

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Förderkennzeichen:	01VSF22002
Akronym:	S3TTPLL
Projekttitel:	S3TTPLL – Entwicklung einer interdisziplinären S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)
Autorinnen und Autoren:	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 Lisa Kaspar, Constanze Jutta 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
Förderzeitraum:	1. September 2022 bis 31. Mai 2025
Ansprechpartner:	Dr med. Charis von Auer, apl. Prof. Dr Susanne Unverzagt, Wencke Röhrenbeck Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz III. Medizinische Klinik und Poliklinik Langenbeckstr. 1, D-55131 Mainz ttp-leitlinie@unimedizin-mainz.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt S3TTPLL wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die TTP ist eine lebensbedrohliche seltene Bluterkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Sie betrifft alle Altersgruppen, jedoch hauptsächlich junge und gesunde Erwachsene im Alter von durchschnittlich 40 Jahren. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 2,1 Erkrankungen/1 Million Einwohnenden. Sowohl die angeborene als auch die autoimmune Form der Erkrankung führt bei Überlebenden aufgrund von Spätfolgen zur Reduktion der Lebensqualität. Trotz aktueller Fortschritte in Diagnostik und Therapie, stellt die TTP eine große Herausforderung für Ärzt*innen und Patient*innen dar. In den letzten Jahren sind neue und kostenintensive Labor- und Therapieoptionen entwickelt worden. Das medizinische Personal hat meist wenig Erfahrung und selbst in den Kompetenzzentren finden sich unterschiedliche Vorgehensweisen. Der Arbeitskreis-TTP hat die Notwendigkeit einer aktuellen TTP-Leitlinie (LL) auf S3-Niveau der AWMF-Kriterien zur flächendeckenden Verbesserung und Vereinheitlichung der TTP-Behandlung in Deutschland definiert. Die Bewerbung erfolgte im Rahmen der Förderausschreibung des GB-A zur Förderung der LL-Entwicklung für seltene Erkrankungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der typischen interdisziplinären Versorgung war die Entwicklung der LL notwendig, um eine möglichst einheitliche, den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Diagnostik und Therapie 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.

Methodik: Die Methodik zur Erstellung dieser evidenzbasierten S3-LL richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023). An der Leitliniengruppe (LG) waren über die Vertreter*innen verschiedener Fachgesellschaften (FG) alle an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen sowie über die Selbsthilfegruppen Patient*innenvertretungen beteiligt. Es wurden 38 klinisch relevante Leitlinienfragen identifiziert. Für diese erfolgte eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Belege. Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum Dezember 2023 bis August 2024. Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematische Übersichten, evidenzbasierte LL und randomisierte kontrollierten Studien) basierten auf validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, endpunktbezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren. Die Graduierung der Empfehlungen basierte neben der wissenschaftlichen Evidenz auf der klinischen Erfahrung der LG und Präferenzen der Patient*innen. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Zeitraum vom 04. Juli 2023 bis 14. Januar 2025 im Rahmen von vier webbasierten strukturierten Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch die AWMF und unter Berücksichtigung der Interessenkonflikte. Nach interner Begutachtung und Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung erfolgte eine externe Begutachtung und öffentliche Konsultation der LL. Die LL wurde in ihrer finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Ergebnisse: Insgesamt 17 FG verschiedener Disziplinen benannten Mandatstragende für die Mitarbeit an der LL. Zudem waren 14 ausgewiesene TTP-Expert*innen und zwei Patient*innenvertretende in der LG vertreten. Im Rahmen der systematischen

Literaturaufarbeitung wurden relevante Referenzen zu evidenzbasierten LL und den klinischen Fragestellungen identifiziert. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Literaturaufarbeitung findet sich im Leitlinienreport (LR). Für diese LL wurden 9 Aussagen (Statements) und 76 handlungsleitende Empfehlungen formuliert und konsentiert. Diese wurden in Begleittexten erläutert und in Tabellen und Flowcharts eingearbeitet, welche ebenfalls von der LG abgestimmt wurden. Die Empfehlungen der LL betreffen u.a. die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der TTP. Ein weiteres Kapitel beinhaltet die Empfehlungen zu Schwangerschaft und TTP.

Diskussion: Die vorliegende LL stellt die erste evidenzbasierte LL zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) in Deutschland dar. Durch die in der LL enthaltenen Empfehlungen ergeben sich einheitliche Anleitungen für diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die damit schnell und flächendeckend auch in der Primärversorgung und von thematisch unerfahrenen Kolleg*innen eingesetzt werden können. Insbesondere die Logistik der Spezialdiagnostik, der Umgang mit neu zugelassenen Medikamenten oder in besonderen Risikosituationen und eine einheitliche Nachsorge sollen so ermöglicht werden.

Schlagnworte: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Schwangerschaft.

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	5
II	Abbildungsverzeichnis	6
III	Tabellenverzeichnis	6
1	Projektziele	7
2	Projektdurchführung	7
2.1	Projektbeteiligte	7
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts	12
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	12
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	13
3	Methodik	13
4	Projektergebnisse	16
5	Diskussion der Projektergebnisse	16
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	17
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	17
IV	Literaturverzeichnis	18
V	Anlagen	18

I Abkürzungsverzeichnis

AGs	Arbeitsgruppen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDDH	Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
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
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
EK	Expertenkonsens
FG	Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
IA	Innovationsausschuss
LG	Leitlinien-Gruppe
LL	Leitlinie
LR	Leitlinienreport
SG	Steuergruppe

TTP	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura

II Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen sowie weitere Teilnehmende	7
Tabelle 2: Methodische Unterstützung.....	9
Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	11
Tabelle 4: Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE	14
Tabelle 5: Dreistufiges Schema der Graduierung von Empfehlungen	15
Tabelle 6: Feststellung der Konsensstärke	15
Tabelle 7: Art der Empfehlungen und die zugehörige Qualität der Evidenz	16

1 Projektziele

Projektziel war die Entwicklung einer interdisziplinären S3 LL: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)/S3TTPLL. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der typischerweise interdisziplinären Versorgung, sollte durch die Erarbeitung der LL eine möglichst einheitliche, den wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende, Diagnostik und Therapie der TTP ermöglicht werden. Hierfür sollten im Förderzeitraum durch Zusammenarbeit eines Teams aus Expert*innen verschiedener Fachbereiche und Standorte evidenzbasierte Handlungsempfehlungen erarbeitet werden, welche landesweit die schnellstmögliche koordinierte Notfallversorgung, anschließende Behandlung und Nachsorge und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen. Das Ziel des Projekts und der Leitlinienentwicklung war es, praktische Empfehlungen inklusive Tabellen und Flussschemata zur Verfügung zu stellen, um flächendeckend Nutzbarkeit und Akzeptanz zu ermöglichen.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Durch die Bekanntmachung und Diskussion im Arbeitskreis-TTP konnte sichergestellt werden, dass die Expert*innen und FG sektorenübergreifend ein repräsentatives Gremium des Adressat*innenkreises darstellten. Es wurde auf die Ausgewogenheit der Fachbereiche geachtet. Zudem wurde Kontakt zu allen öffentlich bekannten Patient*innenvereinigungen in Deutschland aufgenommen und ihre Bereitschaft zur Mitarbeit ermittelt und TTP-Expert*innen aus der Schweiz und Österreich zur Mitarbeit eingeladen. Die FG wurden gebeten, Expert*innen als Mandatsträger*innen zu deren Vertretung in Abstimmungsprozessen (Konsensverfahren) sowie für die inhaltliche Erarbeitung der LL zu benennen. Die FG haben ihre Mandatsträger*innen bestimmt, in die LG delegiert und schriftlich bestätigt (Mandat). Zusätzlich sind alle fachgesellschaftsungebundenen Expert*innen aufgeführt. Diese Expert*innen wurden von der Leitlinienkoordination ernannt und nach dem Prinzip der Sach- und Fachkompetenz ausgewählt und eingeladen. In Tabelle 1 sind alle Mitglieder der LG, die an der Leitlinienerstellung beteiligt waren (mandatierte Vertreter*innen medizinischer FG, Patient*innenvertretung und 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 (DGOG)	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 Vereinte 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
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
PD. 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
Prof. 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. habil. Ralph Wendt	Experte	29.11.2022 bis 31.05.2025

Alle an der methodischen Erarbeitung beteiligte Personen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Methodisch wurde die LL durch Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt betreut. Prof. Unverzagt leitete und beaufsichtigte die systematische Literaturrecherche mit Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Belege und erstellte den LR. Die Bewertung der Literatur, Erstellung der Evidenztabelle und narrativer Zusammenfassungen sowie die Evidenzbewertungen für 38 Schlüsselfragen mit dem GRADE-System wurden von fünf Doktorand*innen durchgeführt und von Prof. Susanne Unverzagt angeleitet und korrigiert. Darüber hinaus unterstützte Prof. Susanne Unverzagt als AWMF-Beraterin in Vertretung der Moderation der virtuell durchgeführten Leitlinienkonferenzen und Arbeitstreffen. Frau Dr. med. Monika Nothacker leitete die Moderation in den virtuell durchgeführten Leitlinienkonferenzen. Darüber hinaus agierte Dr. Nothacker beratend bei der Organisation, der Projektplanung sowie der Bewertung der Interessenerklärungen der Mitglieder auf einen thematischen Bezug zur LL.

