

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura – Implikationen einer internationalen Beobachtungsstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Gesa Marie Balduin
aus Düsseldorf

promoviert am 12. März 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. Brinkkötter
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. P. Cramer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Priv.-Doz. Dr. Linus Völker.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die klinikinterne Datenbank der Uniklinik Köln zur Erfassung neuer und historischer Patientendaten wurde durch die Studienärztinnen und -ärzte der Uniklinik Köln, speziell durch Priv.-Doz. Dr. Linus Völker, in Form einer Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA) - Tabelle erstellt. Die Erhebung klinikinterner Patientendaten und das Einpflegen von externen Datensätzen (in Form von weitergeleiteten Arztbriefen, Laborbefunden o.ä. anderer medizinischer Behandlungszentren) in die klinikinterne Datenbank von Patientinnen und Patienten mit Caplacizumab-Therapie (REACT-2020 Kohorte) erfolgte insbesondere durch Priv.-Doz. Dr. Linus Völker und mich. Teilweise wurden uns bereits ausgefüllte Dokumentationsbögen externer Behandlungszentren zugesendet. Die Erhebung von Patientendaten ohne Caplacizumab-Behandlung (Historische Kohorte) erfolgte durch mich. Dafür habe ich unter anderem vor Ort retrospektiv Daten der Uniklinik Essen und des Krankenhauses Köln-Merheim ermittelt und dokumentiert. Die Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA) - Tabelle durch Priv.-Doz. Dr. Linus Völker und mich. Die statistische Analyse wurde mithilfe von GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA) durch Priv.Doiz. Dr. Linus Völker durchgeführt. Als Erstautor hat Priv.-Doz. Dr. Linus Völker bereits zu diesem Thema das Paper „Impact of first-line use of caplacizumab on treatment outcomes in immune thrombotic thrombocytopenic purpura“ im Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH Journal) im März 2023 veröffentlicht.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Paul Brinkkötter bedanken für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Möglichkeit, am Institut für Innere Medizin II – Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin der Universität zu Köln promovieren zu dürfen.

Priv.-Doz. Dr. Linus Völker möchte ich besonders danken für seine Unterstützung und engagierte Betreuung während meines Promotionsvorhabens.

Für meine Familie.
Danke für alles.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Definition und Epidemiologie	11
2.2. Pathophysiologie	12
2.2.1. Historischer Hintergrund	12
2.2.2. vWF-Aufbau und Funktion	13
2.2.3. ADAMTS13	14
2.2.4. Pathogenität von UL-vWF-Multimeren	16
2.2.5. TTP – Eine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)	17
2.2.6. TTP – Einteilung	18
2.2.6.1. aTTP – Freie Autoantikörper und Immunkomplexe	18
2.3. Klinik und Diagnostik	20
2.3.1. Klinisches Erscheinungsbild	20
2.3.2. Labordiagnostische Parameter	21
2.4. Therapie	24
2.4.1. Historische Therapieentwicklung	24
2.4.2. Aktuelle Behandlungsmaßnahmen	25
2.4.2.1. Plasmapherese	25
2.4.2.2. Kortikosteroide	25
2.4.2.3. Rituximab	26
2.4.2.4. Caplacizumab	27
2.4.2.5. Alternative immunsuppressive Therapie	30
2.4.3. Aktuelle Leitlinien	31
2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	32
3. MATERIAL UND METHODEN	35
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	35
3.2. Erhobene Parameter	36
3.3. Auswertung	37

4.	ERGEBNISSE	41
4.1.	Basischarakteristika	42
4.2.	Therapieverfahren REACT2020 vs. Historische Kohorte	43
4.3.	Therapieverfahren Caplacizumab – <i>first-line</i> vs. <i>non-first-line</i>	44
4.4.	Outcome	47
4.5.	Verschreibungspraxis von Caplacizumab im zeitlichen Verlauf	51
5.	DISKUSSION	52
5.1.	<i>First-line</i> Einsatz von Caplacizumab	53
5.2.	ADAMTS13 als wichtiger prognostischer Faktor	56
5.3.	Zukunftsperspektive der aTTP-Behandlung	59
5.3.1.	Therapie ohne Plasmapherese	59
5.3.2.	Kosten	60
5.4.	Limitationen	61
5.5.	Schlussfolgerungen der Studie	63
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	ANHANG	71
7.1.	Abbildungsverzeichnis	71
7.2.	Tabellenverzeichnis	72
7.3.	Tabellenanhang	73
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	80

Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13	=	<u>a</u> <u>d</u> isintegrin <u>a</u> nd <u>m</u> etalloprotease with <u>t</u> hrombo- <u>s</u> pondin type 1 repeats, member <u>13</u>
Ag-AK-IC	=	Antigen-Antikörper-Immunkomplex
Ag	=	Antigen
AK	=	Antikörper
AKI	=	akute Nierenfunktionseinschränkung bzw. „ <i>acute kidney injury</i> “
Anti-	=	Antikörper gegen
aTTP	=	erworbene/ autoimmune Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura
AWMF	=	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	=	Body-Mass-Index
bzw.	=	beziehungsweise
ca.	=	circa
cTnl	=	kardiales Troponin I
cTTP	=	kongenitale Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura
GP-Ib- α	=	Glykoprotein-Ib- α
INR	=	International Normalized Ratio
IQR	=	Interquartilsabstand
ISTH	=	International Society on Thrombosis and Haemostasis
i.v.	=	intravenös
kDa	=	Kilodalton
kg	=	Kilogramm
KG	=	Körpergewicht
LDH	=	Laktatdehydrogenase
LLN	=	lower limit of normal
MAHA	=	mikroangiopathische hämolytische Anämie
MCV	=	Mittleres korpuskuläres Volumen

MMF	=	Mycophenolat-Mofetil
ml	=	Milliliter
ng	=	Nanogramm
NICE	=	National Institute for Health and Care Excellence
n.s.	=	nicht signifikant (p-Wert > 0,05)
REACT-2020	=	Retrospective Analysis of the Efficiency of Caplacizumab in the Treatment of aTTP - 2020
RTX	=	Rituximab
s.c.	=	subkutan
TMA	=	thrombotische Mikroangiopathie
TPE	=	therapeutischer Plasmaaustausch bzw. <i>“exchange”</i>
TSP	=	Thrombospondin
TTP	=	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
ULN	=	upper limit of normal
UL-vWF	=	“ultra-lange” von-Willebrand-Faktor-Multimere
vWF	=	von-Willebrand-Faktor

1. Zusammenfassung

Die autoimmune bzw. erworbene Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei der es aufgrund von Autoantikörpern gegen die Metalloprotease ADAMTS13 zu einem Funktionsmangel des Enzyms kommt. Durch die verminderte Spaltung des vWF kommt es zur Bildung mikrovaskulärer Thromben mit nachfolgenden ischämischen Endorganschäden. Die Entdeckung geeigneter Therapiemaßnahmen, wie Plasmapherese und Immunsuppression, konnte die Mortalitätsrate in den letzten Jahrzehnten deutlich senken. Durch die Markteinführung des monoklonalen Antikörpers Caplacizumab im Jahr 2018 wurde die Standardtherapie um eine weitere Therapiemaßnahme ergänzt.

Die REACT2020-Studie hat sich zum Ziel gesetzt, den Kenntnisstand zum Einsatz von Caplacizumab zu erweitern und „*real-world*“ Daten aus akuten aTTP-Episoden außerhalb klinischer Zulassungsstudien zu sammeln. Risikofaktoren, die für ein schlechteres Outcome der Patientinnen und Patienten sorgen, sollen eruiert werden. Ziel ist es außerdem, eine verbesserte Anwendung und Verschreibungspraxis von Caplacizumab zu konstatieren, sodass die Dauer einer akuten aTTP-Episode verkürzt, eine stabile Remission erreicht und somit die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten möglicherweise gesteigert werden kann.

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Daten von Patientinnen und Patienten zu akuten aTTP-Episoden aus 29 medizinischen Zentren in Deutschland und Österreich gesammelt wurden. Zwischen Oktober 2018 und Mai 2021 konnten Daten zu 113 Patientinnen und Patienten mit Caplacizumab-Therapie rekrutiert werden. Eine Kontrollkohorte mit 96 Patientinnen und Patienten bzw. 119 aTTP-Episoden ohne Caplacizumab-Behandlung wurde zusätzlich retrospektiv ermittelt. Die pseudonymisierten Fälle mit Laborparametern, Therapieschemata und Krankheitsverlauf wurden in einer klinikinternen Datenbank in Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA) erfasst und ausgewertet. In die Bewertung der Kohorten flossen zentrale Endpunkte ein, darunter Refraktärität, Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenwerte, Mortalität sowie die Dauer von Krankenhaus- und Intensivaufenthalt und der Plasmapherese-Behandlung.

Die gesammelten „*real-world*“ Daten zeigten, dass die Effektivität und der Nutzen einer Therapie mit Caplacizumab innerhalb der ersten <72h nach Diagnose (*first-line*) am größten ist im Vergleich zu einer verzögerten Therapie >72h (*non-first-line*). Die Thrombozyten erholten

sich deutlich schneller (Median 5 Tage vs. 20 Tage, $p < 0,0001$), Plasmapheresen mussten seltener durchgeführt (Median 5 vs. 14, $p < 0,0001$) und der Krankenhausaufenthalt konnte verkürzt werden (Median 14 Tage vs. 23 Tage, $p = 0,0007$). Exazerbationen (30% vs. 60%, $p = 0,0031$) und refraktäre Krankheitsverläufe (4% vs. 45%, $p < 0,0001$) traten bei *first-line* Therapie mit Caplacizumab deutlich weniger auf. Lag bei Beendigung der Caplacizumab-Therapie eine normale Thrombozytenzahl ($> 150 \times 10^9/L$) und zusätzlich eine ADAMTS13-Aktivität $> 10\%$ vor, kam es bei keinem der Patientinnen und Patienten zu einem klinischen Rezidiv. Eine *non-first-line* Therapie ($> 72h$ nach Diagnose) stellte sich außerdem als nachteilig heraus, da hier im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte mehr Rezidive und längere aTTP-Episoden auftraten.

Die REACT2020-Studie konnte anhand einer retrospektiven Datenauswertung den in den Zulassungsstudien belegten klinischen Nutzen von Caplacizumab bestätigen und liefert wertvolle Erkenntnisse zur Optimierung der Therapiesteuerung. Überlegen ist es gegenüber der Standardtherapie jedoch nur, wenn Caplacizumab innerhalb der ersten $< 72h$ nach Diagnose (*first-line*) eingesetzt wird. Dies führt zu einer schnelleren Erholung der Laborparameter, einem verbesserten klinischen Ansprechen und weniger Exazerbationen. Ein Absetzen der Caplacizumab-Therapie sollte erst nach ADAMTS13-Remission auf $> 10-20\%$ erfolgen und nicht nur aufgrund einer Normalisierung der Thrombozytenzahl ($> 150 \times 10^9/L$). Der ADAMTS13-Aktivitätswert ist ein wichtiger prognostischer Faktor, um mögliche Rezidive frühzeitig identifizieren zu können. Daher sollten regelmäßige ADAMTS13-Aktivitätsmessungen zur Nachbeobachtung und Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Des Weiteren sollte eine Therapie mit Caplacizumab nicht nur Patientinnen und Patienten mit schwerer Anfangssymptomatik vorbehalten sein, sondern bei jedem Betroffenen mit akuter aTTP-Episode als Therapiemaßnahme eingesetzt werden, um die Episodendauer zu verkürzen und mögliche Spätkomplikationen durch initiale Thrombenbildung zu vermeiden. Die REACT2020-Studie konnte durch Ermittlung von Risikofaktoren, welche für ein schlechteres Outcome sorgen sowie Erstellen einer Anwendungsempfehlung von Caplacizumab, den Kenntnisstand zum Einsatz des Antikörpers im klinischen Alltag erweitern.

Es gilt jedoch in weiteren Studien herauszuarbeiten, inwieweit eine Modifikation von Begleittherapien, wie beispielsweise einer Plasmapherese-freien Therapie oder eine durch fortlaufende ADAMTS13-Messungen personalisierte Caplacizumab-Therapie einen zusätzlichen Nutzen für die Behandlung einer akuten aTTP-Episode haben, um das Outcome und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten weiter zu verbessern.

2. Einleitung

2.1. Definition und Epidemiologie

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die erstmalig 1924 von Dr. Eli Moschowitz beschrieben wurde.¹ Ein 16-jähriges Mädchen stellte sich mit Fieber, fokale-neurologischen Symptomen, Schwäche und schwerer Thrombozytopenie vor und verstarb daraufhin nach einigen Tagen. Die Autopsie zeigte multiple Thromben in Kapillargefäßen verschiedener Organe. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ließ sich zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht feststellen.² Erst 1947 wurde dieses Krankheitsbild von Singer et al. als „Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)“ beschrieben.³

Die TTP gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Im Jahr 1952 führte Symmers diesen Begriff ein, um die auftretenden vaskulären Läsionen bei einer TTP beschreiben zu können.^{4,5} Bei den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) handelt es sich um eine Gruppe an Erkrankungen, die alle durch ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild, aber unterschiedliche zugrunde liegende Pathomechanismen gekennzeichnet sind. Es kommt zur Bildung mikrovaskulärer Thromben mit nachfolgender Thrombozytopenie, hämolytischen Anämie und Organischämie mit potenziellen Endorganschäden.⁶ Häufig sind neurologische, kardiale und renale Komplikationen die Folge.

Zur Diagnostik einer TTP beschrieben Amorosi und Ultmann 1966 eine klassische Pentade aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen und Fieber.⁷ Bei ausbleibender Behandlung kann eine TTP tödlich sein. Als die Ätiologie der TTP noch unbekannt war und aufgrund dessen noch keine geeigneten Therapiemaßnahmen existierten, betrug die Überlebensrate bei Patientinnen und Patienten mit TTP lediglich 10%.¹ Durch neue Forschungserkenntnisse und Therapiefortschritte sank die Mortalitätsrate auf 10-15%,⁸ eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung heutzutage konnten die Mortalitätsrate weiter senken.⁹

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura tritt selten auf, jährlich erkranken ca. 1 von 1.000.000 Personen.¹ Die Prävalenz ist nicht eindeutig festzulegen, da sie je nach Region variiert. Sie wird meistens mit 1-13 Fällen pro 1 Millionen angegeben. Mit einem Verhältnis von 2:1 sind vor allem Frauen betroffen. Die immunvermittelte TTP manifestiert sich meist nach dem 40. Lebensjahr, wohingegen die hereditäre Form auch schon im Kindesalter und gehäuft während Schwangerschaften auftreten kann.⁸

2.2. Pathophysiologie

2.2.1. Historischer Hintergrund

Bei Patientinnen und Patienten mit TTP kommt es zum Persistieren „ultra-langer“ von-Willebrand-Faktor-(UL-vWF)-Multimere infolge einer unzureichenden Spaltung. Sie bestehen aus denselben Untereinheiten (≥ 40 -250 kDa) mit Bindungsstellen für Proteine und sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden.¹⁰ Die Existenz solcher vWF-Multimere wurde erstmals 1982 von Moake et al. bei vier chronisch-rezidivierenden Patientinnen und Patienten mit TTP beschrieben. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass beim Gesunden normalerweise eine bis dahin unentdeckte vWF-Depolymerase diese großen vWF-Multimere durch Proteolyse oder Reduktion der Disulfidbrückenverbindungen verkleinert.¹¹ Da dieser regulatorische Prozess zur Verkleinerung der UL-vWF-Multimere bei Patientinnen und Patienten mit TTP jedoch gestört ist, kommt es zur verstärkten Thrombozytenadhäsion und -aggregation¹ mit nachfolgender mikrovaskulärer Thrombenbildung. Moake et al. erkannten, dass eine Plasmapherese-Therapie oder die Transfusion von normalem Plasma eine Möglichkeit darstellen könnte, um die pathologischen Effekte der UL-vWF-Multimere zu reduzieren und die Thrombozytenaggregation zu kontrollieren.¹¹

Erst 14 Jahre später entdeckte man die verantwortliche Metalloprotease, welche beim Gesunden für die Spaltung der vWF-Multimere sorgt. Zwei Jahre später (1998) wiesen Furlan et al. den Zusammenhang zwischen einer niedrigen Proteasenaktivität und der Manifestation einer TTP nach. Untersucht wurden unter anderem 24 Patientinnen und Patienten, die unter einer erworbenen Form der TTP litten. Es konnte während einer akuten Episode bei 20 Patientinnen und Patienten ein schwerer ($< 5\%$) und bei 4 Patientinnen und Patienten ein moderater (5-25%) Proteasenmangel diagnostiziert werden.¹² Im Jahr 2001 wurde diese Metalloprotease als ADAMTS13 (**a** disintegrin and metalloprotease with thrombo-spondin type 1 repeats, member **13**) identifiziert.¹

2.2.2. vWF – Aufbau und Funktion

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) wird durch Endothelzellen und Megakaryozyten, welche die Vorläuferzellen der Thrombozyten sind, gebildet und in den Weibel-Pallade-Körperchen der Endothelzellen gespeichert. Bei Auftreten von Gefäßläsionen wird der vWF freigesetzt, sodass er durch die Bindung von Thrombozyten eine schnelle Hämostase initiieren kann. Der vWF ist ein multimeres Plasmaglykoprotein, welches mehrere Bindungsstellen für spezifische Liganden aufweist.¹³ Über die Untereinheit Glykoprotein-Ib- α des GP-Ib-IX-V-Komplexes auf der Oberfläche der Thrombozyten¹⁴ können diese an die A1 Domäne des vWFs binden. Die Domänen D¹-D3 schützen den Gerinnungsfaktor VIII der intrinsischen Gerinnungskaskade vor der Proteolyse, sodass die Blutgerinnung normal ablaufen kann. Die Bindungsstelle für ADAMTS13 stellt die A2 Domäne dar.¹³ Hier kann der vWF zwischen den Aminosäuren Tyr1605 und Met1606 durch die Metalloprotease gespalten werden.² Die A3 Domäne bindet an Kollagen, welches bei Endothelläsionen freigelegt wird¹³ (s. Abbildung 1).

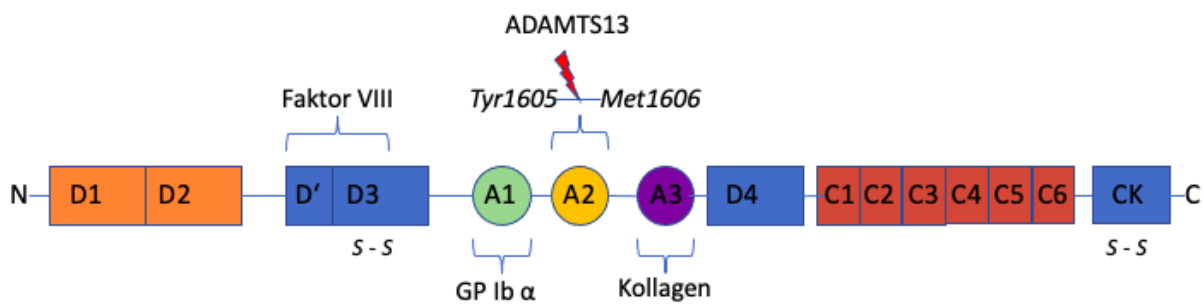
Die Bildung von vWF-Dimeren erfolgt über Disulfidbrücken zwischen den CK-Domänen zweier vWF-Monomere und findet im endoplasmatischen Retikulum statt. Die weitere Kettenbildung innerhalb des Golgi-Apparates führt zur Entstehung von vWF-Multimeren, die „ultra-lange“ Formen annehmen können und mehr als 200 Monomere umfassen. Durch Proteolyse werden die Propeptide entfernt, sodass die reifen vWF-Multimere zu den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen transportiert und dort gespeichert werden können.¹³

Die Größe des im Blut zirkulierenden vWF variiert zwischen 500-20.000 kDa.¹⁵ Sie wird sowohl während der Synthese reguliert als auch im Blut durch die Protease ADAMTS13, welche die „ultra-langen“ vWF-Multimere zu kleineren, hämostatisch weniger wirksamen Molekülen spalten kann.¹³

Unter physiologischen Bedingungen liegt der freigesetzte vWF im Blut als verdichtete, globuläre Form vor. Diese verdeckt die Bindungsstellen der A1- und A2-Domäne für Thrombozyten und ADAMTS13. Bei Auftreten einer Endothelläsion und Freilegung von Kollagen kommt es zur Bindung des vWF mit seiner A3 Domäne an die Gefäßwand. Durch die Strömung des Blutes entstehen Scherkräfte, die eine Konformationsänderung beim vWF-Molekül auslösen.¹³ Durch die Zugkraft entfaltet es sich in Richtung der Strömung² und nimmt eine längliche Konformation ein.

