterial nicht aufgehoben wurde. Bei 8 von 9 Erstmanifestationen konnte keine oder eine hochgradig verminderte Proteaseaktivität (0-12,5%) nachgewiesen werden, in einem Fall war eine mäßig ausgeprägte Aktivitätsminderung zu verzeichnen (12,5-25%). Keiner dieser Patienten wies bei Erstmanifestation eine auch nur annähernd normale Proteaseaktivität auf.

Vergleicht man die Werte dieser Patienten mit der Aktivität in Remissionsphasen, so findet sich hier nur bei einem Patienten noch eine komplett fehlende Proteaseaktivität, wobei es sich hier um den Patienten mit dem insgesamt schwersten, chronisch rezidivierenden Krankheitsverlauf handelt.

Bei den übrigen Patienten konnte dreimal eine leicht bis mäßig reduzierte Aktivität (25-50%), sowie fünfmal eine allenfalls gering oder nicht eingeschränkte Aktivität (> 50%) gemessen werden.

Werden auch diejenigen Patienten mit einbezogen, von denen keine Werte bei Erstmanifestation existieren, so findet sich für 3 Patienten in Remissionsphasen keine nachweisbare Aktivität der vWF-spaltenden Protease, für einen Patienten eine mäßige Erniedrigung (12-25%), für 4 Patienten eine leichte Erniedrigung (25-50%) und für 6 Patienten keine wesentliche Einschränkung (>50%).

Dies ist vereinbar mit den in der Literatur beschriebenen Befunden, wonach die auch in Remissionsphasen gemessene Erniedrigung der Proteaseaktivität ohne Inhibitornachweis als Folge eines Gendefektes mit autosomal rezessivem Erbgang angesehen wird. Andererseits sind bei 3 der 10 Patienten mit einer Aktivität in Remission von >25% bei Erstmanifestation Inhibitoren der Protease festgestellt worden, so dass sich bei fehlendem Inhibitornachweis in Remission die dann normalisierte oder nur leicht bis mäßig erniedrigte Proteaseaktivität erklärt.

Bei 2 Patienten mit auch in Remission fehlender Proteaseaktivität konnten auch in Remission Inhibitoren festgestellt werden, so dass hier möglicherweise ein Mischbild aus genetischer Belastung und inhibitorbedingter Funktionseinschränkung besteht.

Die Untersuchung der Inhibitoren erfolgte jedoch nicht regelmäßig (in 6 von 15 Erstmanifestationen und bei 6 Patienten in Remission), so dass sich hieraus nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit ergibt. Außerdem ist die von uns benutzte Methode zur Bestimmung der Inhibitoren noch nicht sensitiv genug.

Zusammenfassend finden sich, entsprechend den Literaturangaben, bei den von uns untersuchten Krankheitsverläufen sowohl primäre, vermutlich durch einen Gendefekt verursachte und erworbene, durch Inhibitoren der vWF-spaltenden Protease ausgelösten Formen der TTP.

5.8.3.2. Aktivität der vWF-spaltenden Protease und Rezidiv

5.8.3.2.1. Vergleich der Proteaseaktivität bei Erstmanifestation und Rezidiv

Untersucht wurde, ob sich die Aktivität der vWF-spaltenden Protease bei Erstmanifestation von der bei Rezidiven unterschied. Hierzu wurden die entsprechenden Werte der 8 Rezidivpatienten miteinander verglichen. Von 4 Patienten existierten Angaben über die Aktivität der vWF-spaltenden Protease sowohl bei Erstmanifestation, als auch bei mindestens einem Rezidiv. Es fand sich jeweils eine Übereinstimmung der Werte, wobei dreimal keine messbare Proteaseaktivität und einmal eine auf 25% reduzierte Aktivität festgestellt werden konnte. Von den übrigen 4 Patienten lagen keine vollständigen Angaben vor so dass hier nicht verglichen werden konnte.

Im Gegensatz zu anderen Laborparametern, wie Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase und auch vWF:Ag-Konzentration findet sich hinsichtlich der vWF-spaltenden Protease kein Unterschied zwischen den leichter verlaufenden Rezidiven und den schwerwiegenderen Krankheitsverläufen bei Erstmanifestation.

Die nicht nachweisbare Aktivität der Protease im Akutstadium scheint somit nicht Folge, sondern Voraussetzung zum Entstehen eines akuten TTP-Schubes zu sein. Dies entspricht der Auffassung, dass die entweder vorbestehende, genetisch bedingte Erniedrigung der Proteaseaktivität bzw. deren Hemmung durch Inhibitoren in Verbindung mit weiteren Triggerfaktoren eine TTP auslösen kann. Auf die Schwere des Krankheitsbildes kann daher zumindest in unserem Patientenkollektiv aus der Proteaseaktivität nicht geschlossen werden.

5.8.3.2.2. Korrelation von Proteaseaktivität und Rezidivhäufigkeit

Aufgrund der Auffassung, dass das Auftreten einer akuten TTP im Wesentlichen durch die verminderte

oder aufgehobenen Aktivität der vWF-spaltenden Protease bedingt ist, untersuchten wir, inwieweit das Auftreten von Rezidivkrankungen mit der gemessenen Proteaseaktivität korreliert.

Hierzu konnten sinnvollerweise nur die Werte der Proteaseaktivität in Remission herangezogen werden, da im Akutstadium (Erstmanifestationen und Rezidive) die Proteaseaktivität in allen bis auf einen Fall (25%) aufgehoben oder hochgradig vermindert (<6,5%) war.

Es konnte gezeigt werden, dass von den 8 Rezidivpatienten (insgesamt 22 Rezidive) 7 während Remission eine Proteaseaktivität von <50% aufwiesen. Dagegen fand sich bei den Patienten mit einer Proteaseaktivität >50% nur ein Rezidivpatient (70% Proteaseaktivität; bei diesem Patienten bei Erstmanifestation auch hochtitriger Inhibitornachweis). Die mittlere Konzentration der vWF-spaltenden Protease in Remission lag für die 8 Rezidivpatienten bei 33,3%, für die 6 Non-Rezidivpatienten, von denen Werte vorlagen, bei 78,3%.

Trotz der geringen Fallzahl scheint bei unseren Patienten ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Rezidivrisiko und Aktivität der von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease in Remission zu bestehen. Ein in Remission niedriger Wert geht mit erhöhter Rezidivgefährdung einher, während bei Patienten mit normaler Proteaseaktivität (>50%) das Rezidivrisiko geringer erscheint. Insofern bestätigt dieser Befund die Auffassung von der zentralen Rolle der vWF-spaltenden Protease in der Pathophysiologie der TTP.

Interessant ist die Frage, ob auch innerhalb der Gruppe der Rezidivpatienten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit bestehen. So scheint auch hier wiederum die Rezidivgefährdung um so höher, je niedriger die Proteaseaktivität in Remission gemessen wurde.