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 Systematische Literaturrecherche und -bewertung	03.10.2022 bis 31.05.2025
Dr. med. Monika Nothacker	AWMF e.V./Stellvertretende Leiterin	20.01.2023 bis 31.05.2025

	Moderation der Leitlinienkonferenzen und beratende Unterstützung bei der Bewertung der Interessen	
Constanze Knahl	Doktorandin der Arbeitsgruppe Epidemiologie Systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrative Zusammenfassungen, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen mit dem GRADE-System	01.06.2023 bis 31.05.2025

Auf Grundlage der individuellen Expertise und Präferenz einzelner LG-Mitglieder wurden fünf themenspezifische Arbeitsgruppen (AGs) gebildet (siehe Tabelle 3). Jede AG benannte gemeinsam mit der Koordination eine*n Leiter*in und stellvertretende*n Leiter*in auf Grundlage der eingereichten Interessenerklärungen. Die einzelnen AGs hatten die Aufgabe, den medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand für ihr Themengebiet und die für das

Versorgungskonzept relevanten, themenübergreifenden Aspekte darzulegen. Auf der Grundlage der Evidenzberichte und des eigenen Expertenwissens erarbeiteten die AGs Vorschläge für Formulierungen von Statements und Empfehlungen für ihr Fachgebiet. Zudem verfassten die AGs gemeinsam mit der Koordination die Einleitungs- und Hintergrundtexte, Grafiken und Tabellen zu den jeweiligen Kapiteln. Zusätzlich wurde 2023 eine Steuergruppe (SG) gegründet. Die SG bestand aus der jeweiligen Leitung der fünf AGs und Prof. Susanne Unverzagt (Epidemiologin/Statistikerin), Dr. Monika Nothacker (AWMF-Beraterin), Dr. Charis von Auer (LL-Koordinatorin) und der Projektkoordination. Es fanden monatliche SG-Treffen (online) statt. Die Mitglieder der SG waren für die Kommunikation und Rückkopplung zwischen der Projektkoordination und ihrer AG, Verwaltung der Ausarbeitungen innerhalb der AG und Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse, Kernaussagen und Empfehlungen im Rahmen der Konsensuskonferenzen verantwortlich. Im Laufe der Leitlinienentwicklung wurde die SG für alle Interessierten geöffnet.

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie	AG-Leitung: PD Dr. med. habil. Ralph Wendt Vertretung: PD Dr. med. Jürgen Koscielny Mitglieder: PD Dr. med. Christina Hart, Dr. med. Fedai Özcan, Prof. Dr. med. Sandra Habbig Doktorandin: Constanze Jutta Knahl
Diagnostik	AG-Leitung: Dr. med. Albrecht Günther Vertretung: Prof. Dr. med. Achim Jörres 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 Doktorand: Lennart Beushausen
Therapie	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Carsten Willam Vertretung: Prof. Dr. med. Martin Bommer 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, Doktorandin: Lea Schwehn
Nachsorge	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Martina de Zwaan Vertretung: Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga, Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter Mitglieder: Dr. med. Veronika Jenissen, Dr. Susanne Könen, Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, Prof. Dr. med. Adrian Schreiber, Prof. Dr. med. Marc Wolf Doktorandin: Lena Heller
Schwangerschaft	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Holger Stepan (bis 31.12.2024) Vertretung: Dr. med. Charis von Auer Mitglieder: PD Dr. med. Anja Gäckler, Prof. Dr. med. Jan Menne, Prof. Dr. med. Dominik Schneider Doktorandin: Charlotte Lisa Kaspar

Die LL wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patient*innenvertretenden erstellt. Frau Dr. Susanne Könen (Facebook-Gruppe – siehe Tabelle 1) und Herr Marco Steffan (Facebook-Gruppe – siehe Tabelle 1) waren von Beginn an in die Erstellung der LL eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Bei der TTP handelt es sich um eine seltene erworbene oder angeborene Erkrankung, die in lebensbedrohlichen Schüben verläuft. In den letzten Jahren haben ein verbessertes Verständnis des Pathomechanismus sowie Untersuchungen an Überlebenden Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Nachsorge ermöglicht. Daher besteht im deutschsprachigen Raum der Bedarf für eine evidenzbasierte Einordnung der neuen Entwicklungen. Die Erstellung dieser evidenz- und konsensbasierten S3-LL "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)" ist die erste S3-LL zur Behandlung von Patient*innen mit TTP im deutschsprachigen Raum und enthält eine Übersicht über das methodische Vorgehen der Leitlinienentwicklung sowie Handlungsempfehlungen auf der Basis aktueller Erkenntnisse zu spezifisch wirksamen Medikamenten und neuen Labormethoden. Über den Förderzeitraum sollten in Zusammenarbeit der Expert*innen verschiedener Fachbereiche und Standorte evidenzbasierte Handlungsempfehlungen erarbeitet werden, welche landesweit die schnellstmögliche koordinierte Notfallversorgung, Nachsorge, Versorgungsgerechtigkeit und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen. Die Expert*innen arbeiteten im Zeitraum vom November 2022 bis April 2025 in themenspezifischen Kleingruppen an den inhaltlichen Aussagen der LL. Die Arbeit der Expert*innen an der LL ist unentgeltlich. Das beteiligte Projektmanagement sowie die Mitarbeit dritter Leistungserbringer*innen wurden über die Fördersumme finanziert. Patient*innenzielgruppe sind Erwachsene und Kinder. Der Versorgungsbereich ist ambulant, stationär/teilstationär. Die LL gilt der Früherkennung und Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Der Ablauf des Projekts war von September 2022 (Projektstart) bis in den Mai 2025 (Projektende) in 4 Arbeitspakete gegliedert. Diese entsprechen einer Planungsphase (AP1), der systematischen Recherche (AP2), der inhaltlichen Arbeit (AP3) und der Erstellung der Leitliniendokumente (AP4). Aus diesen Arbeitspaketen wurden 19 Meilensteine abgeleitet. Im Zeitraum der inhaltlichen Arbeit kam es zu Verzögerungen. So konnte insbesondere die Terminierung der vier geplanten Konsensuskonferenzen nicht eingehalten werden. Dies erfolgte nicht zuletzt durch eine unerwartet frühe Zulassung eines therapieessenziellen Medikamentes, welches eine erneute Evidenzrecherche erforderte und so auch das Arbeitspaket zwei nicht termingerecht abgeschlossen werden konnte. Diese Tatsachen führten dazu, dass im Dezember 2024 ein Antrag auf Projektverlängerung gestellt und im Februar 2025 bewilligt wurde. Die Projektlaufzeit wurde so von dem ursprünglich geplanten 28.02.2025 auf den 31.05.2025 verlängert und der Meilensteinplan wurde entsprechend angepasst.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Für die Verbesserung der Qualität der Patient*innenversorgung ist die flächendeckende Implementierung der aktuellen, evidenzbasierten Empfehlungen entscheidend. Die LL wird in verschiedenen Formaten publiziert:

- Langversion
- Kurzversion
- Leitlinienreport
- Kurzinformation
- Patientenblätter
- TTP-Kompetenzzentren der D-A-CH Region
- Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik

Die genannten Formate der LL werden auf den Internetseiten der AWMF: <https://www.awmf.org/> frei verfügbar sein. Dies ermöglicht eine breit gestreute Informationsweitergabe über FG, Selbsthilfegruppen, Medien, Fort- und Weiterbildungsangebote und die Entwicklung von internen SOPs. Zur Evaluierung der LL kann eine Abfrage der Anwender*innen-/ Patient*innenzufriedenheit über die FG erfolgen. Zudem kann eine Abfrage der Abrufzahlen der Leitliniendokumente über das AWMF-Portal durch die AWMF erfolgen. Mit Hilfe von Registern kann überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung den Anforderungen von zuvor definierten Soll-Werten entsprechen. Insbesondere nach der Veröffentlichung ist die Intensivierung der Registerarbeit entscheidend. Die Daten sollten in regelmäßigen Abständen ausgewertet werden. Zudem sollte die zu erwartende Evidenz zum neu zugelassenen Medikament evaluiert werden. Ggf. müssen auf Grundlage dieser Daten Handlungsempfehlungen angepasst oder ergänzt werden. In diesem Fall ist ein zeitnahes Amendment der LL geplant. Die Bereitstellung von Kurzinformation und Kurzversion sollen einen schnellen Zugriff auf relevante Informationen und die entsprechende adäquate Behandlung der Betroffenen gewährleisten. Die Implementierung von Patient*innenblättern ermöglicht einen niederschweligen Zugang zu evidenzbasiertem Wissen, was die Patient*innenzufriedenheit fördern soll. Die in den Patientenblättern und der Kurzinformation für Fachpersonal aufgeführten relevanten Empfehlungen der LL eignen sich besonders für die von der AWMF unterstützte Strategie „Gemeinsam Klug Entscheiden“ im Ärzt*innen-Patient*innen-Kontakt.