Diese kann auch vorliegen, wenn der vWF sezerniert wird und dabei an der Endotheloberfläche anhaftet, sodass sich in Folge der Blutströmung und der Scherkräfte der vWF entfaltet. Die globuläre Form kann sich jedoch auch unter hohen Scherkräften vorübergehend auflösen, die bei Passage durch Mikrogefäße vorhanden sein können. Hierbei sind vor allem die größten, hämostatisch wirksamsten Formen der vWF-Multimere betroffen. Die fadenförmige Konformation bewirkt die Freilegung der Liganden-spezifischen Bindungsstellen, sodass der vWF mit zirkulierenden Thrombozyten über GP-Ib- α aggregieren kann.¹³

Abbildung 1. Von-Willebrand-Faktor Domänenstruktur



vWF mit Liganden-spezifischen Bindungsstellen; Spaltung durch ADAMTS13 zwischen Tyr1605 und Met1606 an der A2 Domäne dargestellt; S-S: Disulfidbrücke; D1-D2: Propeptide (Modifiziert nach Crawley et al. (2013)¹³)

2.2.3. ADAMTS13

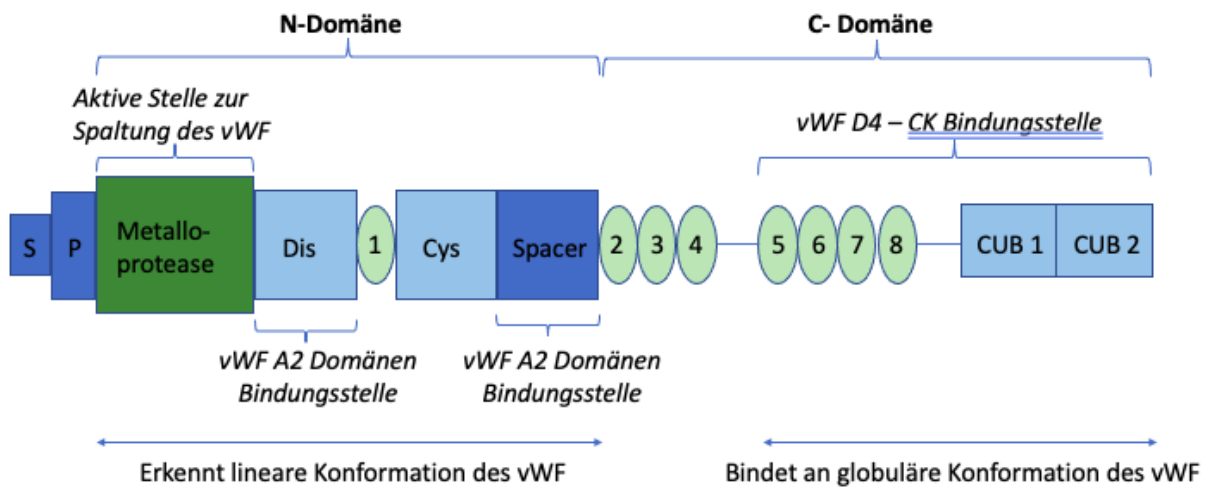
Das Enzym ADAMTS13 (**a** disintegrin **and** metalloprotease with thrombo-spondin type 1 repeats, member **13**) wird beim Gesunden in den hepatischen Sternzellen und Endothelzellen gebildet und weist eine Normalaktivität von 100% (Normalbereich: 70-120%) auf.¹⁶ Die Plasmakonzentration von ADAMTS13 beträgt 0,5-1 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁷ und hat eine Halbwertszeit von 3-8 Tagen.¹⁸ Seine Aufgabe besteht darin, die Größe der vWF-Multimere zu kontrollieren und die Anhäufung von UL-vWF-Multimeren zu verhindern.¹⁶

Bei dem Enzym handelt es sich um eine Plasmametalloprotease, welche eine Größe von ungefähr 180 kDa aufweist und aus mehreren Domänen besteht. Im N-terminalen Teil befinden sich ein Signalpeptid, ein Propeptid, eine Metalloprotease, eine Disintegrin-ähnliche Domäne, eine Thrombospondin (TSP) -Typ 1 Domäne, eine Cysteinreiche Domäne und eine Spacer Domäne. Im C-terminalen Teil befinden sich TSP-Typ 2-8 sowie zwei CUB Domänen (CUB: complement (C1r/C1s), sea urchin EGF, bone morphogenetic protein).¹³ Das Propeptid besitzt eine Bindungsstelle für die Protease Furin, welche dessen Abspaltung während der Synthese bewirkt.¹⁹

Unter physiologischen Bedingungen liegt ADAMTS13 in geschlossener Konformation vor. Diese inaktive, latente Form kommt durch die Verbindung zwischen den C-terminalen CUB-Domänen und der Spacer-Domäne im N-terminalen Teil zustande.²⁰ Bei auftretender Endothelläsion, unter hohen Scherkräften oder bei Sekretion ändern die vWF-Multimere ihre globuläre zu einer länglichen, fadenförmigen Konformation,¹³ sodass ADAMTS13 an die A2 Domäne binden kann. Bevor die Metalloprotease jedoch andocken kann, muss sie selbst ihre ursprünglich geschlossene Konformation zu einer offenen ändern, was durch die Interaktion ihrer CUB1-2 Domäne mit der vWF D4-CK Domäne erreicht wird. Hierbei kommt es zur Dissoziation der CUB-Domänen von der Spacer-Domäne, sodass ADAMTS13 eine offene und aktive Konformation einnehmen kann. Nach Bindung von ADAMTS13 mit seiner Disintegrin-ähnlichen Domäne an den vWF-Multimer und Interaktion mit den Aminosäuren Asp1614-Asp1622 erfolgt die allosterische Aktivierung der Metalloprotease.²⁰ Die Konformationsänderung sorgt dafür, dass die aktive Stelle der Metalloprotease für die Spaltung des vWF optimal positioniert ist.²¹ Anschließend kommt es zur Proteolyse zwischen den Aminosäuren Tyr1605 und Met1606 und damit zur Spaltung des vWF-Multimers.² Die N-terminalen Domänen interagieren und erkennen somit die geöffnete vWF-Konformation, während die C-terminalen vor allem an die globuläre Form binden.¹³

In der geschlossenen Konformation von ADAMTS13 wird die zufällige, nicht zielgerichtete Proteolyse durch die sogenannte „Gatekeeper-Triade“ verhindert. Das aktive Zentrum wird durch Arg193, Asp217 und Asp252 verschlossen und erst nach allosterischer Aktivierung durch Bindung der Disintegrin-ähnlichen Domäne an den vWF geöffnet. Bis jetzt ist der vWF das einzig bekannte Substrat von ADAMTS13.²¹

Abbildung 2. ADAMTS13 Domänenstruktur



S: Signalpeptid, **P:** Propeptid, **Dis:** Disintegrin-Domäne, **Cys:** cysteinreiche Domäne, **1-8:** Thrombospondin Typ 1-8, **CUB:** complement (C1r/C1s), sea urchin EGF, bone morphogenetic protein

(Modifiziert nach Zheng et al. (2001)¹⁹, Veyradier et al. (2011)²² und Crawley et al. (2013)¹³)

2.2.4. Pathogenität von UL-vWF-Multimeren

Ein Mangel an ADAMTS13 führt dazu, dass UL-vWF-Multimere nicht mehr ausreichend gespalten werden und infolgedessen im Blut akkumulieren. Dies führt bei Patientinnen und Patienten mit TTP zu einer starken Thrombozytenaggregation und einer disseminierten Thrombenbildung mikrovaskulär.¹³ Die Pathogenität der UL-vWF-Multimere resultiert aus der Fähigkeit, spontan Thrombozyten ohne die sonst dafür benötigten Modulatoren (Biotroctin und Ristocetin) binden zu können. Dies erfolgt über den Glykoprotein-Ib-IX-V-Komplex, der sich auf der Oberfläche von Thrombozyten befindet. Die Bindung ist hier im Vergleich zu der normalen vWF-Plasmaform 1,3-fach stärker. Des Weiteren sind UL-vWF-Multimere hyperadhäsiv,¹⁴ was die spontane Thrombenbildung zusätzlich verstärkt und beschleunigt. Sie sind somit hämostatisch am wirksamsten, da sie sehr viele Bindungsstellen für Kollagen und Thrombozyten aufweisen, aber auch, weil sie selbst bei geringen Scherkräften eine Konformationsänderung vornehmen können und die Liganden-spezifischen Bindungsstellen somit schneller freigelegt werden. Die Stärke der Thrombozytenbindung und Hämostase ist folglich abhängig von der Größe der vWF-Multimere.¹³

2.2.5. TTP – Eine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Die TTP gehört zur Gruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), welche durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), Thrombozytopenie und Endorganschäden gekennzeichnet sind.²³ Diese drei Merkmale haben alle Erkrankungen aus der heterogenen Gruppe der TMAs gemeinsam, jedoch weisen sie unterschiedliche zugrundeliegende Pathomechanismen auf.²⁴

Die TTP ist eine seltene Form der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), bei der das Persistieren von UL-vWF-Multimeren infolge eines ADAMTS13-Funktionsmangels ursächlich für die Bildung von Thromben ist. Durch die niedrige ADAMTS13-Aktivität werden die hämostatisch wirksamen UL-vWF-Multimere nicht gespalten, sodass die verstärkte Thrombenbildung durch den Verschluss eines Gefäßes stromabwärts eine Gewebischämie auslösen kann. Die Bildung eines Thrombus kann auch spontan in den Arteriolen selbst ohne vorherige Verschleppung des Embolus erfolgen. Durch die hohen Scherkräfte innerhalb dieser Gefäße kommt es zur Aggregatbildung mit den Thrombozyten. Der Verbrauch der Thrombozyten bei der Thrombenbildung führt zur Thrombozytopenie.¹⁰ Aufgrund der Einengung und des teilweisen Verschlusses der Arteriolen durch die UL-vWF-Multimere kommt es zu einer Einschränkung oder sogar Unterbrechung des Blutflusses. Die Erythrozyten werden bei Kollision mit den UL-vWF-Multimeren in Fragmente gerissen.¹⁰ Daraus resultiert eine Erhöhung der Fragmentozytenzahl und ein Absinken der Hämoglobinwerte.¹³ Das Auftreten von Fragmentozyten ist ein notwendiger labordiagnostischer Parameter für eine TMA, welcher insbesondere bei einer TTP in erhöhter Konzentration vorliegt (1-18% der Erythrozyten).^{25,26}

Bei Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie kommt es häufig zu einer Beteiligung und Funktionseinschränkung der Niere, da die Glomeruli sehr anfällig sind für Endothelschäden und mikrovaskuläre Verschlüsse aufgrund von Thromben.^{23,27} Mikroskopisch zeigen sich intraluminale Fibrinthromben in Arteriolen und Glomeruli, ein anschwellendes Endothel und Ödem der arteriellen Intima und Fragmentozyten intrakapillär. Des Weiteren kommt es zur Bildung von Aneurysmen in den Kapillargefäßen und einer Degeneration der Mesangialzellen.^{28,29} Eine akute Nierenfunktionseinschränkung (engl. *acute kidney injury* -AKI) kann bei TMAs die Folge sein, sodass eine Dialyse notwendig wird.³⁰ Patientinnen und Patienten mit TTP sind im Vergleich zu anderen TMAs seltener betroffen. Mehrere Studien belegen jedoch, dass die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung bei einer TTP in der Vergangenheit oft unterschätzt wurde.^{27,31}

Ein akutes Nierenversagen ist ein häufiges Leitsymptom der TMA, jedoch können bei bis zu 40 % der Betroffenen auch neurologische, kardiale, pulmonale oder gastrointestinale Komplikationen auftreten.²⁴

2.2.6. TTP – Einteilung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) lässt sich aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen, die einen ADAMTS13-Mangel bedingen, in zwei Formen einteilen. Bei der kongenitalen Form (cTTP oder Upshaw-Schulmann-Syndrom) ist der ADAMTS13-Mangel hereditär bedingt, bei der erworbenen bzw. immunassoziierten Form (aTTP oder Moschcowitz-Syndrom) kommt es aufgrund von Autoantikörperbildung zu einer Defizienz der Metalloprotease.³²

2.2.6.1. aTTP – Freie Autoantikörper und Immunkomplexe

Die erworbene bzw. immunassoziierte Form (aTTP) manifestiert sich vor allem im Erwachsenenalter¹ und macht >90%³³ aller TTP-Erkrankungen aus. Frauen sind häufiger betroffen. Sie haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, an einer aTTP zu erkranken.

Die aTTP ist gekennzeichnet durch die Autoantikörperbildung gegen ADAMTS13. Hierbei wird zwischen zwei Antikörper-Arten unterschieden. Bei Anwesenheit inhibitorischer Autoantikörper wird die proteolytische Aktivität von ADAMTS13 neutralisiert. Liegen jedoch nicht-inhibitorische Autoantikörper vor, kommt es zur ADAMTS13 Bindung und damit zur erhöhten Abbaugeschwindigkeit aus dem Plasma.²

Bei ca. 75% der Patientinnen und Patienten handelt es sich um Autoantikörper vom Typ IgG,² seltener wurde über Antikörper vom IgM- oder IgA-Typ berichtet.³⁴ Der Angriffspunkt und damit die Domänenspezifität von Anti-ADAMTS13-IgG wurde von Thomas et al. analysiert. Bei 97% der Patientinnen und Patienten richteten sich die Autoantikörper gegen die N-terminale Domäne von ADAMTS13. Zusätzlich wiesen 59% der Patientinnen und Patienten Autoantikörper gegen die C-terminale Domäne (Thrombospondin Typ 2-8 und/oder CUB1/2) auf. Die Domänenspezifität hat hierbei keine Bedeutung auf den Grad der Pathogenität. Sie konnten jedoch nachweisen, dass die wichtigsten hemmenden Autoantikörper der aTTP diejenigen sind, die sich gegen die Spacer-Domäne, im N-terminalen Teil von ADAMTS13, richten.^{35,36}

Es wurde festgestellt, dass Autoantikörper, welche sich gegen die C-terminale Domäne (TSP6 - CUB2) richten, ADAMTS13 allosterisch aktivieren können.²¹ Spezifische Anti-ADAMTS13-Autoantikörper bewirken so eine Konformationsänderung von ADAMTS13. Es wird vermutet, dass durch die Aktivierung und Öffnung der Metalloprotease bestimmte Regionen die Anlagerung weiterer Autoantikörper erleichtern und die Hemmung bzw. der Abbau von ADAMTS13 somit verstärkt wird.³⁷ Eine offene Konformation von ADAMTS13 wird durch spezifische Antikörper identifiziert und kann auf eine subklinische aTTP-Erkrankung hindeuten, da sie meistens bei Patientinnen und Patienten in Remission und einer ADAMTS13-Aktivität <50% vorliegt. Bei Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission (ADAMTS13-Aktivität >50%) nimmt ADAMTS13 wieder seine geschlossene Konformation ein.^{38,39}

Inhibitorische Autoantikörper sind nicht allein verantwortlich für einen schweren ADAMTS13-Funktionsmangel. Thomas et al. stellten fest, dass der Abbau des ADAMTS13-Antigens durch nicht-inhibitorische Autoantikörper eine größere prognostische Bedeutung hat als die Inhibition des Enzyms selbst. In der Kohorte verstarben 16 Patientinnen und Patienten, welche alle einen signifikant niedrigeren medianen ADAMTS13-Antigen-Spiegel aufwiesen (12 ng/ml [1,3% normal]) als die Patientinnen und Patienten, die ihre erste Episode überlebten (57 ng/ml [6% normal]). Das Mortalitätsrisiko war zudem bei Erstvorstellung um das 5,7-fache erhöht, wenn die ADAMTS13-Antigenwerte im untersten Quartil (<13,5 ng/ml [<1,4%]) lagen. Somit ist der ADAMTS13-Antigen-Spiegel ein wichtiger prognostischer Faktor, der den Schweregrad der Erkrankung bestimmt.³⁵

Neben freien Autoantikörpern konnten Ferrari et al. auch die Bildung von ADAMTS13-spezifischen-Immunkomplexen (Antigen-Antikörper-IC) nachweisen, welche sowohl in der akuten Phase (97% der aTTP- Patientinnen und -Patienten) als auch in der Remissionsphase (93%) vorlagen. Obwohl sich die ADAMTS13-Aktivität und ADAMTS13-Antigen-Werte in der Remissionsphase bereits normalisiert hatten, persistierten Ag-Ak-IC. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass folliculäre dendritische Retikulumzellen für die Langlebigkeit der Ag-Ak-IC verantwortlich sind.³⁴ Diese Immunzellen kommen in sekundär lymphatischem Gewebe vor und besitzen die Fähigkeit Ag-Ak-IC über Jahre auf ihrer Oberfläche zu binden. Da sie speziell in B-Zell-Lymphfollikeln lokalisiert sind, wird durch das konstante Ag-Depot die Gedächtniszellproduktion angeregt.⁴⁰ Ob die Anwesenheit solcher Ag-Ak-IC in den Remissionsphasen eine prognostische Aussagekraft für mögliche Rezidive hat, ist weiterhin noch ungeklärt.³⁴

2.3. Klinik und Diagnostik

2.3.1. Klinisches Erscheinungsbild

Ursprünglich wurden die klinischen Symptome der Patientinnen und Patienten mit TTP von Amorosi und Ultmann 1966 durch eine Pentade beschrieben.⁷ Diese beinhaltet das Auftreten einer Thrombozytopenie, einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, neurologischer Symptome, Nierenfunktionsstörungen und Fieber. Jedoch ließ sich feststellen, dass diese Pentade an Symptomen nicht immer vollständig bei allen Patientinnen und Patienten auftrat.¹³

Blombery et al. (2016) konnten nachweisen, dass sich diese klassischen fünf Symptome lediglich bei 7% aller TTP-Episoden (5/72) zeigten. Am häufigsten hatten die Patientinnen und Patienten neurologische Symptome (71%). Hier wurde vor allem in absteigender Reihenfolge über Kopfschmerzen, fokale-neurologische Ausfälle, Synkopen, Krampfanfälle, Sehstörungen, Schlaganfälle oder Koma berichtet. Am zweithäufigsten zeigten sich hämorrhagische Manifestationen (46%), z.B. durch Hämatome, Hypermenorrhoe, seltener durch gastrointestinale oder ZNS-Blutungen. Bei 39% der Patientinnen und Patienten konnten gastrointestinale Symptome nachgewiesen werden. Sie litten häufig unter Übelkeit und Erbrechen sowie Abdominalschmerzen.⁴¹ Durch Zytokinfreisetzung, infolge von Verletzung und Thrombosierung kleiner Gefäße⁴² entwickelten 28% der Patientinnen und Patienten Fieber. Nierenfunktionsstörungen traten bei nur 10% auf.⁴¹

Demzufolge ist die Pentade der Symptome nicht auf alle Patientinnen und Patienten anzuwenden, da die klinischen Merkmale sehr vielfältig sein können. Zu den wichtigsten gehört insbesondere das Vorliegen einer Thrombozytopenie ($<30 \times 10^9/L$), welche durch die Bildung von Thromben infolge von im Blut zirkulierenden UL-vWF-Multimeren entsteht. Außerdem kommt es meistens zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, welche durch die Einengung bzw. den Verschluss der Mikrogefäße und nachfolgender Entstehung von Fragmentozyten zustande kommt. Dies führt zu niedrigen Hämoglobin- und erhöhten Laktatdehydrogenasewerten.¹³

2.3.2. Labordiagnostische Parameter

Die wichtigsten Laborparameter zur Diagnosesicherung einer aTTP sind, wie bereits oben erwähnt, der Nachweis einer Thrombopenie ($<30 \times 10^9/L$) und das Vorliegen einer Coombs-negativen Hämolyse.¹ Diese ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes Vorkommen an Fragmentozyten ($>15\%$ im Blutaussstrich)⁴², welche durch mechanische Schädigung der Erythrozyten entstehen. Zudem ist in der Regel die Retikulozytenzahl als Kompensation zur Hämolyse erhöht ($>120 \times 10^9/L$)¹, die Haptoglobinkonzentration ist durch den Transport von frei gewordenem Hämoglobin erniedrigt. Häufig kommt es zur Erhöhung des Laktatdehydrogenasewerts, welcher sowohl eine Hämolyse als auch einen allgemeinen Zelluntergang markiert. Der Coombs-Test zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten ist meistens negativ.²

Bei Nierenbeteiligung kommt es zu Hämaturie, Proteinurie und einer Erhöhung des Blutdrucks.²⁹ Ein erhöhter Kreatininwert kann vorliegen, jedoch weisen die Patientinnen und Patienten meist Werte $<2 \text{ mg/dl}$ auf.²

Benhamou et al. stellten fest, dass bei 59% der Patientinnen und Patienten mit aTTP ein erhöhter kardialer Troponin-Wert ($>0,1 \mu\text{g/L}$) vorlag, jedoch die Mehrheit von ihnen keine klinische Herzbeteiligung aufwies. Klinische und/oder elektrokardiographische Merkmale konnten bei 24% der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden, 14,3% hatten kardiale Symptome, beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder einen Myokardinfarkt. Insgesamt ist eine kardiale Beteiligung folglich seltener, jedoch ist der Troponin-Wert als prognostischer Parameter von Bedeutung. Steigt dieser auf $> 0,25 \mu\text{g/L}$, besteht ein dreifach erhöhtes Risiko für Tod oder einen refraktären Krankheitsverlauf.⁴³

Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ist meist der erste Test, welcher bei Verdacht auf eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) durchgeführt wird. Bei Nachweis eines schweren ADAMTS13-Mangels $<10\%$, wird die TTP-Diagnose bestätigt.² Die Untersuchung wird häufig nur durch spezialisierte Außenlabore durchgeführt, da die manuellen Standardtests eine spezielle, kostenintensive und technisch aufwendige Ausstattung erfordern. Demzufolge kann die TTP-Diagnose häufig erst verzögert bestätigt werden, da die Bearbeitungszeit mehrere Tage betragen kann.^{2,44} Die Leitlinie der ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) besagt, dass idealerweise innerhalb von 72 Stunden nach Vorstellung ein Ergebnis der ADAMTS13-Aktivität vorliegen sollte, maximal jedoch 7 Tage nach Vorstellung.⁴⁵

Um die Entscheidungsfindung bei Erstvorstellung der Patientinnen und Patienten zu beschleunigen, wurden Scores entwickelt², wie z.B. der PLASMIC Score nach Bendapudi⁴⁶ oder der French Score (Thrombozytenzahl $\leq 30 \times 10^9/L$ = 1 Punkt; Kreatinin $\leq 2,26$ mg/dl = 1 Punkt; Antinukleäre Antikörper (ANA) vorhanden = 1 Punkt).⁴⁷

Beide Tests präzisieren die Wahrscheinlichkeit eines schweren ADAMTS13-Mangels. Für jedes zutreffende Kriterium wird ein Punkt vergeben.

