

# S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)

*Langversion*

Version 1.0 | Stand: Mai 2025  
AWMF-Registernummer 086-007

Federführende Fachgesellschaft:



Publiziert bei:



Gefördert durch:



# S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)

**Langversion** 31.05.2025, AWMF-Registernummer: 086-007  
Anmeldung: 09/2021, Klasse: S3

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

## Autorenschaft:

Charis von Auer, Larissa Schäffer, Martin Bommer, Ralph Wendt, Oliver Tiebel, Carsten Willam, Linus Völker, Christina Hart, Martina de Zwaan, Anja Gäckler, Tamam Bakchoul, Rupert Bauersachs, Lennart Beushausen, Paul Brinkkötter, Jens-Marcus Chemnitz, Dennis Eichenauer, Albrecht Günther, Sandra Habbig, Lena Heller, Veronika Jennissen, Achim Jörres, Charlotte L. Kaspar, Constanze J. Knahl, Paul N. Knöbl, Wolfgang Korte, Jürgen Koscielny, Johanna A. Kremer Hovinga, Susanne Könen, Jan Menne, Wolfgang Miesbach, Dominik Müller, Alexander Paliege, Dominik Schneider, Sonja Schneppenheim, Adrian Schreiber, Lea Schwehn, Marco Steffan, Holger Stepan, Julia Weinmann-Menke, Marc Wolf, Fedai Özcan, Susanne Unverzagt

## S3-Leitlinie

der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) e.V. (federführende Fachgesellschaft)

## und

Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)  
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)  
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN)  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)  
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)  
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)  
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)  
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)  
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM)  
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)  
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)  
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)  
Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Facebook-Gruppe „TTP Survivors Germany“ und Selbsthilfe-Gruppe TTP-Forum

Gefördert durch



Version: 1.0



# Herausgebende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)

GTH Geschäftsstelle  
Haus der Verbände Köln  
Gertrudenstr. 9  
50667 Köln

Jahr der Erstellung: 2025

Vorliegende Aktualisierung/Stand: Mai 2025

Gültig bis: 31.05.2030

Bitte wie folgt zitieren:

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP). Version 1.0/2025.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>. Zugriff am (Datum).

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für ärztliches Personal zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die Leitlinien sind rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsgründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Alle Informationen zur Leitlinie finden sich bei Veröffentlichung unter:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007>.

Layout & Gestaltung:

Agentur für Webdesign und Kommunikation Kerstin Ammon-Weiß, [www.ammon-weiss.de](http://www.ammon-weiss.de)



# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck.....</b>	<b>12</b>
1.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung.....	12
1.1.2.	Versorgungsbereich.....	12
1.1.3.	Betroffene Zielgruppe.....	12
1.1.4.	Adressierte Zielgruppe.....	12
<b>1.2.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung der Leitlinie.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie.....</b>	<b>13</b>
<b>1.4.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>13</b>
1.4.1.	Leitlinienkoordination .....	13
1.4.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	13
1.4.3.	Beteiligung Betroffener.....	15
1.4.4.	Methodische Begleitung.....	15
1.4.5.	Leitliniengruppe und Arbeitsgruppen .....	17
<b>1.5.</b>	<b>Methodische Grundlagen .....</b>	<b>21</b>
1.5.1.	Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz.....	21
1.5.2.	Kritische Bewertung der Evidenz .....	22
1.5.3.	Strukturierte Konsensfindung.....	22
1.5.4.	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke .....	23
1.5.5.	Statements.....	23
1.5.6.	Expertenkonsens .....	23
<b>1.6.</b>	<b>Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>24</b>
<b>1.7.</b>	<b>Externe Begutachtung und Verabschiedung.....</b>	<b>24</b>
<b>1.8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>24</b>
<b>1.9.</b>	<b>Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....</b>	<b>25</b>
<b>1.10.</b>	<b>Besonderer Hinweis .....</b>	<b>25</b>
<b>1.11.</b>	<b>Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>25</b>
<b>1.12.</b>	<b>Übersicht über die wichtigsten Empfehlungen .....</b>	<b>26</b>
<b>2.</b>	<b>Medizinische Grundlagen .....</b>	<b>27</b>



<b>2.1.</b>	<b>Beschreibung der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.</b>	<b>Pathophysiologie der TTP .....</b>	<b>28</b>
2.2.1.	Pathophysiologie der immunologischen TTP (iTTP).....	28
2.2.2.	Pathophysiologie der kongenitalen TTP (cTTP) .....	29
<b>2.3.</b>	<b>Klinischer Verlauf der TTP .....</b>	<b>30</b>
2.3.1.	Symptome.....	30
2.3.2.	Therapieansprechen .....	31
2.3.3.	Remission .....	31
2.3.4.	Spätfolgen .....	32
<b>3.</b>	<b>Epidemiologie und Risikofaktoren der TTP .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1.</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2.</b>	<b>Risikofaktoren.....</b>	<b>35</b>
3.2.1.	Medikamente und Drogen.....	35
3.2.2.	Impfung .....	39
3.2.3.	Autoimmunerkrankungen .....	41
3.2.4.	Malignome .....	44
3.2.5.	Alter und Geschlecht.....	44
3.2.6.	Ethnie und genetische Faktoren .....	46
3.2.7.	Infektionen .....	47
3.2.8.	Schwangerschaft .....	48
<b>3.3.</b>	<b>Forschungsbedarf zu Epidemiologie und Risikofaktoren.....</b>	<b>49</b>
<b>4.</b>	<b>Diagnostik der TTP .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1.</b>	<b>Grundlagen der TTP-Diagnostik .....</b>	<b>50</b>
<b>4.2.</b>	<b>Verdachtsdiagnose.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3.</b>	<b>Initiale Diagnostik der TTP .....</b>	<b>53</b>
<b>4.4.</b>	<b>Klinische Scores.....</b>	<b>56</b>
<b>4.5.</b>	<b>ADAMTS13-Diagnostik.....</b>	<b>58</b>
4.5.1.	ADAMTS13-Aktivität .....	59
4.5.2.	ADAMTS13-Antikörper .....	60
4.5.3.	ADAMTS13-Antigen.....	62
4.5.4.	ADAMTS13-Aktivität Teste.....	63
4.5.5.	Speziallabore .....	65



<b>4.6.</b>	<b>Definition des akuten TTP-Schubes .....</b>	<b>68</b>
<b>4.7.</b>	<b>Weiterführende Diagnostik der TTP .....</b>	<b>69</b>
<b>4.8.</b>	<b>Differentialdiagnosen.....</b>	<b>72</b>
4.8.1.	iTTP oder cTTP.....	72
4.8.2.	Andere TMAs und ähnliche Krankheitsbilder.....	73
<b>4.9.</b>	<b>Forschungsbedarf zur Diagnostik der TTP .....</b>	<b>77</b>
<b>5.</b>	<b>Therapie der TTP .....</b>	<b>78</b>
<b>5.1.</b>	<b>Versorgungsstrukturen der TTP-Therapie .....</b>	<b>78</b>
5.1.1.	TTP-Zentren.....	79
5.1.2.	TTP-Register .....	84
<b>5.2.</b>	<b>Grundlagen der TTP-Therapie.....</b>	<b>85</b>
5.2.1.	Therapie der iTTP .....	85
5.2.2.	Therapie der cTTP.....	85
5.2.3.	Prognostische Marker und Risikostratifizierung.....	87
5.2.4.	Standardtherapie (früher und heute).....	88
5.2.5.	Definitionen zum Therapieansprechen .....	89
<b>5.3.</b>	<b>Therapie des akuten TTP-Schubes.....</b>	<b>91</b>
5.3.1.	Plasma-Austausch, Plasma-Therapie und Enzymersatztherapie.....	93
5.3.2.	Immunsuppression .....	97
5.3.3.	Anti-von-Willebrand-Therapie .....	100
5.3.4.	Therapie des refraktären TTP-Schubes.....	103
<b>5.4.</b>	<b>Weitere Therapieoptionen (Supportive Therapie) .....</b>	<b>104</b>
5.4.1.	Thrombozyten-Konzentrate .....	104
5.4.2.	Antikoagulation .....	105
<b>5.5.</b>	<b>Zukünftige Therapieoptionen.....</b>	<b>106</b>
5.5.1.	Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 bei iTTP .....	106
5.5.2.	Gentherapie bei der cTTP.....	106
<b>5.6.</b>	<b>Forschungsbedarf zur Therapie der TTP .....</b>	<b>106</b>
<b>6.</b>	<b>Nachsorge der TTP .....</b>	<b>108</b>
<b>6.1.</b>	<b>Grundlagen der TTP-Nachsorge .....</b>	<b>108</b>
6.1.1.	Nachsorgeschemata.....	108
<b>6.2.</b>	<b>Versorgungsstrukturen der TTP-Nachsorge.....</b>	<b>110</b>



<b>6.3.</b>	<b>Spätfolgen der TTP</b> .....	<b>110</b>
6.3.1.	Erfassung und Behandlung der Spätfolgen .....	110
6.3.2.	Rehabilitation .....	118
6.3.3.	Grad der Behinderung .....	119
<b>6.4.</b>	<b>Prävention von Rezidiven</b> .....	<b>119</b>
6.4.1.	Rezidivrisiko .....	119
6.4.2.	Medikamentöse Immunsuppression in der Rezidivprophylaxe.....	122
6.4.3.	Plasma oder Enzymersatztherapie in der Rezidivprophylaxe.....	123
6.4.4.	Lebensstilfaktoren .....	125
<b>6.5.</b>	<b>Unterstützung durch Selbsthilfegruppen</b> .....	<b>126</b>
<b>6.6.</b>	<b>Forschungsbedarf zur Nachsorge der TTP</b> .....	<b>126</b>
<b>7.</b>	<b>TTP und Schwangerschaft</b> .....	<b>128</b>
<b>7.1.</b>	<b>Grundlagen der TTP und Schwangerschaft</b> .....	<b>128</b>
<b>7.2.</b>	<b>Präkonzeptionell</b> .....	<b>128</b>
7.2.1.	Kinderwunschberatung .....	128
7.2.2.	Monitoring (präkonzeptionell).....	130
7.2.3.	Prophylaxe (präkonzeptionell) .....	132
<b>7.3.</b>	<b>Schwangerschaft</b> .....	<b>133</b>
7.3.1.	Schwangerschaft in Remission.....	133
7.3.2.	Akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft.....	138
<b>7.4.</b>	<b>Geburt</b> .....	<b>143</b>
7.4.1.	Einleitung .....	143
7.4.2.	Geburtsmodus .....	144
<b>7.5.</b>	<b>Postpartal und Stillzeit</b> .....	<b>144</b>
7.5.1.	Monitoring (postpartal) .....	144
7.5.2.	Prophylaxe (postpartal und Stillzeit) .....	145
<b>7.6.</b>	<b>Forschungsbedarf zur TTP und Schwangerschaft</b> .....	<b>146</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>147</b>



# Verzeichnisse

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen sowie weitere Teilnehmende .....	14
Tabelle 2 Methodische Unterstützung .....	16
Tabelle 3 Abstimmungsberechtigte Mitglieder der Leitliniengruppe .....	17
Tabelle 4 Arbeitsgruppen und deren Mitglieder .....	21
Tabelle 5 Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE .....	22
Tabelle 6 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen .....	23
Tabelle 7 Feststellung der Konsensstärke .....	23
Tabelle 8 Übersicht der Empfehlungen zur TTP-Diagnostik und Therapie .....	26
Tabelle 9 Medikamente/Substanzen mit potenzieller Assoziation zur TTP .....	38
Tabelle 10 Evidenzprofil zum Einfluss von Impfungen auf die Entstehung einer TTP .....	40
Tabelle 11 Übersichtstabelle zur Diagnostik der TTP .....	51
Tabelle 12 Mögliche Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung .....	52
Tabelle 13 Relevante Parameter im Erstlabor/Hausarztlabor (Phase A) .....	54
Tabelle 14 Initiale Labordiagnostik bei Verdacht auf TTP (Phase B) .....	54
Tabelle 15 Übersicht über Parameter und Interpretation des PLASMIC-Scores .....	57
Tabelle 16 Übersicht der aktuellen ADAMTS13-Diagnostik .....	59
Tabelle 17 Interpretation der ADAMTS13-Aktivität .....	60
Tabelle 18 Gegenüberstellung der Testmethoden zur Antikörperdetektion .....	61
Tabelle 19 Übersicht aktueller CE-zertifizierter ADAMTS13-Aktivität Assays .....	63
Tabelle 20 Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik .....	65
Tabelle 21 Definition des akuten TTP-Schubes (IWG 2017 und 2021) .....	68
Tabelle 22 Weiterführende Diagnostik möglicher Organmanifestationen (Phase B) .....	69
Tabelle 23 Labordiagnostik für Therapieverlauf und Nachsorge (Phase C und D) .....	71
Tabelle 24 Differentialdiagnosen der TTP (Phase B) .....	73
Tabelle 25 Definitionskriterien für ein TTP-Zentrum aus Sicht der LG .....	79
Tabelle 26 TTP-Kompetenzzentren (CCC) der D-A-CH Region .....	81
Tabelle 27 Definitionen des Therapieansprechens der iTTP .....	90
Tabelle 28 Definitionen des nicht ausreichenden Therapieansprechens der iTTP .....	90
Tabelle 29 Übersichtstabelle zur Therapie der TTP (akuter Schub, Erstdiagnose) .....	92
Tabelle 30 Nachsorgeschema iTTP .....	109
Tabelle 31 Nachsorgeschema cTTP .....	110
Tabelle 32 Organsysteme mit zugehörigen Symptomen, Diagnostik und Therapie .....	111
Tabelle 33 Screening-Ergebnisse für psychische Störungen bei Patient*innen mit TTP .....	116
Tabelle 34 TTP-CCC mit Erfahrung in der Betreuung schwangerer TTP-Patientinnen .....	130

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die wichtigsten Meilensteine in der TTP-Forschung .....	27
Abbildung 2 Darstellung der Pathophysiologie und Therapieprinzipien der TTP .....	29
Abbildung 3 Gegenüberstellung der beiden Cut-Off-Werte des PLASMIC-Scores .....	57
Abbildung 4 Flussdiagramm zur initialen TTP-Diagnostik .....	58
Abbildung 5 Flussdiagramm zur weiterführenden TTP-Diagnostik bezüglich iTTP/cTTP .....	62
Abbildung 6 Flussdiagramm zur Diagnostik der TTP unter Einbeziehung von ADAMTS13-Autoantikörpern und -Antigen .....	63
Abbildung 7 TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) der D-A-CH Region .....	80
Abbildung 8 Die wichtigsten Meilensteine in der Entwicklung der TTP-Therapie .....	88
Abbildung 9 Wirkmechanismus Caplacizumab .....	102



## Abkürzungsverzeichnis

(ds)DNA-AK	Doppelsträngige DNA-Antikörper
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin- type 1 motif, member 13
AK	Autoantikörper
AKI	akute Niereninsuffizienz
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APL	Akute Promyelozyten-Leukämie
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ART	assistierte reproduktive Technologie
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASFA	amerikanische Gesellschaft für Apherese
ASS	Acetylsalicylsäure/ Aspirin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BB	Blutbild
BDDH	Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.
BDI-II	Beck Depression Inventory
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CCT	kraniale Computertomographie
CKD	chronische Nierenerkrankung
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
cTnI	kardiales Troponin-I
cTnT	kardiales Troponin-T
cTTP	hereditäre oder congenitale thrombotisch thrombozytopenische Purpura
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKE	Diacylglycerol Kinase Epsilon
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNI	Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
EB	evidenzbasiert
EET	Enzymersatztherapie
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay



EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FFP	gefrorenes Frischplasma/ Fresh Frozen Plasma
FMF	Fetal Medicine Foundation
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Glasgow Coma Scale
GfN	Gesellschaft für Nephrologie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
GPS	Good Practice Statement
GRADE	Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
GvHD	Graft versus host disease
HADS	Hospital Anxiety (-A) and Depression (-D) Scale
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HUS	hämolytisch urämisches Syndrom
ICD	International Classification of Diseases
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report
IES-R	Impact of Event Scale, Revised
IgG	Immunglobulin G
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence Rate Ratio
ITP	Immunthrombozytopenie
iTTP	immun-vermittelte thrombotisch thrombozytopenische Purpura
IVDR	In Vitro Diagnostika Richtlinie
IWG	International Working Group
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MAHA	mikroangiopathische hämolytische Anämie
MAHAT	mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie
Mio	Million(en)
MMACHC	Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein
NPV	negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PCL-5	PTBS Checklist for DSM-5
PEX	Plasma-Exchange
PIG	Phosphatidyl-Inositol-Glykan Anker
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRES	Posteriores Reversibles Enzephalopathie Syndrom
PROMs	Patient-reported outcome measures
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
rADAMTS13	rekombinantes ADAMTS13
RCT	randomisierte klinische Studie



RMP	Risiko-Management Plan
RR	riva rocci/Blutdruckmessung, relatives Risiko
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SoC	Standard of Care
SSA-AK	Sjögren's-Syndrome-related Antigen Antikörper
TA-TMA	transplantationsassoziierte thrombotische mikroangiopathische Anämie
TIA	transitorisch-ischämische Attacke, transiente ischämische Attacke
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
TPE	Therapeutic Plasmaexchange/Therapeutischer Plasma-Austausch
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTP	thrombotisch thrombozytopenische Purpura
TTP-CCC	TTP-Comprehensive Care Center
TTP-TC	TTP-Treatment Center
ULN	Upper Limit of Normal
UL-VWFMs	ultralarge VWF-Multimeres
uTTP	unidentified TTP
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VWF	von Willebrand-Faktor
ZNS	Zentralnervensystem



# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Geltungsbereich und Zweck

### 1.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die vorliegende Langfassung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) ist die erste S3-Leitlinie zur Behandlung von Patient\*innen mit TTP im deutschsprachigen Raum. Die Leitlinie enthält eine Übersicht über das methodische Vorgehen der Leitlinienentwicklung sowie Handlungsempfehlungen auf der Basis aktueller Erkenntnisse zu spezifisch wirksamen Medikamenten und neuen Labormethoden.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der typischen interdisziplinären Versorgung ist die Entwicklung der Leitlinie sinnvoll, um eine möglichst einheitliche, den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Diagnostik, Therapie und Nachsorge der TTP gewährleisten zu können. Evidenzbasierte Empfehlungen sollen landesweit die schnellstmögliche Notfallversorgung, Versorgungsgerechtigkeit in allen Fachbereichen und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen.

### 1.1.2. Versorgungsbereich

Ambulant, stationär, teilstationär

Prävention, Früherkennung

Diagnostik, Therapie, Rehabilitation

Primärärztliche Versorgung, spezialärztliche Versorgung

### 1.1.3. Betroffene Zielgruppe

Erwachsene, Kinder/Jugendliche

### 1.1.4. Adressierte Zielgruppe

Medizinisches Personal im ambulanten und stationären Bereich (Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Hämatologie, Hämostaseologie, Nephrologie, Gynäkologie, Pädiatrie, Intensivmedizin, Transfusionsmedizin, Notfallmedizin, Neurologie, Angiologie, Labormedizin, Psychologie) und TTP-Patient\*innen. Zudem dient die Leitlinie zur Information für den sozialmedizinischen Dienst.

## 1.2. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Für die Verbesserung der Qualität der Patient\*innenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser aktuellen, evidenzbasierten Empfehlungen entscheidend. Mögliche Barrieren der Verbreitung und Implementierung wurden in der LG identifiziert und deren Lösungsindikatoren erarbeitet. Für den Zeitraum nach Implementierung der LL wurden Qualitäts- und Evaluationskriterien erarbeitet und die Aktualisierung der LL mit Bedarfsanalyse und Gültigkeitsdatum festgelegt.

Mit Hilfe von Registern kann überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung den Anforderungen von zuvor definierten Soll-Werten entsprechen. Die Erhebung von Qualitätsindikatoren dient dabei der Leitlinien-Implementierung und Evaluation, der Qualitätsverbesserung der breiten medizinischen Versorgung, und der späteren Weiterentwicklung und Anpassung der Leitlinie. Aufgrund der Neuzulassung eines Medikamentes unter „außergewöhnlichen Umständen“ (fehlende Daten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung) in 2024, ist eine jährliche Überprüfung/Aktualisierung entsprechender Inhalte geplant. Diese Leitlinie erhält daher entsprechend dem AWMF-Regelwerk ein jährliches Amendement. In der aktualisierten Leitlinie werden so die wichtigsten Neuerungen zu Beginn



dargelegt („Was gibt es Neues?“) und die Empfehlungen mit „geprüft“, „modifiziert“ und „neu“ und Angabe der Jahreszahl gekennzeichnet. Das methodische Vorgehen wird im Leitlinienreport ergänzt.

Zudem wurde auch während der öffentlichen Konsultationsphase der Leitlinie die nach Abschluss des Konsensverfahrens neu veröffentlichte Literatur zu diesem Medikament vor finaler Publikation geprüft.

Die Art der verschiedenen Leitlinienprodukte als auch deren Zugang finden sich unter:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007>

### 1.3. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde aus Mitteln des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zur Förderung von Versorgungsforschung unterstützt. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig. Organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) als Projektträger und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Beratung und Moderation.

### 1.4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

#### 1.4.1. Leitlinienkoordination

Dr. med. Charis von Auer  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik Hämatologie und Medizinische Onkologie und  
Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz  
Tel.: +49-6131-17-0  
E-Mail: [charis.von-auer@unimedizin-mainz.de](mailto:charis.von-auer@unimedizin-mainz.de)

Apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt  
Universitätsmedizin Halle  
Institut für Allgemeinmedizin  
Hardenbergstraße 12  
06114 Halle  
E-Mail: [susanne.unverzagt@uk-halle.de](mailto:susanne.unverzagt@uk-halle.de)

#### Projektmanagement:

Sabrina Rebmann (bis 31.12.2024)/Wencke Röhrenbeck (ab 01.01.2025)  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz  
E-Mail: [wencke.roehrenbeck@unimedizin-mainz.de](mailto:wencke.roehrenbeck@unimedizin-mainz.de)

#### Leitliniensekretariat:

Larissa Schäffer und Wencke Röhrenbeck  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz  
E-Mail: [TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de](mailto:TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de)

#### 1.4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Fachgesellschaften wurden gebeten, Expert\*innen als Mandatsträger\*innen zu ihrer Vertretung in Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) sowie für die inhaltliche Arbeit im Team in spezifischen Gruppen zu benennen. Die



Vertretung der mitherausgebenden Fachgesellschaften, Organisationen und Arbeitsgemeinschaften der LG wurde schriftlich von den jeweiligen Vorständen bestätigt (Mandat). Zudem wurden Expert\*innen von der Leitlinienkoordination ernannt. Sie wurden nach dem Prinzip der Sach- und Fachkompetenz von der Koordination ausgewählt und eingeladen.

Patientenvertreter\*innen waren ebenfalls in der Erarbeitung der Leitlinie involviert. Dafür wurden die jeweiligen Sprecher\*innen der in Deutschland bekannten TTP-Selbsthilfegruppen eingeladen.

In [Tabelle 1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften/Organisationen, ihre mandatierten Vertreter\*innen und die Expert\*innen aufgeführt.

**Tabelle 1 Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger\*innen sowie weitere Teilnehmende**

Fachgesellschaft/Organisation	Delegierte	Zeitraum
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)	PD Dr. med. Jürgen Koscielny	29.11.2022 bis 31.05.2025
	Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes	29.11.2022 bis 30.06.2023
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)	Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs	20.01.2023 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Holger Stepan	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. Martin Bommer	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Univ.-Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	PD Dr. med. Dennis Eichenauer	27.01.2023 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. med. Dominik Schneider	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)	Dr. med. Albrecht Günther	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Marc Wolf	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Prof. Dr. med. Martina de Zwaan	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Prof. Dr. med. Martina de Zwaan	21.12.2022 bis 31.05.2025
Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)	Prof. Dr. med. Dominik Müller	29.11.2022 bis 31.05.2025
	Prof. Dr. med. Sandra Habbig	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. med. Veronika Jennissen	25.01.2023 bis 31.05.2025
	Dr. med. Oliver Tiebel	24.01.2023 bis 31.05.2025



Fachgesellschaft/Organisation	Delegierte	Zeitraum
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	PD Dr. med. Anja Gäckler	29.11.2022 bis 31.05.2025
	Prof. Dr. med. Jan Menne	29.11.2022 bis 31.05.2025
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Prof. Dr. med. Wolfgang Korte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	Prof. Dr. med. Carsten Willam	26.01.2023 bis 31.05.2025
TTP-Forum (Selbsthilfegruppe)	Dr. Susanne Könen	29.11.2022 bis 31.05.2025
TTP Survivors Germany (Selbsthilfegruppe)	Marco Steffan	29.11.2022 bis 31.05.2025
Weitere Teilnehmende	Funktion	Zeitraum
Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Prof. Dr. med. Jens-Marcus Chemnitz	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Prof. Dr. med. Christina Hart	Expertin	29.11.2022 bis 31.05.2025
Prof. Dr. med. Achim Jörres	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Univ.-Prof. Dr. med. Paul N. Knöbl	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Prof. Dr. med. Johanna A. Kremer Hovinga	Expertin	29.11.2022 bis 31.05.2025
Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Fedai Özcan	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Alexander Paliege	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Sonja Schneppenheim	Expertin	13.03.2023 bis 31.05.2025
PD Dr. med. Adrian Schreiber	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
PD Dr. med. Linus Völker	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Charis von Auer	Expertin	29.11.2022 bis 31.05.2025
PD Dr. med. Ralph Wendt	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025

### 1.4.3. Beteiligung Betroffener

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertreter\*innen erstellt. Frau Dr. Susanne Könen (TTP-Forum, [Tabelle 1](#)) und Herr Marco Steffan (Facebook-Gruppe „TTP Survivors Germany“, [Tabelle 1](#)) waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

### 1.4.4. Methodische Begleitung

Bei der Erarbeitung der Leitlinie wurde die Leitliniengruppe durch Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt methodisch begleitet. Frau apl. Prof. Dr. Unverzagt erstellte die Entwürfe der Leitliniendokumente (Kurzversion und Leitlinienreport) und korrigierte und überarbeitete die von den fünf Doktorand\*innen erstellten Evidenzberichte (38 Schlüsselfragen), welche auf der Grundlage einer systematischen Evidenzrecherche erstellt wurden. Die Bewertung der Literatur, Erstellung der Evidenztabellen und narrativer Zusammenfassungen, sowie Evidenzbewertungen mit dem GRADE-System wurde von den Doktorand\*innen durchgeführt und von Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt angeleitet und geprüft. Darüber hinaus unterstützte Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt in Vertretungssituationen die Moderation der virtuell durchgeführten Leitlinienkonferenzen und Arbeitstreffen als AWMF-Beraterin (zusätzliche Funktion). Frau Dr. med. Monika Nothacker führte als AWMF-Leitlinienberaterin hauptverantwortlich die Moderation in den virtuell durchgeführten



Leitlinienkonferenzen durch. Darüber hinaus unterstützte Frau Dr. med. Nothacker beratend die Koordinatorinnen, die Projektplanung und die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe.

**Tabelle 2 Methodische Unterstützung**

Weitere Teilnehmende	Organisation & Funktion	Zeitraum
Apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt	Methodikerin/Martin-Luther Universität Halle/Wittenberg, Institut für Allgemeinmedizin  Literatursuche und -bewertung	03.10.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Monika Nothacker	AWMF e.V./Stellvertretende Leiterin  Moderation der Leitlinienkonferenzen und beratende Unterstützung bei der Bewertung der Interessen	20.01.2023 bis 31.05.2025
Constanze Knahl	Doktorandin der Arbeitsgruppe Epidemiologie  Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbe- wertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025
Lennart Beushausen	Doktorand der Arbeitsgruppe Diagnostik  Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbe- wertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025
Lea Schwehn	Doktorandin der Arbeitsgruppe Therapie  Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbe- wertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025
Lena Heller	Doktorandin der Arbeitsgruppe Nachsorge  Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbe- wertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025
Charlotte Lisa Kaspar	Doktorandin der Arbeitsgruppe Schwangerschaft  Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbe- wertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025



### 1.4.5. Leitliniengruppe und Arbeitsgruppen

Die Leitliniengruppe (LG) wurde von der Koordination einberufen. Dabei wurden themenbezogene Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen angefragt. Teil der Leitliniengruppe sind die von der Koordination/den Fachgesellschaften ernannten Expert\*innen. Die inhaltlich aktiven Mitglieder der Leitliniengruppe sind die Autor\*innen der Leitlinie und nach Beurteilung der Interessenkonflikte stimmberechtigt in den Abstimmungsprozessen eingebunden (Konsensusverfahren). Ziel war es, eine dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechende Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe zu gewährleisten. Vertreter\*innen der Selbsthilfeorganisationen wurden von Beginn an aktiv in den Entwicklungsprozess integriert mit dem Ziel, die Probleme der Erkrankung und Versorgung aus der Perspektive der Betroffenen zu verdeutlichen.

Während und nach der Kick-off-Konferenz (29.11.2022) wurden aus den Leitliniengruppenmitgliedern fünf Arbeitsgruppen (Tabelle 4) auf Grundlage der zu erarbeitenden Themen, der individuellen Expertise und Präferenzen gebildet. Unter Berücksichtigung der eingereichten Interessenerklärungen ergaben sich für jede Arbeitsgruppe ein/e Leiter\*in und ein/e stellvertretende\*r Leiter\*in. Aufgabe der Arbeitsgruppen war die Darlegung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes für ihr Themengebiet und die entsprechenden Versorgungskonzepte. Die Arbeitsgruppen erarbeiteten Vorschläge für Statements und Empfehlungen für ihr Fachgebiet auf der Grundlage der Evidenzberichte und dem eigenen Expert\*innenwissen. Zudem verfassten die Arbeitsgruppen Teile der Einleitungs-, Hintergrund- und Begleittexte sowie Entwürfe für Grafiken und Tabellen zu den jeweiligen Kapiteln. Ergänzend wurden diese von der Koordination (Frau Dr. von Auer) be- und erarbeitet.

Zusätzlich wurde für den Prozess der Leitlinienentwicklung im Jahr 2023 eine Steuergruppe, bestehend aus den Arbeitsgruppenleiter\*innen, Stellvertreter\*innen und der Koordination gegründet. Ziel war dabei, durch einen monatlichen Jour-Fixe die Kommunikation und Rückkopplung zwischen der Projektkoordination und den Arbeitsgruppen zu erleichtern. Im Laufe der Leitlinienentwicklung wurde die Steuergruppe für alle interessierten Mitglieder der LG geöffnet.

Unter Organisation und Leitung der Koordination erfolgten im Zeitraum von 09/2022 bis 05/2025 28 Steuergruppen-Treffen und 13 Leitliniengruppentreffen (davon 4 Konsensuskonferenzen). Zudem wurde die Leitliniengruppe auf einem Online-Portal durchgehend zeitnah über alle relevanten Inhalte informiert (Mitglieder und Kontaktdaten, Literatur, PICO-Fragen, Präsentationen und Protokolle, etc.) und dort erfolgten die Online-Abstimmungen.

**Tabelle 3 Abstimmungsberechtigte Mitglieder der Leitliniengruppe**

Name	Fachrichtung	Kontaktdaten
Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul	Facharzt für Transfusionsmedizin, Hämostaseologie	Universitätsklinikum Tübingen Institut für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin E-Mail: Tamam.Bakchoul@med.uni-tuebingen.de
Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs	Facharzt für Innere Medizin und Angiologie, Phlebologie, Diabetologie, Hämostaseologie	Gefäß-Centrum des CCB in Frankfurt E-Mail: bauersachs@em.uni-frankfurt.de
Prof. Dr. med. Martin Bommer	Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie	Alb Fils Klinikum Göppingen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektionskrankheiten und Palliativmedizin E-Mail: martin.bommer@af-k.de
Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter	Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Geriatrie	Uniklinik Köln, Innere Medizin II – Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin E-Mail: paul.brinkkoetter@uk-koeln.de



Name	Fachrichtung	Kontaktdaten
Prof. Dr. med. Jens-Marcus Chemnitz	Facharzt für Innere Medizin, Infektiologie, Hämatologie und Onkologie	Ev. Stift St. Martin, Innere Medizin Hämatologie/Onkologie, Palliativ- medizin  E-Mail: jensmarcus.chemnitz@gk.de
Prof. Dr. med. Martina de Zwaan	Fachärztin für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Psychiatrie	Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie  E-Mail: deZwaan.Martina@ mh-hannover.de
PD Dr. med. Dennis Eichenauer	Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Intensivmedizin, Palliativmedizin	Uniklinik Köln, Innere Medizin I – Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin  E-Mail: dennis.eichenauer@ uk-koeln.de
PD Dr. med. Anja Gäckler	Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie	Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie  E-Mail: anja.gaeckler@uk-essen.de
Dr. med. Albrecht Günther	Facharzt für Neurologie, Neurolog- ische Intensivmedizin	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie  E-Mail: albrecht.guenther@med. uni-jena.de
Prof. Dr. med. Sandra Habbig	Fachärztin für Kinderneurologie und pädiatrische Intensivmedizin	Universitätsklinikum Köln AöR Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  E-Mail: sandra.habbig@uk-koeln.de
Prof. Dr. med. Christina Hart	Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Hämostaseologie	Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  E-Mail: christina.hart@ukr.de
Dr. med. Veronika Jennissen	Fachärztin für Laboratoriumsmedizin	Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Köln  E-Mail: veronika.jennissen@ uk-koeln.de
Prof. Dr. med. Achim Jörres	Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie	Medizinische Klinik I Merheim, Klinik für Nephrologie, Transplan- tationsmedizin und internistische Intensivmedizin  Universität Witten/Herdecke, Lehrstuhl für Innere Medizin II  E-Mail: JoerresA@kliniken-koeln.de
Univ.-Prof. Dr. med. Paul N. Knöbl	Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I  E-Mail: paul.knoebl@meduniwien.ac.at
Dr. Susanne Könen	Patientenvertreterin	Kassel  E-Mail: mail@susannekoenen.de



Name	Fachrichtung	Kontaktdaten
Prof. Dr. med. Wolfgang Korte	Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie, Klinische Chemie und Immunologie	Kantonsspital St. Gallen, Zentrum für Labormedizin E-Mail: Wolfgang.Korte@zmsg.ch
PD Dr. med. Jürgen Koscielny	Facharzt für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Sportmedizin	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum E-Mail: juergen.koscielny@charite.de
Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga	Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie	Inselspital Universitätsspital Bern, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor E-Mail: Johanna.Kremer@insel.ch
Prof. Dr. med. Jan Menne	Facharzt der Nephrologie	Klinikum Siloah, Klinik für Nephrologie, Angiologie und Rheumatologie, Hannover E-Mail: Jan.menne@krh.de
Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach	Facharzt für Innere Medizin, Hämostaseologie	Universitätsklinikum Frankfurt, Leiter Schwerpunkt Hämostaseologie/ Hämophiliezentrum, Medizinische Klinik II E-Mail: miesbach@em.uni-frankfurt.de
Prof. Dr. med. Dominik Müller	Facharzt für Kinder- und Jugend- medizin und Kinderneurologie	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin E-Mail: dominik.mueller@charite.de
Dr. med. Fedai Özcan	Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Hypertensiologie	Klinikum Dortmund, Klinik der Universität Witten-Herdecke E-Mail: Fedai.Oezcan@klinikumdo.de
Dr. med. Alexander Paliege	Facharzt der Innere Medizin und Nephrologie	Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik III, Bereich Nephrologie E-Mail: alexander.paliege@ukdd.de
Prof. Dr. med. Dominik T. Schneider	Facharzt für Kinder- und Jugend- medizin, Kinderhämatologie und -onkologie	Klinikum Dortmund, Kinderklinik E-Mail: Dominik.Schneider@ klinikumdo.de
Dr. med. Sonja Schneppenheim	Fachärztin für Laboratoriums- medizin, Hämostaseologie	MVZ MEDILYS Laborgesellschaft mbH, Hamburg E-Mail: s.schneppenheim@ asklepios.com
Prof. Dr. med Adrian Schreiber	Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie	Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin E-Mail: adrian.schreiber@charite.de



Name	Fachrichtung	Kontaktdaten
Marco Steffan	Patientenvertreter	Mainz E-Mail: marcosteffan@web.de
Prof. Dr. med. Holger Stepan	Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Geburtsmedizin E-Mail: holger.stepan@medizin.uni-leipzig.de
Dr. med. Oliver Tiebel	Facharzt für Laboratoriumsmedizin	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Anstalt des öffentlichen Rechts Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin E-Mail: oliver.tiebel@ukdd.de
Dr. med. Charis von Auer	Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Hämostaseologie	III. Medizinische Klinik und Poliklinik Hämatologie und Medizinische Onkologie Universitätsmedizin Mainz E-Mail: charis.von-auer@unimedizin-mainz.de
PD Dr. med. Linus Völker	Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Transplantationsmedizin, Geriatrie und Palliativmedizin	Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin E-Mail: linus.voelker@uk-koeln.de
Univ.-Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke	Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie	Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik E-Mail: Julia.Weinmann-Menke@unimedizin-mainz.de
PD Dr. med. habil. Ralph Wendt	Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie	Klinikum St. Georg, Klinik für Nephrologie, Leipzig E-Mail: ralph.wendt@sanktgeorg.de
Prof. Dr. med. Carsten Willam	Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Intensivmedizin	Uniklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 4, Nephrologie E-Mail: carsten.willam@uk-erlangen.de
Prof. Dr. med. Marc Wolf	Facharzt für Neurologie	Klinikum Stuttgart, Neurologische Klinik E-Mail: ma.wolf@klinikum-stuttgart.de



**Tabelle 4 Arbeitsgruppen und deren Mitglieder**

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie	<p>AG-Leitung: PD Dr. med. habil. Ralph Wendt</p> <p>Vertretung: PD Dr. med. Jürgen Koscielny</p> <p>Mitglieder: Prof. Dr. med. Christina Hart, Dr. med. Fedai Özcan, Prof. Dr. med. Sandra Habbig</p> <p>Doktorandin: Constanze Jutta Knahl</p>
Diagnostik	<p>AG-Leitung: Dr. med. Albrecht Günther</p> <p>Vertretung: Prof. Dr. med. Achim Jörres</p> <p>Mitglieder: PD Dr. med. Dennis Eichenauer, Univ.-Prof. Dr. med. Paul N. Knöbl, Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, Prof. Dr. med. Dominik Müller, Dr. med. Alexander Paliege, Dr. med. Sonja Schneppenheim, Dr. med. Oliver Tiebel</p> <p>Doktorand: Lennart Beushausen</p>
Therapie	<p>AG-Leitung: Prof. Dr. med. Carsten Willam</p> <p>Vertretung: Prof. Dr. med. Martin Bommer</p> <p>Mitglieder: Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs, Prof. Dr. med. Jens-Marcus Chemnitz, Hr. Marco Steffan, PD Dr. med. Linus Völker, Univ.-Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke,</p> <p>Doktorandin: Lea Schwehn</p>
Nachsorge	<p>AG-Leitung: Prof. Dr. med. Martina de Zwaan</p> <p>Vertretung: Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga, Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter</p> <p>Mitglieder: Dr. med. Veronika Jenissen, Dr. Susanne Könen, Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, Prof. Dr. med. Adrian Schreiber, Prof. Dr. med. Marc Wolf</p> <p>Doktorandin: Lena Heller</p>
Schwangerschaft	<p>AG-Leitung: Prof. Dr. med. Holger Stepan (bis 31.12.2024)</p> <p>Vertretung: Dr. med. Charis von Auer</p> <p>Mitglieder: PD Dr. med. Anja Gäckler, Prof. Dr. med. Jan Menne, Prof. Dr. med. Dominik Schneider</p> <p>Doktorandin: Charlotte Lisa Kaspar</p>

## 1.5. Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie basiert auf dem AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023) (1).

### 1.5.1. Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Für alle evidenzbasierten Empfehlungen erfolgten systematische Recherchen nach evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichten und Primärstudien auf der Basis klinisch relevanter Fragestellungen. Anschließend wurde die beste verfügbare Evidenz ausgewählt, bewertet und aufgearbeitet. Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt.



## 1.5.2. Kritische Bewertung der Evidenz

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zu Zielpopulation, Studiendesign, Vergleichen und Endpunkten wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache im Volltext publizierte Studien des Studiendesigns mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen. Auf den Einschluss von Studien, welche bereits in systematische Übersichten einfließen, wurde verzichtet.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns bewertet. Es wurden Evidenztabellen nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnisse erstellt. Zudem wurden Informationen zu allen identifizierten evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichten und Primärstudien extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autor\*innen, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgte eine Gesamtbewertung der Begutachterin (Apl. Prof. Dr. rer. nat. S. Unverzagt), aus welcher der Evidenzgrad der einzelnen systematischen Übersichten auf der Basis der Oxford-Kriterien (2) abgeleitet wurde. Der Evidenzgrad basiert auf dem Design der Studien und wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Systematische Übersichten auf der Grundlage nicht-randomisierter Studien wurden um einen Evidenzgrad (von 1 auf 2) abgewertet. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst.

Für alle Fragestellungen wurde die Evidenz für alle kritischen Endpunkte aus den identifizierten Studien in einem Evidenzprofil zusammengefasst und die Qualität der Evidenz auf Grundlage des GRADE-Systems (3) bewertet (Tabelle 5). Diese beschreibt endpunktspezifisch und studienübergreifend das Vertrauen in die Ergebnisse und basiert auf dem Design der eingeschlossenen Studien, der Studienlimitationen, dem Risiko von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte und der Übertragbarkeit auf die vorgegebene Fragestellung. Das Vertrauen in die Ergebnisse nimmt mit abnehmender Qualität der Evidenz von hoch zu sehr niedrig ab.

**Tabelle 5 Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE**

Bedeutung der vier Stufen von Evidenz	
Qualitätsstufe	Aktuelle Definition
Hoch 	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt.
Moderat 	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe am Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig 	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig 	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

## 1.5.3. Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte mit einer Mindestteilnehmer\*innenzahl der Leitliniengruppe im Rahmen von webbasierten strukturierten Konsenskonferenzen nach dem NIH-Typ unter unabhängiger Moderation durch eine AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin, Frau Dr. Monika Nothacker. Frau Prof. Susanne Unverzagt stellte die erarbeitete Evidenz von Seiten der methodischen Evidenzaufbereitung vor. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung findet sich im Leitlinienreport dieser Leitlinie.



## 1.5.4. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

### Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufbereiteten Qualität und dem Nutzen-Schaden-Verhältnis wurden ethische, rechtliche und ökonomische Verpflichtungen, Patient\*innenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im Alltag und in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt. In [Tabelle 6](#) ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

**Tabelle 6 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte/sollte nicht
0	Offene Empfehlung	Kann erwogen/verzichtet werden

### Festlegung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß [Tabelle 7](#) klassifiziert. Von einem Konsens wird bei einer Zustimmung über 75% ausgegangen.

**Tabelle 7 Feststellung der Konsensstärke**

Klassifikation der Konsensstärke		
Starker Konsens	> 95%	der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95%	der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75%	der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50%	der Stimmberechtigten

## 1.5.5. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expert\*innenmeinungen beruhen. Statements enthalten Evidenz-, aber keine Empfehlungsgrade nach [Tabelle 6](#).

## 1.5.6. Expertenkonsens

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (EK) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen erfolgte keine systematische Literaturrecherche und Bewertung der Qualität der Evidenz. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert\*innen ausgewählt. Bei Empfehlungen, die auf einem EK basieren, werden keine Qualitätsstufen zur Beschreibung der Qualität der Evidenz und des Empfehlungsgrades aus [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#) angegeben, um die Qualität der Evidenz und Empfehlungsstärke darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 6](#).



## 1.6. Umgang mit Interessenkonflikten

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, dem Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA). Die Mittel des GBA wurden für Personalkosten, Evidenzrecherche, Konsensuskonferenzen, graphische Aufbereitung und Büromaterial eingesetzt.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten während des Leitlinienprozesses mehrfach eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt über das AWMF-Portal zu Beginn des Projekts (November 2022) erhoben und jährlich, zuletzt im Januar 2025 aktualisiert und geprüft. Die Leitlinienkoordination und/oder Frau Dr. M. Nothacker (AWMF) haben die Interessen auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Interessenerklärung der Koordination selbst wurde durch Frau Dr. M. Nothacker (AWMF) bewertet. Als Interessenkonflikt wurden jeweils finanzielle und inhaltliche Beziehungen zur Pharmaindustrie gewertet. Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen wurde gemäß der AWMF-Vorgaben der Interessenkonflikt als nicht vorliegend, gering, moderat oder hoch bewertet. Die Konsequenzen daraus wurden entsprechend der AWMF-Vorgaben abgeleitet und umgesetzt. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen maximal als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Für LG-Mitglieder mit einem hohen Interessenkonflikt, wie z.B. Eigentumsinteressen, ein Arbeitsverhältnis bei der Industrie oder ein hoher Aktienbesitz einzelner Firmen, wäre keine Teilnahme an Beratungen und keine Abstimmung möglich gewesen. Hohe Interessenkonflikte traten jedoch nicht auf.

Da im Rahmen der Leitlinie Empfehlungen zu neueren (teuren) Medikamenten verabschiedet wurden, führten geringe oder moderate Interessenkonflikte zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen und Ausschluss an der Teilnahme am Konsensverfahren mit Themenbezug. Dies betraf insbesondere die Abstimmungen zu den Empfehlungen der Medikamente Caplacizumab und rADAMTS13. Da die meisten Expert\*innen für diese seltene Erkrankung bereits beratend für die Industrie tätig waren (s. Interessenerklärungen), wurden sie von den entsprechenden Abstimmungen für die Medikamente ausgeschlossen. In einzelnen Fällen wurde geprüft, ob ein unterschiedliches Ergebnis mit oder ohne Ausschluss der Betroffenen erzielt würde. Dies war jedoch nicht der Fall. Die finanzierenden Organisationen haben keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenzen und eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden. Die Leitlinienkoordinatorin Frau Dr. med. Charis von Auer hat inhaltlich einen moderaten Interessenkonflikt ohne persönliche Zuwendung (nicht honorierte Teilnahme an Advisory Boards), weshalb eine Ko-Koordinatorin ohne jeglichen Interessenkonflikt (Apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt) ernannt wurde.

## 1.7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von **19.03.2025** bis **29.03.2025** in einer öffentlichen Konsultationsphase allen beteiligten Fachgesellschaften zur Prüfung und Kommentierung vorgelegt und wurde im AWMF-Leitlinienregister veröffentlicht. Zudem prüften zwei externe Gutachterinnen die Langversion der Leitlinie ([Leitlinienreport](#)). Die Verabschiedung der finalen Version der Langversion, des Leitlinienreports und der Patientenblätter durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen hat im Mai und Juni 2025 stattgefunden.

Die final überarbeitete Version der Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften seit dem 28.05.2025 begutachtet und mit einer Ausnahme von allen schriftlich verabschiedet. Eine Fachgesellschaft (GPN) hat bezüglich der Anwendung von rADAMTS13 bei Kindern dieser Version der Leitlinie nicht zugestimmt, jedoch noch keine alternative Formulierung für ein Sondervotum finalisiert. Nach Abstimmung mit der AWMF wird die erwartete Ausarbeitung dazu im geplanten Amendment berücksichtigt.

## 1.8. Danksagung

An dieser Stelle danken wir allen Mandatsträger\*innen und Expert\*innen für die ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an der Erstellung der S3-Leitlinie. Zudem möchten wir Frau Dr. Susanne Könen und Herrn Marco Steffan als Vertreter\*innen der Selbsthilfegruppen für ihre Mitarbeit danken. Unser Dank gilt darüber hinaus dem Team der Projektkoordination in der Universitätsmedizin Mainz (Projektmanagement, Leitliniensekretariat und wissenschaftliche Hilfskräfte), sowie Frau Kerstin Ammon-Weiß für die graphische Aufbereitung. Wir danken Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt (Methodik und Evidenzbegutachtung), Frau Dr. med. Monika Nothacker (AWMF) und den Doktorand\*innen Constanze



Knahl, Lennart Beushausen, Lea Schwehn, Lena Heller und Charlotte Lisa Kaspar (Evidenzrecherchen) für ihre hervorragende und tatkräftige Unterstützung während der Leitlinienentwicklung. Zudem bedanken wir uns bei den externen Gutachterinnen Frau Prof. em. Dr. I. Scharrer und Frau Prof. em. Dr. B. Kemkes-Mattes für die Bewertung und Korrektur der Leitlinie. Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Ulf Schönemarck (Mitglied der Fachgesellschaft DGfN) für das sorgfältige Lesen der Leitlinie und die hilfreichen Anmerkungen während der Konsultationsphase. Wir danken Lisa Schütz für Lektorat und Korrektorat der Leitlinie.

## 1.9. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 01.06.2025 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis 31.05.2030 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom geschätzten Aktualisierungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat ([TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de](mailto:TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de)) oder die Erstautorin ([charis.von-auer@unimedizin-mainz.de](mailto:charis.von-auer@unimedizin-mainz.de)) gesendet werden.

## 1.10. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurden mit größtmöglicher Sorgfalt erstellt. Gleichwohl werden die Benutzer\*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall Spezialist\*innen zu konsultieren. Konsenterte und evidenzbasierte Empfehlungen, sind deutlich als solche gekennzeichnet. Zusätzliche Tabellen, Diagramme und Abbildungen sind ebenfalls mit der LG abgestimmt (Expertenkonsens), sollen der Anschaulichkeit und Entscheidungsfindung dienen, sind jedoch möglicherweise nicht evidenzbasiert und erheben nicht den Anspruch auf Übertragbarkeit auf alle Patient\*innen und alle Behandelnden.

Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der LL-Koordination mitgeteilt werden. Benutzer\*innen selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der LL-Koordination unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der LL-Koordination reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.11. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport mit Angaben zu Interessen, Bewertung und Umgang mit Interessenkonflikten
- Kurzversion
- Patientenblätter
- Kurzinformation für Fachpersonal
- Liste der TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) der D-A-CH Region
- Liste einer Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik

Link zur AWMF-Seite (Leitliniendetailansicht): <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007>



## 1.12. Übersicht über die wichtigsten Empfehlungen

Tabelle 8 Übersicht der Empfehlungen zur TTP-Diagnostik und Therapie

Phase	Diagnose	Empfehlung	Therapie	Empfehlung	Einrichtung
Phasen A + B: LEBENSGEFAHR					
<b>A</b>	Verdachtsdiagnose	<a href="#">D.1, D.2</a> ( <a href="#">Kapitel 4</a> )	- (ggf. überbrückende Therapie)	<a href="#">T.1, T.3</a> ( <a href="#">Kapitel 5</a> )	Ambulante Erstversorgung
<b>B</b>	Hochgradige Verdachtsdiagnose	<a href="#">D.3-D.5</a> ( <a href="#">Kapitel 4</a> )	Einleitung der Therapie	<a href="#">T.2, T.4-T.16</a> ( <a href="#">Kapitel 5</a> )	TTP-Zentrum (CCC oder TC), stationär
<b>C</b>	Bestätigte Diagnose	<a href="#">D.6, D.7</a> ( <a href="#">Kapitel 4</a> )	Ergänzung der Therapie	<a href="#">T.17-T.26</a> ( <a href="#">Kapitel 5</a> )	TTP-Zentrum (CCC oder TC), stationär
<b>D</b>	Remission	<a href="#">N.1-N.8</a> ( <a href="#">Kapitel 6</a> )	Ausschleichen der Therapie, Prävention	<a href="#">N.9-N.16</a> ( <a href="#">Kapitel 6</a> ) <a href="#">E.1-E.18</a> ( <a href="#">Kapitel 3.2</a> )	Ambulante Nachsorge, TTP-Zentrum

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung



## 2. Medizinische Grundlagen

Autor\*innen: von Auer C., Wendt R., Bommer M., Jörres A., Hart C., Völker L., Özcan F.

### 2.1. Beschreibung der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung. Es handelt sich um eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA), die durch einen Enzymmangel entsteht. Die Betroffenen erleiden meist aus völliger Gesundheit heraus ein plötzlich auftretendes, akut lebensbedrohliches Krankheitsbild. Als Folge des Enzymmangels bilden sich Blutgerinnsel (Mikrothromben) im Bereich der kleinsten Gefäße mit mechanischer Zerstörung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) (4).

Die Mikrothromben blockieren die Blutversorgung, sodass Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe (z.B. zentrales Nervensystem, Herz, Nieren) auftreten. Unerkannt und unbehandelt führt die Erkrankung in wenigen Tagen zum Tod. Wird die TTP jedoch zeitnah erkannt und behandelt, haben die Patient\*innen eine Überlebenschance von über 90% (5). Eine lebenslange Nachsorge ist erforderlich, da weitere Schübe (Rezidive) auftreten können und mögliche Spätfolgen erkannt und behandelt werden müssen.

Der Mangel des Enzyms ADAMTS13 (s.u.) kann durch Autoantikörper verursacht werden (immunologische Form der TTP; iTTP) oder durch Mutationen im Gen des Enzyms (kongenitale TTP; cTTP). Das Krankheitsbild ähnelt dem hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) und anderen thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), welche differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen (4).

Die TTP wurde erstmals 1924 von Eli Moschcowitz beschrieben. In der Zusammenschau weiterer Fälle wurde 1966 von Amorosi und Ultman die klassische TTP-Pentade, bestehend aus der Kombination einer hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie, Nierenversagen, Fieber und neurologischen Symptomen, beschrieben. Im Verlauf veröffentlichten verschiedene Arbeitsgruppen eine erfolgreiche Behandlung der TTP mittels therapeutischem Plasma-Austausch (PEX) und Steroiden. Erst im Jahr 1996 verstand man die Pathophysiologie der Erkrankung, als das Enzym ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-type 1 motif, member 13) entdeckt wurde (6), dessen Aktivität heute als diagnostischer Biomarker bestimmt werden kann. Anfang der 2000er-Jahre begannen Versuche, die iTTP mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab zusätzlich zum therapeutischen Plasma-Austausch und Steroiden zu behandeln (7). 2018 wurde der Nanobody Caplacizumab zur Behandlung einer akuten iTTP zugelassen (8). Seit September 2024 kann gentechnisch hergestelltes rekombinantes ADAMTS13 (rADAMTS13) für die cTTP in Deutschland eingesetzt werden (9). Damit steht Betroffenen und Behandelnden heute eine Auswahl an Therapieoptionen zur Verfügung. Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, das Wissen über die Erkrankung, die schnellstmögliche Diagnostik und den optimalen Einsatz der verschiedenen Therapeutika zu fördern und im deutschsprachigen Raum flächendeckend zu ermöglichen.

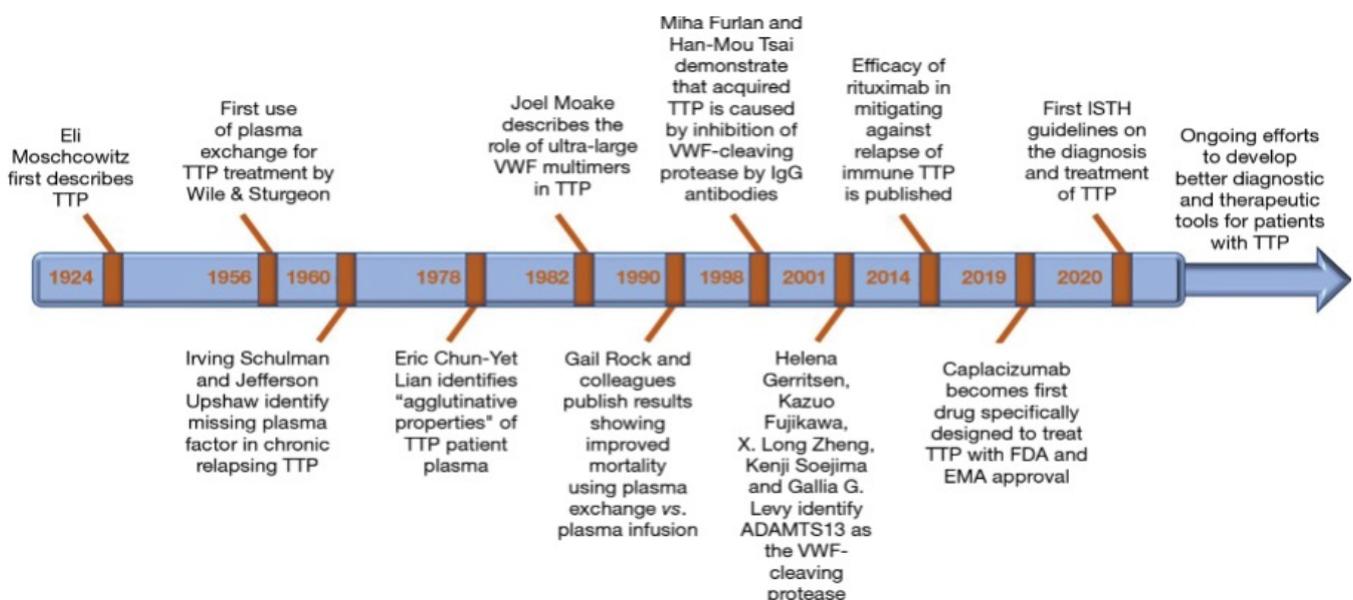


Abbildung 1 Die wichtigsten Meilensteine in der TTP-Forschung  
Darstellung von Halkidis K et al. (8)



## 2.2. Pathophysiologie der TTP

In der primären Hämostase (ersten Phase der Blutgerinnung) kommt es normalerweise bei einer Verletzung zur Initiierung der Blutstillung. Dabei wird durch die Interaktion von Blutplättchen (Thrombozyten) und dem von Willebrand-Faktor (VWF) eine blutende Wunde verschlossen. Mit seiner A1-Domäne kann der VWF dabei die vorbeiströmenden Thrombozyten an das Kollagen der verletzten Gefäßwand binden (Adhäsion) und auch eine Verbindung der Thrombozyten untereinander (Aggregation) bewirken. Die TTP entsteht in diesem Bereich der primären Hämostase.

Der von Willebrand-Faktor (VWF) und das Enzym ADAMTS13 sind an der Pathogenese der TTP beteiligt. Bei der Bildung des VWF polymerisieren VWF-Untereinheiten durch Disulfidbindungen zu so genannten Multimeren. VWF wird hauptsächlich von vaskulären Endothelzellen produziert und in Weibel-Palade-Körperchen als ultragroße VWF-Multimere (UL-VWFMs) gespeichert. UL-VWFMs, die als Reaktion auf eine Gefäßverletzung oder Aktivierung von vaskulären Endothelzellen in den Blutkreislauf sezerniert werden (10), haben eine hohe Bindungsaffinität für Thrombozyten. ADAMTS13 (ehemals VWF-spaltende Protease genannt) ist ein proteolytisches Enzym, das hauptsächlich in hepatischen Sternzellen produziert wird und spezifisch VWF in kleinere Multimere spaltet (11). ADAMTS13 spaltet den VWF zwischen den Aminosäuren Tyr1605-Met1606 in der VWF A2-Domäne. VWF zirkuliert unter Bedingungen geringer Scherkräfte, wie z.B. in großen Gefäßen, gefaltet und entfaltet sich unter Bedingungen hoher Scherkräfte, wie z.B. in den Arteriolen, wodurch die Tyr1605-Met1606 Spaltstelle exponiert wird (12). Bei gesunden Personen werden UL-VWFMs durch ADAMTS13 gespalten, wodurch die VWF-Größe und Thrombogenität reguliert wird (13).

Bei Patient\*innen mit TTP ist die ADAMTS13-Aktivität aufgrund von ADAMTS13 Genmutationen (congenitale TTP (cTTP)) oder anti-ADAMTS13-Autoantikörpern (immun-vermittelte TTP (iTTP)) stark vermindert. Folglich wird VWF nicht gespalten, es verbleiben UL-VWF-Multimere in der Zirkulation und bilden unter Bedingungen hoher Scherkräfte plättchenreiche Mikrothromben (14). Dadurch kommt es zur ischämischen Endorganschädigung u.a. von Gehirn, Nieren, Herz und Darm. An den VWF-Plättchen-Thromben kommt es zudem zur mechanischen Hämolyse von Erythrozyten, mit der Bildung von zerrissenen Erythrozyten, den sogenannten Fragmentozyten (Schistozysten).

### 2.2.1. Pathophysiologie der immunologischen TTP (iTTP)

Zu den anti-ADAMTS13-Autoantikörpern gehören inhibitorische Antikörper, welche die proteolytische Aktivität von ADAMTS13 hemmen und nicht-inhibitorische Antikörper, welche ADAMTS13 binden und aus der Zirkulation entfernen (d.h. die sog. Clearance erhöhen) (15). Es wurde ein gewisser Zusammenhang zwischen anti-ADAMTS13-Antikörpertitern und der Überlebenschance festgestellt, wobei die Mortalitätsraten bei Patient\*innen mit hohen Antikörpertitern und niedrigen ADAMTS13-Antigenspiegeln höher waren (16). Anti-ADAMTS13-Antikörper sind meist vom Typ IgG, dabei dominiert der Isotyp IgG4 (17). Autoantikörper vom IgA- und IgM-Typ finden sich bei etwa 10 - 20% der Patient\*innen (17). Patient\*innen mit hohen Titern von anti-ADAMTS13-IgA-Antikörpern haben eine niedrigere Thrombozytenzahl, was mit der Schwere der Erkrankung assoziiert ist (18). Anti-ADAMTS13-Antikörper werden gegen alle Domänen der ADAMTS13 gebildet; in 70% der Fälle richten sie sich gegen die cysteinreiche Domäne und Spacer-Domäne (19). Fünf Aminosäuren in der Spacer-Domäne wurden als Hauptepitope identifiziert. Zusätzlich wurden bei etwa 30 - 50% der Patient\*innen Autoantikörper gegen die CUB1-2-Domäne gefunden (19, 20).

Die Änderung der Konformation (räumliche Anordnung des Moleküls) von ADAMTS13 wurde in den letzten Jahren als wesentliches Merkmal der iTTP identifiziert. Physiologischerweise zirkuliert ADAMTS13 in einer geschlossenen Konformation, in der die C-terminalen CUB-Domänen mit der Spacer-Domäne interagieren (21). Wenn jedoch die CUB-Domänen an die D4-CK-Domänen des VWF binden, wechselt ADAMTS13 zu einer offenen Konformation und ist damit aktiv (22). Kürzlich wurde eine offene ADAMTS13 Konformation während der akuten Phase der iTTP beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass Autoantikörper diese Konformationsänderung vermittelt haben (23). Umgekehrt wurde bei den meisten Patient\*innen mit iTTP in Remission eine geschlossene ADAMTS13 Konformation gefunden. In der Remission kann eine offene ADAMTS13-Konformation auftreten, die der Reduktion der ADAMTS13-Aktivität vorausgehen kann, wodurch die offene ADAMTS13-Konformation ein Biomarker für ein sich anbahnendes iTTP Rezidiv sein kann (24).

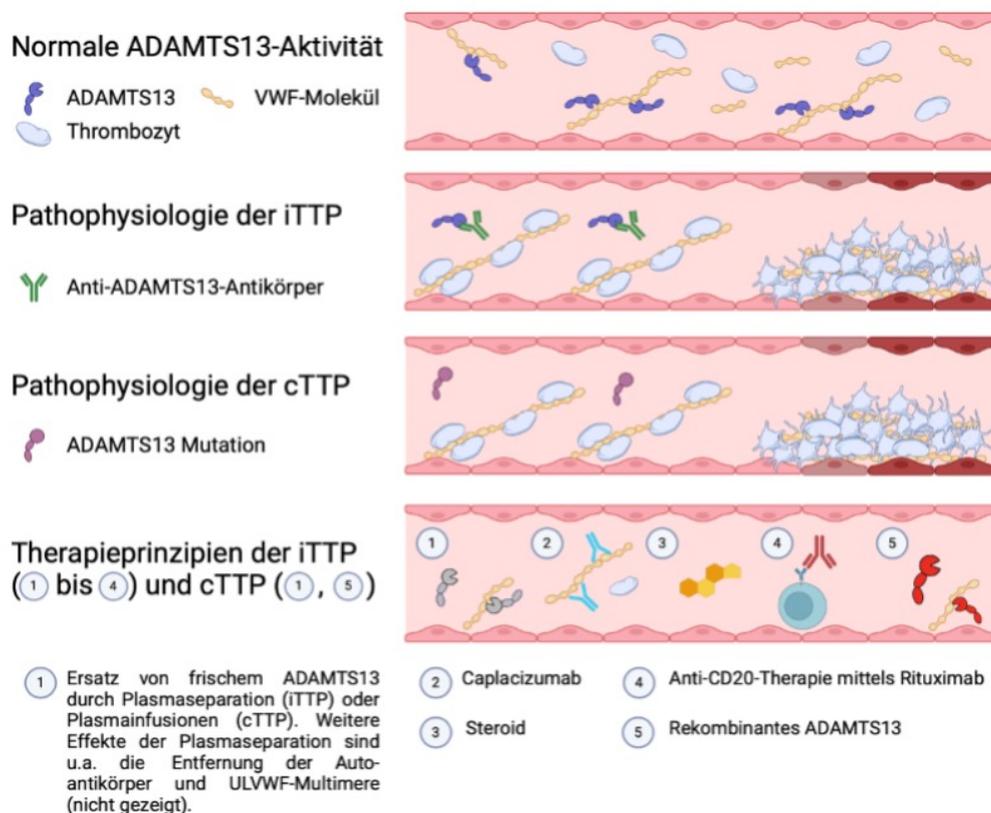
Ein Teil der Patient\*innen hat eine niedrige ADAMTS13-Aktivität ohne Nachweis eines Inhibitors oder einer angeborenen Mutation des ADAMTS13 Gens. Neuere, noch umstrittene Konzepte bezeichnen diese Form als uTTP (TTP mit nicht identifiziertem Mechanismus). Diese Form wird vor allem bei zugrundeliegenden Erkrankungen (Hepatopathie, Infektionen, Medikamenteneinnahme, Autoimmunerkrankungen, Malignomen und nach Organtransplantationen) oder Schwangerschaften beschrieben. Charakteristisch ist dabei der Nachweis einer geschlossenen ADAMTS13 Konformation. Mögliche Mechanismen sind Sekretionsdefekte, proteolytische Degradation oder katalytische Hemmung (25).



## 2.2.2. Pathophysiologie der kongenitalen TTP (cTTP)

Die angeborene Form der TTP (cTTP) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch ADAMTS13 Genmutationen verursacht wird. Mehr als 200 Mutationen, die über das ADAMTS13 Gen verteilt sind, wurden bisher identifiziert (26). Am häufigsten sind Missense-Mutationen, gefolgt von Frameshift (Deletionen oder Insertionen) und Nonsense-Mutationen. Es gibt regionale Unterschiede in den Genotypen bei Patient\*innen mit cTTP. Patient\*innen europäischer Abstammung sind häufig Träger\*innen der ADAMTS13 Mutationen p.R1060W und c.4143\_4144dupA (27). Klinisch können frühe und adulte Verläufe unterschieden werden (26). Patient\*innen mit dem früh einsetzenden Typ haben möglicherweise eine Austauschtransfusion wegen schwerem Icterus neonatorum erhalten oder werden im Kindesalter mit cTTP diagnostiziert, wenn sie nach einer Erkältung oder anderen Erkrankungen eine Thrombozytopenie aufweisen. Bei Patient\*innen mit dem adulten Typ wird die cTTP häufig erst nach starken Triggersituationen (z.B. Schwangerschaft oder Infektion) diagnostiziert. In einer Kohortenstudie mit 123 Patient\*innen betrug das mediane Alter, in dem die Patient\*innen ihre ersten Symptome aufwiesen, 4,5 Jahre; es variierte jedoch von der Geburt bis zum Alter von 69,8 Jahren (27).

Es gibt einige Faktoren, die den sehr variablen Verlauf der cTTP beeinflussen. Die Restaktivität von ADAMTS13 ist ein wesentlicher Faktor. Eine ADAMTS13-Aktivität < 3% zeigte in einer Untersuchung einen Zusammenhang mit einer früh einsetzenden Erkrankung, mehr als einem Ereignis pro Jahr und dem Bedarf an regelmäßigen Infusionen von gefrorenem Frischplasma (FFP) (28), dabei scheint allerdings der Zusammenhang zwischen residueller ADAMTS13-Aktivität und Klinik weniger klar als bei der Hämophilie A und B. Die p.R1060W-Mutation wird häufiger beim adulten Typ identifiziert, insbesondere bei Frauen, die während ihrer ersten Schwangerschaft einen akuten TTP-Schub entwickelten (29). Patient\*innen mit der identischen genetischen Mutation können ein unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild aufweisen. Der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und Phänotyp ist bisher unklar.



### Abbildung 2 Darstellung der Pathophysiologie und Therapieprinzipien der TTP

Erläuterung: Unter physiologischen Bedingungen spaltet ADAMTS13 die ultralangen von Willebrand-Faktor-Multimere (UL-VWF-Multimere), die von Endothelzellen ins Blut freigesetzt werden. Durch die Spaltung des VWF reguliert ADAMTS13 die Größe der VWF-Multimere und verhindert so die Persistenz von UL-VWF-Multimeren, die zu übermäßiger und spontaner Thrombozytenaggregation führen (obere Zeile). Bei einem Mangel an ADAMTS13 bleiben die UL-VWF ungespalten und akkumulieren im Blutkreislauf. Die großen VWF-Multimere besitzen eine hohe Affinität zur Bindung an Thrombozyten und führen zur Ausbildung thrombozytenreicher Mikrothromben, insbesondere unter Bedingungen von hohem Scherstress, wie er in kleinen Blutgefäßen und Kapillaren auftritt. Der ADAMTS13-Mangel entsteht entweder Autoantikörper-vermittelt (iTTP, mittlere Zeile oben) oder besteht genetisch bedingt (cTTP, mittlere Zeile unten). Die untere Zeile zeigt schematisch die gegenwärtigen Therapieprinzipien der iTTP und cTTP (4).



## 2.3. Klinischer Verlauf der TTP

### 2.3.1. Symptome

Die TTP ist charakterisiert durch das Vorliegen einer schweren mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA), einer moderat bis schwer ausgeprägten Thrombozytopenie sowie der Beeinträchtigung verschiedener Organe (30). Zu den Organen, die bei der TTP aufgrund mikrovaskulär-ischämischer Komplikationen am häufigsten betroffen sind, gehören das zentrale Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt, das Herz sowie die Nieren.

#### Symptome der iTTP

Eine Auswertung initial vorliegender Symptome von 65 bzw. 78 Patient\*innen mit akuter Episode einer iTTP, die im Oklahoma-Register eingeschlossen wurden, zeigte folgende Ergebnisse (31, 32): Über gastrointestinale Symptome (z.B. abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) klagten 69% der Patient\*innen (32). 41% der Patient\*innen wiesen schwere neurologische Symptome (z.B. Koma, Schlaganfall, epileptische Anfälle, transiente fokal-neurologische Defizite) und 26% der Patient\*innen leichte neurologische Beeinträchtigungen (z.B. Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände) auf (31). Das Serum-Kreatinin lag bei jeweils 47,5% der Patient\*innen bei < 1,5 mg/dl und bei 47,5% der Patient\*innen bei ≥ 1,5 mg/dl (Kriterien für das Vorliegen eines schweren Nierenschadens waren nicht erfüllt). Bei 14% der Patient\*innen lag das Serum-Kreatinin bei ≥ 2,5 mg/dl. 5% der Patient\*innen präsentierten sich mit einem schweren, akuten Nierenversagen, wovon eine Dialysebehandlung bei 80% der Betroffenen notwendig war (31). 54% der Patient\*innen berichteten über Blutungszeichen (z.B. Purpura) und 63% über körperliche Schwäche (32). Fieber und Schüttelfrost lag bei 10% der Patient\*innen vor (31). Brustschmerzen wurden von 22% der Patient\*innen angegeben (32). Alle Patient\*innen zeigten im Labor eine Thrombozytopenie und MAHA, die Thrombozytenzahl lag im Median bei 10000/μl. Lediglich 5% der Patient\*innen erfüllten die Kriterien der klassischen Pentade, bestehend aus Thrombozytopenie, MAHA, neurologischen Symptomen, Niereninsuffizienz und Fieber (32). Typische klinische Symptome sowie körperliche Untersuchungsbefunde einer iTTP sind in [Tabelle 12](#) in [Kapitel 4.2](#) dargestellt.