3 Methodik

Die Methodik zur Erstellung dieser LL basiert auf dem AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023) (1). Die Erstellung erfolgte entsprechend der S3-Kriterien des AWMF-Regelwerkes. Für alle evidenzbasierten Empfehlungen erfolgten entsprechend der zuvor definierten PICO-Fragen systematische Recherchen nach evidenzbasierten LL, systematischen Übersichten und Primärstudien auf der Basis klinisch relevanter Fragestellungen in mehreren Datenbanken. Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der LG zur Verfügung gestellte Studien wurden auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und

der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, zum Studiendesign, zu Vergleichen und Endpunkten wurden mit der LG abgestimmt. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache im Volltext publizierte Studien des Studiendesigns mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen, wobei auf den Einschluss von Studien, welche bereits in systematischen Übersichten einfließen, verzichtet wurde. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns bewertet. Es wurden Evidenztabelle nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnisse erstellt und 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, 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 die Begutachtung der 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 (siehe Tabelle 4). Diese beschreibt endpunktspezifisch und studienübergreifend das Vertrauen in die Ergebnisse und basiert auf dem Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, dem Risiko von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte und die Übertragbarkeit auf die vorgegebene Fragestellung. Das Vertrauen in die Ergebnisse nimmt mit abnehmender Qualität der Evidenz von hoch zu sehr niedrig ab.

Tabelle 4: 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.

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte mit einer Mindestteilnehmer*innenzahl der LG im Rahmen von webbasierten strukturierten Konsensuskonferenzen nach dem NIH-Typ unter

unabhängiger Moderation durch eine AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin, Dr. Monika Nothacker. Prof. Susanne Unverzagt stellte die erarbeitete Evidenz von Seiten der methodischen Evidenzaufbereitung vor. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung findet sich im LR dieser LL.

Neben der methodisch aufbereiteten Qualität und dem Nutzen-Schaden-Verhältnis wurden ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen, Patient*innenpräferenzen, die Umsetzbarkeit im Alltag und die verschiedenen Versorgungsbereiche bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt. In Tabelle 5 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 5: Dreistufiges Schema der Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht
O	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 6 klassifiziert. Von einem Konsens wird bei einer Zustimmung über 75 % ausgegangen.

Tabelle 6: 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

Als Statements werden Darlegungen von spezifischen Sachverhalten ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expert*innenmeinungen beruhen. Statements enthalten einen Evidenzgrad, aber keinen Empfehlungsgrad.

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (EK) der LG beschlossen wurde, sind als EK 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 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.

4 Projektergebnisse

Die LG legte 38 Schlüsselfragen für die Literaturrecherche fest. Im Prozess der Leitlinienentwicklung wurden 76 Empfehlungen und 9 Statements verabschiedet. In dieser Leitlinie wurden 2 offene, 22 schwache, 15 starke und 38 Empfehlungen mit EK formuliert, wobei N.14 aufgrund einer kombinierten Aussage zwei Empfehlungsgrade beinhaltet. Diese basieren aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung größtenteils auf geringer oder sehr geringer Qualität der Evidenz auf der Grundlage von Fallserien und Auswertungen von Registern. Zusätzlich wurde häufig indirekte Evidenz für die Empfehlungen herangezogen. Starke Empfehlungen auf der Grundlage geringer oder sehr geringer Qualität der Evidenz erfolgten aufgrund der lebensgefährlichen Situation, in welcher die positiven/negativen Folgen der empfohlenen Interventionen überwogen und/oder welche von den Patient*innenvertretenden gefordert wurden. Eine Übersicht der Art der Empfehlungen und die zugehörige Qualität der Evidenz sind der beigefügten Tabelle 7 zu entnehmen. Zu allen gelisteten PICO-Fragen wurde eine systematische Recherche entsprechend der in 3. beschriebenen Methodik durchgeführt. Die Ergebnisse sind im LR gelistet, welcher als Anhang zur Verfügung steht (siehe Anhang 1).

Tabelle 7: Art der Empfehlungen und die zugehörige Qualität der Evidenz

Art der Empfehlung/ Qualität der Evidenz	Kann	Sollte	Soll	Statement
Sehr niedrig	1	6	6	1
niedrig	/	9	6	4
moderat	1	7	2	2
hoch	/	/	2	/
Expertenkonsens	6	22	9	2

5 Diskussion der Projektergebnisse

Mit der Erstellung der ersten deutschsprachigen TTP-LL ist das Projektziel erfüllt. Eine besondere Herausforderung stellte die Erfassung und Bewertung der Evidenz für eine (sehr) seltene Erkrankung dar. Insbesondere die noch geringe Evidenz zu neu zugelassenen Medikamenten erschwerte den Prozess und nicht immer herrschte absoluter Konsens in der LG. Es gab unterschiedliche Sichtweisen zwischen LG-Mitgliedern ohne und mit Interessenkonflikten. Die interdisziplinäre Zusammensetzung der LG unter Einbezug von Organisationen der Patient*innenvertretung konnte gewährleisten, dass bei der Diskussion konsensbasierter Empfehlungen unterschiedliche Perspektiven berücksichtigt wurden. Als potenzielles Verzerrungspotenzial kritisch zu betrachten sind die Beziehungen und Interessenkonflikte der an den Abstimmungen beteiligten LG-Mitglieder. Diese wurden durch die Berücksichtigung und das Management der Interessenkonflikte und einer strukturierten Konsensfindung limitiert. Dennoch konnte ein weitreichender Output erreicht und den Anwender*innen eine evidenzbasierte LL zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) im deutschsprachigen Raum zur

Verfügung gestellt werden. Die Empfehlungen geben einheitliche Anleitungen für diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die damit schnell und flächendeckend auch von in Bezug auf die Erkrankung unerfahrenen Kolleg*innen eingesetzt werden können. Insbesondere die Logistik der Spezialdiagnostik, der Umgang mit neu zugelassenen Medikamenten, die Betreuung von Schwangerschaften und eine einheitliche Nachsorge sollen so ermöglicht werden. Die Empfehlungen haben zum Teil hohe Konsensstärken erreicht. Mit der Auflistung der Differentialdiagnosen wurde eine über diese LL hinausgehende Übersicht über thematisch verwandte LL erstellt, die für Anwender*innen hilfreich sein kann. Mit der Entwicklung eines Algorithmus zur Diagnostik und Therapie wird die Anwendbarkeit erleichtert. Mit dem Aufzeigen des Forschungsbedarfes wird die Forschungsarbeit auf diesem Gebiet bereichert. Limitationen der LL betreffen die begrenzte Verfügbarkeit hochwertiger Evidenz aufgrund der Neuartigkeit einiger Therapieoptionen und da Studien aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung schwer durchzuführen sind. Dadurch könnten Inhalte der Empfehlungen im klinischen Alltag modifiziert oder nur eingeschränkt umsetzbar sein, nicht akzeptiert oder skeptisch betrachtet werden. Sobald weitere Evidenz vorliegt ist daher ein (möglicherweise auch kurzfristiges) Amendment der LL geplant. Auch könnten die Rahmenbedingungen am Arbeitsplatz (z.B. Verfügbarkeiten der Medikamente) die Umsetzung erschweren. Eine weitere Limitation besteht darin, dass möglicherweise zukünftig ein unterschiedliches Vorgehen für Säuglinge und Kleinkinder erwogen werden könnte. Entsprechende Empfehlungen müssten nach Vorliegen weiterer Evidenz ebenfalls in einem Amendment erarbeitet werden. Ein Überblick über offene Forschungsfragen findet sich jeweils am Ende der einzelnen Kapitel zu Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Schwangerschaft. Die LL verdeutlicht den erheblichen Forschungsbedarf in diesen Bereichen, der durch Register und qualitativ hochwertige Studien gedeckt werden kann.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Durch die evidenz- und konsensbasierte S3-LL Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura als erste ihrer Art, wurde eine möglichst einheitliche, den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Anleitung für einen breiten Einsatzbereich generiert. Die evidenzbasierten Empfehlungen sollen bundesweit die schnellstmögliche Notfallversorgung, Versorgungsgerechtigkeit in allen Fachbereichen und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen. Die Bereitstellung von Kurzversion und Kurzinformation sollen einen schnellen Zugriff auf relevante Inhalte und die entsprechend adäquate Behandlung der Betroffenen gewährleisten. Die Implementierung von Patient*innenblättern ermöglicht einen niederschweligen Zugang zu evidenzbasiertem Wissen und fördert so die Patient*innenzufriedenheit.

7 Erfolge bzw. geplante Veröffentlichungen

Aus dem Projekt sind als zu veröffentlichende Dokumente ein LR, inklusive der Angaben und Bewertung von Interessenkonflikten der LG-Mitglieder und der Evidenzbewertung, eine Langversion der LL, eine Kurzversion der LL, eine Kurzinformation für Fachpersonal und drei Patientenblätter sowie eine Übersichtstabelle der TTP-Kompetenzzentren der D-A-CH Region

und eine zur Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik verfügbar. Alle genannten Dokumente werden nach Zustimmung durch den GB-A veröffentlicht.