PLASMIC Score nach Bendapudi⁴⁶

1. Thrombozytenzahl $< 30 \times 10^9/L$
2. Hämolysezeichen, z.B. Haptoglobin $< 1,5$ g/L
3. MCV < 90 fL
4. INR $< 1,5$
5. Kreatinin $< 2,0$ mg/dl
6. Kein Malignomverdacht
7. Keine Stammzell- oder Organtransplantation

Beim PLASMIC Score läge bei 0-4 Punkten eine niedrige, bei 5 Punkten eine intermediäre und bei 6-7 Punkten eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen schweren ADAMTS13-Mangel ($\leq 10\%$) und eine thrombotische Mikroangiopathie vor. Somit kann, falls nötig, eine dringend erforderliche Behandlung direkt eingeleitet werden, ohne auf die ADAMTS13-Testergebnisse warten zu müssen.²

Um die ADAMTS13-Aktivität bestimmen zu können, wird vor Beginn eines therapeutischen Plasmaaustauschs (TPE) den Patientinnen und Patienten Plasma entnommen, welches zusammen mit vWF-Multimeren als Substrat inkubiert wird. Der Nachweis der ADAMTS13-Aktivität kann durch direkte oder indirekte Messungen erfolgen. Zu den direkten Tests, bei denen die Spaltprodukte quantifiziert werden, gehören beispielsweise der Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer Test (FRET) oder die Gelelektrophorese. Beispiele für indirekte Testmethoden zur Quantifizierung des verbleibenden vWF sind Kollagenbindungsassays oder der Enzymimmunoassay (ELISA). Es wird empfohlen einen zweiten Test durchzuführen, wenn die Testergebnisse nicht mit dem klinischen Krankheitsbild der Patientinnen und Patienten übereinstimmen. Die Variation der Testergebnisse ist auf eine große Anzahl an Variablen innerhalb der verschiedenen Testmethoden zurückzuführen und darauf, dass die Qualität der Plasmaproben häufig differiert.⁴⁸ Die Ergebnisse werden in Prozent ausgehend von einer ADAMTS13-Normalaktivität von 100% angegeben.¹

Um ein schnelles Ergebnis vorliegen zu haben, wurden automatisierte Schnelltests entwickelt, wie z.B. der Chemilumineszenz-Immuntest (HemosIL-AcuStar®), welche bereits in weniger als einer Stunde ein Ergebnis liefern.^{48,49} Bei dem Chemilumineszenztest kommt es zur Interaktion eines mit Isoluminol markierten Antikörpers mit dem vWF, sodass ein Chemilumineszenzsignal ausgelöst wird.⁴⁴

Die Schnelltests sollen die Abhängigkeit von spezialisierten Außenlaboren überwinden, sodass akute aTTP-Episoden schneller diagnostiziert und entsprechende Therapiemaßnahmen frühzeitig eingeleitet werden können. Im Vergleich zum Standard-FRET-Test ist ein Schnelltest weniger aufwendig und kann die Patientenversorgung optimieren.⁵⁰ Des Weiteren wurde über Kosteneinsparungen bei Einsatz von Schnelltests berichtet, da frühzeitiger entschieden werden kann bei welchen Patientinnen und Patienten der Beginn einer aTTP-Therapie notwendig ist.⁵¹

Bei der Analyse der Plasmaprobe wird neben der Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität auch das auf Vorhandensein von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 getestet. Dies ist wichtig, um zwischen einer cTTP oder einer aTTP differenzieren zu können. Hierbei werden jedoch nur freie Autoantikörper detektiert, während in Immunkomplexen gebundene nicht erfasst werden können. Konnten keine Autoantikörper nachgewiesen werden, sollte eine ADAMTS13-Genanalyse durchgeführt werden, da möglicherweise eine cTTP vorliegt.²

Die Untersuchung des ADAMTS13-Antigenspiegels wird normalerweise nicht regelmäßig durchgeführt. Wie bereits erwähnt, konnten Studien jedoch nachweisen, dass die Bestimmung des Antigenspiegels einen wichtigen prognostischen Wert hat.² Wenn Patientinnen und Patienten einen Antigenspiegel im untersten Quartil aufwiesen, war die Sterblichkeit fünfmal höher als im obersten Quartil.^{35, 52} Die Bestimmung des ADAMTS13-Antigenspiegels ist zur Prognose des Krankheitsverlaufs folglich von großer Wichtigkeit und ist in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen.²

2.4. Therapie

2.4.1. Historische Therapieentwicklung

Bei der aTTP handelt es sich um eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Bis zur Einführung der Plasmatherapie in den 1970er Jahren⁷ in die TTP-Behandlung betrug die Überlebensrate 10%.⁵³ Man nutzte zur Therapie sowohl die Plasmapherese als auch die Plasmainfusion. Rock et al. verglichen 1991 beide Therapiemaßnahmen miteinander und konnten feststellen, dass die Plasmapherese effektiver bei der Behandlung einer aTTP war. In der Kohorte verstarben weniger Patientinnen und Patienten (22% vs. 37%) und die Thrombozytenzahl erholte sich schneller.⁵⁴ Somit wurde die aTTP zu einer behandelbaren Erkrankung mit einer Überlebensrate von ca. 78%.⁵³

Viele Jahre war zudem die unterstützende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wie z.B. Aspirin oder Dipyridamol üblich. Jedoch wurde der Einsatz kontrovers diskutiert, da ein erhöhtes Risiko für Blutungen vorlag und ein therapeutischer Nutzen nicht belegt war.⁵⁵ Untersuchungen zeigten, dass die Überlebensrate bei Patientinnen und Patienten mit aTTP bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern genauso hoch war wie bei solchen, welche die Medikamente nicht erhalten hatten.⁵⁶ Des Weiteren stellte man fest, dass bei Patientinnen und Patienten ohne TTP und Therapie mit Thienopyridinen wie z.B. Ticlopidin oder Clopidogrel das Risiko bestand, eine TTP zu entwickeln. Zu einer Ticlopidin-assoziierten TTP kam es bei 1 von 1.600 – 5.000 Patientinnen und Patienten.⁵⁷

Bevor die Plasmapherese als effektive Therapiemaßnahme entdeckt wurde, führte man häufig Splenektomien zur Behandlung der akuten TTP durch.⁵⁶ Diese brachten jedoch keinen nennenswerten Effekt mit sich, da sich die Überlebensrate nicht positiv veränderte.⁵⁸ Die Splenektomie wurde jedoch weiterhin bei plasmarefraktären oder häufig rezidivierenden Patientinnen und Patienten eingesetzt, da in diesen Fällen das Risiko für Rezidive verringert werden konnte.⁵⁹ Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass dieses Verfahren den Ursprung der pathogenen Autoantikörperproduktion eliminiert.⁶⁰ Es konnten B-Zellen in der Milz nachgewiesen werden, welche Autoantikörper produzieren und ADAMTS13 hemmen können. Zudem wurden inhibitorische und nicht-inhibitorische Antikörper in der Milz gefunden.⁶¹

Den meisten Patientinnen und Patienten wurden initial, neben der Plasmapherese, auch Kortikosteroide routinemäßig verabreicht, da man von einer Autoimmunerkrankung ausging.⁵⁶ Später fand man heraus, dass sie zu einer Verringerung von Autoantikörpern führen und die ADAMTS13-Aktivität verbessern. Dementsprechend umfasste die Standardtherapie bis zur Entdeckung neuer Therapiemaßnahmen die Behandlung mit Plasmapherese und Kortikosteroiden.⁶²

2.4.2. Aktuelle Behandlungsmaßnahmen

2.4.2.1. Plasmapherese

Die Plasmapherese (TPE) gehört auch heute noch neben der Gabe von Kortikosteroiden zu den wichtigsten Therapiemaßnahmen bei der Behandlung einer TTP. Da die Testergebnisse der ADAMTS13-Aktivität meist verzögert vorliegen², wird bei Verdacht auf TTP initial die Plasmapherese eingeleitet.¹ Sie wird meist täglich mit gefrorenem Frischplasma⁶³ (1,0-1,5-fache des Plasmavolumens des Patienten)⁶⁴ durchgeführt und sorgt effektiv für die Entfernung der UL-vWF-Multimere und Autoantikörper gegen ADAMTS13. Zugleich wird ADAMTS13 zugeführt und somit ein Mangel der Metalloprotease ausgeglichen.⁶³ Die Plasmapherese wird in der Regel so lange durchgeführt, bis sich die Thrombozytenzahlen und Marker einer Endorganschädigung normalisiert haben.¹

Wenn Patientinnen und Patienten hingegen einen refraktären Krankheitsverlauf oder eine schwere Organbeteiligung aufweisen, wurde oftmals die Plasmapherese-Therapie intensiviert durch einen 2x täglichen Plasmaaustausch oder eine Vergrößerung des Austauschvolumens.³⁹ Trotz des positiven Einflusses auf den Krankheitsverlauf stellt die Plasmapherese auch eine zeit- und ressourcenaufwendige Behandlungsmaßnahme dar, da Geräte, Personal etc. zur Verfügung stehen müssen. Zudem birgt die Anlage eines zentralen Venenkatheters und die Plasmapherese ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen.³⁹ Ein therapeutischer Plasmaaustausch kann unter anderem zu Parästhesien, Hämatomen am Zugang, Blutgerinnseln oder allergischen Reaktionen führen.⁶⁵

2.4.2.2. Kortikosteroide

Kortikosteroide werden meist initial ergänzend zur Plasmapherese verabreicht, da sie eine immunsupprimierende Wirkung haben. Die tägliche empirische Dosis liegt bei ca. 1,5 mg/kg KG. Es liegen jedoch Studien vor, die belegen, dass eine initiale Stoßtherapie mit 10 mg/kg KG für drei Tage und eine Dosisreduktion danach auf 2,5 mg/kg KG/Tag einen größeren therapeutischen Nutzen haben kann als die tägliche Standarddosis von 1 mg/kg KG.⁶⁶ Im Vergleich erreichten am Ende mehr Patientinnen und Patienten eine vollständige Remission, wenn sie hochdosiertes Methylprednisolon erhalten hatten. Bei Patientinnen und Patienten mit akuter TTP-Episode verbessert sich die Prognose somit kurzfristig durch eine hochdosierte Steroidtherapie und das Risiko eines Therapieversagens kann gesenkt werden.⁶⁷

Cataland et al. konnten nachweisen, dass die Wirksamkeit von Prednisolon auf der Unterdrückung der ADAMTS13-Autoantikörper-Produktion beruht und es infolgedessen zu einer schnelleren Erholung der ADAMTS13-Aktivität kommt.⁶⁸

Zur Initialtherapie bei akuter TTP-Episode sollten also Kortikosteroide in Verbindung mit Plasmapherese eingesetzt werden. Da jedoch die ADAMTS13-Autoantikörper produzierenden Zellen bei dieser Therapie nicht eliminiert werden, kommt es häufiger zu Rezidiven. Aus diesem Grund müssen ergänzende Therapiemaßnahmen ergriffen werden.¹⁰

2.4.2.3. Rituximab

Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Antikörper, welcher an das Antigen CD20 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten binden kann.⁶⁹ Er wird zur Therapie von malignen Lymphomen aber auch zur Behandlung von rheumatoider Arthritis eingesetzt.⁷⁰ Rituximab sorgt für die Depletion von B-Lymphozyten, welche sich zu Plasmazellen differenzieren und stoppt somit die Produktion von ADAMTS13-Autoantikörpern.¹⁰ Daher sinkt der Immunglobulinspiegel ab und ein vermehrtes Auftreten von Infektionen kann die Folge sein.⁷⁰ Rituximab führt zu einer besseren Prognose des Krankheitsverlaufs und zeigt sich daher auch sehr wirksam bei refraktären oder rezidivierenden TTP-Verläufen.⁶⁹

Zu Beginn wurde der Antikörper zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aTTP eingesetzt, die auf die konventionelle Therapie (TPE + Kortikosteroide) nicht ansprachen und es infolgedessen zu einer Verschlechterung bzw. einem Stagnieren des Krankheitsverlaufs kam.¹ Durch diesen „second-line“ Einsatz von Rituximab konnte innerhalb weniger Wochen eine vollständige Remission erreicht werden. Die Laborparameter erholten sich und die Abnahme der ADAMTS13-Autoantikörper führte zu einer Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität. Die Patientinnen und Patienten bekamen meist 375 mg/m² i.v. jede Woche für vier Wochen verabreicht.⁷¹ Das Dosierungsschema und die optimale Dosis von Rituximab sind noch nicht endgültig festgelegt. Zum Teil wird empfohlen, die vier Rituximab Infusionen in kürzeren Abständen an den Tagen 1-4-8-15 zu verabreichen. So soll bei gleichzeitiger Plasmapherese die Wirksamkeit des Antikörpers weiterhin gewährleistet sein.⁷² Der tägliche Plasmaaustausch sorgt für die Entfernung von Rituximab aus dem Kreislauf. Die Pharmakodynamik zeigt aber, dass auch eine kurze Exposition mit dem Medikament ausreicht, um eine Depletion von B-Lymphozyten zu erreichen.⁷³

In der Vergangenheit wurde Rituximab insbesondere präventiv bei Patientinnen und Patienten eingesetzt, die aufgrund einer stark verminderten ADAMTS13-Aktivität und nachgewiesenen ADAMTS13-Autoantikörpern ein erhöhtes Risiko für Rezidive hatten. Diese prophylaktische Gabe erwies sich bei den Patientinnen und Patienten als äußerst effektiv und konnte ein Rezidiv verhindern. Das Risiko der damit verbundenen Mortalität und Morbidität sank.^{74,75}

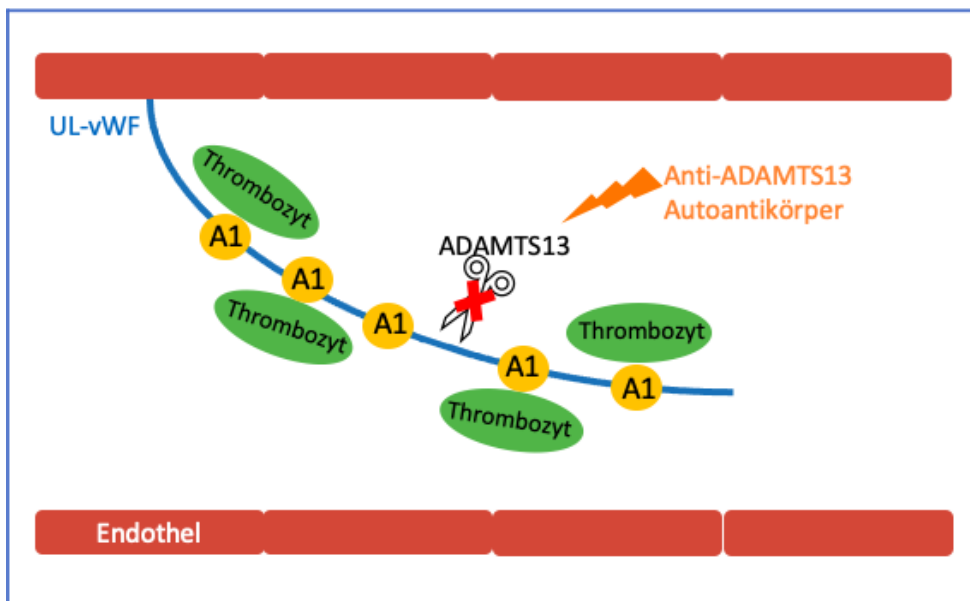
Weitere Nachforschungen zeigten zudem, dass eine direkte *first-line* Therapie, also eine Verabreichung von Rituximab innerhalb der ersten 72h nach Diagnose, eine positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf hat. Bei Patientinnen und Patienten mit akuter TTP-Episode konnte eine vollständige Remission in kürzerer Zeit erreicht werden, sodass weniger Plasmapheresen notwendig waren und die Patientinnen und Patienten früher das Krankenhaus verlassen konnten.⁷⁴

2.4.2.4. Caplacizumab

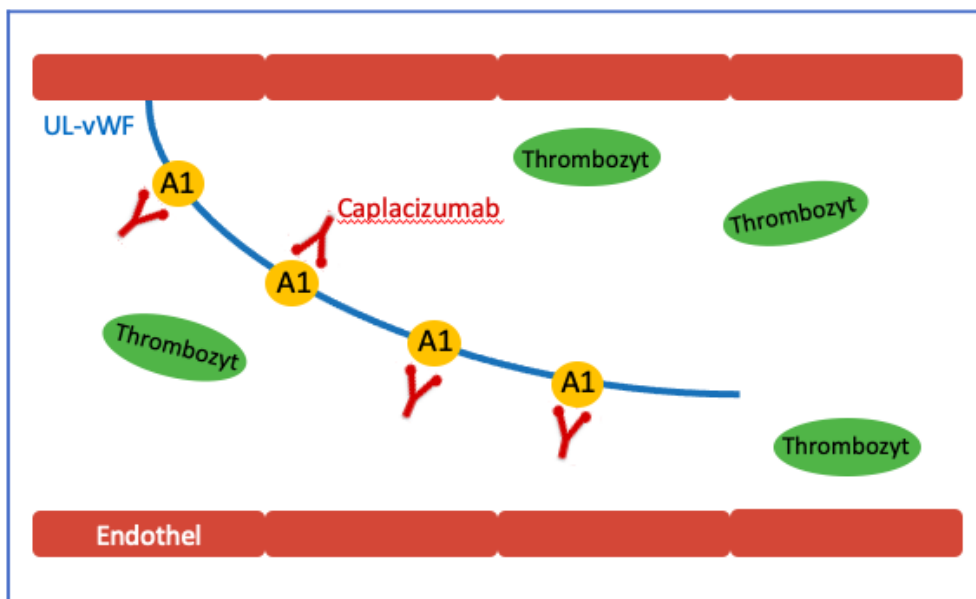
Caplacizumab (Cablivi®, Ablynx, Sanofi Company)⁷⁶ ist ein monoklonaler Antikörper, welcher zur Therapie der TTP im September 2018 zugelassen wurde.⁷⁷ Er bindet an die A1 Domäne des von-Willebrand-Faktors (vWF) und verhindert somit eine Anlagerung von Thrombozyten über ihren Glykoprotein-Ib- α -Rezeptor. Eine Bindung erfolgt sowohl an die aktive vWF-Konformation (z.B. bei UL-vWF oder bei Scherstress) als auch an die inaktive/ globuläre Form (z.B. vWF-Multimer, der seine A1-Bindungsstelle verdeckt).⁷⁸ Durch die Blockierung der A1 Domäne für die Thrombozyten wird die Entstehung mikrovaskulärer Thromben verhindert.⁶⁹

Diese Anti-vWF-Therapie benötigt im Gegensatz zur immunsuppressiven Therapie weniger Zeit seine antithrombotische Wirkung zu entfalten und schützt daher besser vor zu Beginn auftretenden Thrombosen.⁶³ Aufgrund dessen können ischämische Endorganschäden schneller verhindert werden und die damit verbundene Morbidität und Mortalität sinkt.⁷⁹ Caplacizumab kann jedoch nur ergänzend zur Immunsuppression eingesetzt werden, da es die für die TTP ursächlichen ADAMTS13-Autoantikörper produzierenden B-Lymphozyten nicht depletieren kann.⁸⁰

Abbildung 3. Wirkmechanismus von Caplacizumab



3A Autoantikörper gegen ADAMTS13 führen zu einem Funktionsmangel der Metalloprotease. Die Folge ist das Persistieren von UL-vWF-Multimeren mit verstärkter Thrombozytenaggregation und Thrombenbildung.



3B Der Antikörper Caplacizumab blockiert die Bindungsstelle der A1 Domäne des vWF für die Thrombozyten und verhindert somit die Entstehung von Thromben.

UL-vWF: „ultra-langer“ vWF, **A1:** Domäne des vWF & Bindungsstelle für Thrombozyten über ihre Glykoprotein-Ib-a Untereinheit

(Modifiziert nach Elverdi et al. (2019)⁸⁰ und Sargentini-Maier et al. (2019)⁷⁸)

Caplacizumab wird intravenös (i.v.) und subkutan (s.c.) appliziert. Die erste Dosis soll gemäß Fachinformation intravenös vor der Plasmapherese verabreicht werden, die nächsten Dosen s.c. nach TPE. Täglich werden 10 mg verabreicht, auch nach Beendigung der Plasmapherese, bis sich die ADAMTS13-Aktivität auf $\geq 20\%$ erholt hat und die immunsupprimierende Therapie mit RTX und Kortikosteroiden wirksam ist.⁷⁷

Der monoklonale Antikörper wurde in den randomisierten kontrollierten HERCULES (Phase III) und TITAN Studien (Phase II) auf seine Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Die Daten beider Studien zeigten, dass Caplacizumab für eine schnellere Normalisierung der Thrombozytenzahl sorgte, als es bei den Patientinnen und Patienten aus der Placebogruppe der Fall war. Die Wahrscheinlichkeit war hier im Vergleich 1,55-mal höher. Die Laborparameter, welche eine Organbeteiligung markierten, erholten sich in der Caplacizumabkohorte schneller. Zudem waren weniger Plasmapheresen notwendig und die Patientinnen und Patienten konnten frühzeitiger das Krankenhaus verlassen.^{79,81} Die TTP-bedingte Mortalität sowie das Auftreten von Rezidiven oder Thromben, war in der Caplacizumabkohorte niedriger als in der Placebogruppe.⁶³ Mukokutane Blutungen waren die häufigste Nebenwirkung bei Caplacizumab^{79,81}, wie z.B. Epistaxis und gingivale Blutungen.⁶³

In der TITAN Studie wurde Caplacizumab bis zu 30 Tage nach der letzten Plasmapherese verabreicht. Hierbei kam es nach Absetzen des Antikörpers innerhalb eines Monats bei 22% der Patientinnen und Patienten zu Rezidiven. In der HERCULES Studie wurde daher festgelegt, dass Caplacizumab bis zu 28 Tage zusätzlich weiter verabreicht werden kann, insgesamt also 58 Tage maximal, wenn ein schwerer ADAMTS13-Mangel vorlag. Hier bekamen 30 Tage nach der letzten Plasmapherese lediglich 8% der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv. Die Betroffenen wiesen eine persistierend niedrige ADAMTS13-Aktivität von $<10\%$ auf. Die HERCULES Studie belegte somit den Nutzen einer verlängerten Caplacizumab-Therapie zur Vermeidung von Rezidiven. Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität zur Therapiesteuerung erfolgte in der HERCULES-Studie zudem wöchentlich.^{79,81} Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der ADAMTS13-Aktivität wurde im Laufe der Zeit erkannt, da es sich um einen wichtigen prognostischen Faktor zur Bestimmung des Rezidivrisikos handelt. Caplacizumab wird meist so lange verabreicht, bis sich die ADAMTS13-Aktivität auf $\geq 20\%$ erholt hat.^{76,82} Ein genauer Grenzwert wurde bis jetzt noch nicht festgelegt, es wird jedoch häufig empfohlen, dass eine Aktivität von 20-30% für 2 Wochen vorliegen sollte, bevor Caplacizumab abgesetzt wird.^{83,84}

Die Therapie mit Caplacizumab ist zurzeit noch sehr kostenintensiv, der Preis einer einzigen Dosis beträgt ca. 4260€. ⁸⁵ Bei einer Therapiedauer von 30 Tagen würden somit Kosten in Höhe von 127.800€ entstehen. Die hohen Therapiekosten hemmen Kliniken und behandelnde Ärzte teilweise noch Caplacizumab als Therapiemittel der ersten Wahl einzusetzen, da eine aTTP-Episode auch mit Plasmapherese und Immunsuppression behandelt werden kann. ⁸⁶

2.4.2.5. Alternative immunsuppressive Therapie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Rituximab wurden während der Infusion verschiedene unerwünschte Ereignisse beschrieben. Am häufigsten treten infusionsassoziierte Reaktionen (engl. IRR) auf. Diese äußern sich typischerweise durch Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen, Bronchospasmen sowie Hypotonie. ⁸⁷ Als Alternative zu Rituximab können in solchen Fällen sowie bei fehlendem Therapieansprechen auf die Standardtherapie mit RTX und Steroiden die monoklonalen Antikörper Ofatumumab oder Obinutuzumab, welche ebenfalls an das Antigen CD20 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten binden, zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt werden. ⁸⁸ Beide Medikamente zeigten sich in verschiedenen Fallserien als wirksam und sicher und führten bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zu einer Remission und Erholung der ADAMTS13-Aktivität. ⁸⁹⁻⁹¹

Bei rezidivierenden oder refraktären Krankheitsverläufen kommt es bei den Patientinnen und Patienten zur Autoantikörperproduktion durch Plasmazellen. Diese können einer Anti-CD20-Therapie entgehen, da sie CD38 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Der humanisierte Antikörper Daratumumab richtet sich gegen dieses Antigen und erwies sich bereits in mehreren Studien als erfolgreiche Behandlungsoption bei Rituximab-Unverträglichkeit oder Therapie rezidivierender und refraktärer TTP-Verläufe. ⁹²⁻⁹⁵