Neurologische Symptome sind oftmals transient und variabel in der Ausprägung. Schwere Blutungen bei Erstdiagnose der iTTP sind selten. Im Gegensatz zu mikrovaskulären Thrombosierungen und der daraus resultierenden Beeinträchtigung von Organfunktionen sind thrombotische Verschlüsse von großen Gefäßen (venöse und arterielle Thromboembolien) für die iTTP nicht charakteristisch. Bedingt durch Immobilisierung oder zentralvenöse Zugänge ist jedoch das Risiko für venöse Thromboembolien bei hospitalisierten Patient\*innen mit iTTP erhöht (31). Die Lungenfunktion ist in der Regel nicht beeinträchtigt (33).

Wenn auch seltene Fälle einer iTTP bei Säuglingen und Kleinkindern beschrieben wurden, so ist die iTTP doch deutlich häufiger bei älteren Kindern, wie Daten des US Oklahoma-Registers zeigen (34). Ältere Patient\*innen (≥ 60 Jahre) sind im Vergleich zu jüngeren Patient\*innen (< 60 Jahre) bei Erstdiagnose oftmals von einer stärkeren Beeinträchtigung der Organfunktionen (zentrales Nervensystem, Herz, Niere) betroffen und weisen seltener schwere Veränderungen des Blutbildes auf (35). Die klinischen Symptome von Kindern und Schwangeren mit Erstdiagnose einer iTTP sind ähnlich zu den oben genannten Symptomen von Erwachsenen und nicht-schwangeren Frauen. Die Auswertung von 52 mit iTTP betroffenen Kindern und Jugendlichen aus dem Oklahoma-Register ergab im Vergleich zur Erwachsenenkohorte eine geringere Rate an schwerem Nierenversagen (8% versus 10%) sowie ein geringeres Risiko bei der Erstdiagnose zu versterben (2% versus 18%) (34). Schwangere Frauen mit Erstdiagnose einer iTTP haben zusätzlich zu den o.g. Symptomen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes (36). Die klinische Abgrenzung zur Präeklampsie oder dem HELLP-Syndrom (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count Syndrom) kann initial eine Herausforderung darstellen. Im Gegensatz zur Präeklampsie und dem HELLP-Syndrom liegt bei der iTTP in der Regel keine arterielle Hypertension vor (37).

#### Symptome der cTTP

Patient\*innen mit cTTP können für Jahrzehnte asymptomatisch sein, haben jedoch vor allem in den ersten Lebensstagen sowie in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ersten akuten Episode. Neugeborene mit cTTP können sich klinisch mit dem Bild eines Ikterus sowie dem laborchemischen Nachweis einer (z.T. schweren) Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie präsentieren (26), die Notwendigkeit einer neonatalen Austausch-Transfusion ist nicht selten (26, 38). Je nach Register erfolgen 30-50% der Erstmanifestationen der cTTP im Kindesalter. Gemäß aktueller Daten des UK TTP-Registers präsentierten sich 38% der cTTP Patient\*innen im Kindesalter, im medianen Alter von 3,5 Jahren (< 1 Monat - 12 Jahre) (39). Aktuelle französische Daten geben eine Manifestation im Kindesalter bei 50% der Patient\*innen an, in den meisten Fällen vor dem 5. Lebensjahr (40).

Symptome der cTTP im Neugeborenen- und Kindesalter umfassen neben der Thrombozytopenie und dem prolongierten Ikterus des Neugeborenen, zentralnervöse Symptome, renale Manifestationen (Proteinurie und Nieren-



funktionseinschränkungen), gastrointestinale Symptome und kardiale Komplikationen. Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken (TIA) sind häufig und treten auch schon im Kindesalter auf (27), während Myokardinfarkte seltene Erstmanifestation der cTTP sind (27, 39).

Frauen mit cTTP (ganz besonders Trägerinnen der ADAMTST13 p.R1060W Mutation) können in der Schwangerschaft erstmalig klinische Symptome entwickeln und weisen ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, intrauteriner Fruchttod) auf (36, 41). Schwere Beeinträchtigungen der Nierenfunktion sind bei Patient\*innen mit cTTP beschrieben (26, 27).

Im Gegensatz zu Patient\*innen mit iTTP, haben Patient\*innen mit cTTP oftmals milde und unspezifische Beschwerden. Zu den häufigsten Symptomen, welche bei 73 Patient\*innen im britischen TTP-Register zur Einleitung einer prophylaktischen Therapie führten, gehörten persistierende Thrombozytopenie (23%) und Schlaganfälle/TIAs (11%), Kopfschmerzen und Migräne, Kraftlosigkeit (19%), abdominelle Beschwerden (9%) und rezidivierende Episoden von MAHA (4%) (39).

Patient\*innen mit cTTP können neurologische Symptome aufweisen ohne begleitende typische Veränderungen des Blutbildes. Zudem kann die Thrombozytopenie bei Patient\*innen mit cTTP weniger schwer ausgeprägt sein als bei Patient\*innen mit einer akuten Episode einer iTTP (42).

### 2.3.2. Therapieansprechen

Standardisierte Definitionen zum Therapieansprechen wurden erstmals 2003 veröffentlicht (43). 2017 erfolgte eine Modifikation durch die Internationale Arbeitsgruppe (IWG) für TTP (44). Diese Definitionen bezogen sich auf die iTTP und die cTTP und wurden im klinischen Alltag und in der Forschung angewendet. Sie berücksichtigten in erster Linie die Thrombozytenzahl, LDH und die zeitliche Relation zum Plasma-Austausch. Die ADAMTS13-Aktivität oder neuere Therapieoptionen wurden damals noch nicht berücksichtigt, da ADAMTS13 nicht überall gemessen werden konnte und die neueren Medikamente noch nicht verfügbar waren.

2021 hat die IWG neue Definitionen für die iTTP veröffentlicht, welche die ADAMTS13-Aktivität und neuere Therapieoptionen berücksichtigen. Es wird neu zwischen einer klinischen Remission und einer ADAMTS13-Remission (oder Biomarker-Remission) unterschieden. Die Definitionen von Exazerbation und Rezidiv beziehen sich zeitlich auch auf die neuen Therapieoptionen. Diese Definitionen wurden bisher lediglich retrospektiv validiert und beziehen die cTTP nicht mit ein (30).

In verschiedenen Leitlinien finden sich bezüglich einer Remission unterschiedliche Angaben. In der britischen Leitlinie ist die klinische Remission bei Erreichen einer Thrombozytenzahl  $> 150\,000/\mu\text{l}$  ( $> 150\text{ GPt/L}$ ) definiert (45), während sich in der ISTH-Leitlinie keine Angaben dazu finden (46). In dieser S3-Leitlinie wurden die Definitionen der IWG für die iTTP von 2021 übernommen (Thrombozyten anhaltend über  $150\,000/\mu\text{l}$  ( $150\text{ GPt/L}$ ), LDH anhaltend im Normbereich, kein Hinweis auf neue oder zunehmende Organschädigung), Kapitel 5.2.5. Für die cTTP wird auf die Definition von 2017 verwiesen.

Der Begriff „klinisch“ (z.B. „Klinisches Ansprechen“) wird im deutschen Sprachgebrauch meist für von außen wahrnehmbare Krankheitsanzeichen verwendet. Die IWG verwendet ihn auch für die Laborparameter der Routinediagnostik, was missverständlich sein kann. Für diese S3-Leitlinie wurde der Begriff „klinisch“ zur Vereinheitlichung wie von der IWG eingesetzt (30).

Es wird zwischen einem „klinischen Ansprechen“ (körperliche Untersuchung und Routinelabor) und einem „ADAMTS13-Ansprechen“ (Speziallabor), genannt ADAMTS13-Remission, unterschieden. Es ist zu beachten, dass diese Definitionen für die iTTP entwickelt wurden. Wie das Ansprechen für die cTTP definiert wird, insbesondere unter den neuen Therapieoptionen, ist Gegenstand der Forschung. Eine tabellarische Übersicht der Definitionen des Therapieansprechens für die iTTP findet sich in Tabelle 27, Kapitel 5.2.5.

### 2.3.3. Remission

Primäres Therapieziel in der Behandlung der TTP ist es, möglichst rasch die Mikrothrombenbildung in der Gefäßstrombahn zu unterbinden. Sichtbar wird das Therapie-Ansprechen zunächst durch einen Anstieg der Thrombozytenzahl und einen Abfall der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum. Die IWG definiert das klinische Ansprechen für die iTTP („Clinical Response“) wie folgt (30):

- Anhaltende Thrombozytenzahl  $> 150\,000/\mu\text{l}$  ( $> 150\text{ GPt/L}$ ) und
- LDH  $< 1,5$ -fach des oberen Normwertes und
- Fehlende Zeichen neuer oder fortschreitender Organschäden.



Eine klinische Antwort setzt also nicht bereits einen Anstieg der ADAMTS13-Aktivität voraus. Ein solcher kann kurzfristig weder durch den Plasma-Austausch noch durch eine anti-VWF Therapie (Caplacizumab) erwartet werden. Eine klinische Remission kann demnach mit oder ohne Anstieg der ADAMTS13-Aktivität vorliegen. Kommt es jedoch zu einem Anstieg der ADAMTS13-Aktivität  $\geq 20\%$ , wird regelhaft eine klinische Remission erreicht. Entsprechend ist die klinische Remission durch die IWG definiert als ([Kapitel 5.2.5](#)):

- Anhaltendes klinisches Ansprechen  $\geq 30$  Tage ohne fortgesetzten Plasma-Austausch oder anti-VWF Therapie ODER
- Anstieg der ADAMTS13-Aktivität  $\geq 20\%$ .

Dahingegen ist die ADAMTS13-Remission definiert als:

- Partiiell: Anstieg der ADAMTS13-Aktivität  $\geq 20\%$  jedoch bis unterhalb des unteren Normwertes
- Komplette: Anstieg der ADAMTS13-Aktivität in den Normalbereich

Die Leitliniengruppe dieser S3-Leitlinie empfiehlt für die iTTP im deutschsprachigen Raum folgende Formulierungen nach o.g. Kriterien für die Darstellung des Therapieansprechens in der Befunddokumentation:

- Klinische Remission ohne ADAMTS13 Remission
- Klinische Remission mit partieller ADAMTS13 Remission
- Klinische Remission mit kompletter ADAMTS13 Remission

Diese Definitionen sind insofern relevant, da sie die neuen Therapieoptionen berücksichtigen. Durch Darstellung des klinischen und des laborchemischen Ansprechens, wird der Stellenwert der ADAMTS13-Aktivität in seiner Bedeutung als prädiktiver Marker für Exazerbationen und Rezidive hervorgehoben. Die ADAMTS13-Aktivität kann für Therapieentscheidungen herangezogen werden. Zusätzlich wurden die neuen Definitionen in den zeitlichen Zusammenhang zu Therapiemaßnahmen gestellt, da die Therapeutika unterschiedlich langanhaltende Effekte auf Blutbild und Immunsystem haben. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die neuen Definitionen ausreichend prospektiv validiert werden müssen.

Die Festlegung der Untergrenze der ADAMTS13-Aktivität zur Definition einer partiellen Remission fußt auf limitierter Evidenz, der zufolge eine ADAMTS13-Aktivität  $\geq 20\%$  vor einem Rezidiv schützen kann ([47-50](#)). Dieser Schwellenwert muss derzeit jedoch noch als unsicher gelten und bedarf weiterer klinischer Studien. Zudem bleibt fraglich, ob das Erreichen einer partiellen ADAMTS13-Remission vor weiteren langfristigen Komplikationen der TTP schützt. So wurde in einer retrospektiven Untersuchung des Johns Hopkins Hospital bei TTP-Patient\*innen mit ADAMTS13-Aktivität  $< 70\%$  ein signifikant erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle auch ohne Vorliegen eines TTP-Rezidivs beschrieben ([51](#)).

### **2.3.4. Spätfolgen**

Der wissenschaftliche Fortschritt in der Diagnostik und Behandlung hat die Akut-Mortalität der iTTP deutlich gesenkt. In Kohortenstudien liegt die Mortalität heute zwischen 0 - 7% ([52](#)), auch wenn eine Verzerrung der Berichterstattung (reporting bias) in der Patient\*innenselektion einzuberechnen ist. Dennoch sterben TTP-Überlebende weiterhin früher als die Referenzbevölkerung, insbesondere an kardiovaskulären Ereignissen ([53, 54](#)). Dieses Wissen hat eine Blickwendung weg von der Akutmortalität hin zu Langzeitschäden der TTP als klinische Endpunkte (Outcome Parameter) ausgelöst und dazu geführt, erworbene und hereditäre Formen der TTP als chronische Krankheiten, die ein lebenslanges medizinisches Ko-Management erfordern, zu verstehen. Unklar ist noch, welche Faktoren die Entstehung von Langzeitschäden beeinflussen und zur Prognoseeinschätzung genutzt werden können, ebenso wie die Frage, ob neue Therapiestrategien (Caplacizumab Erstlinientherapie mit oder ohne therapeutischen Plasma-Austausch, Rituximab-Erstlinien- und -Erhaltungstherapien, rekombinantes ADAMTS13) Langzeitschäden wirkungsvoller als die Standardtherapie vermeiden. Der Stellenwert der Modifikation von Risikofaktoren (Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Nikotinkonsum) in der Nachsorge der TTP bleibt ebenfalls noch ungeklärt.

Langzeitschäden betreffen einen großen Anteil aller TTP-Überlebenden, gehen mit einer messbar reduzierten allgemeinen Lebensqualität einher und manifestieren sich als Depressionen, kognitive Einschränkungen, Schwangerschaftskomplikationen, kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Schlaganfälle, Nierenschäden aber auch als Neigung zu weiteren Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Systemischer Lupus erythematoses, SLE) ([53, 55](#)). Die Gefahr, ischämische Endorganschäden zu akkumulieren, ist nach aktueller Datenlage nicht nur in der Akutphase einer TTP (immun-vermittelt und hereditär), sondern auch in Phasen einer nicht-normwertigen (d.h. Assay-abhängig meist  $< 50\%$ ) ADAMTS13-Aktivität gegeben. Daraus muss man schlussfolgern, dass Bestrebungen unternommen werden sollten, die ADAMTS13-Aktivität



bei iTTP-Patient\*innen in Remission möglichst zu normalisieren (Optimierung der Immunsuppression, Rezidiv-Prophylaxe mit Anti-CD20-Antikörper) und dass cTTP-Patient\*innen durch die chronisch verminderte Aktivität dieser Gefahr kontinuierlich ausgesetzt sind. Im internationalen cTTP-Register ließen sich entsprechend Schlaganfälle bei nahezu allen Patient\*innen ab dem 50. Lebensjahr nachweisen (56). Ob eine intensivere Substitutionstherapie mit rADAMTS13 hier nachweisbare Verbesserungen bewirkt, muss untersucht werden. Empfehlungen zu Spätfolgen und deren Behandlung finden sich in [Kapitel 6.3](#).

### Depression und kognitive Einschränkungen

Die mikroangiopathische Thrombosierung der Endstrombahn führt zu ischämischen Organschäden, auch des zentralen Nervensystems. In Kernspinuntersuchungen konnten für die TTP typische Läsionen der weißen Substanz des Gehirns im cingulären Kortex und dem Frontal-, Parietal- und Temporal-Lappen nachgewiesen werden (57). Die Autor\*innen vermuteten hier das anatomische Korrelat für Depressionen und kognitive Einschränkungen. Kognitive Defizite treten überproportional bei TTP-Überlebenden auf dem Boden einer subkortikalen Mikrovasculopathie auf und betreffen bevorzugt Konzentration, Kurzzeit- und verbales Gedächtnis (57, 58). In einer kürzlich veröffentlichten amerikanischen Arbeit zeigten 52,3% aller untersuchten Patient\*innen kognitive Defizite. Davon hatten 23,1% milde und 28,57% höhergradige Defizite, welche primär Exekutivfunktionen und Prozessierungsgeschwindigkeit betrafen (59).

Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTSB) treten bei > 80% bzw. 35% aller Patient\*innen auf. Eine vorbestehende Depression und aus der TTP-resultierende Arbeitslosigkeit wurden als Risikofaktoren für Depressionen beschrieben, während jüngeres Alter, vorbestehende Angstzustände und aus der TTP-resultierende Arbeitslosigkeit mit PTBS assoziiert waren (60-62).

### Kardiovaskuläre Morbidität und Schlaganfallrisiko

Die kardiovaskuläre Mortalität von TTP-Überlebenden scheint die Hauptursache für die reduzierte Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung zu sein. Männliches Geschlecht (HR 4.39) und die Anzahl an TTP-Episoden (HR 1.12) waren führende Risikofaktoren in einer Langzeit-Untersuchung von über 180 Patient\*innen aus zwei amerikanischen Registern (54). Über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 7,6 Jahren wurde bei 23,8% aller Patient\*innen mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis verzeichnet. Schlaganfälle und Myokardinfarkte dominierten hierbei das Bild. Aus dem mit jeder TTP-Episode steigenden Risiko lässt sich möglicherweise ein kumulatives Modell für Langzeitschäden ableiten. Allerdings scheint auch die ADAMTS13-Aktivität in Remission (höchstes Risiko bei ADAMTS13-Aktivität < 70%) mit dem Auftreten von Schlaganfällen zu korrelieren, die klinisch unterdiagnostiziert sind, jedoch bei der Hälfte aller Patient\*innen in der Magnetresonanztomographie als stumme zerebrale Infarkte nachgewiesen werden können (51, 59).

### Renale Beteiligung

Renale Funktionsstörungen gehören zur klassischen Symptompentade der TTP, wenn auch in weniger ausgeprägter Form und seltener mit Dialysepflichtigkeit als bei anderen thrombotischen Mikroangiopathien. Daher wird die renale Beteiligung unterdiagnostiziert, zumal oft nur das Serum-Kreatinin und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, nicht jedoch die Proteinurie und/oder Albuminurie in Diagnose- und Prognose-Kalkulationen einfließen (63). Passend dazu nimmt die Sensitivität der verbreiteten Prädiktionsalgorithmen einer stark verminderten ADAMTS13-Aktivität, des French-Scores und des PLASMIC-Scores, im Alter ab, da beide Berechnungen stark von einer erhaltenen Nierenfunktion abhängen, die bei Älteren häufiger eingeschränkt ist (64). Durch das Miteinbeziehen der Proteinurie in den PLASMIC-Score kann die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer stark verminderten ADAMTS13-Aktivität verbessert werden (65). In der Literatur ist die renale Beteiligung der TTP hingegen gut belegt: Während einer akuten TTP Episode weisen 52,5 - 73% der Patient\*innen mindestens einen Grad I einer akuten Nierenfunktionseinschränkung auf (31, 65). Das Auftreten einer akuten Nierenfunktionsstörung korrelierte dabei in einer amerikanischen Arbeit mit Neudiagnose einer arteriellen Hypertonie sowie der Mortalität in der Akutepisode (53). Zeichen einer chronischen Nierenkrankheit sind bei TTP-Überlebenden in der Nachsorge oft feststellbar (66, 67), auch wenn andere Arbeiten zum Teil zu anderen Schlussfolgerungen kommen (68). In diesem Zusammenhang mögen Selektionsbias und unterschiedliche Definitionen einer chronischen Nierenkrankheit zwischen Institutionen eine Rolle spielen.

### Autoimmunität

Die iTTP scheint oft gemeinsam mit anderen Autoimmunerkrankungen aufzutreten. Diese können vor der Erstmanifestation einer TTP, während oder bis zu einige Jahre danach auftreten und diagnostiziert werden. Zwischen 7 - 21% aller TTP-Patient\*innen wiesen eine oder mehrere zusätzliche Autoimmunerkrankungen auf (55, 69, 70).

Dabei waren der Systemische Lupus erythematodes (SLE), Autoimmunthyreoiditis und das Sjögren-Syndrom die häufigsten autoimmunen Komorbiditäten. Ein Zusammenhang zwischen dem Endpunkt (Outcome) einer akuten TTP-Episode und dem Vorhandensein weiterer Autoimmunerkrankungen konnte bisher nicht belegt werden (69).



## 3. Epidemiologie und Risikofaktoren der TTP

Autor\*innen: Wendt R., Koscielny J., Bommer, M., Habbig S., Hart C., Özcan F., von Auer C.

### 3.1. Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) wird je nach Studie und Region mit 2 - 11 Fällen/Mio. Personen angegeben (5). Damit gehört die TTP zu den seltenen Erkrankungen. In der europäischen Union gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10000 Menschen von ihr betroffen sind (71). Eine tatsächlich höhere Inzidenz ist nicht auszuschließen, da aufgrund der Seltenheit und der erst in den letzten Jahren zunehmenden Bekanntheit der TTP möglicherweise eine beträchtliche Dunkelziffer vorliegt.

Zahlreiche nationale und regionale Registerstudien haben die demographischen Aspekte dieser seltenen Erkrankung weiter aufgearbeitet. Eine aktuelle Übersichtsarbeit hat insgesamt 12 Studien mit Angaben zur Inzidenz der TTP ausgewertet, davon vier Studien zu unspezifischer TTP, eine zu cTTP und weitere sieben zu iTTP (5). Die resultierenden Daten spiegeln die hohe Heterogenität der Studienlage, je nach Region, Auswertungsform und Studienprotokoll, wider: So gibt eine Analyse des US Oklahoma TTP-HUS Registers für die Jahre 1996 - 2012 eine jährliche Inzidenz von 8,92 Fällen/Mio. Einwohner\*innen an und bezieht sich hiermit auf alle Patient\*innen, die aufgrund einer ersten Episode einer TTP oder eines HUS im Zeitraum 1996 - 2012 mit einer Plasmapherese behandelt wurden (34). Betrachtet man nur die Patient\*innen mit einer nachgewiesenen ADAMTS13-Aktivität von < 10%, ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 2,17 Fällen/Mio. Einwohner\*innen. Hier zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz für Frauen im Vergleich zu Männern (3,27 versus 1,02/10<sup>6</sup> Einwohner\*innen).

Stratifiziert man die Gesamtinzidenz nochmals hinsichtlich adulter und pädiatrischer Patient\*innen, so zeigt sich eine mehr als 30-fach höhere Inzidenz bei Erwachsenen (2,88/10<sup>6</sup>) im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen (0,091/10<sup>6</sup>) (34). Diese Studie beinhaltete zudem einen systematischen Review aller bis 2013 berichteten pädiatrischen TTP-Fälle und konnte 78 weitere TTP-Fälle im Kindes- und Jugendlichen-Alter identifizieren. Die Daten deuten, ähnlich wie die Erwachsenen-Daten, auf eine höhere Anzahl betroffener Mädchen hin, zudem scheinen ältere Kinder (9 - 17 Jahre) häufiger als jüngere betroffen zu sein (34).

Eine kanadische Single-Center Studie aus dem Jahr 2022 wertete die ADAMTS13-Labordaten aus den Jahren 2012 bis 2019 in der Provinz Quebec aus (72). Von den 846 analysierten Patient\*innen mit Verdacht auf eine TTP bestätigte sich diese Diagnose in 147 Fällen (Alter < 1 Jahr - 84 Jahre). Die jährliche Inzidenz wurde für die Gruppen der Patient\*innen mit v.a. eine TMA, denen mit einer non-TTP TMA und mit einer gesicherten TTP gesondert berechnet. Hierbei ergab sich eine mittlere jährliche Inzidenz (2012 - 2019) von 1,8/10<sup>6</sup> Einwohner\*innen für die gesicherte TTP. Auch diese Studie (72) zeigte einen Unterschied der Inzidenz zwischen Männern (1,5/10<sup>6</sup>) und Frauen (2,2/10<sup>6</sup>), der jedoch weniger stark ausgeprägt war als in der Analyse des Oklahoma Registers (55). Bei Frauen zeigte sich die höchste Inzidenz in der Altersgruppe der 40 - 49-Jährigen (4,0/10<sup>6</sup>), bei Männern in der Altersgruppe der 60 - 69-Jährigen (3,4/10<sup>6</sup>).

Für den europäischen Raum liegen Studien aus Spanien (73), Deutschland (74), Norwegen (38) und Frankreich (75) zur Inzidenz der TTP vor. Eine spanische Studie berichtet über das Ergebnis einer Umfrage, an der 24 Krankenhäuser mit einem Versorgungsbereich von ca. 20 Mio. Einwohner\*innen teilgenommen haben (73). Für die Jahre 2015 - 2017 ergab sich hier eine jährliche Inzidenz von 2,67/10<sup>6</sup> Einwohner\*innen, woraus sich eine Anzahl von 104 Neu-Diagnosen der iTTP pro Jahr in ganz Spanien ergeben würde. Eine retrospektive Datenanalyse ergab für Deutschland eine geschätzte jährliche mittlere Inzidenz (bezogen auf die Jahre 2014 - 2016) von 1,47/10<sup>6</sup> Einwohner\*innen (74). Eine französische Registerstudie konnte anhand von Registerdaten die Prävalenz und Inzidenz der TTP im Kindesalter ermitteln, die im Vergleich zu den Daten aus den USA (34, 55) mit einer jährlichen Inzidenz von 0,2/10<sup>6</sup> Einwohner\*innen etwas höher liegt (75). Von den 74 pädiatrischen Patient\*innen mit einer ADAMTS13-Aktivität von < 10% hatten 24 (32%) eine cTTP. Bei 45 Patient\*innen (60,8%) wurde die Diagnose einer iTTP gestellt, davon waren 32 (71,1%) Mädchen. Mittleres Alter bei Erstauftreten der iTTP war 13 Jahre (4 Monate - 17 Jahre).

Zusätzliche interessante Daten stammen aus einer norwegischen Studie mit besonderem Fokus auf der cTTP (38). Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden in einer Region in Zentralnorwegen interessanterweise mehr cTTP (n=12) als iTTP (n=5) Fälle identifiziert. Hieraus ergab sich eine Prävalenz von 16,7/10<sup>6</sup> für die cTTP, was 10 - 15-mal höher ist als bisherige Schätzungen. Laut den Autor\*innen war dies am ehesten auf eine dortige Founder-Mutation (c.4143\_4144dupA) im ADAMTS13-Gen zurückzuführen. Die jährliche Inzidenz der iTTP ist mit 0,77/10<sup>6</sup> in Zentralnorwegen hingegen niedriger als in den anderen Studien aus den USA, Kanada oder Europa angegeben.



## 3.2. Risikofaktoren

Die TTP ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung aus dem Formenkreis der thrombotischen Mikroangiopathien. Für die Manifestation der Erkrankung wurden mittlerweile zahlreiche potenzielle Risikofaktoren identifiziert. Bei den Risikofaktoren können hereditäre Prädispositionen und erworbene Triggerfaktoren unterschieden werden.

Unter hereditärer Prädisposition werden neben Ethnie und Geschlecht vor allem genetische Faktoren subsummiert. Zu den erworbenen möglichen Triggerfaktoren gehören Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Schwangerschaft, Medikamente, Malignome sowie weitere Auslöser. Die Evidenz für die jeweiligen Risikofaktoren wird in den folgenden Kapiteln kritisch diskutiert und Stellungnahmen oder Empfehlungen zum Umgang mit diesen Faktoren formuliert.

### 3.2.1. Medikamente und Drogen

E.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>soll</u> der Einsatz von Medikamenten (Tabelle 9), die potenziell mit dem Auftreten von TTP assoziiert sein könnten, nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.25): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrolimus (<a href="#">76</a>)</li> <li>• Ticlopidin (<a href="#">76-81</a>)</li> <li>• Clopidogrel (<a href="#">76, 78, 79</a>)</li> <li>• Prasugrel (<a href="#">79</a>)</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang des Erstauftretens einer TTP mit folgenden Medikamenten festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.10): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Medikamentengabe (<a href="#">77, 81, 82</a>)</li> <li>• Ticlopidin (<a href="#">76-80</a>)</li> <li>• Clopidogrel (<a href="#">76-79, 81</a>)</li> <li>• Immuncheckpoint-Inhibitoren (<a href="#">83</a>)</li> <li>• Chinin (<a href="#">83</a>)</li> <li>• Mitomycin (<a href="#">83</a>)</li> </ul>	
	Konsens: 92,9%	

E.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollen</u> über den möglichen Zusammenhang des Medikamentes mit dem Auftreten eines Rezidivs aufgeklärt und bei Exposition engmaschig nachverfolgt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.25): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrolimus (<a href="#">76</a>)</li> <li>• Ticlopidin (<a href="#">76-81</a>)</li> <li>• Clopidogrel (<a href="#">76, 78, 79</a>)</li> <li>• Prasugrel (<a href="#">79</a>)</li> </ul>	
	Konsens: 92,6%	



E.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollte</u> prinzipiell keine indizierte Therapie mit nachgewiesenem Nutzen wegen eines vermuteten Zusammenhangs mit der TTP vorenthalten werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.25): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrolimus (<a href="#">76</a>)</li> <li>• Ticlopidin (<a href="#">76-81</a>)</li> <li>• Clopidogrel (<a href="#">76</a>, <a href="#">78</a>, <a href="#">79</a>)</li> <li>• Prasugrel (<a href="#">79</a>)</li> </ul>	
	Starker Konsens: 96,4%	

E.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP), bei denen individuell ein hier nicht aufgeführtes Medikament mit dem Auftreten eines TTP-Schubes assoziiert war, <u>soll</u> der erneute Einsatz dieses Medikamentes (Re-Exposition) nur nach erneuter kritischer individueller Risiko-Nutzen-Bewertung erfolgen.</b>	
	Starker Konsens: 89,3%	

E.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Wegen einer möglichen Assoziation einer TTP mit Ticlopidin <u>sollte</u> eine Re-Exposition gegenüber Ticlopidin vermieden werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

E.6	Konsensbasiertes Statement	2025
Expertenkonsens	<b>Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist potenziell mit dem Auftreten einer TTP assoziiert und <u>könnte</u> daher ein möglicher Trigger für ein TTP-Rezidiv sein.</b>	
	Starker Konsens: 95,7%	

E.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei TTP-Patient*innen <u>sollten</u> nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung bevorzugt werden.</b>	
	Starker Konsens: 95,8%	



E.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>solte</u> explizit eine Anamnese hinsichtlich eines potenziellen Drogenkonsums eingeholt und von der Einnahme jeglicher Drogen abgeraten werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer Drogeneinnahme festgestellt mit ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.12): <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP-Exazerbation (<a href="#">84</a>)</li> <li>• TTP-Rezidiv (<a href="#">84</a>)</li> </ul>	
	Konsens: 85,2%	

Die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen pharmakologischen Präparaten und der Entwicklung einer floriden TTP ist zumeist sehr gering. Daher sollten Patient\*innen mit TTP keine medizinisch notwendigen Therapien mit nachgewiesenem und prognostisch bedeutsamen Nutzen wegen des vermuteten Zusammenhangs mit dem Wiederauftreten einer TTP vorenthalten werden. Es gibt nur sehr wenige Medikamente, nach deren Einsatz die Entwicklung von anti-ADAMTS13-Antikörpern mit schwerer erworbener ADAMTS13-Defizienz und somit Entwicklung einer akuten iTTP gezeigt werden konnte ([77](#)). Für die Mehrzahl der in Verdacht stehenden Medikamente gibt es keine Evidenz. Es existiert kein Vergleich zwischen «Häufigkeit der Anwendung in der Bevölkerung» und «Häufigkeit der iTTP in der Bevölkerung» vs. «Häufigkeit des Auftretens eines TTP-Schubes unter Anwendung». Die Vermutung eines kausalen Zusammenhangs mit dem Auftreten einer TTP oder der Induktion eines TTP-Rezidivs ist für Ticlopidin, Clopidogrel, Chinin, Mitomycin und Immuncheckpoint-Inhibitoren am größten. Die Patient\*innen sollen über den möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten eines TTP-Rezidivs aufgeklärt werden und bei Exposition engmaschig nachverfolgt werden. Es empfiehlt sich die monatliche Blutbild- (BB) und ADAMTS13-Kontrolle für 3 Monate. Auch Kontrazeptiva (Einnahme sehr häufig bei Frauen zwischen 15 - 50 Jahren) zeigen eine Assoziation mit dem Auftreten einer iTTP. Für andere Medikamente ([Tabelle 9](#)) gibt es Fallberichte. Es ist des Weiteren nicht geklärt, ob die Medikation möglicherweise nur ein sekundärer Trigger bei bereits vorbestehender ADAMTS13-Defizienz ist.

Angesichts des wesentlichen Risikos, welches mit einem TTP-Schub einhergeht, sollte die Verschreibung dieser Medikamente mit Zurückhaltung erfolgen, insbesondere wenn es Alternativen gibt. Bei sehr wesentlichen Indikationen ohne Alternativen sollte eine Verschreibung nicht grundsätzlich unterlassen werden. Allerdings ist dann eine ausführliche Aufklärung der Patient\*innen und eine hohe Vigilanz geboten. Wichtig ist in jedem Fall, bei TTP-Patient\*innen vor einer Exposition mit den verdächtigen Medikamenten, vorab eine ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung und nach der Exposition ein engmaschigeres Monitoring durchzuführen.

Zum medikamentenbezogenen Risiko konnten drei systematische Übersichten ([77](#), [83](#), [85](#)) und zwei einarmige Kohortenstudien ([81](#), [82](#)) auf der Basis von bis zu 1 154 TTP-Patient\*innen identifiziert werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sowie der meist fehlenden Re-Exposition war der Zusammenhang zwischen einer Medikamenteneinnahme und dem Auftreten einer TTP in keiner der Arbeiten eindeutig bewertbar. Die Qualität der Evidenz wurde deshalb und aufgrund der sehr geringen Fallzahlen und Anzahl von Ereignissen mit sehr niedrig bewertet.

Neben einer allgemeinen Erhöhung des Thromboserisikos durch Steigerung der prokoagulatorischen Aktivität sowie einer Beeinflussung des Inhibitor- und Fibrinolyse-systems ([86](#), [87](#)), bewirken Östrogene konzentrationsabhängig eine verstärkte Freisetzung des von Willebrand-Faktors (VWF) aus Endothelzellen ([88](#), [89](#)). Progesteron hat anscheinend keinen Einfluss auf die Freisetzung des VWF aus dem Endothel ([89](#)). Orale Kontrazeptiva scheinen nicht zu erhöhten ADAMTS13-Antigenkonzentrationen oder veränderten ADAMTS13-Aktivitäten im Blut zu führen ([88](#), [90](#)). Die ADAMTS13-Antigenkonzentration hat jedoch einen Einfluss auf das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter oraler Kontrazeption ([91](#)). TTP-Schübe bei Patient\*innen unter oraler Kontrazeption wurden in der Literatur beschrieben ([92-95](#)). Gestagen-Monopräparate sind nicht mit einem relevant erhöhten VTE-Risiko assoziiert ([96](#), [97](#)). Ihr Einsatz bei TTP-Patient\*innen wurde jedoch bisher nicht in klinischen Studien untersucht.

Insgesamt bietet die Literaturdatenlage zu aktuell verfügbaren hormonellen Kontrazeptiva keine ausreichende Evidenz, um eindeutiger Empfehlungen zu ihrem Einsatz bei TTP-Patient\*innen zu geben. In jedem Fall sollte die Auswahl der geeigneten Kontrazeption in Rücksprache mit den behandelnden Gynäkolog\*innen erfolgen. Einige Experten empfehlen grundsätzlich, östrogenhaltige Präparate zu vermeiden. Hormonelle Kontrazeptiva erhöhen das Risiko, an einer Depression zu erkranken ([98](#), [99](#)). Da die Prävalenz von Depressionen bei TTP-Patient\*innen per se erhöht ist ([100](#)), sollten hormonelle Kontrazeptiva auch diesbezüglich mit Vorsicht eingesetzt und die Patient\*innen explizit über diese Nebenwirkung aufgeklärt werden.



Weitere Medikamente wurden in Zusammenhang mit TTP-Rezidiven beschrieben und anhand der Literaturrecherche zusammengestellt ([Tabelle 9](#)).

Zur Untersuchung des Risikos einer Drogen-induzierten TTP konnten eine retrospektive Kohortenstudie ([84](#)) und ein Fallbericht ([101](#)) in die Analyse einbezogen werden. Die Kohortenstudie umfasste 11 Patient\*innen, von denen 10 mit erworbener TTP bewertet wurden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe war der Zusammenhang zwischen einer Drogeneinnahme und dem Auftreten einer TTP in keinem der Fälle eindeutig bewertbar. Die Qualität der Evidenz wurde deshalb und aufgrund der sehr geringen Fallzahlen und Anzahl von Ereignissen mit sehr niedrig bewertet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patient\*innen mit Drogenmissbrauch in der Anamnese ein höheres Risiko für TTP-Exazerbationen und Rezidive aufweisen, wobei solche Patient\*innen häufig auch ungenügend in die Nachsorge eingebunden sind/ werden können. Interaktionen zwischen Drogen wurden nicht betrachtet.

**Tabelle 9 Medikamente/Substanzen mit potenzieller Assoziation zur TTP**

Medikamentenklasse	Substanz	Berichtete Häufigkeit (Fälle)
Malignomtherapeutika	Ipilimumab	5
	Nivolumab	> 5
	Pembrolizumab	> 2
	Atezolizumab	1
	Dasatinib	1
	Lenalidomid	3
	Pazopanib	1
	Gemcitabine	1
	Mitomycin	kA
	Daunorubicin	kA
	Regorafenib	kA
	Tamoxifen	kA
Immunstimulantien	Interferon	7
Immunsuppressiva	Infliximab	1
	Methotrexat	1
	Ustekinumab	1
	Leflunomid	1
	Ciclosporin A, Tacrolimus	kA
	Sirolimus	kA
	Alemtuzumab	1
Antimikrobiotika	Rifampicin	2
	Cephalexin	1
	Ciprofloxacin	1
	Cotrimoxazol	1
	Terbinafin	1
	Ribavirin	1
	Sulfonamide	kA
	Penicillin, Ampicillin	kA



Medikamentenklasse	Substanz	Berichtete Häufigkeit (Fälle)
Antimikrobiotika	Piperacillin/Tazobactam	kA
	Moxifloxacin	kA
	Clarithromycin, Roxithromycin	kA
	Metronidazol	kA
Thrombozytenaggregationshemmer	Ticlopidin	32
	Clopidogrel	7
	Ticagrelor	1
	Prasugrel	kA
Analgetika	Diclofenac	1
	Ibuprofen	1
	Lidocain	kA
	Opioide	kA
Statine	Atorvastatin	1
	Simvastatin	2
Diverse	Buprion	1
	Lacosamide	1
	Methinazole	1
Drogen	Kokain	kA
	Amphetamine	kA
	Opioide	kA
Ovulationshemmer	Verschiedene	kA

Erläuterung: Tabelle adaptiert nach Schofield J. et al. (77). Die Listung dieser Substanzen basiert zusätzlich auf Erfahrungsberichten aus TTP-Zentren und anekdotischen Berichten von Patient\*innenverbänden.

Legende: kA = keine Angabe.

### 3.2.2. Impfung

E.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollten</u> die empfohlenen Indikations-Impfungen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde kein Zusammenhang eines TTP-Rezidivs (102-107) mit einer Impfung festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.9).	
	Konsens: 92,9%	



**Tabelle 10 Evidenzprofil zum Einfluss von Impfungen auf die Entstehung einer TTP**

Studien	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt	Risiko (95% KI) per 1000 TTP Patient*innen nach einer COVID-19 Impfung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
<b>TTP Rezidiv</b>										
Beobachtungsstudien	Schwerwiegend <sup>a</sup>	Schwerwiegend <sup>b</sup>	ns <sup>c</sup>	Schwerwiegend <sup>d</sup>	n.s.	4	177 <sup>d</sup>	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei iTTP: 14 von 1000 iTTP-Patient*innen pro Monat wiesen nach der Impfung stark erniedrigte ADAMTS13-Werte auf</li> <li>125 von 1000 iTTP zeigten ein klinisches Rezidiv (Impfung könnte Trigger gewesen sein)</li> <li>7 von 1000 cTTP-Patient*innen zeigten Rezidiv nach Impfung vs. 250 von 1000 nach COVID-19 Infektion</li> <li>In der Normalbevölkerung lag das Risiko einer iTTP-Episode unterhalb der Häufigkeit ohne Impfung</li> </ul>	Sehr niedrig
<p>a: Nur 1 von 3 Studien wies eine Kontrollgruppe auf (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>b: Hoher Schwankungsbereich der Ergebnisse, aber keine Studie konnte einen Zusammenhang nachweisen (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>c: Eine zusätzliche Studie berichtet alle Fälle von autoimmuner TTP in Folge von Impfungen (keine Abwertung, Studie wurde zusätzlich eingeschlossen)</p> <p>d: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>e: 90 Patient*innen mit autoimmuner TTP, 87 mit vererbter TTP</p> <p>cTTP: vererbte TTP; KI: Konfidenzintervall; iTTP: autoimmune TTP; ns: nicht signifikant</p>										



Es konnten zwei systematische Reviews (104, 106) und vier Beobachtungsstudien (102, 103, 105, 107) mit insgesamt 177 TTP-Patient\*innen identifiziert werden. Alle Studien berichten über das Rezidivrisiko infolge einer COVID-19 Impfung. Zusammenfassend konnte mit sehr niedriger Qualität der Evidenz kein erhöhtes Risiko für eine TTP gezeigt werden. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen, Inkonsistenz und unzureichender Präzision um jeweils eine Kategorie abgewertet. Nur eine der vier Studien berichtet Ergebnisse für eine ungeimpfte Kontrollgruppe, die Ergebnisse zeigen einen hohen Schwankungsbereich der Inzidenzen und basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen.

Impfungen können potenziell ein Trigger für eine de-novo TTP oder ein Rezidiv der TTP sein (103, 106). Das Risiko erscheint jedoch gering, insbesondere bei cTTP Patient\*innen. Während vor der SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) (SARS-CoV-2) Pandemie über gehäuftes Auftreten von TTP nach Influenza- und Pneumokokken-Impfung und selten auch nach Impfung gegen Tollwut berichtet wurde, stehen die berichteten Fälle seit 2021 fast ausschließlich im Zusammenhang mit der Impfung gegen SARS-CoV-2. Ob die gehäufte Anzahl an Publikationen der vergangenen Jahre tatsächlich eine höhere Rate an Vakzin-induzierter TTP widerspiegelt, bleibt unklar. Dies ist möglicherweise eher dem stärkeren wissenschaftlichen Fokus auf die Pandemie geschuldet.

Inhaltsstoffe der Impfstoffe (sog. Adjuvantien) werden eingesetzt, um das Immunsystem zu triggern und die gewünschte Immunantwort gegen das abzuwehrende Antigen zu bewirken. Es ist fraglich, ob durch eine Immunantwort ebenso auch Autoantikörper entstehen könnten oder ob bei Patient\*innen mit Autoimmunerkrankungen die Autoantikörper nach einer Impfung ansteigen. Grundsätzlich gibt es derzeit keine gute Evidenz, die gegen die Durchführung der empfohlenen Impfungen bei Patient\*innen mit TTP spricht. Dies gilt auch für Kinder und Jugendliche mit TTP.

Vor Impfung bei iTTP Patient\*innen wird eine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität empfohlen. Idealerweise sollte die Impfung bei normaler ADAMTS13-Aktivität durchgeführt werden. Bei einer ADAMTS13-Aktivität < 30% sollte vor einer Impfung eine individuelle Risiko-Nutzen-Evaluation erfolgen. Einige TTP-Expert\*innen raten von einer Impfung bei ADAMTS13-Aktivität < 30% ab. Hintergrund ist der vermutete Trigger des Autoantikörpers durch die Impfung mit Erhöhung des Rezidivrisikos.

Andererseits kann bei niedriger ADAMTS13-Aktivität eine Rituximab-Therapie erforderlich werden, welche ggf. Impfungen in der Wirksamkeit reduzieren könnte. Der Einfluss einer B-Zell-depletierenden Therapie (Rituximab) auf die zu erwartende Impfantwort ist unklar, ebenso die Frage, zu welchem Zeitpunkt nach Rituximab-Therapie mit einer ausreichenden Impfantwort gerechnet werden kann. Untersuchungen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 Impfungen ergaben als Prädiktoren für eine serologische Impfantwort den Zeitraum seit der letzten Anti-CD20-Antikörper-Behandlung und die verabreichte kumulative Dosis. Im ersten Jahr ist wegen der über mehrere Monate andauernden B-Zell-Depletion nach Rituximab generell mit einer abgeschwächten Immunantwort zu rechnen. Auf Basis dieser theoretischen Überlegungen heraus sollte den TTP Patient\*innen eine notwendige Impfung allerdings nicht vorenthalten werden, zumal die Bedeutung der zellulären Immunantwort gegenüber der humoralen Immunantwort nicht ausreichend untersucht ist. Um eine Gefährdung der oft immunsupprimierten TTP Patient\*innen zu vermeiden, sollte eine Impfung mit attenuierten, vermehrungsfähigen Erregern (Lebendimpfung) sehr sorgfältig abgewogen werden, einige TTP-Expert\*innen raten von diesen Impfstoffen bei TTP-Patient\*innen ab.

Nach einer Impfung sollten Patient\*innen mit iTTP in den ersten Wochen engmaschig kontrolliert werden (z.B. BB und ADAMTS13-Kontrolle nach 4 Wochen). Bei cTTP-Patient\*innen kann die Impfung ohne vorherige ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung vorgenommen werden. In den ersten 2 - 6 Wochen nach der Impfung sollte auf Zeichen eines TTP-Rezidivs geachtet und bei Anzeichen umgehend eine ärztliche Vorstellung mit Laborkontrolle erfolgen.

### 3.2.3. Autoimmunerkrankungen

E.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>iTTP-Patient*innen <u>sollten</u> über eine Prädisposition für weitere Autoimmunerkrankungen (insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis und Systemischer Lupus erythematodes (SLE)) aufgeklärt werden. Eine entsprechende Diagnostik <u>sollte</u> bei klinischem Verdacht initiiert werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit weiteren Autoimmunerkrankungen (81, 108) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.1).	



Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit folgenden weiteren Autoimmunerkrankungen festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.1): SLE ( <a href="#">55</a> , <a href="#">69</a> , <a href="#">109</a> , <a href="#">110</a> )
Evidenzgrad ⊕○○○	<p>Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit folgenden weiteren Autoimmunerkrankungen festgestellt (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunerkrankungen bei Kindern (iTTP) (<a href="#">111</a>)</li> <li>• Sjögren-Syndrom (<a href="#">69</a>, <a href="#">109</a>, <a href="#">110</a>, <a href="#">112</a>)</li> <li>• Hashimoto-Thyreoiditis (<a href="#">69</a>, <a href="#">110</a>)</li> <li>• Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (<a href="#">69</a>, <a href="#">110</a>)</li> <li>• Typ-1-Diabetes (<a href="#">69</a>)</li> <li>• Mischkollagenosen (<a href="#">69</a>, <a href="#">109</a>)</li> <li>• Psoriasis (<a href="#">69</a>, <a href="#">110</a>)</li> <li>• Multiple Sklerose (<a href="#">69</a>, <a href="#">110</a>)</li> <li>• Autoimmunhepatitis (<a href="#">109</a>)</li> <li>• Sklerodermie (<a href="#">109</a>)</li> <li>• Morbus Bechterew (<a href="#">110</a>)</li> <li>• Atopische Dermatitis (<a href="#">110</a>)</li> <li>• Zöliakie (<a href="#">110</a>)</li> <li>• Immunthrombozytopenie (<a href="#">110</a>)</li> <li>• Rheumatoide Arthritis (<a href="#">110</a>)</li> <li>• Autoimmunhämolytische Anämie (<a href="#">69</a>)</li> <li>• Raynaud-Syndrom (<a href="#">69</a>)</li> </ul>
	Starker Konsens: 100%

Bei moderater Qualität der Evidenz berichten zwei Beobachtungsstudien auf der Grundlage europäischer TTP-Register mit bis zu 1 074 TTP-Patient\*innen eine hohe Prävalenz von Autoimmunerkrankungen vor einer TTP-Diagnose ([81](#), [108](#)). Eine Autoimmunerkrankung liegt bei 130 (95% KI 110 - 150) von 1 000 TTP-Patient\*innen vor Diagnose der iTTP vor, aber nur bei 40 - 50 von 1 000 Personen in der Allgemeinbevölkerung.

Mit niedriger Qualität der Evidenz berichten fünf ([55](#), [69](#), [109](#), [110](#), [112](#)) bzw. zwei Beobachtungsstudien ([69](#), [110](#)) unter Einschluss von 280 bzw. 329 TTP-Patient\*innen bzw. Episoden eine deutlich erhöhte Prävalenz von Systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Hashimoto-Thyreoiditis. Da hier das Auftreten um mindestens das 10-fache über der Prävalenz dieser Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung liegt, wurde die Qualität der Evidenz um eine Kategorie aufgewertet.

Mit sehr niedriger Qualität der Evidenz kann eine erhöhte Prävalenz von TTP bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen, sowie für Erwachsene mit Sjögren-Syndrom, Typ-1-Diabetes, Mischkollagenosen, Multipler Sklerose, Autoimmunhepatitis, Sklerodermie, Zöliakie und Immunthrombozytopenie, Morbus Bechterew, atopischer Dermatitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und rheumatoider Arthritis angenommen werden. Diese Ergebnisse basieren vorrangig auf Ergebnissen aus Einzelstudien.

Mancini et al. ([108](#)) zeigten eine Prävalenz einer Autoimmunerkrankung bei iTTP Patient\*innen von 19,9%, während die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der europäischen Vergleichsbevölkerung bei 4 - 5% liegt. Besonders häufig sind iTTP Patient\*innen von autoimmuner Thyreoiditis (32%) und SLE (13%) betroffen. Mariotte et al. 2016 berichten, dass 14% (81/585) der iTTP-Patient\*innen an einer zusätzlichen Autoimmunkrankheit leiden ([81](#)). Bei Zusammenfassung der Prävalenzen einer Autoimmunerkrankung bei iTTP beider Studien kann bei substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien von einer Prävalenz von 13% (95% KI 11 - 15%) ausgegangen werden, welches deutlich über der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung in Europa liegt.

### Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Deford et al. ([55](#)) berichten eine SLE-Prävalenz bei TTP-Patient\*innen von 7%. Blombery et al. ([109](#)) berechnen ebenfalls eine Prävalenz von SLE bei TTP-Patient\*innen von 7%, während John et al. ([110](#)) eine Prävalenz von 6,5% dokumentieren. Alle Prävalenzen sind signifikant höher als in der Referenzbevölkerung (Prävalenz von 0,025;  $p < 0,001$ ). Kremer Hovinga et al. ([112](#)) berichten eine SLE-Prävalenz bei TTP-Erstdiagnose von 3,3%. Mit 43% wird die höchste SLE-Prävalenz vor oder zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose auf Grundlage französischer Registerdaten von Roriz et al. ([69](#)) berichtet. Bei



Zusammenfassung der Ergebnisse aus den genannten fünf Studien mit Diagnosen von 290 TTP-Patient\*innen ergibt sich daraus eine gepoolte Wahrscheinlichkeit für eine SLE-Diagnose vor oder zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose von 7% (95% KI 4 - 10%). Die von Deford et al. (55) angegebene Referenzprävalenz der Normalbevölkerung von 2,5% wird damit deutlich überschritten.

Im Nachbeobachtungszeitraum entwickelten bei Deford et al. (55) 11,6% der TTP-Überlebenden einen SLE, bei Roriz et al. (69) wurde bei über 47% der TTP-Patient\*innen ein SLE nach bekannter TTP-Diagnose diagnostiziert.

### Sjögren-Syndrom

Bei Blombery et al. (109) sind 3,5% der TTP-Patient\*innen bei Erstdiagnose gleichzeitig an einem Sjögren-Syndrom erkrankt. John et al. (110) und Kremer Hovinga et al. (112) berichten über eine Prävalenz von 1,5% bzw. 1,7%. Die Prävalenzen in diesen Studien als auch die zusammenfassende Prävalenz der Ergebnisse dieser Studien (2,0%; 95% KI 0 - 4%) liegen nicht relevant über der von John et al. (110) genannten Prävalenz von 1,75% in der Referenzbevölkerung. Roriz et al. (69) stellen eine Prävalenz des Sjögren-Syndroms unter TTP-Patient\*innen von 13% fest. Dieser Wert liegt deutlich über den in den anderen Studien berichteten Werten.

### Hashimoto-Thyreoiditis

Die Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis wird bei John et al. (110) in 23,5% der TTP-Fälle beschrieben, während sie bei Roriz et al. (69) eine Prävalenz von 7,5% aufzeigt. Die Prävalenz der Hashimoto-Thyreoiditis in der Referenzbevölkerung wird mit 0,7% angenommen. Zusammenfassend ergibt sich eine Prävalenz für Hashimoto-Thyreoiditis bei TTP-Patient\*innen von 14% (95% KI 8 - 20%). Im Follow-Up-Zeitraum stellen Roriz et al. (69) eine Prävalenz von 12,5% für die Hashimoto-Thyreoiditis bei Überlebenden mit TTP fest.

### Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

In der Referenzbevölkerung besitzt die chronisch-entzündliche Darmerkrankung laut John et al. (110) eine Prävalenz von 0,8%. Für Patient\*innen mit TTP wird in derselben Veröffentlichung eine Prävalenz von 1,6% festgestellt. Roriz et al. (69) beschreiben eine Prävalenz von 5%. Gepoolt ergibt sich eine Prävalenz von 2% (95% KI 0 - 5%). Nach einem überstandenen TTP-Erstschub wird im nachfolgenden Beobachtungszeitraum von Roriz et al. (69) eine Prävalenz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei TTP-Patient\*innen von knapp 6,3% beschrieben.

### Mischkollagenose (MCTD, „Mixed connective tissue disease“)

Die Prävalenz von Mischkollagenosen bei Erstdiagnose einer TTP wird von Blombery et al. (109) mit 3,5% angegeben. Roriz et al. (69) beschreiben diese mit 7,5% und damit mehr als doppelt so hoch. Kombiniert man die Prävalenzen aus beiden Studien, ergibt sich eine Prävalenz für Mischkollagenosen von 5% (95% KI 0 - 9%), die deutlich über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (ca. 0,004%) liegt.

### Psoriasis

John et al. (110) berichten eine Prävalenz von 9,4% für das Vorliegen einer Psoriasis bei Patient\*innen mit TTP. Bei Roriz et al. (69) wird diese Prävalenz mit 2,5% beziffert. Laut John et al. (110) liegt die Prävalenz in der Vergleichsbevölkerung bei 2,5%. Zusammengefasst liegt die Prävalenz der Psoriasis bei Patient\*innen mit TTP-Diagnose bei 5% (95% KI 1 - 9%) und ist nicht signifikant höher als in der Vergleichspopulation.

### Typ-1-Diabetes

Von Roriz et al. (69) ist die einzige Studie, die auch TTP-Patient\*innen mit Diabetes Typ 1 aufführt. Bei TTP-Diagnose leiden 5% der betroffenen Patient\*innen ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes. Im Follow-Up-Zeitraum wird eine Prävalenz von 12,5% für Typ-1-Diabetes unter den TTP-Patient\*innen angegeben, jedoch muss berücksichtigt werden, dass im Nachbeobachtungszeitraum deutlich weniger Patient\*innen in der Studie eingeschlossen waren (40 Patient\*innen vs. 16 Patient\*innen). Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist altersabhängig und liegt durchschnittlich bei 0,43%.

### Andere Autoimmunerkrankungen

Es werden eine Vielzahl weiterer Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit einer TTP beschrieben. Die Prävalenzen für die Autoimmunerkrankungen reichen von 1,7% bei Morbus Bechterew („Ankylosing spondylitis“) bis zu 6,3% bei Immunthrombozytopenie (ITP) (110). Bei John et al. (110) wird die Prävalenz für die ITP in der Referenzbevölkerung mit 0,02% angegeben.



## Autoimmunerkrankungen zusätzlich zur TTP-Diagnose bei Kindern

Bei Kindern mit iTTP beobachten Siddiqui et al. (111) in unterschiedlichen Altersgruppen verschiedene Prävalenzen: iTTP-Patient\*innen zwischen 0 - 8 Jahren haben in 9,5% (95% KI 0 - 22%) der Fälle auch eine Autoimmunerkrankung (in den berichteten Fällen SLE). Kinder zwischen 9 - 17 Jahren sind mit 25% häufiger betroffen (in 20,8% liegt ein SLE vor).

### 3.2.4. Malignome

E.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei TTP-Patient*innen mit unklarer Ursache (uTTP) sollte aufgrund der möglicherweise erhöhten Prävalenz von Malignomen eine Aktualisierung der alters- und geschlechtsspezifischen Krebsvorsorge erfolgen.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer uTTP mit einer Krebserkrankung (81) festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.2).	
	Starker Konsens: 96,3%	

Bei niedriger Qualität der Evidenz berichtet eine Kohortenstudie auf der Grundlage eines französischen TTP-Registers mit 772 TTP-Patient\*innen eine Prävalenz von Malignomen von 9,2%. In der Untergruppe der Patient\*innen mit iTTP lag die Prävalenz bei 4%, allerdings war sie in der Gruppe der Patient\*innen mit uTTP mit 27% deutlich höher (81). Die Krebsdiagnose trat vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose auf. Die Malignom-Prävalenz bei TTP Patient\*innen (90 [95% KI 70 - 110] von 1000 TTP Patient\*innen) scheint damit größer zu sein als die in der europäischen Allgemeinbevölkerung (6,8 - 19,3 von 1000 (0,68 - 1,93%)).

### 3.2.5. Alter und Geschlecht

E.12	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Frauen haben einen früheren TTP-Erkrankungsgipfel im Vergleich zu Männern, was mutmaßlich durch den hormonellen Einfluss (Schwangerschaften, Kontrazeptiva) begründet ist.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Die Inzidenz liegt bei Frauen um das 1,47 bis 3,2-fache über der Inzidenz bei Männern und tritt zwischen 10 und 20 Jahre früher auf ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.4).	
	Starker Konsens: 100%	

#### Alter

Merlen et al. (72) dokumentierte ein medianes Alter bei TTP-Patient\*innen von 51,5 Jahren bei einer Jahresinzidenz von 1,8/Mio. Zudem wird eine alters-spezifische Inzidenz je Geschlecht angegeben. Bei Frauen liegt der höchste Inzidenzwert in der Altersgruppe von 40 - 49 Jahren (Inzidenz: 4,0/1 Mio. pro Jahr). Bei Männern liegt der Altersgipfel bei 60 - 69 Jahren mit 3,4/Mio. pro Jahr. Reese et al. 2013 (34) stellen fest, dass die Inzidenz einer TTP bei Erwachsenen 30-fach größer ist als bei Kindern. Aus der Alters- und Geschlechts-Verteilung wurde festgestellt, dass unter den 73 Erwachsenen der Altersgipfel bei Frauen zwischen 30 - 39 Jahren lag, während dieser bei Männern zwischen 40 - 49 Jahren lag.

Tavakoli et al. (113) beschreiben eine TTP-Population von 114 Patient\*innen mit einem medianen Alter von 34 Jahren. Davon erlitten 27 Patient\*innen mindestens ein TTP-Rezidiv. Das mediane Alter von Patient\*innen, die ein Rezidiv erlitten, lag bei 32 Jahren, während die Patient\*innen, die kein Rezidiv erlitten, im Schnitt 34 Jahre alt waren. Die Autor\*innen kommen zu dem Schluss, dass Patient\*innen mit TTP-Rezidiv ein signifikant jüngeres Alter haben als Patient\*innen ohne Rezidiv (p=0,034).



Terrell et al. (114) ermittelten, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines schweren ADAMTS13-Mangels in der Altersgruppe von 16 - 65 Jahren signifikant größer war als für Patient\*innen über 65 oder unter 16 Jahren (Odds Ratio (OR) 3,14, 95% KI 1,24 - 7,95), ohne Unterschiede bei den unter 16 und über 65-Jährigen.

Zusammenfassend konnten zum Einfluss des Alters auf die Inzidenz bzw. ein Rezidiv einer TTP drei Beobachtungsstudien (72, 113, 114) und eine systematische Übersicht (34) auf Grundlage von 24 Studien mit insgesamt 55 Fallberichten beurteilt werden. Diese basieren auf Ergebnissen von insgesamt 1 327 Patient\*innen mit ADAMTS13-Messungen (davon 509 mit TTP). Mit niedriger Qualität der Evidenz konnte ein höheres Risiko einer TTP-Erkrankung im Erwachsenenalter sowie ein geringeres Alter bei Erkrankung von Frauen im Vergleich zu Männern mit einem Altersabstand von ca. 20 Jahren festgestellt werden. Während Frauen am häufigsten im Alter von 30 - 49 Jahren erkranken, tritt eine TTP bei Männern erst zwischen 40 - 69 Jahren auf. Das Risiko, zwischen 16 - 65 Jahren zu erkranken, ist höher als bei Kindern und Jugendlichen oder älteren Menschen.

Ein Alter unter 25 Jahren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der iTTP stellt einen positiven Prädiktor für Rezidive dar (115). Inwieweit in diesen Fällen eine Prädisposition zu Rezidiven durch einen höheren Schweregrad der zugrundeliegenden Autoimmunität besteht, gilt es noch zu ermitteln (116). Über die Inzidenz von Rezidiven und die damit assoziierte Mortalität in der Altersgruppe der über Fünfzigjährigen gibt es keine sicheren Daten. Das hohe Rezidivrisiko bei der cTTP zeigt keine Altersabhängigkeit.

### Geschlecht

E. 13	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Im Vergleich zum männlichen Geschlecht ist das weibliche Geschlecht häufiger mit dem Auftreten einer iTTP assoziiert.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuaufreten (34, 72, 117) und einem TTP-Rezidiv (118) mit dem biologischen Geschlecht festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.4).	
	Starker Konsens: 100%	

Merlen C. et al. (72) publizierten im Jahr 2022 Daten zur Inzidenz von thrombotischen Mikroangiopathien, basierend auf Laboreinsendungen zur ADAMTS13-Diagnostik aus dem Bereich Quebec/Kanada zwischen 2012 und 2019. 118 Patient\*innen erlitten in diesem Zeitraum einen ersten TTP-Schub. Bezogen auf die Zielgröße Geschlecht berichtet Merlen C. et al. (72) einen Frauenanteil der Gesamtpopulation von 62%. Die Jahresinzidenz bei Frauen lag signifikant höher als die bei Männern (2,2/1 Mio. (95% KI 1,3 - 3,0) bzw. 1,5/1 Mio. (95% KI 0,9 - 2,1); p=0,001). Außerdem ist die Jahresprävalenz für eine TTP für Frauen signifikant größer als für Männer (5,6/1 Mio. (95% KI 3,4 - 7,8) bzw. 3,0 (95% KI 1,7 - 4,2). Zudem konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz von Frauen zwischen 2014 und 2019 kontinuierlich zugenommen hat, während sie für Männer ab dem Jahr 2014 gleich blieb. Frauen waren insbesondere in der Altersgruppe zwischen 40 - 49 Jahre deutlich häufiger von einer TTP betroffen als Männer (4 Fälle pro 1 Mio. Frauen pro Jahr, 95% KI 2,0 - 5,9).

Reese et al. (34) stellten in der Veröffentlichung von Daten aus dem Oklahoma TTP-HUS Register 2013 fest, dass in der beobachteten Zeitperiode von 1996 - 2012 bei Patient\*innen mit einer ADAMTS13- Aktivität von < 10% die Inzidenz einer TTP bei Frauen mehr als 3-mal so hoch ist, wie die Inzidenz bei Männern (Incidence Rate Ratio (IRR) 3,19 KI 2,65 - 3.85).

Daten aus der Kohortenstudie von Terrell et al. (117) auf Basis des Oklahoma TTP-HUS Registers von 1989 - 2009, zeigen bei 335 Patient\*innen einen Frauenanteil von 51%. In allen betrachteten Altersgruppen wurde ein größerer Anteil an Frauen festgestellt (< 65 Jahre: 48.1 - 51.8% Frauen, 65 - 74 Jahre: 54.4% Frauen, > 75 Jahre: 63.5% Frauen). Tarasco et al. (118) beschreiben 2021 in einer Auswertung des cTTP-Registers 87 Patient\*innen. 41 der 87 Patient\*innen waren Frauen (47%) (72).

Zusammenfassend konnten zum Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz bzw. ein Rezidiv einer TTP fünf Beobachtungsstudien (34, 72, 107, 114, 117) ausgewertet werden. Diese basieren auf Ergebnissen von insgesamt 1 327 Patient\*innen mit ADAMTS13-Messungen (davon 340 mit TTP). Mit niedriger Qualität der Evidenz kann abgeleitet werden, dass Frauen ein deutlich höheres Risiko für eine TTP haben. Die Inzidenz (pro 1 Mio.) liegt bei Frauen um das 1,47- bis 3,2-fache über der Inzidenz bei Männern und tritt zwischen 10 und 20 Jahre früher auf.



### 3.2.6. Ethnie und genetische Faktoren

E.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>iTTP-Patient*innen afrikanischer Ethnie <u>sollten</u> darüber aufgeklärt werden, dass eine erhöhte Rezidivrate vorliegen kann und entsprechend betreut werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein höheres Risiko für das Neuauftreten (34) und ein TTP-Rezidiv (119) für Menschen afrikanischer Ethnie festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.5).	
	Starker Konsens: 100%	

#### Ethnie

Die Inzidenz einer TTP liegt bei Menschen mit afrikanischer Ethnie um das 7,1-fache über der von Personen anderer Ethnien. Darüber hinaus ist die Rezidivrate höher. Zum Einfluss der Ethnie auf die Inzidenz bzw. das Rezidiv einer TTP konnten zwei Beobachtungsstudien (34, 119) eingeschlossen werden. Diese basieren auf Ergebnissen von insgesamt 957 Patient\*innen mit ADAMTS13-Messungen (davon 773 mit TTP).

57,8% der Studienteilnehmer\*innen von Chaturvedi et al. (119) konnten der afrikanischen Ethnie zugeordnet werden, 36,6% zählen zur kaukasischen Ethnie, die verbleibenden 5,6% zu anderen Gruppen. Afrikanische Ethnie war mit einer kürzeren Rezidiv-freien Zeit assoziiert (HR 1.60; 95% KI 1.16 - 2.21). Eine Therapie mit Rituximab zusätzlich zu Steroiden verlängert die Rezidiv-freie Zeit bei kaukasischer Ethnie (HR 0.37; 95% KI 0.18 - 0.73) aber nicht bei Angehörigen der afrikanischen Ethnie (HR 0.96; 95% KI 0.71 - 1.31). Reese et al. (34) stellen fest, dass die Inzidenz einer TTP für Personen mit afrikanischer Ethnie 7-mal so hoch ist wie die von Personen einer anderen ethnischen Gruppe.

Zusammenfassend konnte mit niedriger Qualität der Evidenz abgeleitet werden, dass Personen afrikanischer Ethnie ein deutlich höheres Risiko für eine TTP haben. Die Inzidenz (pro 1 Mio.) liegt bei Menschen mit afrikanischer Ethnie um das 7,1-fache über der von Personen anderer ethnischen Gruppen. Außerdem konnte mit hoher Qualität der Evidenz festgestellt werden, dass TTP-Patient\*innen mit afrikanischer Ethnie mit einer 1,6-mal (95% KI 1,16 - 2,21) größeren Wahrscheinlichkeit als Patient\*innen kaukasischer Ethnie ein Rezidiv erleiden.

#### Genetische Faktoren

Die cTTP ist mit häufigen Rezidiven assoziiert (115, 120, 121). Die ADAMTS13-Mutationen, die zu einer cTTP führen, sind heterogen. Es fehlen sichere Daten zu der Frage, inwieweit bestimmte Mutationen mit häufigeren Rezidiven assoziiert sind als andere. Hereditäre Mutationen des ADAMTS13-Gens, die zu dem Auftreten einer TTP im Erwachsenenalter führen, benötigen in der Regel einen auslösenden Faktor wie eine Schwangerschaft, Infektionen, Medikamente, eine maligne Erkrankung, Organtransplantation oder das zusätzliche Vorliegen von ADAMTS13-Antikörpern für einen TTP-Schub (aktive Trigger) (81, 121-123). Auch Zusatzmutationen wurden beschrieben (122, 124). Auch bei diesen late-onset-TTPs können Rezidive auftreten, wobei noch nicht ausreichend untersucht ist, inwieweit diese stärker durch die zugrundeliegende Mutation oder den entsprechenden Auslösefaktor getriggert sind und welche Auslösefaktoren je nach Mutation eher zu einer Rezidivneigung beitragen als andere. Rezidive können auch beobachtet werden, wenn der als Trigger angesehene Auslösefaktor zum Zeitpunkt des Rezidivs offenbar nicht in den akuten Krankheitsprozess involviert ist (passive bystander) (81).

Das AB0-Blutgruppensystem hat einen Einfluss auf die VWF-Antigenkonzentration (120). Zur Rezidivhäufigkeit der TTP in Abhängigkeit vom AB0-Blutgruppensystem gibt es widersprüchliche Angaben (116). Die ADAMTS13-Mutation c.4143\_4144dupA wird mit der Blutgruppe B vererbt (38). Inwieweit diese Blutgruppe mit der hohen Rezidivrate bei der cTTP assoziiert ist, ist bislang unbekannt. Das Auftreten einer iTTP in der kaukasischen Bevölkerung kann mit bestimmten HLA-Allelen assoziiert sein, deren vermehrtes Vorhandensein bzw. Fehlen die Manifestation und den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen (125-128). Es werden spezifische humane Leukozytenantigene (HLA) wie HLA-DRB1\*11 und HLA-DQB1\*03 mit einem erhöhten Risiko für eine iTTP in Verbindung gebracht (129, 130).



### 3.2.7. Infektionen

E.15	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Das Auftreten einer TTP (Erstdiagnose und Rezidiv) ist häufig mit Infektionen assoziiert.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit einer HIV-Infektion (81, 112) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (81, 108, 112, 131) und Rezidiv (108) mit Infektionen festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP bei viralen (109) und bakteriellen Infektionen (109) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
	Starker Konsens: 100%	

E.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>TTP-Patient*innen <u>sollten</u> über das erhöhte Rezidivrisiko bei Infektionen instruiert werden. Sie <u>sollten</u> im Falle einer Infektion auf klinische Zeichen eines TTP-Rezidivs achten und sich im Verdachtsfall umgehend ärztlich vorstellen.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit einer HIV-Infektion (81, 112) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (81, 108, 112, 131) und Rezidiv (108) mit Infektionen festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP bei viralen (109) und bakteriellen Infektionen (109) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.7).	
	Starker Konsens: 100%	

In der Studie von Mancini et al. (108) stellen Infektionen den häufigsten Trigger für TTP-Episoden dar (30,6% als Trigger für ein Rezidiv vs. 23,5% als Trigger von de-novo TTP-Schüben).