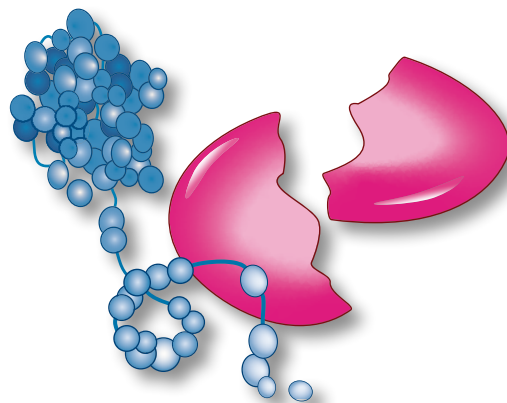
Geplant ist eine Anfrage bei den Patient*innenvertretungen und Selbsthilfegruppen, ob eine Übersetzung der Patientenblätter in leichte Sprache und verschiedene Fremdsprachen erfolgen kann. Hierzu wurden unter vorliegendem Förderkennzeichen und im Förderzeitraum keine Gelder beantragt.

IV Literaturverzeichnis

1. (AWMF)- AdWMF, Ständige Kommission Leitlinien. Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. Version 2.1 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>]. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-6.

V Anlagen

Anlage 1:	Leitlinie Langversion. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)
Anlage 2:	Leitlinie Kurzversion. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)
Anlage 3:	Leitlinienreport. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)
Anlage 4:	Kurzinformation für Fachpersonal
Anlage 5:	Patientenblatt TTP - Sicher durch den Alltag
Anlage 6:	Patientenblatt TTP - Sicher und schnell behandeln
Anlage 7:	Patientenblatt TTP- Sicher und schnell erkennen
Anlage 8:	TTP-Kompetenzzentren
Anlage 9:	TTP-Speziallabore



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

Langversion

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

Federführende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



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 (DGIIN)
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 haftungsbe gründende 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



Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	12
1.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	12
1.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung.....	12
1.1.2.	Versorgungsbereich.....	12
1.1.3.	Betroffene Zielgruppe.....	12
1.1.4.	Adressierte Zielgruppe.....	12
1.2.	Verbreitung und Implementierung der Leitlinie.....	12
1.3.	Finanzierung der Leitlinie.....	13
1.4.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	13
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
1.5.	Methodische Grundlagen	21
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
1.6.	Umgang mit Interessenkonflikten	24
1.7.	Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	24
1.8.	Danksagung.....	24
1.9.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
1.10.	Besonderer Hinweis	25
1.11.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	25
1.12.	Übersicht über die wichtigsten Empfehlungen	26
2.	Medizinische Grundlagen	27



2.1.	Beschreibung der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)	27
2.2.	Pathophysiologie der TTP	28
2.2.1.	Pathophysiologie der immunologischen TTP (iTTP).....	28
2.2.2.	Pathophysiologie der kongenitalen TTP (cTTP)	29
2.3.	Klinischer Verlauf der TTP	30
2.3.1.	Symptome	30
2.3.2.	Therapieansprechen	31
2.3.3.	Remission	31
2.3.4.	Spätfolgen	32
3.	Epidemiologie und Risikofaktoren der TTP	34
3.1.	Epidemiologie	34
3.2.	Risikofaktoren.....	35
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
3.3.	Forschungsbedarf zu Epidemiologie und Risikofaktoren.....	49
4.	Diagnostik der TTP	50
4.1.	Grundlagen der TTP-Diagnostik	50
4.2.	Verdachtsdiagnose.....	52
4.3.	Initiale Diagnostik der TTP	53
4.4.	Klinische Scores.....	56
4.5.	ADAMTS13-Diagnostik.....	58
4.5.1.	ADAMTS13-Aktivität	59
4.5.2.	ADAMTS13-Antikörper	60
4.5.3.	ADAMTS13-Antigen.....	62
4.5.4.	ADAMTS13-Aktivität Tests	63
4.5.5.	Speziallabore	65



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



6.3.	Spätfolgen der TTP.....	110
6.3.1.	Erfassung und Behandlung der Spätfolgen	110
6.3.2.	Rehabilitation	118
6.3.3.	Grad der Behinderung	119
6.4.	Prävention von Rezidiven.....	119
6.4.1.	Rezidivrisiko	119
6.4.2.	Medikamentöse Immunsuppression in der Rezidivprophylaxe.....	122
6.4.3.	Plasma oder Enzyzersatztherapie in der Rezidivprophylaxe.....	123
6.4.4.	Lebensstilfaktoren	125
6.5.	Unterstützung durch Selbsthilfegruppen.....	126
6.6.	Forschungsbedarf zur Nachsorge der TTP	126
7.	TTP und Schwangerschaft.....	128
7.1.	Grundlagen der TTP und Schwangerschaft.....	128
7.2.	Präkonzeptionell.....	128
7.2.1.	Kinderwunschberatung	128
7.2.2.	Monitoring (präkonzeptionell).....	130
7.2.3.	Prophylaxe (präkonzeptionell)	131
7.3.	Schwangerschaft.....	132
7.3.1.	Schwangerschaft in Remission	132
7.3.2.	Akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft.....	138
7.4.	Geburt.....	143
7.4.1.	Einleitung	143
7.4.2.	Geburtsmodus	143
7.5.	Postpartal und Stillzeit.....	144
7.5.1.	Monitoring (postpartal)	144
7.5.2.	Prophylaxe (postpartal und Stillzeit)	145
7.6.	Forschungsbedarf zur TTP und Schwangerschaft	145
8.	Literaturverzeichnis.....	147



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	89
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	Enzyersatztherapie
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, Assessment, 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

Apl. Prof. Dr. rer. nat Susanne Unverzagt
Universitätsmedizin Halle
Institut für Allgemeinmedizin
Hardenbergstraße 12
06114 Halle
E-Mail: 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

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

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. 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Evidenzbewertungen 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, Neurolo- gische Intensivmedizin	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie E-Mail: albrecht.guenther@med. uni-jena.de
Prof. Dr. med. Sandra Habbig	Fachärztin für Kindernephrologie 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@zlmsg.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 Jugendmedizin und Kindernephrologie	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 Jugendmedizin, Kinderhämatologie und -onkologie	Klinikum Dortmund, Kinderklinik E-Mail: Dominik.Schneider@klinikumdo.de
Dr. med. Sonja Schneppenheim	Fachärztin für Laboratoriumsmedizin, 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	AG-Leitung: PD Dr. med. habil. Ralph Wendt Vertretung: PD Dr. med. Jürgen Koscielny Mitglieder: Prof. Dr. med. Christina Hart, Dr. med. Fedai Özcan, Prof. Dr. med. Sandra Habbig Doktorandin: Constanze Jutta Knahl
Diagnostik	AG-Leitung: Dr. med. Albrecht Günther Vertretung: Prof. Dr. med. Achim Jörres 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 Doktorand: Lennart Beushausen
Therapie	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Carsten Willam Vertretung: Prof. Dr. med. Martin Bommer 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, Doktorandin: Lea Schwehn
Nachsorge	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Martina de Zwaan Vertretung: Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga, Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter Mitglieder: Dr. med. Veronika Jenissen, Dr. Susanne Könen, Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, Prof. Dr. med. Adrian Schreiber, Prof. Dr. med. Marc Wolf Doktorandin: Lena Heller
Schwangerschaft	AG-Leitung: Prof. Dr. med. Holger Stepan (bis 31.12.2024) Vertretung: Dr. med. Charis von Auer Mitglieder: PD Dr. med. Anja Gäckler, Prof. Dr. med. Jan Menne, Prof. Dr. med. Dominik Schneider Doktorandin: Charlotte Lisa Kaspar

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.



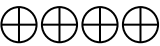
1.5.2. Kritische Bewertung der Evidenz

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 Konsensuskonferenzen 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 Schönermarck (Mitglied der Fachgesellschaft DGfN) für das sorgfältige Lesen der Leitlinie und die hilfreichen Anmerkungen während der Konsultationsphase.

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) oder die Erstautorin (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					
A	Verdachtsdiagnose	D.1, D.2 (Kapitel 4)	- (ggf. überbrückende Therapie)	T.1, T.3 (Kapitel 5)	Ambulante Erstversorgung
B	Hochgradige Verdachtsdiagnose	D.3-D.5 (Kapitel 4)	Einleitung der Therapie	T.2, T.4-T.16 (Kapitel 5)	TTP-Zentrum (CCC oder TC), stationär
C	Bestätigte Diagnose	D.6, D.7 (Kapitel 4)	Ergänzung der Therapie	T.17-T.26 (Kapitel 5)	TTP-Zentrum (CCC oder TC), stationär
D	Remission	N.1-N.8 (Kapitel 6)	Ausschleichen der Therapie, Prävention	N.9-N.16 (Kapitel 6) E.1-E.18 (Kapitel 3.2)	Ambulante Nachsorge, TTP-Zentrum

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung



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 (Schistozyten).

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.