Die meisten Rezidive, nämlich 7 mit Übergang in einen chronischen Verlauf (Beobachtungszeitraum 48 Monate), beziehungsweise 5 Rezidive (Beobachtungszeitraum 225 Monate), erlitten zwei der drei Patienten, die auch in Remission keine messbare Proteaseaktivität aufwiesen. Die dritte Patientin ohne messbare Proteaseaktivität in Remission, die bisher kein Rezidiv erlitten hatte, wurde bisher 42 Monate nachbeobachtet. Als Trigger der Erstmanifestation wurde hier ein orales Kontrazeptivum angenommen, in der Folge wurde auf eine Hormongabe verzichtet. Sowohl bei letzterer Patientin, wie auch bei der Patientin mit 5 Rezidiven (davon drei im Rahmen einer Schwangerschaft, Erstmanifestation als dreizehnjährige), wurde auch in Remission ein Inhibitor der vWF-spaltenden Protease festgestellt. Somit bleibt unklar, inwieweit hier eine primäre, genetisch bedingte, bzw. eine erworbene, durch Inhibitoren der Protease bedingte Form der Erkrankung vorliegt.

Bei den 5 Rezidivpatienten mit einer mittleren bis leichten Einschränkung der Proteaseaktivität in Remission (25% bis < 50%) finden sich 1 bis 3 Rezidive bei einem Beobachtungszeitraum von zwischen 18 und 188 Monaten. Inwieweit bei diesen Patienten im Rahmen eines längeren Beobachtungszeitraumes ebenfalls weitere

Rezidive auftreten, muss offen bleiben und kann nur durch die Verlaufsbeobachtung in den nächsten Jahren geklärt werden. Eine Patientin mit 1 Rezidiv (Beobachtungszeitraum 20 Monate) und in Remission nicht erniedrigter Proteaseaktivität (70%) wies im Akutstadium einen Inhibitor der Protease auf, so dass hier von einer erworbenen, nicht genetisch bedingten TTP ausgegangen werden kann.

5.8.3.2.3. Proteaseaktivität und Behandlungsdauer

Neben der Frage, ob eine erniedrigte oder gestörte Aktivität der vWF-spaltenden Protease in Remission das Rezidivrisiko erhöht, ist die mögliche Abhängigkeit der Behandlungsdauer eines TTP-Ereignisses von der Proteaseaktivität von besonderem Interesse.

Hierzu wurde für 14 Erstmanifestationen und 15 Rezidive die Anzahl der zur Beendigung eines TTP-Schubes notwendigen Plasmapheresen mit der Proteaseaktivität in Remission verglichen. Ein Vergleich mit der Aktivität bei akuter Erkrankung war bei nahezu durchgehend hochgradig (<12,5%) verminderter Proteaseaktivität im Akutstadium nicht sinnvoll.

Es wurden hinsichtlich der Proteaseaktivität in Remission 5 Gruppen gebildet (<12,5%, 12,5-25%, >25-50 %, >50-75%, >75% Proteaseaktivität). Für jede Gruppe wurde die Anzahl der zur Beendigung des TTP-Schubes notwendigen Plasmapheresen bei Erstmanifestation und gegebenenfalls auch bei Rezidiven verglichen.

Es fand sich bei den Erstmanifestationen eine große Bandbreite der Behandlungsdauer innerhalb jeder Gruppe, wobei sich in der Gruppe von 12,5-25% Aktivität in Remission nur ein Patient befand.

So lag die Behandlungsdauer bei den 3 Patienten mit <12,5% Proteaseaktivität in Remissionsphasen zwischen 0 und 41 Tagen Plasmapherese. Allerdings wurde die Diagnose bei der Patientin ohne Plasmapheresebehandlung retrospektiv anhand der Laborbefunde ohne Untersuchung der Protease gestellt (Erstmanifestation mit 13 Jahren 1982). Gleichzeitig weist diese Patientin auch in Remissionsphasen einen hochtitrigen Inhibitor auf, so dass zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, die einen klinisch leichteren Verlauf mit Spontanremission zeigte, möglicherweise eine geringer ausgeprägte Inhibitoraktivität den blanden Verlauf erklärt.

Auch für die 3 Patienten mit leicht reduzierter Proteaseaktivität in Remission (25-50%) finden sich stark unterschiedliche Plasmapheresezahlen zwischen 5 und 48. Für die 6 Patienten mit normaler Proteaseaktivität (3 mit >50%-75% und 3 mit >75%) war keine kürzere Behandlungsdauer bei Erstmanifestation im Vergleich mit den Patienten mit verminderter oder aufgehobener Proteaseaktivität in Remission nachweisbar.

Die Anzahl der benötigten Plasmapheresen schwankte hier zwischen 5 und 86.

Der Patient mit der höchsten Zahl an Plasmapheresen (86 PP) wies in Remission sogar eine hohe Proteaseaktivität von 100 % auf.

Obwohl die jeweils geringe Fallzahl eine statistisch abgesicherte Aussage über die zu erwartende Behandlungsdauer anhand der Proteaseaktivität in Remission nicht erlaubt, so scheint zumindest in unserem Patientenkollektiv kein augenscheinlicher Zusammenhang zwischen niedriger Proteaseaktivität in Remission und langer Behandlungsdauer sowie hoher Proteaseaktivität und kurzer Behandlungsdauer zu bestehen. Hinsichtlich der Dauer der Rezidive scheint bei allgemein erheblich kürzerem Verlauf zwischen 0 und 15 Plasmapheresebehandlungen (nur ein Rezidiv mit 50 PP, bei diesem Patienten Übergang in einen chronischen Verlauf) ebenfalls eine Aussage nicht möglich und bei dem allgemein leichteren und kürzeren Verlauf auch nicht sinnvoll. Diese Ergebnisse sollten anhand größerer Fallzahlen überprüft werden.

5.8.4. Bedeutung des C-reaktiven Proteins im Akutstadium

Als unspezifischer Marker findet sich das zu den Akutphaseproteinen zählende C-reaktive Protein (CRP) bei vielen entzündlichen Vorgängen im Körper. So gehen im Allgemeinen sowohl virale, als auch bakterielle Infekte mit einer zum Teil deutlichen Erhöhung einher (Norm bis 1,0 mg/dl), aber auch bei autoimmunen Prozessen ist häufig ein CRP-Anstieg nachweisbar. Die Bedeutung des CRP liegt aufgrund der fehlenden Spezifität vor allem in der Möglichkeit der Verlaufskontrolle entzündlicher Prozesse. Hier soll untersucht werden, inwieweit das CRP einen Stellenwert hinsichtlich der Beurteilung der Schwere des akuten Krankheitsbildes und als prognostischer Parameter hinsichtlich des Krankheitsverlaufes bei TTP besitzt.