Vincristin ist ein Zytostatikum, welches die Thrombozytenaggregation verhindert, indem es die Oberflächenrezeptoren von Thrombozyten so weit verändert, dass eine Anlagerung an die vWF-Multimere nicht mehr möglich ist. ⁹⁶ Vincristin wurde in der Vergangenheit insbesondere zur Therapie refraktärer TTP-Verläufe eingesetzt. Seit Rituximab jedoch zur Standardmedikation einer TTP gehört wird Vincristin nur noch selten verwendet. ⁹⁷

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein Immunsuppressivum, welches häufig zusammen mit einer Anti-CD20-Therapie verwendet wird. Es hemmt die Proliferation von B- und T-Lymphozyten und reduziert die Produktion von Antikörpern. Bei anhaltend niedriger ADAMTS13-Aktivität trotz bestehender Anti-CD20-Therapie kann MMF eingesetzt werden. Infolgedessen kommt es häufig zur Erholung der Enzymaktivität und das Rezidivrisiko kann somit gesenkt werden.⁸⁸ MMF ist gut verträglich und zeigt wenig Nebenwirkungen.⁹⁸

Azathioprin verringert ebenfalls die Proliferation von Leukozyten.⁹⁹ Es wird häufig sekundär eingesetzt, wenn sich eine Unverträglichkeit gegen Rituximab zeigt. Eine Remission der ADAMTS13-Aktivität kann teilweise erreicht werden und führt folglich zu weniger Rezidiven.¹⁰⁰

Bei *Cyclosporin* handelt es sich um ein immunmodulierendes Medikament. Dieses verhindert die Aktivierung von T-Lymphozyten, indem es die Produktion der dafür verantwortlichen Zytokine unterdrückt.⁸⁸ Cyclosporin sorgt für eine steigende und stabil bleibende ADAMTS13-Aktivität.¹⁰¹

Die *Splenektomie* wird mittlerweile nur noch sehr selten bei rezidivierenden Krankheitsverläufen durchgeführt. Sie ist gekennzeichnet durch eine minimale Morbidität und Mortalität und erreicht eine Ansprechrate von 80%.¹⁰²

2.4.3. Aktuelle Leitlinien

Die ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) veröffentlichte 2020 Leitlinien zur Diagnose und Therapie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP). Diese dienen dem medizinischen Personal als Hilfe und Anleitung zur Erstdiagnose einer TTP und der Festlegung nötiger Therapiemaßnahmen. Die Leitlinien heben die Bedeutung regelmäßiger ADAMTS13-Messungen hervor und empfehlen bei Verdacht auf eine TTP Risikobewertungsmodelle hinzuzuziehen wie z.B. den PLASMIC-Score, um eine schnelle Einleitung nötiger Therapiemaßnahmen veranlassen zu können. Empfohlen wird eine Therapie mit therapeutischem Plasmaaustausch (TPE) und Kortikosteroiden, da durch langjährige klinische Erfahrung und Anwendung die Effektivität und der therapeutische Nutzen dieser Dualtherapie belegt ist. Das Gremium empfiehlt bedingt eine zusätzliche Therapie mit Rituximab und Caplacizumab bei Erstmanifestation einer TTP und bei rezidivierendem Verlauf.^{45,103}

Die vom „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) veröffentlichte Leitlinie im Jahr 2020 unterstützt die ISTH-Empfehlungen und spricht sich ebenfalls für eine Behandlung mit Caplacizumab aus.¹⁰⁴ Des Weiteren wurde im Juni 2025 die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) veröffentlicht. Sie enthält evidenzbasierte Empfehlungen mit dem Ziel, die diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen zu standardisieren und die Patientenversorgung bundesweit zu verbessern.¹⁰⁵

2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die REACT-2020 Studie hat sich zum Ziel gesetzt, den aktuellen Kenntnisstand zum Einsatz von Caplacizumab zu erweitern. Wichtig ist es, dass die erhobenen Daten von Therapieabläufen stammen, welche unter realen Bedingungen stattgefunden haben, also außerhalb klinischer Zulassungsstudien. Die Sammlung dieser sogenannten „*real-world-data*“ ermöglicht es, die Effektivität und Bedeutung von Caplacizumab zu analysieren und zu bewerten. REACT-2020 setzt sich außerdem die Verbesserung und Vereinheitlichung des Behandlungsschemas und der Patientenversorgung bei aTTP zum Ziel.

Die Wirksamkeit von Caplacizumab in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aTTP soll im Rahmen dieser Untersuchung evaluiert werden. Da es sich um einen neueren Behandlungsansatz handelt, ist die Verschreibungspraxis unter realen Bedingungen meist nicht einheitlich. Vermutlich fehlt es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten häufig an Anwendungserfahrung, da es sich bei der aTTP um eine seltene Erkrankung handelt. Ziel ist es daher, die bestehenden Unklarheiten hinsichtlich des optimalen Einsatzes von Caplacizumab, insbesondere in Bezug auf den geeigneten Zeitpunkt für die Behandlung, die Auswahl der Patientinnen und Patienten, die optimale Behandlungsdauer sowie die Abgrenzung von Situationen, in denen eine Therapie nicht empfohlen wird, zu klären und eine fundierte Datenbasis zu schaffen, die eine Therapieentscheidung erleichtert.

Daten zum individuellen Einsatzzeitpunkt von Caplacizumab werden gesammelt sowie der daraus resultierende Krankheitsverlauf und Outcome. Die Effektivität von Caplacizumab hinsichtlich der Verbesserung von Laborparametern sowie patienten- und behandlungsspezifischer Faktoren soll evaluiert werden. Ziel ist es, einen Verschreibungszeitraum bestimmen zu können, der die Prognose und den Verlauf einer akuten aTTP-Episode bestmöglich beeinflusst. Angesichts der hohen Kosten des Medikaments und des bestehenden Blutungsrisikos vertreten einige die Auffassung, dass Caplacizumab nur bei schweren Fällen oder Rezidiven zum Einsatz kommen sollte. Diese Fragestellung wird hier eingehend untersucht, um den Einsatz von Caplacizumab zu optimieren und sowohl medizinische als auch ökonomische negative Auswirkungen zu minimieren. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf dem Vergleich zwischen einer frühzeitigen Therapie (*first-line*) mit Caplacizumab und einer verspäteten Therapie (*non-first-line*), wobei die potenziellen Vorteile eine *first-line* Therapie eingehend geprüft werden. Des Weiteren gilt es zu evaluieren, ob die Behandlung mit Caplacizumab nur den Patientinnen und Patienten vorbehalten werden sollte, welche einen schweren Krankheitsverlauf mit neurologischen oder kardialen Komplikationen aufweisen oder ob alle Betroffenen mit akuter aTTP-Episode eine Therapie erhalten sollten.

Der optimierte Einsatz von Caplacizumab soll sich positiv auf den Krankheitsverlauf bei akuter aTTP-Episode auswirken. Dementsprechend werden intrinsische und extrinsische Faktoren ermittelt, die beispielsweise zu einem schlechteren Outcome führen, einen persistierend niedrigen ADAMTS13-Spiegel bewirken und folglich eine schnelle Genesung verhindern. Die Ermittlung solcher Faktoren könnte dazu beitragen eine TTP-Episode besser zu behandeln, die Mortalität und Morbidität zu reduzieren, zukünftige Rezidive zu vermeiden und die Krankenhausaufenthaltsdauer zu verkürzen. Eine kürzere Behandlungsdauer könnte sich außerdem positiv auf die Therapiekosten auswirken, da die Verwendung von Caplacizumab sehr kostenintensiv ist. Die Kosteneffektivität wird weiterhin diskutiert, da verschiedene Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Einige betonen die wirtschaftliche Rentabilität, während andere die Kosten im Verhältnis zum Nutzen infrage stellen. Völker et al. zeigten im Jahr 2020 in ihrer Publikation über 60 Patientinnen und Patienten mit aTTP, dass mehr als die Hälfte <30 Tage mit Caplacizumab behandelt wurden (Juni 2018-Dezember 2019). Im Ergebnis konnten 440 Dosen Caplacizumab eingespart werden, was eine geschätzte Kostenersparnis von etwa 3,4 Millionen US-Dollar ermöglichte.^{86,106}

Neben Caplacizumab werden meistens weitere Therapiemaßnahmen, wie z.B. der Einsatz von Immunsuppressiva, Plasmapherese und Glukokortikoiden, ergriffen. Hierbei zeigte sich bereits in vergangenen Studien⁸¹, dass diese begleitenden Zusatztherapien modifiziert werden können, da der Einsatz von Caplacizumab einen maßgeblichen Einfluss auf die Gestaltung der Begleittherapien hat. Es erfordert daher eine Neubewertung und Anpassung der Therapieschemata, um den bestmöglichen Nutzen für die Patienten zu erzielen. Durch die Reduktion der Anzahl an Plasmapheresen können allergische Reaktionen beispielsweise besser vermieden werden. Ebenso kommt es bei verminderter Glukokortikoidgabe zu weniger infektiösen Komplikationen. Es gilt also prognostische Faktoren herauszuarbeiten, die eine Reduktion der Begleittherapien bei parallellaufender Caplacizumab-Behandlung begründen, um therapieinduzierte Komplikationen zu umgehen und den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei REACT-2020 handelt es sich um eine laufende retrospektive Beobachtungsstudie. Durch Anfrage von 29 medizinischen Zentren in Deutschland und Österreich konnten insgesamt 113 Caplacizumab-behandelte Patientinnen und Patienten mit aTTP bzw. Daten zu 113 aTTP-Episoden, zwischen Oktober 2018 und Mai 2021, rekrutiert werden. Eine Genehmigung der örtlichen Ethikkommission Köln liegt vor (registriert unter ClinicalTrials.gov ID NCT04985318).

Folgende Einschlusskriterien berechtigten zu einer Teilnahme an der REACT-2020 Studie:

- Bestätigte Diagnose und akute Episode einer aTTP (= ADAMTS13 <10%)
- Behandlung mit Caplacizumab (min. 1x 10 mg s.c. oder i.v.)
- Patientinnen- und Patientenalter: ≥ 18 Jahre

Zudem wurde eine historische Vergleichskohorte mit 96 Patientinnen und Patienten erstellt. In dieser Kohorte wurde über insgesamt 119 akute aTTP-Episoden berichtet. Im Vergleich zur REACT2020-Kohorte stellten sich die Betroffenen aufgrund von Rezidiven mehrmals vor, sodass pro Patient*in mehrere aTTP-Episoden dokumentiert worden sind. Eingeschlossen in die historische Kohorte wurden nur Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Caplacizumab am 03.09.2018¹⁰⁷ eine akute aTTP-Episode erlitten und nicht an Zulassungsstudien oder einem Compassionate Use Programm teilgenommen haben. Sie wurden retrospektiv aus 9 deutschen Krankenhäusern ermittelt. Patientinnen und Patienten mit kongenitaler TTP (cTTP) wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Die Aufnahme der Daten erfolgte bei der REACT-2020 Kohorte sowie der historischen Kohorte tabellarisch in einem Dokumentationsbogen in Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA), welcher durch die Studienärztinnen und -ärzte der Uniklinik Köln erstellt wurde. Die Dokumentation fand durch die medizinischen Behandlungszentren selbst statt. Die erhobenen Daten wurden in eine interne Datenbank der Uniklinik Köln in Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA) tabellarisch eingepflegt. Die Patientenfälle wurden pseudonymisiert.

3.2. Erhobene Parameter

Es wurde ein tagesgenauer Krankheitsverlauf erfasst. Der Tag der Diagnosestellung, eine gemessene ADAMTS-13 Aktivität von $\leq 10\%$ oder der Beginn einer spezifischen aTTP-Therapie wurden als Tag 0 definiert.^{108,109}

Erhoben wurden unter anderem demographische Basisdaten bei Aufnahme, wie z.B. Alter, Gewicht (kg), Größe (m), BMI (kg/m^2), Geschlecht, mögliche Ethnizität (Einschätzung durch Behandler).

Zudem wurden Angaben zur Manifestation der aTTP gemacht. Hierbei wurde zwischen Erstdiagnose und Rezidiv differenziert. Zur Einschätzung neurologischer Beeinträchtigungen und des Bewusstseinszustands wurde der Glasgow Coma Score (GCS) verwendet. Zur Beurteilung des individuellen Risikos für einen schweren ADAMTS13-Mangel bei Erstvorstellung wurde der PLASMIC Score nach Bendapudi⁴⁶ teils retrospektiv berechnet.

Zu den wichtigsten dokumentierten Laborparametern gehören Marker für den Zelluntergang wie Laktatdehydrogenase (LDH) und kardiales Troponin (Untereinheiten I und T). Zusätzlich wurden Hämolyseparameter wie Haptoglobin- und Hämoglobinwert erhoben. Zur Diagnostik einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden die Thrombozyten- und Fragmentozytenzahl dokumentiert sowie der Kreatininwert als Marker für eine Nierenbeteiligung. Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität, des Antigens und Inhibitors erfolgte meist mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer Test (FRET) oder Enzymimmunoassay-Verfahren (ELISA) in externen Laboren. Hierbei ist zu erwähnen, dass Entnahmedatum und der Tag, an dem die Laborergebnisse vorlagen, zeitlich versetzt waren.¹⁰⁸ Insgesamt wurden nur Daten der Regelversorgung abgefragt, es erfolgte keine gesonderte Diagnostik im Rahmen der REACT-2020 Studie.

Zum Therapieschema gehörend, wurde die Medikation mit Rituximab und einem Glukokortikoid genauestens in Dosis, Dauer, Anzahl und Beginn/ Ende der Behandlung beschrieben. Im Vergleich zur historischen Kohorte wurde bei der REACT-2020 Kohorte zusätzlich die Verwendung von Caplacizumab analysiert. Hier wurden Beginn und Ende der Therapie sowie Dauer und Einsatzzeitpunkt festgehalten.

Weitere aTTP-relevante Medikamente, wie z.B. Immunsuppressiva, konnten ebenfalls dokumentiert werden. Die Anzahl und Zeitpunkte der Plasmaseparationen wurden erfasst. Angaben zur Dauer des Krankenhausaufenthalts und ggf. Aufenthalt auf einer Intensivstation sowie aufgetretene Komplikationen im Verlauf wurden festgehalten.

3.3. Auswertung

Ziel der Datenauswertung war es, den Einfluss einer Caplacizumab-Therapie auf den Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit akuter aTTP zu analysieren. Die Ergebnisse wurden mit einer historischen Kontrollkohorte ohne Caplacizumab-Behandlung verglichen. Im Mittelpunkt standen dabei zentrale Endpunkte wie die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl, das Auftreten von Exazerbationen, Rezidiven oder refraktären Verläufen sowie die Mortalität, die Dauer der Plasmapherese-Behandlung, Krankenhaus- und Intensivaufenthalt. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Caplacizumab-Gabe und dem Therapieerfolg untersucht. Die pseudonymisierten Patientenfälle wurden in eine klinikinterne Datenbank überführt und mithilfe von Microsoft Excel® (Microsoft, Seattle, WA) ausgewertet. Die zuvor gesammelten Daten beider Kohorten wurden jeweils tabellarisch zusammengefasst und jeder einzelne Patientenfall und individuelle Krankheitsverlauf wurden eingehend begutachtet. Die folgenden Abschnitte beschreiben die analysierten Merkmale sowie das methodische Vorgehen der Auswertung im Detail. Dabei gelten die beschriebenen Parameter für beide Kohorten – mit Ausnahme jener, die ausschließlich der Beschreibung der Caplacizumab-Therapie dienen.

Der Einsatz von immunsupprimierenden Therapiemaßnahmen zur Behandlung der aTTP wurde vermerkt. Hierzu zählen beispielsweise durchgeführte Splenektomien, Mycophenolat-Mofetil- (MMF) oder Azathioprin- Gabe, Dosisangaben von initial verabreichten Glukokortikoiden oder die Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Das Therapieschema dieses Immunsuppressivums wurde patientenindividuell genau analysiert. So konnte die kumulative Dosis, der Tag der ersten Rituximab-Gabe sowie die Angabe, ob es sich hierbei um eine *first-line* Therapie handelt, festgehalten werden. Ein Medikament gilt als *first-line* Therapie, wenn dieses innerhalb von 72h nach Diagnosestellung verabreicht wird. Die Plasmapherese wurde im Hinblick auf ihre Häufigkeit und Anwendung unter der Gabe von Caplacizumab ausgewertet.

Der Therapie- und Krankheitsverlauf wurden durch 2017 veröffentlichte Definitionen von Scully et al. näher beschrieben werden (s. Tabelle 1).³²

Eine *klinische Remission* wurde dann erreicht, wenn eine Stabilisierung der Laborparameter auch 30 Tage nach der letzten Plasmaseparation gegeben war. Hierbei war vor allem die Normalisierung der Thrombozytenzahl ($>150 \times 10^9/L$ = lower limit of normal [LLN]) und ein Absinken des LDH-Wertes ($<1,5$ upper limit of normal [ULN]) wichtig.^{32,108}

Eine *Exazerbation* lag vor, wenn sich <30 Tage nach der letzten Plasmaseparation (TPE) die Zahl der Thrombozyten unter ihr LLN ($<150 \times 10^9/L$) gesenkt und der LDH über sein ULN ($>1,5$) erhöht hat, sodass TPE erneut eingesetzt werden musste.^{32,108} Bei Auftreten eines *Relapse* lag dieselbe Abweichung der Laborparameter vor, jedoch erst >30 Tage nach TPE. In der REACT-2020 Kohorte wurde die Diagnose einer Exazerbation oder eines Relapse auch dann gestellt, wenn kein TPE erfolgte, da das Rezidiv teilweise konservativ behandelt wurde.^{32,108}

Eine weitere Möglichkeit war das Eintreten eines *refraktären Krankheitsverlaufs*. Trotz Behandlung mit Kortikosteroiden und TPE an fünf aufeinanderfolgenden Tagen lag eine refraktäre TTP bei einem persistierenden Mangel an Thrombozyten $<50 \times 10^9/L$ als milde, bei $<30 \times 10^9/L$ als schwere Verlaufsform vor. Parallel dazu war der LDH-Wert erhöht ($>1,5$ ULN).^{32,108}

Die oben definierten Ereignisse wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihres Auftrittszeitpunkts während der Caplacizumab-Behandlung analysiert.

Tabelle 1. Terminologie von TTP-Ereignissen

Ereignis/ Outcome	Definition
Klinische Remission	Thrombozytenzahl bleibt $>150 \times 10^9/L$ und LDH $<1,5$ ULN für ≥ 30 Tage nach TPE-Ende
Exazerbation	Thrombozytenzahl sinkt $<150 \times 10^9/L$ und LDH steigt innerhalb von < 30 Tage nach TPE-Ende
Relapse	Thrombozytenzahl sinkt wieder $<150 \times 10^9/L$ nach klinischer Remission/ ≥ 30 Tage nach TPE-Ende
Refraktäre TTP	Thrombozytenzahl persistiert für ≥ 5 Tage bei $<50 \times 10^9/L$ (mild) bzw. $<30 \times 10^9/L$ (schwer) und LDH $>1,5$ ULN

(Modifiziert nach Scully et al. (2017)³²)

Bei Analyse der Caplacizumab-Therapie wurde der Zeitpunkt der ersten Verabreichung nach Diagnose (= Tag 0) sowie die Anzahl der Caplacizumab-Dosen und die Dauer der Caplacizumab-Behandlung insgesamt begutachtet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Caplacizumab-Dosen und die Dauer der Caplacizumab-Behandlung nach Plasmaseparation (TPE) dokumentiert. Eine Verwendung zur Behandlung einer Exazerbation, eines Relapse oder einer refraktären aTTP wurde bei Analyse der Episoden ebenfalls vermerkt.

Zudem wurde der Zeitpunkt des Caplacizumab-Einsatzes systematisch betrachtet. Als *first-line*-Therapie wurde der Einsatz definiert, wenn Caplacizumab innerhalb von 72 Stunden nach Diagnosestellung verabreicht wurde; ein späterer Beginn (>72 h) wurde als verzögerte bzw. *non-first-line*-Therapie klassifiziert. Die Wahl dieses Cut-off orientiert sich an den Empfehlungen der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), die eine möglichst frühe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72 Stunden nach Erstvorstellung empfehlen, um eine zeitnahe Therapieentscheidung zu ermöglichen.⁴⁵ Die Begrifflichkeit *first-line* wird in dieser Arbeit aus Gründen der terminologischen Konsistenz und analog zur Definition eines frühen Rituximab-Einsatzes verwendet, wie sie in mehreren Publikationen beschrieben ist.^{69,110,111} Auch der Ausdruck *front-line* wird in der Literatur teilweise synonym verwendet,^{76,112,113} wobei bislang kein einheitlicher internationaler Konsens hinsichtlich der Terminologie besteht.

Die HERCULES Studie, eine durch Scully et al. (2019) durchgeführte kontrollierte Doppelblindstudie,⁸¹ untersuchte bereits die Möglichkeit der Ausdehnung einer Behandlung mit Caplacizumab bei persistierend niedriger ADAMTS13-Aktivität. Dieses Protokoll sieht eine Therapieverlängerung von den mindestens geforderten 30 Behandlungstagen auf 58 nach letzter Plasmapherese vor, um die Rezidivrate zu senken.¹⁰⁸ Eine Verlängerung der Caplacizumab-Therapie gemäß HERCULES-Protokoll wurde in der REACT-2020 Kohorte ebenfalls konstatiert.