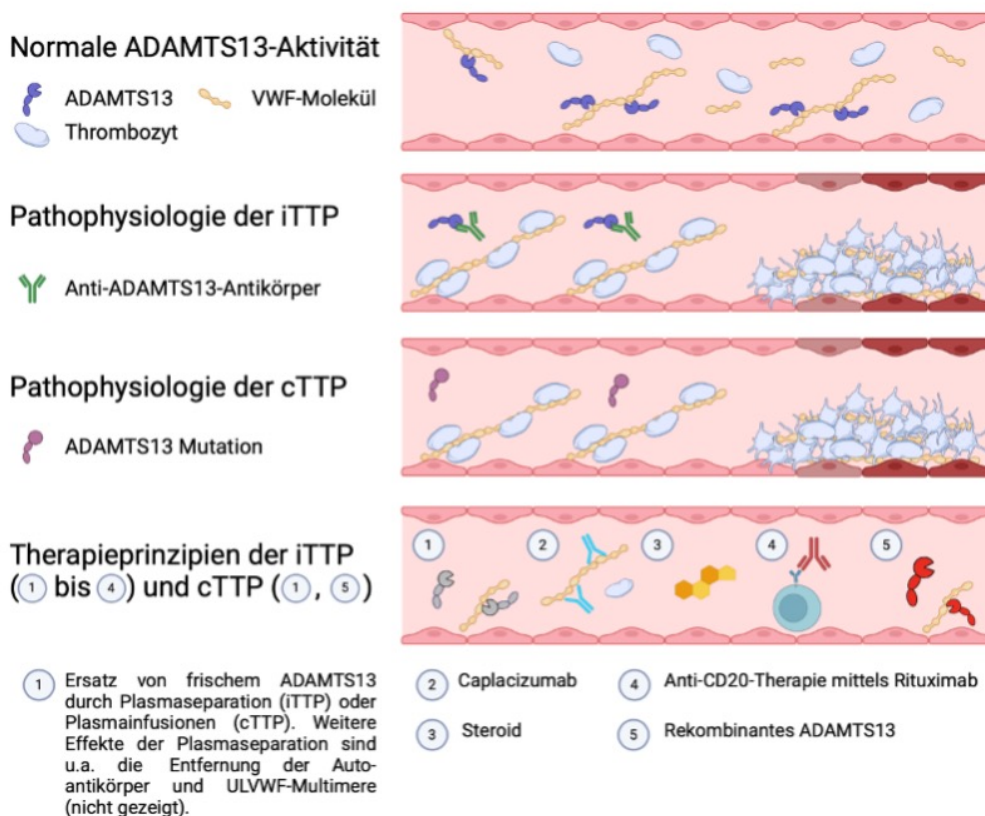


Abbildung 2 Darstellung der Pathophysiologie und Therapieprinzipien der TTP

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 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 ≥ 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
- Komplett: 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 Mikrovaskulopathie 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 jüngerer 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 1,02/10⁶ 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 (2,88/10⁶) im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen (0,091/10⁶) (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 1,8/10⁶ Einwohner*innen für die gesicherte TTP. Auch diese Studie (72) zeigte einen Unterschied der Inzidenz zwischen Männern (1,5/10⁶) und Frauen (2,2/10⁶), 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 (4,0/10⁶), bei Männern in der Altersgruppe der 60 - 69-Jährigen (3,4/10⁶).

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 2,67/10⁶ 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 1,47/10⁶ 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 0,2/10⁶ 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 16,7/10⁶ 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 0,77/10⁶ 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	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.25):	
	• Tacrolimus (76) • Ticlopidin (76-81) • Clopidogrel (76, 78, 79) • Prasugrel (79)	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang des Erstauftretens einer TTP mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.10):	
	• Allgemeine Medikamentengabe (77, 81, 82) • Ticlopidin (76-80) • Clopidogrel (76-79, 81) • Immuncheckpoint-Inhibitoren (83) • Chinin (83) • Mitomycin (83)	
	Konsens: 92,9%	

E.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.25):	
	• Tacrolimus (76) • Ticlopidin (76-81) • Clopidogrel (76, 78, 79) • Prasugrel (79)	
	Konsens: 92,6%	



E.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.25): • Tacrolimus (76) • Ticlopidin (76-81) • Clopidogrel (76, 78, 79) • Prasugrel (79)	
	Starker Konsens: 96,4%	

E.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 89,3%	

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

E.6	Konsensbasiertes Statement	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 95,7%	

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



E.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollte</u> explizit eine Anamnese hinsichtlich eines potenziellen Drogenkonsums eingeholt und von der Einnahme jeglicher Drogen abgeraten werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer Drogeneinnahme festgestellt mit (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.12): • TTP-Exazerbation (84) • TTP-Rezidiv (84)	
	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 Fibrinolysesystems ([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 eindeutige 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	TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollten</u> die empfohlenen Indikations-Impfungen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde kein Zusammenhang eines TTP-Rezidivs (102-107) mit einer Impfung festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.9).	
	Konsens: 92,9%	



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

Studien	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indi-rektheit	Unzurei-chende Prä-zision	Publika-tionsbias	Anzahl der		Relativer Effekt	Risiko (95% KI) per 1000 TTP Patient*innen nach einer COVID-19 Impfung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*-innen			
TTP Rezidiv										
Beob-ach-tungs-studien	Schwer-wiegend ^a	Schwer-wiegend ^b	ns ^c	Schwer-wiegend ^d	n.s.	4	177 ^d	k.A.	- Bei iTTP: 14 von 1000 iTTP-Patient*innen pro Monat wiesen nach der Impfung stark erniedrigte ADAMTS13-Werte auf 125 von 1000 iTTP zeigten ein klinisches Rezidiv (Impfung könnte Trigger gewesen sein) 7 von 1000 cTTP-Patient*innen zeigten Rezidiv nach Impfung vs. 250 von 1000 nach COVID-19 Infektion - In der Normalbevölkerung lag das Risiko einer iTTP-Episode unterhalb der Häufigkeit ohne Impfung	Sehr niedrig
a: Nur 1 von 3 Studien wies eine Kontrollgruppe auf (Abwertung um 1 Kategorie) b: Hoher Schwankungsbereich der Ergebnisse, aber keine Studie konnte einen Zusammenhang nachweisen (Abwertung um 1 Kategorie) c: Eine zusätzliche Studie berichtet alle Fälle von autoimmuner TTP in Folge von Impfungen (keine Abwertung, Studie wurde zusätzlich eingeschlossen) d: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) e: 90 Patient*innen mit autoimmuner TTP, 87 mit vererbter TTP cTTP: vererbte TTP; KI: Konfidenzintervall; iTTP: autoimmune TTP; ns: nicht signifikant										



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	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.	
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 (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.1): SLE (55 , 69 , 109 , 110)
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit folgenden weiteren Autoimmunerkrankungen festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.1): • Autoimmunerkrankungen bei Kindern (iTTP) (111) • Sjögren-Syndrom (69, 109, 110, 112) • Hashimoto-Thyreoiditis (69, 110) • Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (69, 110) • Typ-1-Diabetes (69) • Mischkollagenosen (69, 109) • Psoriasis (69, 110) • Multiple Sklerose (69, 110) • Autoimmunhepatitis (109) • Sklerodermie (109) • Morbus Bechterew (110) • Atopische Dermatitis (110) • Zöliakie (110) • Immunthrombozytopenie (110) • Rheumatoide Arthritis (110) • Autoimmunhämolytische Anämie (69) • Raynaud-Syndrom (69)
	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	Bei TTP-Patient*innen mit unklarer Ursache (uTTP) sollte aufgrund der möglicherweise erhöhten Prävalenz von Malignomen eine Aktualisierung der alters- und geschlechtsspezifischen Krebsvorsorge erfolgen.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer uTTP mit einer Krebserkrankung (81) festgestellt (Leitlinienreport, 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
	Frauen haben einen früheren TTP-Erkrankungsgipfel im Vergleich zu Männern, was mutmaßlich durch den hormonellen Einfluss (Schwangerschaften, Kontrazeptiva) begründet ist.	
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 (Leitlinienreport, 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
	Im Vergleich zum männlichen Geschlecht ist das weibliche Geschlecht häufiger mit dem Auftreten einer iTTP assoziiert.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten (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	iTTP-Patient*innen afrikanischer Ethnie <u>sollten</u> darüber aufgeklärt werden, dass eine erhöhte Rezidivrate vorliegen kann und entsprechend betreut werden.	
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
	Das Auftreten einer TTP (Erstdiagnose und Rezidiv) ist häufig mit Infektionen assoziiert.	
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	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.	
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	Alle Frauen mit Erstdiagnose einer TTP während einer Schwangerschaft oder Postpartum <u>sollen</u> bezüglich einer hereditären TTP (cTTP) evaluiert werden.	
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
	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.	
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-assoziiierter TTP.