5.8.4.1. Vergleich von CRP bei Erstmanifestation und Rezidiv

Bei 9 von 15 Patienten wurde das CRP bei Erstmanifestation und bei 11 Rezidivereignissen von 7 Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestimmt. Die CRP-Bestimmung erfolgte regelmäßig erst seit 1998, davor nur in Einzelfällen, so dass von 6 der 15 Erstmanifestationen und 11 der 22 Rezidive keine Angaben vorliegen. Es zeigte sich, dass bei Erstmanifestation in Durchschnitt wesentlich höhere CRP-Werte bestimmt werden konnten als bei den Rezidiven (5,1 mg/dl gegenüber 1,1 mg/dl). Nur bei einer Erstmanifestation konnte ein normaler CRP-Wert gemessen werden, in den 8 anderen untersuchten Fällen lag das CRP bei mehr als 1,0 mg/dl. 4 Patienten wiesen eine mäßige Erhöhung bis 5mg/dl, 2 eine Erhöhung auf >5-10 mg/dl und 2 Patienten auf mehr als 10 mg/dl auf, maximal 11,2 g/dl. Hingegen fanden sich bei den untersuchten Rezidivkrankungen sechsmal ein normaler Wert und fünfmal eine mäßige Erhöhung, maximal auf 3,8 mg/dl. Die entzündliche Aktivität der akuten Erkrankung, gemessen anhand des CRP-Wertes, scheint somit bei den Erstmanifestationen zum Aufnahmezeitpunkt deutlich höher zu liegen, als bei den Rezidiven. Dies kann erklärt werden über den bei den Erstmanifestationen späteren Zeitpunkt der Diagnosestellung mit bereits weit fortgeschrittenem

Krankheitsverlauf, auch gekennzeichnet durch die niedrigere Thrombozytenzahl und höhere LDH im Vergleich zu den Rezidiven. Interessant ist die Frage, ob ein vorausgegangener Infekt als Triggerfaktor einer TTP (z.B. gastrointestinale Infekte, HIV-Infektion [19,47], Atemwegsinfekte) durch eine Endothelzellschädigung die Erkrankung auslösen kann, und ob sich anhand der CRP-Bestimmung bereits zu einem frühen Zeitpunkt entzündliche Vorgänge im Organismus nachweisen lassen.

Die hier im Vergleich bei Erstmanifestation und Rezidiven gemessenen CRP-Werte lassen einen solchen Schluss nicht zu. Geht man davon aus, dass die Rezidive zu einem frühen Zeitpunkt der akuten Erkrankung festgestellt wurden (noch keine oder nur unspezifische klinische Symptome), ist das meist normale oder nur gering erhöhte CRP als Ausdruck des noch kurzen Krankheitsverlaufes ohne schwerwiegende Organmanifestationen und noch wenig fortgeschrittener intravasaler Thrombenbildung zu werten. Bei einer vorbestehenden, schwerwiegenderen Infektion als auslösendem Faktor wäre auch bei den Rezidivkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine höhere CRP-Konzentration zu erwarten. Diese findet sich jedoch nur bei den Erstmanifestationen, vermutlich als Ausdruck des weit fortgeschrittenen Krankheitsprozesses. Somit scheint die CRP am ehesten, wie auch die Thrombozytenzahl, die vWF:Ag-Konzentration und die Lactatdehydrogenase als Parameter zur Beurteilung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet.

5.8.4.2. CRP im Akutstadium der TTP in Korrelation zu Thrombozyten, LDH und vWF:Ag-Konzentration

Es wurde untersucht, inwieweit, entsprechend der Aussage aus 5.8.4.1., dass auch die CRP zur Beurteilung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet scheint, korrelierend zu entsprechenden Veränderungen der Thrombozyten, Lactatdehydrogenase (LDH) und vWF:Ag-Konzentration im Akutstadium einer TTP, auch das CRP verändert ist. Hierzu wurden aus den insgesamt 20 dokumentierten Fällen (9 Erstmanifestationen, 11 Rezidive) hinsichtlich der bei stationärer Aufnahme gemessenen CRP-Werte 4 Gruppen gebildet (<1mg/dl, 1-5 mg/dl, >5-10 mg/dl, >10 mg/dl) und soweit diese bestimmt waren, den Parametern Thrombozytenzahl (n=20), Lactatdehydrogenase (n=20) und vWF:Ag-Konzentration (n=17) zugeordnet. Es fand sich für alle 3 Parameter eine Abhängigkeit von der Höhe der initial gemessenen CRP-Werte. So waren LDH und vWF:Ag-Konzentration um so höher und die Thrombozytenzahl um so niedriger, je höher das CRP gemessen wurde.

Somit scheint das CRP auch hinsichtlich des direkten Vergleiches als vierter Laborparameter neben Thrombozytenabfall, sowie LDH- und vWF:Ag-Konzentration-Anstieg als Parameter zu Beurteilung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet. Eingeschränkt wird die Aussagekraft dieses Befundes zwar

durch die geringe Zahl der Fälle in den Gruppen mit >5 - 10 und >10 mg/dl CRP (jeweils 2), dennoch könnte hier eine Tendenz vorliegen, die durch die Ergebnisse der anderen beiden Gruppen (<1 mg/dl ($n=7$) und 1 - 5 mg/dl CRP ($n=9$)) bestätigt wird, wo eine deutliche Erhöhung von LDH und vWF:Ag-Konzentration, sowie eine niedrigere Thrombozytenzahl bei erhöhten CRP-Werten gefunden wurde.

5.8.4.3. Korrelation von CRP im Akutstadium und Behandlungsdauer

Wie bereits hinsichtlich der initialen Thrombozytenzahl, der LDH und vWF:Ag-Konzentration wurde untersucht, ob die Höhe des initial gemessenen CRP-Wertes eine Voraussage über die zu erwartende Behandlungsdauer eines TTP-Ereignisses erlaubt. Hierfür wurden von 19 Ereignissen (8 Erstmanifestationen und 11 Rezidiven) jeweils die initial bei stationärer Aufnahme gemessene CRP und die spätere Behandlungsdauer im Sinne der Anzahl der durchgeführten Plasmapheresen (PP) verglichen. So findet sich für die 7 Fälle mit initialem CRP $<1,0$ mg/dl eine niedrigere durchschnittliche Plasmapheresezahl (17,9) als für die 8 Fälle mit einem CRP-Wert von 1 - 5 mg/dl (23,1 Plasmapheresen). Wird bei den Patienten mit $<1,0$ mg/dl ein Fall mit einer Behandlungsdauer von 86 Plasmapheresen ausgelassen, so ergibt sich sogar eine deutliche Reduktion auf 6,5 Plasmapheresen im Durchschnitt. Allerdings schwanken die Plasmapheresebehandlungen auch in der Gruppe von 1 - 5 mg/dl zwischen 4 und 50 PP, so dass trotz tendenziell geringerer Plasmapheresehäufigkeit in der ersten Gruppe eine sichere Aussagekraft hinsichtlich des Einzelfalles bei unserem Kollektiv nicht besteht.

Bei den jeweils 2 Fällen mit initialem CRP von >5 - 10 mg/dl und >10 mg/dl finden sich nur mittlere Plasmapheresezahlen (5 und 28, bzw. 21 und 22 PP).