Kremer Hovinga et al. (112) berichten eine Prävalenz von Infektionen zum Zeitpunkt einer TTP-Diagnose von 6,7%. Mariotte et al. (81) berichten, dass 15,3% der TTP-Patient\*innen zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose an einer Infektion litten. 3,1% der Fälle waren mit einer HIV-Infektion assoziiert. Bei Morgand et al. (131) wiesen 40,7% der TTP-Patient\*innen gleichzeitig mit der TTP-Diagnose auch eine Infektion auf.

Bei Blombery et al. (109) wurde untersucht, ob bei den berichteten Fällen von TTP mit Infektionen eine virale oder bakterielle Infektion vorlag. Insgesamt lag die Prävalenz von Infektionen in der Studienpopulation bei 18,1%. Auf virale Infektionen (Virus nicht näher bestimmt) entfielen 15,3% der Infektionen, während in 2,8% der Fälle die Infektion bakteriellen Ursprungs gewesen ist.



### 3.2.8. Schwangerschaft

E.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Alle Frauen mit Erstdiagnose einer TTP während einer Schwangerschaft oder Postpartum <u>sollen</u> bezüglich einer hereditären TTP (cTTP) evaluiert werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (75, 132) oder einem Rezidiv (133) während der Schwangerschaft festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.8).	
	Starker Konsens: 100%	

E.18	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Frauen haben in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer TTP. Frauen mit Zustand nach TTP haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv in der Schwangerschaft.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (75, 132, 133) oder einem Rezidiv (133) während der Schwangerschaft festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.8).	
	Starker Konsens: 100%	

Das Risiko für ein TTP-Rezidiv ist während einer Schwangerschaft deutlich erhöht (Kapitel 7). Ist die Erstmanifestation einer cTTP mit einer Schwangerschaft assoziiert, so stellt diese einen spezifischen Trigger für ein TTP-Rezidiv dar. Das Rezidivrisiko liegt im Falle einer erneuten Schwangerschaft bei 100%, sofern keine prophylaktischen Maßnahmen ergriffen werden (29, 75). Zur Prävalenz des Auftretens einer TTP während der Schwangerschaft konnten eine monozentrische französische Querschnittstudie (132) mit 8908 Gebärenden und eine retrospektive französische Kohortenstudie (75) mit 567 TTP-Patientinnen im gebärfähigen Alter (18 - 45 Jahre) eingeschlossen werden.

In der Studie eines Geburtshilfe-Zentrums in Frankreich mit 8908 Geburten in einem Zeitraum von 2 Jahren wurden 79 schwere Thrombozytopenien diagnostiziert (132). Bei 50 Patientinnen mit verbleibend unklarer Ursache der Thrombozytopenie wurde eine ADAMTS13-Diagnostik durchgeführt. Bei vier Patientinnen wurde eine TTP diagnostiziert. Die TTP-Rate betrug somit 0,04% (4/8908) aller Schwangerschaften und 5,1% (4/79) aller Schwangerschaften mit Auftreten einer Thrombozytopenie < 75000/µl. Bemerkenswert ist die hohe Rate an Erstdiagnosen einer hereditären TTP (cTTP) bei 75% (3/4) der neu diagnostizierten TTP-Patientinnen mit schwangerschafts-assoziiertes TTP.

Im französischen Register konnte bei 108 Patientinnen eine schwangerschafts-assoziiertes TTP diagnostiziert werden. Hierbei wurde in 48,1% eine iTTP und in 25% eine uTTP (erworbene TTP mit nicht-identifiziertem Mechanismus) dokumentiert. In 26,9% wurde eine hereditäre TTP (cTTP) gesichert. Somit konnte im französischen Register bei 19% (95% KI 16 - 22%) aller gebärfähigen TTP-Patientinnen (108/567) eine schwangerschafts-assoziiertes TTP nachgewiesen werden, was die Bedeutung der Schwangerschaft als Trigger für das Auftreten einer TTP unterstreicht (75).

Schwangere hatten gegenüber der Normalbevölkerung eine deutlich höhere Erkrankungsrate (1000 vs. 5 von 1000000 Personen), einem relativen Risiko (RR) von 82,4 (95% KI 24 - 299) entsprechend. Bei 190 (95% KI 160 - 220) von 1000 TTP-Patientinnen war deren Erstdiagnose mit einer Schwangerschaft assoziiert. Des Weiteren ist die hohe Rate an cTTP-Patientinnen in dieser Population hervorzuheben.

Zur Rate von TTP-Rezidiven bei schwangeren TTP-Patientinnen konnte eine Querschnittstudie mit 102 TTP-Patientinnen identifiziert werden, bei denen 14 Schwangerschaften bei neun Frauen nach der initialen TTP-Episode dokumentiert wurde (133). Die Rezidivrate in der Schwangerschaft betrug 64% (95% KI 39 - 89%).

Aufgrund der erhöhten Rezidivrate in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit bekannter TTP soll eine spezialisierte Betreuung dieser Patientinnen erfolgen (Kapitel 7.3).



### 3.3. Forschungsbedarf zu Epidemiologie und Risikofaktoren

Der Forschungsbedarf zur Epidemiologie und den Risikofaktoren der TTP umfasst mehrere Bereiche. Ein wesentlicher Bedarf besteht darin, die genetischen Prädispositionen und deren Rolle und Mechanismen bei der Krankheitsentstehung besser zu verstehen. Ein weiterer Forschungsbedarf umfasst die Untersuchung der immunologischen Mechanismen, die zur Autoimmunität gegen ADAMTS13 führen und die spezifischen Immunzellen zu identifizieren, die an der Produktion von anti-ADAMTS13-Autoantikörpern beteiligt sind (129). Inwiefern Infektionen oder Impfungen als Auslöser für TTP-Episoden eine Rolle spielen, ist bis dato nicht vollständig geklärt. Der wissenschaftliche Fokus sollte in der Erforschung von immunologischen Mechanismen liegen, die die Toleranz des Immunsystems aufheben und Autoimmunreaktionen auslösen (131). Die Untersuchung von Medikamenten, die potenziell TTP auslösen können, ist ebenfalls von großer Bedeutung. Es besteht ein Bedarf an standardisierten Untersuchungen und einer systematischen Bewertung der Assoziation von Medikamenten mit TTP.

Schließlich ist die Erforschung der Rolle von hormonellen Veränderungen und weiteren Triggern als Auslöser von TTP-Episoden wichtig. Hierbei sollten die Mechanismen untersucht werden, welche diese Krankheit beeinflussen, sowie die Entwicklung von präventiven und therapeutischen Strategien ermöglichen.

Zusammengefasst besteht ein erheblicher Forschungsbedarf in der detaillierten Untersuchung der genetischen, immunologischen und umweltbedingten Faktoren, die zur Entstehung und Auslösung der TTP beitragen.



## 4. Diagnostik der TTP

Autor\*innen: Tielbel O., Günther A., Jörres A., Knöbl P., Müller D., Paliege A., Schneppenheim S., Wendt R., Bommer M., von Auer C.

### 4.1. Grundlagen der TTP-Diagnostik

Trotz verbesserter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten stellt die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) weiterhin eine große Herausforderung dar und es ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer der unerkannten TTP-Fälle deutlich höher liegt, als die bisher angenommene Prävalenz. Unbehandelt führt die TTP in 90% zum Tod der Betroffenen. Bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie kann die Mortalität deutlich gesenkt werden.

Ursache der TTP ist eine stark verminderte oder fehlende Enzymaktivität der Metalloproteinase ADAMTS13. Diese tritt in der Mehrzahl der Fälle (ca. 95%) durch einen Autoantikörper-vermittelten verstärkten Abbau oder eine Hemmung der ADAMTS13-Enzymaktivität auf (iTTP). Sie kann aber auch kongenital (< 5%) als Folge von ADAMTS13-Genmutationen vorliegen (cTTP). Entsprechend eines systematischen Reviews der vorhandenen Registerstudien hinsichtlich des Manifestationsalters, liegt der Median der cTTP-Erstmanifestation bei 4.5 - 4.6 Jahren. Der Alters-Median bei der cTTP-Diagnosestellung liegt bei 16.7 - 18.7 Jahren, dabei werden zwei Altersgipfel beobachtet: In der Neonatalperiode bis zum Alter von fünf Jahren sowie während der (ersten) Schwangerschaft. Bei der iTTP liegt das Erkrankungsalter im Median bei 41 - 54 Jahren (5).

Pathophysiologisch resultiert als Folge der verminderten ADAMTS13-Wirkung die fehlende proteolytische Regulation der hochmolekularen VWF-Multimere, welche im Gefäßsystem über eine Thrombozytenaggregation und Bildung von Mikrothromben zu einer Störung der Organperfusion führen (134). Im Blutbild findet sich eine schwere Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie.

Die klinischen Symptome der TTP resultieren aus den beschriebenen Blutbildveränderungen und den Folgen der Endorgan-Perfusionsstörung. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der oft unspezifischen Präsentation stellt die Diagnose der TTP eine diagnostische Herausforderung dar (135). Insbesondere bei Erstmanifestation kommt es häufig zu Fehldiagnosen, z.B. als Schlaganfall, Myokardinfarkt oder urologische Erkrankung bei Makrohämaturie, welche die Einleitung einer spezifischen Therapie kritisch verzögern können. Klinische Algorithmen zur Differentialdiagnostik einer Bilytopenie können die Diagnosestellung erleichtern und damit eine rechtzeitige Therapieeinleitung ermöglichen. Zu den wichtigen Differentialdiagnosen der TTP gehören andere Formen der thrombotischen Mikroangiopathien, wie z.B. das typische und atypische hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Auch andere Autoimmunerkrankungen sollten ausgeschlossen werden. Medikamenten- oder Virusinfekt-assoziierte Erkrankungen sowie Malignome müssen bei den differentialdiagnostischen Erwägungen berücksichtigt werden (Kapitel 4.8). Eine Abgrenzung zu diesen Erkrankungen anhand von Routinelaborwerten und klinischen Befunden ist häufig nicht mit der notwendigen Sicherheit möglich. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer schweren ADAMTS13-Defizienz kann jedoch durch Anwendung des French-Scores oder des PLASMIC-Scores (136) abgeschätzt werden. Die Sicherung der Diagnose erfolgt dann durch eine möglichst zeitnahe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität als Biomarker (44). Die Messung der ADAMTS13-Aktivität gehört jedoch nicht zum Routine-Repertoire der meisten Labore. Die Bestimmung erfolgt daher typischerweise in Speziallaboren als zeitintensiver Versandbefund (Tabelle 20).

Die Ersteinschätzung bezüglich dem Vorliegen einer akuten TTP-Episode und die initiale Diagnostik erfolgen meist in einer Arztpraxis oder der Notaufnahme eines Krankenhauses. Die anschließende Behandlung und Nachsorge von Patient\*innen mit TTP erfordert neben klinischer Expertise auch die Vorhaltung umfangreicher medizinischer Infrastruktur (Intensivstation, Möglichkeit zur Plasma-Austauschbehandlung etc.). Sie erfolgt typischerweise in größeren Krankenhäusern mit Erfahrung in der Behandlung einer TTP (Kapitel 5.2). In vielen Fällen ist daher nach der initialen Diagnostik eine zügige Weiterleitung der Betroffenen erforderlich. Dennoch kann und sollte die Verdachtsdiagnose einer TTP bereits in der Arztpraxis oder einer Notaufnahme mit einer einfachen Routine-Diagnostik gestellt werden. Dafür sind lediglich ein kleines Blutbild und die Bestimmung der LDH erforderlich.

Nach erfolgreicher Diagnosestellung erfolgt die weitere Diagnostik zur Beurteilung der Organbeteiligung und zur Festlegung der Betreuungsintensität (Intensivstation/Normalstation). Während der Therapie sind im stationären Aufenthalt tägliche klinische und Labor-, nach Entlassung wöchentliche, monatliche und dann vierteljährliche Verlaufskontrollen erforderlich (Kapitel 6).

Zur besseren Übersicht der TTP-Diagnostik wurde diese in vier Phasen aufgeteilt (A-D) (Tabelle 11). Phase A kann in der Routineversorgung der Allgemeinbevölkerung erfolgen, denn insbesondere dort muss die TTP bei einer Erstdiagnose sicher erkannt und die Spezialversorgung initiiert werden. Spätestens ab Phase B erfolgt die Therapie und die weitere Diagnostik in einem TTP-Behandlungs- oder Kompetenzzentrum. Die Diagnostik der Nachsorge kann zwischen der Routine- und Spezialversorgung aufgeteilt werden.



**Tabelle 11 Übersichtstabelle zur Diagnostik der TTP**

Phase	Wer + Wo	Labor	Untersuchung	Zeit	Beurteilung	Ziel
<b>Phasen A + B: LEBENSGEFAHR</b>						
<b>Phase A</b> Verdachtsdiagnose (Ambulant)	Routineversorgung (Hausarzt, Notdienst, Notaufnahme)	<a href="#">Tabelle 13</a> (ggf. auch <a href="#">Tabelle 14</a> )	Anamnese EKG Vitalparameter Körperliche Untersuchung	2 Stunden ab Vorstellung	Routine-Labor Transportfähigkeit Transportart Therapieindikation	Therapievorbereitung (Einweisung und Transport)
Verlegung/Aufnahme – arztbegleitet – schnellstmöglich – je nach Therapie-Optionen der Einrichtung						
<b>Phase B</b> Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stationär)	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	ADAMTS13-Aktivität anfordern  (vor Therapieeinleitung)  <a href="#">Tabelle 14</a> <a href="#">Tabelle 15</a> <a href="#">Tabelle 16</a> <a href="#">Tabelle 22</a> <a href="#">Tabelle 24</a>	Neurologische Untersuchung CCT/CMRT Ggf. weitere Bildgebung  <a href="#">Tabelle 22</a>	Tag der Erstvorstellung und ggf. Folgetage	PLASMIC-Score Betreuungsform (Intensiv/Normal) Therapiemonitoring Differenzialdiagnose Organbeteiligung Studienteilnahme	Therapieeinleitung
<b>Phase C</b> Bestätigte Diagnose (Stationär)	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	<a href="#">Tabelle 23</a> VWF-Diagnostik unter Caplacizumab	Verlaufskontrollen nach Bedarf Neurologischer Status	Täglich	ADAMTS13-Befund (Bestätigung der TTP) Therapieerfolg	Therapiemonitoring Therapiemodifikation (Korrektur, Ergänzung, Tapering)
Entlassung						
<b>Phase D</b> Remission (Ambulant)	Routineversorgung und ambulante Spezialversorgung	<a href="#">Tabelle 23</a>	Neurol. Scores Lebensqualität Psych. Scores Körperliche Untersuchung	Wöchentlich Monatlich Vierteljährlich	Remissionsmonitoring Rezidivrisiko Spätfolgen Grad d. Behinderung Sozialmedizin Rehabilitation	Therapiebeendigung und Nachsorge Prävention

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung



## 4.2. Verdachtsdiagnose

D.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer hämolytischen Anämie <u>soll</u> an die Verdachtsdiagnose TTP denken lassen.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 95,5%	

Die Verdachtsdiagnose der TTP ist ein medizinischer Notfall, der eine zeitnahe Zuweisung/Verlegung für die Therapieeinleitung erfordert (Phase A). Die TTP tritt typischerweise mit plötzlich einsetzenden akuten Krankheitsepisoden (Schübe) auf. Unerkannt führen die meisten Schübe innerhalb von wenigen Tagen zum Multiorganversagen und Versterben der Betroffenen. Die Diagnose TTP muss bei Personen in Betracht gezogen werden, die sich mit einer Bilytopenie, bestehend aus einer schwergradigen Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, mit oder noch ohne Endorganschäden ([Tabelle 12](#)) vorstellen. Typisch für die TTP ist eine ZNS-Beteiligung mit neurologischen Symptomen. Oft besteht nur eine unspezifische neurologische Symptomatik wie z.B. Abgeschlagenheit und Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindel, vorübergehende Sehstörungen, Sprech- und Sprachstörungen oder Verwirrtheit. In einigen Fällen liegen bereits frühzeitig schwerwiegende Symptome, wie Halbseitenlähmungen oder andere Symptome eines Schlaganfalles, epileptischer Anfälle oder Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma vor. Auch gastrointestinale Beschwerden, wie abdominelle Schmerzen, Nausea oder Diarrhö werden regelmäßig angegeben ([81](#)). Zu möglichen kardialen Symptomen zählen die Troponin-Erhöpfung, Tachykardie, Hypertonie, Herzinsuffizienz und retrosternale Schmerzen, wobei auch Fallberichte einer initialen Präsentation eines Myokardinfarktes existieren. In etwa der Hälfte der Fälle bestehen Zeichen einer Hämorrhagie (Nasen- oder Zahnfleischbluten, Petechien, Hämatome, gastrointestinale Blutungen oder Hämoptysen). Eine renale Beteiligung manifestiert sich als akute Nierenschädigung (AKI) oft gepaart mit einer Proteinurie und/oder Hämaturie oder Hämoglobinurie ([138](#)).

**Tabelle 12 Mögliche Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung**

Klinische Einordnung	Symptome
Thrombozytopenie	Petechien, Purpura, Hämatome, Epistaxis, Zahnfleischbluten, Makrohämaturie, Menorrhagie, gastrointestinale Blutungen, Netzhautblutungen, verlängertes Nachbluten
Anämie	Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Erschöpfung, Belastungsdyspnoe, Herzpalpitationen, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Neurologische Symptome (oft flüchtig und variabel)	Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Benommenheit, Aphasie, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen, Hemiplegie oder Hemiparese als transiente Symptome (transiente ischämische Attacke) oder anhaltend (ischämischer Schlaganfall), epileptische Anfälle, Enzephalopathie, Koma
Nierenfunktionsstörung	Proteinurie, Mikrohämaturie, Hämoglobinurie
Kardiale Symptome	Troponin-Erhöhpungen, EKG-Veränderungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Hypotonie, Herzinsuffizienz, erhöhtes NT-proBNP, akuter Herzstillstand
Gastrointestinale Symptome	Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Pankreatitis, Hyperglykämie, Darmischämie
Unspezifische Symptome	Arthralgie, Myalgie, Fieber (> 37.5°C)

Modifiziert nach Scully et al., 2023 ([45](#))

Zudem sind weitere anamnestische Aspekte zu berücksichtigen: Ein Zustand nach Stammzell- oder Organtransplantation, ein fortgeschrittenes Tumorleiden oder eine HIV-Infektion reduzieren die Wahrscheinlichkeit einer akuten iTTP, sollten die initiale Diagnostik jedoch nicht verzögern.



Beweisend für die Diagnose der TTP ist die stark erniedrigte ADAMTS13-Aktivität < 10%. Die klassischen Zeichen der TTP (Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Fieber, Nierenfunktionsstörungen und neurologische Auffälligkeiten) treten nur bei 40% der Patient\*innen gemeinsam auf und werden insbesondere bei schwereren Verläufen der Krankheit oder bei Personen, die aufgrund einer verspäteten Diagnose ohne angemessene Behandlung bleiben, beobachtet ([139](#)).

Das Vorliegen einer Thrombozytopenie in Kombination mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) soll daher grundsätzlich an die Verdachtsdiagnose TTP denken lassen.

### 4.3. Initiale Diagnostik der TTP

D.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Bei Verdacht auf eine TTP <u>soll</u> die initiale Labordiagnostik folgende Parameter umfassen: <a href="#">Tabelle 13</a> und <a href="#">Tabelle 14</a>.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf ( <a href="#">16</a> , <a href="#">140-143</a> ): RR 2,57 (95% KI 1,73 - 3,83) ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogen (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und</li> <li>• aktivierte partielle Thromboplastinzeit (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>, <a href="#">144</a>): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf.</li> </ul> <p>Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (<a href="#">143</a>) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.16).</p>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubin (<a href="#">140-142</a>, <a href="#">145</a>): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16)</li> <li>• D-Dimer (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>, <a href="#">144</a>): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0) und</li> <li>• einen niedrigeren Glasgow-Coma-Score (<a href="#">55</a>, <a href="#">106</a>, <a href="#">110</a>): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.16).</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase ( <a href="#">140-142</a> , <a href="#">144</a> , <a href="#">145</a> ), Kreatinin ( <a href="#">140</a> , <a href="#">142</a> , <a href="#">145</a> ) und Thrombozytenzahl ( <a href="#">140</a> , <a href="#">142</a> , <a href="#">144</a> , <a href="#">145</a> ) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin ( <a href="#">140-142</a> , <a href="#">144</a> , <a href="#">145</a> ) auf die Sterblichkeit festgestellt werden ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.16).	
	Konsens: 92,9%	

Die Erkennung typischer klinischer und labormedizinischer sowie bildgebender Befunde und deren Zuordnung zur Verdachtsdiagnose TTP ist häufig im Notfallkontext (Notfallaufnahme) relevant. Es kann aber auch bei Hausarztvorstellungen oder anderen Fachärzt\*innenkontakten (z.B. Gynäkologie, Neurologie) die korrekte Weichenstellung notwendig sein (inklusive Schwangerschaftstestung, Differenzialdiagnose Präeklampsie/Eklampsie oder HELLP-Syndrom), um diagnostische und therapeutische Verzögerungen zu vermeiden. Die initiale Labordiagnostik zur Abklärung einer TTP muss daher in einer Hausarztpraxis, dem hausärztlichen Notdienst oder in der Notaufnahme des primär betreuenden Krankenhauses durchgeführt werden können (Phase A). Dafür sind übliche Laborparameter einer Routineanalyse ausreichend ([Tabelle 13](#) und ggf. [Tabelle 14](#)). Ziel ist es, auch TTP-unerfahrenen Kolleg\*innen in der Basisversorgung der Bevölkerung Werkzeuge an die Hand zu geben, um die TTP/TMA sicher erkennen und die Weichen der weiteren Versorgung richtig stellen zu können. Lediglich ein kleines Blutbild und die Laktatdehydrogenase (LDH) sind dafür ausreichend. Findet sich der Hinweis auf das gleichzeitige Vorliegen einer ausgeprägten Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit erhöhter LDH, handelt es sich bis zum Beweis des Gegenteils um eine akute TTP. Sollte die Bestimmung der weiteren empfohlenen Parameter ([Tabelle 14](#)) zu einer zeitlichen Verzögerung führen und/oder eine adäquate Behandlung vor Ort nicht möglich sein, sollte an dieser Stelle die sofortige Kontaktaufnahme und Einweisung/Überweisung in das nächstgelegene TTP-Behandlungszentrum oder ein TTP-Kompetenzzentrum erfolgen.



**Tabelle 13 Relevante Parameter im Erstlabor/Hausarztlabor (Phase A)**

Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	Aktion
<b>Blutbild und LDH</b>			
Hämoglobin	↓	Anfangs ggf. nur leicht erniedrigt	Sofortige Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen TTP-Behandlungszentrum oder TTP-Kompetenzzentrum (TTP-Zentren, <a href="#">Kapitel 5.1.1</a> )
MCV	Normal	Normozytäre Anämie	
Thrombozytenzahl	↓	Meist stark erniedrigt < 30 000/μl (< 30 GPt/L)	
LDH	↑	Meist deutlich erhöht > 600 U/l (> 10 μmol/s*L)	

Bemerkung: Liegen diese 4 Befunde gleichzeitig vor, besteht der Verdacht auf eine TTP/TMA (Erstdiagnose).

Ist eine TTP-Behandlung vor Ort möglich, erfolgt zeitnah die Bestimmung des Differentialblutbildes mit Suche nach Fragmentozyten, der klinischen Chemie, Haptoglobin, indirektem Bilirubin und des Coombs-Testes ([Tabelle 14](#)). Zum Ausschluss einer Koagulopathie werden die globalen Gerinnungsparameter erhoben (Quick/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, D-Dimere). Ein Vitamin-B12-Mangel sollte ausgeschlossen werden (Vitamin-B12 und Retikulozytenzahl).

Da der Befunderhalt von Coombs-Test, Vitamin-B12 und Fragmentozyten verzögert sein kann, sind die wichtigsten initialen Parameter, die den V.a. eine TTP ermöglichen, die Parameter des PLASMIC-Scores. Die in der folgenden [Tabelle 14](#) empfohlenen Laborparameter dienen in erster Linie dazu, möglichst kurzfristig den PLASMIC-Score erheben zu können (Phase B).

**Tabelle 14 Initiale Labordiagnostik bei Verdacht auf TTP (Phase B)**

Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	EB/EK*	Literatur
<b>Blutbild inkl. Retikulozyten</b>				
Hämoglobin	↓	Anämie	EB	Wang 2020 ( <a href="#">144</a> )
MCV	Normal	Für PLASMIC-Score Ausschluss eines Vitamin-B12-Mangels	EK	
Thrombozytenzahl	↓	Für PLASMIC-Score	EB	Staley 2019 ( <a href="#">142</a> )
Retikulozyten	↑	Hinweis auf Vitamin-B12-Mangel bei fehlendem Anstieg	EB	Benhamou 2015 ( <a href="#">143</a> )
<b>Blutausstrich</b>				
Thrombozyten	↓	Verifizierung der Thrombozytopenie, Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie/Thrombozytopathie	EK	



Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Fragmentozyten	↑	Intravasale Hämolyse	EK	
<b>Hämolyseparameter z.B.</b>				
Haptoglobin	↓	Für PLASMIC-Score (mind. ein Parameter)	EK	Benhamou 2015 ( <a href="#">143</a> ) Brazelton 2017 ( <a href="#">140</a> ) Staley 2019 ( <a href="#">142</a> ) Liu 2023 ( <a href="#">141</a> ) Wang 2020 ( <a href="#">144</a> ) Xu 2022 ( <a href="#">145</a> )
Indirektes Bilirubin	↑		EB	
LDH	↑		EB	
<b>Klinische Chemie</b>				
Kreatinin	Nicht erhöht	Für PLASMIC-Score, Beurteilung des Grades einer Nierenbeteiligung, Differentialdiagnose HUS	EB	Benhamou 2015 ( <a href="#">143</a> ) Brazelton 2017 ( <a href="#">140</a> ) Staley 2019 ( <a href="#">142</a> ) Xu 2022 ( <a href="#">145</a> )
Proteinurie (Albuminurie)-Diagnostik	Nicht erhöht	Für modifizierten PLASMIC-Score zur Differenzierung TTP vs. aHUS, Beurteilung einer möglichen renalen Manifestation einer TTP	EB	Burguet 2022 ( <a href="#">146</a> ) Fage 2022 ( <a href="#">64</a> )
<b>Gerinnungsparameter</b>				
Quick (PTZ)/INR	Normal	Für PLASMIC-Score, Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EK	
aPTT	Normal	Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EB	Staley 2019 ( <a href="#">142</a> ) Liu 2023 ( <a href="#">141</a> ) Wang 2020 ( <a href="#">144</a> )
Fibrinogen	Normal		EB	
D-Dimer	Normal		EB	
Direkter COOMBS-Test <sup>#</sup> Blutgruppe	Negativ	Kritische Wertung auch schwachpositiver Ergebnisse	EK	

\* EB = evidenzbasiert | EK = Expertenkonsens

# Befunderstellung häufig verzögert, somit in Initialdiagnostik nur eingeschränkt nutzbar

Ist mit diesen Parametern das Vorliegen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) mit schwerer Thrombozytopenie (MAHAT) gesichert, wird ein klinischer Score (PLASMIC-Score, [Kapitel 4.4](#)) zur Abschätzung und eine Laboranalyse zur Messung der ADAMTS13-Aktivität ([Kapitel 4.5](#)) veranlasst.



## 4.4. Klinische Scores

D.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei Verdacht auf eine TTP <u>sollte</u> die Erhebung eines klinischen Scores (vorzugsweise PLASMIC-Score) erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit einer stark erniedrigten ADAMTS13-Aktivität (&lt; 10%) abschätzen zu können, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Analyse vorliegt.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Der Einsatz des PLASMIC-Scores führt bei 1000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer angenommenen Vortestwahrscheinlichkeit von 25% zu folgender Verteilung der Testergebnisse ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.15). PLASMIC-Score (≥ 5): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 248 (227 - 250) richtig positive Testergebnisse</li> <li>• 3 (0 - 23) falsch negative Testergebnisse (<a href="#">147</a>)</li> </ul> PLASMIC-Score (≥ 6): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 202 (195 - 210) richtig positive Testergebnisse</li> <li>• 48 (40 - 55) falsch negative Testergebnisse (<a href="#">147</a>)</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	PLASMIC-Score (≥ 5): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 322 (210 - 443) falsch positive Testergebnisse</li> <li>• 427 (307 - 540) richtig negative Testergebnisse (<a href="#">147</a>)</li> </ul> PLASMIC-Score (≥ 6): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 (22 - 135) falsch positive Testergebnisse</li> <li>• 690 (615 - 728) richtig negative Testergebnisse (<a href="#">147</a>)</li> </ul>	
	Starker Konsens: 100%	

Zur Ermöglichung einer frühestmöglichen Initiierung einer adäquaten Therapie ohne Kenntnis der aktuellen ADAMTS13-Aktivität wurden in den zurückliegenden 15 Jahren drei Score-Systeme entwickelt.

Der Bentley- und French TMA Reference Center-Score (kurz auch French-Score) wurden im Jahr 2010 auf Basis von 110 bzw. 160 Fällen mit V.a. eine TTP definiert. Im Fall des Bentley-Scores enthielt die Kohorte 11 Fälle mit einer ADAMTS13-Aktivität von < 15%. Für den French-Score wurden 145 Fälle aus einer Kohorte von insgesamt 160 Fällen mit einer verminderten ADAMTS13-Aktivität (n=155 < 5% | n=5 < 18%) einem Kollektiv von 54 Fällen mit nachweisbarer ADAMTS13-Aktivität gegenübergestellt ([148](#), [149](#)).

2017 publizierten Bendapudi et al. ([136](#)) einen klinischen Vorhersage-Score, der auf sieben Einzelkomponenten beruht. Dabei wurden aus insgesamt 647 Fällen der Harvard TMA Research Collaborative 368 Fälle eingeschlossen. 200 Fälle dienten der Ableitung des Scores, 150 Fälle als interne Validationskohorte, acht Fälle konnten aufgrund fehlender Ergebnisse für ausgewählte Messgrößen nicht berücksichtigt werden. Der Algorithmus wurde basierend auf den integrierten Komponenten - Platelet count, haemolysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell/Solid-organ transplant, MCV, INR, Creatinine - als PLASMIC-Score bezeichnet ([Tabelle 15](#)).

Park et al. zeigten 2023 ([150](#)) die Überlegenheit des PLASMIC-Scores unter Einbeziehung von 145 Fällen (n=44 ADAMTS13-Aktivität < 10%, n=101 ADAMTS13-Aktivität > 14%) mit dem Verdacht auf eine TMA ([150](#)). Der PLASMIC-Score (NPV 91.2 | PPV 66.7) konnte sich dabei sowohl vom French-Score (NPV 82.1 | PPV 41.0) als auch Bentley-Score (NPV 70.2 | PPV 50.0) abheben. In der ROC-Analyse ist die Differenz des PLASMIC-Scores zu den beiden anderen Scores hochsignifikant (AUC 0.820 vs. French-Score AUC 0.636 | p< 0.019 bzw. vs. Bentley-Score AUC 0.513 | p< 0.001). Allerdings ist hervorzuheben, dass in dieser Studie vor Erhebung des French-Scores Begleiterkrankungen nicht erfasst wurden.

Eine extrahierte systematische Übersichtsarbeit beschreibt auf Basis der Ergebnisse aus 13 eingeschlossenen Primärstudien und 970 Patient\*innen mit V.a. TTP die Leistung des PLASMIC-Scores bei verschiedenen Cut-Off-Werten in Bezug auf seine Testgütekriterien bestehend aus Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert (PPV) und negativem prädiktiven Wert (NPV) ([147](#)).



PPV und NPV variieren in Abhängigkeit von der Krankheitsprävalenz. Bei einem Cut-Off von  $\geq 5$  und einer medianen Krankheitsprävalenz von 35% betragen Spezifität und Sensitivität des geschätzten PPV und NPV des PLASMIC-Scores 57% bzw. 99%. Bei einem Cut-Off von  $\geq 6$  sind die entsprechenden Werte 81% und 92% (147).

		Diagnose		
		pos.	neg.	
PLASMIC-Score	pos.	248	322	43,5% PPV
	neg.	3	427	99,3% NPV
		98,8%	57,0%	
		Sensitivität	Spezifität	
Likelihood-Ratio		2,30 positiv	0,02 negativ	
Diagnostik Odd's-Ratio		109,62		

		Diagnose		
		pos.	neg.	
PLASMIC-Score	pos.	202	60	77,1% PPV
	neg.	48	690	93,5% NPV
		80,8%	92,0%	
		Sensitivität	Spezifität	
Likelihood-Ratio		10,10 positiv	0,21 negativ	
Diagnostik Odd's-Ratio		48,40		

**Abbildung 3 Gegenüberstellung der beiden Cut-Off-Werte des PLASMIC-Scores**

Quelle: Paydary K et al. (147).

Die vergleichsweise niedrige Spezifität und PPV des PLASMIC-Scores können durch die Verwendung des modifizierten PLASMIC-Scores (Cut-Off-Wert  $> 6$ ), der das Lactat-dehydrogenase/Upper Limit of Normal (LDH/ULN)-Verhältnis einschließt, verbessert werden (150).

**Tabelle 15 Übersicht über Parameter und Interpretation des PLASMIC-Scores**

Parameter	Cut-Off	Punkte
Thrombozytenzahl	$< 30000/\mu\text{l}$ ( $< 30$ GPt/L)	+1
Kreatinin	$< 2$ mg/dl (176.8 $\mu\text{mol/L}$ )	+1
Hämolyseparameter	Retikulozytenzahl: $> 2,5\%$ <b>oder</b>	+1
	Haptoglobin: nicht detektierbar <b>oder</b>	
	Indirektes Bilirubin: $> 2$ mg/dl (34.2 $\mu\text{mol/L}$ )	
Assoziierte Erkrankungen	<b>Keine</b> aktive Tumorerkrankung	+1
	<b>Keine</b> Vorgeschichte von Organ- oder Stammzelltransplantation	+1
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	$< 90$ fl	+1
Kein Vorliegen einer Koagulopathie	INR $< 1,5$	+1

Summe Punkte	TTP-Risiko	Hinweise
0 – 4	Niedrig	ADAMTS13-Aktivität: vermutlich nicht $< 10\%$
5	Intermediär	Vermutlich TMA anderer Genese (z.B. medikamentös verursachte TMA, HUS, DIC)
6 – 7	Hoch	ADAMTS13-Aktivität: vermutlich $< 10\%$

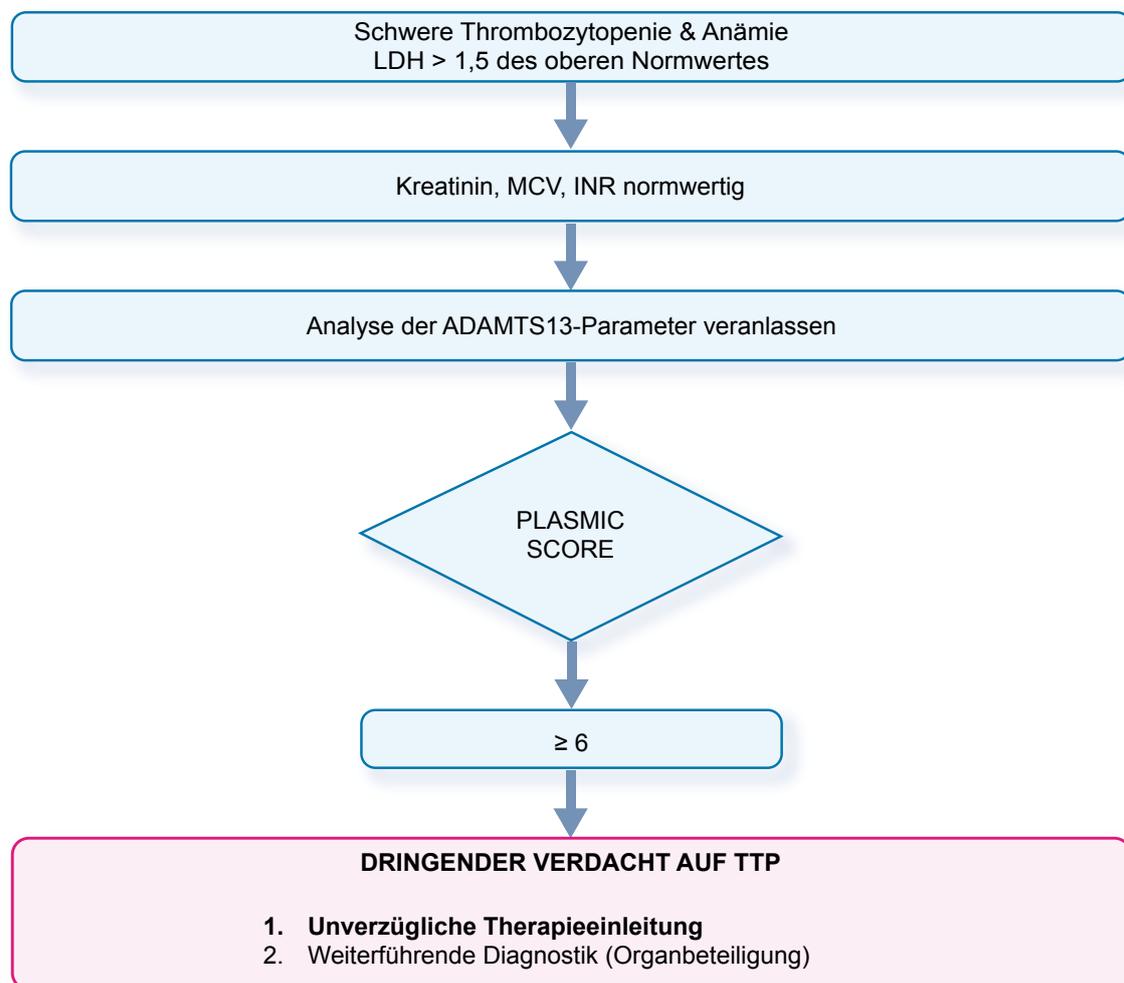
Modifiziert nach Bendapudi MD et al., Lancet Haematol. 2017 (136)



Kritisch zu bemerken ist, dass der PLASMIC-Score keine Verlaufsparemeter einbezieht. TTP-Expert\*innen der Leitlinien-gruppe empfehlen daher, insbesondere den Verlauf der Thrombozytenzahl der bisherigen Blutbild-Analysen zu beachten. Hinweis auf eine TTP ist ein kontinuierlicher Thrombozytenabfall bis zur Therapieeinleitung. Ein spontaner Thrombo-zytenanstieg ohne TTP-Therapie macht die Diagnose der TTP eher unwahrscheinlich.

Die Modifizierung des PLASMIC-Scores durch die Vergabe eines weiteren Punktes für eine niedrige Proteinurie (< 1,2 g/g Kreatinin) konnte in einer retrospektiven Untersuchung einer unselektierten TMA-Kohorte zu einer weiteren Steigerung der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes beitragen (64), so dass in der klinischen Praxis häufig der modifizierte PLASMIC-Score angewandt wird.

Bis zum Vorliegen der ADAMTS13-Testergebnisse muss mithilfe des PLASMIC-Scores (136) auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer schwerwiegenden ADAMTS13-Defizienz und damit einer TTP geschlossen werden (Kapitel 4.4 und Abbildung 4, Phase B). Ein hoher PLASMIC-Score von 6 - 7 dient dabei als Entscheidungshilfe für den Beginn einer spezifischen Therapie bei dringendem V.a. eine TTP. Das Vorliegen einer Koagulopathie, eines aktiven Malignoms oder einer Organ- oder Stammzell-Transplantation macht die Diagnose einer TTP eher unwahrscheinlich.



#### Abbildung 4 Flussdiagramm zur initialen TTP-Diagnostik

Die Materialgewinnung zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ist obligater Bestandteil der Blutabnahme vor Einleitung von spezifischen therapeutischen Maßnahmen. Die relevanten Inhalte zur ADAMTS13-Analytik werden in Kapitel 4.5 erörtert.

## 4.5. ADAMTS13-Diagnostik

Die ADAMTS13-Diagnostik ist von zentraler Bedeutung in der Erstdiagnose, Verlaufsbeurteilung, Nachsorge und Rezidivdiagnose der TTP. Die verfügbaren Parameter sind hier in einer Übersicht dargestellt und werden in den folgenden Kapiteln erörtert.



**Tabelle 16 Übersicht der aktuellen ADAMTS13-Diagnostik**

Parameter	Erwarteter Befund bei TTP	Hinweis	Bemerkung
ADAMTS13-Aktivität	< 10%	Blutabnahme (Citrat-antikoaguliert) <b>vor</b> Therapieeinleitung, Ergebnis muss innerhalb von 72 h vorliegen	Vor-Ort-Analytik oder zeitnaher Probenversand in ein Speziallabor ( <a href="#">Kapitel 4.5.5</a> )
ADAMTS13-Antikörper	Abhängig von Antikörpertyp und eingesetztem Assay ( <a href="#">Kapitel 4.5.2</a> )	Zur Bestätigung der iTTP, Ergebnis sollte in der ersten Woche vorliegen	Unterschiedliche Testmethoden möglich
ADAMTS13-Antigen	Kann zur Differenzierung einer cTTP beitragen ( <a href="#">Kapitel 4.5.3</a> )	Optional	Nicht in jedem Zentrum möglich/üblich

#### 4.5.1. ADAMTS13-Aktivität

D.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Bei V.a. eine TTP <u>soll</u> die ADAMTS13-Aktivität aus einer vor dem ersten Plasma-Austausch bzw. der ersten Gabe von Blutprodukten gewonnenen Citrat-Blutprobe gemessen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.13) <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (<a href="#">151-154</a>)</li> <li>• und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (weniger Thrombosen: OR 0,34: 95% KI 0,14 - 0,81 und Transfusionen: OR 0,59: 95% KI 9,39 - 0,89) (<a href="#">153</a>)</li> </ul>	
	Starker Konsens: 100%	

D.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Das Resultat der ADAMTS13-Aktivitätsmessung <u>sollte</u> innerhalb von 72 Stunden vorliegen.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.13) <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (<a href="#">151-154</a>)</li> <li>• und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (weniger Thrombosen: OR 0,34: 95% KI 0,14 - 0,81 und Transfusionen: OR 0,59: 95% KI 9,39 - 0,89) (<a href="#">153</a>)</li> </ul>	
	Konsens: 91,3%	

Der akute TTP-Schub ist definiert als das gleichzeitige Vorliegen einer MAHA und Thrombozytopenie mit (Erstdiagnose) oder ohne (Rezidiv) Zeichen einer Organschädigung und einem schweren ADAMTS13-Mangel. Die Plasma-ADAMTS13-Aktivität ist demnach ein entscheidender Diagnosemarker, da nahezu alle iTTP-Patient\*innen zum Zeitpunkt der Diagnose extrem niedrige Werte (< 10%) aufweisen ([142](#)). Der Befunderhalt erfolgt jedoch meist verzögert. Um die Effektivität und den frühzeitigen Beginn einer spezifischen TTP-Therapie in der klinischen Praxis zu optimieren, wird in dieser Empfehlung auf die Notwendigkeit einer schnellen ADAMTS13-Messung (≤ 72 h) in der D-A-CH Region bei V.a. TTP hingewiesen. Die frühzeitige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (≤ 72 h) ermöglicht eine präzise Diagnose sowie eine zielgerichtete, spezifische (ggf. kostenintensive) Therapieeinleitung bei Patient\*innen mit V.a. TTP.



Die vorliegende Empfehlung basiert auf Ergebnissen aus vier Studien, die zeigen, dass ein verspäteter Beginn der Therapie einer TTP mittels therapeutischem Plasma-Austausch (PEX) mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist (151-154). Auf der Basis der Daten von insgesamt 4 112 Patient\*innen konnten für den geplanten Vergleich bei allerdings niedriger Qualität der Evidenz ein deutlicher Überlebensvorteil sowie ein geringer Verlaufsvorteil bei einem frühzeitigen Beginn des PEX festgestellt werden. Die Ergebnisse der Studien zeigen konsistent, dass eine zeitnahe Einleitung der PEX bei Patient\*innen mit V.a. Vorliegen einer TTP zu Verbesserungen der Überlebensraten führt. Die geringe Heterogenität ( $I^2=30\%$ ) der Ergebnisse lässt vermuten, dass auch zukünftige Arbeiten mit der gleichen Fragestellung ähnliche Ergebnisse zeigen werden. Die Therapieentscheidung erfolgt unabhängig von der Kenntnis der ADAMTS13-Aktivität. Ein frühzeitiger und schneller ADAMTS13-Befund ( $\leq 72$  h), aus einer Laborprobe vor Therapiebeginn, ist daher zur Bestätigung der Therapieentscheidung sinnvoll. Diese Leitlinienempfehlungen unterstreichen somit die Relevanz des ADAMTS13-Aktivitätsbefundes innerhalb von 72 Stunden als diagnostisches Instrument bei Patient\*innen mit V.a. TTP, um eine verbesserte Patient\*innenversorgung, eine Reduzierung der Mortalität bei TTP und die Vermeidung unnötiger Kosten anzustreben.

Um die Diagnostik zu beschleunigen, ist es notwendig, das Citratblut sofort in ein Labor zu senden, welches die Aktivitätsmessung der ADAMTS13-Protease durchführt. Idealerweise ist das Labor dem behandelnden Klinikum bekannt oder vor Ort, die Logistik gebahnt und es liegt eine Anleitung des Labors für die Probenverarbeitung/Präanalytik vor. Die Einsendung in ein Labor, welches die Analyse nicht selbst durchführt und die Probe nur weiterleitet, kann zu einem erheblichen Zeitverlust führen, der bei V.a. eine TTP inakzeptabel ist. Hohe Konzentrationen an VWF, freiem Hämoglobin sowie Bilirubin im Untersuchungsmaterial können die ADAMTS13-Aktivitätsassays konzentrationsabhängig beeinflussen (155-158).

Der Aktivitätsmessung der ADAMTS13-Protease kommt die zentrale Rolle bei der primären Diagnosestellung einer TTP, sowie bei der Therapie- und Rezidiv-Überwachung zu. Gegenüber den täglichen Kosten jeglicher Therapie spielen die Kosten der ADAMTS13-Diagnostik eine untergeordnete Rolle und die zeitnahe korrekte Diagnose und daran gekoppelte Fortführung der adäquaten Therapie haben oberste Priorität.

Die TTP wird durch eine ADAMTS13-Aktivität von  $< 10\%$  bestätigt, wobei ein Ergebnis von  $> 20\%$  auf eine alternative Diagnose schließen lässt. Werte zwischen  $10 - 20\%$  erfordern bezüglich Diagnose und Therapie eine differenzierte weitere Beurteilung der behandelnden Ärzt\*innen (Tabelle 17) (159).

**Tabelle 17 Interpretation der ADAMTS13-Aktivität**

ADAMTS13-Aktivität	Beurteilung
Schwerer Mangel: $< 10\%$	Im Zusammenhang mit entsprechenden Symptomen und Laborparametern: TTP-Diagnose bestätigt
Kritische Aktivität: $10 - 20\%$	Starker Verdacht auf eine TTP, weitere Einschätzung anhand von entsprechenden Symptomen und Laborparametern durch die behandelnden Ärzt*innen
Erniedrigte bis normale Aktivität: $> 20 - 50\%$	TTP eher unwahrscheinlich, andere Ursachen einer TMA möglich
Normale Aktivität: $> 50\%$	Keine TTP, andere Ursachen einer TMA abklären

#### 4.5.2. ADAMTS13-Antikörper

Sobald eine stark erniedrigte ADAMTS13-Aktivität vorliegt, wird ein ADAMTS13-Antikörper Test durchgeführt, um zwischen einer iTTP und cTTP zu unterscheiden (Abbildung 5). Meist wird dafür ein Mixinig-Assay genutzt, bei dem Patient\*innenplasma mit einem standardisierten Normalplasma gemischt wird. Sobald funktionelle Inhibitoren vorhanden sind, wird auch die ADAMTS13-Aktivität im Normalplasma reduziert. Alternativ kann ein ELISA-Test (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) genutzt werden, welcher ADAMTS13-bindende Antikörper nachweist. Die Autoimmunantwort gegenüber ADAMTS13 ist polyklonal und heterogen (160). Die Autoantikörper (AK) gehören mehrheitlich zur Klasse IgG (Immunglobulin G), wobei der Isotyp IgG4 überwiegt (17). Differenziert werden neutralisierende und nicht-neutralisierende Autoantikörper (Tabelle 18). Neutralisierende AK hemmen die proteolytische Aktivität und reduzieren so die Enzymfunktion. Nicht-neutralisierende AK führen zur erhöhten ADAMTS13-Clearance (160). Dabei bestimmt das ADAMTS13-Epitop, gegen welches der AK gerichtet ist, über welchen Mechanismus die ADAMTS13-Aktivität gehemmt wird oder ADAMTS13 schneller aus der Zirkulation verschwindet (161).



In einer aktuellen Publikation beschreiben Underwood et al. die verstärkte ADAMTS13-Clearance als Hauptursache der verminderten ADAMTS13-Aktivität und lassen der Neutralisation der Enzymwirkung lediglich die Rolle eines moderaten Faktors zukommen (162). Das wird durch Ergebnisse unterstrichen, die eine 4 bis 10-fach höhere Clearance bei betroffenen Patient\*innen belegen (162). Im Gegensatz dazu publizierten Zheng et al. Ergebnisse, die für eine primär funktionell neutralisierende Wirkung der AK sprechen (163).

Eine weitere Besonderheit stellen die extrem seltenen Fälle dar, in denen neutralisierende AK im Testansatz vom Ziel-Protein dissoziieren und die damit falsch normale ADAMTS13-Aktivität gegen das Vorliegen einer TTP spricht (160, 164). Falsch negative AK-Testergebnisse wiederum können durch niedrige Antikörpertiter oder extrem stark in Antigen-Antikörper-Komplexe gebundene AK hervorgerufen werden (165). Insgesamt werden die Aussagen zu diesem Themenbereich international unverändert kontrovers diskutiert und es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Neuerdings wird auch eine Sonderform der TTP mit nicht identifizierbarer („unidentified“) Ursache (uTTP) bei Patient\*innen diskutiert, bei denen ein schwerer ADAMTS13-Mangel ohne nachweisbare ADAMTS13-Antikörper und ohne Genmutation vorliegt (25). Dies ist möglicherweise durch Begleiterkrankungen oder durch bisher nicht detektierbare Autoantikörper verursacht. Auch hier besteht Forschungsbedarf.

**Tabelle 18 Gegenüberstellung der Testmethoden zur Antikörperdetektion**

Nicht-funktionelle Tests	Funktionelle Tests
<b>ELISA</b>	<b>Mixing-Assay/Bethesda-Assay</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Detektion sowohl neutralisierender als auch nicht-neutralisierender AK</li> <li>&gt; Erfassung auch mit erhöhter ADAMTS13-Clearance assoziierter AK</li> <li>&gt; Wird grundsätzlich als primärer Assay für den AK-Nachweis eingesetzt/empfohlen</li> <li>&gt; Kontroverse Aussagen zu Anteil der AK mit inhibitorischem Potential</li> <li>&gt; Nachweis nur von Anti-ADAMTS13 IgG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Nachweis ausschließlich neutralisierender AK, auch Hemmkörper genannt (Mixing-Assay und Bethesda-Assay)</li> <li>&gt; Zusätzlich Quantifizierung des AK-Titers (nur Bethesda-Assay)</li> <li>&gt; Analytisch nicht trivial</li> <li>&gt; Nicht in jedem Fall aussagekräftig</li> <li>&gt; Keine gesicherten Daten zu Sensitivität und Spezifität</li> </ul>



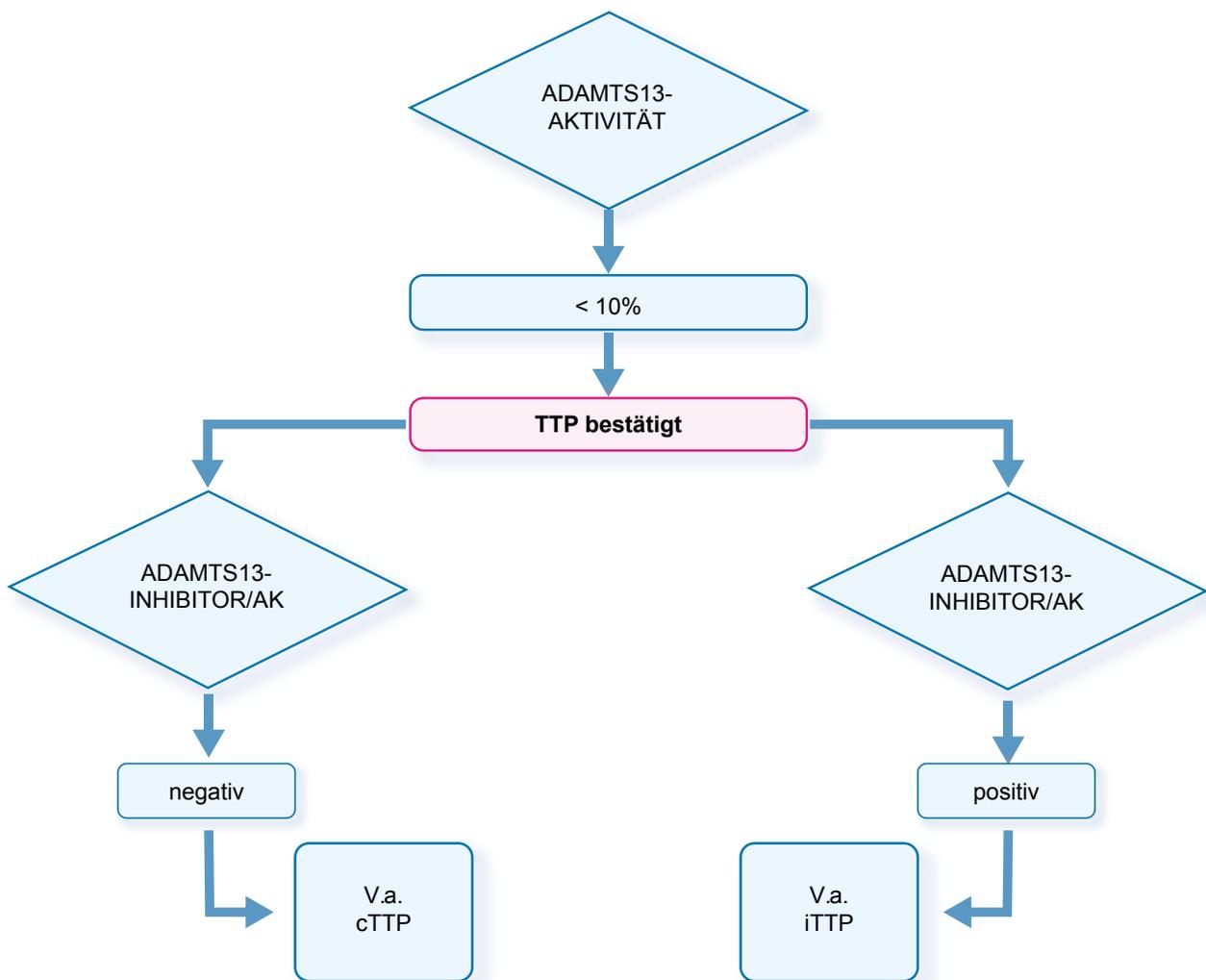


Abbildung 5 Flussdiagramm zur weiterführenden TTP-Diagnostik bezüglich iTTP/cTTP

### 4.5.3. ADAMTS13-Antigen

Die Bestimmung des ADAMTS13-Antigens wurde nicht für die Erstdiagnose etabliert, da seine Plasmakonzentration stark variiert. Ein extrem niedriger Spiegel in akuten Phasen scheint jedoch mit einer höheren Mortalität verbunden zu sein (16, 166). Es gibt verschiedene Antigen-Teste nach dem ELISA-Prinzip, die sich durch die verwendeten Antikörper unterscheiden (167).

Die Bestimmung des ADAMTS13-Antigens ist bei einigen Patient\*innen hilfreich, um eine niedrige ADAMTS13-Aktivität zu bestätigen und eventuell auch um zwischen einer cTTP und iTTP zu unterscheiden. In Fällen mit verminderter ADAMTS13-Aktivität, jedoch negativem Ergebnis im AK-Test (ADAMTS13-Antikörper) kann die Bestimmung des ADAMTS13-Antigens hilfreich sein. Eine ADAMTS13-Aktivität < 10% in Kombination mit fehlenden AK/Inhibitoren und einem verminderten/nicht nachweisbaren ADAMTS13-Antigen deutet im entsprechenden klinischen Kontext auf das Vorliegen einer cTTP hin und erfordert final eine molekulargenetische Diagnostik.

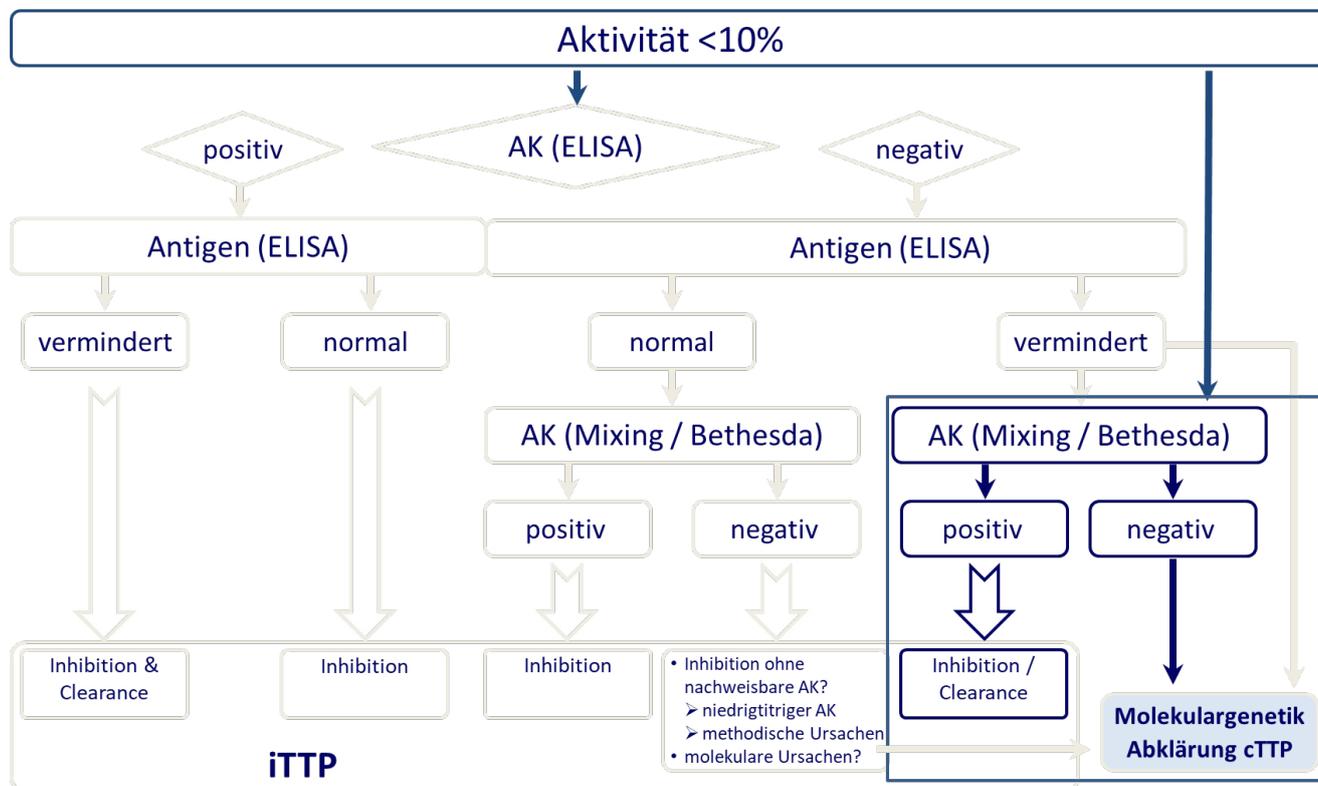
Es könnte mit dem Antigen theoretisch zwischen neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern unterschieden werden (167). Jedoch wären dafür mehrere Verlaufskontrollen erforderlich. Nicht bei allen Patient\*innen findet sich eine gute Korrelation zwischen Aktivität und Antigen (167). In einigen Zentren wird das Antigen nicht für die Diagnostik der TTP eingesetzt, da die Diagnose der TTP ohne diesen Test gestellt werden kann. Bei erniedrigter Aktivität erfolgt dort lediglich der Bethesda-Assay zum Nachweis oder Ausschluss eines Inhibitors (Abbildung 6).

In der aktuellen Leitlinie der British Society for Haematology wird darauf hingewiesen, dass eine ADAMTS13-Antigenkonzentration < 1.5% mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (45). Sowohl Sui et al. als auch Peyvandi et al. beschreiben



ein erhöhtes iTTP Risiko wenn neben einer stark erniedrigten ADAMTS13-Aktivität auch ein vermindertes ADAMTS13-Antigen vorlag (168, 169). Allerdings konnten diese Daten bisher nicht in adäquaten Kohortenstudien nachvollzogen werden (170). Es besteht also auch hier weiterer Forschungsbedarf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bisher keine hohe ADAMTS13-Aktivität bei erniedrigtem Antigen beobachtet wurde. Aufgrund von zirkulierenden Immunkomplexen kann aber ein normales Antigen bei erniedrigter Aktivität vorliegen. Die erniedrigte ADAMTS13-Aktivität ist daher der wesentliche Parameter.



**Abbildung 6 Flussdiagramm zur Diagnostik der TTP unter Einbeziehung von ADAMTS13-Autoantikörpern und -Antigen**

Legende: AK = Autoantikörper, ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay, hellgraue Pfeile: möglicher diagnostischer Pfad, dunkelblaue Pfeile: meist von Experten genutzter diagnostischer Pfad. (Graphische Darstellung: Tiebel O., von Auer C.)

#### 4.5.4. ADAMTS13-Aktivität Teste

Die Aktivitätsmessung der ADAMTS13-Protease spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnose und Differentialdiagnose einer TTP, sowie bei der Therapie-Überwachung und Rezidiv-Vermeidung. Aktuell kann die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität mit folgenden CE-zertifizierten Assays (In Vitro Diagnostika Richtlinie (IVDR) konform) durchgeführt werden.

**Tabelle 19 Übersicht aktueller CE-zertifizierter ADAMTS13-Aktivität Assays**

Test	Testdauer	Prinzip	Hersteller
TechnoZyme® ADAMTS13 - Aktivität/Antigen/Inhibitor	6 h	ELISA	Fa. Technoclone
TechnoFluor® ADAMTS13 - Aktivität	1 h	Automatisiert-Ceveron® s100 Fluorogen	Fa. Technoclone



Test	Testdauer	Prinzip	Hersteller
HemosIL® AcuStar ADAMTS13 - Aktivität	1 h	Automatisiert-AcuStar® Chemielumineszenz	Fa. Werfen
<p>Besonderheiten zu HemosIL® AcuStar ADAMTS13 (Herstellerinformation 09/2024):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zulassung ausschließlich für Primärdiagnostik sowie unter Einbeziehung der Klinik sowie zusätzlicher Marker einer TTP (PLASMIC-Score)</li> <li>NICHT zugelassen für <ul style="list-style-type: none"> <li>• pädiatrische Fälle</li> <li>• zur Verlaufskontrolle</li> <li>• zur Diagnostik eines Rezidivs</li> </ul> </li> </ol>			
TechnoScreen® ADAMTS13 - Aktivität	ca. 45 min	Semiquantitativ, lateral- flow	Fa. Technoclone

Alle zur Verfügung stehenden Tests sollten im Idealfall das gleiche Ergebnis zeigen. Eine vergleichende Studie von Singh et al. zeigte jedoch deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Tests ([171](#)). Somit ist die Kenntnis der Vorteile und Grenzen eines jeden Tests besonders wichtig. Die Autor\*innen nutzten einen von Kokame et al. entwickelten In-Haus Assay ([172](#)) unter Verwendung eines kommerziellen rekombinanten FRETs-VWF73-Peptids (Peptide Institute), standardisiert anhand des internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation. Sie verglichen ihre Ergebnisse von insgesamt 94 Proben mit den Daten der drei kommerziellen Assays: HemosIL® AcuStar ADAMTS13 activity, TechnoFluor® ADAMTS13 activity ausgeführt auf Ceveron s100 sowie TechnoZyme® ADAMTS13 ELISA, gemäß den Protokollen des Herstellers. Die Korrelation zwischen den verschiedenen ADAMTS13-Aktivitätstests wurde mithilfe der Pearson-Methode berechnet. Insgesamt wurden 32 TMA-Präsentationsmuster getestet, von denen in 13 Fällen eine TTP bestätigt wurde. Alle vier Plattformen zeigten eine ADAMTS13-Aktivität < 10% für die getesteten TTP-Proben, was auf eine vergleichbare Sensitivität hindeutet.

Andere Studien zum Vergleich von AcuStar und FRETs-VWF73 haben alle ein akzeptables Korrelationsniveau (Pearsons  $r = 0,78 - 0,956$ ) ([173](#), [174](#)) ergeben, welches dem Ergebnis von Singh et al. mit 0,84 ([171](#)) nicht unähnlich ist. Allerdings wiesen bei Singh et al. 5 der 19 (26%) verbleibenden TMA-Proben abweichende Ergebnisse zwischen AcuStar und FRETs-VWF73 auf ([171](#)). Die Testung mit dem AcuStar-Assay ließ mit Werten < 10% fälschlicherweise auf eine TTP schließen. Da diese Fälle nicht als TTP bestätigt wurden, deutet dies auf eine etwas geringere Spezifität des AcuStar-Tests hin. Die klinischen Konsequenzen bestünden darin, dass sich Patient\*innen unnötigen und invasiven Behandlungen unterziehen müssten. Daher sollte in Fällen, in denen das typische klinische Bild der TTP nicht gefunden werden kann, typische andere Ursachen für eine TMA vorliegen oder aber ein Therapieansprechen ausbleibt, die ADAMTS13-Aktivität zeitnah mit einem alternativen Assay kontrolliert werden.

Auch nach einer akuten TTP-Episode und bei einer längerfristigen Nachsorge werden ADAMTS13-Aktivitätsmessungen zur Therapieentscheidung herangezogen. In sieben von 51 untersuchten Proben (14%) zeigte der AcuStar-Assay deutlich niedrigere Werte, die Auswirkungen auf die Behandlung haben könnten, wie z.B. die Indikation für eine weitere Immunsuppression oder die Fortsetzung der Therapie mit Caplacizumab, welche nicht nur für Patient\*innen belastend wären, sondern auch erhebliche Kosten nach sich ziehen würden. Somit wäre bei der Verwendung des AcuStar-Assays bei Patient\*innen mit atypischer TTP oder unerwartet langsamer ADAMTS13-Erholung zusätzlich eine zweite Testmethode zu empfehlen. Zu Beginn des Jahres 2022 adressierte der Hersteller Werfen dies selbst als mögliches Problem ([175](#)). Im Jahr 2024 gab es für den Test einen Hersteller-Hinweis, dass die Zulassung ausschließlich für die Primärdiagnostik einer TTP unter Einbeziehung der Klinik sowie zusätzlicher Marker (PLASMIC-Score) gelte. Nicht zugelassen ist der Test für pädiatrische Fälle, Verlaufskontrollen und zur Diagnostik eines Rezidivs.

Bei fehlendem schnellem Zugriff auf eine ADAMTS13-Aktivitätsmessung kann der Technoscreen® ADAMTS13-Aktivitätstest der Firma Technoclone eingesetzt werden. Es handelt sich um einen semiquantitativen ADAMTS13-Aktivitäts-Screeningtest zur Früherkennung/zum Ausschluss einer TTP. Seine Stärke besteht vor allem in seinem negativen Vorhersagewert von 96,2% ([176](#)).

In einer aktuellen Multicenter-Evaluation wurde festgestellt, dass der Assay allerdings in einer Reihe von Fällen fälschlicherweise einen ADAMTS13-Mangel nachweist - teilweise in Abhängigkeit von der jeweiligen Charge ([177](#)). Insgesamt



geben die Autor\*innen für diesen Test eine Sensitivität von 88,7%, eine Spezifität von 90,4%, einen positiven prädiktiven Wert von 74,6% und einen negativen prädiktiven Wert von 96,2% an. Die Autor\*innen unterstreichen die Notwendigkeit der Bestätigung mit einem quantitativen Assay. Zusätzlich empfehlen sie, jede Charge vor der Verwendung durch eine Vergleichsmessung mit einem quantitativen Assay auf ihre adäquate Funktionsfähigkeit zu überprüfen (177). Cornette und Devreese wiesen kürzlich darauf hin, dass der Technoscreen® ADAMTS13-Aktivitätstest durch eine niedrige und variable Spezifität sowie einen niedrigen positiv prädiktiven Wert (PPV) charakterisiert ist und damit nicht als alleiniges Tool zum Ausschluss einer TTP dienen sollte (178) .

Eine ADAMTS13-Aktivitätsmessung in einem spezialisierten Labor ist bei bestehendem V.a. auf eine TTP in jedem Fall dringend anzuraten (177, 178). Hierdurch darf jedoch nicht die unverzügliche Einleitung der Therapie bis zur definitiven Diagnose (Vorliegen des Befundes der ADAMTS13-Aktivitätsmessung) verzögert werden.

#### 4.5.5. Speziallabore

**WICHTIG:** Vor der Einsendung von Material sollte Kontakt mit dem jeweiligen Labor aufgenommen werden, um die Anforderungsmodalitäten konkret abzustimmen!