Im französischen Register konnte bei 108 Patientinnen eine schwangerschafts-assoziierte 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-assoziierte 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: Tiebel 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 iTTP-Diagnosestellung liegt bei 16.7 - 18.7 Jahren, dabei werden zwei Altersgipfel beobachtet: In der Neonatalperiode bis zum Alter von 5 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
Phasen A + B: LEBENSGEFAHR						
Phase A Verdachts- diagnose (Ambulant)	Routinever- sorgung (Hausarzt, Notdienst, Not- aufnahme)	Tabelle 13 (ggf. auch Tabelle 14)	Anamnese EKG Vitalparameter Körperliche Untersuchung	2 Stunden ab Vor- stellung	Routine-Labor Transportfähigkeit Transportart Therapieindikation	Therapie- vorbereitung (Einweisung und Transport)
Verlegung/Aufnahme – arztbegleitet – schnellstmöglich – je nach Therapie-Optionen der Einrichtung						
Phase B Hoch- gradige Verdachts- diagnose (Stationär)	Spezialver- sorgung (TTP-TC/ CCC)	ADAMTS13- Aktivität anfordern (vor Therapieein- leitung) Tabelle 14 Tabelle 15 Tabelle 16 Tabelle 22 Tabelle 24	Neurologische Untersuchung CCT/CMRT Ggf. weitere Bildgebung Tabelle 22	Tag der Erstvor- stellung und ggf. Folgetage	PLASMIC-Score Betreuungsform (Intensiv/Normal) Therapiemonitoring Differenzial- diagnose Organbeteiligung Studienteilnahme	Therapie- einleitung
Phase C Bestätigte Diagnose (Stationär)	Spezialver- sorgung (TTP-TC/ CCC)	Tabelle 23 VWF- Diagnostik unter Capla- cizumab	Verlaufskon- trollen nach Bedarf Neurologischer Status	Täglich	ADAMTS13- Befund (Bestätigung der TTP) Therapieerfolg	Therapie- monitoring Therapie- modifikation (Korrektur, Ergänzung, Tapering)
Entlassung						
Phase D Remission (Ambulant)	Routinever- sorgung und ambulante Spezialver- sorgung	Tabelle 23	Neurol. Scores Lebensqualität Psych. Scores Körperliche Untersuchung	Wöchent- lich Monatlich Viertel- jährlich	Remissionsmoni- toring Rezidivrisiko Spätfolgen Grad d. Behinderung Sozialmedizin Rehabilitation	Therapie- beendigung und Nachsorge Prävention

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung



4.2. Verdachtsdiagnose

D.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer hämolytischen Anämie <u>soll</u> an die Verdachtsdiagnose TTP denken lassen.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	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-Erhöhung, 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-Erhöhlungen, 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	Bei Verdacht auf eine TTP <u>soll</u> die initiale Labordiagnostik folgende Parameter umfassen: Tabelle 13 und Tabelle 14.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf (16 , 140-143): RR 2,57 (95% KI 1,73 - 3,83) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von - Fibrinogen (141, 142): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (141, 142, 144): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf. Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (143) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an - Bilirubin (140-142, 145): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16) - D-Dimer (141, 142, 144): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0) und - einen niedrigeren Glasgow-Coma-Score (55, 106, 110): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase (140-142 , 144 , 145), Kreatinin (140 , 142 , 145) und Thrombozytenzahl (140 , 142 , 144 , 145) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin (140-142 , 144 , 145) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport , 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
Blutbild und LDH			
Hämoglobin	↓	Anfangs ggf. nur leicht erniedrigt	Sofortige Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen TTP-Behandlungszentrum oder TTP-Kompetenzzentrum (TTP-Zentren, Kapitel 5.1.1)
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
Blutbild inkl. Retikulozyten				
Hämoglobin	↓	Anämie	EB	Wang 2020 (144)
MCV	Normal	Für PLASMIC-Score Ausschluss eines Vitamin-B12-Mangels	EK	
Thrombozytenzahl	↓	Für PLASMIC-Score	EB	Staley 2019 (142)
Retikulozyten	↑	Hinweis auf Vitamin-B12-Mangel bei fehlendem Anstieg	EB	Benhamou 2015 (143)
Blutausstrich				
Thrombozyten	↓	Verifizierung der Thrombozytopenie, Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie/Thrombozytopathie	EK	



Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Fragmentozyten	↑	Intravasale Hämolyse	EK	
Hämolyseparameter z.B.				
Haptoglobin	↓	Für PLASMIC-Score (mind. ein Parameter)	EK	Benhamou 2015 (143) Brazelton 2017 (140)
Indirektes Bilirubin	↑		EB	Staley 2019 (142) Liu 2023 (141)
LDH	↑		EB	Wang 2020 (144) Xu 2022 (145)
Klinische Chemie				
Kreatinin	Nicht erhöht	Für PLASMIC-Score, Beurteilung des Grades einer Nierenbeteiligung, Differentialdiagnose HUS	EB	Benhamou 2015 (143) Brazelton 2017 (140) Staley 2019 (142) Xu 2022 (145)
Proteinurie (Albuminurie)-Diagnostik	Nicht erhöht	Für modifizierten PLASMIC-Score zur Differenzierung TTP vs. aHUS, Beurteilung einer möglichen renalen Manifestation einer TTP	EB	Burguet 2022 (146) Fage 2022 (64)
Gerinnungsparameter				
Quick (PTZ)/INR	Normal	Für PLASMIC-Score, Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EK	
aPTT	Normal	Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EB	Staley 2019 (142)
Fibrinogen	Normal		EB	Liu 2023 (141)
D-Dimer	Normal		EB	Wang 2020 (144)
Direkter COOMBS-Test [#] Blutgruppe	Negativ	Kritische Wertung auch schwach-positiver 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	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 (< 10%) abschätzen zu können, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Analyse vorliegt.	
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 (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.15). PLASMIC-Score (≥ 5): • 248 (227 - 250) richtig positive Testergebnisse • 3 (0 - 23) falsch negative Testergebnisse (147) PLASMIC-Score (≥ 6): • 202 (195 - 210) richtig positive Testergebnisse • 48 (40 - 55) falsch negative Testergebnisse (147)	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	PLASMIC-Score (≥ 5): • 322 (210 - 443) falsch positive Testergebnisse • 427 (307 - 540) richtig negative Testergebnisse (147) PLASMIC-Score (≥ 6): • 60 (22 - 135) falsch positive Testergebnisse • 690 (615 - 728) richtig negative Testergebnisse (147)	
	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 ≥ 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 ≥ 6 sind die entsprechenden Werte 81% und 92% ([147](#)).

CutOff ≥ 5				CutOff ≥ 6					
PLASMIC-Score	Diagnose			PLASMIC-Score	Diagnose				
	pos.	neg.			pos.	neg.			
	pos.	248	322		43,5% PPV	pos.	202	60	77,1% PPV
	neg.	3	427		99,3% NPV	neg.	48	690	93,5% NPV
		98,8%	57,0%			80,8%	92,0%		
		Sensitivität	Spezifität			Sensitivität	Spezifität		
Likelihood-Ratio		2,30 positiv	0,02 negativ	Likelihood-Ratio		10,10 positiv	0,21 negativ		
Diagnostik Odd's-Ratio		109,62		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	$< 30000/\mu\text{l}$ ($< 30 \text{ Gpt/L}$)	+1
Kreatinin	$< 2 \text{ mg/dl}$ ($176.8 \mu\text{mol/L}$)	+1
Hämolyseparameter	Retikulozytenzahl: $> 2,5\%$ oder	+1
	Haptoglobin: nicht detektierbar oder	
	Indirektes Bilirubin: $> 2 \text{ mg/dl}$ ($34.2 \mu\text{mol/L}$)	
Assoziierte Erkrankungen	Keine aktive Tumorerkrankung	+1
	Keine Vorgeschichte von Organ- oder Stammzelltransplantation	+1
Mittleres korpuskulares Volumen (MCV)	$< 90 \text{ fL}$	+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.