Trotz des uneinheitlichen Bildes scheint zumindest für initial niedrige CRP-Werte und eine kurze Behandlungsdauer, entsprechend der meist bei den Rezidiven vorliegende Konstellation, ein Zusammenhang möglich. Ob dies auch für hohe CRP-Werte und eine entsprechend lange Behandlungsdauer gilt, ist bei geringer Fallzahl hier nicht zu beurteilen und bedarf einer weiteren Abklärung anhand eines größeren Kollektives. Aufgrund der scheinbar vorhandenen Aussagefähigkeit des C-reaktiven Proteins bei akuter TTP hinsichtlich der Schwere des Krankheitsbildes und möglicherweise auch als zur Beurteilung der Behandlungsdauer eines TTP-Schubes geeigneter Parameter, sollte das CRP einen festen Bestandteil der Labordiagnostik bei Verdacht auf TTP bilden.

5.9. Fragebogen zur Lebensqualität bei TTP

Die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura ist eine seltene und potentiell lebensbedrohliche

Erkrankung, die unter anderem oftmals mit schwerwiegenden neurologischen Symptomen einhergeht und häufig einer intensivmedizinischen Behandlung, teilweise mit maschineller Beatmungspflichtigkeit, bedarf.

Die nicht selten schwerwiegende Erstmanifestation stellt somit ein einschneidendes Erlebnis im Leben der teilweise noch sehr jungen Patienten (Häufigkeitsgipfel in unserer Untersuchung bei Frauen um das 30.

Lebensjahr) dar. Aufgrund der noch nicht genau bekannten Auslösefaktoren, sowie der hohen Rezidivquote bei TTP und der Tatsache, dass trotz Vermeidung bestimmter, als Triggerfaktoren der TTP bekannter chemischer Substanzen dennoch eine erneute Erkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden kann, soll anhand der bei uns behandelten 15 Patienten untersucht werden, inwieweit die Lebensführung und Lebensqualität bei TTP durch die Erkrankung und das Wissen um potentiell jederzeit möglich Rezidive beeinträchtigt ist. Hierzu wurde an jeden der 14 noch lebenden Patienten ein Fragebogen mit 9 Fragen zur Lebensqualität verschickt (siehe 4.9.). Die Fragebögen wurden anonym ausgefüllt an uns zurückgeschickt, wobei 13 Patienten antworteten. Ein Fragebogen war nicht auswertbar. Somit konnten 12 Patienten in die Untersuchung einbezogen werden.

Für jede Frage konnte ein Punktwert zwischen 1 (keine Probleme oder Beschwerden) und 10 (sehr starke beziehungsweise häufige Probleme/Beschwerden) vergeben werden. Für jede Frage wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der vergebenen Punkte bestimmt.

Zur allgemeinen Frage nach einer Einschränkung der Lebensqualität antworteten 9 Patienten, sich nicht wesentlich beeinträchtigt zu fühlen, 2 Patienten waren mittelgradig und ein Patient hochgradig beeinträchtigt. Insgesamt scheint also bei einem mittleren Punktwert von 2,75 trotz der potentiellen Gefährdung durch die Erkrankung nur in wenigen Fällen eine wesentlich subjektive Beeinträchtigung des Gesamtbefindens zu bestehen. Bei den weiteren Fragestellungen fand sich der höchste durchschnittliche Punktwert (5,04) für die Frage, ob vermehrt auf das eigene körperliche Befinden geachtet werde. 8 der Patienten gaben an, dies deutlich, 2 mäßig vermehrt zu tun, nur zwei gaben hier eine niedrige Punktzahl. Dies korreliert gut mit der ebenfalls noch mit einer höheren Punktzahl bewerteten Frage nach Angstgefühlen, einen Rückfall zu erleiden (3,66). 5 Patienten hegten mittlere oder starke Rückfällängste, 7 befürchteten dies nur in geringem Maß. Hier scheint eine deutliche Sensibilisierung der Patienten hinsichtlich körperlicher Befindensänderungen eingetreten zu sein. Dies ist insofern als vorteilhaft einzustufen, als ein TTP-Rezidiv initial oft nur mit unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Cephalgien einhergeht. Somit kann eine durch diese Symptome frühzeitig im Krankheitsverlauf vorgenommene Diagnostik die Prognose der akuten Erkrankung durch rechtzeitige Therapiemaßnahmen erheblich verbessern.

Bei der für die Lebensqualität der meisten Menschen nicht unwichtigen Frage nach der Einschränkung der Mobilität (z.B. Auslandsreisen) aus Angst vor einem Rezidiv und ungenügender medizinischer Betreuung am Urlaubsort, berichteten nur 3 Patienten von einer wesentlichen Einschränkung der Reisetätigkeit, die übrigen 9 fühlten sich nicht wesentlich behindert.

Über eine mittelgradige depressive Verstimmtheit im Gegensatz zu früher klagten 3 Patienten, wobei aufgrund der Häufigkeit depressiver Symptome in der Gesamtbevölkerung ein Zusammenhang mit der TTP-Erkrankung nicht sicher hergestellt werden kann. Eine Mitbeteiligung an der Entstehung einer depressiven Symptomatik ist aufgrund der schweren Grunderkrankung jedoch analog zu anderen chronischen Erkrankungen denkbar.

Möglicherweise im Rahmen einer depressiven Erkrankung gab ein Patient einen ausgeprägten Verlust an sozialen oder familiären Kontakten an, alle anderen Patienten hatten in dieser Hinsicht keine Probleme.

Bei durchgehend niedriger Bewertung der Fragen nach Schlaflosigkeit, Essstörungen und schlechten Träumen scheint eine wesentlich vegetative Symptomatik nicht nachweisbar zu sein.

6. Zusammenfassung

Es wurden die Krankheitsverläufe von 15 Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) zwischen 1982 und 2001 retrospektiv anhand der stationären und ambulanten Krankenakten untersucht.

Neben dem vorklinischen und klinischen Verlauf wurde insbesondere die Bedeutung der wichtigsten Laborparameter (Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase, vWF:Ag-Konzentration, Aktivität der vWF-spaltenden Protease, C-reaktives Protein) für Verlauf und Prognose der Erkrankung bewertet.