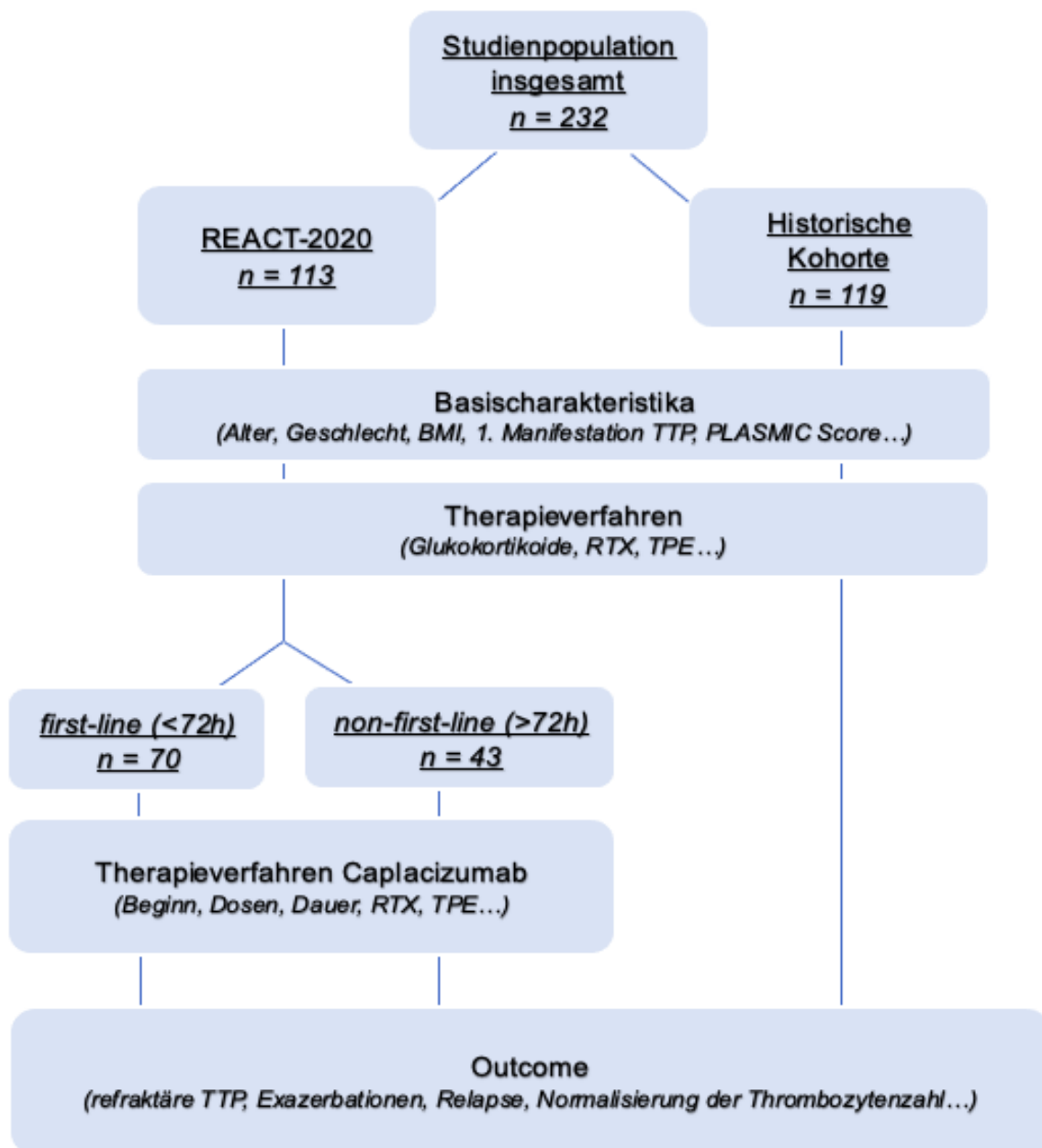
Die Zeit bis zur initialen und endgültigen Normalisierung der Thrombozytenzahl, welche bei $\geq 150 \times 10^9/L$ liegen musste, wurde evaluiert. Hierbei wurde der Zeitraum nach Eintreten der akuten Episode und nach Beginn der Caplacizumab-Behandlung einzeln betrachtet. Die Dauer bis zur Stabilisierung der ADAMTS13-Aktivität auf >10% wurde ab Episodenbeginn und ab dem Tag der letzten Plasmapherese beschrieben.

Komplikationen, wie z.B. Epistaxis oder Kreatinin >2,0 mg/dl bei Aufnahme, sind dokumentiert worden.

Für die statistische Analyse wurde GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA) verwendet. Die verwendeten Abbildungen und Tabellen in diesem Manuskript wurden unter anderem durch Microsoft PowerPoint 16.66.1 (Microsoft, Seattle, WA) bzw. Microsoft Word 16.66.1 (Microsoft, Seattle, WA) sowie durch die Software IBM SPSS (Version 28.0 für Mac; SPSS, Inc., Chicago, IL) erstellt. Für die Auswertung der normalverteilten Daten wurde der parametrische t-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt. Der Mann-Whitney-U Test wurde bei der Auswertung nicht normalverteilter Daten verwendet. Bei kategorischen Daten erfolgte der statistische Vergleich durch den exakten Test nach Fisher. Die Ergebnisse wurden alle mithilfe des Medians oder Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall definiert.¹⁰⁹

4. Ergebnisse

Abbildung 4. Schematische Darstellung des Aufbaus der Datenanalyse



Consort-Diagramm zur Veranschaulichung der Kohortenbildung sowie des methodischen Aufbaus der Datenauswertung zur Analyse der Studienergebnisse.

4.1. Basischarakteristika

Die Basischarakteristika beider Kohorten unterschieden sich größtenteils nicht signifikant (s. Tabellenanhang, Tabelle 2).

Das durchschnittliche Alter bei Vorstellung der akuten Episode betrug in der REACT-2020 Kohorte sowie in der historischen Kohorte 46 Jahre (n.s.). Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiblich (70% vs. 66%, n.s.) und war von weißer ethnischer Herkunft (93% vs. 99%, n.s.). Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) war in beiden Kohorten erhöht (Mittelwert 28 kg/m² vs. 30 kg/m²) und es lag ein signifikanter Unterschied vor (p=0,0052). Bei 75% der Patientinnen und Patienten in der REACT-2020 Kohorte handelt es sich um die erste Manifestation einer aTTP, in der historischen Kohorte waren dies bei 53% der Fall (p=0,0009). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patientinnen und Patienten der historischen Kohorte teilweise mehrmals aufgrund eines Rezidivs vorstellig wurden und mehrere akute Episoden derselben Person dokumentiert wurden.

Die initial gemessenen Laborwerte zeigten in beiden Kohorten eine Thrombozytopenie (Median 13 x 10⁹/L [IQR 8;22] vs. 16 x 10⁹/L [IQR 11;32]; p=0,0004) und erhöhte LDH-Werte (Median 994 U/L [IQR 704;1487] vs. 797 U/L [IQR 513;1336]; n.s.). Eine kardiale Beteiligung lag bei 79% in der REACT-2020 bzw. bei 80% in der historischen Kohorte vor (n.s.). Die Kreatinin-Werte waren initial erhöht (Median 1,102 mg/dl [IQR 0,864;1,5] vs. 1 mg/dl [IQR 0,864;1,239]), sodass bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und Patienten eine renale Beteiligung bei Vorstellung vorlag (p=0,0044). Die initiale ADAMTS13-Aktivität war bei 97% bzw. 91% der Patientinnen und Patienten stark reduziert (<10%) (n.s.).

Der Glasgow Coma Scale (Median 15 [IQR 15;15]; n.s.) sowie der PLASMIC Score (Median 7 [IQR6;7]; n.s.), unterschieden sich in beiden Kohorten nicht. Die Dauer des follow-ups lag in der REACT-2020 Kohorte bei 91 Tagen (Median; [IQR 54;179]), in der historischen Kohorte lediglich bei 46 Tagen (Median; [IQR 27;110]) (p<0,0001).

4.2. Therapieverfahren REACT-2020 vs. Historische Kohorte

Zur Therapie einer akut auftretenden aTTP-Episode (s. Tabellenanhang, Tabelle 3) wurden bei annähernd jedem Patienten Glukokortikoide verabreicht (99% vs. 98%, n.s.). Die initial verabreichte Dosis betrug in beiden Kohorten 2 mg/kg Körpergewicht (Median [IQR 1;3]).

Der Einsatz von Rituximab (s. Tabelle 3.1) erfolgte in der historischen Kohorte deutlich weniger. Hier wurde der monoklonale Antikörper nur bei 68% der Patientinnen und Patienten verwendet, während es in der REACT-2020 Kohorte 86% waren ($p=0,0018$). Der erstmalige Einsatz von Rituximab erfolgte bei Patientinnen und Patienten der historischen Kohorte zu einem späteren Zeitpunkt (Median 9 Tage [IQR 4;11] vs. 12 Tage [IQR 5;14]). Während RTX bei 20 % der Patientinnen und Patienten in der REACT-2020 Kohorte innerhalb von 72h nach Diagnose als *first-line* Therapie (<72h) verwendet wurde, war dies in der historischen lediglich bei 12% der Fall (n.s.). Die kumulative Dosis betrug bei beiden Kohorten 2000 mg (Median [IQR 1000;2518] vs. [IQR 1339;2841]).

Die Therapie mit Plasmapherese (TPE) wurde bei 92% bzw. 93% der Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Tabelle 3.1. Anwendung von Rituximab in der REACT-2020 Kohorte (CK) und der historischen Kontrollkohorte (HK)

Parameter	Caplacizumab Kohorte (CK) (n=113)	Historische Kohorte (HK) (n=119)	CK vs. HK p- Wert
Rituximab – n/n (%)	96/112 (86%)	81/119 (68%)	0,0018
Tag der 1. RTX-Gabe – Median (IQR)	9 (4;11)	12 (5;14)	-
Kumulative RTX- Dosis (mg) – Median (IQR)	2000 (1000;2518)	2000 (1339;2841)	-
RTX als <i>first-line</i> Therapie – n/n (%)	20/98 (20%)	14/119 (12%)	0,1338

Weitere Immunsuppressiva wurden zum Teil in beiden Kohorten eingesetzt. In der REACT-2020 Kohorte bekamen 5 Patientinnen und Patienten (4%) Mycophenolat-Mofetil sowie 3 Patientinnen und Patienten (3%) Azathioprin und 2 weitere (2%) Cyclosporin. In der historischen Kohorte wurden vermehrt Azathioprin (6 Patientinnen und Patienten, 5%) verwendet sowie Splenektomien durchgeführt (5 Patientinnen und Patienten, 4%). Der operative Eingriff erfolgte bei 3 der 5 Patientinnen und Patienten auf Grund eines schweren refraktären Verlaufs bei Erstmanifestation der aTTP. Die anderen beiden Fälle lassen keine Rückschlüsse aufgrund fehlender Daten zu.

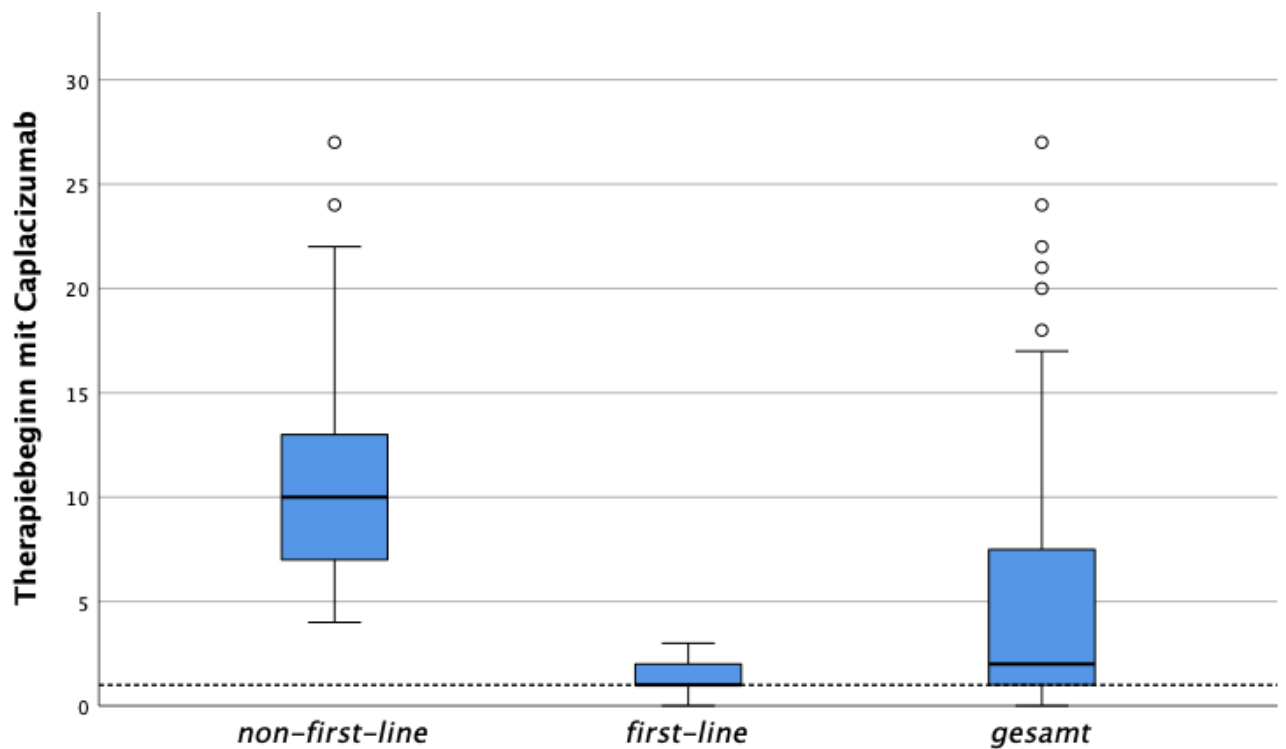
In der historischen Kohorte wurde bei 102 Patientinnen und Patienten (86%) die initiale ADAMTS13-Aktivität bestimmt. Im weiteren Verlauf lagen bei 72% der 102 Patientinnen und Patienten keine weiteren Messwerte vor. Bei 77% der Patientinnen und Patienten aus der REACT-2020 Kohorte fanden regelmäßige Kontrollmessungen statt. Während der Caplacizumab-Behandlung wurden hier mindestens 2 Messungen vorgenommen bzw. die erste Messung am Anfang, die zweite während und die dritte am Ende der Behandlung. Der Anstieg der ADAMTS13-Aktivität auf >10% war in der REACT-2020 Kohorte 32 Tage (Median [IQR 21;52]) nach Episodenbeginn zu beobachten bzw. 21 Tage (Median [IQR 10;48]) nach Ende der Plasmapherese.

4.3. Therapieverfahren Caplacizumab – *first-line* vs. *non-first-line*

Die REACT-2020 Kohorte lässt sich unterteilen in eine Gruppe von 70 Patientinnen und Patienten (62%), die Caplacizumab als *first-line* Therapie innerhalb der ersten 72h nach Diagnose erhalten haben und eine Gruppe von 43 Patientinnen und Patienten (37%), bei denen ein verspäteter Einsatz >72h nach Diagnose erfolgte (s. Tabellenanhang, Tabelle 4).

Die erste Gabe Caplacizumab wurde in der *first-line* Gruppe an Tag 1 nach Diagnosestellung verabreicht (Median [IQR 1;2]), in der *non-first-line* Gruppe war es an Tag 10 (Median [IQR 7;13]) (s. Abbildung 5).

Abbildung 5. Therapiebeginn mit Caplacizumab



Boxplot-Diagramm (Median [Q25; Q75]) zur Darstellung des Therapiebeginns mit Caplacizumab (angegeben in Tagen nach Diagnose) in der non-first-line ($n = 43$) und first-line ($n = 70$) Gruppe sowie der gesamten REACT2020-Kohorte ($n = 113$).

Des Weiteren waren in der non-first-line Gruppe mehr Dosen Caplacizumab insgesamt (Median $n=28$ [IQR 10;42] vs. $n=32$ [IQR 22;41]) sowie nach Ende der Plasmapherese (Median $n=25$ [IQR 6;39] vs. $n=28$ [IQR 12;31]) nötig. Die Dauer der Caplacizumab-Behandlung insgesamt war dagegen in beiden Gruppen nahezu dieselbe (Median 33 Tage [IQR 11;51] vs. 32 Tage [IQR 24;41]). Nach Ende der Plasmapherese lag die Behandlungsdauer in der first-line Gruppe noch bei 26 Tagen (Median [IQR 7;46]), in der non-first-line Gruppe bei 28 Tagen (Median [IQR 12;31]).

Bei 30% der Patientinnen und Patienten der first-line Gruppe (21/70) wurde eine übertägige Gabe mit Caplacizumab durchgeführt, in der non-first-line Gruppe war dies nur bei 16% der Patientinnen und Patienten (7/43) der Fall.

Im Hinblick auf die Verwendung von Rituximab gab es Unterschiede in beiden Gruppen (s. Tabelle 4.1). Patientinnen und Patienten der *first-line* Gruppe erhielten seltener Rituximab (80% vs. 95%, $p=0,0276$) und eine durchschnittlich niedrigere kumulative Rituximab Dosis (1819 mg [IQR 713;2000] vs. 2000 mg [IQR 2000;2700]). Zudem wurde früher mit der RTX-Therapie begonnen (Median Tag 5 [IQR 2;9] vs. Tag 8 [IQR 6;12]), sodass 27% eine *first-line* RTX-Therapie erhielten, während es in der *non-first-line* Gruppe nur 11% waren (n.s.).

Tabelle 4.1. Anwendung von Rituximab in der *first-line* und *non-first-line* Gruppe

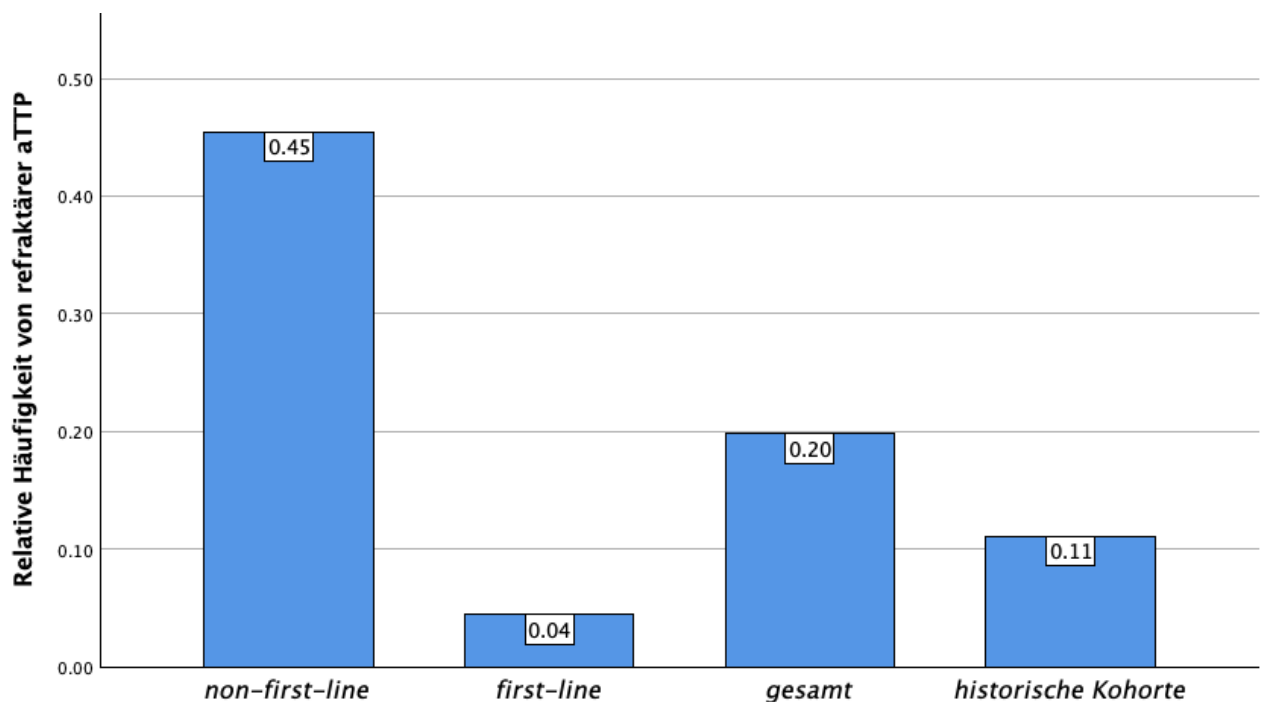
Parameter	Caplacizumab Kohorte <i>first-line</i> (n=70)	Caplacizumab Kohorte <i>non-first-line</i> (n=43)	<i>First-line vs. non-first-line</i> p- Wert
Rituximab – n/n (%)	56/70 (80%)	40/42 (95%)	0,0276
Tag der 1. RTX-Gabe – <i>Median (IQR)</i>	5 (2;9)	8 (6;12)	-
Kumulative RTX- Dosis (mg) – <i>Median (IQR)</i>	1819 (713;2000)	2000 (2000;2700)	-
RTX als <i>first-line</i> Therapie – n/n (%)	16/60 (27%)	4/38 (11%)	0,072

Die durchschnittliche Anzahl an benötigten Plasmapheresen lag in der REACT-2020 Kohorte bei $n = 7$ (Median [IQR 4;12]) und in der historischen Kohorte bei $n = 8$ (Median [IQR 5;14]; n.s.). Bei *first-line* Therapie mit Caplacizumab bekamen weniger Patientinnen und Patienten Plasmapherese (87% vs. 100%) und es waren nur 5 Plasmapheresen (Median [IQR 3;5]) nötig, während bei *non-first-line* Therapie 14 Plasmapheresen (Median [IQR 9;21]) durchgeführt wurden ($p<0,0001$).

4.4. Outcome (s. Tabellenanhang, Tabelle 5)

Im Therapieverlauf litten 12 Patientinnen und Patienten (11%) der historischen Kohorte unter einer refraktären aTTP. In der REACT-2020 Kohorte waren 22 Patientinnen und Patienten (20%) betroffen (n.s.). Ein refraktärer Verlauf manifestierte sich hier jedoch in 18 von 22 Fällen bereits vor Therapiebeginn mit Caplacizumab. Lediglich bei 4 Patientinnen und Patienten kam es zu einer refraktären aTTP bei laufender Caplacizumab-Behandlung.¹⁰⁹ Es war außerdem festzustellen, dass in der REACT-2020 Kohorte bei verzögertem Einsatz von Caplacizumab (*non-first-line* Gruppe) 45 % der Patientinnen und Patienten einen refraktären Krankheitsverlauf hatten, während es bei Einsatz als *first-line* Medikament nur 4% waren ($p < 0,0001$) (s. Abbildung 6).

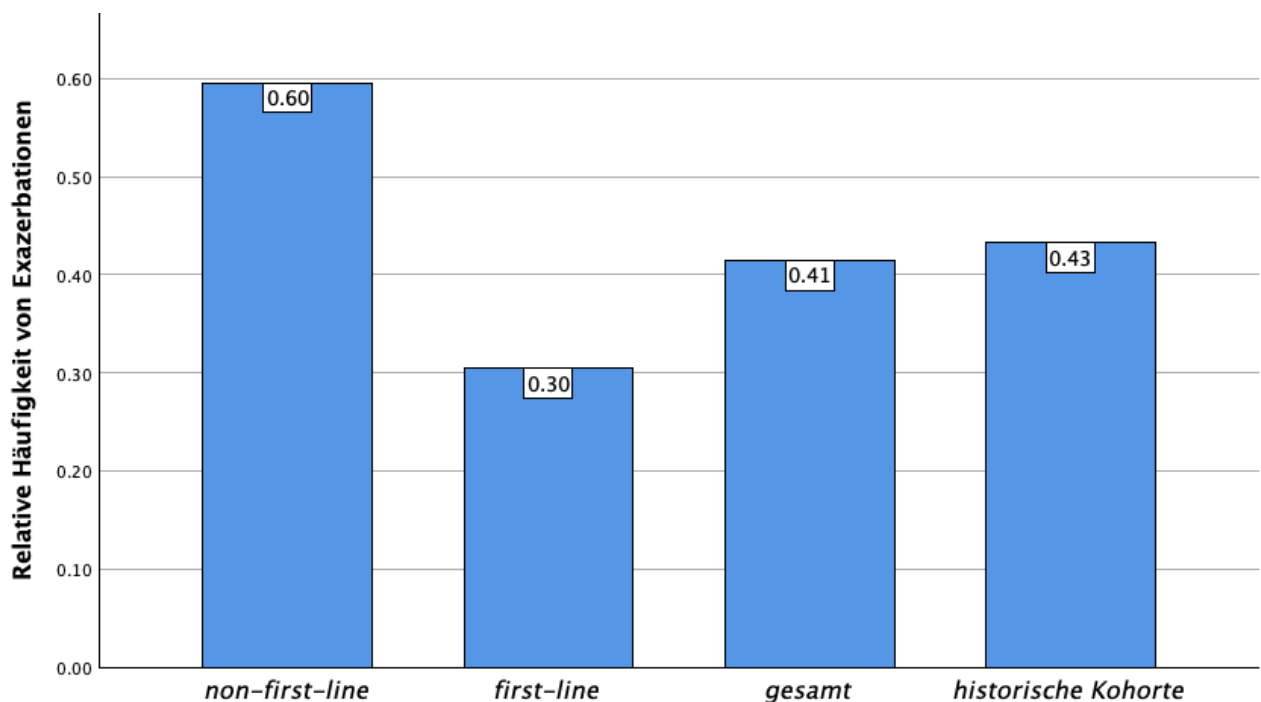
Abbildung 6. Relative Häufigkeit von refraktärer aTTP



Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit von refraktären aTTP-Verläufen in der non-first-line (n=43) und first-line (n=70) Gruppe ($p < 0,0001$) sowie der gesamten REACT2020-Kohorte (n=113) und historischen Kontrollkohorte (n=119).