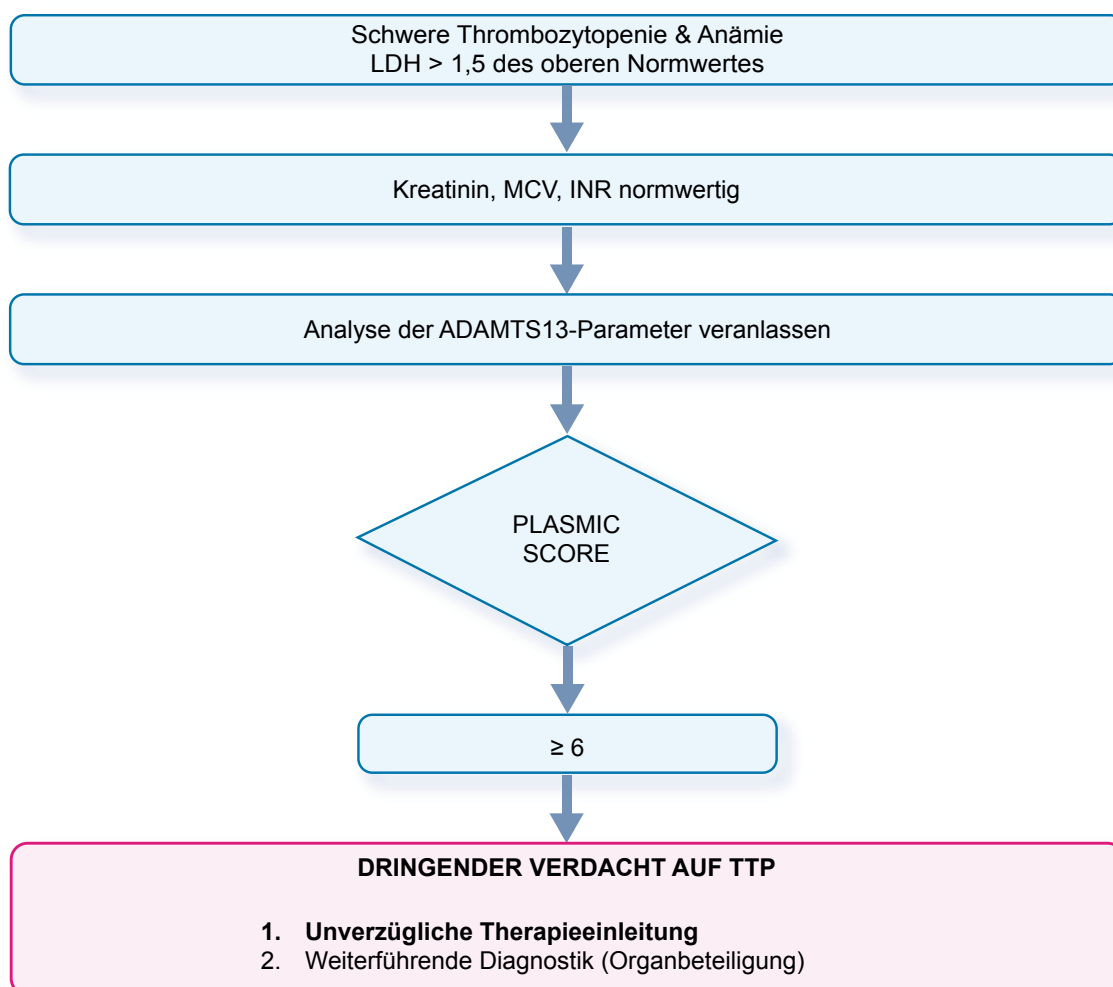


Abbildung 4 Flussdiagramm zur initialen TTP-Diagnostik

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 Kap. 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) vor Therapieeinleitung, Ergebnis muss innerhalb von 72 h vorliegen	Vor-Ort-Analytik oder zeitnaher Probenversand in ein Speziallabor (s. Langversion/Laborliste)
ADAMTS13-Antikörper	Abhängig von Antikörpertyp und eingesetztem Assay (s. Langversion)	Zur Bestätigung der iTTP, Ergebnis sollte in der ersten Woche vorliegen	Unterschiedliche Testmethoden möglich
ADAMTS13-Antigen	Kann zur Differenzierung einer cTTP beitragen (s. Langversion)	Optional	Nicht in jedem Zentrum möglich/üblich

4.5.1. ADAMTS13-Aktivität

D.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.13) • die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (151-154) • und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (weniger Thrombosen: OR 0,34: 95% KI 0,14 - 0,81 und Transfusionen: OR 0,59: 95% KI 0,39 - 0,89) (153)	
	Starker Konsens: 100%	

D.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Das Resultat der ADAMTS13-Aktivitätsmessung <u>sollte</u> innerhalb von 72 Stunden vorliegen.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.13) • die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (151-154) • und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (weniger Thrombosen: OR 0,34: 95% KI 0,14 - 0,81 und Transfusionen: OR 0,59: 95% KI 0,39 - 0,89) (153)	
	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 (≤ 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
ELISA	Mixing-Assay/Bethesda-Assay
> Detektion sowohl neutralisierender als auch nicht-neutralisierender AK > Erfassung auch mit erhöhter ADAMTS13-Clearance assoziierter AK > Wird grundsätzlich als primärer Assay für den AK-Nachweis eingesetzt/empfohlen > Kontroverse Aussagen zu Anteil der AK mit inhibitorischem Potential > Nachweis nur von Anti-ADAMTS13 IgG	> Nachweis ausschließlich neutralisierender AK, auch Hemmkörper genannt (Mixing-Assay und Bethesda-Assay) > Zusätzlich Quantifizierung des AK-Titers (nur Bethesda-Assay) > Analytisch nicht trivial > Nicht in jedem Fall aussagekräftig > Keine gesicherten Daten zu Sensitivität und Spezifität



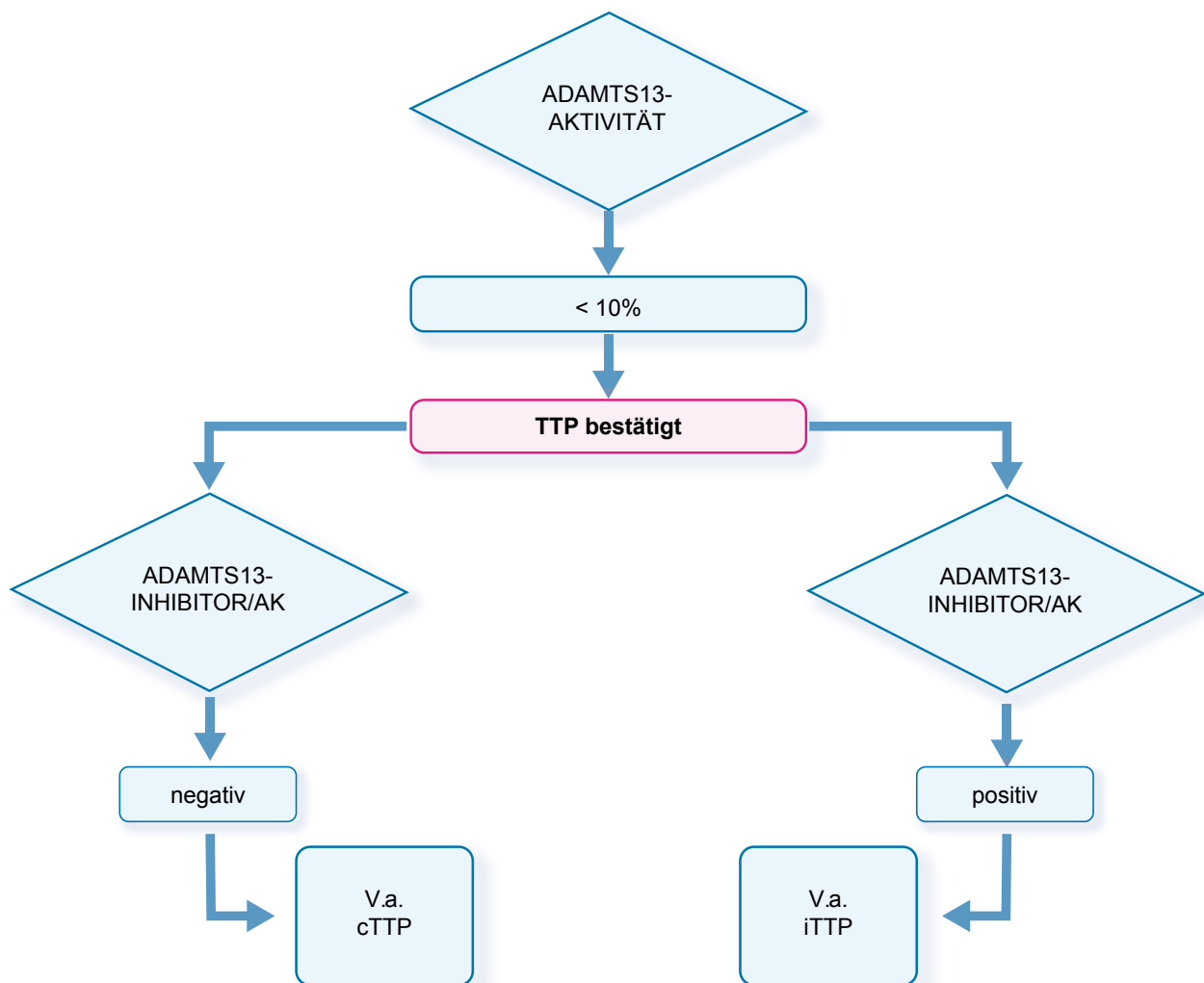


Abbildung 5 Flussdiagramm zur weiterführenden TTP-Diagnostik bezüglich iTTP/cTTP

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.