**Tabelle 20 Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik**

##### Deutschland

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Universitätsklinikum Augsburg Institut für Labormedizin und Mikrobiologie Stenglinstr. 2 86156 Augsburg	0821 4002759	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Berlin Charité Vivantes GmbH Zentrallabor Campus Virchow Klinikum Sylter Str. 2 13353 Berlin	030-405 026-219 030-405 026-888	ADAMTS13-Aktivität: innerhalb von 24 h, telefonische Vorankündigung dringlicher Proben  ADAMTS13-Antigen und -Antikörper: wöchentlich	ADAMTS13-Aktivität: FRET-Assay Technoflour (Ceveron s100)  ADAMTS13-Antigen und -Antikörper: ELISA Technozym
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Fetscherstr. 74 01307 Dresden	0351-458 2727	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
mvzIm Ruhr Huttropstr. 58 45138 Essen	0201-451 52141	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität



Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Universitätsklinikum Frankfurt  Laboratorien der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  Theodor-Stern-Kai 7  60596 <b>Frankfurt am Main</b>	069-630 14616	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
MVZ MEDILYS Laborgesell- schaft mbH  Paul-Ehrlich-Straße 1  22763 <b>Hamburg</b>	040-181 881-5987/5945	Werktags, 08:00-17:00 Uhr	Technozym ADAMTS13- Aktivität (ELISA)  Technoflour ADAMTS13- Aktivität (Ceveron s100)  Technozym ADAMTS13-INH (ELISA)  Technozym ADAMTS13- Antigen (ELISA)  Bethesda-Test (modif.)
Medizinische Hochschule Hannover  Institut für Klinische Chemie- Zentrallabor  Carl-Neuberg-Str. 1  30625 <b>Hannover</b>	0511-532 070	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Heidelberg  Zentrallabor  Im Neuenheimer Feld 671  69120 <b>Heidelberg</b>	06221 56 39853	Werktags	Technozym ADAMTS13- Aktivität (ELISA)
Universitätsklinikum des Saarlandes  Institut für Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin  Kirrberger Straße 100  66421 <b>Homburg</b>	06841-163 0712	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Köln  Institut für Klinische Chemie  Kerpener Str. 62  50937 <b>Köln</b>	0221-478 4459	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität



Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen Abteilung spezielle Gerinnung Strümpellstraße 40 04289 <b>Leipzig</b>	0341-656 5664 0341-656 5745 (diensthabender Hämostaseologe)	3x wöchentlich (Montag, Mittwoch, Freitag)	Technoflour ADAMTS13-Aktivität (Ceveron s100) Technozym ADAMTS13-Antigen (ELISA) Technozym ADAMTS13-INH (ELISA)
Universitätsklinikum Magdeburg Zentrallabor Leipziger Str. 44 39120 <b>Magdeburg</b>	0391-671 3919	12/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsmedizin Mainz Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Langenbeckstraße 1 55131 <b>Mainz</b>	06131-173 263/172121	Einmal wöchentlich (elektiv), Im Notfall nach Rücksprache 24/7	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETSS-Assay
ZKT Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen Otfried-Müller-Straße 4/1 72076 <b>Tübingen</b>	07071-296 8383	Werktags, Probenannahme 24/7	Technoflour ADAMTS13-Aktivität (Ceveron s100)
Universitätsklinikum Ulm Zentrale Einrichtung Klinische Chemie Albert-Einstein-Allee 23 89081 <b>Ulm</b>	0731-500 67555	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität

## Österreich

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Medizinische Universität Wien Klinisches Institut für Labormedizin, Gerinnungslabor Währinger Gürtel 18-20 1090 <b>Wien</b>	+43 1 40400 53590 Gerinnungsdienst: +43 1 40400 44970 Nachmittag, Nacht, Wochenende, Feiertage: +43 664 8131357	24/7	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: Technozym ADAMTS13-Aktivität (ELISA)



## Schweiz

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämato- logisches Zentrallabor Inselspital CH 3010 <b>Bern</b> , Schweiz	Tel: +41 31 632 33 93 Tel: +41 31 632 33 15 E-Mail: haematologie.direkti- onssekretariat@ insel.ch	Werktags Bürozeiten (08h00 – 17h00) +41 31 632 33 93 24/7 (durchgängig) +41 31 632 33 15 Default-Analyse Di. und Fr. Andere Tage und Wochenende 08h00 – 17h00, nach telefonischer Absprache (+41 31 632 33 15)	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETSS-Assay Technofluor ADAMTS13 Activity von Technoclone auf dem Ceveron 100s Technozym ADAMTS13 INH ELISA

Erläuterung: Dies sind die aktuell den Autor\*innen bekannten Labore, die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Labore können gern für ein Amendment gemeldet werden.

Referenz für „in house“ FRETSS-Assay: Kremer Hovinga JA et al. (179); sowie Meyer SC et al. (180).

## 4.6. Definition des akuten TTP-Schubes

Die IWG (International Working Group) für TTP hat 2017 die TTP als mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) mit moderater oder schwerer Thrombozytopenie (MAHAT) mit assoziierten Anzeichen von Organschäden und bestätigtem schweren ADAMTS13-Mangel < 10% definiert (44).

**Tabelle 21 Definition des akuten TTP-Schubes (IWG 2017 und 2021)**

Definition	Parameter	Bemerkung
Akuter TTP-Schub, Erstdiagnose (IWG 2017) (44)	MAHAT mit Anzeichen von Organschäden bei ADAMTS13-Aktivität < 10%	Mehrfache Bestimmung der Parameter zur Bestätigung sinnvoll ADAMTS13-Befund nicht therapieentscheidend
Akuter TTP-Schub, Rezidiv (IWG 2021) (30)	Thrombozyten < 150 000/ $\mu$ l (< 150 GPT/L) (nach Ausschluss anderer Ursachen) mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerer ADAMTS13-Defizienz	Nach Erreichen einer klinischen Remission

Dabei handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild, welches mehrere Organe betrifft. Die Symptomatik kann stark und plötzlich variieren und unterschiedlich ausgeprägt sein. Die Anämie kann verzögert auftreten. Die Thrombozytopenie ist bei Erstdiagnose meist schwergradig (< 30 000/ $\mu$ l), höhere Thrombozytenzahlen schließen die TTP jedoch nicht aus. Eine Nierenbeteiligung mit Nierenversagen ist nicht typisch für die TTP, kann jedoch auch bei einer TTP mit Multiorganversagen auftreten.

Der V.a. einen akuten TTP-Schub liegt demnach bei einer isolierten MAHAT, bei neuen neurologischen Symptomen oder Myokardinfarkt mit unerklärter MAHAT oder bei entsprechenden Befunden und anamnestisch bekannten früheren TTP-Schüben vor. Der V.a. ein Rezidiv liegt vor, wenn es erneut zur (ggf. noch milden) Thrombozytopenie mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerer ADAMTS13-Defizienz kommt (30).

Zudem definierte die Arbeitsgruppe des internationalen cTTP-Registers 2021 für eine Analyse den akuten Schub einer cTTP entweder als typischen Schub nach den o.g. Kriterien oder als akutes zerebrovaskuläres, kardiovaskuläres oder ischämisches Ereignis oder eine Nierenerkrankung, für welche eine medizinische Behandlung zusätzlich zur bisherigen Prophylaxe der cTTP erforderlich ist. Auch eine Schwangerschaftskomplikation, die zu einem Abort oder einer Frühgeburt (zwischen der 10. - 34. SSW) bei einer cTTP-Patientin führt, wurde als akuter Schub der cTTP gewertet (118).



## 4.7. Weiterführende Diagnostik der TTP

D.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Zur konkreten Beurteilung einer TTP <u>soll</u> die weitere Diagnostik folgende Parameter/ Untersuchungen umfassen: <a href="#">Tabelle 22</a>.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf ( <a href="#">16</a> , <a href="#">140-143</a> ): RR 2,57 (95% KI 1,73 - 3,83) ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogen (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und</li> <li>• aktivierte partielle Thromboplastinzeit (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>, <a href="#">144</a>): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf.</li> </ul> <p>Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (<a href="#">143</a>) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.16).</p>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubin (<a href="#">140-142</a>, <a href="#">145</a>): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16)</li> <li>• D-Dimer (<a href="#">141</a>, <a href="#">142</a>, <a href="#">144</a>): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0)</li> <li>• Und einen niedrigeren Glasgow-Coma-Scale Score (<a href="#">18</a>, <a href="#">21</a>, <a href="#">23</a>): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.16)</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase ( <a href="#">140-145</a> ), Kreatinin ( <a href="#">140</a> , <a href="#">142</a> , <a href="#">143</a> , <a href="#">145</a> ) und Thrombozytenzahl ( <a href="#">140</a> , <a href="#">142-145</a> ) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin ( <a href="#">140-145</a> ) auf die Sterblichkeit festgestellt werden ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.16).	
	Konsens: 92,9%	

**Tabelle 22 Weiterführende Diagnostik möglicher Organmanifestationen (Phase B)**

Organ	Parameter	Indikation	Hinweis	EB/EK*	Literatur
ZNS	Zerebrale Bildgebung GCS	Sofort falls: epileptischer Anfall, Vigilanzminderung, Koma, Delir	Mit Relevanz für Therapie/Monitoring	EK	( <a href="#">181</a> , <a href="#">182</a> )
Herz	Troponin T/I, EKG, NT-proBNP, (ggf. Echokardiographie ergänzen, s.o.)	Systematisch & sofort  Bei auffälligem Troponin	Zur Erfassung einer subklinischen Mitbeteiligung, mit Relevanz für Therapie/Monitoring	EB EK EK	( <a href="#">16</a> , <a href="#">140-143</a> )
Niere	Urinteststreifen, Urinsediment, Proteinurie (Albuminurie)- Diagnostik	Systematisch & zeitnah		EK	keine



Organ	Parameter	Indikation	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Magen-Darm-Trakt	ALAT/ASAT/AP/GGT Lipase, Bilirubin, Glukose, Laktat, Vitamin B12, Folsäure	Bei Symptomatik sofort	Gastrointestinale Beschwerden	EK	keine
Immunsystem	Antinukleäre Antikörper (ANA), C3/C4-Diagnostik	Systematisch & zeitnah	Zum Ausschluss eines autoim- munologischen Geschehens, ggf. weiterführende Diagnostik	EK	keine
Sonstiges	Ferritin, Schwanger- schaftstest, Virologie (insb. HIV), TSH				

\* EB = evidenzbasiert | EK = Expertenkonsens

Zu diesem Zeitpunkt (Phase B) befinden sich die Patient\*innen bereits in der TTP-behandelnden Einrichtung (TTP-TC oder TTP-CCC). Die Materialgewinnung zur Bestimmung der weiteren Laborparameter ist ebenfalls obligater Bestandteil der Blutabnahme, idealerweise noch vor Einleitung von spezifischen therapeutischen Maßnahmen. Ziel ist es, Organmanifestationen zu detektieren und eine entsprechende Risikostratifizierung zu ermöglichen (kardiale Troponine; Serumkreatinin; Urinsediment; Urinteststreifen; Protein(Albumin)-Kreatinin-Ratio im Urin; etc.). Bei gastrointestinalen Symptomen sollte eine entsprechende Diagnostik (ALAT; ASAT; AP; GGT; Lipase; Glukose; Laktat) erfolgen. Falls noch nicht geschehen, sollte ein Vitamin-B12-Mangel ausgeschlossen werden. Die weiterführende Diagnostik zur Beurteilung der Organbeteiligung der TTP sollte also zeitnah erfolgen ([Tabelle 22](#)), jedoch nicht zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Die entsprechenden inhaltlichen Erläuterungen sind in der [Tabelle 22](#) unter „Hinweis“ hinterlegt.

Zum Ausschluss eines autoimmunologischen Geschehens wird die zeitnahe Diagnostik empfohlen (ANA, C3-/C4-Komplement). Die weiteren Differentialdiagnosen (Hämophagozytische Lymphohistiozytose, akutes Leberversagen, Intoxikationen, Hitzeschock, disseminierte Malignome, etc.) müssen im Verlauf mit spezifischen Methoden abgeklärt werden. Bei V.a. das Vorliegen einer kongenitalen TTP (cTTP) ist schließlich eine entsprechende Gendiagnostik indiziert ([Kapitel 4.7](#) und [Abbildung 5](#)).

In der Evidenzrecherche konnten fünf retrospektive und zwei prospektive Kohortenstudien mit insgesamt 820 Patient\*innen identifiziert werden. Diese berichten eine erhöhte Sterblichkeit für Werte außerhalb des Normbereiches für sechs der untersuchten Parameter: Troponin-I/T (cTnI/cTnT), Bilirubin, D-Dimere, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, Glasgow-Coma-Scale (GCS). Es konnte kein Einfluss für fünf weitere Parameter nachgewiesen werden (LDH, Hämoglobin, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl und Kreatinin). Für drei der Parameter (Fragmentozyten, Haptoglobin und MCV) konnten keine Aussagen auf Basis der Studien getroffen werden ([16](#), [140-145](#)).

Hinsichtlich einer zentralnervösen Organbeteiligung wird die Häufigkeit neurologischer Manifestationen der TTP bei bis zu 65% der Betroffenen angegeben. Dabei sind leichtgradige, unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Verschwommensehen, milde Ataxie und geringe neurokognitive Störungen am häufigsten. Schwerere fokal-neurologische Ausfallerscheinungen, bleibende Halbseitensymptome als Schlaganfall-Korrelat, transitorisch-ischämische Attacken (TIA), epileptische Anfälle und schwere Bewusstseinsstörungen bis zum Koma treten seltener auf ([183](#)). Relevante neurologische Komplikationen einer TTP stellen zerebrovaskuläre, aber auch spinale Läsionen sowie das posteriore reversible Enzephalopathie Syndrom (PRES) dar, welche allesamt einer suffizienten neuroradiologischen bildgebenden Diagnostik bedürfen. Eine kraniale Computertomographie (CCT) kann nur dem groben Ausschluss einer raumfordernden Einblutung, eines demarkierten Hirninfarktes oder einer andersgearteten Ödembildung (z.B. im Rahmen eines PRES) dienen, während eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) den bildgebenden Goldstandard bei V.a. eine TTP-assoziierte zentralnervöse Manifestation darstellt ([181](#)). Charakteristische MRT-Befunde sind stumme ischämische Infarkte, zerebrale Mikrohärrhagien, hyperintense Läsionen der weißen Substanz, sowie PRES-Befunde mit Nachweis okzipital betonter überwiegend vasogener Ödemzonen, welche klassischerweise reversibel sind und in bildgebenden Verlaufskontrollen somit wieder komplett oder inkomplett verschwinden. Zudem sollte die Bewertung von Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen mit einem klinischen Score, z.B. dem Glasgow-Coma-Scale (GCS), erfolgen.



Im weiteren Verlauf werden während der Therapie im stationären Aufenthalt tägliche Laborkontrollen zur Überwachung der Therapie und des Therapieansprechens durchgeführt (Tabelle 23). Zudem sollten täglich eine körperliche Untersuchung und ein orientierender neurologischer Status erhoben werden.

**Tabelle 23 Labordiagnostik für Therapieverlauf und Nachsorge (Phase C und D)**

Parameter	Akuter Schub		Nachsorge
	Täglich	Wöchentlich	Vierteljährlich/Bedarf
<b>Hämatologie</b>			
Kleines Blutbild	X		X
Differentialblutbild		X	X
Fragmentozyten (‰)		X	X
<b>Klinische Chemie</b>			
Kreatinin	X		X
Harnstoff		X	X
GPT	X		X
GOT	X		X
Gesamt Bilirubin	X		X
LDH	X		X
CK	X		
Troponin I	X		
NT-proBNP		Bei Bedarf	Bei Bedarf
CRP	X		X
<b>Gerinnungsdiagnostik</b>			
Quick		X	X
INR		X	X
aPTT		X	X
Fibrinogen nach Clauss		X	X
D-Dimere		X	X
VWF-Antigen	X*		X
VWF-Aktivität	X*		X
<b>ADAMTS13 Diagnostik</b>			
ADAMTS13-Aktivität		X	X
ADAMTS13-Inhibitor		X (iTTP)	X (cTTP 1x/Jahr)
ADAMTS13-Antigen		Optional	Optional

Bemerkungen: \* falls Caplacizumab gegeben wird. Vor Gabe von Rituximab Bestimmung der Hepatitis-Serologie.



Die weitere Diagnostik in Verlaufskontrollen der Nachsorge und zur Erfassung von Spätfolgen der TTP wird im [Kapitel 6](#) dargestellt.

## 4.8. Differentialdiagnosen

### 4.8.1. iTTP oder cTTP

D.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>An eine cTTP <u>soll</u> gedacht werden, wenn eine ADAMTS13-Aktivität von &lt; 10% ohne nachweisbare ADAMTS13-Antikörper/Inhibitoren vorliegt und/oder entsprechende Auffälligkeiten in der Familienanamnese bestehen.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

Die sehr seltene cTTP (Upshaw-Schulman-Syndrom) ist definiert als eine TMA mit anhaltend stark erniedrigter ADAMTS13-Aktivität (< 10%) ohne Nachweis von inhibitorischen ADAMTS13-Aktikörpern und mit Nachweis einer ursächlichen homozygoten oder compound-heterozygoten ADAMTS13-Genmutation ([44](#)). Ein Verdacht besteht insbesondere bei Thrombozytopenie und Hämolyse in der Neonatalzeit, familiär bekannter cTTP und Erstmanifestation einer akuten Episode in der Schwangerschaft.

Liegt die ADAMTS13-Aktivität mehrfach unter 10%, ohne dass jemals ein ADAMTS13-Inhibitor nachgewiesen wurde, sollte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden, um die hereditäre Form der TTP (cTTP) auszuschließen. Therapeutisch ist dies von großer Bedeutung, da bei der hereditären Form die fehlende ADAMTS13-Protease durch Plasmainfusionen oder ein rekombinantes ADAMTS13-Präparat zugeführt werden muss. Im Gegensatz zur erworbenen Form (iTTP) ist eine immunsuppressive Therapie (meist auch eine Plasma-Austauschtherapie) weder angezeigt, noch sinnvoll. Die Therapie mit Caplacizumab ist für die cTTP nicht zugelassen.

Bei Erstmanifestation im frühen Kindesalter liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine cTTP vor. Symptome der cTTP im Neugeborenen- und Kindesalter umfassen neben der Thrombozytopenie einen prolongierten Ikterus des Neugeborenen, ebenso wie zentralnervöse Symptome, renale Manifestationen (Proteinurie und Nierenfunktionseinschränkungen) sowie gastrointestinale Symptome und kardiale Komplikationen. Die cTTP ist eine ultra-seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die Prävalenz variiert um einen Wert von etwa 0,6-16,7/1 Mio. Personen (Orphanet) ([182](#)). Der Verlauf ist hochvariabel, und variiert von schweren, rezidivierenden Verläufen bis zu einem fast rezidivfreien Leben bei Träger\*innen gleicher Mutation ([118](#)). Diese Tatsache könnte auf weitere, modifizierende Faktoren oder Genprodukte hindeuten. Das Manifestationsalter variiert zwischen Geburt und dem 35. Lebensjahr ([5](#)). In dieser Altersspanne ist es wichtig - vergleichbar dem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) - die Symptome und Laborwerte mit Bezug zu den altersspezifischen Differenzialdiagnosen zu bewerten (Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche, junge Erwachsene). Da die Symptome früher beginnen als die der iTTP, muss entsprechend auch in den jüngeren Altersgruppen an das Vorliegen einer cTTP gedacht werden, falls die Symptome nicht durch andere Ursachen hinreichend erklärt werden können. Hier müssen altersspezifische Referenzwerte beachtet werden.

Wenn auch seltene Fälle einer iTTP bei Säuglingen und Kleinkindern beschrieben wurden, so ist die iTTP doch deutlich häufiger bei älteren Kindern wie Daten des US Oklahoma Registers zeigen ([34](#)). Auch hier darf es nicht zu Therapieverzögerungen kommen. In diesen Fällen wäre eine tagesgleiche ADAMTS13-Diagnostik mit Inhibitor-Bestimmung besonders hilfreich.

Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität im Kindes- und Jugendalter ([184](#)) ist sinnvoll und zu empfehlen bei folgenden klinischen Konstellationen:

- arterielle thromboembolische Ereignisse, insbesondere vor dem 40. Lebensjahr
- Hyperbilirubinämie und Ikterus in der Neonatalperiode (0 - 28 Tage) insbesondere bei gleichzeitiger Thrombozytopenie
- Bluttransfusion/Blutaustauschtransfusionen (und/oder unerklärt bei einem Geschwisterkind) in der Neonatalperiode
- ein in der Neonatalperiode verstorbenes Geschwisterkind im Kontext einer schweren Hyperbilirubinämie
- neurologische Symptome (epileptische Anfälle, Kopfschmerzen)



- Nierenfunktionseinschränkung
- schwere Präeklampsie der Mutter ([Kapitel 7](#))
- Wiederholte Episoden mit Thrombozytopenie und Hämolyse (möglicherweise getriggert durch Infektionen, Alkohol, Medikamente; [Kapitel 3.2](#)).

Die Genanalyse sollte dann bei einer ADAMTS13-Aktivität < 10%, fehlendem Inhibitor oder bei einem Geschwisterkind mit bekannter cTTP erfolgen ([184](#)).

#### 4.8.2. Andere TMAs und ähnliche Krankheitsbilder

Zur Abklärung einer Bizytopenie mit Thrombozytopenie und Anämie gehört zunächst die weitere Differenzierung der meist normozytären Anämie. Diese kann z.B. durch eine akute Blutung oder eine Hämolyse bedingt sein. Die Unterscheidung zwischen akuter Blutung und Hämolyse gelingt durch die Beurteilung der Hämolyseparameter. Sind diese normwertig, liegt am ehesten eine Blutungsanämie vor. Hier käme differentialdiagnostisch z.B. eine Immunthrombozytopenie (ITP) mit akutem Blutverlust in Betracht. Bei Nachweis einer Hämolyse gehören zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der TTP andere Formen der mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, wie das typische und atypische hämolytisch-urämische Syndrom (HUS/aHUS), Präeklampsie und HELLP-Syndrom, die maligne Hypertonie und die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) bei septischen Krankheitsbildern oder bei Fruchtwasserembolie. Auch andere Autoimmunerkrankungen, wie der Systemische Lupus erythematoses, das Evans Syndrom und das Antiphospholipid-Syndrom müssen berücksichtigt werden. Eine weitere Differentialdiagnose wäre eine schwere Thrombozytopenie (z.B. ITP) bei Patient\*innen mit mechanischer Herzklappe und dadurch bedingter Hämolyse. Es kommen aber auch medikamenten-assoziierte Erkrankungen (z.B. Calcineurin-Inhibitoren) oder Erkrankungen im Kontext von Virusinfektionen (Cytomegalievirus, Adenovirus, Herpes simplex-Virus, HIV), schwere bakterielle oder Pilz-Infektionen, sowie Sklerodermie, Pankreatitis, maligne Hyperthermie und Malignome differentialdiagnostisch infrage ([Tabelle 24](#)). Auch ein schwerer Vitamin-B12-Mangel kann dem Bild der TTP sehr ähnlich sein. Daher sollte initial immer Vitamin-B12 bestimmt werden. Ein ausgeprägter Mangel lässt sich zudem am unzureichenden Anstieg der Retikulozyten erkennen. Die transplantationsassoziierte thrombotische mikroangiopathische Anämie (TA-TMA) ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation der Blutstammzelltransplantation. Durch intravasale Thrombenbildung kommt es zur mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Ischämien der betreffenden Organe. Ferner kann eine TMA nach solider Organtransplantation auftreten.

**Tabelle 24 Differentialdiagnosen der TTP (Phase B)**

Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
Andere TMA-Syndrome (ADAMTS13 > 10%)			
Shiga-Toxin vermittelte TMA (ST-HUS)	Shiga-Toxin vermitteltes hämolytisch urämisches Syndrom z.B. bei Infektionen mit EHEC1	Durchfall und Nierenfunktionseinschränkung, Shiga-Toxin Nachweis in Blut und Stuhl	<a href="#">S2k-Leitlinie Hämolytisch-Urämisches Syndrom im Kindesalter</a>
Komplement-vermittelte TMA (vormals atypisches HUS)	Angeborene Komplementmutationen, erworbene Antikörper z.B. gegen Faktor H (CFH)	Nierenfunktionseinschränkung und Bizytopenie	
Streptokokkus pneumoniae assoziierte TMA (pHUS)	Komplement Aktivierung durch Neuraminidase induzierte Freilegung von endothelialen Proteinen	Infektion mit Streptokokkus pneumoniae, häufig positive Blutkultur für S. pneumoniae	
Gerinnungsassoziierte TMA	Mutationen von DGKE2, Plasminogen, Thrombomodulin mit Gerinnungsaktivierung	Meist im Kindesalter, Mutationsdiagnostik	



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
Medikamentös induzierte TMA	Unterschiedliche Mechanismen: Endothel-Läsion (Zytostatika), Thrombozyten-Aktivierung (z.B. Chinidin, Ticlopidin), immunologisch vermittelt oder Dosis-abhängig	Medikamenten-Anamnese, chronisch protrahierter Verlauf	
Transplantations-assoziierte TMA (TA-TMA)	Endotheldefekt mit Komplementaktivierung, Auslöser häufig GvHD3, Infektionen, Calcineurin-Inhibitoren	Allogene Stammzelltransplantation, Nierentransplantation, teilweise sC5b-9 erhöht	
HIV-assoziierte TMA	Endothelschädigung, häufig assoziiert mit Hypertonie		<a href="#">S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiertes neurologischer Erkrankungen</a>
Metabolismus assoziierte TMA	MMACHC6-Gen Mutation	Kinder < 1 Jahr, erhöhtes Homocystein und Methylmalonsäure, niedrige Methioninspiegel, Mutationsdiagnostik	
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus) assoziierte TMA	Aufgrund des G6PD-Mangels ist es den Erythrozyten nicht möglich, die Produktion von NADPH/H <sup>+</sup> zu regulieren	Personen mit G6PD Mangel können eine renale TMA mit Hämolyse und Thrombozytopenie entwickeln	
Andere Erkrankungen mit ggf. gleichzeitiger Anämie und Thrombozytopenie (ADAMTS13 > 10%)			
Vitamin-B12-Mangel, (Pseudo-TTP)	B12-Mangel mit Auftreten von Fragmentozyten und neurologischen Symptomen, hohe Homocystein-Spiegel mit Endotheldefekt	Retikulozyten vermindert, LDH extrem hoch, Methylmalonat erhöht, makrozytäre Anämie, Vitaminmangel	
Immunthrombozytopenie (ITP) mit akuter Blutung	Autoantikörper-vermittelte Thrombozytopenie (ITP) mit Blutungsanämie	ITP ist eine Ausschlussdiagnose, meist normozytäre Anämie (akute Blutung) ohne Hämolysezeichen	<a href="#">S2k-Leitlinie Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter</a>
Akute schwangerschafts-induzierte Fettleber	Hereditäre Defekte des Fettstoffwechsels mit Leberversagen	Übelkeit, Polyurie, Bauchschmerzen, Hypoglykämie, Transaminasenerhöhung, Bilirubinerrhöhung, Antithrombin vermindert, Gerinnungsfaktoren vermindert	



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
Präeklampsie/Eklampsie, HELLP-Syndrom	Schwangerschaftsinduziert	Hypertonie, erhöhter sFlt1/PIGF-Quotient	<a href="#">S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie</a>
Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom (CAPS)	Arterielle und venöse Thromben, sekundäre Endothelschädigung	aPTT verlängert, Cardiolipin-AK, $\beta$ 2GPI-AK, Lupusantikoagulans positiv	
Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT II)	Anti-PF4-Antikörper	Exposition gegenüber Heparin, 4Ts-Score, HIT-Immunoassay, HIPA-Test	
Multiple Thrombosen großer Gefäße	Arterielle und venöse Thrombosen, sekundäre Endothelschädigung, z.B. im Rahmen maligner Erkrankungen (Trousseau Syndrom)	CK erhöht (Ischämie)	<a href="#">S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie</a>
Verbrauchskoagulopathie (DIC)	Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren z.B. bei APL, Prostata-Ca, Magen-Ca, Sepsis, Polytrauma	Fibrinogen vermindert, Quick vermindert, aPTT verlängert, AT vermindert, D-Dimere hoch, Blasten mit Auerstäbchen im PB (APL), leukoerythroblastisches Blutbild, Blutkulturen, Procalcitonin	<a href="#">S3 Leitlinie Sepsis-Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge</a>
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Erworbener, sehr selten angeborener Mangel von PIG5-verankerten Molekülen	Meist keine schwere Thrombopenie, Nachweis einer PIG-Defizienz in der Flow-Zytometrie, atypische Thrombosen großer Gefäße	
Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	Unkontrollierte Inflammation, z.T. hereditär (z.B. Perforin-Defekt), z.T. assoziiert mit Grunderkrankung (z.B. Infektionen)	Ferritin $\uparrow\uparrow$ , Triglyceride $\uparrow\uparrow$	
Knochenmarkkarzinose	Pathologische Gefäßproliferation mit Endothelläsionen	Malignom bekannt, Tumorzellen im Knochenmark, Leuko-erythroblastisches Blutbild (Nachweis roter und weißer Vorstufen im PB)	
Leukämische Lymphome und akute Leukämien	Thrombopenie und Anämie	Pathologische Zellen im peripheren Blut, Knochenmarkinfiltration	<a href="#">S1-Leitlinie Akute myeloische Leukämie-AML- im Kindes- und Jugendalter</a> <a href="#">S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL-im Kindesalter</a>



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
ABO-Fehltransfusion	Fulminante intravasale Hämolyse mit Komplementaktivierung	Coombs-Test positiv	
Hämorrhagisches Fieber, virale Infektionen	Dengue-Virus, Filoviridae, Puumala-Virus (Hanta-Virus), Influenza, SARS-CoV-2	Keine Hämolyse, Expositionsanamnese	
Malaria, Babesiose	Intrazelluläre Parasiten mit Hämolyse und Thrombopenie	Morphologie des peripheren Blutes mit Nachweis der Parasiten	<a href="#">S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Malaria</a>
Endokarditis	Bakteriämie mit Sepsis bei Klappenvegetationen	Blutkulturen, TEE	<a href="#">S2k-Leitlinie Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter</a>
Herzklappeninduzierte Hämolyse	Mechanische Fragmentation von Erythrozyten mit Verbrauch von Thrombozyten	Anamnese! Klappenprothese, Klappenvitium, TEE	
Maligne Hypertonie	Mikrovaskuläre Endothelschädigung durch schwere Hypertonie	RR syst. > 200 mmHg, RR diastol. > 130 mmHg	<a href="#">S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie</a>
Maligne Hyperthermie/ Hitzeschock	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	
Schock nach generalisierten epileptischen Anfällen	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	<a href="#">S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter</a>
Renale Krise bei Sklerodermie	Proliferation und Verdickung der Intima, mit Verengung und Obliteration des Gefäßlumens, konzentrische „Zwiebelschalen“-Hypertrophie des Endothels	Hypertonie und Hautbeteiligung häufig, Anti-RNA-Polymerase III AK positiv	<a href="#">S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie</a>
Morbus Wilson	ATP7B Mutation, Hämolyse durch Kupfer-Freisetzung	Coeruloplasmin vermindert, Kupfererhöhung im 24 h Sammelurin	
Evans-Syndrom	Immunthrombopenie mit Coombs-positiver Autoimmunhämolyse	Coombs-Test positiv, keine Fragmentozyten	

Abkürzungen: 1 EHEC = enterohämorrhagische Escherichia coli, 2 DGKE = Diacylglycerol Kinase Epsilon, 3 GvHD = Graft versus host disease, 4 APL = Akute promyelozytäre Leukämie (APL), 5 PIG = Phosphatidyl-Inositol-Glykan Anker, 6 MMACHC = Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein

Erstellt von M. Bommer und C. von Auer in Abstimmung mit der LG



## 4.9. Forschungsbedarf zur Diagnostik der TTP

Für den PLASMIC-Score werden zunehmend Erweiterungen und Modifikationen diskutiert, die die Aussage weiter verbessern sollen. Neben der Modifikation des Cut-Off einzelner Messgrößen des Scores (MCV & International Normalized Ratio (INR)) (185) und der Berücksichtigung einer Reihe von Ratios auf Basis laboranalytischer Größen (z.B. LDH/Hb-Ratio (186), LDH/LDH-upper limit of normal-Ratio (187)) wird von Reddy et al. die Substitution der INR durch die Einbeziehung konkreter neurologischer Symptome vorgeschlagen (188). Diese Ergebnisse müssen vor einem Einsatz in der Routinediagnostik durch umfassendere Studien validiert werden.

Für die initiale Diagnostik besteht konkreter Forschungsbedarf hinsichtlich eines ADAMTS13-Assays, der mit einer objektiveren Auswertungsoption eine zeitnahe Generierung von sensitiven und spezifischen Ergebnissen ermöglicht. Eine aktuelle Publikation von Bonnez et al., die sich mit der Applikation der „fiber-optic surface plasmon resonance“ im Rahmen der ADAMTS13-Analytik beschäftigt, belegt das Potenzial dieser Methode für einen einfach zu handhabenden diagnostischen Test. Die Autor\*innen berichten, dass die Einführung dieses ADAMTS13-Enzymtestes in nicht explizit spezialisierten Laboren die TTP-Diagnostik und damit das Patient\*innenmanagement erheblich verbessern kann. Dabei wird der Kostenfaktor und die einfache Handhabbarkeit unterstrichen (189).

Im Rahmen der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung eines Rezidives von großer Bedeutung. Aktuelle Ergebnisse von De Waele et al. zeigen, dass die Differenzierung der Konformation des ADAMTS13-Moleküls die Überwachung der TTP-Patient\*innen unterstützen kann (190). Die publizierten Daten weisen darauf hin, dass der ADAMTS13-Konformationsindex, der auf Basis der beiden ADAMTS13-Konformationsvarianten berechnet wird, als Ergänzung zur ADAMTS13-Aktivität herangezogen werden kann, um ein drohendes Rezidiv zu erkennen. Die Messung der ADAMTS13-Konformation ist bisher jedoch nicht in klinischen Laboren etabliert.

In einer aktuellen Publikation weisen Falter et al. darauf hin, dass die Verteilung der VWF-Multimere zusätzlich zur verminderten ADAMTS13-Aktivität und der offenen ADAMTS13-Konformation ein wichtiger Marker für die akute Manifestation der Krankheit bei Patient\*innen mit iTTP sein könnte. Die in der Arbeit beschriebenen Ergebnisse der neuen Ratio, kalkuliert aus High- und Low-Molecular Weight Mutimeren, müssen in einer entsprechenden prospektiven Studie geprüft und bestätigt werden (191). Das wird von Cataland et al. aufgegriffen und in ein Modell zur Risikoabschätzung eines Rezidivs unter Einbeziehung multipler Variablen einbezogen (192).

Kürzlich beschrieben Underwood et al. die verstärkte ADAMTS13-Clearance als Hauptursache der verminderten ADAMTS13-Aktivität und ließen der Neutralisation der Enzymwirkung lediglich die Rolle eines moderaten Modifiers zukommen (112). Das wird durch Ergebnisse unterstrichen, die eine 4 bis 10-fach höhere Clearance bei betroffenen Patient\*innen belegen (112). Im Gegensatz dazu publizierten Sui et al. Ergebnisse, die für eine primär funktionell neutralisierende Wirkung der AK sprechen (168). Insgesamt werden die Aussagen zu diesem Themenbereich international unverändert kontrovers diskutiert und es besteht weiterer Forschungsbedarf. Auch bezüglich einer möglicherweise erhöhten Mortalität oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rezidives im Fall eines erniedrigten ADAMTS13-Antigens besteht weiterer Forschungsbedarf.



## 5. Therapie der TTP

Autor\*innen: Willam C., Bommer M., Chemnitz J.M., Völker L., Weinmann-Menke J., Wendt R., von Auer C.

### 5.1. Versorgungsstrukturen der TTP-Therapie

Die klinischen Symptome der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) sind variabel und aufgrund der oft unspezifischen Präsentation kommt es insbesondere bei Erstmanifestation häufig zu Fehldiagnosen. Dementsprechend kann die Erstvorstellung der Betroffenen in sehr unterschiedlichen Einrichtungen erfolgen. Die meisten Patient\*innen stellen sich zunächst in der Hausarzt-Praxis oder in der nächstgelegenen Notaufnahme eines Krankenhauses vor. Von hier werden sie aufgrund der unterschiedlichen Symptomatik entweder in eine Fachabteilung der Inneren Medizin, Hämatologie, Nephrologie, Urologie oder eine Schlaganfallspezialstation (Stroke Unit) weitergeleitet. Sobald die Diagnose korrekt gestellt wurde ([Kapitel 4](#)), werden die Patient\*innen in einer internistischen/pädiatrischen Fachabteilung mit Möglichkeit einer Plasmaseparation, ggf. auch intensivmedizinisch behandelt.

Die Verdachtsdiagnose der TTP ist ein medizinischer Notfall, der eine zeitnahe Zuweisung/Verlegung und Therapieeinleitung erfordert. Idealerweise sollte innerhalb von 4 - 8 Stunden ein Plasma-Austauschverfahren über einen zentralen Venenkatheter eingeleitet und vor weiterer Diagnostik, wie z.B. der zerebralen Bildgebung, priorisiert werden ([45](#), [181](#)). Auch der frühzeitige Einsatz von Caplacizumab sollte erwogen werden. Der Transport in eine entsprechende Einrichtung muss gut geplant und medizinisch betreut werden. Es sollte die schnellste Transportmöglichkeit mit ärztlicher Begleitung gewählt werden, die Betroffenen sollten nicht mehr allein mit dem Auto fahren oder von Angehörigen transportiert werden.

Aufgrund des möglicherweise schnell instabilen und lebensbedrohlichen Verlaufes der Erkrankung, sollten alle TTP-Patient\*innen in einer Einrichtung mit intensivmedizinischer Betreuungsmöglichkeit behandelt werden. Der neurologische und kardiale Status, sowie die Sauerstoffsättigung sollten kontinuierlich überwacht werden können. Plötzlich einsetzende Komplikationen wie z.B. ein Schlaganfall, Koma, epileptische Anfälle, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, viszerale Ischämien und Nierenversagen müssen frühzeitig erkannt und behandelt werden können ([137](#)). In vielen Einrichtungen erfolgt daher in den ersten Behandlungstagen eine intensivmedizinische Betreuung der Patient\*innen im akuten TTP-Schub.

In der folgenden Tabelle hat die Leitliniengruppe aus ihrer Sicht mögliche Anforderungen an ein TTP-Behandlungszentrum zusammengestellt. Dabei wurden zwei Unterkategorien unterschieden, ein TTP-Kompetenzzentrum (TTP-CCC) und ein TTP-Behandlungszentrum (TTP-TC). Die Kompetenzzentren (TTP-CCC) der D-A-CH Region sind (soweit der LG bekannt) farblich auf der Landkarte ([Abbildung 7](#)) und tabellarisch ([Tabelle 25](#)) mit den jeweiligen Kontaktdaten aufgeführt. Ein TTP-Behandlungszentrum kann bei Bedarf dort beraten werden und auch an den Fortbildungen teilnehmen. Als Behandlungs-Zentrum (TTP-TC) gelten alle Kliniken, in denen eine intensivmedizinische Überwachung und Plasma-Austauschbehandlung möglich sind und Erfahrung in der TTP-Therapie vorliegt. Die in einem TTP-TC behandelten TTP-Patient\*innen sollten nach Entlassung von Station der ambulanten Nachsorge in einem TTP-CCC zugeführt werden und von dort auch in ein TTP-Register eingeschlossen werden.



### 5.1.1. TTP-Zentren

**Tabelle 25 Definitionskriterien für ein TTP-Zentrum aus Sicht der LG**

Merkmal	TTP-CCC (Comprehensive Care Center)	TTP-TC (Treatment Center)
Klinik	<p>Struktur der Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interdisziplinäre Betreuung mit Hämatologie/Nephrologie, Option Plasma-Austausch, Option der Intensivmedizinischen Betreuung</li> <li>• 24/7/365 Rufbereitschaft Hämatologie/ Nephrologie</li> <li>• 24/7/365 Möglichkeit des Plasma-Austausches</li> <li>• Neuroradiologische und neurologische Abteilung</li> <li>• Hauseigene Krankenhausapotheke mit Notfalldepot von Caplacizumab, Rituximab, rADAMTS13</li> <li>• Ambulante Nachsorge in einer spezialisierten TTP/ Hämostaseologie-Ambulanz</li> </ul>	<p>Struktur der Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interdisziplinäre internistische Betreuung, Option Plasma-Austausch, Option der Intensivmedizinischen Betreuung</li> <li>• 24/7/365 Rufbereitschaft</li> <li>• 24/7/365 Möglichkeit des Plasma-Austausches</li> </ul>
	<p>Anzahl behandelter TTP-Patient*innen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens 1 akuter TTP-Schub/Jahr (Durchschnitt der letzten 3 Jahre)</li> <li>• mindestens 10 TTP-Patient*innen/Jahr in der aktiven ambulanten Nachsorge</li> </ul>	<p>Anzahl behandelter TTP-Patient*innen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Mindestanzahl behandelter TTP-Patient*innen</li> </ul>
Diagnostik	<p>In-house ADAMTS13-Testung</p> <p>Option der ADAMTS13-Diagnostik innerhalb von 24h</p> <p>24/7 Labor mit Dakks-Zertifizierung</p> <p>Spezialparameter wie Fragmentozyten, Haptoglobin</p>	<p>Externe ADAMTS13-Testung kurzfristig möglich</p> <p>ADAMTS13-Diagnostik innerhalb von 72h</p> <p>24/7 Labor mit Dakks-Zertifizierung</p>
Expertise	<p>Mindestens 2 Fachärzt*innen Hämatologie/ Hämostaseologie/Nephrologie</p> <p>Regelmäßige Betreuung von TTP-Patient*innen</p> <p>Betreuung von TTP-Schwangerschaften</p> <p>Teilnahme am TTP-Register</p> <p>Regelmäßige TTP-Forschung (Publikationen, Kongressbeiträge, Studien, Arbeitskreise)</p> <p>Regelmäßige TTP-Lehre (Vorlesung, Studierendenunterricht, Ausrichten von TTP-Fortbildungen und Patient*innenveranstaltungen)</p> <p>Hohe Behandlungsqualität, die sich in Register-Daten widerspiegelt</p> <p>Erfahrung im Umgang mit MAHA/MAHAT Patient*innen</p>	<p>Mindestens 2 Fachärzt*innen Innere Medizin</p> <p>Regelmäßige Betreuung von TTP-Patient*innen</p> <p>Regelmäßige Teilnahme an Fortbildung zur TTP</p> <p>Optionale Teilnahme an Forschungsinitiativen (Register/Studien)</p>





Abbildung 7 TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) der D-A-CH Region



## Tabelle 26 TTP-Kompetenzzentren (CCC) der D-A-CH Region

### Deutschland

Einrichtung und Abteilung	Kontakt Daten/Ansprechpartner
Charité-Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Charitéplatz 1 10117 <b>Berlin</b>	Prof. Dr. med. Adrian Schreiber E-Mail: <a href="mailto:adrian.schreiber@charite.de">adrian.schreiber@charite.de</a> Dr. med. Evelyn Seelow E-Mail: <a href="mailto:evelyn.seelow@charite.de">evelyn.seelow@charite.de</a> Tel.: 030-450 614080
Klinik für Nephrologie Klinikum Dortmund gGmbH Klinikum der Universität Witten/Herdecke Beurhausstraße 40 44137 <b>Dortmund</b>	Dr. med. Fedai Özcan E-Mail: <a href="mailto:Fedai.Oezcan@klinikumdo.de">Fedai.Oezcan@klinikumdo.de</a> Tel.: 0231-953 21777 Fax: 0231-953 21779
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik III Nephrologie/Dialyse Fetscherstr. 74 01307 <b>Dresden</b>	Dr. med. Alexander Paliege E-Mail: <a href="mailto:Alexander.paliege@ukdd.de">Alexander.paliege@ukdd.de</a> Tel.: 0351 458 19067 Prof. Dr. med. Christian Hugo E-Mail: <a href="mailto:christian.hugo@ukdd.de">christian.hugo@ukdd.de</a> Tel.: 0351 458 4233 PD Dr. med. Jens Passauer E-Mail: <a href="mailto:jens.passauer@ukdd.de">jens.passauer@ukdd.de</a> Tel.: 0351 458 13473
Universitätsklinikum Erlangen Medizinische Klinik 4-Nephrologie und Hypertensiologie Ulmenweg 18 91054 <b>Erlangen</b>	<a href="http://www.uk-erlangen.de/medizin-4/">www.uk-erlangen.de/medizin-4/</a>
Universitätsklinikum Essen Klinik für Nephrologie Hufelandstr. 55 45147 <b>Essen</b>	PD Dr. med. Anja Gäckler E-Mail: <a href="mailto:anja.gaeckler@uk-essen.de">anja.gaeckler@uk-essen.de</a> Dr. Kristina Schönfelder E-Mail: <a href="mailto:kristina.schoenfelder@uk-essen.de">kristina.schoenfelder@uk-essen.de</a> Tel.: 0201-723 2377 (24h-Bereitschaft)
Schwerpunkt Hämostaseologie/Hämophiliezentrum Universitätsklinikum Frankfurt Medizinische Klinik II Theodor-Stern-Kai 7 D-60590 <b>Frankfurt</b>	Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach E-Mail: <a href="mailto:miesbach@em.uni-frankfurt.de">miesbach@em.uni-frankfurt.de</a> Tel.: 069-630 15051 Fax: 069-630 16738
Alb-Fils Klinikum Göppingen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin Eicherstrasse 3 73035 <b>Göppingen</b>	Prof. Dr. med. M. Bommer E-Mail: <a href="mailto:martin.bommer@af-k.de">martin.bommer@af-k.de</a>



Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
<p>Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf            III. Medizinische Klinik und Poliklinik (Nephrologie/            Rheumatologie/Endokrinologie)            Hauptgebäude O10</p> <p>Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und            Onkologie            Gebäude Ost 47</p> <p>Martinistraße 52            20246 <b>Hamburg</b></p>	<p>Prof. Dr. med. Tobias B. Huber, Dr. med. Sydney Gies            Tel.: 040-741 053908            Fax: 040-741 045186            E-Mail: direktionsassistentz-3.med@uke.de</p> <p>Kongenitale TTP:            Dr. med. Wolf-Achim Hassenpflug            Tel.: 040-741 054270            Fax: 040-741 054601            E-Mail: hassenpflug@uke.de</p>
<p>Medizinische Hochschule Hannover            Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und            Stammzelltransplantation            Carl-Neuberg-Str. 1</p> <p>Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen,            Sprechstunde für thrombotische Mikroangiopathien            Stadtfelddamm 65; Gebäude K25</p> <p>30625 <b>Hannover</b></p>	<p>Prof. Dr. med. Andreas Tiede, PhD            Tel.: 0511-532 4147            Notfälle: 0178-402 49 62            Fax: 0511-532 161121            E-Mail: tiede.andreas@mh-hannover.de</p> <p>Dr. med. Jessica Kaufeld            E-Mail: tma@mh-hannover.de</p> <p>Elisabeth Bahlmann-Kroll            Tel.: 0511-532 3000            Fax: 0511-532 9358            E-Mail: tma@mh-hannover.de</p>
<p>Universitätsklinikum Jena            Klinik für Kinder- und Jugendmedizin            Am Klinikum 1            07747 <b>Jena</b></p>	<p>Dr. med. Karim Kentouche            E-Mail: karim.kentouche@med.uni-jena.de            Tel.: 03641-932 9575</p>
<p>Kliniken der Stadt Köln            Medizinische Klinik I</p> <p>Klinik für Nephrologie, Transplantationsmedizin und            internistische Intensivmedizin</p> <p>Ostmerheimer Str. 200            51109 <b>Köln</b></p>	<p>Prof. Dr. med. Achim Jörres            E-Mail: joerresa@kliniken-koeln.de            Tel.: 0221-890 73406</p> <p>Dr. med. Ana Harth            E-Mail: hartha@kliniken-koeln.de            Tel.: 0221-890 713201</p>
<p>Universitätsklinikum Köln            Klinik II für Innere Medizin: Nephrologie, Rheumatologie,            Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin</p> <p>Kerpener Str. 62            50937 <b>Köln</b></p>	<p>Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter            E-Mail: paul.brinkkoetter@uk-koeln.de</p> <p>PD Dr. med. Linus Völker            E-Mail: Linus.voelker@uk-koeln.de</p> <p>Tel.: 0221-478 4480            Tel.: 0170-796 0813 (24h Bereitschaft)</p>
<p>Klinikum St. Georg Leipzig            Klinik für Nephrologie            Delitzscher Str. 141            04129 <b>Leipzig</b></p>	<p>PD Dr. med. Ralph Wendt            E-Mail: ralph.wendt@sanktgeorg.de            Tel.: 0341-909 2613 oder 0341-909 4056</p>



Einrichtung und Abteilung	Kontakt Daten/Ansprechpartner
Universitätsmedizin Mainz III. Medizinische Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie und I. Medizinische Klinik für Nephrologie, Rheumatologie, Nierentransplantation Langenbeckstraße 1 55131 Mainz	Dr. med. Charis v. Auer E-Mail: charis.von-auer@unimedizin-mainz.de oder gerinnung@unimedizin-mainz.de Tel.: 06131-170 oder 06131-17 4173 Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke E-Mail: Julia.Weinmann-Menke@unimedizin-mainz.de
LMU München Medizinische Klinik und Poliklinik IV/Nephrologisches Zentrum - Campus Großhadern Marchioninistraße 15 81377 München	Dr. med. Ulf Schönermarck E-Mail: ulf.schoenermarck@uni-muenchen.de Tel.: 089-440 072214 Fax: 089-440 075317
Universitätsklinikum Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Franz-Josef Strauss Allee 11 93052 Regensburg	Prof. Dr. med. Christina Hart E-Mail: christina.hart@ukr.de Dr. Stephanie Mayer https://www.ukr.de/innere-medizin-3

## Österreich

Einrichtung und Abteilung	Kontakt Daten/Ansprechpartner
Medizinische Universität Wien Klinik für Innere Medizin 1, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie Währinger Gürtel 18-20 A-1090 Wien	Prof. Dr. med. Paul Knöbl E-Mail: paul.knoebl@meduniwien.ac.at PD Dr. med. Johannes Thaler E-Mail: johannes.thaler@meduniwien.ac.at Tel: +43 1 40400-44970, -44100, oder -44740

## Schweiz

Einrichtung und Abteilung	Kontakt Daten/Ansprechpartner
INSELSPITAL, Universitätsspital Bern, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor CH-3010 Bern	Prof. Dr. med. Johanna Kremer Hovinga E-Mail: johanna.kremer@insel.ch PD Dr. med. Michael Daskalakis E-Mail: michael.daskalakis@insel.ch
Universitätsspital Zürich Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie Rämistrasse 100 CH-8091 Zürich	PD Dr. med. Jan-Dirk Studt E-Mail: jan-dirk.studt@usz.ch Tel. +41 44 255 1111

Anmerkung: Diese Tabelle beinhaltet die der Leitliniengruppe bekannten oder in der öffentlichen Konsultationsphase gemeldeten TTP-Kompetenzzentren und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Ob die Kriterien erfüllt sind, wurde nicht validiert. Weitere Zentren können für eine Aktualisierung gemeldet werden.



## 5.1.2. TTP-Register

Die TTP zählt zu den seltenen Erkrankungen. Bei ca. 84 Mio. Bundesbürger\*innen kann bei einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 2 - 5 Fällen/Mio. Einwohner\*innen/Jahr für Deutschland von ca. 200 akuten iTTP-Schüben/Jahr ausgegangen werden (193). Für seltene Erkrankungen sind randomisierte klinische Studien (RCT) kaum durchzuführen. Sie sind oftmals zu klein, erfordern einen unverhältnismäßig langen Beobachtungszeitraum oder haben wichtige Daten zur Morbidität oder Lebensqualität der Patient\*innen nicht erhoben. Teilweise werden die Studien auch ohne Kontrollgruppe durchgeführt, oder es fehlen Vergleiche mit Therapien, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Daher liegt im Aufbau von Registern zu seltenen Erkrankungen ein besonderes Forschungsinteresse.

Medizinische Register gehören neben klinischen Studien zu den wichtigsten Werkzeugen bei der Erforschung von neuen Therapien und zur Verbesserung und Überprüfung bereits etablierter Behandlungsverfahren, insbesondere für seltene Erkrankungen. Sie sind damit ein Instrument zur wissenschaftlichen Analyse des Versorgungsgeschehens und tragen so zu einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung bei. Register werden in der Versorgungsforschung eingesetzt, um ausgewählte Aspekte des Gesundheitswesens auf breiter Basis zu untersuchen. Klinische Register liefern wertvolle Hinweise über den Einsatz und die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen unter Bedingungen der Routineversorgung. Vor allem bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) ist die Datenlage zum Zeitpunkt des Marktzugangs für die frühe Nutzenbewertung oft noch unzureichend. Im Sinne des Gesetzgebers sollen auch versorgungsnahe Daten in die frühe Nutzenbewertung einfließen können, um Evidenzlücken zu schließen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Jahr 2020 die Bedeutung von Registern als Instrumente zur Datenerhebung für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln hervorgehoben (194). Sie übernehmen somit zunehmend eine wichtige ergänzende Rolle bei der Bewertung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und gesundheitspolitischen Maßnahmen und ermöglichen die Generierung von vergleichbarer Evidenz zur Routineversorgung, Patient\*innensicherheit und Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen. Ziel ist zudem ein bundesweiter und internationaler Austausch mit Vertretenden und Auswertenden erkrankungsspezifischer Register.

2015 wurde mit Unterstützung einer Fördermaßnahme des BMBF durch das CTH (Centrum für Thrombose und Hämostase) der Aufbau eines ersten deutschen TTP-Registers an der Universitätsmedizin Mainz ermöglicht. Aktuell erfolgt die Finanzierung durch die III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, eine private Stiftung und ein Unternehmen der pharmazeutischen Industrie. Ziel ist die prospektive Versorgungsforschung dieser seltenen Erkrankung, wobei insbesondere Informationen zu Diagnose, Therapie und Verlauf der Erkrankung konsekutiv erhoben werden. Dadurch wird eine zuverlässige Datenbasis für die Versorgungsforschung der TTP in Deutschland aufgebaut. Seit 2016 werden konsekutiv alle einwilligenden TTP-Patient\*innen der Universitätsmedizin Mainz eingeschlossen, ihre Daten aus der stationären Behandlung eines akuten TTP-Schubes und/oder aus der ambulanten Routinekontrolle der vierteljährlichen Nachsorge erhoben. Die Daten werden pseudonymisiert der Forschung zur Verfügung gestellt. Der primäre Endpunkt erfasst die Mortalität des akuten Schubes und das Auftreten von Rezidiven im Langzeitverlauf. Alle Patient\*innen werden nach den momentan geltenden Therapierichtlinien und entsprechend ihrer klinischen Situation behandelt (193).

Seit 2024 können weitere TTP-Behandlungszentren ihre Daten in das Register eingeben. Die technische und inhaltliche Weiterentwicklung des Registers erfolgt in Abstimmung mit dem Fachausschuss durch den Lenkungsausschuss des Registers. Dabei erfolgt eine Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe-Register der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF). Es erfolgt die Berücksichtigung der gesetzlichen Rahmenbedingungen im Bereich Qualitätsmanagement, IT-Infrastruktur und Datenschutzkonzept in Anlehnung an das Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register des Bundesministeriums für Gesundheit von 2021 (193). Alle TTP-Behandlungszentren im deutschsprachigen Raum sind eingeladen, am TTP-Register teilzunehmen. Weitere Informationen finden sich auf der Webseite: <https://www.unimedizin-mainz.de/ttp/startseite.html>.

Das internationale Register für die angeborene TTP (cTTP) wird im Inselspital Bern geführt. Ziel des Registers ist es, genaue Informationen über den Krankheitsverlauf, mögliche Schub auslösende Faktoren (z.B. Schwangerschaft, Infektionen, usw.), Plasma-Therapie und sonstige Behandlungsweisen von möglichst vielen Patient\*innen mit Upshaw-Schulman Syndrom zu sammeln. Aus den gesammelten Informationen sollen in einem zweiten Schritt Therapieempfehlungen erarbeitet werden. Da es möglich scheint, dass der klinische Verlauf durch genetische (z.B. die jeweilige ADAMTS13-Mutationen, von Willebrand-Faktor-Spiegel, usw.), familiäre, aber auch vorübergehende und Umgebungsfaktoren (Einnahme von Medikamenten, Schwangerschaft, usw.) beeinflusst wird, sollen diese Faktoren durch einen Fragebogen, durch ausführliche Laboruntersuchungen, aber auch durch die Untersuchung von Familienmitgliedern ermittelt werden. Es wird empfohlen, dass weltweit alle Patient\*innen mit der ultra-seltenen Erkrankung cTTP in dieses Register eingeschlossen werden. Weitere Informationen finden sich auf der Webseite des Registers: <https://ttpregistry.net/de/http-register/hintergrund-ziel/>.



## 5.2. Grundlagen der TTP-Therapie

Grundsätzlich werden aktuell drei Therapieprinzipien unterschieden (ADAMTS13-Substitution, Anti-VWF-Therapie und Immunsuppression). Die Therapie einer iTTP unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von der Behandlung einer cTTP. Daher werden die Grundlagen der Behandlungsoptionen getrennt dargestellt.

### 5.2.1. Therapie der iTTP

Die Behandlung der iTTP fußt auf den drei Säulen ([195](#), [196](#)):

1. Erhöhung der ADAMTS13-Aktivität durch Plasma-Austausch
2. Elimination der ADAMTS13-neutralisierenden-Antikörper durch Immunsuppression und Plasma-Austausch
3. Verhinderung von Mikrozirkulationsstörungen durch gegen den von Willebrand-Faktor (VWF) gerichtete Therapie mit Caplacizumab

Es finden sich weitere Bezeichnungen für den Plasma-Austausch wie z.B. therapeutischer Plasma-Austausch, Plasma-separation, Plasmapherese, im englischen Sprachgebrauch Plasmaexchange (PEX) und therapeutic Plasmaexchange (TPE). Dementsprechend existieren auch unterschiedliche Abkürzungen. In dieser Leitlinie wird für den Begriff Plasma-Austausch die englische Abkürzung PEX verwendet. Die Einführung des PEX hat die Letalität der TTP deutlich reduziert ([197](#)). PEX soll die ADAMTS13-Aktivität erhöhen, UL-VWF-Multimere und ADAMTS13-Antikörper eliminieren. Dennoch ist die ADAMTS13-Aktivität nach PEX oft noch niedrig. Um irreversible Organschäden zu vermeiden, wird ein Plasma-Austausch innerhalb der ersten 24 Stunden (idealerweise in den ersten 4 - 8 Stunden) nach der Verdachtsdiagnose als notwendig erachtet. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass eine plasmafreie Behandlung durch den Einsatz von Caplacizumab möglich sein könnte ([198](#)).

Bei der iTTP wird die zusätzliche Therapie mit Steroiden empfohlen, allerdings ist dadurch eine langfristige Kontrolle der Antikörper produzierenden B-Zellen meist nicht möglich. Der frühe Einsatz des B-Zell-Antikörpers Rituximab reduziert die Anzahl der erforderlichen PEX, die Tage auf Intensivstation, die Mortalität und das Rezidivrisiko ([45](#)). Rituximab ist zur Behandlung der iTTP nicht zugelassen (Off-Label-Indikation), wird aber von fast allen Leitlinien empfohlen ([45](#), [46](#), [199](#)). Mittlerweile (Stand 12/2024) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) die Anwendung von Rituximab bestimmter Hersteller bei iTTP als KV-Leistung ermöglicht. Die Liste der Hersteller kann über die Homepage des GBA abgerufen werden ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6507/2024-03-12\\_AM-RL-VI\\_SN\\_Rituximab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6507/2024-03-12_AM-RL-VI_SN_Rituximab.pdf)). Die Dosierung von Rituximab ist Gegenstand aktueller Studien ([Kapitel 5.3.2](#), Rituximab). Immunsuppressiva können bei der iTTP auch prophylaktisch eingesetzt werden, um Rezidive zu verhindern ([Kapitel 6.4.2](#)).

Caplacizumab ist ein Anti-von-Willebrand-Faktor-Nanobody und derzeit das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der iTTP. Es blockiert die Thrombozyten-Bindungsstelle des VWF. So wird die Thrombusbildung unterbrochen und weitere Endorganschäden können vermieden werden ([198](#)). Andererseits erhöht Caplacizumab das Blutungsrisiko durch eine generelle Funktionsstörung des VWF. Im Notfall stehen VWF-Konzentrate als „Antidot“ zur Verfügung, um die Hämostase zu korrigieren. Caplacizumab ist zur Behandlung der iTTP in Kombination mit PEX und Immunsuppression in einer Dosierung von 10 mg pro Tag zugelassen ([Kapitel 5.3.3](#)) ([200](#)).

### 5.2.2. Therapie der cTTP

Basis der Behandlung der angeborenen TTP (cTTP) ist die Anhebung der ADAMTS13-Aktivität durch Substitution des Enzyms. Dazu stehen zwei Optionen zur Verfügung: Plasma-Therapie und seit 09/2024 rekombinantes ADAMTS13 (rADAMTS13). Die Intensität der Behandlung hängt vom klinischen Schweregrad ab. Bisher wurden asymptomatische Patient\*innen ohne Organschäden, ohne Anzeichen einer Hämolyse und mit normalen Thrombozytenzahlen zunächst nur beobachtet ([199](#)). Ob dies angesichts der hohen Inzidenz an zerebrovaskulären Ereignissen bereits in jungen Jahren (bis zu 20% bei Kindern und Jugendlichen  $\leq 18$  J; 50% bei cTTP Patient\*innen in der 5. Dekade) ([27](#), [118](#)) bei verfügbarer rADAMTS13 so weitergeführt werden soll, ist Gegenstand der Forschung.

Im Falle einer akuten Episode mit entsprechenden Blutbildveränderungen und ggf. Organfunktionsstörung sind Plasma-infusionen, ggf. auch ein Plasma-Austausch notwendig. Diese werden täglich wiederholt, bis die TTP-Symptome vollständig verschwunden sind. Anschließend können sie auf Intervalle von etwa 14 Tagen reduziert werden (bedarfs-gerechte Behandlung). Patient\*innen mit häufigen Episoden können einer dauerhaften, vorbeugenden Behandlung (Prophylaxe) zugewiesen werden. In schweren Fällen mit anhaltendem Auslöser – z.B. Schwangerschaft – kann ein Plasma-Austausch notwendig sein ([75](#), [201](#), [202](#)). Da bei einer Erstdiagnose bei unauffälliger Familienanamnese meist



nicht entsprechend zeitnah zwischen einer iTTP und einer cTTP unterschieden werden kann, empfiehlt die Leitlinien-gruppe zunächst den Therapieempfehlungen zur iTTP zu folgen, bis im Verlauf eine cTTP differenziert werden kann. Bei Säuglingen und Kleinkindern besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer cTTP.

Alternativ zur Plasma-Therapie kann seit 2024 eine prophylaktische oder bedarfsorientierte Enzymersatztherapie für akute cTTP-Episoden eingesetzt werden. Rekombinantes ADAMTS13 ist von der Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen und steht in Deutschland seit dem 01.09.2024 zur Behandlung der cTTP zur Verfügung (203). Laut Fachinformation handelt es sich um gereinigtes bivariantes humanes rekombinantes ADAMTS13, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) exprimiert wird (eine Mischung aus nativem rADAMTS13 Q23 und der Variante rADAMTS13 R23 in einem kontrollierten Verhältnis). Die Zulassung erfolgte laut Fachinformation unter „außergewöhnlichen Umständen“. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es zum Zeitpunkt der Zulassung nicht möglich, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten (204).

Laut EMA-Bericht stammten die Daten zur Sicherheit des Medikamentes von insgesamt 71 behandelten Personen mit einer mittleren Expositionsdauer von max. 26 Monaten. Die Datenlage zur Sicherheit des Medikamentes wird daher als sehr gering beurteilt. Sie ist noch nicht ausreichend, um seltene oder ungewöhnliche Nebenwirkungen zu erfassen, was für die Therapie einer chronischen Erkrankung wünschenswert wäre. Aufgrund der Seltenheit der cTTP war jedoch bei Zulassung keine größere Datenmenge möglich (205).

Laut Fachinformation wurden Antikörper gegen rADAMTS13, sog. Anti-Drug-Antikörper (ADA), sehr häufig nachgewiesen (204). Es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung der ADAs auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit. Allerdings lagen auch diesbezüglich nur begrenzte Daten vor. Ein potenzielles Risiko wäre laut EMA die Entwicklung von neutralisierenden ADAs, welche die Wirkung des Medikamentes reduzieren oder vollständig eliminieren würden. Ein weiteres mögliches Risiko könnten allergische Reaktionen der Patient\*innen auf das Medikament sein (204).

Seit Zulassung ist der Einsatz von rADAMTS13 in Deutschland möglich. Dafür sprächen die Vermeidung von Kontakt zu Fremdblutbestandteilen, geringere Infusionsvolumina im Vergleich zur Plasma-Therapie, eine kürzere Therapiedauer und damit ein geringerer Zeitaufwand für Patient\*innen und Personal, sowie die Möglichkeit höhere Spitzen- und Talspiegel zu erreichen. Die intravenöse rADAMTS13 Substitution kann von Patient\*innen erlernt werden und anschließend zu Hause erfolgen. Auch dies würde mit einem geringeren Zeit- und Kostenaufwand für die Betroffenen einhergehen.

#### Informationen zum Nutzenbewertungsverfahren für rADAMTS13

Der GBA des deutschen Gesundheitswesens hat am 01.09.2024 ein Nutzenbewertungsverfahren zu rADAMTS13 eingeleitet. Am 02.12.2024 wurde die Nutzenbewertung veröffentlicht und ein schriftliches Stellungnahmeverfahren mit Anhörung ermöglicht. In der Nutzenbewertung wurde kein Unterschied zwischen rADAMTS13 und der Plasma-Therapie bezüglich der Mortalität gesehen, Unterschiede zur Morbidität und Sicherheit konnten nicht beurteilt werden (9). Am 20.02.2025 erfolgte der Beschluss des GBA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Die Anlage XII wurde in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff rADAMTS13 ergänzt. Der Beschluss wurde am 10.04.2025 im Bundesanzeiger veröffentlicht. Darin wird für Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung oder zur Akutbehandlung erhalten, das Ausmaß des Zusatznutzens wie folgt definiert: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

In der Begründung des Beschlusses finden sich weitere Hinweise. Es wurde für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) insgesamt von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber der Standardtherapie (SoC) ausgegangen. Die Beurteilung des Ausmaßes dieses Vorteils war jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet (206).

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor (post hoc berechnet). Dabei handelte es sich jedoch um einen kombinierten Endpunkt. Im Rahmen einer Prüfung des GBA der einzelnen subakuten Ereignisse konnte nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus war unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt wurden. Damit blieb unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden. Im Ergebnis wurde der Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet und lediglich ergänzend dargestellt. Insgesamt wurde von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgegangen (206).

Die Jahrestherapiekosten belaufen sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025) laut GBA-Beschluss auf 56 803,26 € - 391 811,37 € für die prophylaktische Enzymersatztherapie und auf 15 236,20 € - 55 697,28 € für die bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden (207). Die Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband haben im März 2025 begonnen. Ein Ergebnis der Preisverhandlungen wird nach Angaben des



pharmazeutischen Unternehmens für Herbst 2025 erwartet (199). Die Plasma-Therapie wäre deutlich günstiger, bewirkt jedoch auch nur einen geringeren ADAMTS13-Anstieg und erfordert eine stationäre oder teilstationäre Betreuung (ggf. zusätzliche Kosten). Je nach Hersteller belaufen sich die Jahrestherapiekosten einer monatlichen Prophylaxe von 4 FFP auf etwa 2250,00 €, die Kosten einer Schub-Therapie mit täglicher Gabe von 4 FFP für 6 Tage auf etwa 1128,00 € oder für z.B. 6 Tage PEX auf etwa 10200 €.

### 5.2.3. Prognostische Marker und Risikostratifizierung

Die Mortalität der TTP sank über die letzten Jahrzehnte mit der Einführung des therapeutischen Plasma-Austausches, der Immunsuppression und der anti-VWF-Therapie bedeutend, betrifft allerdings in aktuellen Real-World-Kohorten und den Zulassungsstudien immer noch bis zu 5% aller Patient\*innen. Todesursachen sind in den meisten Fällen ischämisches Organversagen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Darmgangrän) oder durch dieses begünstigte Infekt komplikationen. Die TTP bleibt eine schwer prognostizierbare Erkrankung, da der klinische Verlauf selbst bei anfänglich milden Symptomen oder auch früheren Schüben mit milder Symptomatik plötzlich und unerwartet eskalieren kann.

#### Historische Prognosemodelle

Frühere Versuche zur Vorhersage der Krankheitsprognose bei TTP umfassten den Rose-Index, den modifizierten Rose-Index und das Canadian Apheresis Model (208, 209). Diese Modelle basierten auf klinischen Parametern wie Thrombozytenzahl, Alter, Nierenfunktion, Fieber, Hämoglobinwerten und neurologischen Symptomen. Ihre Aussagekraft war jedoch begrenzt, insbesondere aufgrund noch fehlender ADAMTS13-Diagnostik, kleiner und wahrscheinlich heterogener Patient\*innenkohorten und einer Mortalität, die deutlich über der des aktuellen Behandlungsstandards liegt.

#### Dilemma in der Anwendung von älteren Prognosemodellen

Mit der Markteinführung der anti-VWF-Therapie, welche mit hohen Therapiekosten verbunden ist, stieg das Interesse an Prädiktoren und es wurden wiederholt Versuche unternommen, Patient\*innen nach Mortalitätsrisiko und Prognose zu stratifizieren, um so eine anti-VWF-Therapie auf Patient\*innen mit hohem Mortalitäts- und Komplikationsrisiko zu beschränken. Problematisch bei der Anwendung dieser bereits etablierten Prognosemodelle (z.B. French TMA Reference Center Score/FTRCC und Mortality in TTP Score/MITS) ist, dass die Datengrundlage auf Patient\*innenkollektiven beruht, für die eine anti-VWF-Therapie noch nicht zur Verfügung stand und eine systematische Immunsuppression (z.B. Rituximab) nicht allen Patient\*innen angeboten wurde (210, 211).

Auch stellt sich in Anbetracht der nun sehr niedrigen Mortalität die grundsätzliche Frage, ob Mortalität der richtige Outcome-Parameter ist, den es zu präzisieren gilt. Die aktuell eingesetzte frühzeitige und multimodale Therapie der TTP zielt primär darauf ab, ischämische Endorganschäden zu vermeiden, so dass es Bedarf für Prognosemodelle gibt, welche die Wahrscheinlichkeit bleibender ischämischer Endorganschäden (Spätfolgen) als primären Outcome-Parameter verwenden. Weiterhin stellt sich die Frage nach dem Prognosezeitraum, d.h. soll eine Frühmortalität innerhalb der ersten Tage präzisiert werden oder sollen größere Zeiträume betrachtet werden?

#### Prädiktive Parameter

Als Mortalitätsprädiktionen sind in der Literatur am besten belegt das Alter > 60 Jahre, das Vorliegen von neurologischen Auffälligkeiten, eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und ein erhöhtes Troponin (143, 212). Die LDH, ein Indikator für Gewebeschäden, ist bei iTTP stark erhöht. Ein rascher LDH-Abfall nach Plasma-Austausch deutet auf ein gutes Therapieansprechen hin, während hohe Werte mit Mortalität korrelierten. Kardiale Biomarker haben ebenfalls prognostische Bedeutung. Troponin-Werte waren bei über 95% der Notaufnahmepatient\*innen mit iTTP erhöht und mit Mortalität assoziiert. Ein erhöhter hochsensitiver Troponin-T-Spiegel bei Aufnahme korreliert signifikant mit schlechter Prognose. Weitere Parameter wurden untersucht (Kapitel 5.6), da jedoch viele Tests nicht überall verfügbar sind, bleibt die klinische Überwachung von LDH und Troponin als praktikable Alternative essenziell.