Ähnlich verhielt es sich bei Betrachtung aufgetretener Exazerbationen. In der historischen Kohorte waren 43% der Patientinnen und Patienten betroffen, in der REACT-2020 Kohorte waren es 41% (n.s.). Hier erlitten in der *non-first-line* Gruppe 60% der Patientinnen und Patienten eine Exazerbation, während es in der *first-line* Gruppe nur 30% waren ($p=0,0031$) (s. Abbildung 7).

Abbildung 7. Relative Häufigkeit von Exazerbationen



Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit von Exazerbationen in der non-first-line (n=43) und first-line (n=70) Gruppe ($p=0,0031$) sowie der gesamten REACT2020-Kohorte (n=113) und historischen Kontrollkohorte (n=119).

Ein vorzeitiges Absetzen von Caplacizumab war häufig ursächlich für das Auftreten von Exazerbationen in der Caplacizumab-Gruppe. Die Therapie wurde meistens beendet, wenn sich die Thrombozytenzahl erholt hatte, eine Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität auf >10% wurde jedoch nicht berücksichtigt.

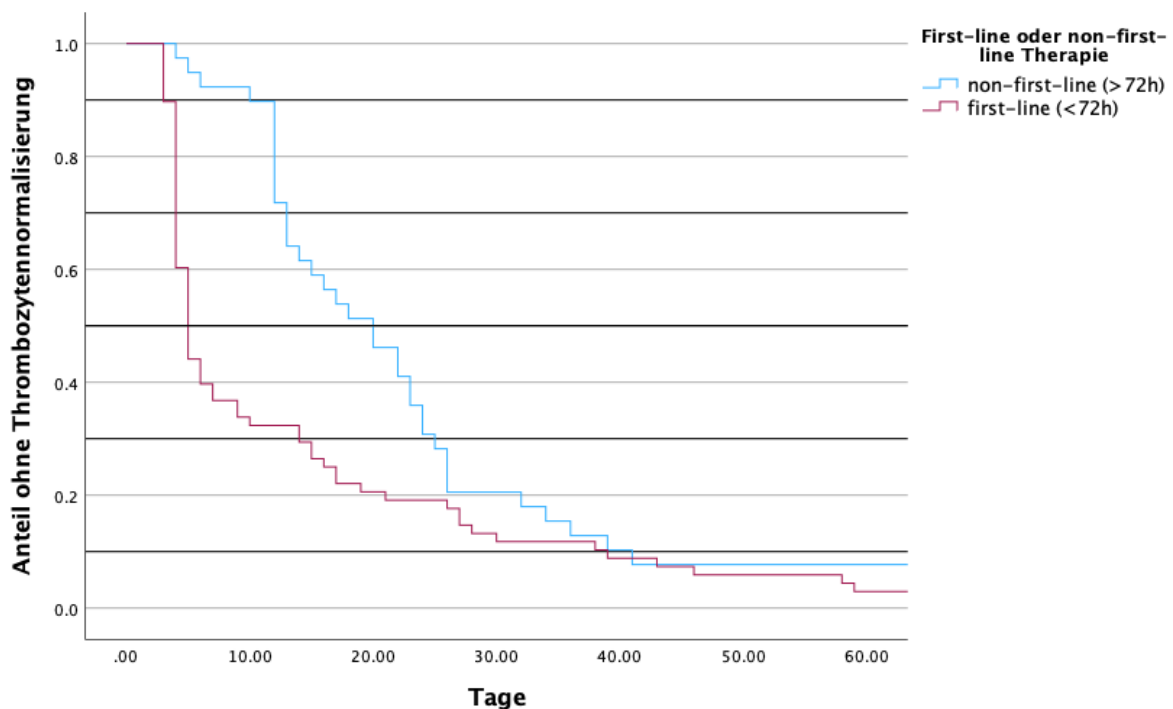
Aus diesem Grund wurden in der *first-line* Gruppe Patientinnen und Patienten herausgearbeitet, welche bei Beendigung der Caplacizumab-Therapie neben einer

normalisierten Thrombozytenzahl ebenfalls eine Erholung der ADAMTS13-Werte auf >10% aufwiesen. Bei 18 Patientinnen und Patienten traf beides zu. Ein schneller Krankheitsverlauf und eine stabile Remission konnten hier verzeichnet werden. In der REACT2020-Kohorte kam es bei allen 76 Patientinnen und Patienten, die bei Absetzen von Caplacizumab ADAMTS13-Werte von >10% aufwiesen weder zu Exazerbationen noch zu anderen unerwünschten Outcomes. Lag der Wert bei Beendigung der Therapie unter 10%, war das Risiko für einen Rückfall deutlich erhöht. Von 43 Patientinnen und Patienten, bei denen niedrige ADAMTS13-Werte nachgewiesen werden konnten, erlitten 19 ein Rezidiv (44%). Hierbei handelte es sich vor allem um Exazerbationen. Die Folge war häufig eine Wiederaufnahme der Therapie mit Caplacizumab.¹⁰⁹

Ein Relapse trat bei je 2 Patientinnen und Patienten in der REACT-2020 als auch in der historischen Kohorte auf (n.s.). In der Caplacizumab-behandelten Kohorte gehörte eine Person zur *first-line*, die zweite zur *non-first-line* Gruppe. Eine ausbleibende Erholung der ADAMTS13-Aktivität bzw. ein verfrühtes Absetzen von Caplacizumab bei ADAMTS13-Werten <10% war hier vermutlich die Ursache. In der historischen Kohorte ist bei 70 Patientinnen und Patienten (59%) aufgrund fehlender Langzeitdaten ein Relapse nicht auszuschließen.

Die Normalisierung der Thrombozytenzahl (>150 x 10⁹/L) wurde in der REACT-2020 Kohorte nach 12 Tagen (Median [IQR 4;24]), in der historischen Kohorte ebenfalls nach 12 Tagen (Median [IQR 6;20]) erreicht (n.s.). Bei genauer Betrachtung der Patientinnen und Patienten der REACT-2020 Kohorte und ihrer Einteilung in eine *first-line* und *non-first-line* Gruppe zeigten sich jedoch größere Unterschiede. Bei verspätetem Caplacizumab-Einsatz stellte sich erst nach 20 Tagen (Median [IQR 12;26]) eine Normalisierung der Thrombozytenzahl ein und damit erheblich später als in der *first-line* Gruppe, die eine deutlich schnellere Reaktion zeigten und bereits nach 5 Tagen (Median [IQR 4;17]) normalisierte Thrombozytenzahlen aufwiesen (p<0,0001) (s. Abbildung 8).

Abbildung 8. Normalisierung der Thrombozytenzahl



Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Zeit (in Tagen) bis zur endgültigen Normalisierung der Thrombozytenzahl ($>150 \times 10^9/L$). *Pinker Graph* = first-line Therapie mit Caplacizumab (<72h nach Diagnose); *blauer Graph* = non-first-line Therapie mit Caplacizumab (>72h nach Diagnose). ($P= 0,006$) (erstellt nach Völker et al.¹⁰⁹)

Der Krankenhausaufenthalt war in der REACT-2020 Kohorte für *first-line* Patientinnen und Patienten deutlich kürzer als für solche, bei denen Caplacizumab verspätet eingesetzt wurde (Median 14 Tage [IQR 10;19] vs. 23 Tage [IQR 18;33], $p=0,0007$). Insgesamt lag die Anzahl in dieser Kohorte bei 17 Tagen (Median [IQR 12;25]), in der historischen Kohorte bei 18 Tagen (Median [IQR 11;25]) (n.s.). In beiden Kohorten sowie in den Caplacizumab Untergruppen, verbrachten die Patientinnen und Patienten 4 Tage (Median) auf der Intensivstation (n.s.).

Unerwünschte Komplikationen traten nur selten auf. Caplacizumab-bedingte lokale Hautreaktionen zeigten sich in 5 Fällen. Andere Ereignisse, wie allergische Reaktionen oder Krampfanfälle, lassen sich auf die Behandlung mit Plasmapherese oder auf die aTTP selbst zurückführen.¹⁰⁹

In der REACT-2020 Kohorte verstarben 2 Patientinnen und Patienten (2%) im Krankheitsverlauf, in der historischen Kohorte waren es 5 Patientinnen und Patienten (4%) (n.s.). Die Ursache hierfür war meistens ein Organversagen, welches durch eine massive Thrombenbildung mit nachfolgender Ischämie ausgelöst wurde. Über Infarkte des Herzens und Gehirns sowie über Darmgangrän als Folge wurde berichtet.¹⁰⁹

4.5. Verschreibungspraxis von Caplacizumab im zeitlichen Verlauf

Bei Betrachtung der Verschreibungspraxis von Caplacizumab wurden die bereits von Völker et al.¹⁰⁸ veröffentlichten Daten zu den ersten 60 Patientinnen und Patienten der REACT-2020 Kohorte (August 2018-Dezember 2019) mit denen der 53 Neupatient*innen (Dezember 2019-Mai 2021) verglichen. Der Therapiebeginn mit Caplacizumab erfolgte in der ersten Gruppe (n=60) durchschnittlich an Tag 6, in der zweiten Gruppe (n=52) bereits an Tag 4.

In der ersten Gruppe (n=60) erfolgte der Einsatz von Caplacizumab bei 26 Patientinnen und Patienten (43%) aufgrund einer Exazerbation, eines Relapse oder eines refraktären Verlaufs, jedoch nicht zur initialen Behandlung der akuten Episode. In der zweiten Gruppe (n=52) war dies nur noch bei 9 Patientinnen und Patienten (17%) der Fall.

4. Diskussion

Die immunassoziierte Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) ist eine potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei welcher sich aus bisher unbekanntem Grund Autoantikörper gegen das Enzym ADAMTS13 bilden und es infolgedessen zu einem Funktionsmangel dieser Metalloprotease kommt. Das Persistieren „ultra-langer“ vWF-Multimere führt zu einer mikrovaskulären Thrombenbildung mit nachfolgenden ischämiebedingten Endorganschäden. Durch die Ermittlung geeigneter Behandlungsmaßnahmen, wie Plasmapherese (TPE) und Immunsuppression, konnten die Morbidität und Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden. Der zuletzt zugelassene monoklonale Antikörper Caplacizumab wurde bereits in den randomisierten kontrollierten HERCULES- und TITAN- Studien auf seine Wirksamkeit und Effizienz zur Behandlung einer aTTP überprüft. Es zeigte sich ein schnelles Ansprechen auf die Therapie mit deutlich kürzerem Krankheitsverlauf und einer schnellen Normalisierung der Thrombozytenzahl.^{79,81} Durch die REACT-2020 Studie konnten „*real-world*“ Daten zu akuten aTTP-Episoden außerhalb klinischer Zulassungsstudien gesammelt werden. Eine zurückhaltende Verschreibungspraxis und fehlende Anwendungserfahrung können die Ursache für eine späte und uneinheitliche Behandlung mit Caplacizumab sein. Durch die Untersuchung der einzelnen Krankheitsverläufe konnten behandlungsspezifische Risikofaktoren ermittelt werden, die tendenziell zu einer verlängerten aTTP-Episode führten und für ein erhöhtes Rezidivrisiko sorgten. Die Evaluierung und Auswertung der einzelnen Behandlungsabläufe unter realistischen Gegebenheiten ermöglicht eine Anwendungsempfehlung von Caplacizumab im klinischen Alltag für einen prognostisch günstigen Krankheitsverlauf.

5.1. *First-line* Einsatz von Caplacizumab

Eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie ist, dass ein schneller und früher Einsatz von Caplacizumab innerhalb von 72h nach Diagnose für eine signifikante Verbesserung des Outcomes sorgt. Die Verwendung von Caplacizumab in der Frühphase einer akuten aTTP-Episode wurde bereits in den ISTH-Richtlinien empfohlen.¹⁰³ Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Aussage der Leitlinie und führen diese aus. Eine *first-line* Therapie mit Caplacizumab sorgt für eine schnelle Erholung und Stabilisierung der Laborparameter (z.B. Normalisierung der Thrombozytenzahl bei *first-line* Therapie nach 5 Tagen vs. nach 20 Tagen bei *non-first-line*) und kann deutlich das Risiko für Exazerbationen senken. Sie verkürzt nicht nur eine akute aTTP-Episode, sondern verhindert durch den frühzeitigen Einsatz eine initiale mikrovaskuläre Thrombenbildung. Die Entstehung ischämiebedingter Endorganschäden wird schneller blockiert und kann vermutlich das Risiko von Spätrezidiven oder langfristigen Komplikationen auch nach Remission senken. Hierbei handelt es sich häufig um neuropsychologische Beeinträchtigungen wie Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, aber auch Herz-Kreislauf Beschwerden und Störungen der Nierenfunktion.^{63,114-116} Auch nach überstandener aTTP-Episode sorgen diese langfristigen Komplikationen für eine erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsrate. Eine Ursache hierfür kann die Ausbildung von Mikrothromben in der frühen Krankheitsphase sein, wenn Caplacizumab erst spät oder gar nicht eingesetzt wurde. Im Vergleich zu einer Population desselben Alters, Geschlechts und derselben Ethnizität liegt bei Patientinnen und Patienten mit aTTP trotz Remissionsphase eine 1,8-fach höhere Sterblichkeit vor.⁸⁸ Bei Patientinnen und Patienten mit aTTP sind vor allem Herzrhythmusstörungen eine der Haupttodesursachen.¹¹⁷ Ein erhöhter kardialer Troponin I (cTnI) Wert stellt ein dreifach erhöhtes Risiko für Tod oder einen refraktären Krankheitsverlauf dar. Aus diesem Grund ist cTnI ein wichtiger prognostischer Faktor und muss langfristig überwacht werden.^{43,118}

Die Therapie mit Caplacizumab sollte dementsprechend nicht nur Patientinnen und Patienten mit initialen schweren Begleitkomplikationen vorbehalten sein, sondern bei allen aTTP-Erkrankten eingesetzt werden. Neben der Behandlung einer akuten Episode ist es wichtig, dass möglichst auch potenzielle Langzeitfolgen als Konsequenz initialer Thrombenbildung verhindert werden, von denen auch Patientinnen und Patienten mit zunächst milderem Krankheitsverlauf betroffen sind. In zukünftigen Studien gilt es zu belegen, inwieweit Caplacizumab ischämische Endorganschäden durch den frühzeitigen Einsatz und seine antithrombotische Wirkung verhindern bzw. verringern kann und somit das Auftreten kardialer und zerebraler Komplikationen reduziert.¹¹⁹

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass bei einer *non-first-line* Therapie mit Caplacizumab, bzw. bei verspätetem Einsatz >72h nach Diagnose, sich das Outcome der Patientinnen und Patienten verschlechtert. Vergleicht man Ergebnis und therapeutisches Ansprechen mit der historischen Kohorte bzw. den Patientinnen und Patienten, die kein Caplacizumab erhalten haben, lässt sich feststellen, dass eine *non-first-line* Therapie für eine längere akute aTTP-Episode und eine langsamere Genesung sorgt als eine Behandlung des Patienten ohne Caplacizumab. Weniger Exazerbationen (60% vs. 43%) und refraktäre aTTP (45% vs. 11%) traten vergleichsweise in der historischen Kohorte auf. Auch die Thrombozytenzahl erholte sich schneller (Median 20 Tage vs. 12 Tage).¹⁰⁹ Dieses Ergebnis unterstreicht erneut, dass der frühe Einsatz von Caplacizumab bedeutend und ausschlaggebend für einen kürzeren und prognostisch günstigeren Krankheitsverlauf ist.

Ein zentrales Problem ist hierbei jedoch, dass es aktuell keine verlässliche Methode zur Identifikation von Patientinnen und Patienten gibt,¹²⁰ welche aufgrund eines erhöhten Risikos für einen protrahierten Krankheitsverlauf eine schnelle Therapieeinleitung mit Caplacizumab benötigen und solchen, welche auch ohne Caplacizumab schnell auf eine aTTP-Therapie ansprechen würden. Es ist daher schwierig bei Erstvorstellung Aussagen zum Schweregrad des individuellen Krankheitsverlaufs treffen zu können. Die Studie zeigt, dass durch verspäteten Einsatz oder vorzeitiges Absetzen von Caplacizumab die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gefährdet wird, da es zu einer Verlängerung einer aktiven aTTP-Episode kommt und folglich das Risiko für ein negatives Outcome wie z.B. refraktäre Krankheitsverläufe, Komplikationen oder Organschäden steigt. Es lässt sich konstatieren, dass unerwünschte Ereignisse und protrahierende Verläufe nicht aufgrund einer geringeren Wirksamkeit von Caplacizumab bei verspätetem Einsatz auftreten, sondern dass sie die Folge einer *non-first-line* Therapie (>72h) bzw. eines vorzeitigen Absetzens von Caplacizumab sind, sodass die Phase einer aktiven thrombotischen Mikroangiopathie verlängert wird. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass Caplacizumab unabhängig vom Einsatzzeitpunkt gleich schnell wirkt (Caplacizumab-Dosen: Median n=28 vs. n=32 und Therapie-Dauer: Median 33 Tage vs. 32 Tage).

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass die Zurückhaltung bei der Verschreibung von Caplacizumab dazu beitragen kann, dass die Patientinnen und Patienten infolgedessen eine *non-first-line* Therapie erhalten und das Risiko eines schlechteren Outcomes tragen müssen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Bedenken und Unsicherheiten der behandelnden Ärzt*innen beim Einsatz von Caplacizumab nicht überbewertet werden sollten, da andernfalls eine verzögerte Anwendung nachteilig für die Patient*innen sein könnte. Die Analyse der Verschreibungspraxis zeigte, dass sich der Einsatzzeitpunkt von Caplacizumab seit seiner Markteinführung im Jahr 2018 veränderte. Innerhalb der REACT-2020 Kohorte

(2018-2021) wurde es im Laufe der Jahre immer früher eingesetzt, sodass mehr Patientinnen und Patienten von einer *first-line* Therapie profitieren konnten. Des Weiteren nutzte man Caplacizumab mit der Zeit weniger sekundär zur Behandlung einer Exazerbation oder eines Relapse, sondern verabreichte das Medikament bereits initial bei Erstmanifestation einer aTTP. Diese Daten belegen, dass durch zunehmende klinische Anwendungserfahrung der zuständigen Ärztinnen und Ärzte und erweiterten Kenntnisstand zur Verwendung von Caplacizumab ein empfehlungsbasierter früher Einsatz erfolgt, der Prognose und Outcome der betroffenen Patientinnen und Patienten verbessert.