Die Häufigkeitsverteilung der Erkrankung in unserem Kollektiv entspricht mit 9 weiblichen und 6 männlichen Patienten den Literaturangaben (3:2). Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Erstmanifestation lag mit 30,2 Jahren deutlich niedriger als das der Männer (44,8 Jahre), was möglicherweise auf die als gesichert geltenden Triggerfaktoren Schwangerschaft und hormonelle Kontrazeption bei den Patientinnen zurückgeführt werden kann. Ein Einfluß des Körpergewichtes auf die Auslösung einer TTP konnte bei unseren großteils normalgewichtigen Patienten nicht gesehen werden. Bei Erstmanifestation rauchten 6 von 9 Frauen und 4 von 6 Männern Zigaretten (im Mittel 25,8 und 38,8/Tag). Der Zigarettenkonsum lag sowohl die Häufigkeit, als auch die Menge betreffend über dem Durchschnitt in der Bevölkerung. Ein Einfluß des Nikotins als endothelschädigende Noxe auf die Entstehung einer TTP ist denkbar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Chronische, mit dem Auftreten einer TTP in Zusammenhang gebrachte Vorerkrankungen finden sich bei 2 Patienten mit Erhöhung der antinukleären Antikörper (ANA), von denen einer das Bild einer Mischkollagenose aufwies. Bei keinem der Familienangehörigen der 15 untersuchten Patienten fand sich eine TTP, lediglich die Schwester eines Patienten wies die für eine verminderte Aktivität der vWF-spaltenden Protease typischen abnorm großen vWF-Multimere (ULM) auf, wobei diesbezüglich erst die Angehörigen von 5 Patienten untersucht worden waren. Die Bestimmung der vWF-spaltenden Protease zur Diagnose eines primären (familiären), genetisch bedingten Mangels, wird bei den Angehörigen unserer TTP-Patienten derzeit durchgeführt. Entsprechend der Vorstellung einer durch infektiöse Noxen ausgelösten Endothelzellschädigung mit der Folge der Auslösung einer akuten TTP bei prädisponierten Patienten, finden sich bei 6 von 15 Erstmanifestationen vorausgehend ein Atemwegs- oder gastrointestinaler Infekt, sowie einmal eine Schwangerschaft. Ähnliches gilt für die Rezidivereignisse, wo bei 14 Rezidiven vorausgehend 6 Atemwegs- oder gastrointestinale Infekte gesehen wurden und bei einer Patientin 3 Rezidive in der Schwangerschaft auftraten. Zwei Patienten zeigten einen erhöhten Serumbleigehalt, zur Relevanz dieses Befundes müssen weitere Untersuchungen an einem größeren Patientengut erfolgen. Diverse Medikamente werden als Triggerfaktoren einer TTP diskutiert. So wurde von 5 der 9 weiblichen Patienten vor Erstmanifestation ein kontrazeptives

Hormonpräparat eingenommen. Als gesichert gilt auch die Gefährdung durch Ticlopidin, das einem Patienten vor Erstmanifestation verabreicht wurde. Bei einer Patientin wurde Cromoglicinsäure als Auslöser sowohl der Erstmanifestation, als auch des Rezidives vermutet. Drei Patienten nahmen vor einem TTP-Ereignis ein Antibiotikum, sieben mal wurde Acetylsalicylsäure (ASS) und zweimal Paracetamol eingenommen. Hinsichtlich der Antibiose und der ASS- bzw. Paracetamoleinnahme ist unklar, ob diese als Auslöser einer TTP in Frage kommen, oder vielmehr im Rahmen des vorausgegangenen Infektes oder bereits aufgrund der beginnenden TTP-Symptomatik eingenommen wurden. Die Dauer der klinischen Symptomatik bis zum Aufsuchen eines Arztes bzw. Krankenhauses differierte zwischen Erstmanifestationen (1 Tag bis 4 Wochen) und Rezidiven (1 bis 4 Tage) erheblich. Dies ist einerseits als Ausdruck der erhöhten Sensibilität auf bereits geringe, oft noch unspezifische Krankheitssymptome bei Rezidiven zu werten, andererseits wurden durch routinemäßige Laborkontrollen 6 Rezidivpatienten im noch klinisch asymptomatischen Stadium diagnostiziert (Thrombopenie, LDH-Erhöhung). Hinsichtlich der Dauer der klinischen Symptomatik bis zur stationären Aufnahme ergibt sich das entsprechende Bild, dass die Aufnahme mit Einleitung einer adäquaten Therapie bei Rezidiven erheblich früher erfolgte, als bei Erstmanifestation. Klinisch führende Symptome bei Erstmanifestation waren neurologischer Art (Krampfanfälle, motorische und sensorische Störungen, Somnolenz/Koma), Hautveränderungen (Petechien, Hämatome, Ikterus, Blässe), Schmerzen (Cephalgien, Gliederschmerzen) und unspezifische Allgemeinsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Fieber, reduzierter Allgemeinzustand). Regelmäßig fand sich eine Thrombopenie, eine LDH-Erhöhung und ein Fragmentozytennachweis. Bei 6 von 14 Rezidiven fanden sich außer den genannten laborchemischen Veränderungen keine klinischen Symptome. Ansonsten wurden bei Rezidiven lediglich zweimal neurologische Symptome beschrieben, am häufigsten (6 Ereignisse) Hauterscheinungen (Petechien, Hämatome, Ikterus), sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (5 Ereignisse). Ursache der wenig ausgeprägten Symptomatik bei Rezidiven ist am ehesten die frühzeitige Diagnose der TTP mit Einleitung einer entsprechenden Therapie. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist der entscheidende Faktor hinsichtlich der Prognose des akuten TTP-Ereignisses. Nur bei 3 von 13 dokumentierten Erstmanifestationen wurde bei Einweisung in die Klinik die korrekte Diagnose TTP gestellt, jeweils dreimal wurde ein hämolytisch-urämisches-Syndrom (HUS) als verwandtes Krankheitsbild vermutet, die übrigen Einweisungsdiagnosen beschrieben neurologische oder hämatologische Krankheitsbilder. Es zeigte sich die Schwierigkeit der Diagnosestellung bei Erstmanifestation aufgrund des „bunten“ Krankheitsbildes und der Seltenheit der Erkrankung. Bei Rezidiverkrankungen dagegen wurde in fast allen Fällen, oft noch vor Auftreten erster klinischer Symptome, die richtige Diagnose frühzeitig gestellt, was eine entsprechend rasch einsetzende Behandlung von deutlich kürzerer Dauer als bei Erstmanifestationen zur Folge hatte. Bei vermehrter

Blutungsneigung, neurologischen Symptomen, sowie unspezifischen Symptomen wie Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Übelkeit, Fieber, Blässe, sollte bei bisher nicht an TTP erkrankten Patienten zur weiteren Diagnostik zumindest eine Untersuchung von Blutbild, Differentialblutbild, Kreatinin und Lactatdehydrogenase erfolgen. Der Zeitraum zwischen Auftreten erster TTP-Symptome und Diagnosestellung betrug bei Erstmanifestation im Mittel 9,3 Tage (3 bis 28 Tage) und lag deutlich über dem entsprechenden Wert bei Rezidiven, wo fast durchgehend innerhalb der ersten 2 Tage die Diagnosestellung ab Beginn der Symptomatik gelang. Nach stationärer Aufnahme wurde die Diagnose TTP bei Erstmanifestation innerhalb von 3 Tagen bei nahezu allen Patienten (12 von 15) anhand des klinischen Verlaufes und der Laborparameter gestellt, längstens vergingen 10 Tage. Die Rezidive wurden alle innerhalb des Aufnahmetages diagnostiziert.