Vor Einsatz von Caplacizumab fand sich zudem eine erhöhte Mortalität bei fehlendem Anstieg der Thrombozytenzahl (nach 7 Tagen Therapie), fehlendem Abfall der LDH (nach 5 Tagen Therapie) und niedrigem Serum Protein/Albumin. Eine verlängerte aPTT, hohe D-Dimere (141, 144) und erhöhtes Fibrinogen bei Aufnahme wurden ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (142). Ein persistierender ADAMTS13-Mangel nach 3 - 7 Tagen Therapie erhöht das Risiko für Krankheitsrückfälle. Auch hohe anti-ADAMTS13-Autoantikörper und ein niedriges ADAMTS13-Antigen scheinen mit einer erhöhten Mortalität zu korrelieren (16, 213), dürften jedoch aufgrund der langwierigen Analytik für die Akutsituation keine Rolle spielen. Trotz eines statistisch erhöhten Rezidivrisikos scheint die ethnische Herkunft nicht mit einer Mortalitätssteigerung assoziiert zu sein (119). Kein Parameter oder Prognosemodell erreicht jedoch eine ausreichende Aussagekraft, um das TTP-assoziierte Versterben sicher auszuschließen.



## Neue Prognosemodelle

Ein auf künstliche Intelligenz basierendes Prognosemodell erreichte zwar eine bessere Spezifität und Sensitivität zur Prädiktion der TTP-assoziierten Mortalität (Sensitivität je nach Cut-Off 0.64 - 0.50 und Spezifität 0.76 - 0.87), konnte jedoch ebenfalls Todesfälle nicht sicher ausschließen (214). Da auch hier die Trainingskohorte weite Zeiträume (1985 - 2019) umfasste, muss eine Validierung oder sogar Neuentwicklung an einer Patient\*innenkohorte aus dem Zeitraum nach Etablierung der ADAMTS13-Diagnostik und der Markteinführung neuer Therapieoptionen gefordert werden.

## Prognostische Bedeutung einer Erstmanifestation und eines Rezidivs

Das herkömmliche Verständnis war bislang, dass Patient\*innen mit einem Rezidiv im Durchschnitt weniger schwer betroffen sind als Patient\*innen, die sich mit einer Erstmanifestation der TTP präsentieren (16, 215, 216). Ob dies auf einer pathophysiologischen Grundlage beruht oder Patient\*innen mit Rezidiv ein besseres Krankheitsbewusstsein haben und sich deshalb früher ärztlich vorstellen oder Ärzt\*innen früher an eine TTP denken, ist Thema der Diskussion. Andere Arbeiten konnten keinen Zusammenhang zwischen Erstmanifestation und Rezidiv bezüglich Outcome-Parametern wie Mortalität, klinischem Ansprechen und Exazerbationsrate erkennen (216, 217). Bei Erstmanifestation können daher zum aktuellen Zeitpunkt aus Sicht der Leitliniengruppe die bisher zur Stratifizierung vorgeschlagenen Parameter und Scores nicht ausreichend zuverlässig das klinische Ansprechen, organbedrohende Komplikationen oder einen fatalen Verlauf prognostizieren. Auch fehlen prospektive Daten zur Bewertung der Sicherheit dieses Vorgehens, hier besteht Forschungsbedarf.

## Prädiktoren für ein Rezidiv

Für Patient\*innen, die sich in Remission befinden, sind spezifische Prädiktoren für ein Rezidiv von hoher Relevanz. Negative Prognosefaktoren sind wiederholte Rezidive innerhalb der ersten Jahre nach der Erstdiagnose, eine verzögerte Therapieeinleitung oder mangelnde Compliance. In bis zu 80% der Fälle mit ADAMTS13-Aktivitäten  $\leq 20\%$  kann ein Rezidiv auftreten, wohingegen bei einer ADAMTS13-Aktivität  $> 20\%$  deutlich seltener (in ca. 20% der Fälle) mit einem solchen zu rechnen ist. Eine ADAMTS13-Aktivität  $\leq 20\%$  wird daher als geeigneter Prädiktor für ein klinisches Rezidiv bei normalen Thrombozytenzahlen und fehlenden klinischen Symptomen einer TTP angesehen (47). Zudem wurde beobachtet, dass Personen der Normalbevölkerung und iTTP-Patient\*innen mit mildem oder moderatem ADAMTS13-Mangel ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben (51, 218). Auch im Internationalen cTTP-Register ließen sich entsprechend Schlaganfälle bei nahezu allen Patient\*innen ab dem 50. Lebensjahr nachweisen (118). Ob eine intensivere Substitutionstherapie mit rekombinantem ADAMTS13 hier nachweisbare Verbesserungen bewirkt, muss untersucht werden.

Der Nachweis von (ds)DNA-AK und SSA-AK zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war in einer Untersuchung des französischen TTP-Registers mit der Entwicklung einer weiteren Autoimmunerkrankung in der Nachsorge assoziiert (69). Welche Faktoren die Entstehung von Langzeitschäden beeinflussen und zur Prognoseeinschätzung genutzt werden können, ist derzeit noch unklar. Der Stellenwert der Modifikation von Risikofaktoren (Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Nikotin) in der Nachsorge der TTP ist ebenfalls noch ungeklärt.

### 5.2.4. Standardtherapie (früher und heute)

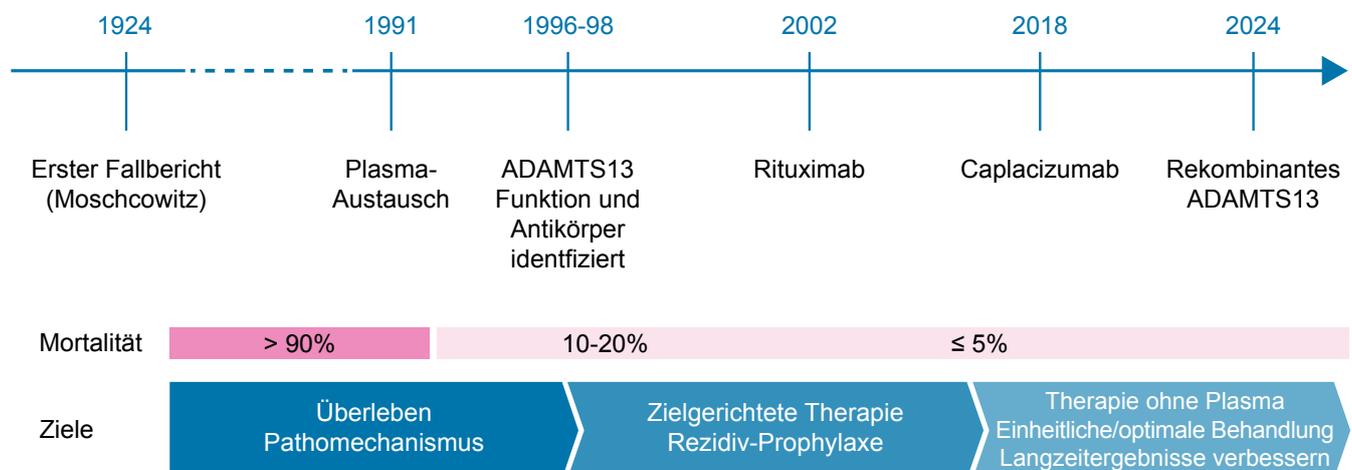


Abbildung 8 Die wichtigsten Meilensteine in der Entwicklung der TTP-Therapie

Adaptiert nach Cataland et al. (219)



Die TTP wurde erstmals 1924 von Eli Moschcowitz beschrieben. In den Jahrzehnten nach der Erstbeschreibung blieb die Ursache der TTP unklar und die Behandlungsmöglichkeiten waren begrenzt. Kortikosteroide galten vor Einführung des PEX und vor Identifikation der zugrundeliegenden Immunologie als Standardtherapie der TTP (220).

In den 1950er Jahren wurde erstmals eine Austausch-Transfusion als Behandlung getestet, was zu vorübergehenden Verbesserungen bei einigen Patient\*innen führte. Der Durchbruch kam jedoch erst in den 1970er Jahren, als der Plasma-Austausch (PEX) als Standardtherapie etabliert wurde. Studien zeigten, dass PEX die Überlebensrate deutlich erhöhte. Es wurde damals vermutet, dass so ein fehlender Plasmafaktor (heute bekannt als ADAMTS13) ersetzt werden könnte (221).

Ein weiterer entscheidender Fortschritt in der Behandlung der iTTP war die Entdeckung der VWF-spaltenden Protease, genannt ADAMTS13, im Jahr 1996. Dieses Enzym spaltet die UL-VWF-Multimere, die in der Pathophysiologie der Erkrankung eine zentrale Rolle spielen. Es wurde festgestellt, dass ein schwerer Mangel an ADAMTS13, verursacht durch Autoantikörper, zu einer unkontrollierten Thrombusbildung führt (6, 222). Diese Erkenntnis veränderte das Verständnis der Erkrankung grundlegend und führte zur Entwicklung zielgerichteter Therapien. Es erfolgte zunächst der Einsatz von Immunsuppressiva wie Kortikosteroiden und seit Anfang der 2000er Jahre Rituximab (off label).

Bis 2018 galt der Plasma-Austausch in Kombination mit Kortikosteroiden als Standardtherapie. Rituximab wurde zunächst für darunter refraktäre Fälle eingesetzt, im Verlauf wiesen die Daten darauf hin, dass auch ein frühzeitiger Einsatz von Rituximab iTTP-Rezidive verhindert (223). Die cTTP wurde bis 2024 mit der Plasma-Therapie als Standardtherapie behandelt. Seit 2024 besteht zudem die Möglichkeit, die cTTP mit gentechnisch hergestelltem ADAMTS13 zu behandeln.

Im Jahr 2018 wurde Caplacizumab als erstes spezifisches Medikament für die Behandlung der iTTP zugelassen. Caplacizumab ist ein nanobasierter Antikörper, der an die A1-Domäne des VWF bindet und dadurch die Thrombusbildung verhindert. Studien wie die HERCULES-Studie zeigten, dass Caplacizumab die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen verkürzt (224). Seitdem hat sich die Behandlung der iTTP weiterentwickelt, mit einem zunehmenden Fokus auf personalisierte Therapien.

Die Behandlung der iTTP und cTTP hat in den letzten hundert Jahren einen bemerkenswerten Wandel durchlaufen. Aus einer tödlichen Erkrankung unbekannter Ursache wurde eine in den meisten Fällen behandelbare Krankheit, bei der die Patient\*innen dank gezielter Therapien eine deutlich verbesserte Prognose haben. Die kontinuierliche Forschung und Entwicklung neuer Therapien versprechen weitere Fortschritte in der Behandlung dieser komplexen Erkrankung.

Aktuelle Ansätze der iTTP-Therapie beinhalten die Kombination von Plasma-Austausch, immunsuppressiver Therapie mit Kortikosteroiden und Rituximab sowie die gezielte Anwendung von Caplacizumab. Studien legen nahe, dass die Dosierung von Caplacizumab basierend auf den ADAMTS13- und VWF-Aktivitäten individuell angepasst werden kann. Die cTTP kann nun auch mit einer gentechnisch entwickelten Enzymersatztherapie behandelt werden (225).

Zum aktuellen Zeitpunkt muss daher der neue Standard der TTP-Therapie definiert und validiert werden. Bisher gilt weiterhin der Standard einer Plasma-Therapie, die im Falle der iTTP mit Immunsuppressiva und ggf. einer Anti-VWF-Therapie kombiniert wird. Im Falle der cTTP kann alternativ rADAMTS13 eingesetzt werden.

### **5.2.5. Definitionen zum Therapieansprechen**

Wie eingangs in [Kapitel 2.3.2](#) erwähnt, werden für diese Leitlinie die 2021 veröffentlichten Definitionen des Therapieansprechens für die iTTP verwendet (30) ([Tabelle 27](#) und [Tabelle 28](#)). Vorab wurde in [Kapitel 4.6](#) der akute TTP-Schub definiert.



**Tabelle 27 Definitionen des Therapieansprechens der iTTP**

Definition	Parameter	Bemerkung
Klinisches Ansprechen	Anhaltende Thrombozytenzahl $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ ( $\geq 150\text{ GPt/L}$ ) und LDH $< 1,5\text{x}$ des oberen Normwertes und keine neuen/fortschreitenden Anzeichen einer ischämischen Organschädigung	Tägliche Bestimmung der Parameter.
Klinische Remission	Anhaltendes klinisches Ansprechen ohne PEX und ohne Anti-VWF- Therapie für $\geq 30\text{ d}$ <u>ODER</u> mit partieller oder kompletter ADAMTS13-Remission (Je nachdem, welche Situation zuerst eintritt)	Eine klinische Remission kann mit oder ohne ADAMTS13-Remission auftreten.
ADAMTS13-Remission (partiell)	ADAMTS13-Aktivität $\geq 20\%^*$ bis untere Normwertgrenze**	Geht immer mit einer klinischen Remission einher.
ADAMTS13-Remission (komplett)	ADAMTS13-Aktivität $\geq$ untere Normwertgrenze	Geht immer mit einer klinischen Remission einher.

Nach Cuker et al. 2021 (30)

\*ADAMTS13-Aktivität von 20% wurde als Grenze der partiellen Remission/Rezidiv aufgrund von limitierter Evidenz gewählt. Es wird vermutet, dass ein Wert  $> 20\%$  vor einem klinischen Rezidiv schützen kann. Diesbezüglich besteht weiterer Forschungsbedarf.

\*\* Aufgrund von biologischer Variabilität und unterschiedlicher Labormethoden wird empfohlen, die Messung zu wiederholen, um eine ADAMTS13-Remission/Rezidiv zu bestätigen.

**Tabelle 28 Definitionen des nicht ausreichenden Therapieansprechens der iTTP**

Definition	Parameter	Bemerkung
Klinische Exazerbation	Nach klinischem Ansprechen und vor klinischer Remission sinkt die Thrombozytenzahl auf $< 150\,000/\mu\text{l}$ ( $< 150\text{ GPt/L}$ ) (bei Ausschluss anderer Ursachen), mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung, $< 30\text{ d}$ nach PEX oder Anti-VWF- Therapie	Anhaltender schwerer ADAMTS13- Mangel ist mit erhöhtem Risiko einer klinischen Exazerbation verbunden.

Nach Cuker et al. 2021 (30)

Bemerkung: Es fehlt die Definition der refraktären Erkrankung, die vormals als fehlendes klinisches Ansprechen nach 5xPEX + Kortikosteroiden definiert war (44).

Für die cTTP gelten bisher die Definitionen der Konsensus-Veröffentlichung der IWG von 2017 (226). Ein klinisches Ansprechen und eine Remission sind demnach bei anhaltender Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH mit Verbesserung der Organfunktion gegeben. Wie unter den neuen Therapiemöglichkeiten das Therapieansprechen im Verlauf definiert wird (z.B. Thrombozytenzahl, arterielle thromboembolische Ereignisse, weitere klinische Symptome mit/ ohne BB-Veränderungen, Endorganschäden), muss zukünftig erarbeitet werden. Hier besteht Forschungsbedarf.



### 5.3. Therapie des akuten TTP-Schubes

Bei Verdacht auf einen akuten TTP-Schub sollte sofort eine Blutprobe der Patient\*innen für den ADAMTS13-Aktivitätstest entnommen werden, bevor Blut- oder Plasmaprodukte verabreicht werden. Bei hinreichend sicherer Verdachtsdiagnose eines TTP-Schubes ([Kapitel 4.2](#)) muss die Behandlung eingeleitet werden, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Aktivitätsmessung vorliegt. Das Ergebnis der ADAMTS13-Aktivität sollte idealerweise innerhalb von 72 Stunden vorliegen. Ein sofortiger Beginn der Therapie reduziert die Mortalität auf weniger als 10% ([227](#)).

Da bei Erstdiagnose in den meisten Fällen nicht zwischen iTTP und cTTP unterschieden werden kann, sollte zunächst mit einem Plasma-Austausch analog der iTTP-Therapie gestartet werden. Standardbehandlung der akuten iTTP in Deutschland ist nach wie vor ein täglicher, therapeutischer Plasma-Austausch (PEX) und die immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden. Zudem ist die Anti-VWF-Therapie mit Caplacizumab für die Behandlung der iTTP in Verbindung mit PEX und Immunsuppression zugelassen ([200](#)). Eine Übersicht der Therapie des akuten TTP-Schubes (Erstdiagnose) findet sich in [Tabelle 29](#). Die Inhalte werden im Verlauf der weiteren Kapitel detailliert dargestellt. Handelt es sich bei dem akuten Schub um ein Rezidiv einer bekannten iTTP oder cTTP, wird direkt die entsprechende Therapieform eingesetzt und ist die u.g. Tabelle ggf. nicht vollständig umsetzbar. Hier sollte der Notfallausweis und letzte Arztbrief des betreuenden TTP-Zentrums beachtet werden.



**Tabelle 29 Übersichtstabelle zur Therapie der TTP (akuter Schub, Erstdiagnose)**

Phase	Wer + Wo	Zeit	Befund und Therapie
Phasen A + B: LEBENSGEFAHR	<b>A</b> Verdachtsdiagnose (Ambulant)	Routineversorgung (Hausarzt, Notdienst, Notaufnahme)	2 Stunden ab Vorstellung
	<p><b>Therapievorbereitung (Einweisung und Transport)</b></p> <p style="text-align: center;">MAHAT</p> <p style="text-align: center;">Mit oder ohne klinische Symptome   Ohne alternative Ätiologie</p> <p>(Ggf. überbrückend FFP-Gabe)</p> <p style="text-align: center;">Verlegung/Aufnahme – arztbegleitet – schnellstmöglich – je nach Therapie-Optionen der Einrichtung</p>		
Phasen A + B: LEBENSGEFAHR	<b>B</b> Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stat.)	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	Tag der Erstvorstellung
	<p><b>Therapieeinleitung</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">PLASMIC-Score 0 - 4 +/- Hinweis auf Organschäden:</p> <p style="text-align: center;">Abklärung Differentialdiagnosen</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">PLASMIC-Score 5 + Hinweis auf Organschäden/ TTP-Symptome:</p> <p style="text-align: center;"><b>PEX</b> + <b>Steroide</b> ADAMTS13 möglichst taggleich bestimmen</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">PLASMIC-Score 6 - 7:</p> <p style="text-align: center;"><b>PEX</b> + <b>Steroide</b> + <b>Caplacizumab</b> (falls keine KI)</p> </div> </div>		
C Bestätigte Diagnose (Stationär)	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	Täglich	<p><b>Therapiemonitoring/Therapiemodifikation (Korrektur, Ergänzung, Tapering)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &lt; 10% + Inhibitor:</p> <p style="text-align: center;"><b>PEX + Steroide</b>, + <b>Caplacizumab</b> solange keine KI oder andere Ätiologie + <b>Rituximab</b> ab Inhibitor Nachweis Diagnostik wiederholen</p> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &gt; 10%: keine TTP-Therapie Therapie d. Diff.diagnose</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &lt; 10% + Inhibitor:</p> <p style="text-align: center;">Therapie fortführen + <b>Caplacizumab</b> (falls keine KI) + <b>Rituximab</b></p> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &gt; 10% + &lt; 50%: Differentialdiagnostik Therapie effektiv? Dann ggf. PEX und Steroide fortführen falls keine andere Ätiologie</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &lt; 10% + Inhibitor:</p> <p style="text-align: center;">Therapie fortführen + <b>Rituximab</b></p> <p style="text-align: center;">ADAMTS13 &gt; 10% + &lt; 50%: Diagnostik wiederholen Therapie effektiv? Dann PEX und Steroide fortführen solange keine andere Ätiologie</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Klinische Remission ohne partielle ADAMTS13 Remission: <b>PEX</b> beenden, <b>Steroide</b> reduziert fortführen, <b>Caplacizumab</b> fortführen, <b>Rituximab</b> komplettieren</p> <p style="text-align: center;">Klinische Remission mit partieller oder kompletter ADAMTS13 Remission: <b>PEX</b> beenden, <b>Steroide</b> ausschleichen, <b>Caplacizumab</b> beenden, <b>Rituximab</b> komplettieren</p> <p style="text-align: center;">Refraktäre TTP/Exazerbation: + <b>Caplacizumab</b> falls noch nicht erfolgt, + <b>Rituximab</b> falls noch nicht erfolgt, Fortführen der bisherigen Therapie, Differentialdiagnosen abklären, ggf. Therapieintensivierung</p>
			Entlassung
D Remission (Ambulant)	Routineversorgung und ambulante Spezialversorgung	Wöchentlich	<p><b>Therapiebeendigung und Nachsorge</b></p> <p style="text-align: center;">Anhaltende klinische Remission ohne mindestens partielle ADAMTS13 Remission: <b>Steroide</b> reduziert fortführen, <b>Caplacizumab</b> fortführen, weitere Immunsuppression nach Vorstellung TTP-CCC, Intensivierte Nachsorge</p> <p style="text-align: center;">Anhaltende klinische Remission mit mindestens partieller ADAMTS13 Remission: <b>Steroide</b> ausschleichen, <b>Caplacizumab</b> beenden, <b>Rituximab</b> komplettieren</p>
		Monatlich Vierteljährlich	<p style="text-align: center;">Anhaltende klinische Remission und erneutes ADAMTS13-Rezidiv &lt; 20%: Präventiv <b>Rituximab</b> (s. GBA-Beschluss), optional <b>Steroide</b></p>

Erläuterung und Abkürzungen:

MAHAT: Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) mit moderater oder schwerer Thrombozytopenie



Die Definitionen zum Therapieansprechen finden sich in [Kapitel 5.2.5](#).

Die Empfehlung zu Caplacizumab gilt für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene (lt. Zulassung).

Bei ADAMTS13 < 10% und fehlendem Inhibitor Nachweis sollte eine cTTP ausgeschlossen werden.

Bei Rezidiv einer bekannten iTTP oder cTTP, wird direkt die entsprechende Therapieform eingesetzt und ist die o.g. Tabelle ggf. nicht vollständig umsetzbar.

### 5.3.1. Plasma-Austausch, Plasma-Therapie und Enzyersatztherapie

T.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Bei einem akuten TTP-Schub (Erstdiagnose oder iTTP- Rezidiv) <u>soll</u> ein Plasma-Austausch der alleinigen Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) vorgezogen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Ein PEX kann die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,41 (95% KI 0,23 - 0,74) ( <a href="#">228-234</a> ) ( <a href="#">Leitlinien-report</a> , Kapitel 5.9.13). Ein Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit ( <a href="#">229</a> ): RR 1,09 (95% KI 0,39 - 3,03) konnte nicht gezeigt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es konnte kein Vorteil für die Remission gezeigt werden ( <a href="#">229-234</a> ).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Unterschied im Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ( <a href="#">228</a> ): RR 0,67 (95% KI 0,23 - 1,97) gezeigt werden.	
	Starker Konsens: 100%	

T.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei hochgradigem Verdacht auf einen akuten TTP-Schub (Erstdiagnose) <u>soll</u> die Therapie analog der Empfehlung für die iTTP erfolgen, bis eine cTTP erwiesen ist.</b>	
	Konsens: 88,9%	

T.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Falls der Plasma-Austausch zeitnah nicht möglich ist, <u>sollte</u> rasch die Verlegung an ein entsprechendes Zentrum erfolgen. Überbrückend wird die Gabe von FFP und Kortikosteroiden empfohlen.</b>	
	Konsens: 92,9%	

T.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Der tägliche Plasma-Austausch <u>sollte</u> bis zum Erreichen einer klinischen Remission fortgeführt werden. (Definition klinische Remission: <a href="#">Kapitel 5.2.5</a>)</b>	
	Konsens: 85,7%	



T.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Zur Plasma-Therapie der TTP <u>sollten</u> FFP von Einzelspenden eingesetzt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	<p>Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer SD-Plasmainfusion konnte kein Unterschied für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterblichkeit: RR 1,37 (95% KI 0,36 - 5,18) (<a href="#">228</a>)</li> <li>• Remission: RR 0,62 (95% KI 0,37 - 1,03) (<a href="#">228</a>)</li> <li>• Rezidiv (<a href="#">228</a>)</li> <li>• Anzahl der Behandlungen (<a href="#">228</a>)</li> <li>• Thrombozytenzahl (<a href="#">228</a>)</li> </ul> <p>bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weniger unerwünschten Transfusionsreaktionen unter SD-Plasma (<a href="#">228</a>, <a href="#">235</a>, <a href="#">236</a>): OR 0,01 (95% KI 0,00 - 0,18) festgestellt werden (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.20).</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte eine Evidenz für einen Unterschied für Blutungen ( <a href="#">68</a> ) festgestellt werden ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.20).	
	Starker Konsens: 100%	

T.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>SDP (Solvent/Detergent behandeltes Plasma) <u>kann</u> in der TTP-Therapie bei vergleichbarer ADAMTS13-Konzentration alternativ zu FFP erwogen werden, insbesondere wenn die Gabe von FFP bei Transfusionsreaktionen nicht möglich ist.</b>	
	Konsens: 87,5%	

T.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Es <u>sollte</u> das Plasmapräparat gewählt werden, welches schnellstmöglich zur Verfügung steht, damit keine Therapieverzögerung entsteht.</b>	
	Starker Konsens: 95,8%	

Der Plasma-Austausch (PEX) entfernt die anti-ADAMTS13-Antikörper, die UL-VWF-Multimere und ersetzt ADAMTS13. Bukowski et al. ([237](#)) beschrieben 1963 erstmals den PEX als eine erfolgreiche Therapie der TTP. Versuche, anstelle von PEX nur FFPs zu geben, zeigten sich in den folgenden Jahren als unterlegen. 1991 untersuchten Rock et al. 102 Patient\*innen mit einer TTP (vor der Unterscheidung von iTTP und cTTP und vor Kenntnis von ADAMTS13) in einer RCT und zeigte eine Unterlegenheit der Plasmagabe allein ([238](#)). Dies bestätigte sich in späteren Meta-Analysen ([228](#), [229](#)). Die systematische Analyse dieser Leitlinie kommt unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur zu dem Ergebnis, dass hinsichtlich der Mortalität und des Therapieerfolges der PEX der alleinigen Gabe von FFP überlegen ist.

Die alleinige Gabe von FFP, mangels Verfügbarkeit eines PEX, kann aus pathophysiologischer Sicht die Proteolyse der VWF-Multimere durch die Zufuhr von intaktem ADAMTS13 unterstützen. Erscheint bei einem hereditären Mangel (cTTP) die exogene Zufuhr von ADAMTS13 plausibel, so ist es bei einer immunogen bedingten TTP (iTTP) eher wahrscheinlich, dass es zu einem raschen Antikörper-bedingten Targeting auch des exogenen ADAMTS13 kommt. Aus physiologischer



Sicht hat daher die Plasma-Infusion bei der iTTP eine nur eingeschränkte Rationale, zumal dabei die Komponente der Entfernung der Antikörper und der Multimere fehlt, was die Ergebnisse der systematischen Recherche dieser Leitlinie plausibel erscheinen lässt. Kann allerdings ein PEX mangels Infrastruktur nicht zeitnah eingeleitet werden, wird die Gabe von FFP im Sinne einer Bridging-Therapie auch für die iTTP diskutiert. Die internationale ISTH-Leitlinie formuliert diese Empfehlung jedoch nicht. In der aktuellen britischen Leitlinie wird eine überbrückende Gabe von FFP als eine probate Notfallmaßnahme aufgenommen (45). Das zu infundierende Volumen ist dabei dem individuellen Volumenstatus und der kardialen Funktion der Patient\*innen anzupassen (10 - 15 ml/kg KG täglich). Diese Leitlinie empfiehlt den begrenzten, notfallmäßigen Einsatz von FFP bei iTTP, solange ein PEX nicht verfügbar ist. Für den akuten Schub der cTTP sind tägliche FFP-Gaben meist ausreichend, nur in schweren Fällen ist ein PEX erforderlich.

Im Falle einer Erstdiagnose im akuten TTP-Schub kann meist erst im Verlauf zwischen einer iTTP und einer cTTP differenziert werden. Dies darf jedoch nicht zu einer Verzögerung der Therapie-Einleitung führen. Bei erwachsenen Patient\*innen mit Erstmanifestation eines akuten TTP-Schubes ist daher zunächst von einer iTTP auszugehen und die entsprechende Therapie (s. Empfehlungen) einzuleiten. Bei Erstmanifestation im frühen Kindesalter liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine cTTP vor (Kapitel 5.2.2 und weiterer Verlauf dieses Kapitels).

Der Plasma-Austausch (PEX) sollte so bald wie möglich, idealerweise in den ersten 4 - 8 Stunden (spätestens 24 Stunden nach der klinischen Diagnose) eingeleitet werden (152). Empfohlen ist eine PEX-Sitzung täglich mit einem Volumen für den Austausch von 40 ml/kg KG (1 Plasmavolumen). Bei Patient\*innen mit schwerer Erkrankung, wie z.B. mit neurologischen Manifestationen oder fehlendem Therapieansprechen, kann das PEX-Volumen auf 60 ml/kg (1,5 Plasmavolumen) erhöht werden, alternativ kann der PEX mehr als einmal täglich durchgeführt werden. Der PEX kann bei einem klinischen Ansprechen (anhaltende Thrombozytenzahl  $\geq 150\,000/\mu\text{l}$  ( $\geq 150\text{ GPt/L}$ ) und LDH unter dem 1,5-fachen der Obergrenze des Normalwertes ohne klinische Hinweise auf eine neue oder fortschreitende Organischämie) beendet werden. Trotz des PEX kann es zu Exazerbationen der iTTP durch persistierende Antikörper-Spiegel kommen, wenn nicht gleichzeitig eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wird. Darüber hinaus sind Katheter-assoziierte Komplikationen wie Thrombosen und Infektionen möglich. Daher werden derzeit Behandlungskonzepte ohne PEX diskutiert (239). Zum aktuellen Zeitpunkt sind diese jedoch nur in den erfahrenen TTP-Kompetenzzentren möglich und können noch nicht allgemein empfohlen werden.

Die Empfehlung zur Dauer des PEX orientiert sich an der aktuellen britischen Leitlinie zu Diagnose und Management der TTP. Diese empfiehlt, dass der tägliche PEX so lange fortgeführt werden soll, bis eine klinische Remission erreicht ist. Für die Remission existieren unterschiedliche Definitionen in den verschiedenen Leitlinien. In der britischen Leitlinie ist die klinische Remission bei Erreichen einer Thrombozytenzahl von  $> 150\,000/\mu\text{l}$  ( $> 150\text{ GPt/L}$ ) definiert (45). Die amerikanische Gesellschaft für Apherese (ASFA) empfiehlt ebenso die Fortführung des PEX bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl (240). Die ISTH-Leitlinie gibt dazu keine Empfehlung. In den überarbeiteten Response-Kriterien für die iTTP definiert der Konsensus Report der internationalen TTP-Arbeitsgruppe das klinische Ansprechen als dauerhafte Thrombozytenzahl  $> 150\,000/\mu\text{l}$  ( $> 150\text{ GPt/L}$ ), sowie des LDH-Wertes  $< 1,5$ -fach des oberen Normwertes und keine Zeichen von neuen oder fortschreitenden Organischämien (30). Die Gruppe empfiehlt, dass der tägliche Plasma-Austausch beendet werden kann, sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist (30). ADAMTS13-Messungen wurden bewusst nicht in die Definition eines klinischen Ansprechens inkludiert, zumal die klinischen Surrogat Parameter nicht unbedingt mit der immunologischen Grundaktivität der Erkrankung korrelieren (30). Ein Ausschleichen der PEX-Behandlungen, d.h. geringere Frequenz und/oder geringere Austauschvolumina, hat in einigen Untersuchungen nicht zu geringeren Rezidiv-Raten geführt (241, 242). Die Erfahrung einzelner TTP-Kompetenzzentren ist diesbezüglich jedoch unterschiedlich. In einigen Zentren wird aufgrund beobachteter Exazerbationen bei abrupter Beendigung des PEX eine konsekutive Normalisierung der Thrombozyten für 2 - 3 Tage unter täglichem PEX abgewartet und anschließend noch 2 - 3-mal ein übertägiger PEX vor dem Absetzen erfolgreich durchgeführt. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Praxis unter Einsatz von Caplacizumab nicht mehr erforderlich ist.

Prinzipiell können FFPs einerseits aus einer Einzelspende oder aus einem Pool vieler Spender\*innen generiert werden. Das frische Plasma einer Einzelspende (single-donor-FFP, hier FFP genannt) hat den Vorteil, dass eine Virustransmission weniger wahrscheinlich ist und eine entsprechende Vorbehandlung des Plasmas entfällt. Gepoolte Plasmen von mehreren Spender\*innen werden virusinaktiviert (Solvent/Detergent treated Plasma, SDP) und haben den Vorteil, dass ihr Inhalt standardisierter ist. Jedoch kann sich die Virusinaktivierung mittels Behandlung mit Detergenzien auf die Aktivität der enthaltenden Gerinnungsfaktoren auswirken (243, 244).

In Deutschland werden für den PEX meist FFPs von Einzelspenden eingesetzt, die gepoolten SDP nur in der Notfallmedizin oder bei Personen mit multiplen allergischen Reaktionen auf FFP verwendet. In Deutschland ist u.a. ein lizenziertes virusinaktiviertes Humanplasma (Octapharma GmbH) verfügbar, welches bei Blutungsneigung, komplexen Störungen der Homöostase und auch bei der TTP Beachtung findet. Theusinger et al. 2011 (245) verglichen FFP und dieses SDP und fanden eine geringere VWF-Konzentrationen in SDP (VWF in SDP im Median 44% (Varianz 29 - 50%) vs. 93% (43 - 176%) in FFP). Die ADAMTS13-Aktivität war in diesem SDP jedoch auch reduziert (ADAMTS13 im Median 66% (Varianz 56 - 78%) vs. 93% (68 - 123%)  $p < 0.001$ ) in FFP). Auch Heger et al. 2007 (246) analysierten dieses SDP und fanden ähnliche Konzentrationen von ADAMTS13, Faktor H und VWF im Vergleich zu FFP von Einzelspenden.



Hinsichtlich vorhandener Evidenzen kann die Überlegenheit eines SDP-Präparates gegenüber eines Einzelspende-FFP nicht nachgewiesen werden. In unserer systematischen Evidenzanalyse wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten unter Einschluss von insgesamt vier Studien (zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und zwei Kohortenstudien) eingeschlossen. Für die Endpunkte Sterblichkeit und Rezidiv konnte bei niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied zwischen der Behandlung mit SDP und FFP gezeigt werden. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse sind die Ergebnisse inkonsistent. Eine systematische Übersichtsarbeit zur Behandlung von TTP-Patient\*innen aus den 90er Jahren auf der Basis von 2 RCTs zeigte mit niedriger Qualität der Evidenz keinen Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Dieses Ergebnis wird durch eine internationale Hämovigilanzstudie unterstützt ([236](#), [247-252](#)).

Dagegen zeigte eine Kohortenstudie aus der systematischen Übersichtsarbeit bei sehr niedriger Qualität der Evidenz unter Einschluss von 1272 Patient\*innen mit der Notwendigkeit von Plasmainfusionen (intensivpflichtig 54%, mit thorakalen Erkrankungen 40%) einen Vorteil für die Therapie mit SDP im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Transfusionsreaktionen, was durch eine retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 108 TTP-Patient\*innen bestätigt wird. Der Einsatz von SDP kann daher in bestimmten Situationen indiziert sein, wo Transfusionsreaktionen die Gabe von FFP erschweren ([247](#), [250](#)).

Aufgrund der Evidenzen, der Verfügbarkeit von FFP und Kosteneffizienz hält die Leitliniengruppe die Gabe von FFP als Erstlinien-Therapie in der TTP für gerechtfertigt. Die Gabe von SDP kann in Sondersituationen, wie Transfusionsreaktionen auf FFP, im Einzelfall erwogen werden. Im Sinne der raschen Therapie-Einleitung sollte grundsätzlich jeweils das Plasma verwendet werden, welches schnellstmöglich zur Verfügung steht.

#### Therapie des akuten cTTP-Schubes

T.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 0	<b>Bei einem akuten cTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>soll</u> eine Plasma-Therapie (jahrelange Erfahrung) erfolgen. Alternativ <u>kann</u> rADAMTS13 (niedriger Evidenzgrad) eingesetzt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Unter Therapie mit rekombinantem ADAMTS13 konnten <ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb einer Stunde deutlich höhere maximale ADAMTS13-Aktivitäten im Vergleich zur Standardtherapie erreicht werden: 1,14 (Wertebereich: 0,87 - 1,41) IU/ml vs. 0,18 IU/ml (Wertebereich: 0,08 - 0,24) (<a href="#">253</a>).</li> </ul> ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.21)	
	Konsens: 92,6%	

T.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Eine Verzögerung der Therapie (z.B. durch lokale Verfügbarkeiten) <u>soll</u> verhindert werden.</b>	
	Starker Konsens: 96,3%	

Im Falle einer akuten cTTP Episode mit entsprechenden Blutbildveränderungen und ggf. Organfunktionsstörung sind Plasmainfusionen mit einer initialen Dosierung von etwa 10 - 15 ml/kg KG indiziert ([254](#)). Weitere Details der Plasma-Therapie wurden im vorangehenden Abschnitt des Kapitels erläutert. Bei Erwachsenen wird die Dosierung des Plasmas auf die entsprechende Menge/Beutel gerundet. Die Infusionen werden täglich wiederholt, bis die TTP-Symptome vollständig verschwunden sind und die Thrombozytenzahl normalisiert ist. Dies ist meist nach 1 - 3 Tagen der Fall. Daten des cTTP-Registers zeigten jedoch, dass ein akuter Schub bei 200 cTTP-Patient\*innen im Median sieben Tage gedauert hat, möglicherweise aufgrund einer verzögerten Plasma-Therapie oder anhaltenden Trigger-Situation ([27](#)). Anschließend können die Plasmainfusionen auf Intervalle von etwa 14 Tagen reduziert werden (bedarfsgerechte Behandlung) ([254](#)). Auf die Prophylaxe der cTTP wird in [Kapitel 6.4.3](#) eingegangen.

Ein Plasma-Austausch (PEX) ist bei cTTP aufgrund der fehlenden ADAMTS13-Antikörper meist nicht erforderlich. In schweren Fällen mit anhaltendem Auslöser, bei fehlendem Ansprechen oder einer Exazerbation unter Plasmainfusionen kann ein PEX notwendig sein ([75](#), [201](#), [202](#)).



Bei Erstmanifestation im frühen Kindesalter liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine cTTP vor. Symptome der cTTP im Neugeborenen- und Kindesalter umfassen neben der Thrombozytopenie einen prolongierten Ikterus des Neugeborenen, zentralnervöse Symptome, renale Manifestationen (Proteinurie und Nierenfunktionseinschränkungen), gastrointestinale Symptome und kardiale Komplikationen. Auch hier darf es nicht zu Therapieverzögerungen kommen und sollte die Plasma-Therapie so rasch wie möglich eingeleitet werden. In diesen Fällen wäre eine tagesgleiche ADAMTS13-Diagnostik mit Inhibitor-Bestimmung besonders hilfreich.

Seit 09/2024 steht in Deutschland rekombinantes ADAMTS13 (rADAMTS13) zur Verfügung. Es ist als Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit cTTP für alle Altersgruppen zugelassen. Es wird als lyophilisiertes Pulver bereitgestellt, welches vor der Verabreichung rekonstituiert werden muss. Die intravenöse Infusion erfolgt mit einer Geschwindigkeit von 2 - 4 ml/min. Die empfohlene Dosis von rADAMTS13 für die EET einer akuten TTP-Episode beträgt 40 IE/kg KG an Tag 1, 20 IE/kg KG an Tag 2 und 15 IE/kg KG ab Tag 3 täglich und darüber hinaus bis zwei Tage nach Abklingen der Episode (204). Auf die Prophylaxe wird in Kapitel 6.4.3 eingegangen.

In der 2024 publizierten Phase 3-Studie mit insgesamt 32 auswertbaren Patient\*innen mit cTTP konnte die Effektivität der rADAMTS13 sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie gezeigt werden (253). Die bedarfsorientierte Kohorte umfasste 5 erwachsene Patient\*innen (≥ 18 Jahre) und 1 pädiatrische\*n Patient\*in (< 6 Jahre). Von diesen 6 Patient\*innen wurden 2 Patient\*innen randomisiert dem Erhalt einer bedarfsorientierten Behandlung mit rADAMTS13 zugeteilt und 4 Patient\*innen wurden randomisiert dem Erhalt von plasmabasierten Therapien zugeteilt. Bei den 6 Patient\*innen traten insgesamt 7 akute TTP-Ereignisse auf. Alle akuten Ereignisse klangen nach der Behandlung mit rADAMTS13 oder plasmabasierten Therapien innerhalb von fünf Tagen ab. Die gemessenen ADAMTS13-Spiegel lagen bei den mit rADAMTS13 therapierten Patient\*innen (n=2) höher als bei der Standardtherapie mit Plasma (n=4). Klinischer Verlauf, Komplikationen und Outcome waren vergleichbar. Somit ist aufgrund der sehr geringen Fallzahl eine Überlegenheit des rADAMTS13 bei der Therapie der akuten cTTP-Episode derzeit nicht belegt (253).

Die Zulassung erfolgte aufgrund von Interimsanalysen der Phase 3 (Interimsanalyse einer randomisierten Cross-over-Studie (253)) und Phase 3b (laufende Nachbeobachtungsstudie (255)) und der finalen Analyse einer Phase 1 Studie (Dosisfindungsstudie (200, 255, 256)). Es müssen jedoch noch die vollständigen Ergebnisse der drei Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es zum Zeitpunkt der Zulassung nicht möglich, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Zulassung erfolgte daher unter „außergewöhnlichen Umständen“ (s. Fachinformation). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) fordert einen jährlichen Sicherheits-Bericht und wird alle neuen Informationen jährlich bewerten. Falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. Zudem hat die EMA einen Risiko-Management Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen der Risiko-Minimierung angeordnet. Weitere Ausführungen dazu werden in Kapitel 5.2.2 aufgeführt.

Aufgrund der noch geringen Evidenz kann von der Leitliniengruppe zum aktuellen Zeitpunkt keine konkretere Empfehlung ausgesprochen werden. Nach jahrelanger Anwendung der bisherigen Standardtherapie liegen aktuell mehr Erfahrungen zur Plasma-Therapie vor (erwähnt am Anfang dieses Kapitels). Daher sollten die Therapiedaten aller Patient\*innen, die mit rADAMTS13 behandelt werden, in einem unabhängigen, prospektiven Register gemeldet werden. Abschließend ist hervorzuheben, dass eine Verzögerung der Therapieeinleitung (z.B. aufgrund unterschiedlicher lokaler Verfügbarkeiten der beiden Therapieoptionen) vermieden werden soll. Es sollte auch hier die am schnellsten zur Verfügung stehende Therapie gewählt werden.

### 5.3.2. Immunsuppression

#### Kortikosteroide

T.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	<b>Bei einem akuten TTP-Schub (Erstdiagnose oder iTTP- Rezidiv) <u>soll</u> eine Kortikosteroidtherapie zusätzlich zum Plasma-Austausch gegeben werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption (46) einer starken Empfehlung aufgrund <ul style="list-style-type: none"> <li>• der moderaten Reduktion der Sterblichkeit (OR 0,10; 95% KI 0,02 - 0,39) (29, 257-259)</li> <li>• bei nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</li> </ul>	
	Konsens: 92,9%	



T.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Die Kortikosteroidtherapie <u>sollte</u> mit 1 mg/kg KG Prednisolon oder alternativ mit einem initialen 3-tägigen hochdosierten Steroidstoß gefolgt von 1 mg/kg KG unter Beachtung von individuellen Patient*innenfaktoren eingeleitet werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

T.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Die Reduktion der Kortikosteroidtherapie <u>sollte</u> nach Ende des therapeutischen Plasma-Austausches oder spätestens in der zweiten Therapiewoche eingeleitet werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

T.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Nach Stabilisierung der intrinsischen ADAMTS13-Aktivität (&gt; 20 - 30%) <u>sollte</u> die Kortikosteroidtherapie ausgeschlichen werden (meist innerhalb von 4 Wochen möglich).</b>	
	Starker Konsens: 100%	

Die immunsuppressive Therapie stellt einen zentralen Baustein in der Behandlung der iTTP dar. Da die Erkrankung durch Autoantikörper gegen ADAMTS13 verursacht wird, zielt die Therapie darauf ab, die Produktion dieser pathogenen Antikörper zu unterdrücken und die Immunreaktion zu modulieren. Parallel zum PEX wird eine Kortikosteroidtherapie begonnen. Dies gilt für die Erstdiagnose eines akuten TTP-Schubes, da hier bei Therapieeinleitung nicht bekannt ist, ob es sich um eine iTTP oder cTTP handelt. Zudem gilt dies für iTTP-Rezidive. Kortikosteroide wie Prednisolon werden routinemäßig eingesetzt, da sie eine schnelle immunsuppressive Wirkung haben. Sie reduzieren die Bildung von Autoantikörpern und mindern die entzündliche Aktivität. Die Kortikosteroiddosis, die Dosisanpassung oder das Ausschleichen wurden nicht in randomisierten klinischen Studien ermittelt. In der Studie von Bell et al. wurden 1991 noch 200 mg Prednisolon pro Tag in milden Fällen allein verabreicht (260). Als eher pragmatische Protokolle werden in einzelnen Studien oder Therapieempfehlungen 1 mg/kg KG pro Tag als Standarddosis genannt (46, 261) mit Steigerung der Dosis, falls es nicht zu einem Thrombozytenanstieg innerhalb von 3 Tagen kommt.

Eine alleinige Gabe von Kortikosteroiden wäre entsprechend bestehender Evidenz zur therapeutischen Wirksamkeit von PEX, RTX und Caplacizumab als obsolet einzuschätzen. Ein potenzieller Nutzen ist jedoch in der Kombinationstherapie belegt und im Rahmen einer immunsuppressiven Wirkung bei einer iTTP auch als plausibel einzuschätzen. Die Dosisfindungsstudie von Balduini et al. von 2010 stützt diese Auffassung, da unter einer höheren Methylprednisolon Dosis (10 mg/kg/d für 3d, gefolgt von 2.5 mg/kg/d) höhere Remissionsraten vorlagen (76.6% versus 46.6% im Vergleich zu 1 mg/kg/d) (262). Daher können hochdosierte Gaben von Methylprednisolon als Erstlinientherapie verwendet werden, insbesondere bei Patient\*innen mit schwerem klinischen Verlauf und/oder neurologischen Symptomen.

Die britische Leitlinie (45) empfiehlt 1000 mg Methylprednisolon für drei Tage als Stoßtherapie, gefolgt von 1 mg/kg/d orales Prednisolon, das mit einer steigenden ADAMTS13-Aktivität wieder ausgeschlichen werden kann und folgt damit der RCT von Balduini et al. (als 1B Empfehlung). Die ISTH Leitlinie (46) empfiehlt die Zugabe von Kortikosteroiden zur PEX als starke Empfehlung auch ohne gute Evidenz. Das Panel konnte keine Empfehlungen zum präferierten Kortikosteroid oder einer Dosis geben. Insgesamt schließt sich diese Leitlinie den Empfehlungen der ISTH (Adoption der ISTH Leitlinie), sowie der aktuellen britischen Leitlinie (45) an, Kortikosteroide als Begleitmedikation bei PEX zu geben. Diese Leitlinienempfehlung empfiehlt eine Prednisolon-Dosis von 1 mg/kg KG pro Tag per os oder intravenös. Diese Dosis sollte beibehalten werden, bis es zu einer Stabilisierung der Thrombozytenzahl für 5 - 7 Tage und/oder dem Beenden des PEX kommt. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollten die Steroide über einen Zeitraum von ca. 3 - 4 Wochen ausgeschlichen werden, soweit die Klinik dies zulässt und die Remission stabil verläuft.



Insgesamt ist die Qualität der Evidenz als gering einzuschätzen und stützt sich primär auf ältere Studien mit einer heterogenen Population und unterschiedlichen Interventionen (Anhang S1G-1 der ISTH Leitlinie 2020) (46). Da keine aussagekräftigen neueren Daten vorliegen, bzw. mit neuen RCTs zu Kortikosteroiden allein nicht zu rechnen ist, erfolgt letztlich die Empfehlung zur Begleitmedikation des PEX mit Kortikosteroiden entsprechend jahrzehntelangen klinischen Standards und weniger auf der Basis von Evidenz.

In Anbetracht der bekannten kardialen, endokrinen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden sollte eine besondere Aufmerksamkeit auf die unerwünschten Wirkungen von Kortikosteroiden gerichtet werden. Dies gilt besonders für Patient\*innen mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, psychiatrischen Komorbiditäten und in fortgeschrittenem Alter (263).

Kortikosteroide sind oft nicht ausreichend, um eine langfristige Remission zu erreichen, weshalb zusätzliche immunsuppressive Substanzen notwendig sind. Diese werden in den folgenden Abschnitten erörtert.

### Rituximab

T.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad B	<b>Bei einem akuten iTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>sollte</u> Rituximab zusätzlich zur Therapie mit Kortikosteroiden und PEX gegeben werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadaptation einer schwachen Empfehlung (46) aufgrund der <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion von Rezidiv-Ereignissen: OR 0,27 (95% KI 0,15 - 0,48) unter Rituximab (261, 264)</li> <li>• Ohne Unterschiede in der Sterblichkeit: OR 1,10 (95% KI 0,30 - 3,94) (261, 264-266)</li> </ul> Neue Literatur zeigte (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.18) <ul style="list-style-type: none"> <li>• geringere Sterblichkeit: OR 0,41 (95% KI 0,18 - 0,91) (223)</li> <li>• geringere Rezidivrate: OR 0,4 (95% KI 0,19 - 0,85) (223)</li> </ul>	
	Starker Konsens: 100%	

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Antigen auf B-Zellen, hat sich als äußerst effektiv in der Behandlung der iTTP erwiesen. Es reduziert die Anzahl der B-Zellen, die für die Produktion der pathogenen Autoantikörper verantwortlich sind. Rituximab ist seit 1997 zur Behandlung von B-Non-Hodgkin-Lymphomen und seit 2006 zur Behandlung von Patient\*innen mit aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen. Rituximab ist formal nicht für die Behandlung der iTTP zugelassen. Somit handelt es sich um einen Einsatz außerhalb der gesetzlichen Zulassung (off-label). Es liegt jedoch ein Beschluss des GBA vom 19.12.2024 für die Anwendung von Rituximab bei gesetzlich versicherten iTTP-Patient\*innen vor. Allerdings ist die Anwendung auf Produkte von bestimmten Herstellern begrenzt (224, 267).

Kontraindikationen für den Einsatz von Rituximab wären eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, aktive, schwere Infektionen und eine bereits stark geschwächte Immunabwehr. Ebenso wären eine schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder eine schwere, unkontrollierte Herzerkrankung eine Kontraindikation. Die Infusionen von Rituximab sollen nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Vor jeder Anwendung von Rituximab sollte eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Bei allen Patient\*innen soll vor Beginn der Behandlung eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse. Als weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wurden eine Hepatitis-B-Reaktivierung sowie sehr selten eine PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie) berichtet (268).

Durch Rituximab wird die Gefahr eines iTTP-Rezidivs vermindert und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs verlängert (269). Am deutlichsten ist dieser Vorteil 1,5 - 3,5 Jahre nach dem Erstereignis. Danach – spätestens nach fünf Jahren – bringt Rituximab keinen Vorteil mehr (116). Dies ist verständlich, da die Standardanwendung von Rituximab mit vier Gaben à 375 mg/m<sup>2</sup> KO an vier aufeinanderfolgenden Wochen zu einer reversiblen B-Zelldepletion führt und in aller Regel der Ausgangswert der B-Zellen nach etwa 6 - 12 Monaten wieder erreicht wird. Die Risiken der iTTP bestehen sowohl bezüglich der (Langzeit-) Morbidität als auch der Mortalität in der Akutsituation. Daher hat Rituximab auch wichtige Effekte in der frühen B-Zelldepletion (223).



Ungeklärt ist bislang die optimale Dosis des Rituximab. Nach wie vor lehnen sich die aktuellen Dosierungsempfehlungen an die Behandlung maligner Lymphome (mit relativ hoher B-Zell-Last) an. Einige Studien zeigen jedoch, dass bei der Anwendung in nicht maligner Indikation niedrigere Dosen (z.B. 100 mg/Woche für 4 Wochen) ausreichend sein könnten (270). Derzeit ist die intravenöse Gabe von 375 mg/m<sup>2</sup> KO einmal wöchentlich für 4 Wochen üblich, alternativ ist die zweimalige Gabe von 1000 mg absolut im Abstand von zwei Wochen möglich. Während der Therapie mit PEX erfolgt die Gabe von Rituximab jeweils im Anschluss an den PEX. Die Kosten für eine Infusion mit Rituximab betragen etwa 3500 €. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab unabhängig vom ADAMTS13-Spiegel ist nicht etabliert und aufgrund des Wirkmechanismus nicht sinnvoll. Eine präventive Gabe von Rituximab bei ADAMTS13-Abfall < 10 - 20% bei anamnestisch bekannter iTTP kann ein klinisches Wiederauftreten verhindern (Kapitel 6.4.2).

Trotz der fehlenden Zulassung und nicht vorhandener randomisierter kontrollierter Studien zeigt die aktuelle Datenlage die Notwendigkeit einer über die Gabe von Kortikosteroiden hinausgehenden, frühen Immunsuppression. Eine B-Zelldepletion mit Rituximab wird daher in Analogie zu vielen anderen Autoimmunerkrankungen und in Adaptation der ISTH-Leitlinie von der Leitliniengruppe empfohlen.

#### Andere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren

Fälle, die nicht auf eine Rituximab-Behandlung ansprechen, wurden erfolgreich mit anderen CD20-Antikörpern wie Obinutuzumab oder Ofatumumab und anderen Immunsuppressiva wie Bortezomib, Daratumumab, Cyclosporin, Azathioprin, Cyclophosphamid oder MMF behandelt (271, 272). Cyclophosphamid wirkt als alkylierendes Mittel stark immunsuppressiv, während Mycophenolat-Mofetil die Proliferation von B- und T-Lymphozyten hemmt. Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor, reduziert gezielt die Anzahl der antikörperproduzierenden Plasmazellen. Insgesamt zielt die immunsuppressive Therapie darauf ab, die Autoimmunreaktion bei iTTP zu kontrollieren und Rückfälle zu verhindern. Die Kombination verschiedener immunsuppressiver Ansätze ermöglicht eine effektive Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung und kann die Prognose der Patient\*innen verbessern. Gleichzeitig ist auch mit einem deutlich erhöhten Risiko für opportunistische Infekte und deren Komplikationen zu rechnen. Die Datenlage zu alternativen immunsuppressiven Therapien im akuten Schub ist insgesamt schwach und weitgehend anekdotisch, so dass diesbezüglich keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden kann. Entsprechend werden in der aktuellen ISTH-Leitlinie alternative immunsuppressive Therapien nicht erwähnt (46, 273). In refraktärer Krankheitssituation kann Cyclosporin A (CSA) eine gewisse Aktivität besitzen (201, 274, 275), allerdings wurde eine randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Kortikosteroiden oder CSA zusätzlich zum Plasma-Austausch abgebrochen aufgrund verbesserter ADAMTS13-Erholung unter der Therapie mit Kortikosteroiden (271). Zu Mycophenolat Mofetil (MMF) existieren vereinzelte Kasuistiken (272, 276). Cyclophosphamid kann in refraktären Situationen erwogen werden (277), wohingegen der Einsatz von Vincristin (278, 279) aktuell nicht mehr empfohlen wird (45).

Davon abzugrenzen sind gegen Plasmazellen gerichtete Therapiemodalitäten: Bei refraktärer iTTP, beziehungsweise bei anhaltender ADAMTS13-Suppression und nachweisbaren Autoantikörpern trotz erfolgter Anti-CD20 Therapie. Diesbezüglich gibt es Daten für Daratumumab (280) und Bortezomib (281-283).

### 5.3.3. Anti-von-Willebrand-Therapie

T.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei Verdacht auf Erstdiagnose mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit oder Rezidiv einer iTTP <u>sollte</u> Caplacizumab bei Fehlen von Kontraindikationen eingesetzt werden.</b>	
	Starker Konsens: 96,4%	

T.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei Verdacht auf Erstdiagnose einer iTTP mit mittlerer und niedriger Prätestwahrscheinlichkeit <u>sollte</u> die Entscheidung für Caplacizumab nach klinischen Kriterien erfolgen.</b>	
	Starker Konsens: 100%	



Caplacizumab ist ein Nanobody (bivalentes humanisiertes Immunglobulinfragment), der an die A1-Domäne des VWF bindet, die Interaktion von UL-VWF-Multimeren mit dem Thrombozyten-GpIb-IX-V-Rezeptor blockiert und dadurch die Bildung von plättchenreichen Thromben verhindert. Caplacizumab ist für die Behandlung der akuten iTTP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, in Verbindung mit Plasma-Austausch und Immunsuppression zugelassen (200). Die Therapie wird mit 10 mg intravenös begonnen, gefolgt von 10 mg subkutan (s.c.) täglich nach jedem PEX. Auch nach Beendigung des PEX erfolgt die weitere Gabe von täglichen s.c. Injektionen, laut Fachinformation bis 30 Tage nach Beendigung des PEX. In den meisten Zentren erfolgt die Gabe nur bis zur stabilen Erholung der ADAMTS13-Aktivität > 20% und wird ggf. auch schon innerhalb der 30 Tage nach Beendigung des PEX abgesetzt. Sollte 30 Tage nach Abschluss des PEX die immunologische Erkrankung weiterhin vorliegen, kann die Therapie darüber hinaus fortgesetzt werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen: der Phase-II- (TITAN) (284) und Phase-III-Studie (HERCULES) (224). In der integrierten Analyse der Daten aus beiden Studien konnte eine signifikante Verringerung der Anzahl der Todesfälle (0 vs. 4;  $P < 0.001$ ), die signifikant verkürzte Zeit bis zur Normalisierung des Zellschädigungsmarkers LDH ( $P 0.03$ ) und eine schnellere Normalisierung von Troponin und Serumkreatinin festgestellt werden. Während des gesamten Behandlungszeitraums verringerte sich die mediane Anzahl der PEX-Tage mit Caplacizumab im Vergleich zu Placebo um 33,3% (5,0 Tage vs. 7,5 Tage). Die Studien zeigten auch eine Verkürzung der Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus.

Caplacizumab verursacht durch seinen Wirkmechanismus eine reduzierte Funktion des VWF und damit der primären Hämostase, analog einem von Willebrand-Syndrom. Dies kann eine zusätzliche Blutungsneigung verursachen. Die VWF-Aktivität sollte daher unter Therapie mit Caplacizumab täglich kontrolliert werden, sie kann als Biomarker für die Arzneimittelüberwachung dienen (52). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Caplacizumab waren dementsprechend Blutungsereignisse, vor allem mukokutane Blutungen. Laut Fachinformation wurden Fälle von schweren Blutungen, darunter lebensbedrohliche Blutungen und solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Dies war insbesondere bei Patient\*innen der Fall, die gleichzeitig Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen erhalten haben. Der Einsatz von Caplacizumab bei diesen Patient\*innen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Kontrollen. Auch die Anwendung bei Patient\*innen mit zugrundeliegenden Koagulopathien (z.B. Hämophilie, sonstige Gerinnungsfaktormängel) muss mit einer engmaschigen klinischen Überwachung einhergehen. Als Kontraindikationen werden daher in der Fachinformation die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und eine klinisch relevante Blutung genannt.

Bei Patient\*innen, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, sollte Caplacizumab mindestens sieben Tage vor dem geplanten Eingriff abgesetzt worden sein. Wenn eine Notoperation erforderlich ist, wird die Anwendung eines VWF-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase empfohlen. Für Patient\*innen mit schweren akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen liegen bisher keine Daten vor. Auch hier erfordert die Anwendung von Caplacizumab eine Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

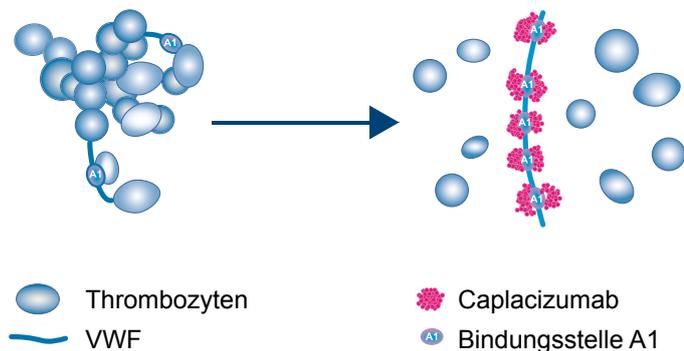
Neuere Studien (65, 285-287) liefern „real-life“ Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, die seinen therapeutischen Nutzen bei der Erstbehandlung bestätigen. Die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl und der klinischen Remission war bei Patient\*innen, die Caplacizumab innerhalb von drei Tagen nach dem ersten PEX erhielten, kürzer. Durch die frühzeitige Prävention von Mikrozirkulationsstörungen mit ischämischen Organschäden sollen Mortalität und Langzeitkomplikationen reduziert werden.

Eine Orientierung zur Therapieentscheidung können prognostische Scores bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer erniedrigten ADAMTS13-Aktivität geben (Kapitel 4.4). Allerdings ist eine Patient\*innenstratifikation nach Erkrankungsschwere mittels prognostischer Scores nicht zuverlässig möglich, ebenso wenig eine initiale Unterscheidung zwischen iTTP und cTTP. Trotz dieser Einschränkung ermöglichen die Scores die aktuell bestverfügbare Einschätzung der Prätest-Wahrscheinlichkeit, ob eine TTP vorliegt oder nicht und können daher eine kalkulierte Therapieentscheidung unterstützen. Die Leitliniengruppe bewertet das Risiko eines unnötigen/nicht zugelassenen Behandlungsbeginns mit Caplacizumab bei Patient\*innen mit nicht-schwerer ADAMTS13-Defizienz oder cTTP als weniger gravierend, als das Vorenthalten des Medikamentes bei Vorliegen einer iTTP.

Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsanalyse zur Anwendung von Caplacizumab bei 60 Patient\*innen aus 29 medizinischen Zentren in Deutschland wurde eine individualisierte Therapie geprüft (203). Die immunsuppressive Behandlung führte zu einer raschen Normalisierung der ADAMTS13-Aktivitäten (berechneter Median, 21 Tage). Bei 35 von 60 Patient\*innen begannen sich die ADAMTS13-Aktivitäten vor Tag 30 nach PEX zu normalisieren, bei 11 von 60 Patient\*innen wurde die Behandlung über Tag 30 hinaus verlängert und bei 5 Patient\*innen wurde sie aufgrund anhaltender Autoimmunaktivität sogar über Tag 58 hinaus verlängert. In 34 von 60 Fällen wurde Caplacizumab vor Tag 30 abgesetzt, wenn die ADAMTS13-Aktivität > 10% lag. Im Gegensatz dazu entwickelten 11 von 34 Patient\*innen mit ADAMTS13-Aktivität < 10% zum Zeitpunkt des Absetzens der Caplacizumab-Behandlung einen ungünstigen Verlauf (Exazerbation oder Rezidiv). In einigen Fällen war eine Verlängerung des Behandlungsintervalls auf jeden zweiten Tag möglich und führte zu einer weniger ausgeprägten Verringerung der VWF-Aktivität. ADAMTS13-Aktivitätsmessungen sind von zentraler Bedeutung für eine schnelle Diagnose im akuten Schub, aber auch für eine maßgeschneiderte Therapie. Ein ADAMTS13-Aktivitätsgesteuerter Ansatz scheint sicher zu sein, um den individuellen Zeitpunkt zu bestimmen, an dem



Caplacizumab abgesetzt werden soll. So kann eine Über- und Unterbehandlung vermieden werden, was zu erheblichen Kosteneinsparungen führen kann, ohne die Sicherheit der Patient\*innen zu gefährden. Die täglichen Behandlungskosten mit Caplacizumab belaufen sich in Deutschland derzeit auf rund 4 500 €/Tag.



**Abbildung 9 Wirkmechanismus Caplacizumab**

Die plasmafreie Therapie der iTTP

T.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Ein Verzicht auf Plasma-Austausch unter Einsatz von Caplacizumab (off label) und Kortikosteroiden <u>kann</u> bei einer iTTP erwogen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und Caplacizumab kurzfristig zur Verfügung steht.</b>	
	Konsens: 84,6%	

T.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Eine von der Standardtherapie der akuten iTTP abweichende Therapie <u>soll</u> nur in sog. Kompetenzzentren (TTP-CCC) durchgeführt werden.</b>	
	Konsens: 87,5%	

In erfahrenen Zentren kann im Rahmen eines „shared decision making“-Verfahrens eine plasmafreie Therapie mit Caplacizumab und Immunsuppression unter PEX-Bereitschaft initiiert werden. Voraussetzung ist die kurzfristige Verfügbarkeit (1 - 2 h) von Caplacizumab und der ADAMTS13-Testung sowie die sorgfältige klinische und laborchemische Überwachung der Patient\*innen. Diese Therapieform entspricht nicht der Standardtherapie und sollte nur in Kompetenzzentren (TTP-CCC) erfolgen.

Caplacizumab ist zur Behandlung der iTTP in Verbindung mit Immunsuppression und therapeutischem Plasma-Austausch basierend auf den Phase II und Phase III Studien (224, 284) zugelassen. Der Einsatz von Caplacizumab ohne therapeutischen Plasma-Austausch stellt somit eine Anwendung außerhalb des Zulassungsbereiches (off-label) dar und erfordert eine ausführliche Aufklärung der Patient\*innen, die eine Aufklärungsfähigkeit voraussetzt. Nicht einwilligungsfähige Patient\*innen können in bestimmten Situationen nur behandelt werden, wenn eine gerichtliche Betreuung vorliegt und der Betreuer bzw. die Betreuerin schriftlich einer off-label Therapie zugestimmt hat. Ob das Ehegattennotvertretungsrecht genügt, ist im Einzelfall zu prüfen.

Hinweise, dass eine Behandlung der akuten iTTP auch ohne therapeutischen Plasma-Austausch möglich ist, stammen aus Beobachtungen an Patient\*innen, die eine Behandlung mit Blutprodukten abgelehnt haben (288) oder aus anderen Gründen (technisches Versagen, anaphylaktoide Reaktionen) nicht einem Plasma-Austausch unterzogen werden



konnten (288-292). Analysen einer retrospektiven Patient\*innenkohorte aus Österreich und Deutschland zeigen zumindest in konsensfähigen Patient\*innen eine Nichtunterlegenheit der plasma-austauschfreien Behandlung in Hinblick auf Zeit bis zur Thrombozytennormalisierung, klinisches Ansprechen, Exazerbationswahrscheinlichkeit, Refraktärität und iTTP-assoziiertes Mortalitätsrisiko (239), auch wenn einschränkend zu sagen ist, dass 4 von 42 Patient\*innen der plasma-austauschfreien Kohorte letztlich doch eine Plasma-Austauschbehandlung erhalten haben.

Noch unbeantwortet ist auch die Frage, ob der Verzicht auf PEX im langfristigen Verlauf Nachteile mit sich bringt. Durch den Verzicht auf PEX werden Autoantikörper gegen ADAMTS13 möglicherweise weniger rasch aus der Zirkulation entfernt und kein externes ADAMTS13-Molekül zur Absättigung der Autoantikörper und Spaltung der UL-VWF-Multimere zugeführt. Theoretische Überlegungen gehen dahin, dass durch die fehlende Zufuhr von ADAMTS13-Molekülen Thromben in der Mikrozirkulation weniger schnell aufgelöst werden. Im Gegensatz dazu liegen Hinweise vor, dass die Zufuhr von ADAMTS13-Molekülen eine Boosterung der Autoimmunität bewirkt (293). Ob all diese Effekte im Langzeitverlauf bei Patient\*innen, die eine PEX-freie Therapie erhalten, zu ausgeprägteren und ggf. persistierenden Endorganschäden führen oder andere klinisch relevante Endpunkte beeinflussen, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht beantwortet werden.

Die Durchführung einer PEX-freien Behandlung setzt einige logistische Faktoren voraus: ADAMTS13-Messungen müssen zeitnah (innerhalb von Stunden) verfügbar sein, um iTTP-Patient\*innen sicher zu identifizieren und aufklären zu können. Weiterhin muss Caplacizumab unmittelbar zur Verfügung stehen und eine engmaschige Überwachung der Hämolyse-Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens gewährleistet sein. Auch kann aus den vorliegenden Daten bisher kein einheitliches Vorgehen zur PEX-freien Behandlung abgeleitet werden. Dies wird voraussichtlich erst durch die noch laufende einarmige multizentrische MAYARI-Studie (294) beantwortet werden. Da die MAYARI-Studie Patient\*innen mit schwerer iTTP-Organmanifestation ausschließt, wird die Frage, ob in diesem Kollektiv ein Verzicht auf Plasma-Austausch sicher ist, auch zukünftig unbeantwortet bleiben. Außerdem ist eine plasma-freie Therapie nicht möglich bei Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungen. In diesem Fall ist Caplacizumab kontraindiziert.

Zusammenfassend spricht die aktuelle Datenlage für die Möglichkeit einer Behandlung der iTTP ohne Einsatz von Plasma unter Verwendung von Caplacizumab. Aktuelle Studien dazu sind im Gange, erste Ergebnisse bestätigen ein solches Konzept (198, 239). Die Leitliniengruppe empfiehlt (kein Evidenzgrad), eine PEX-freie Behandlung ausschließlich auf Zentren mit weitreichenden Erfahrungen im Umgang mit iTTP-Patient\*innen und den entsprechenden Behandlungsmodalitäten (TTP-CCC) zu beschränken, um eine sichere Patient\*innenversorgung bei Abweichungen von der zugelassenen Standardtherapie besser gewährleisten zu können.

### 5.3.4. Therapie des refraktären TTP-Schubes

T.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei refraktärem Verlauf einer iTTP <u>kann</u> Rituximab und/oder Caplacizumab gegeben werden, sofern diese noch nicht eingesetzt wurden und spezifische Kontraindikationen fehlen.</b>	
	Konsens: 88,9%	

T.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Eine Erhöhung der Dosis der Kortikosteroidtherapie <u>kann</u> in refraktären Fällen erwogen werden.</b>	
	Starker Konsens: 96,3%	

Refraktäre Fälle sind seit Einsatz von Rituximab und seit der Zulassung von Caplacizumab in der TTP-Erstlinientherapie zunehmend selten geworden. Das letzte Konsensuspapier der IWG (International Working Group for TTP) von 2021 (30) definiert Refraktärität nicht mehr explizit, so dass zum aktuellen Zeitpunkt ungeklärt ist, wie der Begriff zukünftig eingesetzt werden sollte. Bisher galt ein TTP-Schub als refraktär (IWG 2017), wenn nach fünf PEX-Behandlungen mit Kortikosteroiden kein Thrombozytenanstieg und LDH-Abfall zu verzeichnen war (44). Die Verwendung dieser Definition muss nun auch für die neuen Therapieoptionen validiert werden.



Bleibt der Thrombozytenanstieg aus oder kommt es nach einer anfänglichen Verbesserung zum Rückgang der Thrombozytenzahl während der laufenden PEX-Behandlung/Therapie, sollte grundsätzlich die Diagnose TTP hinterfragt werden. Darüber hinaus gibt es für den Abfall der Thrombozytenzahl während laufender PEX weitere Ursachen: Katheter-Infektion, Sepsis, Heparin-induzierte Thrombozytopenie und virale Infektionen. Nach Ausschluss der Differentialdiagnosen und alternativer Ursachen für eine anhaltende Thrombozytopenie, liegt gemäß den IWG-Kriterien von 2017 eine refraktäre TTP vor. Ursache sind in aller Regel persistierende ADAMTS13-Antikörper mit persistierend niedriger ADAMTS13-Aktivität.