Die Notwendigkeit einer Caplacizumab-Therapie bei akuter aTTP-Episode bleibt jedoch nach wie vor umstritten. Das liegt auch daran, dass der Einsatz von Caplacizumab das Blutungsrisiko erhöhen kann,⁸² da eine Anlagerung der Thrombozyten über ihren Glykoprotein-Ib- α -Rezeptor an vWF-Multimere verhindert und somit iatrogen ein von-Willebrand-Syndrom erzeugt wird. Schwere Blutungskomplikationen treten jedoch selten auf. Leichtere Formen wie z.B. Epistaxis oder gingivale Blutungen sind beispielsweise durch alternierende übertägige Caplacizumab-Gaben^{82,106,121} oder vWF-Infusionen kontrollierbar.⁸² Eine aTTP-Therapie ohne Caplacizumab ist ebenfalls mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, da die Entstehung mikrovaskulärer Thromben ischämische und hämorrhagische Komplikationen zur Folge hat, welche deutlich schwerwiegender sind als die möglichen Blutungskomplikationen bei einer Behandlung mit Caplacizumab. Jedoch sollte bei Patientinnen und Patienten, welche gerinnungshemmende Medikamente aufgrund von z.B. Herzklappenprothesen oder Thrombophilie nehmen müssen, der Einsatz von Caplacizumab individuell abgewogen werden, da eine Verabreichung die Blutungsneigung zusätzlich erhöhen würde.^{64,82}

Auch wenn eine Behandlung mit Caplacizumab aufgrund der Nebenwirkungen und des Kosten-Nutzen Verhältnisses teilweise noch kontrovers diskutiert wird, kommen viele zu dem gemeinsamen Konsens, dass eine Behandlung mit Caplacizumab während einer akuten aTTP-Episode vorteilhaft für das Outcome des Patienten ist, da Endorganschäden verhindert werden und dies den Einsatz des Medikaments rechtfertigt.^{82,121-123}

5.2. ADAMTS13 als wichtiger prognostischer Faktor

Der Nachweis eines Funktionsmangels der Metalloprotease ADAMTS13 sowie das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 diente in der Vergangenheit vorrangig nur zur Sicherung einer aTTP-Diagnose. Eine stabile Remission lag dann vor, wenn sich die Thrombozytenzahl erholt hatte und für >30 Tage nach Beendigung der Plasmapherese im Normalbereich lag. Regelmäßige ADAMTS-13 Aktivitätsmessungen zur Verlaufskontrolle der akuten Episode wurden jedoch aufgrund der begrenzten Test-Verfügbarkeit und der langen Diagnosedauer nur selten durchgeführt.⁸⁴

Die Studie zeigt jedoch, dass ADAMTS13 ein wichtiger prognostischer Faktor ist, da eine geringe ADAMTS13-Aktivität verstärkt zu Exazerbationen und Relapse führt und daher auch zur Bestimmung der Autoimmunaktivität berücksichtigt werden muss. Aus diesem Grund wurden durch Cuker et al.⁸⁴ die Definitionen von TTP-Ereignissen von Scully et al.³² neu überarbeitet, welche die ADAMTS13-Aktivität mitberücksichtigen. Der Grenzwert wurde hier bei 20% festgelegt, da frühere Studiendaten ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Überschreiten dieses Schwellenwertes belegen. Weitere Untersuchungen zur Festlegung des Minimalwertes sind jedoch erforderlich.^{84,88} Cuker et al. definieren ein ADAMTS13-Relapse als Absinken der Aktivität auf <20% nach erfolgreicher ADAMTS13-Remission. Eine partielle Remission der ADAMTS13-Aktivität wird als ein Aktivitätswert von $\geq 20\%$ definiert, der jedoch weiterhin unterhalb der unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN $\approx 60\%$ ¹²⁴) liegt. Eine vollständige Remission liegt hingegen vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität Werte oberhalb des LLN erreicht.⁸⁴

Die ADAMTS13-Aktivität ist folglich ein bedeutender Prädiktor für ein Rezidiv und sollte kontinuierlich überwacht und regelmäßig kontrolliert werden. Nach ADAMTS13-Remission sollte alle 3-6 Monate ein Nachweis erfolgen, bei abnehmender Aktivität müssen die Messungen in kürzeren Abständen stattfinden, sodass die Wiederaufnahme einer Anti-CD20-Therapie in Form von Rituximab frühzeitig erfolgen kann. Die Behandlung und lebenslange Überwachung der Patientinnen und Patienten mit aTTP über die akute Episode hinaus ist dementsprechend von großer Bedeutung.⁸⁸

Durch die Entwicklung geeigneter hausinterner Analysatoren, wie z.B. des Chemilumineszenz-Immuntests (HemosIL-AcuStar®), konnte bereits ein Fortschritt bezogen auf die Schnelligkeit der Diagnosefindung verzeichnet werden. Im Vergleich zu manuell durchgeführten ADAMTS13-Aktivitätstests liefern hausinterne Analysatoren ein vergleichbares, zuverlässiges Ergebnis.^{48,125-127}

Durch die so entstandene Möglichkeit nicht mehr auf externe Außenlabore angewiesen sein zu müssen, lassen die intern durchgeführten Tests eine regelmäßige und exakte Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität zu und ermöglichen je nach Ergebnis eine umgehende Modifikation oder Wiederaufnahme von Therapiemaßnahmen. Im Gegensatz zu den manuellen Standardtests ist daher eine schnellere Reaktion auf rezidivierende oder refraktäre aTTP-Verläufe möglich. Momentan ist die zeitaufwendigere ELISA-Testmethode jedoch noch weit verbreitet.^{44,49} Daher ist die Hinwendung zu schnelleren internen Testmethoden für viele Behandlungszentren unabdingbar, da ADAMTS13-Ergebnisse in Echtzeit vorliegen und folglich wertvolle Zeit eingespart und die Patientenversorgung optimiert werden kann. Des Weiteren könnte Caplacizumab durch regelmäßige ADAMTS13-Messungen bei einer Enzymaktivität >20% frühzeitig abgesetzt werden, sodass medikamentenassoziierte Blutungskomplikationen besser vermieden und Kosten eingespart werden können.⁸²

Während der Caplacizumab-Behandlung stellt die ADAMTS13-Aktivität außerdem einen Richtwert dar, an dem sich eine mögliche Ausdehnung der Anti-vWF-Therapie orientieren sollte. Ein vorzeitiges Absetzen von Caplacizumab bei anhaltend niedrigen ADAMTS13-Werten zeigte in der REACT-2020 Kohorte ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven. Im Gegensatz dazu kam es bei *first-line* behandelten Patientinnen und Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl und erholter ADAMTS13-Aktivität bei Beendigung der Caplacizumab-Therapie danach weder zu Exazerbationen noch zu einem Relapse. Nach Beendigung der Plasmapherese sollten demzufolge mindestens zwei Messungen eine ADAMTS13-Aktivität von >20% nachweisen, bevor Caplacizumab abgesetzt wird. Weitere Belege und Daten aus zukünftigen Studien sind zur Unterstützung dieser Empfehlung jedoch erforderlich.^{82,109}

Neben der ADAMTS13-Aktivität als wichtiger prognostischer Marker könnte außerdem der ADAMTS13-Inhibitor-Titer zukünftig zur Optimierung einer aTTP-Behandlung herangezogen werden. Es wurde nachgewiesen, dass ein erhöht vorliegender Titer zum Diagnosezeitpunkt in Zusammenhang mit einem schlechteren Therapieansprechen steht, da deutlich mehr Plasmapheresen und ein längerer Krankenhausaufenthalt bei diesen Patientinnen und Patienten die Folge waren. Eine intensive immunsuppressive Therapie mit Rituximab war hier nötig, um ein klinisches Ansprechen zu erreichen. Der ADAMTS13-Inhibitor-Titer könnte also in Zukunft für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte von großem Nutzen sein, um schwere aTTP-Fälle identifizieren und frühzeitig eine immunsuppressive Therapie veranlassen zu können.¹²⁸

Weitere Studien zeigen außerdem, dass die offene Konformation von ADAMTS13 in Zukunft ein weiterer wichtiger Biomarker sein könnte, um subklinische Erkrankungen schneller mittels spezifischer monoklonaler Antikörper zu identifizieren.^{38,129,130} Beim Nachweis von offenem ADAMTS13 kommt es nachfolgend häufig zu einer Verringerung der ADAMTS13-Aktivität und damit zu einem Rezidiv.³⁸ Es sind jedoch weitere Studien nötig, welche die Bedeutung regelmäßiger Messungen der ADAMTS13-Konformation herausarbeiten und ihren Nutzen zur Verbesserung einer aTTP-Behandlung belegen.³⁸

5.3. Zukunftsperspektive der aTTP-Behandlung

5.3.1. Therapie ohne Plasmapherese

Die Plasmapherese (TPE) gehört zusammen mit Kortikosteroiden seit Jahrzehnten zur Standardtherapie bei Behandlung einer aTTP.¹³¹ Hierbei treten immer wieder Komplikationen in Form von allergischen Reaktionen, z.B. Urtikaria oder Pruritus, auf. Aber auch Fieber oder eine Hypokalzämie können Nebenwirkungen darstellen.¹³² Des Weiteren gibt es Patientinnen und Patienten, die Blutprodukte ablehnen (z.B. Zeugen Jehovas) oder bei denen die Anlage eines zentralen Venenkatheters nicht möglich ist. Daher ist die Weiterführung einer TPE-Therapie bei manchen Patientinnen und Patienten mit aTTP kontraindiziert. Die Behandlung erfolgt ausschließlich mit Caplacizumab, Kortikosteroiden und Rituximab. Es wurde bereits über solche Einzelfälle berichtet, jedoch fehlt es an Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer plasmafreien Behandlung zu belegen.^{133,134} Die Berichte der betroffenen Patientinnen und Patienten zeigten, dass eine aTTP-Remission auch ohne Plasmapherese möglich ist. Die Laborparameter, wie Thrombozytenzahl und LDH-Wert, erholten sich schnell und ein positives Ansprechen auf die plasmafreie Therapie war festzustellen.¹³⁴ Eine kürzlich veröffentlichte Studie¹³⁵ zeigte, dass eine Therapie ohne Plasmapherese möglich ist, wenn Caplacizumab initial verabreicht wird und die Patientinnen und Patienten auf die Therapie ansprechen. Vorteile einer TPE-freien-Therapie sind die Schonung von Gesundheitsressourcen und Kosten sowie die Reduzierung von Nebenwirkungen.³⁹ Außerdem kann eine verstärkte Immunreaktion durch die Exposition mit dem Autoantigen im Spenderplasma vermieden werden. Als Nachteil ist hingegen zu nennen, dass ohne einen therapeutischen Plasmaaustausch die Autoantikörper und Mikrothromben weniger gut entfernt werden können.⁸²

Es wird daher empfohlen, dass eine solche „off-label“ Therapie ohne Plasmapherese nur bei Patientinnen und Patienten mit milden Symptomen und ohne schwere Organfunktionsstörungen oder bei Kontraindikationen in Erwägung gezogen wird. Caplacizumab sollte initial ohne Verzögerung verabreicht werden und eine engmaschige Überwachung der Laborparameter und des Krankheitsverlaufs muss begleitend erfolgen. Der ADAMTS13-Wert sollte bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen >20% liegen, bevor Caplacizumab abgesetzt wird. Für Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik und Organbeteiligung gehört die Plasmapherese nach wie vor zur Standardtherapie.^{82,134} Weitere Ergebnisse von andauernden Studien sind nötig, um die Effizienz und Sicherheit einer TPE-freien-Therapie mit Caplacizumab und Immunsuppressiva zu belegen (MAYARI - EudraCT 2022-001177-31).³⁹

5.3.2. Kosten

Eine *first-line* Therapie mit Caplacizumab könnte sich möglicherweise positiv auf die Gesamtkosten der Behandlung auswirken. Werden alle Kosten von Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Plasmapheresen, Therapie mit Rituximab und Kortikosteroiden und der Behandlung potenzieller Langzeitfolgen entstehen, einer Therapie mit Caplacizumab gegenübergestellt,¹¹⁷ zeigte sich jedoch in vielen Studien, dass die duale Standardtherapie mit TPE und Immunsuppressiva immer noch kostengünstiger ist.^{136,137}

Mittlerweile ist man aber zu der Erkenntnis gelangt, dass ein früher Einsatz von Caplacizumab bei allen Patientinnen und Patienten mit aTTP erfolgen sollte, da dies zu einer kürzeren Behandlungsdauer führt und potenzielle Langzeitfolgen sowie Endorganschäden als Konsequenz initialer Thrombenbildung verhindert werden können. Der breite Einsatz von Caplacizumab hätte zur Folge, dass die initialen Behandlungskosten bei jedem Patienten hoch wären. Aufgrund der vermuteten Verbesserung des Langzeit-Outcomes bei *first-line* Gebrauch von Caplacizumab lässt sich annehmen, dass Caplacizumab für einen kürzeren Zeitraum und langfristig weniger häufig eingesetzt wird, sodass sich das Ausmaß der Kosten verkleinert und eine Caplacizumab-Behandlung kosteneffizienter wird, da die Betroffenen weniger rezidivierende Episoden und Langzeitkomplikationen erleiden und sich folglich ihre Lebensqualität verbessert.¹³⁸ Durch die schnellere Genesung der Patientinnen und Patienten mit aTTP sowie weniger bzw. kürzere Krankenhausaufenthalte, können die bereits knapp bemessenen Gesundheitsressourcen, wie Intensiv-/Krankenhausbetten oder Plasmaspenden, besser genutzt werden.¹¹⁷ Arnaud et al. sind in ihrer kürzlich veröffentlichten „*real-world*“ Studie unter anderem auf die oben genannten Hypothesen eingegangen und haben festgestellt, dass die medianen Kosten eines stationären Krankenhausaufenthaltes, inkl. Caplacizumab-Behandlung, bei *first-line* Patientinnen und Patienten 54% niedriger waren als bei Patientinnen und Patienten mit einer *non-first-line* Behandlung (Median: 73 318 \$ vs. 112 711 \$). Die deutlich niedrigeren Therapiekosten waren auf einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und weniger Plasmapheresen bei *front-line* Behandlung zurückzuführen.¹³⁹

Es gilt in weiteren medizinökonomischen Studien diese Ergebnisse zu bekräftigen, wobei eine langfristige Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten mit aTTP erfolgen und die langjährigen Behandlungskosten von *non-first-line* und *first-line* behandelten Patientinnen und Patienten gegenübergestellt werden sollten.

5.4. Limitationen

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie. Dieses Studiendesign beinhaltet meistens ein hohes Risiko für Bias. Es ist davon auszugehen, dass sowohl in der historischen als auch in der REACT-2020 Kohorte ein Selektionsbias vorhanden ist, da die erhobenen Patientendaten nur aus medizinischen Zentren stammen, welche sich der Studie angeschlossen haben. Demzufolge sind die Validität und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt, da sie nicht repräsentativ für ganz Deutschland und Österreich stehen. Dies wurde jedoch bereits bei Beginn der Studie antizipiert, sodass eine ausgedehnte Anfrage zahlreicher medizinischer Zentren erfolgte, um möglichst viele, internationale aTTP-Fälle zu detektieren und in die Studie miteinzuschließen. Die Aussagekraft und Validität der Studie konnten somit erhöht werden.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt und eine aTTP-Therapie der Patientinnen und Patienten in verschiedenen Krankenhäusern erfolgte ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass ein Informationsbias vorliegt. Es lässt sich vermuten, dass die Erhebung von Patientendaten in jedem medizinischen Zentrum möglicherweise unterschiedlich sorgfältig durchgeführt wurde. Des Weiteren können Informationslücken durch die unvollständige Weitergabe von Daten an die Uniklinik Köln entstanden sein. Bei der ADAMTS13-Analyse kam es in beiden Kohorten, insbesondere aber in der historischen Kohorte, zu Informationsverzerrungen, da die Messung der Labor- und ADAMTS13-Werte nicht simultan erfolgte. Zudem wurde die ADAMTS13-Aktivität in der historischen Kohorte im Vergleich zur REACT-2020 Kohorte seltener bestimmt und Behandlungsmaßnahmen sowie Laborparameter unvollständiger dokumentiert. Aus diesem Grund entstanden Informationslücken, die eine erschwerte Beurteilung und Auswertung der Krankheitsverläufe sowie eine geringere Vergleichbarkeit beider Kohorten zur Folge hatten. Des Weiteren verwenden viele medizinische Labore unterschiedliche Einheiten für Laborwerte sowie verschiedene Referenzbereiche, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse nur eingeschränkt ermöglichte und somit zur Entstehung eines möglichen Informationsbias führte.

In der historischen Kontrollkohorte stellten sich die Patientinnen und Patienten vereinzelt mehrmals mit akuter rezidivierender aTTP-Episode vor, sodass die Aussagekraft von Vergleichen mit der REACT-2020 Kohorte, in der die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Anzahl an Episoden entsprach, begrenzt ist.¹⁰⁹

Bei Erstvorstellung der Patientinnen und Patienten mit aTTP wurde der Tag der Diagnosefindung als Tag 0 definiert. Der wirkliche Beginn der Autoimmunaktivität bzw. der akuten aTTP-Episode lässt sich im Nachhinein nicht zurückverfolgen. Daher handelt es sich bei dem sogenannten Tag 0 um einen Zeitpunkt, der nur anhand von bestätigenden Laborergebnissen oder dem Beginn einer spezifischen aTTP-Therapie festgelegt wurde. Dies spiegelt jedoch nicht den wirklichen Krankheitsbeginn wider, sodass es sich bei Tag 0 bzw. dem Beobachtungsbeginn einer akuten aTTP-Episode bei allen Patientinnen und Patienten um einen individuellen Zeitpunkt innerhalb ihrer Krankheitsepisode handelt. Daraus lässt sich außerdem schließen, dass die Zeitspanne zwischen Diagnosefindung und Endpunkt (z.B. Remission) nicht die vollständige Krankheitsepisode abdecken kann, sondern eher einen Ausschnitt daraus darstellt. Da es sich zudem bei Tag 0 nicht um einen einheitlich festgelegten Zeitpunkt handelt, sondern um einen patientenindividuellen Beobachtungsbeginn einer akuten aTTP-Episode, sinkt demzufolge die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe.

Eine weitere mögliche Verzerrung stellt der Immortal Time Bias dar. Aufgrund des Studiendesigns gibt es einen festgelegten Zeitrahmen, in dem bestimmte Ereignisse (z.B. Tod oder klinisches Ereignis) nicht auftreten können. Bei Caplacizumab-behandelten Patientinnen und Patienten wird beispielsweise der Zeitraum zwischen Diagnosefindung und erstmaliger Caplacizumab-Dosis als Wartezeit definiert, in dem die Betroffenen überleben müssen, um den Wirkstoff überhaupt erhalten zu können. In dieser Zeitspanne können definitionsgemäß keine Ereignisse eintreten, da die Betroffenen ansonsten aus der Caplacizumab-Kohorte ausgeschlossen worden wären. Dieser ereignisfreie Zeitraum kann zu einer niedrigeren Inzidenz an Ereignissen in der REACT-2020 Kohorte gegenüber der historischen Kohorte geführt haben, welche jedoch nicht real ist, sondern aufgrund des Studiendesigns verzerrt wurde.

Sowohl in der historischen als auch in der REACT-2020 Kohorte können außerdem Behandlungs-Bias aufgetreten sein, da die Patientinnen und Patienten teilweise verschiedene Begleittherapien erhalten haben und davon ausgegangen werden kann, dass die Überwachung der Krankheitsverläufe und die Patientenversorgung in den verschiedenen Behandlungszentren voneinander abwich.

5.5. Schlussfolgerungen der Studie

Durch die REACT-2020 Studie konnten „*real-world*“ Daten zu Therapie- und Krankheitsverläufen bei akuter aTTP-Episode außerhalb klinischer Zulassungsstudien gesammelt werden.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse ist, dass der Einsatz von Caplacizumab nach aTTP-Diagnose innerhalb von 72h erfolgen sollte, da deutlich weniger Exazerbationen und refraktäre Krankheitsverläufe die Folge sind. Die Phase einer akuten thrombotischen Mikroangiopathie wird verkürzt und Spätkomplikationen können im besten Fall frühzeitig verhindert werden, was möglicherweise zu einer Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

Es zeigte sich, dass sich bei *non-first-line* Therapie oder vorzeitigem Absetzen von Caplacizumab das Outcome der Patientinnen und Patienten negativ darstellte. Um ischämiebedingte Endorganschäden zu vermeiden und die Dauer einer aktiven aTTP zu verkürzen, sollte Caplacizumab nicht nur Patient*innen mit schwerer Symptomatik vorbehalten sein, sondern jedem aTTP-Betroffenen initial bei Diagnose zur Verfügung stehen. Die Studie zeigt, dass ein Absetzen von Caplacizumab erst bei einer ADAMTS13-Aktivität >10-20% erfolgen sollte und nicht nur auf Grundlage einer normalisierten Thrombozytenzahl, da es sonst verstärkt zu Exazerbationen kommen kann.

Durch regelmäßige ADAMTS13-Aktivitätsmessungen wird sich das Caplacizumab-Schema individuell steuern lassen und das Risiko eines Rezidivs kann durch ein engmaschiges Monitoring labordiagnostischer Parameter gesenkt werden. Behandlungskosten und das Auftreten von Nebenwirkungen können somit verringert werden.

Die Ergebnisse der Studie erweitern den Kenntnisstand zum Einsatz von Caplacizumab und haben bedeutende Auswirkungen auf die zukünftige klinische Behandlung von aTTP-Patientinnen und -Patienten.

6. Literaturverzeichnis

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; **129**(21): 2836-46.
2. Sukumar S, Lammle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med* 2021; **10**(3).
3. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; **2**(6): 542-54.
4. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952; **2**(4790): 897-903.
5. Zini G, De Cristofaro R. Diagnostic Testing for Differential Diagnosis in Thrombotic Microangiopathies. *Turk J Haematol* 2019; **36**(4): 222-9.
6. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; **15**(10): 1889-900.
7. Lammle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2005; **3**(8): 1663-75.
8. Stanley M, Killeen RB, Michalski JM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
9. Zheng XL. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(8): 1864-71.
10. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; **130**(10): 1181-8.
11. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**(23): 1432-5.
12. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**(22): 1578-84.
13. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; **2013**: 292-9.
14. Arya M, Anvari B, Romo GM, et al. Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers. *Blood* 2002; **99**(11): 3971-7.
15. Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; **72**(6): 341-8.
16. Matsumoto H, Takeba J, Umakoshi K, et al. ADAMTS13 activity decreases in the early phase of trauma associated with coagulopathy and systemic inflammation: a prospective observational study. *Thromb J* 2021; **19**(1): 17.
17. Soejima K, Nakamura H, Hirashima M, Morikawa W, Nozaki C, Nakagaki T. Analysis on the molecular species and concentration of circulating ADAMTS13 in Blood. *J Biochem* 2006; **139**(1): 147-54.
18. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, Della Pasqua O, Scully M. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2019; **17**(1): 88-98.
19. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; **276**(44): 41059-63.
20. Petri A, Kim HJ, Xu Y, et al. Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13. *Nat Commun* 2019; **10**(1): 3781.
21. Ercig B, Arfman T, Hrdinova J, et al. Conformational plasticity of ADAMTS13 in hemostasis and autoimmunity. *J Biol Chem* 2021; **297**(4): 101132.
22. Veyradier A, Coppo P. [ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease]. *Med Sci (Paris)* 2011; **27**(12): 1097-105.

23. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol* 2022; **44 Suppl 1**(Suppl 1): 101-13.
24. Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical Evaluation and Management of Thrombotic Microangiopathy. *Arthritis Rheumatol* 2024; **76**(2): 153-65.
25. Balduini CL. Images from the Haematologica Atlas of Hematologic Cytology: schistocytes in thrombotic microangiopathies. *Haematologica* 2022; **107**(9): 2008.
26. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; **2018**(1): 530-8.
27. Najjar H, Tuidar L, Kukkar V, Quasem M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Rare Cause of Severe Acute Kidney Injury. *Cureus* 2022; **14**(4): e24221.
28. Palma LMP, Sethi S. Thrombotic microangiopathy and their mimickers. *Nephrol Dial Transplant* 2022; **37**(5): 840-3.
29. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis* 2023; **81**(5): 591-605.
30. Hanna RM, Henriksen K, Kalantar-Zadeh K, Ferrey A, Burwick R, Jhaveri KD. Thrombotic Microangiopathy Syndromes-Common Ground and Distinct Frontiers. *Adv Chronic Kidney Dis* 2022; **29**(2): 149-60 e1.
31. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost* 2015; **13**(3): 380-9.
32. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; **15**(2): 312-22.
33. Krogh AS, Waage A, Quist-Paulsen P. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; **136**(17): 1452-7.
34. Ferrari S, Palavra K, Gruber B, et al. Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2014; **99**(4): 779-87.
35. Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JT. Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine* 2015; **2**(8): 942-52.
36. Dolin HH, Maitta RW. Pathological Mechanisms and Novel Testing Methods in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Biomedicines* 2024; **12**(3).
37. Schelpe AS, Petri A, Roose E, et al. Antibodies that conformationally activate ADAMTS13 allosterically enhance metalloprotease domain function. *Blood Adv* 2020; **4**(6): 1072-80.
38. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2020; **136**(3): 353-61.
39. Lammle B, Vanhoorelbeke K, Kremer Hovinga JA, Knobl P. 100 Years of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Story of Death and Life. *Hamostaseologie* 2024; **44**(1): 59-73.
40. El Shikh ME, Pitzalis C. Follicular dendritic cells in health and disease. *Front Immunol* 2012; **3**: 292.
41. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J* 2016; **46**(1): 71-9.
42. Hellmann M, Hallek M, Scharrer I. [Thrombotic-thrombocytopenic purpura]. *Internist (Berl)* 2010; **51**(9): 1136, 8-44.
43. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost* 2015; **13**(2): 293-302.
44. Yong J, MacDonald S, Downey C, et al. Practical Considerations for the Use of the Rapid AcuStar((R)) ADAMTS13 Activity Assay in the Diagnosis of Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). *J Clin Med* 2024; **13**(15).

45. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(10): 2486-95.
46. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; **4**(4): e157-e64.
47. Baysal M, Umit E, Kirkizlar HO, Demir AM. Comparison of Clinical Scoring Systems in the Management of Patients with Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia. *Turk J Haematol* 2021; **38**(1): 64-8.
48. Papakonstantinou A, Kalmoukos P, Mpalaska A, Koravou EE, Gavriilaki E. ADAMTS13 in the New Era of TTP. *Int J Mol Sci* 2024; **25**(15).
49. Singh D, Subhan MO, de Groot R, et al. ADAMTS13 activity testing: evaluation of commercial platforms for diagnosis and monitoring of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; **7**(2): 100108.
50. Dimopoulos K, Philips M, Goetze JP. Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura by ADAMTS13 Activity Quantification. *J Appl Lab Med* 2022; **7**(3): 637-49.
51. Allen C, Ito S, Butt A, et al. Cost-effectiveness of rapid vs in-house vs send-out ADAMTS13 testing for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2024; **8**(9): 2279-89.
52. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; **130**(4): 466-71.
53. George JN. TTP: the evolution of clinical practice. *Blood* 2021; **137**(6): 719-20.
54. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**(6): 393-7.
55. Patriquin CJ, Clark WF, Pavenski K, et al. How we treat thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Canadian TTP practice survey. *J Clin Apher* 2017; **32**(4): 246-56.
56. Ruggenti P, Remuzzi G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1996; **56**(4): 191-207.
57. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; **342**(24): 1773-7.
58. Kennedy SS, Zacharski LR, Beck JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemost* 1980; **6**(4): 341-9.
59. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**(5): 768-76.
60. Kremer Hovinga JA, Studt JD, Demarmels Biasiutti F, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2004; **89**(3): 320-4.
61. Schaller M, Vogel M, Kentouche K, Lammler B, Kremer Hovinga JA. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs. *Blood* 2014; **124**(23): 3469-79.
62. Masias C, Cataland SR. Novel therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; **2**(1): 19-26.
63. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2023; **117**(3): 331-40.
64. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol* 2023; **118**(5): 529-46.
65. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005; **9**(5): 391-5.
66. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol* 2019; **12**(6): 383-95.
67. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; **89**(6): 591-6.

68. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017; **1**(23): 2075-82.
69. Bae SH, Kim SH, Bang SM. Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Res* 2022; **57**(S1): 37-43.
70. Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017; **34**(10): 2232-73.
71. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; **136**(3): 451-61.
72. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol* 2016; **91**(12): 1246-51.
73. Vazquez-Mellado A, Pequeno-Luevano M, Cantu-Rodriguez OG, et al. More about low-dose rituximab and plasma exchange as front-line therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2016; **21**(5): 311-6.
74. Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013; **11**(3): 481-90.
75. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost* 2009; **101**(2): 233-8.
76. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021; **137**(6): 733-42.
77. Maqsood MH, Rubab K, Maqsood MZ. Clinical Efficacy and Safety Profile of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus* 2019; **11**(7): e5263.
78. Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, Canvin J, Callewaert F, De Winter H. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; **12**(6): 537-45.
79. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; **374**(6): 511-22.
80. Elverdi T, Eskazan AE. Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug Des Devel Ther* 2019; **13**: 1251-8.
81. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **380**(4): 335-46.
82. Volker LA, Brinkkoetter PT, Cataland SR, Masias C. Five years of caplacizumab - lessons learned and remaining controversies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(10): 2718-25.
83. Mazepa MA, Masias C, Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood* 2019; **134**(5): 415-20.
84. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood* 2021; **137**(14): 1855-61.
85. campus S. Herstellervorlage NUB-Antrag – Caplacizumab zur Behandlung der erworbenen Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP). 2024. <https://pro.campus.sanofi/dam/jcr:9888bad6-ff93-408b-9d37-73a42948dc66/NUB-Antrag-Caplacizumab-Formblatt.pdf> (accessed 21.02.2025).
86. Chaturvedi S. Counting the cost of caplacizumab. *Blood* 2021; **137**(7): 871-2.
87. Hou CH, Chang H, Ong YC, Kuo MC, Kao HW, Lee HL. Risk factors and clinical consequences of rituximab infusion-related reactions. *Medicine (Baltimore)* 2025; **104**(26): e42972.
88. Westwood JP, Scully M. Management of acquired, immune thrombocytopenic purpura (iTTP): beyond the acute phase. *Ther Adv Hematol* 2022; **13**: 2040620722112217.

89. Doyle AJ, Stubbs MJ, Lester W, et al. The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2022; **198**(2): 391-6.
90. Robertz J, Andres M, Mansouri Taleghani B, Koneth I, Binet I, Kremer Hovinga JA. Obinutuzumab in two patients suffering from immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura intolerant to rituximab. *Am J Hematol* 2019; **94**(10): E259-E61.
91. Al-Samkari H, Grace RF, Connors JM. Ofatumumab for acute treatment and prophylaxis of a patient with multiple relapses of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2018; **46**(1): 81-3.
92. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2022; **6**(3): 993-7.
93. Xie XT, Xiao YY, Zhang Y, Luo ZM, Luo Y. Combination regimens containing daratumumab for initial diagnosed acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2023; **55**(2): 399-405.
94. Aggarwal A, White D, Pavord S, Thomas W, Desborough MJR. Daratumumab for refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2023; **202**(2): 429-33.
95. Weisinger J, Bouzid R, Ranta D, et al. Efficacy and safety of daratumumab in multiresistant immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2024; **205**(5): 1951-8.
96. Ongoren S, Salihoglu A, Apaydin T, et al. Vincristine as an Adjunct to Therapeutic Plasma Exchange for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single-Institution Experience. *Balkan Med J* 2018; **35**(6): 417-21.
97. Coppo P, French Reference Center for Thrombotic M. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. *Transfus Apher Sci* 2017; **56**(1): 52-6.
98. Ahmad HN, Thomas-Dewing RR, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007; **78**(5): 449-52.
99. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; **16**(3): 167-78.
100. Bichard C, Mancini I, Agosti P, et al. Efficacy and safety of azathioprine during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2022; **6**(18): 5463-6.
101. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kraut EH, George JN, Wu HM. Effect of prophylactic cyclosporine therapy on ADAMTS13 biomarkers in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008; **83**(12): 911-5.
102. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg* 2010; **53**(5): 349-55.
103. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(10): 2496-502.
104. (NICE) NIfHaCE. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197> (accessed 08.12.2024).
105. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007> (accessed 08.12.2024).
106. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020; **4**(13): 3093-101.
107. Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs* 2018; **78**(15): 1639-42.
108. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2020; **4**(13): 3085-92.

109. Volker LA, Kaufeld J, Balduin G, et al. Impact of first-line use of caplacizumab on treatment outcomes in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(3): 559-72.
110. Chen H, Fu A, Wang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res* 2017; **45**(3): 1253-60.
111. Einarsdottir S, Rosander C, Frandberg S, Dezfoolian H, Lisak M. [Thrombotic thrombocytopenic purpura - a rare diagnosis]. *Lakartidningen* 2023; **120**.
112. Imada K, Miyakawa Y, Ichikawa S, et al. Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTTP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan. *Thromb J* 2024; **22**(1): 72.
113. Trisolini SM, Lagana A, Capria S. Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, Therapy and Open Issues. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2024; **16**(1): e2024060.
114. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, et al. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; **86**(1): 87-9.
115. Riva S, Mancini I, Maino A, et al. Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2020; **105**(7): 1957-62.
116. Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, et al. Cardiovascular disease is a leading cause of mortality among TTP survivors in clinical remission. *Blood Adv* 2022; **6**(4): 1264-70.
117. Zheng L, Zheng XL. How should caplacizumab be used for treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura? *Ann Blood* 2023; **8**.
118. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol* 2023.
119. Sukumar S, Mazepa MA, Chaturvedi S. Cardiovascular Disease and Stroke in Immune TTP-Challenges and Opportunities. *J Clin Med* 2023; **12**(18).
120. Abou-Ismaïl MY, Zhang C, Presson AP, et al. A machine learning approach to predict mortality due to immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pract Thromb Haemost* 2024; **8**(3): 102388.
121. Lammler B. ADAMTS13 recovery in caplacizumab-treated TTP. *Blood* 2024; **143**(18): 1785-6.
122. Neupane N, Thapa S, Mahmoud A, et al. Does Caplacizumab for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura increase the risk of relapse, exacerbation, and bleeding? An updated systematic review and meta-analysis based on revised criteria by the International Working Group for thrombotic thrombocytopenic purpura. *EJHaem* 2024; **5**(1): 178-90.
123. Peng JY, Wang SY, Chen MQ, et al. Efficacy and relative safety of caplacizumab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2024; **35**(5): 271-8.
124. Köln IfKCdU. ADAMTS-13 (= von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease) Aktivitäts-, Antigen- und Inhibitor-Bestimmung
 . 09.10.2024. <https://leistungsverzeichnis.uk-koeln.de/Diagnostik/Parameter/Daten/ADAMTS13.html> (accessed 30.09.2025).
125. Pascual C, Nieto JM, Fidalgo T, et al. Multicentric evaluation of the new HemosIL Acustar((R)) chemiluminescence ADAMTS13 activity assay. *Int J Lab Hematol* 2021; **43**(3): 485-93.
126. Stratmann J, Ward JN, Miesbach W. Evaluation of a rapid turn-over, fully-automated ADAMTS13 activity assay: a method comparison study. *J Thromb Thrombolysis* 2020; **50**(3): 628-31.
127. Beranger N, Benghezal S, Joly BS, et al. Diagnosis and follow-up of thrombotic thrombocytopenic purpura with an automated chemiluminescent ADAMTS13 activity immunoassay. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; **5**(1): 81-93.
128. Dainese C, Valeri F, Pizzo E, et al. ADAMTS13 Autoantibodies and Burden of Care in Immune Thrombotic Thrombocytopenic purpura: New Evidence and Future Implications. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; **28**: 10760296221125785.

129. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, et al. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2018; **16**(2): 378-88.
130. De Waele L, Sakai K, Mancini I, et al. Open ADAMTS-13 conformation index predicts earlier relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2024; **22**(2): 493-502.
131. Irani MS, Sanchez F, Friedman K. Caplacizumab for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with anaphylaxis to fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2020; **60**(8): 1666-8.
132. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; **22**(5): 270-6.
133. Chander DP, Loch MM, Cataland SR, George JN. Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **381**(1): 92-4.
134. Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(11): 3061-6.
135. Kuhne L, Knobl P, Eller K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood* 2024; **144**(14): 1486-95.
136. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2021; **137**(7): 969-76.
137. Picod A, Veyradier A, Coppo P. Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? *J Thromb Haemost* 2021; **19**(1): 58-67.
138. Hughes M, Prescott C, Elliott N, Adler AI. NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *Lancet Haematol* 2021; **8**(1): e14-e5.
139. Arnaud A, Schilsky S, Lucia J, et al. Outcomes and Costs in Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Receiving Front-Line Versus Delayed Caplacizumab: A US Hospital Database Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2024; **30**: 10760296241241525.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Von-Willebrand-Faktor Domänenstruktur modifiziert nach Crawley et al. (2013) ¹³	14
Abbildung 2.	ADAMTS13 Domänenstruktur modifiziert nach Zheng et al. (2001) ¹⁹ , Veyradier et al. (2011) ²² und Crawley et al. (2013) ¹³	16
Abbildung 3.	Wirkmechanismus von Caplacizumab modifiziert nach Elverdi et al. (2019) ⁸⁰ und Sargentini-Maier et al. (2019) ⁷⁸	28
Abbildung 4.	Schematische Darstellung des Aufbaus der Datenanalyse	41
Abbildung 5.	Therapiebeginn mit Caplacizumab.....	45
Abbildung 6.	Relative Häufigkeit von refraktären aTTP-Verläufen.....	47
Abbildung 7.	Relative Häufigkeit von Exazerbationen.....	48
Abbildung 8.	Normalisierung der Thrombozytenzahl.....	50

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Terminologie von TTP-Ereignissen modifiziert nach Scully et al. (2017) ³²	38
Tabelle 2.	Basischarakteristika in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) und der historischen Kontrollkohorte.....	73
Tabelle 3.	Therapieverfahren in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) und der historischen Kontrollkohorte.....	74
Tabelle 3.1.	Anwendung von Rituximab in der REACT-2020 Kohorte (CK) und der historischen Kontrollkohorte (HK).....	43
Tabelle 4.	Therapieverfahren innerhalb der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) Gegenüberstellung von <i>first-line</i> (Caplacizumab-Therapiebeginn <72h nach Diagnose) und <i>non-first-line</i> (>72h nach Diagnose) behandelten Patientinnen und Patienten.....	75
Tabelle 4.1.	Anwendung von Rituximab in der <i>first-line</i> und <i>non-first-line</i> Gruppe.....	46
Tabelle 5.	Outcome in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020), in der <i>first-line</i> und <i>non-first-line</i> Gruppe sowie in der historischen Kontrollkohorte.....	77

7.3. Tabellenanhang

Tabelle 2. Basischarakteristika in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) und der historischen Kontrollkohorte

Basischarakteristika	Caplacizumab Kohorte (CK) (n=113)	Historische Kohorte (HK) (n=119)	CK vs. HK p- Wert
Alter (<i>Jahre</i>) – <i>M (SD)</i>	46 (14)	46 (13)	0,8183
Weiblich – n/n (%)	77/110 (70%)	63/96 (66%)	0,5507
Gewicht (<i>kg</i>) – <i>M (SD)</i>	80 (17)	86 (21)	0,0419
BMI (<i>kg/m²</i>) – <i>M (SD)</i>	28 (6)	30 (7)	0,0052
Weißer Ethnizität – n/n (%)	102/110 (93%)	76/77 (99%)	0,0838
aTTP Erstmanifestation – n/n (%)	83/111 (75%)	63/118 (53%)	0,0009
Thrombozytenzahl, initial (<i>10E9/L</i>) – <i>Median (IQR)</i>	13 (8;22)	16 (11;32)	0,0004
LDH, initial (<i>U/L</i>) – <i>Median (IQR)</i>	994 (704;1487)	797 (513;1336)	0,2269
Kardiale Beteiligung – n/n (%)	52/66 (79%)	44/55 (80%)	>0,9999
Serumkreatinin, initial (<i>mg/dl</i>) – <i>Median (IQR)</i>	1,102 (0,864;1,5)	1 (0,864;1,239)	0,0044
ADAMTS13-Aktivität <10%, initial – n/n (%)	110/113 (97%)	93/102 (91%)	0,0723
Glasgow Coma Scale – <i>Median (IQR)</i>	15 (15;15)	15 (15;15)	0,3179
PLASMIC Score – <i>Median (IQR)</i>	7 (6;7)	7 (6;7)	0,6800
Follow-up (<i>Tage</i>) – <i>Median (IQR)</i>	91 (54;179)	46 (27;110)	<0,0001

Tabelle 3. Therapieverfahren in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) und der historischen Kontrollkohorte

Parameter	Caplacizumab Kohorte (CK) (n=113)	Historische Kohorte (HK) (n=119)	CK vs. HK p- Wert
Glukokortikoide – n (%)	111/112 (99%)	117/119 (98%)	> 0,9999
Initiale Glukokortikoiddosis (mg) – Median (IQR)	100 (100;250)	250 (100;250)	-
Initiale Glukokortikoiddosis pro kg KG (mg/kg) – Median (IQR)	2 (1;3)	2 (1;3)	-
Rituximab – n/n (%)	96/112 (86%)	81/119 (68%)	0,0018
Tag der 1. RTX-Gabe – Median (IQR)	9 (4;11)	12 (5;14)	-
Kumulative RTX- Dosis (mg) – Median (IQR)	2000 (1000;2518)	2000 (1339;2841)	-
RTX als <i>first-line</i> Therapie – n/n (%)	20/98 (20%)	14/119 (12%)	0,1338
TPE-Therapie – n/n (%)	102/111 (92%)	109/117 (93%)	-
Tag von TPE- Therapie-Beginn nach Diagnose – Median (IQR)	1 (0;1)	2 (1;2)	-
MMF – n/n (%)	5/113 (4%)	0/119 (0%)	-
Azathioprin – n/n (%)	3/113 (3%)	6/119 (5%)	-
Cyclosporin – n/n (%)	2/113 (2%)	1/119 (0%)	-
Splenektomie – n/n (%)	0/113 (0%)	5/119 (4%)	-

Tabelle 4. Therapieverfahren innerhalb der Caplacizumab Kohorte (REACT2020) – Gegenüberstellung von *first-line* (Caplacizumab-Therapiebeginn <72h nach Diagnose) und *non-first-line* (>72h nach Diagnose) behandelten Patientinnen und Patienten

Parameter	Caplacizumab Kohorte <i>first-line</i> (n=70)	Caplacizumab Kohorte <i>non-first-line</i> (n=43)	<i>First-line</i> vs. <i>non-first-line</i> p- Wert	Caplacizumab Kohorte – alle Patient*innen (n=113)
Glukokortikoide – n (%)	69/70 (99%)	42/42 (100%)	> 0,9999	111/112 (99%)
Initiale Glukokortikoiddosis (mg) – Median (IQR)	100 (100;250)	100 (100;250)	-	100 (100;250)
Initiale Glukokortikoiddosis pro kg KG (mg/kg) – Median (IQR)	2 (1;3)	1 (1;3)	-	2 (1;3)
Rituximab – n/n (%)	56/70 (80%)	40/42 (95%)	0,0276	96/112 (86%)
Tag der 1. RTX-Gabe – Median (IQR)	5 (2;9)	8 (6;12)	-	9 (4;11)
Kumulative RTX-Dosis (mg) – Median (IQR)	1819 (713;2000)	2000 (2000;2700)	-	2000 (1000;2518)
RTX als <i>first-line</i> Therapie – n/n (%)	16/60 (27%)	4/38 (11%)	0,072	20/98 (20%)
TPE-Therapie – n/n (%)	60/69 (87%)	42/42 (100%)	-	102/111 (92%)
Tag von TPE-Therapie-Beginn nach Diagnose – Median (IQR)	1 (0;3)	1 (0;1)	-	1 (0;1)
Caplacizumab – n/n (%)	70/70 (100%)	43/43 (100%)	-	113/113 (100%)

Caplacizumab Dosen (<i>n</i>) – Median (<i>IQR</i>)	28 (10;42)	32 (22; 41)	-	31 (13;41)
Dauer Caplacizumab- Therapie (<i>Tage</i>) – Median (<i>IQR</i>)	33 (11;51)	32 (24;41)	-	32 (17;47)
Tag von Caplacizumab- Therapie-Beginn – Median (<i>IQR</i>)	1 (1;2)	10 (7;13)	-	2 (1;8)
Caplacizumab Dosen nach TPE (<i>n</i>) – Median (<i>IQR</i>)	25 (6;39)	28 (12;31)	-	26 (8;36)
Dauer Caplacizumab- Therapie nach TPE (<i>Tage</i>) – Median (<i>IQR</i>)	26 (7;46)	28 (12;31)	-	27 (10;38)
Caplacizumab als <i>first-line</i> Therapie – <i>n/n</i> (%)	70/70 (100%)	0/43 (0%)	-	70 (62%)

Tabelle 5.

Outcome in der Caplacizumab Kohorte (REACT2020), in der *first-line* und *non-first-line* Gruppe sowie in der historischen Kontrollkohorte

CK = Caplacizumab Kohorte (REACT2020); HK = Historische Kontrollkohorte

Parameter	CK		<i>First-line</i> vs. <i>non-first-line</i>	CK vs. HK		p-Wert
	<i>first-line</i> (n=70)	<i>non-first-line</i> (n=43)		CK (n=113)	HK (n=119)	
Tod – n/n (%)	2/70 (3%)	0/43 (0%)	0,5243	2/113 (2%)	5/119 (4%)	0,4471
Tage bis zur endgültigen Normalisierung der Thrombozytenzahl – <i>Median (IQR)</i>	5 (4;17)	20 (12;26)	<0,0001	12 (4;24)	12 (6;20)	0,7203
Tage bis zur endgültigen Normalisierung der Thrombozytenzahl nach Caplacizumab-Beginn – <i>Median (IQR)</i>	4 (3;5)	4 (2;7)	0,6803	4 (3;5)	-	-
Refraktäre aTTP – n/n (%)	3/69 (4%)	19/42 (45%)	<0,0001	22/111 (20%)	12/110 (11%)	0,0924
Refraktäre aTTP während Caplacizumab-Therapie – n/n (%)	2/69 (3%)	2/42 (5%)	0,6326	4/111 (4%)	-	-
Exazerbation – n/n (%)	21/69 (30%)	25/42 (60%)	0,0031	46/111 (41%)	49/113 (43%)	0,7883
Exazerbation während	7/69 (10%)	2/42 (5%)	0,4787	9/111 (8%)	-	-

Caplacizumab-Therapie – n/n (%)						
Relapse – n/n (%)	1/62 (2%)	1/34 (3%)	>0,9999	2/96 (2%)	2/49 (4%)	0,6037
Anzahl an TPE-Behandlungen (<i>n</i>) – Median (<i>IQR</i>)	5 (3;5)	14 (9;21)	<0,0001	7 (4;12)	8 (5;14)	0,2255
Anzahl an TPE-Behandlungen (<i>n</i>) – <i>M</i> (<i>SD</i>)	5 (4)	16 (9)	-	9 (8)	11 (10)	-
Anzahl an TPE-Behandlungen während Caplacizumab-Therapie (<i>n</i>) – Median (<i>IQR</i>)	3 (2;5)	5 (2;8)	0,0817	4 (2;6)	-	-
Anzahl an TPE-Behandlungen während Caplacizumab-Therapie (<i>n</i>) – <i>M</i> (<i>SD</i>)	4 (4)	6 (5)	-	5 (4)	-	-
Krankenhausaufenthalt (<i>Tage</i>) – Median (<i>IQR</i>)	14 (10;19)	23 (18;33)	0,0007	17 (12;25)	18 (11;25)	0,5838
Krankenhausaufenthalt auf Intensivstation (<i>Tage</i>) – Median (<i>IQR</i>)	4 (2;6)	4 (2;10)	0,17	4 (2;6)	4 (2;8)	0,1773
Krankenhausaufenthalt nach Caplacizumab-Therapiebeginn (<i>Tage</i>) – Median (<i>IQR</i>)	12 (9;18)	12 (7;19)	0,8201	12 (7;18)	-	-

Krankenhausaufenthalt auf Intensivstation nach Caplacizumab-Therapiebeginn (Tage) – Median (IQR)	3 (2;5)	0 (0;5)	0,0251	3 (0;5)	-	-
---	---------	---------	---------------	---------	---	---

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Volker LA, Kaufeld J, Balduin G, et al. Impact of first-line use of caplacizumab on treatment outcomes in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(3): 559-72.