Die mittlere Dauer eines TTP-Ereignisses bei Erstmanifestation lag bei 6,4 Wochen ab Erstsymptom (1 bis 19 Wochen) und 5,3 Wochen (1 bis 15 Wochen) ab Therapiebeginn. Am häufigsten (7 Ereignisse) fand sich eine Dauer von 3 bis 6 Wochen ab Symptom- und 2,5 bis 4 Wochen ab Therapiebeginn (6 Ereignisse). 2 Patientinnen zeigten eine Spontanremission. 8 von 15 Patienten erlitten mindestens 1 Rezidiv, 6 blieben rezidivfrei, eine Patientin verstarb während der Erstmanifestation an einem Herzinfarkt. 5 von 9 weiblichen und 3 von 6 männlichen Patienten erlebten insgesamt 22 Rezidive. 4 Patienten hatten 1 Rezidiv, 4 Patienten mehr als 1 Rezidiv. Das Alter der Rezidivpatienten lag mit durchschnittlich 32,1 Jahren bei Erstmanifestation deutlich unter dem der Nicht-Rezidivpatienten (42,3 Jahre), was am ehesten mit einer vorwiegend genetisch bedingt verminderten Aktivität der vWF-spaltenden Protease und somit einer insgesamt erhöhten TTP-Gefährdung erklärt werden könnte. 6 der 14 gut dokumentierten Rezidive gingen Atemwegs- oder gastrointestinale Infekte voraus, Kontrazeptiva wurden dagegen nicht mehr eingenommen. Die Dauer der Erstmanifestation ab Therapiebeginn und somit das Ansprechen auf die Therapie war bei Nicht-Rezidivpatienten nicht günstiger als bei Rezidivpatienten. Bei großer Schwankungsbreite des Abstandes zwischen den TTP-Schüben (1 bis 160 Monate), traten bei 6 von 8 Rezidivpatienten die Rezidive innerhalb von 5 bis maximal 18 Monaten auf. Der mittlere Beobachtungszeitraum bei den Rezidivpatienten betrug 89,5 Monate, bei Nicht-Rezidivpatienten 30,8 Monate. Ein Auftreten von Rezidiven auch bei bisher rezidivfreien Patienten ist bei entsprechend langer Beobachtungsdauer somit denkbar. Rezidivereignisse waren mit durchschnittlich 11,4 Tagen deutlich kürzer als die Erstmanifestationen, was vor allem durch die erheblich frühere Diagnosestellung mit rechtzeitigem Therapiebeginn bedingt sein sollte.

Ein wesentlicher Unterschied im Rauchverhalten zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv findet sich nicht.

Die initial, noch vor Diagnosestellung bei Erstmanifestation eingeleiteten Therapiemaßnahmen waren meist symptomatisch, lediglich in 2 Fällen einer Steroidgabe und einer Gabe von fresh frozen plasma (FFP) wurden

Substanzen gegeben, die auch im Behandlungskonzept der TTP eine Rolle spielen. Dreimal wurden aufgrund der Thrombopenie Thrombozytenkonzentrate, die bei TTP kontraindiziert sind, gegeben, was jedoch zu keinem Todesfall führte. Die Rezidive wurden aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung meist von Beginn an adäquat mit Plasmapheresen und Steroiden behandelt.

Die meisten Erstmanifestationen (10) wurden innerhalb von 10 Tagen ab Symptombeginn einer adäquaten Therapie zugeführt, bei den Rezidiven gelang dies meist innerhalb der ersten 3 Tage, maximal vergingen 5 Tage. 13 von 15 Patienten wurden bei Erstmanifestation der Standardtherapie mit Plasmapheresen und Steroiden unterzogen, bei 8 Patienten wurde wegen Therapieresistenz zusätzlich Vincristin, bei einem Patienten Cyclophosphamid gegeben. 2 Patienten zeigten eine spontane Remission, ohne dass zum Erkrankungszeitpunkt die Diagnose TTP gestellt worden war (Diagnose nachträglich anhand eingefrorener Blutproben). Ein Patient wurde bei chronischem Verlauf splenektomiert. Die Rezidive wurden meist mit Plasmapheresen und Steroiden therapiert, Vincristin musste nur einmal gegeben werden. Ein leicht verlaufendes Rezidiv konnte mit Steroiden und intravenöser Gabe von Gammaglobulinen beherrscht werden. Die mittlere Plasmapheresehäufigkeit bei den Rezidiven betrug 9,3 gegenüber 24,3 bei den Erstmanifestationen. Wichtigste Parameter zur Beurteilung der Schwere und des Verlaufes einer akuten TTP waren die Thrombozytenzahl und die Lactatdehydrogenase (LDH). Beides war bei Erstmanifestationen im Vergleich zu den Rezidivereignissen deutlich stärker pathologisch verändert (Thrombozyten im Durchschnitt 15714/nl gegenüber 38000/nl, LDH 1490 U/l gegenüber 655,5 U/l). Eine stark erniedrigte Thrombozytenzahl war meist mit einer deutlich erhöhten LDH verbunden (Erstmanifestationen), gering oder mäßig erniedrigte Thrombozyten mit einer leicht oder mäßig erhöhten LDH (Rezidive). Da bei Rezidiven eine deutlich geringere mittlere Plasmapheresebehandlungsdauer (24,3 Tage bei Erstmanifestation gegenüber 9,3 Tage bei Rezidiven) gesehen wurde, scheinen das Ausmaß der Thrombopenie und der LDH-Erhöhung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch Hinweise auf die Erfolgsaussichten einer Behandlung und deren Dauer zuzulassen, sofern man zwischen Erstmanifestationen und Rezidiven unterscheidet. Innerhalb der Rezidiv- beziehungsweise Erstmanifestationsgruppe konnte hingegen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer anhand der initialen Thrombozyten- und LDH-Werte festgestellt werden. Der entscheidende, einen günstigen Verlauf bedingende Faktor scheint somit vor allem die frühzeitige Erkennung der Erkrankung mit Einleitung einer entsprechenden Therapie, wie dies bei den Rezidivkrankungen erfolgte, zu sein.

Als weiterer pathologischer Laborparameter wurde in den meisten Fällen im Akutstadium der TTP eine erhöhte von Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration (vWF:Ag-Konzentration) gefunden. Die schwerer verlaufenden

Erstmanifestationen zeigten dabei höhere Werte als die blander verlaufenden Rezidive, während in Remissionsphasen meist normale Werte gemessen wurden. Auch die vWF:Ag-Konzentration scheint somit neben Thrombozytenzahl und LDH als Parameter zur Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes geeignet. Ob die bei Rezidivpatienten gegenüber Nicht-Rezidivpatienten sowohl in Remission (133,8% gegenüber 117,8%), als auch im Akutstadium (264,0% gegenüber 243,0%) gemessenen leicht höheren durchschnittlichen vWF:Ag-Konzentrationen eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Rezidivgefährdung haben, muss anhand einer größeren Patientenzahl untersucht werden. Ein Einfluß auf die Behandlungsdauer eines akuten TTP-Ereignisses konnte weder für die im Akutereignis, noch für die in Remission gemessene vWF:Ag-Konzentration gesehen werden, wobei wegen der geringen Fallzahl eine Überprüfung anhand größerer Patientenzahlen erfolgen sollte.