Nach Ausschluss der Differentialdiagnosen und bei Bestätigung der iTTP bedingten Refraktärität/Exazerbation stehen folgende Optionen zur Verfügung:

1. Intensivierung der Plasma-Austausch Therapie: Erhöhung des Plasma-Austauschvolumens pro Sitzung, alternativ Durchführung von zwei Plasma-Austausch Sitzungen/24 Stunden.
2. Intensivierung der Standard-Immunsuppression: Bei Nachweis von ADAMTS13-Antikörpern kann sowohl die Kortikosteroiddosis erhöht werden (262) als auch frühzeitig/mehr Rituximab gegeben werden.
3. Anti-VWF-Therapie: Falls Caplacizumab noch nicht verabreicht wurde, sollte spätestens bei gesicherter iTTP und fehlendem Ansprechen auf PEX/Steroide Caplacizumab gemäß Zulassung begonnen werden.
4. Alternative Immunsuppressiva: Im seltenen Fall einer trotz aller vorhergehenden Empfehlungen anhaltenden refraktären iTTP können andere Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im Einzelnen sind dies:
  - a. B-Zell gerichtete Therapien: Obinutuzumab oder Ofatumumab (Anti CD20), Daratumumab (Anti CD38), Bortezomib (Proteasom-Inhibitor)
  - b. T-Zell gerichtete Therapie: Ciclosporin A (Calcineurin-Inhibitor), Tacrolimus
  - c. Kombiniert B- und T-Zell gerichtet: Cyclophosphamid, MMF

Eine noch ausstehende Virushepatitis-Diagnostik sollte in diesem Fall nicht von der Gabe von Rituximab abhalten. Die Kortikosteroid-Dosis kann unter individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erhöht werden, da es zumindest indirekt Daten zu einer verbesserten Wirksamkeit höherer Dosen in der Erstlinientherapie gibt (262).

Sollte nach Abklärung potenzieller Differenzialdiagnosen weiterhin der klinische Verdacht einer therapierefraktären TTP bestehen, sollte zeitnah Kontakt zu einem Kompetenzzentrum (TTP-CCC) aufgenommen werden (30, 262).

## 5.4. Weitere Therapieoptionen (Supportive Therapie)

### 5.4.1. Thrombozyten-Konzentrate

T.21	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Eine prophylaktische Transfusion von Thrombozyten-Konzentraten <u>sollte</u> im TTP-Schub <u>nicht</u> durchgeführt werden.</b>	
	Konsens: 92,3%	

T.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Thrombozyten-Konzentrate <u>sollten</u> nur im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen gegeben werden.</b>	
	Konsens: 92,6%	



In den Leitlinien der britischen Gesellschaft für Hämatologie zu Diagnose und Management der TTP und TMA wird empfohlen, dass prophylaktische Thrombozytentransfusionen vermieden werden sollen (45). Dies gründet sich auch auf die generellen Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion, die 2017 vom britischen Leitlinienkomitee publiziert wurden (295). Die Gabe von Thrombozyten wird bei Patient\*innen mit TMA lediglich im Falle lebensbedrohlicher Blutungen als indiziert gesehen (295). Auch die Empfehlungen des französischen Referenzzentrums für TMA empfiehlt Thrombozytentransfusionen lediglich bei aktiven Blutungen, da in der französischen Kohorte (353 Patient\*innen im Zeitraum 2000 - 2011) die Rate an klinischer Verschlechterung bzw. Tod bei wiederholt transfundierten Patient\*innen erhöht war (143). Allerdings ist die Datenlage diesbezüglich nicht eindeutig und kongruent. Swisher et al. konnten in einer systematischen Literaturrecherche sowie in Daten des Oklahoma TTP-HUS Registers (Kohorte von 382 Patient\*innen im Zeitraum von 1989 - 2007) nicht zweifelsfrei zeigen, dass die Thrombozyten-Gabe mit einem erheblich gesteigerten Risiko für die Patient\*innen verbunden war. Die Anzahl der Todesfälle und auch die Rate an neurologischen Komplikationen war in der Gruppe der transfundierten Patient\*innen nicht signifikant erhöht (296).

Blutungskomplikationen sind bei Patient\*innen mit TTP keine häufigen Komplikationen trotz zum Teil schwerster Thrombozytopenien. Invasive Maßnahmen sollten vor Einleitung der Therapie und idealerweise vor Normalisierung der Thrombozytenzahl vermieden werden. Die Implantation des Shaldon-Katheters für den PEX sollte nur von erfahrenem Personal unter sonographischer Kontrolle und in TK-Bereitschaft erfolgen.

Im Falle lebensbedrohlicher Blutungen bei schwerer Thrombozytopenie wie Zentralnervensystem(ZNS)-Blutungen kann die Thrombozyten Gabe erfolgen und diese scheint unter laufendem PEX nicht mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse vergesellschaftet zu sein. Die Menge der applizierten Thrombozytenkonzentrate sollte jedoch auch hier begrenzt werden.

Treten lebensbedrohliche Blutungen während einer Therapie mit Caplacizumab auf, so ist die VWF-Aktivität zu bestimmen, das Pausieren von Caplacizumab und die Gabe von VWF-haltigen Präparaten indiziert (297-299).

### 5.4.2. Antikoagulation

T.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Eine Antikoagulation mit Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) <u>sollte</u> während eines akuten TTP-Schubes vorübergehend pausiert werden, sofern die Indikation dies zulässt.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

T.24	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Hospitalisierte Patient*innen mit akutem TTP-Schub <u>sollten</u> nach Erreichen einer Thrombozytenzahl &gt; 50 000/µl eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten.</b>	
	Konsens: 84,6%	

T.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Nach Erreichen der Thrombozytenzahlen &gt; 50000/µl und Absetzen einer Caplacizumab-Therapie <u>kann</u> eine anderweitig indizierte therapeutische Antikoagulation oder die Gabe von ASS erfolgen.</b>	
	Starker Konsens: 100%	



T.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>In Remission einer TTP <u>kann</u> bei Vorhandensein anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren die Gabe von niedrig dosiertem ASS (100 mg/d), Heparin, VKA oder DOAK erfolgen.</b>	
	Starker Konsens: 96,1%	

Mit der Einführung der anti-VWF-Therapie mit Caplacizumab wurde das Risiko für thromboembolische Ereignisse in der Akut-Phase einer iTTP substanzial gesenkt. Gleichzeitig stieg das Risiko für Blutungen bei zusätzlicher Anwendung anderer Antikoagulanzen. Daher ist die simultane Anwendung von Caplacizumab mit DOAK, Vitamin-K-Antagonisten oder Heparin nur bei zwingenden Indikationen (z.B. mechanischer Herzklappenersatz, akute thromboembolische Ereignisse) nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter engmaschiger klinischer Überwachung möglich.

Eine Prophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin (100 mg/d) in Remission einer iTTP und cTTP wird in der japanischen Leitlinie (300) diskutiert und insbesondere bei Patient\*innen mit anderen Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (Diabetes, Adipositas, Nikotinkonsum) vorgeschlagen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Aspirin die Mikrothrombenbildung bei TTP nicht verhindern kann (45, 301). Wegen einer möglichen Assoziation einer TTP mit Ticlopidin sollte eine Re-Exposition gegenüber Ticlopidin vermieden werden (Kapitel 3.2.1).

## 5.5. Zukünftige Therapieoptionen

### 5.5.1. Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 bei iTTP

Eine Phase 2b-Studie mit rADAMTS13 zur Behandlung von erworbener iTTP ist momentan aktiv (302-304). Eine weitere Studie mit rADAMTS13 in Verbindung mit PEX und immunsuppressiven Therapien wurde abgeschlossen, die Daten wurden jedoch noch nicht veröffentlicht. Diese klinischen Studien sollen die Pharmakokinetik, therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie für die iTTP nachweisen (304).

Darüber hinaus wurden Gain-of-function-ADAMTS13-Varianten entwickelt, die eine erhöhte spezifische Aktivität und eine signifikante Resistenz gegenüber autoantikörpervermittelter Hemmung aufweisen (305). Alternative Strategien zur Vermeidung der autoantikörpervermittelten Hemmung von rADAMTS13 bestehen darin, dieses durch genetische Manipulation (306) oder In-vitro-Aufnahme (307) in Thrombozyten- $\alpha$ -Granula zu speichern. In diesem Fall wird verhindert, dass Autoantikörper mit rADAMTS13 in den Thrombozyten interagieren. Nach der Aktivierung setzen die Thrombozyten rADAMTS13 an der Stelle frei, an welcher die Proteolyse von UL-VWF am dringendsten erforderlich ist (306, 307).

### 5.5.2. Gentherapie bei der cTTP

In Analogie zur Hämophilie A und B besteht möglicherweise die Chance einer dauerhaften Kontrolle der cTTP durch Gen Transfer in Hepatozyten. Bislang sind keine Studien zu diesem Thema erfolgt (308, 309).

## 5.6. Forschungsbedarf zur Therapie der TTP

Die Leitliniengruppe hat folgenden Forschungsbedarf zum Thema Therapie der TTP identifiziert:

- Prädiktive Marker zur Abschätzung von Prognose und Risiko der TTP unter den neuen Therapieoptionen.
- Konsolidierung der Daten zur plasmafreien Therapie der iTTP mit Caplacizumab.
- Option der Therapie mit Caplacizumab bei cTTP?
- Real-World-Daten der rADAMTS13 nach Zulassung bei cTTP. Inzidenz von Antikörperentwicklung?
- Neue Definitionen/Ziele des Therapieansprechens der cTTP unter rADAMTS13-Prophylaxe (Thrombozytenzahl, klinische Symptome, Endorganschäden)?
- Stellenwert der rADAMTS13 zur Behandlung der iTTP.
- Entwicklung unterschiedlicher Varianten der rADAMTS13.



- Alternative immunsuppressive Strategien zur Behandlung refraktärer iTTP Fälle (z.B. CAR-T-Zell-Therapie (CD19, BCMA), bispezifische Antikörper (CD19, BCMA)).
- Stellenwert der ADAMTS13-Konformationsänderung in der Diagnostik und zur Steuerung der präemptiven Immunsuppression bei iTTP.

Die Forschung der vergangenen Jahre hat intensiv nach prognostischen Biomarkern für die iTTP gesucht und hier besteht weiterer Forschungsbedarf, um das Patient\*innenmanagement zu verbessern (142). Hier sollen kurz einige genannt werden. Relevante Biomarker sind mit der endothelialen Dysfunktion assoziiert. Der VWF-Antigen-Spiegel sowie die Kollagenbindungsaktivität (VWF-CBA) sind bei iTTP-Patient\*innen erhöht. Big Endothelin-1 (bigET-1) ist bei iTTP ebenfalls gesteigert und scheint mit Krankheitsausmaß sowie niedriger Überlebensrate assoziiert (310-312). Das endothelial freigesetzte lösliche Thrombomodulin (sTM) ist bei iTTP-Patient\*innen signifikant erhöht und wurde mit Organversagen sowie Mortalität korreliert (313). Auch Syndecan-1 (Sdc-1), ein weiterer Marker der endothelialen Glykokalyx, steigt bei iTTP an und scheint mit Krankheitsschwere sowie Mortalität verbunden (314).

Entzündungsassoziierte Biomarker wie humane Neutrophilenpeptide (HNP1–3) sind in akuten iTTP-Episoden erhöht, zeigten bisher jedoch keine Vorhersagekraft für den Krankheitsverlauf (315-317). Neutrophil Extracellular Traps (NETs), nachweisbar durch histon-/DNA-Komplexe und citrulliniertes Histon 3, sind ebenfalls bei akuter iTTP erhöht und mit niedrigen Überlebensraten assoziiert (318, 319). Der Marker S100A8/A9, der die NET-Aktivität widerspiegelt, ist in akuten iTTP-Phasen gesteigert und war in Untersuchungen mit Myokardischämie sowie erhöhter Mortalität verbunden. Komplementaktivierungsmarker wie Bb, iC3b, sC5b-9, C3a und C5a sind bei akuter iTTP ebenfalls erhöht. Erhöhte Werte von Bb, C3a, C5a und SC5b-9 scheinen mit erhöhter Mortalität assoziiert und weisen auf eine Verbindung zwischen Komplementaktivierung und schwerem ADAMTS13-Mangel hin (320, 321). Obwohl einige Biomarker wie bigET-1, sTM, Sdc-1, Histon/DNA-Komplexe, cfDNA, CitH3, S100A8/A9 vielversprechende prognostische Hinweise liefern, sind viele ihrer prädiktiven Werte noch nicht bestätigt. Zudem sind die meisten Parameter nicht zeitnah im klinischen Alltag verfügbar.

Unklar ist bisher auch, welche Faktoren die Entstehung von Langzeitschäden beeinflussen und zur Prognoseeinschätzung genutzt werden könnten. Es besteht die Frage, ob neue Therapiestrategien (Caplacizumab-Erstlinientherapie, Rituximab-Erstlinien- und -Erhaltungstherapien, rekombinantes ADAMTS13, Verzicht auf therapeutischen Plasma-Austausch) Langzeitschäden wirkungsvoller als die Standardtherapie vermeiden. Der Stellenwert der Modifikation von Risikofaktoren (Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Nikotinverzicht) in der Nachsorge der TTP ist ebenfalls noch ungeklärt.

Im internationalen cTTP-Register ließen sich Schlaganfälle bei nahezu allen Patient\*innen ab dem 50. Lebensjahr nachweisen (27). Ob eine intensivere Substitutionstherapie mit rekombinantem ADAMTS13 hier nachweisbare Verbesserungen bewirkt, muss untersucht werden.



## 6. Nachsorge der TTP

Autor\*innen: de Zwaan M., Brinkkötter P., Bommer M., Jennissen V., Schreiber A., Wendt R., Wolf M., Kremer Hovinga J., von Auer C.

### 6.1. Grundlagen der TTP-Nachsorge

Die Nachsorge nach einem akuten Schub der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) ist ein entscheidender Bestandteil der Behandlung, um Rezidive frühzeitig zu erkennen, vorzubeugen und Spätfolgen zu vermeiden. Die Überlebensrate hat sich durch frühzeitige Diagnose und moderne Therapieansätze erheblich verbessert, so dass die Nachsorge der TTP zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die regelmäßige Überwachung der ADAMTS13-Aktivität sowie die gezielte Behandlung neurokognitiver, psychischer ebenso wie organischer, zumeist ischämisch bedingter, Spätfolgen sind von entscheidender Bedeutung für eine gute Lebensqualität der Patient\*innen ([30](#), [322](#), [323](#)).

#### 6.1.1. Nachsorgeschemata

N.1	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Nach einem akuten TTP-Schub <u>sollen</u> die Patient*innen in einem spezifischen Nachsorgeprogramm betreut werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

N.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>In der TTP-Nachsorge <u>sollte</u> die ADAMTS13-Aktivität alle 3 (- 6) Monate (wenn &gt; 50%) oder häufiger (falls abfallend &lt; 50%, insbesondere &lt; 20%) kontrolliert werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Patient*innen mit niedriger ADAMTS13-Aktivität (< 20%) weisen ein höheres Risiko für TTP-Rezidive auf ( <a href="#">324</a> ): RR 3,85 (95% KI 2,24 - 6,63) ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.24).	
	Starker Konsens: 100%	

Die aktuelle Datenlage erlaubt keine eindeutigen Rückschlüsse, inwieweit ein spezifisches Nachsorgeprogramm einschließlich eines organisierten Übergangs von der stationären in die ambulante Versorgung bei Patient\*innen nach einem akuten iTTP-Schub zu einem verminderten Auftreten von TTP-Rezidiven und Spätfolgen führt. Zur Planung der weiteren TTP-Therapie nach der Entlassung wird jedoch eine enge Abstimmung zwischen stationärer und ambulanter Versorgung empfohlen. Eine frühzeitige Anbindung an hämatologische/hämostaseologische bzw. nephrologische/rheumatologische Versorgungsstrukturen ist zu empfehlen. Zur Therapiesteuerung sind zunächst engmaschige Kontrollen alle 1 - 4 Wochen zu empfehlen, bis sich die ADAMTS13-Aktivität wieder normalisiert und der Titer der inhibierenden Autoantikörper abfällt. Vor dem Hintergrund, dass das höchste Rezidivrisiko in den ersten 2 Jahren nach einem akuten TTP-Schub besteht ([223](#)), sind insbesondere in den ersten beiden Jahren vierteljährliche Kontrollen zu empfehlen. In den meisten Zentren wird auch darüber hinaus die vierteljährliche Kontrolle beibehalten. Hierbei sollten neben Kontrollen der klinischen Symptome die Erfassung der TTP-Parameter einschließlich der ADAMTS13-Aktivität und der ADAMTS13-Antikörper erfolgen ([Kapitel 4.5](#)). Abfallende ADAMTS13-Aktivitäten, insbesondere < 20%, erfordern häufigere Kontrollen. Im Falle neu aufgetretener, insbesondere neurologischer Beschwerden sollten Kontrollen der TTP-Laborparameter erfolgen und ggf. eine engmaschige Überwachung initiiert werden.

Patient\*innen mit cTTP bedürfen ebenfalls einer regelmäßigen Betreuung in der Nachsorge. Hier muss insbesondere die Indikation einer prophylaktischen Therapie geprüft werden. Im Rahmen der cTTP-Behandlung sind zudem jährliche Laborkontrollen auf das Vorhandensein von Alloantikörpern gegen ADAMTS13 zu empfehlen. Im Fall eines Nachweises von ADAMTS13-Alloantikörpern ist eine Therapie mit Rituximab analog zur Behandlung der iTTP zu erwägen. Weiterhin



wird an dieser Stelle auf die Empfehlungen zur Nachsorge nach Transfusion von Blutprodukten der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

Folgende Tabellen zeigen die von der Leitliniengruppe empfohlene und praktizierte Gestaltung der Nachsorge ([Tabelle 30](#) und [Tabelle 31](#)). Für die spezifischen Parameter finden sich weitere Erläuterungen im [Kapitel 4](#).

**Tabelle 30 Nachsorgeschema iTTP**

Zeit nach Entlassung (akute TTP)	Therapie	Untersuchung*	Bemerkung
1. Monat	Prednisolon ausschleichen** Rituximab vervollständigen** Caplacizumab absetzen**	Wöchentlich Mind. 1 x Inhibitor	Risiko der Exazerbation am größten Notfallausweis ausstellen Eduktion der Betroffenen über klinische Symptome
2. - 3. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 20% und steigend → Keine spezifische Therapie	Monatlich	Rehabilitationsmaßnahmen erwägen Registereinschluss erfolgt?
ab 4. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Verlängerung/Intensivierung der Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC ggf. Caplacizumab weiter** ggf. alternative Immunsuppression**
	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 50% → Keine spezifische Therapie	Vierteljährlich	Rezidivrisiko in Jahr 1+2 am höchsten
	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 50% und nicht ansteigend	Monatlich	
	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Präventive Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC
ab 3. Jahr	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 50% → Keine spezifische Therapie	Vierteljährlich	(Über Jahre stabile Verläufe ggf. halbjährliche Kontrollen) Falls ADAMTS13-Aktivität < 50% abfällt, Prozedere wie ab 4. Monat nach Entlassung

Legende: \*Untersuchung beinhaltet: Blutbild, Laktatdehydrogenase | Laborparameter zur Beurteilung von Organmanifestationen im Rahmen der TTP („Organparameter“): Bilirubin, Kreatinin (eGFR), Proteinurie | ADAMTS13-Aktivität und Inhibitor | Beurteilung klinischer Symptome: Anamnese und klinische Untersuchung zur Erfassung akuter TTP-Symptome und/oder Spätfolgen | Expertenempfehlungen, medizinische begründete Abweichungen möglich.

\*\*Einzelheiten s. [Kapitel 5.3](#). und [6.4](#).



**Tabelle 31 Nachsorgeschema cTTP**

Zeit nach Entlassung (akute TTP)	Therapie	Untersuchung	Bemerkung
Ab Entlassung	Regelmäßige Prophylaxe erwägen*	<p><b>Anfangs wöchentlich, dann monatlich, im Verlauf vierteljährlich</b></p> <p>BB + LDH</p> <p>Organparameter</p> <p>ADAMTS13-Aktivität</p> <p>Klinische Symptome</p> <p>Jährlich ADAMTS13-Alloantikörper</p>	<p>Notfallausweis und ggf. Thrombozyten-Ausweis ausstellen</p> <p>Edukation der Betroffenen über klinische Symptome</p> <p>Rehabilitationsmaßnahmen erwägen</p> <p>Registereinschluss erfolgt?</p> <p>Ziel: durchgehend normale Thrombozytenzahl und LDH</p>

Legende: \*Einzelheiten [Kapitel 6.4.3](#).

Laborparameter zur Beurteilung von Organmanifestationen im Rahmen der TTP („Organparameter“): Bilirubin, Kreatinin (eGFR), Proteinurie. Beurteilung klinischer Symptome: Anamnese und klinische Untersuchung zur Erfassung akuter TTP-Symptome und/oder Spätfolgen.

Thrombozyten-Ausweis („Plättchen-Pass“): Analog z.B. Marcumar-Ausweis mit Eintrag der Thrombozytenzahl zu jeder Verlaufskontrolle, um den individuellen Normbereich (Mittlere Thrombozytenzahl +/- 25 G/l) zu dokumentieren.

Expertenempfehlungen, medizinisch begründete Abweichungen möglich.

## 6.2. Versorgungsstrukturen der TTP-Nachsorge

Die Behandlung und Nachsorge der TTP erfordert ein interdisziplinäres Netzwerk aus Hausärzt\*innen, den bereits oben erwähnten spezialisierten Kompetenz- und Behandlungszentren sowie begleitenden psychosozialen und rehabilitativen Maßnahmen. Ein strukturiertes Versorgungssystem sichert die bestmögliche Behandlung, die engmaschige Überwachung und die Unterstützung der Patient\*innen im Alltag.

Die Hausärzt\*innen spielen eine zentrale Rolle in der Nachsorge von TTP-Patient\*innen, insbesondere bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und der Überwachung allgemein gesundheitlicher Aspekte. Hierzu zählen neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung regelmäßige Laborkontrollen (BB und LDH, Bilirubin, Kreatinin, Proteinurie, Urinsediment) in festgelegten Abständen, abhängig vom Zustand der Patient\*innen (alle drei Monate bei stabiler TTP, engmaschiger bei auffälligen Werten). Die Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität ist nur in dafür spezialisierten Laboren möglich und die entsprechende Zusendung und Logistik für Hausärzt\*innen oftmals schwierig. Alternativ kann die Verschickung durch eine Laborpraxis, durch ein TTP-Zentrum oder die Kontrolle bei der Vorstellung im TTP-Zentrum erfolgen.

TTP-Zentren mit Hämatolog\*innen/Hämostaseolog\*innen/Nephrolog\*innen sind die zentralen fachärztlichen Instanzen für die Behandlung und Nachsorge der TTP. Hier erfolgt die regelmäßige Überprüfung der ADAMTS13-Aktivität, vor allem bei abfallenden Werten oder klinischen Anzeichen eines Rezidivs sowie die Einschätzung der Notwendigkeit präventiver oder therapeutischer Maßnahmen ([Kapitel 6.4.1](#)). Eine Übersicht über spezialisierte TTP-Zentren findet sich im [Kapitel 5.1.1](#). Ein weiteres Ziel der Nachsorge in TTP-Zentren ist es, alle TTP-Patient\*innen einem TTP-Register zuzuführen, um die dringend erforderliche weitere Erforschung dieser seltenen Erkrankung zu ermöglichen ([Kapitel 6.6](#)). In den Zentren werden spezifische Rehabilitationsmaßnahmen empfohlen, der Kontakt zu Selbsthilfegruppen hergestellt und Informationsmaterial bereitgestellt. Einige Zentren bieten regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen an, wie z.B. das TTP-Update (Universitätsmedizin Mainz) oder das Kölner TMA-Symposium (Uniklinik Köln).

## 6.3. Spätfolgen der TTP

### 6.3.1. Erfassung und Behandlung der Spätfolgen

Die Spätfolgen der TTP umfassen eine Vielzahl von körperlichen und psychischen Einschränkungen. Eine ausführliche Darstellung der Spätfolgen findet sich im [Kapitel 2.3.4](#). In der Langzeitbeobachtung von TTP-Patient\*innen wurde ein erhöhtes Risiko für verschiedene körperliche Erkrankungen festgestellt ([53](#), [68](#)). Dazu gehören die arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle und Nierenfunktionsstörungen. Zudem fanden sich vermehrt Depressionen und Gedächtnisstörungen. In einer Langzeitanalyse des Oklahoma TTP-HUS Registers konnte eine erhöhte Mortalität bei TTP-Patient\*innen im Vergleich zur Normalbevölkerung festgestellt werden ([55](#)).



Auch andere Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Systemische Lupus erythematodes (SLE), kommen bei Patient\*innen mit iTTP signifikant häufiger vor. Diese sind ursächlich jedoch nicht sicher als Spätfolgen zu werten, sondern eher als Begleiterkrankungen, welche jedoch in der Nachsorge besonders berücksichtigt werden sollten.

Nachfolgend findet sich eine detaillierte Auflistung der häufigsten Spätfolgen, relevanter Untersuchungsmethoden, möglicher Behandlungen sowie unterstützender Maßnahmen (53, 325-327):

1. Organschäden:
  - a. Nieren: Akute Nierenfunktionseinschränkung und chronische Nierenkrankheit mit reduzierter eGFR und Albuminurie/Proteinurie.
  - b. Herz: Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen.
  - c. Zentrales Nervensystem: Neurologische Schäden durch Mikrothrombosen im Gehirn.
2. Arterielle Hypertonie: infolge von Organschäden oder systemischer Belastung.
3. Kognitive Einschränkungen: Probleme mit Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration.
4. Depressive Störungen: Anpassungsstörungen, langanhaltende depressive Zustände aufgrund der Krankheitserfahrung.
5. Angststörungen: Insbesondere Progredienzängste oder generalisierte Ängste.
6. Fatigue: Chronische Müdigkeit, die oft monatelang anhalten kann.
7. Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS): Folge der lebensbedrohlichen akuten TTP-Schübe mit Flashbacks, Alpträumen, emotionaler Taubheit.

#### Anhaltende Organschäden

**Tabelle 32 Organsysteme mit zugehörigen Symptomen, Diagnostik und Therapie**

Organsystem	Beeinträchtigung	Untersuchung	Therapie
Neurologie/Psychiatrie/ Psychosomatik	Gedächtnisstörung	cMRT	Logopädie
	Aufmerksamkeitsdefizit	Neuropsychologie	Ergotherapie
	Konzentrationsstörung	Psychiatrie/Psychosomatik	Physiotherapie
	Depression		Gedächtnistraining
	Anpassungsstörung		Psychotherapie
	Angststörung		
	Fatigue		
	Posttraumatische Belastungsstörung		
	Neurologische Defizite		
Paresen			



Organsystem	Beeinträchtigung	Untersuchung	Therapie
Innere Medizin	Nieren Herz Art. Hypertonie Autoimmunkrankheiten	Sonographie (Nieren) Echokardiographie Laborkontrollen der Organparameter (Serum/ Urin) Beurteilung kardiovaskuläres Risiko RR-Messungen	Progressionshemmung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren RR-Einstellung

Diagnostische Untersuchungen der Organschäden:

- **cMRT:** Zum Ausschluss oder zur Bestätigung von zerebralen Läsionen oder Mikrohämmorrhagien. Zeitpunkt: Bei entsprechender Symptomatik.
- **Echokardiographie:** Zur Beurteilung der Herzfunktion, insbesondere nach thrombotischen Ereignissen. Zeitpunkt: 6 Monate nach akutem Schub mit kardialer Beteiligung. Weitere Kontrollen je nach Befund.
- **Nierenfunktionsdiagnostik:** Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Kreatinin und Harnstoff zur Einschätzung der Nierenfunktion. Zeitpunkt: 3, 6 und 12 Monate nach akutem Schub mit renaler Beteiligung. Weitere Kontrollen je nach Befund.
- **Urindiagnostik:** Analyse auf Albuminurie/Proteinurie und Hämaturie. Zeitpunkt: 3, 6 und 12 Monate nach akutem Schub mit renaler Beteiligung. Weitere Kontrollen je nach Befund.
- **Blutdruckmessung (RR):** Regelmäßige Blutdruckkontrollen zur Überwachung oder Erfassung einer arteriellen Hypertonie. Zeitpunkt: Bei jeder Vorstellung, mindestens jedoch jährliche Kontrolle.

Die Behandlung der Organschäden erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Haus- und Fachärzt\*innen. Je nach Bedarf wird eine nephrologische Mitbetreuung zur Progressionshemmung der CKD, eine kardiologische Betreuung und ggf. Behandlung einer Herzinsuffizienz und die internistische Betreuung der arteriellen Hypertonie mit Bluthochdruckmedikamenten und Lebensstilinterventionen empfohlen. Eine Studie zu den Langzeitergebnissen nach Erreichen einer Remission nach TTP-Schub des Oklahoma-Registers zeigte, dass von 77 Personen, die einen TTP-Schub überlebten, 16 (21%) im Beobachtungszeitraum (1995 - 2017) verstarben. Alle waren vor dem erwarteten Lebensalter verstorben (mittlere Differenz 22 Jahre, Range 4 - 55 Jahre). Diese Beobachtung verdeutlicht, wie wichtig für die Patient\*innen die Erfassung und Betreuung von Organschäden und Spätfolgen in einer lebenslangen Nachsorge nach einer erfolgreich behandelten TTP-Episode ist (53, 55). Zudem wurde beobachtet, dass Personen mit mildem oder moderatem ADAMTS13-Mangel ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben (51).

Auf die Erfassung und Betreuung insbesondere der neurologischen und psychischen Spätfolgen wird im Folgenden weiter eingegangen.

Neurokognitive Störungen

N.3	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Bei TTP-Patient*innen kommen kognitive Einschränkungen häufig vor.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz auf von (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23): • Kognitiven Einschränkungen bei 74% (95% KI 54 - 94%) (328, 329)	
	Starker Konsens: 100%	



Potenzielle neurokognitive Störungen können durch eine klinisch-neurologische und neurokognitive Screening-Untersuchung erfasst werden. Diese sollten in jährlichen Abständen erfolgen. Die akuten zerebralen vaskulären Schädigungen bei idealerweise mittels einer cMRT nachgewiesenen akuten Schlaganfällen lassen sich klinisch am besten mit der allseits genutzten *National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale* (NIHSS), anhand einer zielgerichteten neurologisch-fachärztlich Untersuchung, abbilden (330). Der NIHSS ist ein Score für die Erfassung neurologischer Funktionsbeeinträchtigung beim akuten Schlaganfall. Milde neurokognitive Defizite oder eine zunehmende psychomotorische Verlangsamung werden damit nicht sinnvoll abgebildet.

Der funktionelle Zustand mittels *modified Rankin Scale* (mRS) kann durch klinisch geschultes Personal dokumentiert werden. Der mRS ist der üblicherweise berichtete Score für das Outcome nach 90 Tagen in klinischen Studien zu Schlaganfällen und ermöglicht eine Aussage über den funktionellen Zustand der Patient\*innen (selbstständig, pflegebedürftig, etc.) (331).

Neben den offensichtlichen Defiziten durch die akuten Ischämien, entstehen im Rahmen der Erkrankung mikrovaskuläre Veränderungen, die klinisch stumm verlaufen können, aber doch über die Zeit klinisch apparent sind. Dies betrifft insbesondere kognitive Funktionen, die dann mittels des *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)-Test gescreent werden können. Bei entsprechenden Defiziten sind logopädische und ergotherapeutische Behandlungen sinnvoll (332). Bei einem Wert von < 26/30 Punkten im MoCA-Test ist eine ausführlichere neuropsychologische Testung indiziert (Vorstellung in Gedächtnisambulanzen, z.B. Durchführung der NIH ToolBox Cognition Battery).

Neben der Erfassung kognitiver Defizite muss auch eine potenzielle depressive Symptomatik erfasst werden, die die Ergebnisse der kognitiven Testung beeinflussen kann. Ob die oben genannten Testverfahren auch für die Erfassung der mikroangiopathischen Ischämien und deren Folgen bei TTP-Patient\*innen gelten, ist Gegenstand der Forschung.

Prinzipiell sollte die Indikation von cMRT Kontrollen aufgrund der zum Teil vielfältigen neurologischen Symptomatik mit unspezifisch anmutend geschilderten Beschwerden niederschwellig gestellt werden, um eine fortschreitende mikrovaskuläre Schädigung frühzeitig zu erfassen. Im Zweifel sollte vorher eine neurologisch-fachärztliche Beurteilung erfolgen.

#### Psychische Störungen

N.4	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<b>Bei TTP-Patient*innen kommen depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue und posttraumatische Belastungsstörungen häufig vor.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und</li> <li>• posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23) weisen eine hohe Prävalenz von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333)</li> <li>• Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) auf.</li> </ul>	
	Starker Konsens: 100%	

N.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Die Wahrscheinlichkeit einer psychischen Störung und/oder kognitiven Einschränkung sollte mittels Screening-Fragen oder mittels standardisierter Fragebögen in allen Phasen der Nachsorge eingeschätzt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und</li> <li>• posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.</li> </ul>	



Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (<a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>),</li> <li>• Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) und</li> <li>• kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) auf.</li> </ul>
	Konsens: 84,0%

N.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Bei positivem Screening (Fragebogen, Anamnese) <u>sollen</u> Patient*innen auf das Vorliegen psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen gemäß ICD-Kriterien untersucht werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>, <a href="#">334</a>) und</li> <li>• posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">333</a>) auf.</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (<a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>)</li> <li>• Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) und</li> <li>• kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) auf.</li> </ul>	
	Konsens: 94,0%	

N.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Psychische Störungen <u>sollen</u> in allen Phasen der Nachsorge entsprechend der S3-Leitlinie für diese Störung behandelt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>, <a href="#">334</a>) und</li> <li>• posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">333</a>) auf.</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕○○○	cTTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.23): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (<a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>),</li> <li>• Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) und</li> <li>• kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) auf.</li> </ul>	
	Starker Konsens: 100%	

N.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Unabhängig vom Vorliegen einer psychischen Störung <u>sollte</u> allen Patient*innen nach einem TTP-Schub eine bedarfsgerechte psychologische Mitbetreuung angeboten werden.</b>	



<p>Evidenzgrad</p> <p>⊕⊕○○</p>	<p>Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>, <a href="#">334</a>)</li> <li>• posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (<a href="#">61</a>, <a href="#">333</a>)</li> </ul>
<p>Evidenzgrad</p> <p>⊕○○○</p>	<p>Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (<a href="#">100</a>, <a href="#">329</a>, <a href="#">333</a>),</li> <li>• Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>) und</li> <li>• kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (<a href="#">328</a>, <a href="#">329</a>)</li> </ul>
<p>Starker Konsens: 100%</p>	



**Tabelle 33 Screening-Ergebnisse für psychische Störungen bei Patient\*innen mit TTP**

Autoren	Gesamt-Sample, n	Untersuchte Pat., n	Instrument und Scores, Depression	Prozent Depression	Instrument und Scores, Angst	Prozent Angst	Instrument und Scores, PTBS	Prozent PTBS	Anmerkungen
Han et al., 2015 ( <a href="#">334</a> )	61	52 Median 4 Tests von 2004 - 2014	BDI-II ≥ 14 ≥ 29 (schwer) zumindest 1x	59% 29%					Kein Zusammenhang mit TTP Schüben, Depression durch psychiatrisches Gespräch bestätigt
Falter et al., 2017 ( <a href="#">333</a> )	149 (2013)	85	IDS-SR ≥ 14 ≥ 49 (schwer u. sehr schwer)	72,6% 14,2%					Keine Assoziation mit TTP Schüben, signifikant pos. Assoziation mit kognitiven Einschränkungen, nur 7% in Behandlung, keine Änderung über die Zeit
	127 (2014)	71	IDS-SR ≥ 14 ≥ 49 (schwer u. sehr schwer)	59,2% 11,3%					
Chaturvedi et al., 2017 ( <a href="#">61</a> )	316	209 (Depr.) 231 (PTBS)	BDI-II ≥ 14 ≥ 29 (schwer)	80,8% 36,8%			PCL-5 ≥ 38	35,1%	Signifikant pos. Assoziation zwischen Depression und PTBS
Riva et al., 2020 ( <a href="#">100</a> )	41	35	HAM-D > 7 > 18 (mittel)	43% 14%	HAM-A > 13 > 24 (schwer)	20% 14%			HAM Skalen sind Expert*innenratings Pos. Assoziation mit kognitiven Tests



Autoren	Gesamt-Sample, n	Untersuchte Pat., n	Instrument und Scores, Depression	Prozent Depression	Instrument und Scores, Angst	Prozent Angst	Instrument und Scores, PTBS	Prozent PTBS	Anmerkungen
Azoulay et al., 2023 ( <a href="#">62</a> )	84	52	HADS-D > 7	17%	HADS-A > 7	50%	IES-R > 22	29%	Kein Unterschied zu Pat. mit aHUS
Mulas et al., 2024 ( <a href="#">327</a> )	72	39	HADS-D > 7 > 10	82% 31%	HADS-A > 7 > 10	92% 72%			Unabhängig von der Behandlung (Caplacizumab vs. Rituximab)

Erläuterung und Legende:

Sortiert nach Erscheinungsjahr. Beck Depression Inventory (BDI-II) Hospital Anxiety (-A) and Depression (-D) Scale (HADS) Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) Hamilton Depression Scale (HAM-D) Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (IDS-SR) Impact of Event Scale, Revised (IES-R) PTBS Checklist for DSM-5 (PCL-5) Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)



Alle in [Tabelle 33](#) gezeigten Studien zu psychischen Störungen bei TTP-Patient\*innen zeigen eine über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegende Prävalenz von Depression, Angststörungen, Fatigue und posttraumatischer Belastungsstörung, die zu einer Reduktion der Lebensqualität führen. Eine Studie bezieht eine gesunde Kontrollgruppe mit ein und kommt ebenfalls zu höheren Werten bei Patient\*innen mit TTP ([333](#)). Psychische Störungen wurden in der Regel mit Selbstbeurteilungsinstrumenten (Patient-reported outcome measures, PROMs) erfasst und es wurden bekannte Cut-Off-Scores als Screening für das Vorliegen einer psychischen Störung herangezogen. PROMs stellen Screeninginstrumente für psychische Symptome und Störungen dar. Das Vorliegen einer gesicherten Diagnose kann nur im Expert\*innengespräch erfolgen.

Falter et al. fanden 2017 bei 68,4% der Patient\*innen in Remission eine milde bis schwere depressive Verstimmung ([333](#)). Han et al. kamen 2015 auf einen Prozentsatz von 59% ([334](#)). Chaturverdi et al. fanden 2017 eine zumindest leichte Depression bei 81% ([61](#)), Riva et al. 2020 bei 43% ([100](#)), Azoulay et al. 2023 bei 17% ([62](#)) und Mulas et al. 2024 ([327](#)) bei 82%. Das Auftreten von posttraumatischer Belastungsstörung wurde in zwei Studien untersucht, ein positives Screeningergebnis fand sich bei 35% und 29% der Patient\*innen ([61](#), [62](#)). Auch Angststörungen treten häufig auf mit Frequenzen für milde bis schwere Angststörungen von 20 - 92% ([62](#), [100](#), [327](#)).

Bislang konnte kein Zusammenhang zwischen Vorliegen und Schweregrad einer Depression und der Häufigkeit oder Schwere akuter TTP Schübe festgestellt werden ([333](#), [334](#)). Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Schwere der Depression und Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen ([62](#), [100](#), [327](#)). Nur ein kleiner Teil der Patient\*innen mit psychischer Belastung scheint eine entsprechende Therapie zu erhalten ([333](#)). Psychische Symptome und Störungen können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Da ausreichend Evidenz für das häufige Vorliegen von psychischen Symptomen und Störungen bei Patient\*innen mit TTP vorliegt, ist ein regelmäßiges Screening indiziert ([329](#)).

Es liegen keine Studien vor, die untersucht haben, ob ein spezifisches Nachsorgeprogramm, eine psychologische Betreuung oder eine Rehabilitationsmaßnahme bei Patient\*innen nach einem akuten TTP-Schub zu einer Verbesserung der Lebensqualität, einer Reduktion psychischer Störungen/Symptome oder zu einem verminderten Auftreten von TTP-Rezidiven und Spätfolgen führt ([5](#)). Hier besteht Forschungsbedarf.

Zusammenfassend konnte für die Evidenzbewertung der Literatur zu psychischen Störungen bei TTP-Patient\*innen in Remission eine vergleichende Beobachtungsstudie sowie vier Querschnittsstudien mit bis zu 522 Patient\*innen identifiziert werden ([61](#), [100](#), [329](#), [333](#), [334](#)). Patient\*innen mit TTP weisen eine über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegende Prävalenz von Depression, Angststörungen und PTBS auf. Das Risiko einer Depression liegt bei Patient\*innen mit TTP um das 5-fache über dem der Normalbevölkerung ohne TTP (RR 5,08; 95% KI 2,53 - 10,2) ([333](#)). Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE mit sehr niedrig bewertet. Es ist zu beachten, dass in den meisten Studien Kontrollgruppen fehlen und keine Konfounderadjustierung erfolgte und dass die Prävalenz von Depression und Angst zwischen den Studien stark variierte.

Für das empfohlene Screening bei Verlaufskontrollen in der Nachsorge (Hausärzt\*innen oder TTP-Zentren) empfiehlt die LG den kurzen standardisierten Fragebogen PHQ-4, der von den Patient\*innen eigenständig ausgefüllt werden kann. Sobald der Score  $\geq 3$  bei den beiden Depressionsfragen oder den beiden Angstfragen beträgt oder  $\geq 6$  bei allen vier Fragen, sollte im Arztgespräch nachgefragt werden, ob eine psychische Betreuung gewünscht wird. Eine Fatigue sollte mit der Fatigue Assessment Scale (FAS) in regelmäßigen Abständen in der Nachsorge (z.B. im TTP-Register) erfasst werden ([335](#)).

### 6.3.2. Rehabilitation

Nach einem TTP-Schub oder wiederholten Rezidiven können Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich sein, um die körperliche und psychische Erholung zu unterstützen. Hierzu zählen neben dem körperlichen Training auch Maßnahmen zur neurokognitiven und psychosozialen Rehabilitation. Es werden folgende Rehabilitationsmaßnahmen empfohlen:

- Medizinische Rehabilitation: Anpassung an körperliche Einschränkungen (Physiotherapie, Ergotherapie).
- Soziale Rehabilitation: Unterstützung im sozialen und beruflichen Umfeld.
- Psychische Betreuung: Wichtige Rolle bei der Krankheitsverarbeitung, Behandlung von Depression, Angst und PTBS.
- Gedächtnisambulanzen: Spezialisierte Zentren für die Behandlung kognitiver Einschränkungen, neuropsychologischer Defizite und Erlernen der Resilienz.

Ziel der Rehabilitation ist es, Funktionsschäden, die als Folge der Erkrankung selbst bzw. deren Behandlung aufgetreten sind, zu lindern bzw. vollständig zu beseitigen und so die Berufsfähigkeit und Selbstständigkeit zu erhalten. Zudem ist nach einem lebensbedrohlichen TTP-Schub eine zeitnahe Unterstützung der Krankheitsverarbeitung erforderlich, um



psychische Spätfolgen zu vermeiden. Bei den meisten TTP-Patient\*innen bildet sich die anfänglich schwere körperliche Symptomatik einer akuten Episode rasch zurück. Häufig bleiben jedoch mildere Symptome wie Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Erschöpfung, Gedächtnisstörungen und leichte Wortfindungsstörungen etc. Insbesondere anspruchsvolle Aufgaben, die ein hohes Maß an Konzentration und Reizverarbeitung erfordern, können oft nicht mehr bewältigt werden. So verlieren viele TTP-Patient\*innen ihre Arbeitsplätze und oft auch ihre sozialen Sicherheiten. Für die Krankheitsverarbeitung und die berufliche Wiedereingliederung sind daher eine Anschlussheilbehandlung und eine sozialmedizinische Beurteilung wichtig. Nach Erstdiagnose-Schüben oder schweren Verläufen sollte rechtzeitig eine Anschlussheilbehandlung durch die betreuende Station oder den Hausarzt beantragt werden. Optimaler Zeitpunkt der Anschlussheilbehandlung wäre in der Nachsorge nach Beendigung der nach Entlassung fortgeführten ambulanten Therapiemaßnahmen sowie der wöchentlichen ambulanten Verlaufskontrollen.

Unsicherheit besteht oft bei der Auswahl der geeigneten Reha-Klinik/Einrichtung. Eine hämatologisch/onkologische Rehabilitation ist ebenso wie eine rein neurologische Rehabilitation nicht unbedingt geeignet. Schwerpunkte der Einrichtung sollten u.a. die psychosoziale Rehabilitation, neurodegenerative Erkrankungen und Berufstherapie sein. Da die Symptomatik sehr ähnlich sein kann, eignen sich auch Einrichtungen für Neurorehabilitation bei Post/Long-COVID für TTP-Patient\*innen. Bei Bedarf können in den TTP-Kompetenzzentren geeignete Rehabilitations-Einrichtungen angefragt werden.

### 6.3.3. Grad der Behinderung

Der Grad der Behinderung (GdB) beschreibt den Schweregrad einer Behinderung, die länger als sechs Monate andauert. Er wird durch versorgungsärztliche Gutachter\*innen bestimmt. Dabei werden verschiedene Faktoren, einschließlich der körperlichen, geistigen, seelischen und sozialen Beeinträchtigungen einer Person, berücksichtigt. Die Gutachter\*innen betrachten alle medizinischen Diagnosen und nehmen die Bewertung anhand der Rechtsgrundlage (Sozialgesetzbuch Teil 9, SGB IX) der sogenannten „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ vor. Dementsprechend wird der Antrag von den Betroffenen beim zuständigen Versorgungsamt gestellt. Eine Besonderheit ist hier, dass die Gutachter\*innen aufgrund der Seltenheit der TTP meist keine Erfahrung mit dem Krankheitsbild haben. Es wäre daher wünschenswert, TTP-Expert\*innen in den Entscheidungsprozess einzubeziehen.

Der GdB wird auf einer Skala von 10 - 100 in Zehnerschritten angegeben, wobei 100 den schwersten GdB darstellt. Welcher Grad vergeben wird, ist sowohl abhängig von der Art der Behinderung als auch von deren Auswirkungen auf den Alltag und die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Der Erfahrung nach wird dabei die TTP in verschiedenen Bundesländern sehr unterschiedlich bewertet. Menschen mit einem höheren GdB haben in der Regel mehr Ansprüche auf Unterstützung und soziale Leistungen. Für TTP-Patient\*innen mit schweren Verläufen oder häufigen Rezidiven kann es daher sinnvoll sein, diesen zu beantragen. Weitere Informationen, hilfreiche Links und Broschüren dazu finden sich bei den Selbsthilfegruppen für Gerinnungsstörungen (z.B. Deutsche Hämophiliegesellschaft).

Eine Schwerbehinderung liegt vor, wenn der GdB mindestens 50 beträgt. Für die TTP wurde bisher je nach Schweregrad der Spätfolgen ein GdB von 10 - 100 vergeben. Andere Behinderungen werden je nach Einzelfall zusätzlich berücksichtigt.

## 6.4. Prävention von Rezidiven

### 6.4.1. Rezidivrisiko

Obwohl durch die Fortschritte in der Diagnostik und ein modernes Therapiemanagement der klinische Verlauf und das Outcome einer TTP verbessert werden konnten, kommt es immer noch häufig zu Rezidiven (324). Innerhalb von 2 Jahren erleiden 30 - 50% der Patient\*innen ein Rezidiv (326). Daher sind bei Patient\*innen, die sich in Remission befinden, spezifische Prädiktoren für einen solchen Rückfall von hoher Relevanz (324). Negative Prognosefaktoren sind wiederholte Rezidive innerhalb der ersten Jahre nach der Erstdiagnose und eine verzögerte Therapieeinleitung.

Das Rezidivrisiko wird durch das (Un)Gleichgewicht zwischen der ADAMTS13-Aktivität und der Konzentration des VWF bestimmt. Situationen, die zu einer Verminderung der ADAMTS13-Aktivität und/oder zu einem Anstieg des VWF führen, können das Rezidivrisiko erhöhen. Dazu gehören z.B. akute Erkrankungen, Operationen, Traumata oder Schwangerschaften. Weitere Triggerfaktoren für ein Rezidiv sind Infektionen mit einem organbezogenen oder systemischen entzündlichen Prozess wie z.B. einer Pankreatitis (112). Rezidive können jedoch auch ohne offensichtliche Trigger-Situationen auftreten. Die höchste Rezidivgefahr besteht in den ersten zwei Jahren nach dem initialen Ereignis, doch sind auch Spätrezidive nach mehreren Jahren dokumentiert, was die Wichtigkeit einer langfristigen Nachsorge betont.



Ein Rezidiv der TTP wird durch das Wiederauftreten einer Episode mit Thrombozytopenie ohne andere Ursache und mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung (mit oder noch ohne mikroangiopathischer hämolytischer Anämie) bei einer stark verminderten ADAMTS13-Aktivität definiert ([Tabelle 21](#), [Kapitel 4.6](#)). Zu den typischen Symptomen eines Rezidivs gehören Petechien, Blutungsneigung, neurologische Auffälligkeiten und unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder Fieber. Auch gastrointestinale Beschwerden und thorakale Schmerzen können auftreten.

In diesem Kapitel werden der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für ein Rezidiv (ADAMTS13-Mangel < 20%) und allgemeine Hinweise erörtert. Zudem wurden weitere potenzielle Risikofaktoren bereits in [Kapitel 3.2](#) detailliert dargestellt und diese sollten ebenso berücksichtigt werden.

#### ADAMTS13-Aktivität

N.9	Konsensbasiertes Statement	2020
Expertenkonsens	<b>Bei klinischer Remission einer iTTP liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität <math>\leq</math> 20% sinkt.</b>	
	ISTH-Leitlinienadaptation ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 97,0%	

Diese Statement wurde als Adaptation eines Good Practice Statements (GPS) der ISTH-Leitlinie übernommen ([137](#)). Die Rezidivgefahr der iTTP wird wesentlich durch das Vorhandensein/Wiederauftreten von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 sowie die infolgedessen erniedrigte ADAMTS13-Aktivität beeinflusst. Eine persistierende oder erneut auftretende niedrige ADAMTS13-Aktivität (< 20%) weist auf ein hohes Rezidivrisiko hin, selbst in Abwesenheit klinischer Symptome. Bei Patient\*innen mit kongenitaler (hereditärer) Form der TTP (cTTP) besteht ein lebenslanges Rezidivrisiko, da die ADAMTS13-Aktivität permanent erniedrigt ist ([39](#)).

Als wichtigster modifizierbarer Risikofaktor für ein Rezidiv gilt daher der persistierende schwere ADAMTS13-Mangel < 20% ([336](#)). Die regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ist demnach von zentraler Bedeutung in der iTTP-Nachsorge. Die vierteljährliche Bestimmung zur rechtzeitigen Erfassung eines klinisch relevanten Abfalls der ADAMTS13-Aktivität wird empfohlen ([323](#)). Es gibt keine Studien, die belegen, dass die Zeitintervalle für reguläre Kontrollbestimmungen der ADAMTS13-Aktivität - sofern sie im Referenzbereich liegt - drei Monate betragen sollten; dieses Vorgehen hat sich in der Praxis aber bewährt. Aus dem Oklahoma-Register ist bekannt, dass eine lediglich jährliche ADAMTS13-Bestimmung nicht ausreichend ist, um ein Rezidiv vorherzusehen und zu verhindern ([32](#)).

Bei einem klinischen Rezidiv finden sich in der Regel ADAMTS13-Aktivitäten < 10% ([30](#)). In neueren Arbeiten zeigte sich, dass nicht erst bei einem Abfall der ADAMTS13-Aktivität < 10% mit einem klinischen Rezidiv zu rechnen ist, sondern dass bereits bei Aktivitäten  $\leq$  20% die Wahrscheinlichkeit für ein klinisches Rezidiv hoch ist ([324](#)). In der Studie von Schieppati et al. erlitten 83% der Patient\*innen mit einer ADAMTS13-Aktivität < 20% einen klinischen Rückfall (niedrige Fallzahl, n=12), aber nur 21% der Patient\*innen, deren ADAMTS13-Aktivität normal oder nur moderat vermindert war ([324](#)). Bei ADAMTS13-Aktivitäten < 20% liegt nach der IWG ([30](#)) ein „ADAMTS13-Rezidiv“ (im Deutschen vielleicht besser „erneuter klinisch relevanter ADAMTS13-Mangel“) vor, welches mit einem erhöhten Risiko für ein klinisches Rezidiv einhergeht. In bis zu 80% der Fälle mit ADAMTS13-Aktivitäten  $\leq$  20% kann ein Rezidiv auftreten, wohingegen bei einer ADAMTS13-Aktivität > 20% deutlich seltener (in ca. 20% der Fälle) mit einem solchen zu rechnen ist ([323](#), [324](#)). Eine ADAMTS13-Aktivität  $\leq$  20% wird daher als geeigneter Prädiktor für ein klinisches Rezidiv bei normalen Thrombozytenzahlen und fehlenden klinischen Symptomen einer TTP angesehen ([30](#), [326](#)). Zudem wurde beobachtet, dass Personen mit mildem oder moderatem ADAMTS13-Mangel ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben ([51](#)).

Es konnte gezeigt werden, dass mit einer Anti-CD20-Therapie ADAMTS13-Aktivitäten > 20% erzielt werden können ([337](#)). Dieser Cut-Off-Wert scheint daher möglicherweise auch als Entscheidungshilfe für den prophylaktischen Einsatz einer Anti-CD20-Therapie zur Rezidivprävention geeignet zu sein ([326](#), [337](#)). Die Verhinderung eines klinischen Rezidivs bei verminderten ADAMTS13-Aktivitäten, z.B. mittels Rituximab, zeigte bereits klinische Erfolge ([326](#)). Es ist anzunehmen, dass die Rezidivraten in Zukunft sinken werden, da die Nachsorge strukturierter gestaltet und präventive Therapieoptionen eingesetzt werden können. Als weiteren Risikofaktor konnten hohe ADAMTS13-Autoantikörper, insbesondere solche der IgG4-Subklasse, identifiziert werden. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für Rezidive assoziiert ([19](#), [115](#)).



## Triggerfaktoren eines Rezidivs

N.10	Evidenzbasiertes Statement	2025
	<p><b>Die aktuelle Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung bezüglich genereller Triggerfaktoren, die bei einer Mehrzahl der Patient*innen ein Rezidiv der TTP auslösen.</b></p>	
<p>Evidenzgrad</p> <p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (<a href="#">133</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP</li> </ul> <p>wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation c.3178C&gt;T (p.R1060W) (<a href="#">38</a>, <a href="#">123</a>): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64)</li> <li>• Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (<a href="#">38</a>): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)</li> </ul>	
	<p>Konsens: 89,3%</p>	

N.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p><b>iTTP- und cTTP-Patient*innen <u>sollen</u> bezüglich möglicher individueller Triggerfaktoren beraten werden.</b></p>	
<p>Evidenzgrad</p> <p>⊕⊕⊕○</p>	<p>Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (<a href="#">133</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP</li> </ul> <p>wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation c.3178C&gt;T (p.R1060W) (<a href="#">38</a>, <a href="#">123</a>): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64)</li> <li>• Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (<a href="#">38</a>, <a href="#">123</a>): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)</li> </ul>	
	<p>Starker Konsens: 100%</p>	

Die Datenlage zu möglichen Triggerfaktoren, die ein erneutes Rezidiv einer TTP auslösen können, ist spärlich. Die Daten stammen aus unterschiedlichen Zeiträumen verschiedener Definitionen von TTP-Rezidiven (mit und ohne Berücksichtigung der ADAMTS13-Aktivität). Die genaue Ursache der TTP bleibt oft unklar und unterschiedliche Faktoren können einen ersten Schub oder ein Rezidiv der Erkrankung bei prädisponierten Personen auslösen. Besonders wichtig ist die Vermeidung von Stress, die sorgfältige Überwachung von Medikamenten, das Management von Infekten/Operationen/Traumata/Schwangerschaft und die Kontrolle von potenziellen Risikofaktoren, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Hier wird besonders auf die Beachtung der entsprechenden Empfehlungen und Ausführungen in [Kapitel 3.2](#) verwiesen.

Es fand sich keine eindeutige Evidenz für spezifische Nahrungsmittel, die direkt mit TTP in Verbindung stehen. Es gibt jedoch Hinweise eines kausalen Zusammenhangs mit der Induktion einer Thrombozytopenie bzw. eines TMA-Rezidivs durch Chinin oder chininhaltige Nahrungsmittel und Medikamente ([338](#)). Bei dieser sehr seltenen Nebenwirkung wird gleichzeitig das Neuaufreten oder Vorhandensein von Autoantikörpern gegen GPIIb/IX oder GPIIb/IIIa beobachtet, die dann Medikamenten-(Chinin)-abhängig Thrombozyten zerstören oder deren Entfernung im RES fördern ([339](#), [340](#)). Fundierte wissenschaftliche Hinweise, dass es sich hierbei um ein Rezidiv der TTP handelt, fehlen. Eine ausgewogene Ernährung ebenso wie der Verzicht auf Drogenkonsum, Rauchen, übermäßigen Alkoholkonsum sowie eine moderate sportliche Betätigung wird allgemein empfohlen - insbesondere zur Reduktion des erhöhten kardiovaskulären Risikos.



## 6.4.2. Medikamentöse Immunsuppression in der Rezidivprophylaxe

### Rituximab in der Rezidivprophylaxe

N.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad B	<b>Bei iTTP-Patient*innen in klinischer Remission ohne mindestens partielle ADAMTS13-Remission (&gt; 20%) <u>sollte</u> die Prophylaxe mit Rituximab (off label) erwogen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Adaptation einer schwachen Empfehlung der ISTH (46). Es wurde kein Einfluss auf das Überleben: OR 0,15 (95% KI 0,01 - 1,75) bei einer Verringerung des Rezidivrisikos: OR 0,05 (95% KI 0,02 - 0,15) (48) festgestellt.	
	Starker Konsens: 100%	

N.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Wenn Rituximab nicht gegeben werden kann (z.B. Allergie oder Hinweise auf fehlende Wirksamkeit), dann <u>sollten</u> andere CD20-Therapien (z.B. Ofatumumab, Obinutuzumab) und/oder andere Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin A) erwogen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Die genannten Immunsuppressiva führten bei TTP-Patient*innen in Remission zu einer verringerten Rezidivrate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporin A: RR 0,205 (95% KI 0,12 - 0,33) (48, 341, 342)</li> <li>• Obinutuzumab: RR 0,21 (95% KI 0,033 - 1,34) (343)</li> <li>• Ofatumumab: RR 0,949 (95% KI 0,58 - 1,54) (343)</li> </ul> (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.28)	
	Starker Konsens: 95,8%	

Die präventive Anwendung von Rituximab stellt eine besondere Situation im klinischen Alltag dar: Ein nicht zugelassenes Medikament wird einer klinisch „gesunden“ Person nur aufgrund eines pathologischen Laborwertes verabreicht. Es gibt jedoch eine Reihe von Studien zu dem Thema, wonach der Einsatz von Rituximab auch ohne entsprechende Klinik zur Prophylaxe erneuter TTP-Schübe zu empfehlen ist, wenn sich die ADAMTS13-Aktivität im deutlich verminderten Bereich (< 20%) befindet. Die zur Verfügung stehenden Studien sind weder randomisiert noch kontrolliert. In ihren Endergebnissen widersprechen sich die Publikationen jedoch nicht und zeigen sowohl eine geringere Rezidivrate (116, 223, 269) als auch teilweise eine geringere Mortalität (223) durch die präventive Anwendung von Rituximab. Durch Rituximab wird die Produktion von ADAMTS13-Antikörpern reduziert, somit die Gefahr eines Rezidivs vermindert und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs verlängert (269). Die Standardanwendung von Rituximab mit vier Gaben à 375 mg/m<sup>2</sup> KO einmal pro Woche in vier aufeinanderfolgenden Wochen führt zu einer reversiblen B-Zelldepletion. Meist wird der Ausgangswert der B-Zellen nach etwa 6 - 12 Monaten wieder erreicht. Das Risiko des erneuten ADAMTS13-Rezidivs und nachfolgenden klinischen Rezidiven steigt dann möglicherweise wieder an und die Prophylaxe muss wiederholt werden. In der neueren Literatur nach 2018 konnten keine Widersprüche zu den Empfehlungen der ISTH gefunden werden. Diese treffen weiterhin zu und wurden hier adaptiert. Bei insgesamt sehr spärlicher Datenlage stützen sich die Empfehlungen insgesamt auf retrospektive Kohortenanalysen sowie Expert\*innenmeinungen im Feld. Die Mitglieder der Leitliniengruppe können den erfolgreichen Einsatz des Medikamentes in der Rezidiv-Prävention bestätigen.

Wie bereits im Kapitel 5 erwähnt, ist für die Anwendung von Rituximab zu beachten, dass es nicht explizit für die iTTP zugelassen ist. Es muss daher eine entsprechende Aufklärung der Patient\*innen erfolgen. Zudem müssen die möglichen Nebenwirkungen, Kontraindikationen, die Hepatitis-B-Reaktivierung und Auswirkungen auf Impfschutz oder Impfansprechen beachtet werden (Fachinformation und Kapitel 5.3.2). Vor dem Hintergrund möglicher Unverträglichkeiten bzw. fehlender klinischer Antwort auf eine Therapie mit Rituximab stellen die Gabe von 2./3. Generation Anti-CD20-Antikörpern oder anderen Immunsuppressiva (Kapitel 5.3.2) eine mögliche Alternative dar, ohne dass es hierfür ausreichende medizinische Evidenz gibt. In einigen Zentren sind iTTP-Patient\*innen bekannt, die seit Jahren eine anhaltend niedrige ADAMTS13-Aktivität mit Autoantikörpern aufweisen ohne oder nur mit seltenen Rezidiven. In solchen Fällen muss die



Indikation und das Nutzen-Risiko-Profil einer jahrelangen Immunsuppression sorgfältig in einem TTP-CCC abgewogen werden. Je nach Klinik und Anamnese wäre auch der Ausschluss einer cTTP mittels Mutationsanalyse sinnvoll.

### Kortikosteroide in der Rezidivprophylaxe

Theoretisch kann der in [Kapitel 5.3.2](#) beschriebene Effekt der Kortikosteroide auch für die Prophylaxe des klinischen Rezidivs bei einem ADAMTS13-Rezidiv genutzt werden. Positive Erfahrungen bestehen aus der Anwendung bei schwangeren iTTP-Patientinnen und aus der Zeit der COVID19-Pandemie, als zeitweise andere Immunsuppressiva vermieden wurden. Die Kortikosteroiddosis, die Dosisanpassung oder das Ausschleichen wurden nicht in randomisierten klinischen Studien ermittelt. Es gibt Einzelfallbeobachtungen, bei denen 10 - 20 mg Prednisolon/d ausreichend waren, um die ADAMTS13-Aktivität > 20% oder in den Normbereich anzuheben. Ähnlich wie bei anderen Autoimmunerkrankungen war im Verlauf eine Erhaltungstherapie von 2,5 - 5 mg/d erforderlich. In anderen Fällen war dies nicht ausreichend und musste im Verlauf doch die Rituximab-Prophylaxe eingesetzt werden. Unter Anwendung einer längeren Kortikosteroidprophylaxe müssen Nebenwirkungen besonders beachtet werden. Sie sollte nicht erfolgen bei anfälligen Bevölkerungsgruppen, z.B. bei Patient\*innen mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, psychischen Komorbiditäten und fortgeschrittenem Alter. In Anbetracht der bekannten kardialen, endokrinen, infektiologischen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden sollte eine niedrig dosierte Dauertherapie vermieden werden.

Zusammenfassend sind Kortikosteroide allein oft nicht ausreichend, um eine langfristige Remission zu erhalten, weshalb auch in der Prophylaxe zusätzliche immunsuppressive Substanzen notwendig sind ([Kapitel 5.3.2](#)).

### 6.4.3. Plasma oder Enzymersatztherapie in der Rezidivprophylaxe

N.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020/2025
Empfehlungsgrad B	<b>Patient*innen mit cTTP in Remission <u>sollten</u> regelmäßig prophylaktische Plasmainfusionen erhalten.</b>	
Empfehlungsgrad 0	<b>Alternativ <u>kann</u> zur Prophylaxe der cTTP gemäß Zulassung auch rADAMTS13 gegeben werden. Die Evidenz für rADAMTS13 ist derzeit noch gering. Deutlich mehr Erfahrung liegt für die Prophylaxe mit FFP vor.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	<p>Plasmainfusion: Leitlinienadaptation einer schwachen ISTH-Empfehlung von 2020 (<a href="#">46</a>), in welcher aufgrund der unklaren Kosten-Nutzen-Abwägung (<a href="#">26, 344-347</a>) Plasmainfusionen und abwartendes Zuschauen gleichermaßen bei sehr niedriger Qualität der Evidenz empfohlen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität und die Rezidivhäufigkeit (OR 3,78; 95% KI 0,19 - 73,21)</li> <li>• Auftreten kardiovaskulärer Dysfunktion (OR 3,46; 95% KI 0,02 - 493,21), neurokognitiver oder neurologischer Defizite (OR 3,97; 95% KI 0,29 - 54,19) oder chronischer Nierenerkrankungen/Dialysebedarf (OR 3,78; 95% KI 0,19 - 73,21) oder von Nebenwirkungen (OR 3,61; 95% KI 0,10 - 127,82).</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	<p>rADAMTS13: Unter Therapie mit rADAMTS13 konnte (<a href="#">253</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine um 89% (95% KI 65 - 113) höhere maximale ADAMTS13-Aktivität,</li> <li>• eine Verlängerung der Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität über 10% um 3,7 (95% KI 3,3 - 4,1) Tage erreicht und</li> <li>• ein geringeres Risiko für eine Thrombozytopenie: RR 0,4 (95% KI 0,3 - 0,7) (<a href="#">253</a>) festgestellt werden.</li> </ul> <p>(<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.21)</p>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	rADAMTS13: Bisher kein Einfluss auf das Auftreten eines TTP-Schubes, Kreatinin-Anstieg, neurologische Symptome und schwerer unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens: 100%	



Patient\*innen mit cTTP benötigen eine lebenslange Betreuung in einem TTP-Kompetenzzentrum (TTP-CCC). Insbesondere in bestimmten Lebensphasen (Schwangerschaft und Neonatalzeit) ist eine intensiviert und hoch spezialisierte Betreuung erforderlich. Ziel der Behandlung der cTTP Patient\*innen ist der Enzyersatz der fehlenden ADAMTS13-Protease. Damit soll der ADAMTS13-Spiegel angehoben werden. Es wird unterschieden zwischen der Therapie und der Prophylaxe eines akuten Schubes. Bisheriger Standard zur Prophylaxe und Therapie der cTTP ist die Gabe von Plasmainfusionen (z.B. 10 - 15 ml/kg KG alle 1 - 3 Wochen, ISTH-Leitlinie 2020).

Die Datenlage zur Plasmaprophylaxe ist inhomogen. Japanische Daten deuten darauf hin, dass die dortigen Protokolle für die prophylaktische FFP-Administration nicht ausreichend effektiv waren, um Organschäden in einer cTTP-Kohorte zu verhindern (348). Allerdings handelte es sich um eine Gruppe von Patient\*innen, welche die Prophylaxe aufgrund einer klinisch schwerwiegenderen Form der cTTP erhielten. Sie hatten niedrigere Thrombozytenzahlen und höhere Kreatinin-Werte als die Gruppe, die nur bei Bedarf FFP erhielt. Daten aus dem internationalen cTTP-Register deuten darauf hin, dass die Patient\*innen von einer Prophylaxe profitieren können, da es sich bei den nicht offenkundigen Symptomen um subakute mikrovaskuläre Thromben handeln kann. Das Register stellte fest, dass 50% der cTTP-Patient\*innen, die keine Prophylaxe erhielten, im Alter von mindestens 40 Jahren mehr als ein arterielles thromboembolisches Ereignis hatten (27). Im britischen Register berichteten 88% der 24 Patient\*innen, die eine regelmäßige Prophylaxe erhielten, über eine Abnahme der klinischen Symptome (Kopfschmerzen, Lethargie und Bauchschmerzen), ohne dass im Labor eine TMA-Konstellation vorlag oder eine Schädigung der Endorgane nachgewiesen wurde (45).

Die Literaturrecherche ergab neuere Evidenz. Sakai et al. (349) bestätigten, dass bei Patient\*innen mit einem rezidivierenden cTTP-Phänotyp prophylaktische Plasmainfusionen erforderlich sein können. Ferras et al. zeigten 2019, dass FFP-Infusionen alle drei Wochen bei 70% der cTTP Patient\*innen nicht ausreichend waren, sondern wöchentliche oder zweiwöchentliche Infusionen erforderlich waren. Das Risiko für Organschäden wie z.B. die Inzidenz für Schlaganfälle konnte durch die Plasmaprophylaxe signifikant gesenkt werden (2% vs. 17%; p=0.04). Auch bisher nicht als TTP-Symptome wahrgenommene Beschwerden ohne definierte akute Episode besserten sich unter der Prophylaxe (39).

Es gibt bisher keinen Konsens über die Häufigkeit der Behandlung und darüber, ob über Jahre beschwerdefreie chronisch ADAMTS13-defiziente Personen eine regelmäßige Erhaltungstherapie oder nur eine Ad-hoc-Behandlung in Hochrisikoperioden wie Schwangerschaft und Operation benötigen. Für die Anwendung von Plasma in der Prophylaxe gelten zudem die entsprechenden Empfehlungen aus [Kapitel 5.3.1](#).

Seit 09/2024 steht in Deutschland rekombinantes ADAMTS13 zur Verfügung ([Kapitel 5.2.2](#)). Es ist als Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit cTTP für alle Altersgruppen zugelassen. Das Medikament erhielt 2023 seine erste Zulassung in den USA. Es wird als lyophilisiertes Pulver bereitgestellt, welches vor der Verabreichung rekonstituiert werden muss. Die intravenöse Infusion erfolgt mit einer Geschwindigkeit von 2 - 4 ml/min. Die empfohlene Dosis von rADAMTS13 für die prophylaktische EET beträgt 40 IE/kg KG einmal alle zwei Wochen (204).

In der 2024 publizierten Phase 3-Studie mit insgesamt 32 behandelten cTTP-Patient\*innen konnte die Effektivität der rADAMTS13 in der Prophylaxe gezeigt werden (253). Im Prüfarm waren die maximalen ADAMTS13-Spiegel im Durchschnitt höher als im Standardarm (101% vs. 19%) (253). Im Prüfarm waren die Ergebnisse bezüglich der Parameter Thrombozytenzahl, LDH, neurologische Symptome und Abdomenschmerzen besser als im Standardarm. Schwere Nebenwirkungen der Anwendung sind bislang nicht beschrieben. Bisher wurde kein TTP-Schub unter rADAMTS13-Prophylaxe dokumentiert. Aufgrund der insgesamt sehr wenigen aufgetretenen akuten Schübe konnte unter Prophylaxe mit rADAMTS13 mit niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied im Auftreten eines akuten TTP-Schubes, der Nierenfunktion oder in der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse nachgewiesen werden. Die Qualität der Evidenz wurde zusammenfassend mit niedrig bewertet.