Eine Verminderung oder Störung der Aktivität der von-Willebrand-Faktor-spaltenden Protease (vWF-cleaving protease, cp), die für die Aufspaltung von pathologischen vWF-Multimeren sorgt, ist inzwischen als verantwortlicher Pathomechanismus bei der TTP identifiziert. Bei der primären (familiären) Form der TTP liegt ein genetisch bedingter Mangel der Protease vor, die erworbenen Formen werden mit dem Vorliegen eines Autoantikörpers (IgG), der als Inhibitor der Protease wirkt, erklärt. Bei unseren Patienten war während der akuten Erkrankung bis auf eine Ausnahme die Proteaseaktivität, sowohl bei Erstmanifestationen, als auch bei Rezidiven, immer hochgradig vermindert oder nicht nachweisbar.

Auf die Schwere des Krankheitsbildes konnte daher aus der Proteaseaktivität im Akutstadium nicht geschlossen werden. In Remissionsphasen fand sich dagegen bei nur 3 Patienten keine, in allen anderen Fällen jedoch eine mäßig erniedrigte oder normale Proteaseaktivität. Somit besteht zumindest bei 3 Patienten der Verdacht auf eine familiäre TTP, während in den anderen Fällen eine erworbene, inhibitorvermittelte Form vermutet werden kann. Aufgrund der nicht ausreichenden Sensitivität der von uns zur Inhibitorbestimmung benutzten Methode, kann über dessen Vorliegen jedoch keine sichere Aussage getroffen werden, so dass hierauf nicht weiter eingegangen wird. Die Rezidivgefährdung stieg antiproportional zur Proteaseaktivität in Remissionsphasen. Die mittlere Proteaseaktivität in Remission lag bei Rezidivpatienten bei 33,3%, bei Nicht-Rezidivpatienten bei 78,3%. Je niedriger die Proteaseaktivität in Remission gemessen wurde, um so höher war die Anzahl der Rezidive.

Ein Zusammenhang zwischen hoher Proteaseaktivität in Remission und kurzer Behandlungsdauer, beziehungsweise niedriger Proteaseaktivität in Remission und langer Behandlungsdauer eines akuten TTP-Ereignisses konnte nicht gefunden werden, sollte jedoch anhand größerer Fallzahlen überprüft werden.

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) kann neben Thrombozytenzahl, LDH und vWF:Ag-Konzentration zur Einschätzung der Schwere des akuten Krankheitsbildes dienen. So finden sich bei den

Erstmanifestationen mit meist schwerem Krankheitsverlauf deutlich höhere CRP-Werte als bei den blande verlaufenden Rezidiven (5,1mg/dl gegenüber 1,1mg/dl). Die höheren CRP-Werte bei Erstmanifestationen scheinen Ausdruck des weit fortgeschrittenen Krankheitsprozesses mit multiplen Organschäden zu sein, und korrelieren, auch wenn eine Einschränkung durch die geringe Zahl der Fälle zu beachten ist, gut mit den entsprechenden Veränderungen der anderen zur Beurteilung der Schwere des akuten Krankheitsbildes herangezogenen Laborparameter. Ein Korrelation von initial niedrigen CRP-Werten und relativ kurzer Behandlungsdauer scheint bei unseren Patienten zumindest möglich. Dies sollte, auch hinsichtlich der in unserer Untersuchung nicht eindeutig zu klärenden Frage einer relativ langen Behandlungsdauer bei initial hohem CRP-Wert, Gegenstand weiterer Studien anhand größerer Fallzahlen sein.

Über eine mittel- oder hochgradige Einschränkung der Lebensqualität auch in Remissionsphasen berichteten nur 3 von 12 Patienten, die mittels eines Fragebogens exploriert wurden. So belasteten vor allem eine erhöhte Aufmerksamkeit für das eigene körperliche Befinden als Ausdruck einer Angst vor Rezidiven.

Jeweils 3 Patienten berichteten auch über eine hieraus resultierende Beschränkung der Reisetätigkeit und über eine vermehrte depressive Verstimmtheit. Eine wesentliche vegetative Symptomatik (Schlafstörungen, Essstörungen, Alpträume) wurde nicht beschrieben.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramson N. Treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasma, vincristine, hemodialysis and exchange transfusions (letter). *N Engl J Med* 1978;298:971-2
2. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine(Baltimore)* 1966;45:139-59
3. Arzneimitteltherapie 19. Jahrgang 2001 Heft 4 Seite 136-7
4. Bachmann WR, Brennan JK. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. *Am J Hematol* 1996;51:93-4
5. Baehr G, Klemperer P, Schiffrin A. An acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thromboses of capillaries and arterioles. *Trans Assoc Am Physicians* 1936;51:43-58
6. Beckenridge RL, Stolberg LA, Pineda AA, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange, antiplatelet agents, corticosteroid and plasma infusion: Mayo Clinic experience. *J Clin Apheresis* 1982;1:6-13
7. Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome relapse: frequency, pathogenesis, and meaning. *Semin Hematol* 1997;34:134-9
8. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic Purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403
9. Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999;159:2524-8
10. Bennett C, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-7
11. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine-a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;128:541-4
12. Bird JM, Cummins D, Machin SJ. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1990;336:565-6
13. Blitzer JB, Granfortuna JM, Gottlieb AJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with plasma exchange. *Am J Hematol* 1987;24:329-39

14. Böhm M, Vigh T, Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving Metalloprotease (ADAMTS 13). *Ann Hematol* 2002;81:430-35
15. Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Prog Hematol Thromb* 1982;6:287-337
16. Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR. Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. *Semin Thromb Hemost* 1981;7:1-8
17. Byrnes J, Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic uremic syndrome. Envolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Haematol* 1986;15:413-42
18. Chappell ME, Keeling DM, Prentice HG, et al. Haemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 1988;3:339-47
19. Chemnitz J, et al. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. *Med Klin* 2001;96:343-50(Nr.6)
20. Cines DB, Konkle BA, Furlan M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A Paradigm shift? *Thromb Haemost* 2000;84:528-35
21. Cohan H, Bull HA, Seddon A, et al. Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 1989;43:207-14
22. Cuttner J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a 10-year experience. *Blood* 1980;56:302-6
23. Decker A, O'Brian ME, Cammarata RJ. The association of thrombotic thrombocytopenic purpura with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1974;267:243-9
24. Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, et al. Identification of a cleaving site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6306-10
25. Durand JM, Lefevre P, Kaplinski G, et al. Ineffectiveness of high dose intravenous gammaglobulin infusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993;42:234
26. Durand JM, Lefevre P, Kaplinski G, et al. Deleterious effects of intravenous immunoglobulin in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993;44:214-5
27. Eknoyan G, Riggs SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1986;6:117-31
28. Elkins SL, Wilson PP, Files JC, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: evolutions across 15 years.

- J Clin Apheresis 1996;11:173-5
29. Furlan M, Hunt B, Lämmle B, Nevard C, Haycock G. Von Willebrand factor-cleaving protease in childhood diarrhoea-associated hemolytic uremic syndrome. *Thromb Haemost* 2001;85:975-978
30. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-103
31. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84
32. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterisation of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34
33. Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;82:592-600
34. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lämmle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:2839-46
35. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hämolytisch-urämische Syndrome. Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-9
36. George JN, El-Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunological mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al., eds. *Williams Hematology*, 5th edn. New York: McGraw-Hill;1995:1290-315
37. Gillis S. The thrombocytopenic purpuras. Recognition and management. *Drugs* 1996;51:942-53
38. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:217-21
39. Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelets transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:194-201
40. Gutterman LA, Stevenson TD. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. *JAMA* 1982;247:1433-6
41. Hayward CPM, Sutton DMC, Carter WH, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994;154:982-7

42. Heymann MR, Sweet T. Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with high dose intravenous gamma globulin. *South Med J* 1990;83:1471-4
43. Höffkes H-G, Weber F, Uppenkamp M, Meusers P, Teschendorf C, Philipp T, Brittinger G. Recovery by splenectomy in patients with relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura and treatment failure to plasma exchange. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:161-165
44. Hymes KB, Karpatkin S. Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1997;34:117-25
45. Koenig DW, Barley-Maloney L, Daniel TO. A western blot assay detects autoantibodies to cryptic endothelial antigens in thrombotic microangiopathies. *J Clin Immunol* 1993;13:204-11
46. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:159-66
47. Lämmle B, Robles R, Furlan M, Central Hematology Laboratory, University Hospital, Inselspital Bern, Switzerland. Severe constitutional deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (vWF-cp) activity in 23 patients with familial thrombotic thrombocytopenic Purpura (TTP). GTH 2001 Nr. 146 (Abstract)
48. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, et al. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma: report of eight cases. *Ann Intern Med* 1973;79:368-75
49. McCarthy LJ, Danielson CF, Graves V. Do platelet transfusions to patients with TTP influence their survival? *Blood* 1994;84:Suppl 1:669a.abstract
50. Mc Crae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Semin Hematol* 1997;34:148-58
51. Mikrozensus 1999; Statistisches Bundesamt Wiesbaden
52. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-5
53. Moake JL. Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1997;34:83-9
54. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, et al. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986;78:1456-61

55. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;24:21-4
56. O'Brian JL, Sibley WA. Neurologic manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology (Minneapolis)* 1958;8:55-63
57. Onondarson PD, Rowe LM, Heal JM, et al. Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med* 1992;152:791-6
58. Page Y, Tardy B, Zeni F, Comtete C, Terrana R, Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;337:774-6
59. Patton JF, Manning KR, Case D, et al. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994;47:94-9
60. Pisciotto P, Rosen D, Silver H, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Evaluation of plasma exchange and review of the literature. *Vox Sang* 1983;45:185-96
61. Revell PR, Slater NGP. Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1992;340:851-2
62. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 patients and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:413-28
63. Roberts AW, Gillett EA, Flemming SJ. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991;6:150-4
64. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, et al. Laboratory abnormalities in the thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103:1031-6
65. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7
66. Rosove MH, Winston GH, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982;96:27-33
67. Sanders WE, Reddick RL, Nichols TC, et al. Thrombotic thrombocytopenia induced in dogs and pigs. The role of plasma and platelet vWF in animal models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:793-800

68. Schneider PA, Rayner AA, Linker CA, et al. The role of splenectomy in multimodality treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Surg* 1985;202:318-21
69. Schultz DR, Arnold PI, Jy W, et al. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol* 1998;103:849-57
70. Schulz A, Sitzler G, Scheid C, et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in an adult treated with vincristine. *Ann Hematol* 1999;78:39-42
71. Sennet ML, Conrad ME. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasmapheresis, plasmatransfusion and vincristine. *Arch Intern Med* 1996;146:266-7
72. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947;2:542-54
73. Starck M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with malignoma-four cases with fatal outcome. *Dtsch. Gesellschaft f. Hämatologie und Onkologie*, Graz 2000, Abstract Nr. 0687
74. Steinbuhl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999;281:806-10
75. Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 1994;88:816-25
76. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94
77. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a protease is dependent on its confirmation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-44
78. Wallace DC, Lovric A, Clubb JS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in four siblings.
79. Wichmann MW, et al. Laparoskopische Splenektomie bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*;126:299-302
80. Wright JF, Wang H, Hornstein A, et al. Characterization of platelet glycoproteins and platelet/endothelial cell antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;107:546-55
81. Zeigler ZR, Shaddock RK, Nemunaitis J, et al. Bone marrow transplant associated microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:247-53

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Untersuchungen zum Krankheitsverlauf bei 15 Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura zwischen 1982 und 2001 unter besonderer Berücksichtigung von vWF:Ag, vWF-spaltender Protease, C-reaktivem Protein, Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase hinsichtlich Rezidivgefährdung und Prognose“

in der Abteilung Hämostaseologie der Medizinischen Klinik I der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Frau Prof. Dr. Scharrer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Friedrichsdorf, 19.5.2003


.....
(Ulf Mosebach)

Lebenslauf
von
Ulf Mosebach
Tanusstraße 126
61381 Bad Homburg

- 25.1.1965 geboren in Sinsheim, evangelisch. Vater Günter Mosebach, Pfarrer, Mutter Heide Mosebach, Krankenschwester
- 1971-1973 Grundschule in Westhofen/Rheinessen
- 1973-1975 Friedrich-Ebert-Grundschule in Bad Homburg v.d.H.
- 1975-1984 Kaiserin-Friedrich-Schule in Bad Homburg, Abitur 1984
- 1984-1985 Grundwehrdienst
- 1985-1991 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn,
2. Staatsexamen 1990 mit der Note 2, 3. Staatsexamen 1991 mit der Note 1
- 1991 Heirat mit Birgit Langhammer
- 1992 Geburt einer Tochter
- 1/1992-6/1993 AiP in der Medizinischen Klinik des St. Vincenz-Krankenhauses in Limburg/Lahn
- 8/1993-9/1999 Assistenzarzt der Medizinischen Klinik des St. Vincenz-Krankenhauses in Limburg,
im Rahmen der Ausbildung jeweils halbjährige Tätigkeit auf der Intensivstation,
Nephrologie und Onkologie. 5 Jahre Tätigkeit als Notarzt im Kreis Limburg/Weilburg.
Chefärzte Prof. Dr. H. Neuss, PD Dr. M. Brodersen.
- 1994 Geburt eines Sohnes
- 10/1999-6/2002 Assistenzarzt Innere und Rheumatologie der Klinik Dr. Baumstark, Viktoriaweg 18,
61350 Bad Homburg, Chefarzt Prof. Dr. D. Maas
- Seit 7/2002 Internistischer Oberarzt Klinik Dr. Baumstark, Bad Homburg, ärztliche Direktorin
Fr. Dr. I. Karutz
- Seit 12/1999 Regelmäßige Teilnahme am ärztlichen Notdienst Vordertaunus