Nach Beendigung der Evidenzrecherche für diese Leitlinie wurden erste Real-world-Daten zur Prophylaxe mit rADAMTS13 publiziert. Eine Arbeit zeigte die Daten von neun Kindern mit cTTP zwischen 2 - 17 Jahren, die von einer prophylaktischen Therapie mit FFP auf eine Therapie mit rADAMTS13 umgestellt worden waren (350). Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf, die Evidenzlage wurde durch die Daten insgesamt nicht unterschiedlich bewertet. Eine weitere Arbeit verglich bei 14 erwachsenen cTTP-Patient\*innen die Prophylaxe mit FFP oder rADAMTS13. Es konnten höhere Spiegel der ADAMTS13-Aktivität 15 Minuten und eine Woche nach rADAMTS13-Injektion erreicht werden. Allergische Reaktionen wurden nicht berichtet (351). Die Evidenz dieser Daten wurde nicht mehr für diese Leitlinie bewertet und wird im Amendment berücksichtigt.

Die Zulassung erfolgte aufgrund von Interimsanalysen der randomisierten Cross-over Phase 3-Studie (253), der laufenden Nachbeobachtungsstudie Phase 3b (255) und der finalen Analyse einer Phase 1 Dosisfindungsstudie (255). Es müssen jedoch noch die vollständigen Ergebnisse der drei Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt werden. Die Zulassung erfolgte daher unter „außergewöhnlichen Umständen“ (Fachinformation). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es zum Zeitpunkt der Zulassung nicht möglich, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten ([Kapitel 5.2.2](#)). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) fordert einen jährlichen Sicherheits-Bericht



und wird alle neuen Informationen jährlich bewerten. Falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert. Zudem hat die EMA einen Risiko-Management-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung angeordnet.

Nach Zulassung ist der Einsatz von rADAMTS13 in Deutschland möglich. Dafür spräche die damit mögliche Vermeidung von Kontakt zu Fremdblutbestandteilen. Geringere Infusionsvolumina im Vergleich zur Plasma-Therapie ermöglichen eine kürzere Therapiedauer und damit einen geringeren Zeitaufwand für Patient\*innen und Personal. Die intravenöse rADAMTS13-Substitution kann von Patient\*innen erlernt werden und anschließend zu Hause erfolgen. Auch dies würde mit einem geringeren Zeit- und Kostenaufwand für die Betroffenen einhergehen und dazu beitragen, schulische und berufliche Fehlzeiten zu reduzieren.

Aufgrund der noch geringen Evidenz kann von der Leitliniengruppe zum aktuellen Zeitpunkt eine über die oben genannte hinausgehende Empfehlung nicht ausgesprochen werden. Nach jahrelanger Anwendung der bisherigen Standardtherapie liegen aktuell mehr Erfahrungen zur Plasma-Therapie vor. Daher sollten die Therapiedaten aller Patient\*innen, die mit rADAMTS13 behandelt werden, in einem unabhängigen, prospektiven Register gemeldet werden. Es ist ein Amendement dieser Leitlinie geplant, sobald weitere Evidenz vorliegt.

#### 6.4.4. Lebensstilfaktoren

N.15	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>TTP-Patient*innen <u>sollte</u> ein angepasster Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung, gemäß den Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften, empfohlen werden.</b>	
	Starker Konsens: 96,0%	

Da bis heute nicht bekannt ist, was die Antikörperbildung gegen ADAMTS13 verursacht, den Verlauf der ADAMTS13-Aktivität bedingt und letztendlich der rezidivauslösende Triggerfaktor ist, existiert unter Betroffenen eine große Unsicherheit zu Fragen des Lebensstils. Können Rezidive beispielsweise durch bestimmte Verhaltensweisen, Vermeidung, Ernährung oder Sport verhindert werden?

In einer aktuellen Literaturrecherche ließen sich keine Publikationen zu Nahrungsmitteln (allgemein) im Zusammenhang mit der TTP finden. Die bisherigen Daten des Mainzer TTP-Registers gaben keinen Hinweis darauf, dass ein allgemeiner Zusammenhang zwischen TTP-Schüben und Nahrungsmitteln bestehen könnte. In Einzelfällen lassen sich anamnestisch ggf. Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines TTP-Schubes mit dem Konsum gewisser Lebensmittel feststellen, sodass für diese Patient\*innen ein Verzicht auf verdächtige Lebensmittel sinnvoll sein kann. Jedoch lassen sich hieraus keine allgemeingültigen Verzichteregeln für alle iTTP Patient\*innen ableiten. Bei spezifischen Fragen und zur Erstellung eines individuellen Ernährungsplans sollten Ernährungsmediziner\*innen oder Ernährungsberater\*innen konsultiert werden. Die Daten des Berner cTTP-Registers und Daten aus Japan zeigten, dass intensiver Alkoholkonsum im Zusammenhang mit cTTP-Rezidiven beobachtet wurde ([26](#), [27](#)).

Die Patient\*innen sollten bei Exposition mit möglichen Risikofaktoren engmaschig betreut werden. Ein Verzicht auf Drogenkonsum, Rauchen, übermäßigen Alkoholkonsum sowie eine moderate sportliche Betätigung wird allgemein empfohlen. Die Familienplanung sollte im betreuenden TTP-Zentrum besprochen und mitbetreut werden. Vor Operationen oder dem Einsatz von neuen Medikamenten sollte eine Verlaufskontrolle erfolgen und ggf. Rat im betreuenden TTP-Zentrum eingeholt werden. Reisen müssen mit Berücksichtigung von möglichen Risikofaktoren geplant werden. Es sollten Reiseziele ausgesucht werden, bei denen die nächstmögliche TTP-behandelnde Einrichtung bekannt ist und zeitnah erreichbar wäre. Das Mitführen eines TTP-Notfallausweises mit den Kontaktdaten des betreuenden TTP-Zentrums ist zu empfehlen. Die Möglichkeit zum Austausch unter Betroffenen und weiterführenden Informationen werden durch Selbsthilfegruppen angeboten.



## 6.5. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen

N.16	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>TTP-Patient*innen <u>sollte</u> Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angeboten werden.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 100%	

Selbsthilfegruppen bieten TTP-Patient\*innen und ihren Angehörigen wichtige Unterstützung bei der Bewältigung der Diagnose und der Alltagsanforderungen. Die Gruppen bieten einen Austausch mit Betroffenen, die ähnliche Erfahrungen gemacht haben und können wertvolle Informationen und emotionale Unterstützung liefern. Meist stehen sie in engem Austausch mit Kompetenzzentren und anderen Fachleuten, um aktuelle Informationen und Ressourcen bereitzustellen.

In Deutschland stehen mehrere (Selbsthilfe-) Gruppen bundesweit als Ansprechpartner\*innen für TTP-Patient\*innen, deren Angehörige und für TTP-Interessierte zur Verfügung. Sie ermöglichen den überregionalen Austausch Betroffener über die Erkrankung, über den Umgang mit TTP im Alltag, über eventuell vorbeugende Maßnahmen in Bezug auf ein mögliches Rezidiv und über die persönliche Betroffenheit. Die Gruppen können bei der psychischen Stabilisierung im Alltag hilfreich sein und beraten auch bei der Expert\*innensuche (Ärzt\*innen, Kliniken).

### TTP-Forum

Diese Gruppe besteht seit 2003 und ist auf der Internetseite [www.ttpforum.de](http://www.ttpforum.de) vertreten. Sie enthält Informationen über die Erkrankung auf Deutsch und Englisch, ein Diskussionsforum zum Austausch (z.T. auch auf Englisch) sowie Flyer in Deutsch, Englisch und Französisch. In unregelmäßigen Abständen bietet sie kleinere Gruppen der gruppenanalytisch geleiteten Selbsthilfe zum intensiveren Austausch an. Darüber hinaus informiert sie über Informationsveranstaltungen zur TTP.

### TTP Survivors Germany

Diese Gruppe befindet sich seit 2021 unter demselben Namen auf Facebook. Auf Antrag werden Interessierte aufgenommen und können aktiv oder passiv am Austausch teilhaben. Darüber hinaus informiert sie über Informationsveranstaltungen zur TTP.

### DHG

Auch die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG) bietet Informationen und Unterstützung für TTP-Patient\*innen an ([352](#)).

Einen Austausch in englischer Sprache bieten internationale Selbsthilfegruppen im Internet an, z.B. das TTP Network unter <https://www.ttpnetwork.org.uk/>.

## 6.6. Forschungsbedarf zur Nachsorge der TTP

Die TTP ist eine seltene schwerwiegende Erkrankung, deren Langzeitfolgen und optimale Nachsorge noch nicht vollständig erforscht sind. Es gibt mehrere Bereiche, in denen weiterer Forschungsbedarf besteht, um das Management der Erkrankung nach der akuten Phase zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen langfristig zu sichern. Folgende Forschungsaspekte sind dabei besonders relevant:

- Einfluss neuer Therapieregime auf langfristige Folgen der TTP
- Prognostische Marker für Remissionsverlauf und Spätfolgen
- Optimierung der Nachsorge und Rehabilitation im Sinne standardisierter Nachsorgeprogramme
- Strategien zur Früherkennung und Prävention von Rezidiven einschließlich neuer Biomarker, die helfen könnten, Rezidive frühzeitig zu erkennen



- Wissenschaftliche Evaluation der Überwachung des Immunstatus zur Therapiesteuerung
- Definition und Validierung der optimalen Testverfahren zur Erfassung neurokognitiver Einschränkungen
- Testverfahren für die Erfassung der mikroangiopathischen Ischämien und deren Folgen
- Rezidivrisiko bei bestimmten HLA-Typen
- Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von zugrundeliegenden, für eine definierte Ethnie typischen Mutationen
- Optimale Prophylaxe der cTTP, erforderliche Dosierungen/Therapieintervalle, um die Thrombozytenzahl zu verbessern und Endorgan-Schäden zu verhindern.



## 7. TTP und Schwangerschaft

Autor\*innen: Stepan H., Bommer M., Gäckler A., Menne J., Schneider D., Wendt R., von Auer C.

### 7.1. Grundlagen der TTP und Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft und der Postpartalzeit besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) (353). Dabei kann es sich auch um eine thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) mit hämatologischen und neurologischen Veränderungen handeln. Etwa 10% aller TTP-Schübe sind schwangerschaftsassoziert, mit einer Inzidenz von etwa 1/200 000 Schwangerschaften (81). Die klinische Symptomatik der schwangerschaftsassozierten TTP kann dem Bild häufigerer TMAs und/oder plazentarer Dysfunktionen in der Schwangerschaft wie z.B. Präeklampsie, HELLP-Syndrom, DIC, APS oder HUS ähneln. Die Diagnostik der TTP in der Schwangerschaft stellt daher eine besondere Herausforderung dar.

In der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einem kontinuierlichen Anstieg des von Willebrand-Faktors (VWF) mit einem raschen Abfall nach der Entbindung. Dies führt zu einem moderaten Verbrauch von ADAMTS13 während der Schwangerschaft. Die ADAMTS13-Aktivität kann dadurch bei allen Schwangeren um 20 - 40% im Vergleich zu den Spiegeln vor der Schwangerschaft abfallen (354). Es ist dementsprechend naheliegend, dass das Gleichgewicht zwischen VWF und ADAMTS13 durch eine Schwangerschaft ungünstig verändert werden kann.

Die meisten schwangerschaftsassozierten TTP-Schübe sind durch eine Autoantikörper-vermittelte, schwere ADAMTS13-Defizienz bedingt. Seltener kann es sich auch um eine angeborene TTP (cTTP) handeln, die häufig bei der ersten Schwangerschaft erstmals symptomatisch wird. Etwa 24 - 66% aller publizierten Erstmanifestationen einer TTP in der Schwangerschaft waren durch eine cTTP bedingt (36). Die Unterscheidung zwischen einer schwangerschaftsassozierten iTTP oder cTTP ist durch eine zeitnahe Antikörper-Bestimmung und Genanalyse möglich, dies ist für die Therapieentscheidungen besonders wichtig (Kapitel 5.2).

Es ist nicht genau bekannt, wie hoch das Risiko eines Rezidivs in der Schwangerschaft einer iTTP-Patientin ist. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem sorgfältigen Monitoring in der Nachsorge, TTP-Rezidive während der Schwangerschaft eher selten, das Auftreten einer Präeklampsie jedoch erhöht ist (355). Das Risiko hängt in erster Linie von der ADAMTS13-Aktivität zu Beginn der Schwangerschaft ab. Bei nicht nachweisbarer Aktivität ist das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft deutlich erhöht. Daher liegt das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft einer cTTP-Patientin bei 100%, falls keine Prophylaxe erfolgt (137).

Die Schwangerschaft einer bekannten TTP-Patientin muss dementsprechend sorgfältig betreut werden. Die präkonzeptionelle Betreuung und die Betreuung während der Schwangerschaft, Geburt und Postpartalzeit, werden in den folgenden Kapiteln dargestellt. Nach Erfahrung der Leitliniengruppe und in bisherigen Publikationen hat die Mehrheit der TTP-Patientinnen bei entsprechender Betreuung einen erfolgreichen Schwangerschaftsverlauf.

### 7.2. Präkonzeptionell

#### 7.2.1. Kinderwunschberatung

S.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Bei TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>soll</u> eine präkonzeptionelle Beratung erfolgen.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	Starker Konsens: 100%	



S.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<p><b>cTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch/Schwangerschaft <u>sollte</u> eine humangenetische Beratung angeboten werden.</b></p> <p><b>Vor Entbindung <u>sollte</u> die Option zur Messung der ADAMTS13-Aktivität/Genanalyse des Neugeborenen aus dem Nabelschnurblut angeboten werden.</b></p>	
	Starker Konsens: 96,3%	

Die Schwangerschaft einer TTP-Patientin kann ein TTP-Rezidiv oder Schwangerschaftskomplikationen verursachen, welche die Mortalität und Morbidität von Mutter und Kind erhöhen. Die Leitliniengruppe der ISTH-LL empfiehlt daher eine präkonzeptionelle Beratung bei iTTP- und cTTP-Patientinnen. Für diese Empfehlung wurde das ISTH GP-Statement 23 aufgrund von mangelnder Evidenzgrundlage auf Expertenkonsens adaptiert.

Die präkonzeptionelle Beratung sollte durch TTP-erfahrene Kolleg\*innen der Hämatologie oder Nephrologie und Geburtsmedizin erfolgen. Im Beratungsgespräch sollte die Patientin darüber informiert werden, dass eine Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft anzusehen und dementsprechend zu betreuen ist. Die individuellen Werte und Wünsche der Patientin sollten besprochen werden. Zudem sollten die bisher bekannten epidemiologischen Daten/Inzidenzen aufgezeigt werden. Die meisten Schwangerschaften (etwa 80%) nach einer TTP-Episode verlaufen komplikationslos ([355](#)), daher muss nicht grundsätzlich von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Das Risiko eines TTP-Rezidivs und einer Präeklampsie ist jedoch erhöht ([355](#)).

Der Verlauf einer Schwangerschaft bei TTP-Patientinnen ist nicht absehbar, daher sollte der Patientin ein regelmäßiges Monitoring ([Kapitel 7.3.1](#)) empfohlen werden. Liegt bei iTTP-Patientinnen die ADAMTS13-Aktivität zu Beginn der Schwangerschaft im Normbereich, kann dies mit einem reduzierten Risiko für ein unmittelbares TTP-Rezidiv einhergehen. Eine erniedrigte ADAMTS13-Aktivität < 10% zu Beginn der Schwangerschaft, geht der Erfahrung nach mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher. Ggf. ist eine prophylaktische Therapie erforderlich ([Kapitel 7.2.3](#) und [7.3.1](#)). In der neueren Literatur zeigt insbesondere die Arbeit von Brown et al. ein hohes Risiko für Fehlgeburten und Frühgeburtlichkeit bei Patientinnen mit Zustand nach iTTP ([133](#)). Zusätzlich scheint neben dem Risiko eines TTP-Rezidivs auch ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom zu bestehen ([133](#), [356](#)).

In der Literatur und in der Leitliniengruppe besteht Einigkeit, dass die ADAMTS13-Aktivität vor und während einer Schwangerschaft regelmäßig (mindestens monatlich) bestimmt werden sollte. Die Patientin sollte darüber informiert werden, dass ein erhöhter Aufwand ihrerseits, ggf. Fahrtkosten und Arbeitsausfälle einzuplanen sind. Da eine ADAMTS13-Aktivität < 10% allgemein ein erhöhtes Risiko für eine klinische Manifestation der TTP darstellt, darf davon ausgegangen werden, dass dies insbesondere auch für Patientinnen vor bzw. im Rahmen einer Schwangerschaft gilt. Da eine Schwangerschaft eine besonders vulnerable Situation im Hinblick auf eine TTP-Manifestation darstellt, ist eine präkonzeptionelle ADAMTS13-Aktivität > 30% wünschenswert. Im Rahmen der klinischen Praxis zeigt sich jedoch, dass oft auch bei Patientinnen mit bekannter TTP präkonzeptionell keine regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität erfolgt. Patientinnen im reproduktiven Alter sollten dahingehend beraten werden. Wir empfehlen zudem die Aufklärung über den möglicherweise erforderlichen Einsatz von nicht zugelassenen Medikamenten und deren Nebenwirkungen in der Schwangerschaft. Auch die möglichen psychologischen Folgen für die Patientin und die Partnerschaft bei Schwangerschaftskomplikationen sollten aufgezeigt werden. Das Aufklärungsgespräch sollte entsprechend dokumentiert, ein Konzept mit Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft und Kontaktdaten der betreuenden Einrichtungen ab Bekanntwerden einer Schwangerschaft gemeinsam mit der Patientin festgelegt werden.

cTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch/Schwangerschaft sollte eine humangenetische Beratung angeboten werden. Vor Entbindung sollte die Option zur Messung der ADAMTS13-Aktivität/Genanalyse des Neugeborenen aus dem Nabelschnurblut geprüft und falls gewünscht, angeboten werden. Bei messbarer ADAMTS13-Aktivität ist eine cTTP sehr unwahrscheinlich.

In der Literatur und in der Leitliniengruppe liegen keine Erfahrungen zu assistierter reproduktiver Technologie (ART) und TTP vor. In der Literatur finden sich allgemeine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende mütterliche Morbidität und Mortalität nach dem Einsatz von ART ([357](#)). TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch sollten vor einer Kinderwunschbehandlung auf ein möglicherweise dadurch zusätzlich erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen hingewiesen werden.



**Tabelle 34 TTP-CCC mit Erfahrung in der Betreuung schwangerer TTP-Patientinnen**

**Deutschland**

Einrichtung	Ansprechpartner
Universitätsmedizin <b>Mainz</b> , III. Medizinische Klinik und Poliklinik/CTH	Dr. med. Charis v. Auer
Universitätsklinikum <b>Essen</b> , Klinik für Nephrologie	PD Dr. med. Anja Gäckler/Dr. med. Kristina Schönfelder
Universitätsklinikum <b>Leipzig</b> , Hämostaseologie und Geburtsmedizin	Dr. med. Christian Pfrepper/Prof. Dr. med. Holger Stepan
Alb Fils Klinikum <b>Göppingen</b>	Prof. Dr. med. Martin Bommer
Uniklinik <b>Köln</b> , Klinik II für Innere Medizin (Nephrologie)	Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter/PD Dr. med. Linus Völker

**Schweiz**

Einrichtung	Ansprechpartner
Inselspital Universitätsspital <b>Bern</b> , Universitätsklinik für Hämatologie	Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga

Die genauen Kontaktdaten sind [Tabelle 26](#) zu entnehmen.

**7.2.2. Monitoring (präkonzeptionell)**

S.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>sollten</u> präkonzeptionell ein laborchemisches Monitoring (VWF-Ag, BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	<p>Schwangere TTP-Patientinnen mit höherem VWF-Antigen (&gt; 195%) zeigten ein höheres Risiko für (<a href="#">Leitlinienreport</a>, Kapitel 5.9.36)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP-Rezidiv (<a href="#">358</a>): RR 1,93 (95% KI 1,03 - 3,63)</li> <li>• Abort (<a href="#">358</a>): RR 1,74 (95% KI 0,32 - 9,6)</li> <li>• maternale Morbidität (<a href="#">358</a>): RR 1,84 (95% KI 1,13 - 2,99)</li> </ul> <p>Schwangere mit geringerer ADAMTS13-Aktivität (&lt; 25%) zeigten ein höheres Risiko für ein/einen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP-Rezidiv (<a href="#">359</a>): RR 5,91 (95% KI 0,88 - 39)</li> <li>• Abort (<a href="#">359</a>): RR 3,0 (95% KI 0,58 - 156)</li> </ul>	
	Es konnten keine Ergebnisse für den Erfolg einer Konzeption identifiziert werden.	
	Starker Konsens: 100%	

Für die kritischen Endpunkte TTP-Rezidiv, Abort, maternale und neonatale Morbidität und Mortalität liegen Ergebnisse aus einer Kohortenstudie, einer Fall-Kontroll-Studie und zwei Fallserien mit insgesamt bis zu 79 Schwangerschaften vor. Zu dem Endpunkt Konzeption konnten keine Ergebnisse gefunden werden. Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger bis niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte.



Die Arbeitsgruppe um Davidesko et al. konnte zeigen, dass bei 14 cTTP-Patientinnen mit 54 Schwangerschaften, die eine erhöhte VWF-Ag vor der Schwangerschaft aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (erhöhte Morbidität, TTP-Rezidive, vermindertes Ansprechen auf FFP-Therapie) während einer Schwangerschaft bestand. Die Autor\*innen schlussfolgerten, dass Patientinnen mit VWF-Ag Spiegel  $> 195\%$  vor der Schwangerschaft, von einem zusätzlichen Monitoring und einer intensivierten FFP-Behandlung während der Schwangerschaft profitieren könnten (358). Inwieweit dies auch für iTTP-Patientinnen zutrifft, ist bisher nicht bekannt. Das präkonzeptionelle Monitoring der VWF-Parameter bei Kinderwunsch sollte jedoch bei cTTP und iTTP-Patientinnen erfolgen.

Ferrari et al. untersuchten 15 Schwangerschaften bei iTTP-Patientinnen. Bei vier der Patientinnen trat ein Rezidiv während der Schwangerschaft auf, fünf erlitten eine Fehlgeburt und sechs Patientinnen hatten eine unkomplizierte Schwangerschaft. Die ADAMTS13-Aktivität und ADAMTS13-Antikörper während der Schwangerschaft wurden für 10 Patientinnen in drei Untergruppen (mit schwangerschaftsbedingter TTP (N=2), Fehlgeburt (N=3) und unkomplizierte Schwangerschaft (N=5)) verglichen. Reduzierte ADAMTS13-Aktivitätswerte ( $< 25\%$ ) im ersten Trimester waren mit einem mehr als 2,9-fach erhöhten Risiko für eine schwangerschaftsbedingte TTP und mit einem mehr als 1,2-fach erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt verbunden. Darüber hinaus war das Vorhandensein von ADAMTS13-Antikörpern während der Schwangerschaft mit einem mehr als 6,6-fach erhöhten Risiko für eine schwangerschaftsbedingte TTP und mit einem mehr als 4,1-fach erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt verbunden (359). Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegender Indirektheit und Studienlimitationen abgewertet. Die Messungen der Studie wurden während der Schwangerschaft durchgeführt und nicht vor der Schwangerschaft. Die Messungen im ersten Trimenon werden als indirekte Evidenz für das Monitoring vor der Schwangerschaft gewertet. Die Evidenz wurde mit dem Grad 4 bewertet. Der stärkste Indikator für Schwangerschaftskomplikationen war die ADAMTS13-Aktivität  $< 25\%$  im ersten Trimester der Schwangerschaft. Indirekt lässt sich daraus schließen, dass auch iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch präkonzeptionell ein ADAMTS13-Monitoring angeboten werden sollte, um eine erniedrigte Aktivität  $< 25\%$  zu Beginn der Schwangerschaft ausschließen/verhindern zu können.

Raman et al. untersuchten fünf Schwangerschaften bei drei Patientinnen mit mindestens einer vorangegangenen TTP-Episode. Das Risiko eines Rückfalls in der Schwangerschaft war bei denjenigen am größten, die vor der Schwangerschaft, während der Schwangerschaft und nach der Geburt einen schweren Mangel an ADAMTS13-Aktivität aufwiesen. Bei vier Schwangerschaften lagen Messungen der ADAMTS13-Aktivität vor der Schwangerschaft vor. Bei zwei Schwangerschaften mit ADAMTS13-Aktivität  $< 2,5\%$  im Zeitraum vor der Schwangerschaft, wurden zwei TTP-Episoden beschrieben und ein fetales Versterben. In den zwei anderen Schwangerschaften mit ADAMTS13-Aktivität  $> 2,5\%$  wurden keine TTP-Episoden oder fetale Sterblichkeit beschrieben (360).

Scully et al. untersuchten fünf Fälle mit erfolgreichem mütterlichem und fetalem Ausgang der Schwangerschaft bei Patientinnen mit einer TTP und Schwangerschaftsverlusten aufgrund von TTP in der Vorgeschichte. Es erfolgte eine engmaschige hämatologische und geburtshilfliche Überwachung (Thrombozytenzahl, Blutbild, Retikulozyten, LDH, ADAMTS13-Aktivität) vom Zeitpunkt vor der Schwangerschaft bis nach der Geburt. In vier Fällen wurde bei einer ADAMTS13-Aktivität  $< 5\%$  prophylaktisch eine Plasma-Therapie durchgeführt (zusätzliche Gaben von Aspirin und LMWH). Eine Patientin entwickelte trotz PEX eine TTP-Exazerbation im Laborbefund, jedoch ohne klinische Symptomatik. Alle fünf Neugeborenen kamen im dritten Trimenon gesund zur Welt (356). Die beschriebenen Fälle sprechen für ein erfolgreiches Schwangerschaftsmanagement bei Frauen mit TTP in der Vorgeschichte durch Monitoring und abgeleitete prophylaktische Maßnahmen vom Zeitpunkt vor der Schwangerschaft bis zur Postpartalzeit. Andere Studien ohne Überwachung der ADAMTS13-Aktivität berichten von TTP-Rezidiven in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft zwischen 20 - 90% (361) und fetaler Mortalität um 50% (362).

Die LG empfiehlt einer TTP-Patientin mit Kinderwunsch die Vorstellung und Beratung in einem TTP-Kompetenzzentrum. Zudem wird wohnortnah ab Konzeptionsversuch ein monatliches Monitoring mit Bestimmung der VWF-Parameter (insbesondere VWF-Ag), ADAMTS13-Aktivität, ADAMTS13-Inhibitor und BB empfohlen. Ab Bekanntwerden einer Schwangerschaft, wird die kurzfristige Vorstellung und weitere zusätzliche Betreuung in einem TTP-Kompetenzzentrum empfohlen.



### 7.2.3. Prophylaxe (präkonzeptionell)

S.4	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität &lt; 30% <u>sollte</u> präkonzeptionell eine immunsuppressive Therapie angeboten werden.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 100%	

Das GP-Statement 24 der ISTH-LL wurde aufgrund mangelnder Evidenzgrundlage zu einer Empfehlung auf Expertenkonsens adaptiert ([137](#)). Dort wird erwähnt, dass einige Zentren iTTP-Patientinnen mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität (< 10%) vor Beginn einer Schwangerschaft eine prophylaktische Therapie mit Rituximab anbieten. Damit sollen eine Elimination des ADAMTS13-Antikörpers und eine Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität vor der Konzeption und damit ein geringeres Rezidivrisiko erreicht werden.

In der Arbeit von Ferrari et al. ([359](#)) wurden 2014 die Daten des Mailänder TTP-Registers analysiert. 15 von 254 Frauen aus dem Register hatten eine auswertbare Schwangerschaft nach der iTTP-Diagnose und Registereinschluss. Eine ADAMTS13-Aktivität < 25% war mit einem 2,9-fach erhöhten Risiko für ein iTTP-Rezidiv während der Schwangerschaft assoziiert. In der neueren Literatur empfehlen Ferrari et al. 2020 bei anhaltender ADAMTS13-Erniedrigung vor der Schwangerschaft die präventive Gabe von Rituximab. Ziel ist die Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität. Die Schwangerschaft sollte etwa 6 - 12 Monate nach der Rituximab-Gabe eintreten.

In einer 2020 veröffentlichten Publikation der „International Working Group“ (IWG) zur TTP wird empfohlen, dass iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch darüber aufgeklärt werden, dass eine starke Verminderung der ADAMTS13-Aktivität auf < 20% eine Indikation für eine elektive Therapie ist ([353](#)). Ziel ist es, so die ADAMTS13-Aktivität zu steigern und einen TTP-Rückfall zu verhindern. Die Patientinnen sollten auch über die Nebenwirkungen möglicher Therapien aufgeklärt werden.

In Einzelfallberichten von Expert\*innen der LG liegen positive Erfahrungen zur präkonzeptionellen Prophylaxe vor. Die erforderliche ADAMTS13-Mindestaktivität für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf ist bisher jedoch nicht definiert. In der Literatur finden sich für die iTTP o.g. Empfehlungen von einer Mindestaktivität von > 20 - 25% zu Beginn und während einer Schwangerschaft. Für die cTTP findet sich die Beobachtung, dass für einige Schwangerschaften eine Mindestaktivität von 5% erforderlich war ([349](#)). Die klinische Erfahrung einiger Behandler\*innen in der LG zeigte, dass bei Schwangerschaften von iTTP-Patientinnen eine Mindestaktivität von  $\geq$  30% erforderlich war.

Die Leitliniengruppe empfiehlt daher bei iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität zunächst eine Prophylaxe mit Steroiden (Prednisolon 10 mg/d) für drei Monate mit monatlicher ADAMTS13-Kontrolle. Sollte die ADAMTS13-Aktivität darunter auf > 30% ansteigen, kann eine Konzeption angestrebt werden. Sollte die ADAMTS13-Aktivität nicht ansteigen, sollte eine Prophylaxe mit alternativen Immunsuppressiva erwogen werden. Hierfür liegen in der LG die meisten Erfahrungen mit Rituximab vor. Diese Prophylaxe sollte analog der oben genannten Rezidiv-Prophylaxe ([Kapitel 6.4.2](#)) idealerweise einige Monate vor Konzeption erfolgen.

Für cTTP-Patientinnen wird aktuell eine Plasma-Prophylaxe empfohlen. Die Anwendung von rADAMTS13 vor der Schwangerschaft unterliegt den o.g. allgemeinen Empfehlungen. Während der Schwangerschaft darf der Einsatz nur nach einer sorgfältigen Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos durch die behandelnden Ärzt\*innen vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden, da rADAMTS13 für die Schwangerschaft nicht explizit zugelassen ist ([363](#)).



## 7.3. Schwangerschaft

### 7.3.1. Schwangerschaft in Remission

#### Betreuung

S.5	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollten</u> während der gesamten Schwangerschaft engmaschig durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtsgynäkolog*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.</b>	
	ISTH-Leitlinienadaptation ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 100%	

Schwangerschaften, Geburten und die damit verbundenen hormonellen Umstellungen können bei TTP-Patientinnen ein Rezidiv auslösen ([364](#)). Es ist daher gängige Praxis, die Erkrankungsaktivität während der gesamten Schwangerschaft und im Wochenbett regelmäßig zu überwachen. Die Leitliniengruppe empfiehlt mindestens monatliche Kontrollen der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und der LDH sowie gynäkologische Verlaufskontrollen inklusive einer Beurteilung der placentaren Perfusion und des fetalen Wachstums. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und zur Vermeidung von Interpretationsschwierigkeiten klinischer und laborchemischer Parameter, sollten die Kontrollen während der gesamten Schwangerschaft durch spezialisierte Fachärzt\*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtsgynäkolog\*innen mit TTP-Erfahrung durchgeführt bzw. beurteilt werden. Dafür sollte spätestens ab Bekanntwerden einer Schwangerschaft eine Vorstellung in einem TTP-Kompetenzzentrum ([Kapitel 5.1.1](#)) erfolgen und das weitere Monitoring dort abgestimmt werden. Bei minderjährigen schwangeren TTP-Patientinnen oder zur Mitbehandlung eines bereits entbundenen Kindes kann das Hinzuziehen der Pädiatrie mit TTP-Erfahrung erforderlich sein.

Die Berücksichtigung weiterer Fachärzt\*innen als Ergänzung zu Fachärzt\*innen für Hämatologie und Onkologie im Rahmen der Leitlinienadaptation entspricht der Behandlungsrealität im deutschsprachigen Raum.

#### Monitoring in der Schwangerschaft (Remission)

S.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Schwangere TTP-Patientinnen in Remission <u>sollen</u> monatlich ein laborchemisches Monitoring (BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten. Bei sinkender ADAMTS13-Aktivität <u>sollen</u> häufigere Bestimmungen durchgeführt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Monitoring führte zu ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.30) <ul style="list-style-type: none"> <li>weniger Rezidiven: RR 0,71 (95% KI 0,34 - 1,47) (<a href="#">133</a>)</li> <li>weniger Frühgeburten: RR 0,51 (95% KI 0,13 - 1,91) (<a href="#">133</a>)</li> <li>weniger Präeklampsie: RR 0,54 (95% KI 0,08 - 3,55) (<a href="#">133</a>)</li> <li>keinem Einfluss auf Fehlgeburten/Aborte: RR 1,42 (95% KI 0,57 - 3,56) (<a href="#">133</a>)</li> <li>Lebendgeburten: RR 1,03 (95% KI 0,80 - 1,32) (<a href="#">133</a>)</li> </ul>	
Keine Evidenz zu	Schwangerschaftsrate, neonatale Sterblichkeit, Wachstumsretardierung und Infektionen	
	Konsens: 94,0%	



S.7	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollen</u> regelmäßig ein Präeklampsie-Screening erhalten.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption ( <a href="#">137</a> )	
	Starker Konsens: 100%	

Die Empfehlungen begründen sich auf drei systematische Übersichtsarbeiten sowie vier Kohortenstudien mit insgesamt moderater bis niedriger Qualität der Evidenz.

Eine Schwangerschaft geht mit einem Rezidivrisiko für eine TTP einher, welches studienabhängig mit 13 - 67% angegeben wird ([133](#), [355](#)). Im Rahmen von Schwangerschaften treten physiologische Veränderungen der ADAMTS13-Aktivität auf ([354](#), [365](#)). Letztendlich kann nur eine regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität Abweichungen von normalen physiologischen Veränderungen, insbesondere einen Abfall auf kritische Werte und somit ein drohendes klinisches Erkrankungsrezidiv detektieren. Im Gegensatz hierzu sind Blutbildveränderungen bei TTP bereits Korrelat eines klinisch manifesten Rezidivs, können andererseits jedoch auch Ausdruck möglicher anderer differentialdiagnostisch relevanter Erkrankungsentitäten sein (geringe Spezifität). In einer Studie konnte ein besseres Outcome für Schwangerschaften mit regelmäßiger Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität gezeigt werden ([133](#)). Die regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität wurde aufgrund der genannten Argumente im Rahmen der Leitlinien-Adaptation aufgewertet.

In Europa liegt die Inzidenz für eine Präeklampsie bei etwa 2% ([366-368](#)). 10 - 15% aller maternalen Todesfälle stehen in Zusammenhang mit einer Präeklampsie/Eklampsie ([366](#)). Schwangere Patientinnen mit einer TTP in der Vorgeschichte haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutliches erhöhtes Präeklampsierisiko von 17,5 - 31% ([133](#), [355](#), [369](#)). Schwangere Patientinnen mit einer TTP in der Vorgeschichte sollten daher ein Präeklampsie-Screening beispielsweise analog der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ([370](#)) erhalten. Die Bestimmung angiogener Faktoren (z.B. sFlt-1/PIGF-Ratio) kann hierbei im Rahmen der Risikoabschätzung einer Präeklampsie im Sinne der Prädiktion zum Einsatz kommen. Eine erhöhte sFlt-1/PIGF-Ratio weist auf die Präeklampsie hin, schließt jedoch das Vorliegen einer TTP nicht aus und kann damit nicht zur Differentialdiagnose eingesetzt werden ([371](#)). Ein Präeklampsie-Screening im ersten Trimester entsprechend des FMF-Algorithmus (Fetal Medicine Foundation) sollte Schwangeren empfohlen werden, da es über das a priori erhöhte Risiko hinaus eine weitere Prognoseeinschätzung hinsichtlich der Plazentafunktion erlaubt. Dies hat Bedeutung für die Beratung, individuelle Risikostratifizierung und risikoadaptierte Betreuungsintensität.

#### Prophylaxe in der Schwangerschaft

##### *Prophylaxe bei einer schwangeren iTTP-Patientin*

S.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	<b>Schwangeren iTTP-Patientinnen mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität &lt; 30%, die keine klinischen Symptome der TTP aufweisen, <u>soll</u> eine prophylaktische Behandlung empfohlen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption ( <a href="#">46</a> ) aufgrund der schlechten Prognose für Mutter und Kind. ( <a href="#">36</a> , <a href="#">356</a> , <a href="#">372</a> )	
	Starker Konsens: 100%	

Die Frage, ob iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft eine Rituximab-Prophylaxe erhalten sollten, wurde in der ISTH-LL von 2020 in den GCP-Statements aufgegriffen. Dort wurde erwähnt, dass einige Zentren iTTP-Patientinnen mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität (< 10%) vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft eine Rituximab-Prophylaxe mit dem Ziel der Antikörper-Elimination und der Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität anbieten. Das Rezidivrisiko während der Schwangerschaft soll so reduziert werden ([137](#)). Des Weiteren führt die ISTH-LL in einem folgenden Statement aus, dass den Patientinnen meist eine Konzeption zu einem späteren Zeitpunkt, etwa 6 - 12 Monate nach der Rituximab-Prophylaxe empfohlen wird, um eine Normalisierung der B-Zellen und eine Wash-out-Phase des Medikamentes zu ermöglichen. Es



wird darauf hingewiesen, dass in internationalen Datenbanken zur Medikamentensicherheit vermerkt ist, dass Rituximab mit kongenitalen Fehlbildungen oder neonatalen Infektionen assoziiert sei. Die ISTH-LG entschied sich für eine starke Empfehlung für die prophylaktische Behandlung auch während der Schwangerschaft, trotz fehlender moderater oder hoher Evidenz. Das Gremium war der Ansicht, dass jede Behandlungsoption zur Reduktion des Risikos der mütterlichen oder kindlichen Mortalität, bedingt durch die lebensbedrohliche TTP, hilfreich sein könne. Zur Beurteilung von Risiko und Nutzen der prophylaktischen Behandlung und immunsuppressiver Strategien während der Schwangerschaft seien weitere Studien erforderlich. Dennoch legt das Gremium großen Wert auf den zwar unsicheren, jedoch möglicherweise lebensrettenden Benefit einer prophylaktischen Behandlung und ist der Meinung, dass der Nutzen einer prophylaktischen Behandlung deren Risiken überwiegt (46).

Die Britische Leitlinie von 2012 empfiehlt Rituximab neben anderen Immunsuppressiva bei refraktärer oder rezidivierender iTTP und bei fallender ADAMTS13-Aktivität während der Schwangerschaft (45).

In einer aktuellen Literaturrecherche konnten weitere Publikationen zur Prophylaxe bei schwangeren iTTP-Patientinnen gefunden werden. 2022 wurde von Brown et al. eine retrospektive Studie veröffentlicht, die 102 iTTP-Patientinnen im reproduktiven Alter untersuchte. Bei neun Frauen traten im Beobachtungszeitraum 14 Schwangerschaften auf. Bei neun Schwangerschaften trat ein iTTP-Rezidiv auf, bei sieben Schwangerschaften trat eine Fehlgeburt im Rahmen des iTTP-Rezidivs auf. Drei Schwangerschaften wurden elektiv aufgrund von Sorge vor einem iTTP-Rezidiv beendet, bei vier Schwangerschaften trat eine Präeklampsie/HELLP auf. Vier Schwangerschaften endeten mit Lebendgeburten, zwei davon vorzeitig (373). Dadurch zeigt sich erneut, dass eine Schwangerschaft bei Frauen mit iTTP in der Anamnese ein Risiko für ein Rezidiv und Fehlgeburten birgt. Präeklampsie und HELLP-Syndrom waren bei dieser Untersuchung häufiger als in der Normalbevölkerung. Zudem wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt (publizierte Schwangerschaften bei iTTP 2003 - 2022). Dort wurden 87 Schwangerschaften bei 67 iTTP-Patientinnen erfasst. Es zeigte sich ein besseres Outcome der Schwangerschaften (weniger Rezidive, mehr Lebendgeburten), die ein ADAMTS13-Monitoring und eine prophylaktische Plasma-Therapie erhielten. Die Autor\*innen empfehlen daher ein sorgfältiges Monitoring und Management der Schwangerschaften bei iTTP-Patientinnen. Zudem sollte ein ADAMTS13-Monitoring und eine präventive Therapie bezüglich eines besseren Outcomes prospektiv untersucht werden.

Ferrari et al. (374) empfehlen bei ADAMTS13-Erniedrigung während der Schwangerschaft auf < 20 - 25% ohne iTTP-Rezidiv die Gabe von niedrig dosierten Steroiden (Prednisolon p.o. 0.5 mg/kg täglich). Falls dennoch ein weiterer Abfall auf < 10% auftritt, wird der Beginn mit prophylaktischer PEX einmal alle 1 - 2 Wochen, bei Verschlechterung täglich, empfohlen. Diese Autor\*innen empfehlen nicht grundsätzlich eine ASS- oder LMWH-Prophylaxe, sondern nur bei iTTP-Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie oder Plazentainsuffizienz.

Scully et al. (375) empfehlen 2021 auf Basis von Empirie, die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin (75 oder 100 mg/d) und eine medikamentöse Thromboprophylaxe. Diese Empfehlung basiert auf histologisch nachgewiesener Plazentadysfunktion und eingeschränkten Doppler-Flußsignalen der Uterinarterien bei betroffenen Patientinnen im Kollektiv. Bei abfallender ADAMTS13-Aktivität empfehlen sie den präventiven Einsatz von Kortikosteroiden/Azathioprin/PEX. Bei weiterem Abfall < 10% ist aus ihrer Sicht die präventive Gabe von Rituximab während der Schwangerschaft möglich, sollte jedoch besser erst postpartal eingesetzt werden.

Scully et al. (45) bestätigen in einer Publikation 2023, dass eine normale ADAMTS13-Aktivität zu Beginn der Schwangerschaft von zentraler Bedeutung für das Outcome bei einer Patientin mit bekannter iTTP ist. Sollte die Aktivität während der Schwangerschaft fallen, werden Azathioprin oder Steroide empfohlen, bei starkem Abfall auch PEX und/oder Rituximab.

In einer Fallserie wird von 153 Schwangerschaften mit Rituximab-Therapie aufgrund anderer Erkrankungen vor oder während der Schwangerschaft berichtet. 21 Patientinnen erhielten Rituximab während der Schwangerschaft. Zwei davon im ersten Trimester, sechs Patientinnen erhielten weitere Chemotherapeutika. Sieben Neugeborene hatten eine Zytopenie, es wurden keine Fehlbildungen berichtet (376). Eine aktuelle Publikation berichtet aus dem französischen TTP-Register über den Einsatz von Rituximab bei 30 Patientinnen in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft (75). Sieben der Patientinnen erhielten das Medikament während der Schwangerschaft. Fünf dieser Schwangerschaften endeten mit einem Abort, zwei verliefen erfolgreich ohne detektierbare Nebenwirkungen bei den Neugeborenen. Die Autor\*innen raten zur Vorsicht beim Einsatz von Rituximab während der Schwangerschaft. Eine aktuelle Recherche der Datenbank des Institutes Embryotox der Charité ergab folgende Empfehlung: Bei schweren Verläufen von Autoimmunerkrankungen und Versagen besser untersuchter Substanzen, kann Rituximab nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in allen Stadien der Schwangerschaft eingesetzt werden (off-label). Die Indikation zu einer Therapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte sollte wegen möglicher B-Zell-Depletion beim Säugling besonders kritisch gestellt werden. Anschließend wird ein besonderes sonographisches Monitoring während der Schwangerschaft empfohlen (377). Einige Expert\*innen sind weniger zurückhaltend beim Einsatz von Rituximab im ersten Trimenon der Schwangerschaft, da Rituximab die Plazenta vor der 18. SSW nicht passiert (376). Laut Fachinformation von Rituximab sollte das Medikament nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Es wird auch dort von einer vorübergehenden B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie bei Kindern berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft Rituximab ausgesetzt waren (378). In einer aktuellen Publikation über 49 Neugeborene, deren Mütter



während der Schwangerschaft mit Anti-CD20 Antikörpern behandelt worden sind, zeigte sich nur bei zwei Fällen eine vorübergehende B-Zell-Depletion, bei denen die Behandlung während des zweiten oder dritten Trimenon erfolgt ist. Insofern wurde die Gabe von Anti-CD20 Antikörpern ebenfalls als sicher eingeschätzt (379).

Bezüglich einer Prednisolon-Prophylaxe oder Plasma-Prophylaxe wurde keine gezielte Literaturrecherche für die Schwangerschaft bei iTTP-Patientinnen durchgeführt. Laut Embryotox sollte im ersten Trimenon der Schwangerschaft die Prednisolon-Dosis nicht > 10 mg/d liegen. Im Verlauf der Schwangerschaft können höhere Dosen gegeben werden (377).

Für diese Leitlinie entschied die LG, dass eine schwangere iTTP-Patientin mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität < 30% eine prophylaktische Behandlung erhalten soll. Die Prophylaxe kann aus einer oralen Prednisolon-Gabe, Rituximab-Infusionen (off-label), Plasma-Infusionen (PEX) oder einer Kombination der Maßnahmen bestehen und in Abstimmung mit einem TTP-Kompetenzzentrum erfolgen. Es sollte zunächst mit Prednisolon 10 mg/d begonnen werden. Darunter müssen wöchentlich ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl kontrolliert werden. Sollte es zu einem weiteren Abfall der ADAMTS13-Aktivität und/oder Abfall der Thrombozytenzahl kommen, kann die Dosis erhöht werden (ab dem zweiten Trimenon) oder können prophylaktische FFP-Gaben/ambulante PEX oder Rituximab-Infusionen empfohlen und mit der Patientin abgestimmt werden. Diese Maßnahmen sollten durch ein TTP-Kompetenzzentrum festgelegt werden und entsprechend den Empfehlungen zu Plasma und Rituximab in dieser Leitlinie erfolgen. Für beide Behandlungsoptionen muss eine Aufklärung erfolgen und das schriftliche Einverständnis vorliegen. Die werdenden Eltern sollten darüber informiert werden, dass die Daten zur Sicherheit und Effektivität von Rituximab in der Schwangerschaft sehr limitiert sind und das Medikament weder für die TTP noch für die Schwangerschaft zugelassen ist. Sollte die ADAMTS13-Aktivität unter den genannten Maßnahmen nicht ansteigen, kann die Prophylaxe mit alternativen Immunsuppressiva erwogen werden. Die LG schließt sich der starken Empfehlung der ISTH-LL, basierend auf geringer Evidenz, an.

#### Prophylaxe bei einer schwangeren cTTP-Patientin

S.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	<b>Schwangere cTTP-Patientinnen <u>sollen</u> eine prophylaktische Therapie mit Plasmainfusionen erhalten.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption einer schwachen Empfehlung (46) aufgrund fehlender Evidenz für plasma-derived intermediate-purity FVIII Infusionen und der Variabilität der ADAMTS13-Konzentrationen (26, 29, 36, 41, 132, 346, 380).	
	Starker Konsens: 100%	

Die LG der ISTH-Leitlinie war der Ansicht, dass schwangere Frauen mit cTTP einen schlechten klinischen Verlauf haben, jedoch gab es nur wenige Daten über die Auswirkungen der verfügbaren Behandlungsmethoden. Das Gremium entschied sich trotz des Fehlens von sicheren Beweisen für eine starke Empfehlung bezüglich einer Prophylaxe versus keine Prophylaxe bei schwangeren cTTP-Patientinnen. Die ISTH-LG maß dem ungewissen, aber potenziell lebensrettenden Nutzen einer prophylaktischen Behandlung einen hohen Stellenwert bei und war der Ansicht, dass der Nutzen einer prophylaktischen Behandlung wahrscheinlich ihre Risiken überwiegt (46). Die Risiken und der Nutzen einer prophylaktischen Behandlung bedürfen weiterer Untersuchungen.

Die Literaturrecherche dieser LG ergab neuere Evidenz. Sakai K, et al. (349) bestätigten, dass bei Patientinnen mit einem rezidivierenden cTTP-Phänotyp prophylaktische Plasmainfusionen erforderlich sein können. Zudem können prophylaktische Plasmainfusionen chronische Symptome verbessern, die nicht mit einer akuten Episode zusammenhängen. Bei 10 Schwangerschaften in Gruppe 1 wurden prophylaktische Infusionen mit FFP während der Schwangerschaft durchgeführt, um ADAMTS13 zu substituieren. In Gruppe 2 wurden bei 23 Schwangerschaften keine prophylaktischen FFP-Infusionen verabreicht, und nur bei drei Schwangerschaften wurden FFP-Testinfusionen durchgeführt. Die Lebendgeburtenrate der Gruppe 1 war signifikant höher als die der Gruppe 2 (91,7% bzw. 50,0%; p=0.027). Die Autor\*innen empfehlen, dass FFP-Infusionen von mehr als 5 ml/kg/Woche eingeleitet werden sollten, sobald die cTTP-Patientinnen schwanger werden. Der Nutzen einer permanenten Therapie gegenüber einer „ad hoc“-Behandlung in besonders gefährdenden Situationen ist unklar.

Diese Leitlinie schließt sich der ISTH-Empfehlung mit geändertem Empfehlungsgrad an (Adaptation). Mittlerweile steht für Patient\*innen mit cTTP ein rekombinantes ADAMTS13-Präparat zur Verfügung. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von rADAMTS13 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (204). Die



Anwendung von rADAMTS13 während der Schwangerschaft darf nur nach sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung durch die behandelnden Ärzt\*innen vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden, da es nicht explizit für die Schwangerschaft zugelassen ist.

Es gibt Fallberichte, dass unter Gabe von rekombinantem ADAMTS13 eine Schwangerschaft mit relativ unauffälligem Verlauf und Lebendgeburt ausgetragen wurde (381). Ein weiterer Fallbericht beschreibt den Einsatz von rekombinantem ADAMTS13 postpartum im TTP-Schub (382).

Eine wichtige Rolle spielt auch hier die enge Überwachung der cTTP-Patientinnen während der Schwangerschaft. Die regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität sowie der Thrombozytenzahlen ermöglicht eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven und eine Anpassung der Therapie.

#### Antikoagulantien-Prophylaxe bei schwangeren iTTP und cTTP-Patientinnen

S.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	<b>Schwangere TTP-Patientinnen in Remission <u>sollten</u> ab dem Nachweis einer Schwangerschaft bis zur 36. SSW täglich eine ASS-Prophylaxe mit 100 mg/Tag erhalten.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	ASS führte bei Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko zu einem geringeren Risiko für (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.30):	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präeklampsie mit Proteinurie: RR 0,82 (95% KI 0,77 - 0,88) (383)</li> <li>• Fetaler oder neonataler Mortalität: RR 0,85 (95% KI 0,76 - 0,95) (383)</li> <li>• Wachstumsretardierung: RR 0,84 (95% KI 0,87 - 0,95) (383)</li> <li>• Frühgeburt: RR 0,91 (95% KI 0,87 - 0,95) (383)</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Bei einem erhöhten Risiko für:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postpartale Blutungen &gt; 500 ml: RR 1,06 (95% KI 1,00 - 1,12) (383)</li> <li>• Plazentaablösung: RR 1,21 (95% KI 0,95 - 1,54) (383)</li> </ul>	
	Konsens: 79,0%	

Das Oklahoma TTP-HUS Registry untersuchte die Schwangerschaften von iTTP-Patientinnen mit erworbener schwerer ADAMTS13-Defizienz zwischen 1995 - 2012. 10 der TTP-Patientinnen hatten im Zeitraum von 1999 - 2013 16 Schwangerschaften. In fünf der Schwangerschaften (31%, 95% KI 11 - 59%) entwickelte sich bei drei Patientinnen eine Präeklampsie. Dabei lag die Frequenz über der erwarteten Frequenz der US-Bevölkerung. Es wird davon ausgegangen, dass das Risiko einer Präeklampsie in der Schwangerschaft bei einer iTTP-Patientin erhöht ist (355). Dies gilt insbesondere für iTTP-Patientinnen mit einer TTP-Manifestation während der Schwangerschaft oder mit weiterhin erniedrigter ADAMTS13-Aktivität.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit cTTP mit der ADAMTS13-c.3772delA-Variante abnormale Doppler Profile bei der Messung fetoplazentarer und maternaler Gefäße haben (384). Histologisch zeigte die Plazenta bei diesen Frauen Veränderungen, welche für eine maternale vaskuläre Minderperfusion typisch sind. Bei Patientinnen, welche FFP erhalten haben, waren die Befunde weniger stark ausgeprägt. Eine plazentare Minderperfusion ist der entscheidende Pathomechanismus in der Entstehung einer Präeklampsie. Somit ist davon auszugehen, dass auch cTTP-Patientinnen ein erhöhtes Risiko haben, eine Präeklampsie zu entwickeln.

Zur Präeklampsie-Prophylaxe mit ASS in der Schwangerschaft konnte eine systematische Übersicht der Cochrane Pregnancy and Childbirth Group aus dem Jahr 2019 mit insgesamt 77 randomisierten Studien und 40 249 schwangeren Frauen identifiziert werden. In der Studie erfolgte ein Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenaggregationshemmern gegenüber Placebo oder gegenüber keinem Thrombozytenaggregationshemmer bei Frauen, die in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie aufwiesen. Thrombozytenaggregationshemmer verringerten das Risiko für Präeklampsie mit Proteinurie um 18% (36716 Frauen, 60 Studien, RR 0,82, 95% KI 0,77 - 0,88), kindlichen Tod um 14% (35391 Säuglinge, 52 Studien; RR 0,85, 95% KI 0,76 - 0,95), Frühgeburt um 9% (35212 Frauen, 47 Studien; RR 0,91, 95% KI 0,87 - 0,95) und Neugeborene small-for-gestational age um 16% (35761 Säuglinge, 50 Studien; RR 0,84, 95% KI 0,76 - 0,92). Die Dosierung in den großen Studien betrug 50 mg (1 Studie, 1 106 Frauen), 60 mg (5 Studien, 22 322 Frauen), 75 mg (1 Studie, 3 697 Frauen), 100 mg (1 Studie, 3 294 Frauen) und 150 mg (1 Studie,



1776 Frauen). Insgesamt zeigte sich eine Tendenz, dass höhere Dosen ( $\geq 75$  mg) effektiver als niedrigere Dosen waren. Da im deutschen Sprachraum 100 mg ASS, die am häufigsten verwendete Dosierung ist, spricht sich die LG pragmatisch für den Einsatz von 100 mg aus. Diese Empfehlung entspricht der Empfehlung der S2k-Leitlinie für Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES) (392). Dort wird empfohlen, dass Frauen mit anamnestischem Risiko und/oder einem hohen Risiko-Wert im Präeklampsie-Screening, ab der Frühschwangerschaft eine orale ASS-Prophylaxe mit 100 mg/d erhalten. In der aufgeführten Literatur konnte gezeigt werden, dass die Gabe von ASS vor der 16. SSW signifikant das Risiko einer Präeklampsie in der Risikogruppe senkt (370). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die ASS-Einnahme in der Frühschwangerschaft mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für antenatale Blutungen oder vorzeitige Plazentalösung einhergeht (385). Obwohl ein klinischer Nutzen einer präkonzeptionellen ASS-Einnahme nicht bewiesen ist, gibt es auch keine Hinweise für eine erhöhte Komplikationsrate bei präkonzeptioneller ASS-Einnahme (386, 387).

Die ASS-Einnahme zeigte in der Cochrane Metaanalyse aber auch ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutung  $> 500$  ml um 6% (23769 Frauen, 19 Studien; RR 1,06, 95% KI 1,00 - 1,12) und ein wahrscheinlich geringfügig erhöhtes Risiko für Plazentaablösung (30775 Frauen; 29 Studien; RR 1,21, 95% KI 0,95 - 1,54). Daher könnte argumentiert werden ASS 2 - 4 Wochen vor dem erwartenden Entbindungstermin abzusetzen. Dies ist jedoch in den Studien nicht untersucht worden. Es ist derzeit das übliche Vorgehen bei hämostaseologischen Patientinnen, die aus anderen Gründen eine ASS-Prophylaxe durchführen (z.B. Antiphospholipid-Syndrom), ASS ab der 36. SSW abzusetzen. Es gibt keine Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von fetalen Fehlbildungen unter ASS-Einnahme in der Schwangerschaft. In einer Meta-Analyse unter Einschluss von acht RCTs und 7564 Schwangeren mit ASS-Einnahme konnte keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kongenitale Anomalien gefunden werden (388). Eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie mit Schwangeren mit ASS-Einnahme in der Frühschwangerschaft erbrachte kein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, Bauchwanddefekte und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (116, 389).

Der prophylaktische Einsatz von niedermolekularem Heparin (LMWH) zusätzlich zur prophylaktischen Gabe von ASS wird nicht generell für jede schwangere TTP-Patientin empfohlen. Die Indikation für eine LMWH-Prophylaxe muss individuell geprüft werden. LMWH hat antikoagulatorische und antiinflammatorische Wirkung und wird weltweit eingesetzt, um wiederholte Aborte z.B. bei bekannter Thrombophilie zu vermeiden (390). Diesbezüglich wurden Studien mit LMWH-Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten durchgeführt. Einige Studien zeigten eine verbesserte Rate an Lebendgeburten und eine Reduktion von Komplikationen wie Präeklampsie oder Frühgeburten. Einige Studien zeigten jedoch auch keine eindeutigen Ergebnisse (391). Da es in der Pathophysiologie der TTP nicht zu einer vermehrten Thrombinbildung und dadurch bedingten Durchblutungsstörungen kommt, wird eine Prophylaxe oder Therapie mit Heparin zur Vermeidung eines TTP-Rezidivs oder zur Behandlung eines TTP-Schubes nicht generell empfohlen. Auch in der Sekundärprophylaxe der Präeklampsie spielt Heparin heute keine Rolle mehr. Die AWMF-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie besagt in einem Statement, dass der präventive Effekt von niedermolekularem Heparin bezüglich Präeklampsie nicht erwiesen ist. Jedoch soll bei Schwangeren mit Präeklampsie die individuelle Abwägung der Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe erfolgen. Die Präeklampsie wurde als Risikofaktor für postpartale venöse thromboembolische Ereignisse benannt. Analog sollte dies auch bei TTP-Patientinnen mit Präeklampsie erfolgen (392).

### 7.3.2. Akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft

Der akute TTP-Schub bei einer schwangeren Patientin stellt eine Notfall-Situation für Mutter und Kind dar. Diagnostik und Therapieeinleitung müssen daher schnellstmöglich erfolgen. Die Diagnostik und Abklärung von Differentialdiagnose verläuft dabei analog den in Kapitel 4 dargestellten Grundsätzen ab. Ziel ist auch hier die schnellstmögliche ADAMTS13-Bestimmung und noch vor Befunderhalt die korrekte klinische Einschätzung und Therapie-Einleitung anhand der weiteren Parameter. Es gelten daher die dort gegebenen Empfehlungen. Im Folgenden werden ergänzende Empfehlungen speziell für schwangere Patientinnen aufgeführt.

#### Betreuung im akuten Schub (Schwangerschaft)

S.11	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Schwangere TTP-Patientinnen mit einem TTP-Schub <u>sollten</u> durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtshelfer*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	Starker Konsens: 100%	

Das Erkrankungsbild ist selten und vital bedrohlich für Mutter und Kind. Daher ist eine Betreuung in einem geburtshilf-



lichen Zentrum, idealerweise auch mit Erfahrung in der Behandlung von TTP-Patient\*innen, erforderlich. Zudem sollte Rat in einem TTP-Kompetenzzentrum (TTP-CCC) eingeholt werden. Kontaktdaten der Zentren finden sich im [Kapitel 5.1.1](#). Bei der Empfehlung handelt es sich um eine auf Erfahrung beruhende Expert\*innenmeinung.

### Diagnostik im akuten Schub (Schwangerschaft)

Grundsätzlich gelten für schwangere Patientinnen die gleichen Diagnosekriterien, die bereits in [Kapitel 4](#) dargestellt wurden. Hier sei zudem besonders auf die Differentialdiagnosen der TTP in der Schwangerschaft in [Kapitel 4.8](#) verwiesen. Im Folgenden werden diagnostische Besonderheiten für die TTP in der Schwangerschaft dargestellt.

### Neurologische Symptomatik

S.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Bei einer neurologischen Symptomatik in der Schwangerschaft <u>sollte</u> eine TTP durch Labordiagnostik (Blutbild und Hämolyse-Parameter), bei pathologischen Werten zusätzlich durch spezielle Labordiagnostik (ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor), ausgeschlossen werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

Die Evidenz zu dieser Empfehlung ist sehr gering. Da aber mehr als die Hälfte aller schwangeren TTP-Patientinnen eine neurologische Mitbeteiligung zeigen, sollten neuauftretende neurologische Symptome während der Schwangerschaft in Bezug auf die Differentialdiagnose TTP im Kontext mit anderen Diagnosekriterien beurteilt und abgeklärt werden ([370](#), [393](#), [394](#)). Es liegen keine Studien dazu vor, ob ein Nutzen im Ausschluss einer TTP bei isolierten neurologischen Symptomen in der Schwangerschaft besteht. Aufgrund der für Mutter und Kind lebensbedrohlichen Diagnose der TTP, sollte diese jedoch bei jeder neurologischen Symptomatik in der Schwangerschaft mit der in [Kapitel 4](#) genannten Diagnostik abgeklärt werden.

### HELLP-Syndrom

S.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei einem schweren HELLP-Syndrom (Thrombozyten &lt; 30 000/µl + Hämolyse-Zeichen und/oder neurologische Symptomatik) <u>sollte</u> eine TTP mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ausgeschlossen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde eine TTP bei 92 (95% KI 75 - 108) von 1 000 schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie ( <a href="#">75</a> , <a href="#">132</a> ) festgestellt ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.35).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde eine hohe Sterblichkeit des Fetus/Neugeborenen von TTP-Patientinnen festgestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Überlebensrate des Kindes von 65% (<a href="#">75</a>, <a href="#">132</a>) mit hohen Unterschieden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens in der Schwangerschaft</li> <li>maternale Überlebensrate von 98,1% (<a href="#">75</a>, <a href="#">132</a>)</li> </ul>	
Keine Evidenz zu	Abort, Morbidität von Mutter und Kind, Rezidivschwere und Schwangerschaftskomplikationen	
	Konsens: 77,8%	

Zur Fragestellung, ob bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom eine TTP ausgeschlossen werden sollte, ist die Evidenzlage gering. Die Frage generiert sich aus der Tatsache, dass sich die klinischen Bilder von HELLP-Syndrom und TTP überschneiden können.

Zugrunde liegen im Wesentlichen zwei retrospektive Kohortenstudien und eine weitere systematische Übersichtsarbeit. Insgesamt gibt es Hinweise für eine höhere Mortalität in der Gruppe der TTP-Schwangeren. Ebenso gibt es Hinweise auf eine höhere Rate von akutem und chronischem Nierenversagen in der Gruppe der TTP-Schwangeren. In der Arbeit von Martin et al. aus dem Jahr 2008 ([369](#)) betrug die Mortalität bei gleichzeitigem Auftreten von TTP und HELLP 44,4%



und 21,8% wenn keine HELLP-Komponente vorlag. In einer Studie von Martin et al. aus dem Jahr 2022 (395) betrug die Mortalität 75% bei TTP- und 52% bei HELLP-Patientinnen. Dagegen betrug die Mortalität in einer Studie von Keiser et al. 2012 (396) bei TTP 15% und 0% bei HELLP-Syndrom. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass bei allen Fällen mit HELLP-Syndrom eine TTP differentialdiagnostisch abgeklärt werden sollte. Die genannten Studien stehen auch mit Mortalitätsraten bei HELLP-Syndrom > 50% im Widerspruch zur hiesigen Situation mit einer extrem niedrigen Mortalität bei HELLP-Syndrom.

Trotzdem gibt es Hinweise auf eine verzögerte TMA-Feststellung bei primär mit HELLP-Syndrom diagnostizierten Patientinnen. Die Fallserie von Stella et al. 2009 (397) beschreibt 12 Fälle von schwangeren TTP-Patientinnen, die sich notfallmäßig zwischen 1999 - 2007 in vier Zentren der tertiären Versorgung in den USA bei Geburtshelfer\*innen oder in der Notaufnahme vorstellten. Bei 85% (12/14) der Erstuntersuchungen in der Notaufnahme oder durch Geburtshelfer\*innen wurden zunächst andere klinische Diagnosen als TTP gestellt. Patientinnen, die von Geburtshelfer\*innen untersucht wurden, wurden initial vermehrt mit HELLP Syndrom (75% (6/8)) diagnostiziert. Bis zur Diagnose TTP/HUS vergingen zwischen 1 - 7 Tage. Die AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen empfiehlt eine TMA-Diagnostik bei spät in der Schwangerschaft auftretender Thrombozytopenie, Anämie, Nierenversagen sowie bei neurologischer Symptomatik/epileptischen Anfällen bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom. In einer retrospektiven Arbeit von Burwick et al. (398) konnte gezeigt werden, dass bei Wöchnerinnen mit Erstdiagnose HELLP-Syndrom eine laborchemische (LDH) und klinische Unterscheidung (Nierenfunktion) bezüglich einer TMA am dritten Tag postpartum am besten möglich ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorliegende Evidenz keine generelle diagnostische TTP-Abklärung bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom empfehlen lässt. Bei klinisch schweren Verläufen, besonders mit neurologischer Symptomatik, oder bei Ausbleiben der zu erwartenden spontanen Besserung bei HELLP-Syndrom nach Entbindung sollte allerdings eine TTP in Erwägung gezogen und differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

#### Thrombozytopenie

S.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei schwerer Thrombozytopenie (&lt; 50 000/µl) in der Schwangerschaft <u>sollte</u> eine TTP differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	TTP-Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.34) <ul style="list-style-type: none"> <li>akutes Nierenversagen (395): RR 33,4 (95% KI 1,8 - 620) und</li> <li>chronisches Nierenversagen (396): RR 3,65 (95% KI 1,24 - 10,75) auf.</li> </ul>	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein evtl. im Vergleich zu Patientinnen mit HELLP-Syndrom erhöhtes Risiko für maternale Sterblichkeit (395, 396): RR 4,89 (95% KI 0,18 - 132).	
Keine Evidenz zu	Abort, neonataler Morbidität, Rezidivschwere, Lebendgeburt und Schwangerschaftskomplikationen	
	Starker Konsens: 100%	

Die Evidenz zu dieser Empfehlung ist sehr niedrig. Obwohl bislang die ADAMTS13-Aktivität bei Schwangeren mit Thrombozytopenie nicht systematisch untersucht wurde, und die Prävalenz der TTP bei schwangeren Frauen mit Thrombozytopenie unklar ist, sollte bei einer schwangeren Patientin mit schwerer Thrombozytopenie eine TTP differentialdiagnostisch erwogen werden. Bei schwerer Thrombozytopenie (< 50 000/µl) sind schwangerschaftsspezifische Ursachen wie HELLP-Syndrom oder Gestationsthrombozytopenie aufgrund der sehr niedrigen Thrombozytenzahlen entsprechend unwahrscheinlicher. Das nicht abklären einer TTP in dieser Situation kann die Diagnostik und das rechtzeitige Einleiten der Therapie entscheidend verzögern und damit das Leben von Mutter und Kind gefährden. Für die Diagnostik der TTP sollen die in Kapitel 4 dargestellten Empfehlungen beachtet werden.



S.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>Bei schwangeren Patientinnen mit V.a. TTP <u>sollte</u> der modifizierte PLASMIC-Score zur Diagnostik genutzt werden.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Der Einsatz des modifizierten PLASMIC-Scores ( $\geq 7$ ) in der Schwangerschaft führt bei 1 000 getesteten Patientinnen mit V.a. TTP und einer TTP-Prävalenz von 25% zu folgender Verteilung der Testergebnisse ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.33): Richtig positive Ergebnisse (64): 175 (105 - 245) Falsch positive Ergebnisse (64): 135 (82 - 180) Richtig negative Ergebnisse (64): 615 (570 - 668) Falsch negative Ergebnisse (64): 75 (5 - 145)	
Keine Evidenz zu	Geschwindigkeit der Diagnose und der Sterblichkeit von Mutter und Kind	
	Konsens: 92,9%	

Wie in [Kapitel 4.4](#) erwähnt, ist der PLASMIC-Score ein von Bendapudi et al. entwickeltes Ein-Punkt-Scoring-System, das anhand der klinischen Präsentation und von Laborparametern das Risiko eines schweren ADAMTS13-Mangels ( $\leq 10\%$ ) vorhersagt ([136](#)). Die Modifizierung des PLASMIC-Scores durch die Vergabe eines weiteren Punktes für eine niedrige Proteinurie ( $< 1,2$  mg/g Kreatinin) konnte in einer retrospektiven Untersuchung einer unselektierten TMA-Kohorte zu einer weiteren Steigerung der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes beitragen ([64](#)), so dass in der klinischen Praxis häufig der modifizierte PLASMIC-Score angewandt wird. Die Leitliniengruppe empfiehlt den Einsatz des modifizierten PLASMIC-Scores (unter Berücksichtigung einer möglicherweise reduzierten Zuverlässigkeit) auch in der Schwangerschaft gemäß der in [Kapitel 4](#) dargestellten Diagnostik. Der PLASMIC-Score kann weder die klinische Einschätzung der erfahrenen Behandler\*innen noch die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ersetzen. Er kann jedoch bei ausstehendem Ergebnis der ADAMTS13-Aktivität die Entscheidungsfindung in Bezug auf eine Therapieeinleitung unterstützen.

Im Rahmen der Leitlinienerstellung erfolgte eine Bewertung der Anwendbarkeit des PLASMIC-Scores auf schwangere Patientinnen mit TTP-Verdacht. In der systematischen Evidenzrecherche konnten drei retrospektive Kohortenstudien auf Basis der Daten von insgesamt 285 Patient\*innen identifiziert werden. Für den PLASMIC-Score wurde in drei Studien mit 103 schwangeren Patientinnen mit sehr niedriger Qualität der Evidenz eine Sensitivität zwischen 80 - 100%, eine Spezifität zwischen 37 - 82%, ein positiver prädiktiver Wert zwischen 12 - 75%, ein negativer prädiktiver Wert zwischen 78 - 100%, eine positive Likelihood-Ratio zwischen 1.6 - 3.9 und eine negative Likelihood-Ratio zwischen 0 - 0.4 festgestellt ([64](#), [399](#), [400](#)).

Bereits 2012 hatten Keiser et al. die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen TTP und HELLP-Syndrom mittels LDH/AST-Ratio aufzeigen zu können ([396](#)). Die retrospektive Kohortenstudie von Fage et al. zur Untersuchung des diagnostischen Wertes des PLASMIC- und French-Scores aus Frankreich mit 134 Patient\*innen, davon 10 Patient\*innen mit TTP und 67 Patient\*innen mit schwangerschaftsbedingter TMA (HELLP oder Präeklampsie) konnte einen geringen Vorhersagewert des PLASMIC- und French-Scores bei Anwendung auf eine unselektierte TMA-Kohorte nachweisen ([64](#)). Der PLASMIC-Score zeigte in dieser Studie eine geringere Spezifität und eine Reduktion des positiven Vorhersagewertes in der Teilkohorte der schwangeren Patientinnen ([64](#)) bei vergleichbarer Sensitivität und negativem Vorhersagewert. In der retrospektiven Kohortenstudie waren jedoch keine schwangeren Patientinnen mit TTP enthalten, zudem wurde nur bei 30% der Patientinnen eine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität zur definitiven Diagnosesicherung einer TTP durchgeführt.

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus China mit 134 Patient\*innen, darunter auch 36 Schwangere, wurde ebenfalls die Anwendbarkeit des PLASMIC-Scores überprüft ([399](#)). Trotz des bestehenden TTP-Verdachts wurde nur bei acht der 36 Schwangeren eine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität durchgeführt. In der Gruppe der schwangeren Patientinnen hatte der PLASMIC-Score insgesamt einen positiven prädiktiven Wert von 35%, einen negativ prädiktiven Wert von 100%, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 46,4%. Die Studie kam darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus PLASMIC-Score-Werten von 6 - 7 und dem LDH-/AST-Verhältnis von  $\geq 5,5$  einen höheren positiven Vorhersagewert für das Vorliegen einer TTP hat als der PLASMIC-Score allein. Inwieweit die Verwendung der LDH/AST-Ratio auch für kaukasische Patientinnen in der Schwangerschaft mit V.a. TTP erfolgreich eingesetzt werden kann, sollte prospektiv untersucht werden.



Die retrospektive Kohortenstudie aus Kanada zur Validierung des PLASMIC-Scores mit 117 Patient\*innen, darunter fünf (4%) Frauen in oder nach einer Schwangerschaft, zeigte, dass sowohl der PLASMIC-Score als auch der Bentley-Score insgesamt eine gute Trennschärfe bei der Identifizierung eines schweren ADAMTS13-Mangels in einer kanadischen TMA-Population im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ausschließlicher Berücksichtigung klinischer Parameter liefert (400). Jedoch hatten drei der fünf Frauen in/um die Schwangerschaft einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score niedrigen bis mittleren Risiken (< 6) und Bentley-Score mit niedrigem Risiko (< 20) nicht entsprechend erkannt wurde. Daher muss angenommen werden, dass die Scores im Rahmen einer Schwangerschaft eine reduzierte Sensitivität aufweisen. Aufgrund der nur sehr geringen Berücksichtigung schwangerer Patientinnen in den genannten Studien, Inkonsistenz, Indirektheit und geringer Präzision muss die Qualität der Evidenz als sehr gering eingestuft werden.

Für den Bentley-Score (148) besteht eine sehr eingeschränkte Datenlage zur Anwendbarkeit in der Schwangerschaft. Eine reduzierte Sensitivität wird jedoch vermutet (400). Für den French-Score (149) kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage bezüglich einer Anwendbarkeit in der Schwangerschaft getroffen werden (64).

#### Therapie des akuten Schubes (Schwangerschaft)

S.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	<b>Schwangere Patientinnen mit einem TTP-Schub <u>sollen</u> mit täglichem Plasma-Austausch (40 - 60 ml/kg KG) behandelt werden.</b>	
	Starker Konsens: 100%	

Es gelten die Empfehlungen aus Kapitel 5. Die Empfehlung gilt für cTTP- und iTTP-Patientinnen. Bezüglich eines therapeutischen Plasma-Austausches (PEX) bei einem TTP-Schub in der Schwangerschaft konnten mit sehr niedriger Qualität der Evidenz eine deutlich geringere maternale Mortalität und Rate von Fehlgeburten ermittelt werden, welche auf einem Vergleich von vor 1980 und ab 1996 behandelten Patient\*innen basiert (369).

Von Wind et al. (401) konnte gezeigt werden, dass sich die Nebenwirkungsrate eines PEX bei schwangeren Patientinnen nicht von der Rate nicht schwangerer Patient\*innen unterscheidet. Martin et al. (369) zeigten eindrucksvoll, dass es mit vermehrter Nutzung eines PEX ab 1990 zu einer deutlichen Abnahme der Mortalität bei schwangeren TTP-Patientinnen gekommen ist. Diese Analyse beruht zwar nur auf Fallberichten und Fallserien, deckt sich aber mit den Ergebnissen aus randomisierten Studien (228) bei nicht schwangeren Personen. Dort fand sich eine niedrigere Mortalität bei denjenigen, welche einen PEX im Vergleich zu lediglich Plasmainfusionen erhalten haben. Daher ist davon auszugehen, dass die verminderte Mortalität bei Schwangeren zumindest teilweise auch auf den Einsatz des PEX zurückzuführen ist.

Analog den Empfehlungen zu nicht schwangeren Patientinnen sollen bei iTTP-Patientinnen zusätzlich Kortikosteroide zum PEX gegeben werden, sofern aus gynäkologischer Sicht keine Kontraindikationen bestehen.

Bezüglich einer begleitenden Rituximab-Therapie bei schwangeren iTTP-Patientinnen gelten die Angaben zum Medikament und die Erörterung aus Kapitel 7.3.1 zur iTTP. Wenn möglich sollte Rituximab in der Schwangerschaft vermieden werden und nur bei fehlendem Ansprechen auf die PEX- und Kortikosteroidtherapie erwogen werden (Kapitel 5.2.1).

Bezüglich der Gabe von rADAMTS13 gelten die Erörterungen aus Kapitel 7.3.1 und die Hinweise der Fachinformation. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von rADAMTS13 bei Schwangeren vor. Die Anwendung während der Schwangerschaft darf laut Fachinformation nur nach einer sorgfältigen Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos durch die behandelnden Ärzt\*innen vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Es gibt Fallberichte, dass unter Gabe von rADAMTS13 eine Schwangerschaft mit relativ unauffälligem Verlauf und Lebendgeburt ausgetragen wurde (381). Bezüglich der Gabe von Thrombozytenkonzentraten gelten die Empfehlungen aus Kapitel 5.4.1.

Bezüglich der Gabe von Caplacizumab gilt die Produktbeschreibung in Kapitel 5.3.2 und die Fachinformation. Es handelt sich um einen Nanoantikörper, der aufgrund seiner Größe plazentagängig ist (402). Die Gabe von Caplacizumab in der Schwangerschaft löst somit vermutlich auch beim ungeborenen Kind ein von Willebrand-Syndrom aus, welches mit einem erhöhten fetalen und neonatalen Blutungsrisiko einhergeht (403). Randomisiert kontrolliert erhobene Daten zur Anwendung von Caplacizumab in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Gemäß der aktuellen Fachinformation soll eine Anwendung von Caplacizumab während der Schwangerschaft daher vermieden werden (200). Ein akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft stellt jedoch sowohl für die betroffene Patientin als auch für das ungeborene Kind ein lebensbedroh-



liches Ereignis dar (403). Mehrere Fallbeschreibungen berichten von der Anwendung von Caplacizumab bei Patientinnen mit akutem Schub einer iTTP in der Schwangerschaft (402, 404-407). Fetale oder neonatale Blutungskomplikationen wurden bislang nicht berichtet. Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt nur eine sehr begrenzte Anzahl von Fallberichten bezüglich des Einsatzes von Caplacizumab bei schwangeren iTTP-Patientinnen mit akutem TTP-Schub vorliegt, sollte der Einsatz von Caplacizumab bei Therapie-refraktären Fällen aufgrund des lebensbedrohlichen Charakters der Erkrankung nach entsprechender Aufklärung erwogen werden.

Ebenso gibt es Fallberichte über einen komplikationslosen Einsatz von Caplacizumab während der Stillzeit (407, 415). Die Datenlage hierzu ist derzeit noch derart lückenhaft, dass der Einsatz von Caplacizumab während der Stillzeit in der Drug and Lactation Database des National Institute of Health der USA nur „unter Vorsicht“ empfohlen wird (416). Bezüglich des Einsatzes von Caplacizumab bei schwangeren cTTP-Patientinnen liegen keine Daten vor, das Medikament ist für die cTTP nicht zugelassen.

## 7.4. Geburt

### 7.4.1. Einleitung

S.17	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	<b>Bei schwangeren TTP-Patientinnen sollte eine frühzeitige Geburtseinleitung erwogen werden, wenn die Erkrankungsaktivität und andere Begleitumstände Anlass dazu geben.</b>	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	

Für diese Empfehlung wurde das ISTH GP-Statements 29 (137) aufgrund von mangelnder Evidenzgrundlage auf Expertenkonsens adaptiert. Evidenzbasierte Daten für eine frühzeitige Geburtseinleitung bei schwangeren TTP-Patientinnen liegen nicht vor. Das geburtshilfliche Management hinsichtlich Weheninduktion, Leitung der Geburt und Entbindungsmodus ist bei Patientinnen mit TTP anspruchsvoll und muss sehr individuell an der konkreten klinischen Situation festgemacht werden. Bezüglich der Geburtseinleitung gilt das allgemeine geburtsmedizinische Prinzip, dass eine (vorzeitige) Einleitung immer dann erfolgen sollte, wenn anzunehmen ist, dass der feto-maternale Nutzen die gegenüberstehenden Risiken überwiegt. Eine TTP per se stellt keine Indikation für eine vorzeitige Einleitung dar, solange die klinische und laborchemische Situation stabil ist. Eine Terminüberschreitung sollte jedoch auf jeden Fall vermieden werden. Bei Schwangeren mit cTTP bzw. iTTP mit Laborveränderungen oder klinischen Veränderungen wird eine Geburtseinleitung bei Erreichen der fetalen Reife (37. SSW) empfohlen.

Die Entbindung in der Situation einer Erstmanifestation bzw. im Rezidiv ist aufgrund des sehr hohen Risikos für Mutter und Fetus immer dringlich (Abortinduktion bei intrauterinem Fruchttod bzw. Sectio caesarea). In einer stabilen klinischen Situation besteht jedoch keine absolute Indikation für eine Sectio. Hier kann bei entsprechender feto-maternaler Überwachung eine vaginale Entbindung angestrebt werden. Die Entbindung soll aufgrund des hohen (auch im Wochenbett bestehenden) Risikos in einem Zentrum mit entsprechender interdisziplinärer Infrastruktur und Expertise unter (konsiliarischer) Mitbetreuung eines TTP-Kompetenzzentrums (TTP-CCC) geplant werden. So ist die Betreuung durch in der Behandlung von TTP-Patientinnen erfahrene Geburtshelfer\*innen im Perinatalzentrum sowie spezialisierte Facharzt\*innen (Hämatologie/Nephrologie) sichergestellt. Ergänzend sollten entsprechend erfahrene Pädiater\*innen verfügbar sein. Dies setzt in der Regel eine Versorgung in einem Perinatalzentrum (mindestens Level 2) voraus.

Bei Patientinnen mit cTTP erscheint das Risiko einer klinisch manifesten Erkrankung zum Ende der Schwangerschaft erhöht (408). Bei schweren Verläufen kann selbst eine tägliche Plasmaintfusion nicht ausreichend sein, um ein klinisch manifestes Rezidiv der Erkrankung zu verhindern. Ggf. ist dann ein Plasma-Austausch zur Entfernung von ultralangen VWF-Multimeren erforderlich. Für schwangere Patientinnen mit cTTP wird daher häufig eine Geburtseinleitung in der 36. - 37. Schwangerschaftswoche vorgeschlagen. Inwiefern die Zulassung von rekombinantem ADAMTS13-Konzentrat, dessen Anwendung in der Schwangerschaft bereits beschrieben wurde (381, 409), dieses Vorgehen beeinflussen wird, kann aktuell noch nicht abgeschätzt werden, hier besteht Forschungsbedarf. Aktuelle Erkrankungsaktivität und andere Begleitumstände sollten bei einer Entscheidung zur Geburtseinleitung berücksichtigt werden.

Auch bei iTTP-Patientinnen findet sich häufig gegen Ende des dritten Trimenons der Schwangerschaft ein Minderwachstum des Kindes, ein Abfall der ADAMTS13-Aktivität und/oder der Thrombozytenzahl oder ein Anstieg der Präeklampsie-Marker



und der Blutdruckwerte (36). In diesen Fällen sollte eine vorzeitige Geburtseinleitung in der 36. - 37. Schwangerschaftswoche erwogen werden. Für Patientinnen mit iTTP und stabiler ADAMTS13-Aktivität ergibt sich aus der Literatur kein Vorteil in Bezug auf eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft. Es entspricht der gängigen Praxis eine Spontangeburt abzuwarten.

## 7.4.2. Geburtsmodus

Es gibt keine klare Empfehlung bezüglich des Entbindungsmodus bei TTP-Patientinnen. Evidenzbasierte Daten für einen bevorzugten/empfohlenen Geburtsmodus im akuten TTP-Schub liegen nicht vor. Es muss immer im Einzelfall zwischen den Vor- und Nachteilen einer Geburtseinleitung, einer vaginalen Entbindung und einer Sectio caesarea abgewogen werden. In einer Kohorte von 19 Fällen mit iTTP sind sowohl vaginale und vaginal-operative Entbindungen als auch Sectiones beschrieben (410). Auch wenn die TTP per se keine absolute Sectio-Indikation darstellt, erlaubt die klinische Gesamtsituation vor allem im Schub meist nicht eine vaginale Entbindung. In der Situation der Remission ist in Abhängigkeit vom mütterlichen und fetalen Status ein Spontanpartus möglich und anzustreben. Unter der Geburt soll die normale feto-maternale Überwachung inklusive einer engmaschigen laborchemischen Kontrolle (Thrombozyten) erfolgen. Bezüglich der Medikamente während und nach der Entbindung gibt es keine Einschränkungen. Die Geburt sollte bei bekannter TTP in einem Perinatalzentrum der Maximalversorgung mit Möglichkeit der Mitbetreuung durch ein TTP-Kompetenzzentrum (TTP-CCC) erfolgen.

In der klinischen Praxis wird bei den meisten Frauen mit akutem Schub einer TTP in der Schwangerschaft eine Sectio caesarea durchgeführt (353). Sowohl die aktuelle Krankheitsaktivität als auch verabreichte Therapien und mögliche Begleitumstände können sowohl das aktuelle Blutungsrisiko für Mutter und Kind als auch die Dringlichkeit einer Entbindung beeinflussen. Die Entscheidung bezüglich des Geburtsmodus sollte im individuellen Einzelfall durch erfahrene Geburtshelfer\*innen getroffen werden.

## 7.5. Postpartal und Stillzeit

Bei TTP-Patientinnen im akuten Schub können in der Postpartalzeit alle für den akuten Schub empfohlenen Therapien und Verlaufskontrollen nach den entsprechenden Empfehlungen eingesetzt werden. Bei anhaltender Thrombozytopenie oder einer Therapie mit Caplacizumab ist ein möglicherweise erhöhtes postpartales Blutungsrisiko zu beachten. Mögliche Einschränkungen bezüglich des Stillens sollten nach Stabilisierung der Patientin erwogen werden (s.u.). TTP-Patientinnen in Remission sollten ein postpartales Monitoring erhalten.

### 7.5.1. Monitoring (postpartal)

S.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	<b>TTP-Patientinnen <u>sollten</u> während der Postpartalzeit ein laborchemisches Monitoring (BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.</b>	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es ist von einem erhöhten Risiko für postpartale Diagnosen auszugehen, denn ( <a href="#">Leitlinienreport</a> , Kapitel 5.9.32) <ul style="list-style-type: none"> <li>eine schwangerschaftsindizierte TTP wurde bei 127 von 1 000 Frauen postpartal diagnostiziert (<a href="#">369</a>)</li> <li>geringe postpartale ADAMTS13-Konzentrationen und hohe Thrombozytenzahlen traten auch bei gesunden Gebärenden auf (<a href="#">354</a>).</li> </ul>	
Keine Evidenz zu	Maternale Sterblichkeit und Präeklampsie	
	Starker Konsens: 100%	

Für die kritischen Endpunkte TTP postpartal, ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl liegen Ergebnisse aus einer systematischen Übersicht und einer Querschnittsstudie mit insgesamt 234 Schwangerschaften vor. Zur neonatalen und maternalen Mortalität sowie Präeklampsie/HELLP liegen keine Ergebnisse für die postpartale Periode vor. Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte.



Martin, et al. (2008) (369) veröffentlichten die systematische Übersichtsarbeit von 166 Schwangerschaften mit akuter TTP aus 92 Veröffentlichungen (1955 - 2006). In 145 Schwangerschaften trat die TTP während der Schwangerschaft, in 21 Schwangerschaften postpartal auf. Die postpartale TTP trat im Median am vierten Tag nach der Geburt (0 - 42 Tage), in der Regel nach einer späten Entbindung im dritten Trimester ( $38,5 \pm 1,9$  Wochen) auf. Die Sterblichkeit der Mütter lag bei einer bestehenden TTP bei 10,7% ohne Unterschiede zwischen ante- und postpartalem Auftreten. Zu beachten ist, dass die Studie Patientinnen mit initialer und rezidivierender TTP ab 1955 einschließt und keine Vergleiche zum Monitoring berichtet (sehr schwerwiegende Indirektheit). Seither haben sich neue therapeutische und diagnostische Möglichkeiten entwickelt, sodass beispielsweise die Mortalität nicht mehr dem aktuellen Stand entspricht. Die Autor\*innen schlussfolgern, dass zur Abschätzung von zu erwartenden TTP-Rezidiven, mehrfache Laborkontrollen erfolgen sollten.

Sanchez-Luceros et al. (354) beschreiben 2004 in einer Querschnittstudie die ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl bei 68 schwangeren gesunden Frauen nach der Entbindung und vergleichen diese mit der von 55 nicht-schwangeren Frauen. Dabei zeigt sich ein Abfall der ADAMTS13-Aktivität zum Ende der Schwangerschaft und postpartal, was auf einen Nutzen der Messung postpartal bei Patientinnen mit TTP hindeuten kann. In der frühen postnatalen Periode (1,5 Tage) wurden die niedrigsten Werte (52%, 22 - 89, SD 16) beobachtet. 5,3% (2/68) der Frauen wiesen eine leichte Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $< 150$  Gp/L) ohne erkennbare Ursachen auf. Es handelte sich nur um einmalige Messungen, keine Verlaufskontrollen. Es ist bekannt, dass die VWF-Parameter während der Schwangerschaft kontinuierlich ansteigen. Möglicherweise kommt es dadurch zu einem Verbrauch der ADAMTS13-Aktivität, was den hier beobachteten Abfall des Enzyms erklären könnte. Die Daten könnten entsprechend für TTP-Patientinnen gelten und lassen ein postpartales Monitoring sinnvoll erscheinen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt bei allen TTP-Patientinnen in Remission ein postpartales Monitoring für 8 Wochen (Hormonumstellung) nach folgendem Schema:

- Bei allen Patientinnen sollten postpartal vor der Entlassung in die häusliche Versorgung BB, LDH und ADAMTS13-Aktivität kontrolliert werden.
- Bei allen Patientinnen sollte monatlich die ADAMTS13-Aktivität bestimmt werden.
- ADAMTS13-Aktivität  $< 30\%$ : Wöchentliche BB- und LDH-Kontrollen. Prophylaktische immunsuppressive Therapie erwägen (s.d.)
- ADAMTS13-Aktivität  $> 30\%$ : Monatliche BB- und LDH-Kontrollen.

## 7.5.2. Prophylaxe (postpartal und Stillzeit)

Patient\*innen mit bekannter iTTP mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität  $< 30\%$  sollte während der Postpartalzeit eine immunsuppressive Therapie analog der o.g. Empfehlungen für die Prophylaxe nicht schwangerer Patientinnen angeboten werden. Bei Durchführung einer immunsuppressiven Therapie bei einer stillenden Mutter sind entsprechende medikamentenbezogene Warnhinweise zu berücksichtigen.

Studien zeigen, dass der Einsatz von Rituximab bei Müttern während der Stillzeit keine signifikanten Nebenwirkungen beim gestillten Säugling hervorrufen (379). Im Einklang mit den rheumatologischen Fachgesellschaften wird daher der Einsatz von Rituximab in der Drug and Lactation Database des National Institute of Health der USA mit „akzeptablem“ Risiko als möglich eingestuft (378). Zu Rituximab in der Stillzeit liegen laut Embryotox publizierte klinische Erfahrungen zu fast 30 Mutter-Kind-Paaren vor (411). Demnach konnten minimale Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen werden, jedoch nicht im kindlichen Serum. Bei einer ausschließlichen Exposition während der Stillzeit wurde bisher keine B-Zell-Depletion beim Säugling beobachtet.

Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon sind Kortikosteroide der Wahl für eine systemische Behandlung während der Stillzeit. Auch hohe Dosen bis 1 g, einmalig oder wenige Tage nacheinander verabreicht, erfordern keine Einschränkung des Stillens. Bei wiederholter Gabe solch hoher Dosen sollte, wenn möglich, drei bis vier Stunden mit dem Stillen gewartet werden (412).

Aus kinder- und jugendärztlicher Sicht ist auch bei Patientinnen mit einer TTP das Stillen des Neugeborenen zu fördern. Stillen ist die physiologische Ernährung des Neugeborenen und des jungen Säuglings. Es ermöglicht bei erfolgreichem Stillen einen idealen Kostaufbau, bietet zudem auch einen immunologischen Schutz für das Neugeborene und fördert den Aufbau eines physiologischen Mikrobioms beim Kind – diese und weitere Erkenntnisse sind u.a. in die Empfehlungen der WHO eingeflossen (413, 414). Zudem gibt es Studien, die auf positive Effekte für die Mutter, u.a. auf eine Reduktion des Brustkrebsrisikos bei stillenden Müttern hinweisen (415).



Es gibt aus der Literatur keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko des Stillens bei einer an TTP erkrankten Mutter, weder für das Neugeborene noch für die Mutter. Bei einer laufenden Medikation während der Stillzeit sind entsprechende Warnhinweise zu berücksichtigen. Insofern sollte die Mutter ermutigt werden, ihr Kind zu stillen.

## 7.6. Forschungsbedarf zur TTP und Schwangerschaft

Zu folgenden Punkten liegt Forschungsbedarf bezüglich TTP und Schwangerschaft vor:

- Prospektive Datenerfassung zu Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen grundsätzlich und in Bezug auf die genannten Empfehlungen.
- Anwendung von rADAMTS13 bei cTTP vor, während und kurz nach der Schwangerschaft und in der Stillzeit (Dosisfindung und Sicherheit).
- Anwendung von Caplacizumab vor, während und kurz nach der Schwangerschaft und in der Stillzeit.
- Anwendung von Rituximab vor, während und kurz nach der Schwangerschaft und in der Stillzeit.
- Verwendung der LDH/AST-Ratio auch für kaukasische Patientinnen mit Verdacht auf TTP in der Schwangerschaft, prospektive Untersuchung.



## 8. Literaturverzeichnis

1. V AAdWMFe. AWMF-Regelwerk Leitlinien [25.09.2023]. Available from: <https://www.awmf.org/regelwerk/>.
2. Oxford Centre for Evidence-Based M. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>].
3. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J clin epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
4. Wendt R, Volker L, Bommer M, Wolf M, von Auer C, Kuhne L, et al. [100 years thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) - lessons learned?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(23):1423-30.
5. Du P, Cristarella T, Goyer C, Moride Y. A Systematic Review of the Epidemiology and Disease Burden of Congenital and Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Blood Med.* 2024;15:363-86.
6. Furlan M, et al. . Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1578-84.
7. Delrue M, Baylatry MT, Joly AC, Corre E, Marjanovic Z, El-Khoury-Hanna N, et al. Efficacy of subcutaneous preemptive rituximab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: Experience from the first 12 cases. *Am J Hematol.* 2021;96(1):E26-e9.
8. Halkidis K, Lammle B, Zheng XL. The history of thrombotic thrombocytopenic purpura research: a narrative review. *Annals of Blood.* 2024;9.
9. Bundesausschuss G. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: rADAMTS13 [Internet] [Available from: [chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7948/2024-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_rADAMTS13\\_D-1109.pdf](chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7948/2024-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_rADAMTS13_D-1109.pdf)]
10. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019-28.
11. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, et al. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood.* 2005;106(3):922-4.
12. Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A, Gorzelanny C, Alexander-Katz A, Netz RR, et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(19):7899-903.
13. Zhang X, Halvorsen K, Zhang CZ, Wong WP, Springer TA. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science.* 2009;324(5932):1330-4.
14. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181-8.
15. Scheifflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(9):3241-3.
16. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(4):466-71.
17. Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheifflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1703-10.
18. Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, et al. ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1556-65.
19. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, et al. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2023;7(1):131-40.
20. Kangro K, Roose E, Joly BS, Sinkovits G, Falter T, von Auer C, et al. Anti-ADAMTS13 autoantibody profiling in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2021;5(17):3427-35.
21. South K, Luken BM, Crawley JT, Phillips R, Thomas M, Collins RF, et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(52):18578-83.
22. Muia J, Zhu J, Gupta G, Haberichter SL, Friedman KD, Feys HB, et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von



Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52):18584-9.

23. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, 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.
24. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2020;136(3):353-61.
25. Joly BS, Roose E, Coppo P, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. ADAMTS13 conformation is closed in non-immune acquired thrombotic thrombocytopenic purpura of unidentified pathophysiology. *Haematologica*. 2023;108(2):638-44.
26. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:283-301.
27. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
28. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, Noris M, Veyradier A, Scully MA, et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120(2):440-8.
29. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888-97.
30. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021;137(14):1855-61.
31. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600.
32. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116(20):4060-9.
33. Nokes T, George JN, Vesely SK, Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2014;92(2):156-63.
34. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1676-82.
35. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourlain S, Jamme M, Peres K, Benhamou Y, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. *Blood*. 2019;134(24):2209-17.
36. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-9.
37. Perez Botero J, Reese JA, George JN, McIntosh JJ. Severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy: A guide for the consulting hematologist. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1655-65.
38. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth Ø O, Thorstensen K, Brudevold R, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):73-82.
39. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-51.
40. Joly BS, Joseph A, Dossier C, Kwon T, Gouge-Biebuyck N, Boyer O, et al. [Management of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in the era of recombinant ADAMTS13 protein: Recommendations from the Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT)]. *Rev Med Interne*. 2024.
41. Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol*. 2009;144(5):742-54.
42. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1653-62.
43. Vesely SK, George JN, Lammler B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003;102(1):60-8.
44. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-22.



45. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2023;203(4):546-63.
46. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502.
47. Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Presne C, Poullin P, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014;124(2):204-10.
48. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53.
49. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-66.
50. 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.
51. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037-45.
52. Volker LA, Kaufeld J, Balduin G, Merkel L, Kuhne L, Eichenauer DA, 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.
53. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):548-52.
54. Brodsky MA, Sukumar S, Selvakumar S, Yanek L, Hussain S, Mazepa MA, et al. Major adverse cardiovascular events in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1587-94.
55. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2013;122(12):2023-9; quiz 142.
56. Borogovac A, Tarasco E, Kremer Hovinga JA, Friedman KD, Asch AS, Vesely SK, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and stroke in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2022;140(7):785-9.
57. Hannan F, Hamilton J, Patriquin CJ, Pavenski K, Jurkiewicz MT, Tristao L, et al. Cognitive decline in thrombotic thrombocytopenic purpura survivors: The role of white matter health as assessed by MRI. *Br J Haematol.* 2024;204(3):1005-16.
58. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Terrell DR, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009;49(6):1092-101.
59. Chaturvedi S, Yu J, Brown J, Wei A, Selvakumar S, Gerber GF, et al. Silent cerebral infarction during immune TTP remission: prevalence, predictors, and impact on cognition. *Blood.* 2023;142(4):325-35.
60. Sukumar S, Gavriilaki E, Chaturvedi S. Updates on thrombotic thrombocytopenic purpura: Recent developments in pathogenesis, treatment and survivorship. *Thrombosis Update.* 2021;5.
61. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2017;151:51-6.
62. Azoulay E, Souppart V, Kentish-Barnes N, Benhamou Y, Joly BS, Zafrani L, et al. Post-traumatic stress disorder and quality of life alterations in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic and uremic syndrome. *J Crit Care.* 2023;76:154283.
63. Liu A, Dhaliwal N, Upreti H, Kasmani J, Dane K, Moliterno A, et al. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion.* 2021;61(1):266-73.
64. Fage N, Orvain C, Henry N, Mellaza C, Beloncle F, Tuffigo M, et al. Proteinuria Increases the PLASMIC and French Scores Performance to Predict Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Thrombotic Microangiopathy Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2022;7(2):221-31.
65. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Braehler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020;4(13):3085-92.
66. Tarasco E WR, von Krogh S, Tschumi S, George J, Matsumoto M, Knöbl P, Schneppenheim R, Lämmle B, other members of Hereditary TTP Registry Steering Committee, Kremer Hovinga Strebel J. Long-Term Renal Outcomes in Hereditary TTP Patients: Data from the International Hereditary TTP Registry. *Blood.* 2021;138:770.



67. Little DJ, Reese JA, Vesely SK, George JN. Increased urinary albumin excretion following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura due to acquired ADAMTS13 deficiency. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):317-8.
68. Chaturvedi S, Abbas H, McCrae KR. Increased morbidity during long-term follow-up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2015;90(10):E208.
69. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1598.
70. Hassan A, Iqbal M, George JN. Additional autoimmune disorders in patients with acquired autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2019;94(6):E172-E4.
71. Bundesgesundheitsministerium. Seltene Erkrankungen [updated 14.01.2025. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>.
72. Merlen C, Pepin E, Barry O, Cormier A, Dubois C, Lapeyraque AL, et al. Incidence of thrombotic microangiopathies in Quebec: insight from a laboratory centralizing ADAMTS-13 testing. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):308.
73. Pascual-Izquierdo C, Del Rio-Garma J, de la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J, et al. Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.* 2021;36(4):563-73.
74. Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schoner-marck U, Feldkamp T, Nitschke M, et al. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):260.
75. Béranger N, Coppo P, Tsatsaris V, Boisseau P, Provôt F, Delmas Y, et al. Management and follow-up of pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura: the French experience. *Blood Adv.* 2024;8(1):183-93.
76. Niinomi I, Hosohata K, Oyama S, Inada A, Hirai T, Iwanaga K. Drug-induced thrombotic microangiopathy using the Japanese pharmacovigilance database. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(10):543-9.
77. Schofield J, Hosseinzadeh S, Burton K, Pavord S, Dutt T, Doree C, et al. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and review of European and North American pharmacovigilance data. *Br J Haematol.* 2023;201(4):766-73.
78. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1138-43.
79. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):845-53.
80. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):794-9.
81. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237-45.
82. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int Suppl.* 2009(112):S8-S10.
83. Khan S, George JN, Nusrat S. Drug-induced thrombotic microangiopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review, 2018-2023. *Am J Hematol.* 2023;98(12):E373-E5.
84. Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gottlieb V, Spitalowitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus.* 2021;13(4):e14656.
85. Kundra A, Wang JC. Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:103-12.
86. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020;192:40-51.
87. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120-38.
88. Powazniak Y, Kempfer AC, Pereyra JC, Palomino JP, Lazzari MA. VWF and ADAMTS13 behavior in estradiol-treated HUVEC. *Eur J Haematol.* 2011;86(2):140-7.
89. Kim CS, Yea K, Morrell CN, Jeong Y, Lowenstein CJ. Estrogen activates endothelial exocytosis. *Biochem Biophys*



Res Commun. 2021;558:29-35.

90. Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, Mannucci PM. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 2007;138(4):534-40.
91. Andersson HM, Siegerink B, Luken BM, Crawley JT, Algra A, Lane DA, et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood.* 2012;119(6):1555-60.
92. Stylianou K, Tsirakis G, Mantadakis E, Xylouri I, Foudoulakis A, Vardaki E, et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with oral contraceptives and factor V Leiden: a case report. *Cases J.* 2009;2:6611.
93. Au WY, Chan KW, Lam CC, Young K. A post-menopausal woman with anuria and uterus bulk: the spectrum of estrogen-induced TTP/HUS. *Am J Hematol.* 2002;71(1):59-60.
94. Liang R, Wong RW, Cheng IK. Thrombotic thrombocytopenic purpura and 17 beta-estradiol transdermal skin patch. *Am J Hematol.* 1996;52(4):334-5.
95. McShane PM, Bern MM, Schiff I. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with oral contraceptives: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(6):762-3.
96. Teal S, Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *Jama.* 2021;326(24):2507-18.
97. Franik S, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Buchholz T, Bühling K, Diener HC, et al. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(2):152-82.
98. Falter T, Bösch S, Schepers M, Beutel M, Lackner K, Scharrer I, et al. Influence of Personality, Resilience and Life Conditions on Depression and Anxiety in 104 Patients Having Survived Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 2021;10(2).
99. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-62.
100. Riva S, Mancini I, Maino A, Ferrari B, Artoni A, Agosti P, 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.
101. Regner SR, Lurfald N. A case of TTP temporally associated with cocaine use: Implications for treatment of suspected DITMA. *J Clin Apher.* 2019;34(4):510-2.
102. Capecci M, De Leo P, Abbattista M, Mancini I, Agosti P, Biganzoli M, et al. Risk of relapse after SARS-CoV-2 vaccine in the Milan cohort of thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Haematologica.* 2023;108(11):3152-5.
103. Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A, Calagna M, Grasso S, Duminuco A, et al. Relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2022;107(11):2661-6.
104. Ma Q, Xu G. New-onset and relapsed thrombotic microangiopathy post-COVID-19 vaccination. *J Med Virol.* 2023;95(7):e28946.
105. Picod A, Rebibou JM, Dossier A, Cador B, Ribes D, Vasco-Moynet C, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID-19 vaccination. *Blood.* 2022;139(16):2565-9.
106. Saluja P, Gautam N, Yadala S, Venkata AN. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after COVID-19 vaccination: A systematic review of reported cases. *Thromb Res.* 2022;214:115-21.
107. Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knobl PN, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(7):e12814.
108. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, et al. Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thromb Haemost.* 2019;119(5):695-704.
109. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, 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.
110. John ML, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hemos-taseologie.* 2012;32 Suppl 1:S86-9.



111. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, George JN. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28949.
112. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11; quiz 662.
113. Tavakoli Shiraji S, Rostami MR, Kamranzadeh Foumani H, Mousavi SA, Vaezi M, Rad S, et al. Clinical Features and Risk Factors of Relapse and Mortality in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Patients: A Seven-Year Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2023;17(3):156-66.
114. Terrell DR, Motto DG, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN, Vesely SK. Blood group O and black race are independent risk factors for thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe ADAMTS13 deficiency. *Transfusion*. 2011;51(10):2237-43.
115. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
116. Sun L, Mack J, Li A, Ryu J, Upadhyay VA, Uhl L, et al. Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2019;3(9):1512-8.
117. Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol*. 2010;85(11):844-7.
118. Tarasco E, Butikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knobl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137(25):3563-75.
119. Chaturvedi S, Antun AG, Farland AM, Woods R, Metjian A, Park YA, et al. Race, rituximab, and relapse in TTP. *Blood*. 2022;140(12):1335-44.
120. Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, George JN, Hrachovinova I, Knobl PN, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):138-43.
121. Tao Z, Anthony K, Peng Y, Choi H, Nolasco L, Rice L, et al. Novel ADAMTS-13 mutations in an adult with delayed onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1931-5.
122. Camilleri RS, Cohen H, Mackie IJ, Scully M, Starke RD, Crawley JT, et al. Prevalence of the ADAMTS-13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):331-8.
123. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1792-801.
124. Beauvais D, Venditti L, Chassin O, Joly B, Ameri A, Boisseau P, et al. Inherited Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Revealed by Recurrent Strokes in a Male Adult: Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(6):1537-9.
125. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown C, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: Evidence for an immunogenetic link. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;8:257-62.
126. John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2012;91(4):507-10.
127. Mancini I, Giacomini E, Pontiggia S, Artoni A, Ferrari B, Pappalardo E, et al. The HLA Variant rs6903608 Is Associated with Disease Onset and Relapse of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Caucasians. *J Clin Med*. 2020;9(10).
128. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1\*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):856-9.
129. Hrdinova J, D'Angelo S, Graca NAG, Ercig B, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica*. 2018;103(7):1099-109.
130. Mancini I, Ricano-Ponce I, Pappalardo E, Cairo A, Gorski MM, Casoli G, et al. ImmunoChip analysis identifies novel susceptibility loci in the human leukocyte antigen region for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2356-67.
131. Morgand M, Buffet M, Busson M, Loiseau P, Malot S, Amokrane K, et al. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion*. 2014;54(2):389-97.



132. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:137.
133. Brown J, Potugari B, Mazepa MA, Kohli R, Moliterno AR, Brodsky RA, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy occurring after a diagnosis of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of hematology*. 2022;101(10):2159-67.
134. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1982;307(23):1432-5.
135. George JN, Chen Q, Deford CC, Al-Nouri Z. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apher*. 2012;27(6):302-11.
136. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157-e64.
137. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2503-12.
138. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, 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.
139. Chiasakul T CA. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2018;2018(1):530-8.
140. Brazelton J, Oster RA, McCleskey B, Fuller J, Adamski J, Marques MB. Increased troponin I is associated with fatal outcome in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2017;32(5):311-8.
141. Liu B, Zhang X, Yu X. Predictive Values of ADAMTS13, TBIL, and D-D for Prognosis of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Clin Lab*. 2023;69(2).
142. Staley EM, Cao W, Pham HP, Kim CH, Kocher NK, Zheng L, et al. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(1):166-75.
143. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, 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.
144. Wang HX, Han B, Zhao YY, Kou L, Guo LL, Sun TW, et al. Serum D-dimer as a potential new biomarker for prognosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(13):e19563.
145. Xu Y, Gu C, Wang R, Qi J, Wang J, Jiang T, et al. Prognostic value of dynamic cardiac biomarkers in patients with acquired refractory thrombocytopenic purpura: A retrospective study in Chinese population. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(7):e24547.
146. Burguet L, Taton B, Prezelin-Reydit M, Rubin S, Picard W, Gruson D, et al. Urine Protein/Creatinine Ratio in Thrombotic Microangiopathies: A Simple Test to Facilitate Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic and Uremic Syndrome Diagnosis. *J Clin Med*. 2022;11(3).
147. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2020;60(9):2047-57.
148. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, Wilson AR, Rodgers GM. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion*. 2010;50(8):1654-64.
149. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5(4):e10208.
150. Park SH, Kim HK, Jeong J, Lee SH, Lee YJ, Kim YJ, et al. Performance Validation of Three Scoring Systems for the Prediction of Thrombotic Microangiopathy Due to Severe ADAMTS13 Deficiency and the Response to Therapeutic Plasma Exchange: First Study in Korea. *Ann Lab Med*. 2023;43(5):485-92.
151. Mahmoud AA, Abdelhay A, Mostafa M, Yassin H, Jadhav N, Kouides P. Treatment delay and outcomes in elderly thrombotic thrombocytopenic purpura patients: A nationwide analysis. *Am J Hematol*. 2023;98(7):E161-e4.
152. Sawler D, Parker A, Britto J, Goodyear MD, Sun HL. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to



- initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2020;193:53-9.
153. Soares Ferreira Junior A, Pinheiro Mau Lessa M, Boyle SH, Sanborn K, Kuchibhatla M, Onwuemene OA. In patients with suspected immune TTP, admission source impacts hospital length of stay and time to therapeutic plasma exchange impacts clinical outcomes. *Thromb Res.* 2023;227:34-9.
  154. Van de Louw A, Mariotte E, Darmon M, Cohrs A, Leslie D, Azoulay E. Outcomes in 1096 patients with severe thrombotic thrombocytopenic purpura before the Caplacizumab era. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256024.
  155. Moore GW, Llusa M, Griffiths M, Binder NB. ADAMTS13 Activity Measurement by ELISA and Fluorescence Resonance Energy Transfer Assay. *Methods Mol Biol.* 2023;2663:533-47.
  156. Studt JD, Kremer Hovinga JA, Antoine G, Hermann M, Rieger M, Scheiflinger F, et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.* 2005;105(2):542-4.
  157. Nakashima MO, Zhang X, Rogers HJ, Vengal L, Gibson B, Jr., Daly TM, et al. Validation of a panel of ADAMTS13 assays for diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: activity, functional inhibitor, and autoantibody test. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):550-9.
  158. *Methods and Protocols.* In: Favaloro E, R. C., editor. *Hemostasis and Thrombosis. Methods in Molecular Biology.* Springer, Humana New York, NY; 2023. p. 533-47.
  159. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2486-95.
  160. Dainese C, Valeri F, Bruno B, Borchiellini A. Anti-ADAMTS13 Autoantibodies: From Pathophysiology to Prognostic Impact-A Review for Clinicians. *J Clin Med.* 2023;12(17).
  161. 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.
  162. Underwood MI, Alwan F, Thomas MR, Scully MA, Crawley JTB. Autoantibodies enhance ADAMTS-13 clearance in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2023;21(6):1544-52.
  163. Zheng XL. Mechanism underlying severe deficiency of plasma ADAMTS-13 activity in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2024;22(5):1358-65.
  164. George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. *Blood Adv.* 2018;2(12):1510-6.
  165. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):631-40.
  166. Yang S, Jin M, Lin S, Cataland S, Wu H. ADAMTS13 activity and antigen during therapy and follow-up of patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: correlation with clinical outcome. *Haematologica.* 2011;96(10):1521-7.
  167. Starke R, Machin S, Scully M, Purdy G, Mackie I. The clinical utility of ADAMTS13 activity, antigen and autoantibody assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007;136(4):649-55.
  168. Sui J, Cao W, Halkidis K, Abdelgawwad MS, Kocher NK, Guillory B, et al. Longitudinal assessments of plasma ADAMTS13 biomarkers predict recurrence of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2019;3(24):4177-86.
  169. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* 2008;93(2):232-9.
  170. Dimopoulos K, Tripodi A, Goetze JP. Laboratory investigation and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2023;60(8):625-39.
  171. Singh D, Subhan MO, de Groot R, Vanhoorelbeke K, Zadvyaite A, Dragūnaitė B, 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.
  172. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol.* 2005;129(1):93-100.
  173. Beranger N, Benghezal S, Joly BS, Capdenat S, Delton A, Stepanian A, 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.

174. Valsecchi C, Mirabet M, Mancini I, Biganzoli M, Schiavone L, Faraudo S, et al. Evaluation of a New, Rapid, Fully Automated Assay for the Measurement of ADAMTS13 Activity. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1767-72.
175. Erratum. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1381.
176. Moore GW, Meijer D, Griffiths M, Rushen L, Brown A, Budde U, et al. A multi-center evaluation of TECHNO-SCREEN(®) ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1686-94.
177. Stephenson J, Chapman K, Mohammed S, Zebeljan D, Ahuja M, Donikian D, et al. A multicenter evaluation of the Technoscreen ADAMTS13 activity semi-quantitative screening test for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and exclusion. *Int J Lab Hematol.* 2023;45(4):562-70.
178. Cornette M, Devreese KMJ. Tips and tricks based on a concise evaluation of TECHNOSCREEN(R) ADAMTS13 activity assay before implementation as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol.* 2024;46(1):169-72.
179. Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lämmle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRETSS-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1146-8.
180. Meyer SC, Sulzer I, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hyperbilirubinemia interferes with ADAMTS-13 activity measurement by FRETSS-VWF73 assay: diagnostic relevance in patients suffering from acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):866-7.
181. Alwan F, Mahdi D, Tayabali S, Cicolotti L, Lakey G, Hyare H, et al. Cerebral MRI findings predict the risk of cognitive impairment in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2020;191(5):868-74.
182. Orphanet. Purpura, thrombotische thrombozytopenische [updated Juni 2021. Available from: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/54057>.
183. Shaw RJ, Dutt T. Mind and matter: The neurological complications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2022;197(5):529-38.
184. Kremer Hovinga JA, Braschler TR, Buchkremer F, Farese S, Hengartner H, Lovey PY, et al. Insights from the Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Discussion of Key Findings Based on Individual Cases from Switzerland. *Hamostaseologie.* 2020;40(S 01):S5-S14.
185. Lee JA, Lin MH, Kang CM, Chuang MK, Fung CKB, Lo SC. A validation and modification of PLASMIC score by adjusting the criteria of mean corpuscular volume and international normalized ratio. *J Clin Apher.* 2023;38(5):582-9.
186. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, et al. The Combination of the Lactate Dehydrogenase/Hemoglobin Ratio with the PLASMIC Score Facilitates Differentiation of TTP from Septic DIC Without Identification of Schistocytes. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231207629.
187. Zhao N, Zhou L, Hu X, Sun G, Chen C, Fan X, et al. A modified PLASMIC score including the lactate dehydrogenase/the upper limit of normal ratio more accurately identifies Chinese thrombotic thrombocytopenic purpura patients than the original PLASMIC score. *J Clin Apher.* 2020;35(2):79-85.
188. Reddy MS, Newsom N, Sakurai S, Park SY, Reisch J, Sarode R. Performance of the PLASMIC score is improved with a positive score defined as  $\geq 5$  and with the inclusion of neurological symptoms. *Br J Haematol.* 2022;198(1):e1-e3.
189. Bonnez Q, Dekimpe C, Tellier E, Kaplanski G, Verhamme P, Tersteeg C, et al. Measuring ADAMTS-13 activity to diagnose thrombotic thrombocytopenic purpura: a novel, fast fiber-optic surface plasmon resonance immunoassay. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(6):102171.
190. De Waele L, Sakai K, Mancini I, Sinkovits G, Falter T, Inoue T, et al. Open ADAMTS-13 conformation index predicts earlier relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2024;22(2):493-502.
191. Falter T, Rossmann H, de Waele L, Dekimpe C, von Auer C, Muller-Calleja N, et al. A novel von Willebrand factor multimer ratio as marker of disease activity in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2023;7(17):5091-102.
192. Cataland SR. Relapse and iTTP: beyond the ADAMTS13 activity. *Blood.* 2024;143(25):2567-8.
193. Mainz U. Register für thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) [Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/ttp/startseite.html>.
194. IQWiG. Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V 2020.
195. 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.



196. Zheng XL. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1864-71.
197. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7.
198. Wang J, Cheng F, Niu Y, Yan L, Li J, Tan B, et al. Therapeutic plasma exchange-free treatment for first-episode TTP: A systematic review. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(3):103661.
199. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol.* 2023;118(5):529-46.
200. GmbH RLS. Fachinformation Cablivi® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Internet] [updated November 2024. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022182/cablivi-r-10-mg-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektionsloesung>.
201. Sukumar S, Lammler B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med.* 2021;10(3).
202. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2023;117(3):331-40.
203. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Braehler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093-101.
204. Produkte T. Fachinformation ADZYNMA 500 / 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Internet]. 2024.
205. Agency EM. Assessment report Adzynma. Procedure No. EMEA/H/C/006198/0000: European Medicines Agency; 2024 Mai 2024.
206. <2025-02-20\_AM-RL-XII\_rADAMTS13\_D-1109\_TrG.pdf>.
207. <2025-02-20\_AM-RL-XII\_rADAMTS13\_D-1109\_BAnz.pdf>.
208. Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF, Members of the Canadian Apheresis G. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol.* 2006;132(2):204-9.
209. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med.* 1987;83(3):437-44.
210. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012;97(8):1181-6.
211. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion.* 2016;56(6):1451-8.
212. Chaturvedi S, Carcioppolo D, Zhang L, McCrae KR. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Am J Hematol.* 2013;88(7):560-5.
213. Dekimpe C, Roose E, Tersteeg C, Joly BS, Dewaele A, Horta S, et al. Anti-ADAMTS13 autoantibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura do not hamper ELISA-based quantification of ADAMTS13 antigen. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):985-90.
214. Abou-Ismaïl MY, Zhang C, Presson AP, Chaturvedi S, Antun AG, Farland AM, et al. A machine learning approach to predict mortality due to immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(3):102388.
215. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2010;151(5):488-94.
216. Domingo-Gonzalez A, Regalado-Artamendi I, Martin-Rojas RM, Perez-Rus G, Perez-Corral A, Diez-Martin JL, et al. Application of the French TMA Reference Center Score and the mortality in TTP Score in de novo and relapsed episodes of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at a tertiary care facility in Spain. *J Clin Apher.* 2021;36(3):420-8.
217. Masias C, Wu H, McGookey M, Jay L, Cataland S, Yang S. No major differences in outcomes between the initial and relapse episodes in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: The experience from the Ohio State University Registry. *Am J Hematol.* 2018;93(3):E73-E5.



218. Sonneveld MA, de Maat MP, Portegies ML, Kavousi M, Hofman A, Turecek PL, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015;126(25):2739-46.
219. Cataland SR, Coppo P, Scully M, Lammle B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 100 years of research on Moschcowitz syndrome. *Blood*. 2024;144(11):1143-52.
220. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Archives of Internal Medicine*. 1924;34(1):89-93.
221. Rock GA, et al. . Plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1386-9.
222. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(6):1153-6.
223. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618825309.
224. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46.
225. Kuhne L, Kaufeld J, Volker LA, Wendt R, Schonermarck U, Hagele H, et al. Alternate-day dosing of caplacizumab for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2022;20(4):951-60.
226. Jang EE, Wagner M, Sinclair J. National Survey on Essential Communication Skills to Address Language Demands in Canadian Nursing Practice. *J Adv Nurs*. 2025.
227. Picod A, Coppo P. Developments in the use of plasma exchange and adjunctive therapies to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(6):461-71.
228. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med*. 2007;17(1):17-35.
229. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(1):Cd003595.
230. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):27-38.
231. Darmon M, Azoulay E, Thiery G, Ciroidi M, Galicier L, Parquet N, et al. Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2127-33.
232. Deng MY, Zhang GS, Zhang Y, Xiao H, Dai CW, Xu YX, et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics in 42 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from a single center in China. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(3):447-52.
233. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol*. 1994;87(2):317-20.
234. Pene F, Vigneau C, Auburtin M, Moreau D, Zahar JR, Coste J, et al. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2005;31(1):71-8.
235. Kokolo M, Tinmouth A, Fergusson D. CADTH Optimal Use Reports. Addendum to a Systematic Review of Clinical, Laboratory and Safety Outcomes Associated with Use of Octaplas in Multiple Clinical Indications: Pilot Project. Ottawa (ON)2011.
236. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med*. 2007;33 Suppl 1:S17-21.
237. Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW, Hoffman GC, Battle JD, Jr., Silverblatt E, et al. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 1976;13(3):219-32.
238. William R. Bell MD, Hayden G. Braine, M.D., Paul M. Ness, M.D., and Thomas S. Kickler, M.D. Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome—Clinical Experience in 108 Patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398-403.
239. Kuhne L, Knobl P, Eller K, Thaler J, Sperr WR, Gleixner K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-95.
240. Adamski J. Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):444-9.



241. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 1998;13(3):133-41.
242. Raval JS, Mazepa MA, Rollins-Raval MA, Kasthuri RS, Park YA. Therapeutic plasma exchange taper does not decrease exacerbations in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Transfusion.* 2020;60(8):1676-80.
243. Doyle S, O'Brien P, Murphy K, Fleming C, O'Donnell J. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(3):283-7.
244. van Marle AC, Joubert J, Meiring SM. Comparison of ADAMTS13 and Von Willebrand factor levels and activities, and plasminogen levels, in plasma products currently available for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in South Africa. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(1):72-8.
245. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Emmert MY, Spahn DR, Asmis LM. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth.* 2011;106(4):505-11.
246. Heger A, Kannicht C, Romisch J, Svae TE. Normal levels of ADAMTS13 and factor H are present in the pharmaceutically licensed plasma for transfusion (Octaplas) and in the universally applicable plasma (Uniplas) in development. *Vox Sang.* 2007;92(3):206-12.
247. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion.* 2015;55(10):2445-51.
248. Kokolo M, Timmouth A, Fergusson D. Systematic Review of Clinical, Laboratory and Safety Outcomes Associated with Use of Octaplas in Multiple Clinical Indications: Pilot Project. *CADTH Optimal Use Reports.* Ottawa (ON)2011.
249. Horowitz MS, Pehta JC. SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang.* 1998;74 Suppl 1:231-5.
250. Vaara I, Nilsson CD. [SD plasma safer than fresh-frozen plasma. Comparative studies show advantages of industrially produced plasma]. *Lakartidningen.* 2010;107(3):106-7.
251. McRae HL, Milito C, Klapheke CA, Refaai MA. Evaluation of solvent/detergent-treated plasma safety and efficacy in orthotopic liver transplant and thrombotic thrombocytopenic purpura patients: A single center experience. *Transfusion.* 2022;62(2):429-38.
252. Sacher R, Pehta, J., Zarou, C., Moake, J. & the SDP Study Group. Solvent detergent-treated plasma versus fresh frozen plasma in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 1996;36.
253. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1584-96.
254. Barbot J, Costa E, Guerra M, Barreirinho MS, Isvarlal P, Robles R, et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol.* 2001;113(3):649-51.
255. Takeda NLoMCg. A Study of TAK-755 in Participants With Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [Internet]. Study ID NCT046830032021.
256. Takeda. NLoMCg. A Study of TAK-755 (rADAMTS13) With Little to No Plasma Exchange (PEX) Treatment in Adults With Immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) [Internet]. 2023.
257. Jayabose S, Nowicki TS, Dunbar J, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Sandoval C. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: a single institution experience. *Indian J Pediatr.* 2013;80(7):570-5.
258. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(11):4043-9.
259. Zhou X, Ye X, Ren Y, Mei C, Ma L, Huang J, et al. Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60 cases. *Front Med.* 2016;10(4):430-6.
260. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.
261. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.
262. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.*



2010;89(6):591-6.

263. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(4):289-94.
264. Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion.* 2017;57(10):2532-8.
265. McDonald V, Liesner R, Grainger J, Gattens M, Machin SJ, Scully M. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(3):245-50.
266. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-4.
267. G. B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) 2024 [updated 19.12.2024]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6971/2024-12-19\\_AM-RL-VI\\_Rituximab-AIHA-MAHA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6971/2024-12-19_AM-RL-VI_Rituximab-AIHA-MAHA.pdf).
268. <fachinfo\_3038.pdf>.
269. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematol.* 2020;112(6):764-72.
270. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood.* 2019;134(13):1106-9.
271. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, 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.
272. 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.
273. Eller K, Knoebl P, Bakkaloglu SA, Menne JJ, Brinkkoetter PT, Grandt L, et al. European Renal Best Practice endorsement of guidelines for diagnosis and therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1229-34.
274. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007;136(1):146-9.
275. Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2009;84(5):313-4.
276. Fioredda F, Cappelli E, Mariani A, Beccaria A, Palmisani E, Grossi A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and defective apoptosis due to CASP8/10 mutations: the role of mycophenolate mofetil. *Blood Adv.* 2019;3(21):3432-5.
277. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012;52(11):2436-44.
278. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion.* 2005;45(1):41-9.
279. Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, Palmieri S, Copia C, Mele G, et al. Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2002;81(1):7-10.
280. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, Hegemann I, Stehle G, Holbro A, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):993-7.
281. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2016;173(5):779-85.
282. Patel PP, Becker J, Freyer C, Griffiths E, Thompson JE, Wang ES. Rituximab-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to intravenous but not subcutaneous bortezomib. *Transfusion.* 2016;56(4):970-4.
283. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, Kaplan ZS, McFadyen JD, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv.* 2016;1(1):31-5.
284. Peyvandi F, Scully M., Hovinga, J. A. K., Cataland, S., Knöbl, P., Wu, H., Artoni, A., Westwood, J., Taleghani, M. M., Jilma, B., Callewaert, F., Ulrichs, H., Duby, C. & Tersago, D. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374:511–22.



285. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021;137(13):1731-40.
286. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-42.
287. Izquierdo CP, Mingot-Castellano ME, Fuentes AEK, García-Arroba Peinado J, Cid J, Jimenez MM, et al. Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2022;6(24):6219-27.
288. 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.
289. Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3061-6.
290. 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.
291. Sukumar S, George JN, Cataland SR. Shared decision making, thrombotic thrombocytopenic purpura, and caplacizumab. *Am J Hematol*. 2020;95(4):E76-E7.
292. Knöbl P EK, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Gleixner K, Sperr W. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) without plasma exchange: an update on the Austrian experience *Blood*. 2023.
293. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*. 2015;55(10):2321-30.
294. An Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Caplacizumab and Immunosuppressive Therapy Without Firstline Therapeutic Plasma Exchange in Adults With Immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [Internet]. 2022.
295. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176(3):365-94.
296. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009;49(5):873-87.
297. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, Galicier L, Azoulay E, Provot F, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol*. 2015;90(6):E127-9.
298. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, Kaufman RM, Tobian AA, Kleinman S, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion*. 2015;55(5):1116-27; quiz 5.
299. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.
300. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol*. 2017;106(1):3-15.
301. Shao B, Nusrat S, George JN, Xia L. Aspirin prophylaxis for hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura? *Am J Hematol*. 2022;97(8):E304-E6.
302. TAKEDA. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of rADAMTS-13 (SHP655) Administered in Addition to Standard Of Care (SoC) Treatment. 2023.
303. Shire. NLoMcG. Study of rADAMTS-13 (SHP655) in the Treatment of Participants With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (SOAR-HI) [Internet] 2019 [updated 01.12.2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922308#more-information>.
304. (Shire) T. Study of rADAMTS-13 (SHP655) in the Treatment of Participants With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (SOAR-HI) 2022 [cited 2025 27.02.]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922308>.
305. Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin SY, Kwaan HC, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(16):3836-43.



306. Pickens B, Mao Y, Li D, Siegel DL, Poncz M, Cines DB, et al. Platelet-delivered ADAMTS13 inhibits arterial thrombosis and prevents thrombotic thrombocytopenic purpura in murine models. *Blood*. 2015;125(21):3326-34.
307. Abdelgawwad MS, Cao W, Zheng L, Kocher NK, Williams LA, Zheng XL. Transfusion of Platelets Loaded With Recombinant ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease With Thrombospondin Type 1 Repeats-13) Is Efficacious for Inhibiting Arterial Thrombosis Associated With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(11):2731-43.
308. Cuker A, Kavakli K, Frenzel L, Wang JD, Astermark J, Cerqueira MH, et al. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. *N Engl J Med*. 2024;391(12):1108-18.
309. Dekimpe C, Roose E, Sakai K, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. Toward gene therapy for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2023;21(5):1090-9.
310. Mikes B, Sinkovits G, Farkas P, Csuka D, Rázsó K, Réti M, et al. Carboxyterminal pro-endothelin-1 as an endothelial cell biomarker in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):1034-43.
311. Chen Y, Li JX, Song Y, Xu JJ, Tang XF, Jiang L, et al. Plasma big endothelin-1 and stent thrombosis: An observational study in patients undergoing percutaneous coronary intervention in China. *Thromb Res*. 2017;159:5-12.
312. Lu R, Zheng XL. Plasma Levels of Big Endothelin-1 Are Associated with Renal Insufficiency and In-Hospital Mortality of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Thromb Haemost*. 2022;122(3):344-52.
313. Watanabe R, Wada H, Miura Y, Murata Y, Watanabe Y, Sakakura M, et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(3):229-33.
314. Lu R, Sui J, Zheng XL. Elevated plasma levels of syndecan-1 and soluble thrombomodulin predict adverse outcomes in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2020;4(21):5378-88.
315. Wu J, Han B, Fanelli V, Wen X, Huang Y, Luo A, et al. Distinctive Roles and Mechanisms of Human Neutrophil Peptides in Experimental Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e921-e7.
316. Abu-Fanne R, Stepanova V, Litvinov RI, Abdeen S, Bdeir K, Higazi M, et al. Neutrophil  $\alpha$ -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood*. 2019;133(5):481-93.
317. Cao W, Pham HP, Williams LA, McDaniel J, Siniard RC, Lorenz RG, et al. Human neutrophil peptides and complement factor Bb in pathogenesis of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2016;101(11):1319-26.
318. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012;120(6):1157-64.
319. Sui J, Lu R, Halkidis K, Kocher NK, Cao W, Marques MB, et al. Plasma levels of S100A8/A9, histone/DNA complexes, and cell-free DNA predict adverse outcomes of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):370-9.
320. Westwood JP, Langley K, Heelas E, Machin SJ, Scully M. Complement and cytokine response in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol*. 2014;164(6):858-66.
321. Wu H, Jay L, Lin S, Han C, Yang S, Cataland SR, et al. Interrelationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, and complement activation in remission from immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2020;189(1):e18-e20.
322. Akwaa F, Antun A, Cataland SR. How I treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after hospital discharge. *Blood*. 2022;140(5):438-44.
323. Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, Yanek L, Moliterno A, Brodsky R, et al. Cardiovascular disease is a leading cause of mortality among TTP survivors in clinical remission. *Blood Adv*. 2022;6(4):1264-70.
324. Schieppati F, Russo L, Marchetti M, Barcella L, Cefis M, Gomez-Rosas P, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: A multi-institutional study. *Am J Hematol*. 2020;95(8):953-9.
325. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med*. 2023;12(10).
326. Selvakumar S, Liu A, Chaturvedi S. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Spotlight on long-term outcomes and survivorship. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1137019.
327. Mulas O, Efficace F, Costa A, Baldi T, Zerbini F, Mantovani D, et al. Long-term health-related quality of life and mental health in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2024;103(7):2523-31.
328. Holmes S, Podger L, Bottomley C, Rzepa E, Bailey KMA, Chandler F. Survival after acute episodes of immune-me-



- diated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) - cognitive functioning and health-related quality of life impact: a descriptive cross-sectional survey of adults living with iTTP in the United Kingdom. *Hematology*. 2021;26(1):465-72.
329. Kelley RA, Cheney MK, Martin CM, Cataland S, Quick LB, Keller S, et al. Health following recovery from immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the patient's perspective. *Blood Adv*. 2023;7(9):1813-22.
  330. Stroke NloNda. NIH Stroke Scale 2024 [updated 19.07.2024. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/stroke/assess-and-treat/nih-stroke-scale>.
  331. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044-54.
  332. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):15-8.
  333. Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, von Auer C, Wagner S, et al. Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2017;57(5):1152-62.
  334. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2015;90(8):709-14.
  335. De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*. 2004;9(Pt 3):279-91.
  336. Westwood JP, Scully M. Management of acquired, immune thrombocytopenic purpura (iTTP): beyond the acute phase. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221112217.
  337. Doyle AJ, Stubbs MJ, Dutt T, Lester W, Thomas W, van Veen J, et al. Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. *Blood*. 2023;141(3):285-94.
  338. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-8.
  339. Visentin GP, Newman PJ, Aster RH. Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *Blood*. 1991;77(12):2668-76.
  340. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIIX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood*. 2003;102(5):1670-7.
  341. Comparon C, Galicier L, Rebibou JM, Coppo P, Benhamou Y. Preemptive cyclosporin A in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2023;110(2):157-60.
  342. 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.
  343. Doyle AJ, Stubbs MJ, Lester W, Thomas W, Westwood JP, Thomas M, et al. The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2022;198(2):391-6.
  344. Aledort LM, Singleton TC, Ullsh PJ. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenia Purpura: A New Paradigm. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):524-7.
  345. Letowska M, Przybylska Z, Piotrowski D, Lachert E, Rosiek A, Rzymkiewicz L, et al. Hemovigilance survey of pathogen-reduced blood components in the Warsaw Region in the 2009 to 2013 period. *Transfusion*. 2016;56 Suppl 1:S39-44.
  346. Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood*. 2004;103(4):1305-10.
  347. Saitoh H, Murakami H, Mori C. Upshaw-Schulman syndrome in two siblings. *Acta paediatr Jpn*. 1990;32(4):373-6.
  348. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol*. 2021;194(2):444-52.
  349. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2929-41.
  350. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M, Bobrowska H, Kulik J, Pietrys D, et al. Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients in Poland. *J Thromb Haemost*. 2025;23(2):635-40.
  351. Sakai K, Hamamura A, Yoshimura Y, Abe M, Ogawa Y, Tanaka K, et al. Therapeutic switch from plasma to recom-



- binant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data. *Blood*. 2025;145(20):2390-5.
352. Scharrer PDI. ITP UND TTP [Available from: <https://www.dhg.de/blutungskrankheiten/ttp-und-itp.html>].
353. Fakhouri F, Scully M, Provot F, Blasco M, Coppo P, Noris M, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103-17.
354. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1320-6.
355. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, Deford CC, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;123(11):1674-80.
356. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(6):459-63.
357. Sabr Y, Lisonkova S, Skoll A, Brant R, Velez MP, Joseph KS. Severe Maternal Morbidity and Maternal Mortality Associated with Assisted Reproductive Technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(9):978-86.
358. Davidesko S, Pikovsky O, Al-Athamen K, Hackmon R, Erez O, Miodownik S, et al. von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Thromb Haemost*. 2023;21(6):1623-9.
359. Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, Trisolini SM, et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:193.
360. Raman R, Yang S, Wu HM, Cataland SR. ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura relapse in pregnancy. *Br J Haematol*. 2011;153(2):277-9.
361. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004;44(8):1149-58.
362. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996;51(1):1-6.
363. <fachinfo\_184685.pdf>.
364. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(5):339-44.
365. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98(9):2730-5.
366. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(2):124-32.
367. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):225-39.
368. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15.
369. Martin JN, Jr., Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):98-104.
370. Dggg. S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie (Version 7.0, gültig bis 16.07.2029). 2024.
371. Béranger N, Tsatsaris V, Coppo P, Veyradier A, Joly BS. High sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hypertension*. 2023;80(9):e140-e2.
372. Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, Provot F, Tournoy A, Wibau B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(2):146-52.
373. Brown J, Potugari B, Mazepa MA, Kohli R, Moliterno AR, Brodsky RA, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy occurring after a diagnosis of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2022;101(10):2159-67.
374. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020;136(19):2125-32.
375. Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):545-51.



376. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
377. Berlin CU. <https://www.embryotox.de> [cited 2025 05.02]. Available from: <https://www.embryotox.de>.
378. Development DaLDLIBMNIoCHaH. Rituximab. 2006
379. Schwake C, Steinle J, Thiel S, Timmesfeld N, Haben S, Ayzenberg I, et al. Neonatal B-Cell Levels and Infant Health in Newborns Potentially Exposed to Anti-CD20 Monoclonal Antibodies During Pregnancy or Lactation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(4):e200264.
380. Kato R, Shinohara A, Sato J. ADAMTS13 deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(1):73-7.
381. Asmis LM, Serra A, Krafft A, Licht A, Leisinger E, Henschkowski-Serra J, et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2356-61.
382. Bendapudi PK, Stefely JA, Makar RS. Recombinant ADAMTS13 for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Reply. *N Engl J Med*. 2024;391(4):383-4.
383. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
384. Miodownik S, Pikovsky O, Erez O, Kezerle Y, Lavon O, Rabinovich A. Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: lessons from a cluster of familial cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):177 e1- e15.
385. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-93 e1.
386. Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, Broeze KA, Haapsamo M, de Sutter P, et al. Preconceptional low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1480-8.
387. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):689-98.
388. Garza-Galvan ME, Ferrigno AS, Campos-Zamora M, Bain PA, Easter SR, Kim J, et al. Low-dose aspirin use in the first trimester of pregnancy and odds of congenital anomalies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):526-37.
389. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):922-3.
390. Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dorner T, Kiesewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(6):636-44.
391. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14):2200-5.
392. (DGGG) DGfGuGeV. S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. 2024 (Version 7.0 gültig bis 16.07.2029).
393. Rottenstreich A, Dor S, Keren-Politansky A, Sarig G, Nadir Y, Ellis M, et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(1):187-93.
394. Frontera JA, Ahmed W. Neurocritical care complications of pregnancy and puerperum. *J Crit Care*. 2014;29(6):1069-81.
395. Martin JN, Jr., Tucker JM. Maternal morbidity and mortality in pregnant/postpartum women with suspected HELLP syndrome identifiable as probable thrombotic thrombocytopenic purpura or atypical hemolytic uremic syndrome by high LDH to AST ratio. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(3):870-4.
396. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(7):1059-63.
397. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):381.e1-6.



398. Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Postpartum Period. *Hypertension*. 2021;78(3):760-8.
399. Tang N, Wang X, Li D, Sun Z. Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients. *Thromb Res*. 2018;172:9-13.
400. Wynick C, Britto J, Sawler D, Parker A, Karkhaneh M, Goodyear MD, et al. Validation of the PLASMIC score for predicting ADAMTS13 activity <10% in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura in Alberta, Canada. *Thromb Res*. 2020;196:335-9.
401. Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, Rabelink TJ, van Lith JMM, Sueters M, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2021;260:29-36.
402. Kuhne L, Volker LA, Hagmann H, Hagele H, Osterholt T, Eichenauer DA, et al. First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol*. 2022;196(3):e30-e3.
403. Gounder P, Scully M. TTP and pregnancy. *Br J Haematol*. 2024;205(4):1288-90.
404. Odetola O, Martin KA, Dreyer M, Rajan P, Zakariya A, Stein BL. A safe and effective use of caplacizumab in pregnancy-related acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2023;202(4):879-82.
405. Schimmer RR, Sutter T, Bachofner A, Ranieri E, Rodewald AK, Kremer Hovinga JA, et al. Successful management of refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy and delivery using the anti-VWF nanobody caplacizumab. *Br J Haematol*. 2024;204(5):1994-8.
406. Jacob G, Dhaliwal A, Chaudhary V. An Interesting Case of Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the First Trimester of a Twin Pregnancy. *Cureus*. 2023;15(10):e47153.
407. Palanques-Pastor T, Megias-Vericat JE, Boso Ribelles V, Gomez Segui I, Poveda Andres JL. Effectiveness of Caplacizumab Nanobody in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Refractory to Conventional Treatment. *Acta Haematol*. 2022;145(1):72-7.
408. von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Lammler B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res*. 2015;135 Suppl 1:S30-3.
409. Dadoun S, Adam K, Hensch L, Boyd TK, Ibrahim S, George JN, et al. Recombinant ADAMTS13: an effective rescue therapy for acute cTTP during pregnancy. *Blood Adv*. 2024;8(14):3718-20.
410. Laros RK, Jr., Kagan R. Route of delivery for patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(7):901-8.
411. Embytox. Rituximab [Available from: <https://www.embytox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/rituximab>].
412. Berlin EC. Prednisolon [Available from: <https://www.embytox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/prednisolon>].
413. WHO. Breastfeeding [cited 2025 20.01]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1).
414. WHO. Infant and young child feeding [cited 2025 20.01]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding#:~:text=WHO%20and%20UNICEF%20recommend%3A%201%20early%20initiation%20of,up%20to%202%20years%20of%20age%20or%20beyond>.
415. Surdacka LM, Jakubas A, Jagiello J, Danilowska K, Picheta N, Gil-Kulik P. Epigenetic and Immune Mechanisms Linking Breastfeeding to Lower Breast Cancer Rates. *Med Sci Monit*. 2024;30:e945451.



**Versionsnummer:** 1.0

**Erstveröffentlichung:** 06/2025

**Nächste Überprüfung geplant:** 05/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online