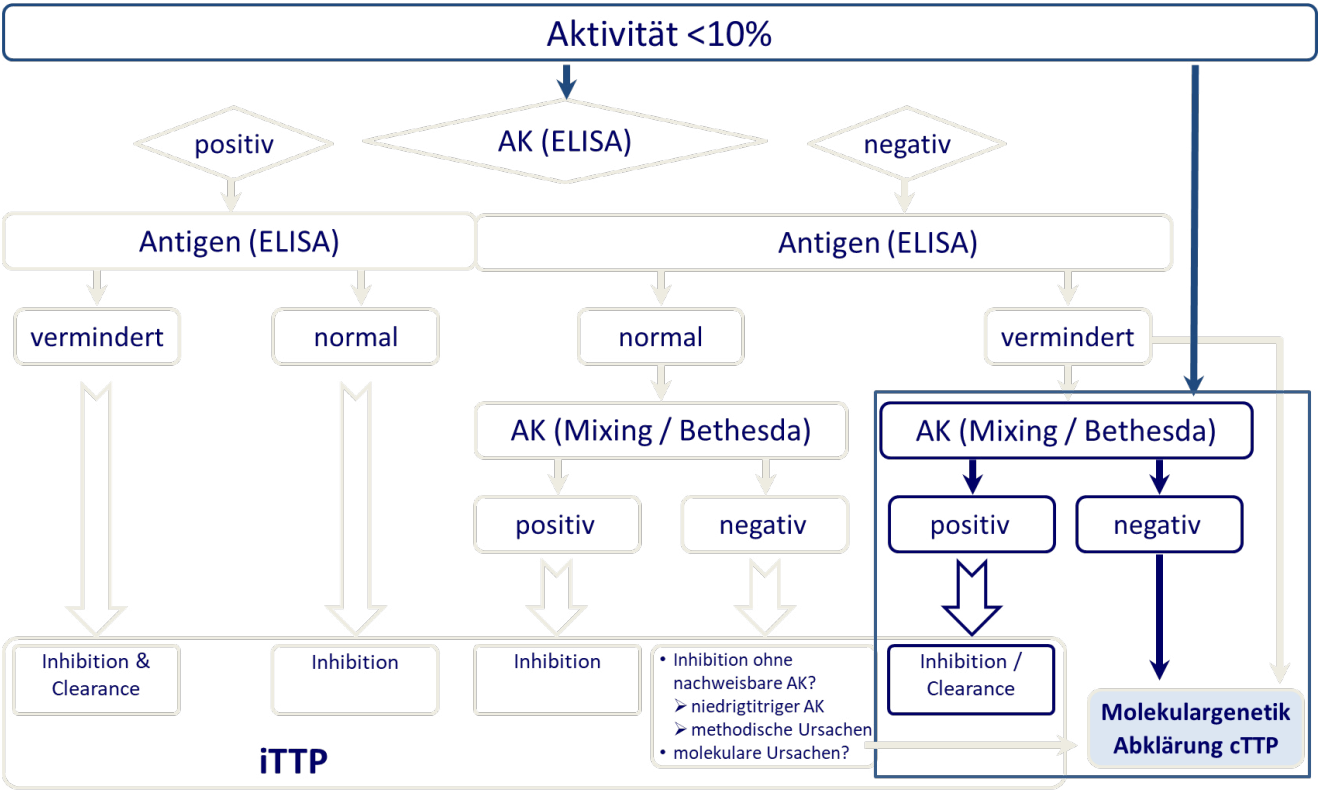


Abbildung 6 Flussdiagramm zur Diagnostik der TTP unter Einbeziehung von ADAMTS13-Autoantikörpern und -Antigen

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
Besonderheiten zu HemosIL® AcuStar ADAMTS13 (Herstellerinformation 09/2024): 1. Zulassung ausschließlich für Primärdiagnostik sowie unter Einbeziehung der Klinik sowie zusätzlicher Marker einer TTP (PLASMIC-Score) 2. NICHT zugelassen für • pädiatrische Fälle • zur Verlaufskontrolle • zur Diagnostik eines Rezidivs			
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 7 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, telefo- nische 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 Hutropstr. 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 Frankfurt am Main	069-630 14616	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
MVZ MEDILYS Laborgesell- schaft mbH Paul-Ehrlich-Straße 1 22763 Hamburg	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 Hannover	0511-532 070	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Heidelberg Zentrallabor Im Neuenheimer Feld 671 69120 Heidelberg	06221 56 39853	Werktags	Technozym ADAMTS13- Aktivität (ELISA)
Universitätsklinikum des Saarlandes Institut für Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin Kirrberger Straße 100 66421 Homburg	06841-163 0712	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Köln Institut für Klinische Chemie Kerpener Str. 62 50937 Köln	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 Leipzig	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 Magdeburg	0391-671 3919	12/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsmedizin Mainz Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Langenbeckstraße 1 55131 Mainz	06131-173 263/172121	Einmal wöchentlich (elektiv), Im Notfall nach Rücksprache 24/7	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETs-Assay
ZKT Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen Otfried-Müller-Straße 4/1 72076 Tübingen	07071-296 8383	Werktags, Probenannahme 24/7	Technoflour ADAMTS13-Aktivität (Ceveron s100)
Universitätsklinikum Ulm Zentrale Einrichtung Klinische Chemie Albert-Einstein-Allee 23 89081 Ulm	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 Wien	+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)



Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämato- logisches Zentrallabor Inselspital CH 3010 Bern , 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/ μ 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/ μ 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	Zur konkreten Beurteilung einer TTP <u>soll</u> die weitere Diagnostik folgende Parameter/ Untersuchungen umfassen: Tabelle 22.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf (16 , 140-143): RR 2,57 (95% KI 1,73 - 3,83) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von - Fibrinogen (141, 142): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (141, 142, 144): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf. Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (143) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an - Bilirubin (140-142, 145): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16) - D-Dimer (141, 142, 144): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0) - Und einen niedrigeren Glasgow-Coma-Scale Score (18, 21, 23): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16)	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase (140-145), Kreatinin (140 , 142 , 143 , 145) und Thrombozytenzahl (140 , 142-145) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin (140-145) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport , 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	(181 , 182)
Herz	Troponin T/I EKG NT-proBNP (ggf. Echokardio- graphie ergänzen, s.o.)	Systematisch & sofort Bei auffälligem Troponin	Zur Erfassung einer subklinischen Mitbeteiligung, mit Relevanz für Therapie/Monitoring	EB EK EK	(16 , 140-143)
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 fokale-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 Mikrohämmorrhagien, 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
Hämatologie			
Kleines Blutbild	X		X
Differentialblutbild		X	X
Fragmentozyten (‰)		X	X
Klinische Chemie			
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
Gerinnungsdiagnostik			
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
ADAMTS13 Diagnostik			
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	An eine cTTP <u>soll</u> gedacht werden, wenn eine ADAMTS13-Aktivität von < 10% ohne nachweisbare ADAMTS13-Antikörper/Inhibitoren vorliegt und/oder entsprechende Auffälligkeiten in der Familienanamnese bestehen.	
	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 Plasmaintfusionen 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	S2k-Leitlinie Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter
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		S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen
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 ⁺ 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	S2k-Leitlinie Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter
Akute schwangerschafts-induzierte Fettleber	Hereditäre Defekte des Fettstoffwechsels mit Leberversagen	Übelkeit, Polyurie, Bauchschmerzen, Hypoglykämie, Transaminasenerhöhung, Bilirubinerhöhung, Antithrombin vermindert, Gerinnungsfaktoren vermindert	



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
(Prä)-Eklampsie, HELLP-Syndrom	Schwangerschaftsinduziert	Hypertonie, erhöhter sFlt1/PIGF-Quotient	S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie
Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom (CAPS)	Arterielle und venöse Thromben, sekundäre Endothelschädigung	aPTT verlängert, Cardiolipin-AK, β 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)	S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie
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	S3 Leitlinie Sepsis-Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge
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	S1-Leitlinie Akute myeloische Leukämie-AML-im Kindes- und Jugendalter S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL-im Kindesalter



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
ABO-Fehltransfusion	Fulminante intravasale Hämolyse mit Komplement-aktivierung	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	S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Malaria
Endokarditis	Bakteriämie mit Sepsis bei Klappenvegetationen	Blutkulturen, TEE	S2k-Leitlinie Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter
Herzklappeninduzierte Hämolyse	Mechanische Fragmentation von Erythrozyten mit Verbrauch von Thrombozyten	Anamnese! Klappenprothese, Klappenvitium, TEE	
Maligne Hypertonie	Mikrovaskuläre Endothel-Schädigung durch schwere Hypertonie	RR syst. > 200 mmHg, RR diastol. > 130 mmHg	S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie
Maligne Hyperthermie/ Hitzeschock	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	
Schock nach generalisierten epileptischen Anfällen	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter
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	S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie
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 objektivierbaren 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 Einrichtungskategorien unterschieden, ein TTP-Kompetenzzentrum (TTP-CCC) und ein TTP-Behandlungszentrum (TTP-TC). Die Kompetenz-Zentren (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	Struktur der Klinik: • Interdisziplinäre Betreuung mit Hämatologie/Nephrologie, Option Plasma-Austausch, Option der Intensivmedizinischen Betreuung • 24/7/365 Rufbereitschaft Hämatologie/Nephrologie • 24/7/365 Möglichkeit des Plasma-Austausches • Neuroradiologische und neurologische Abteilung • Hauseigene Krankenhausapotheke mit Notfalldepot von Caplacizumab, Rituximab, rADAMTS13 • Ambulante Nachsorge in einer spezialisierten TTP/Hämostaseologie-Ambulanz	Struktur der Klinik: • Interdisziplinäre internistische Betreuung, Option Plasma-Austausch, Option der Intensivmedizinischen Betreuung • 24/7/365 Rufbereitschaft • 24/7/365 Möglichkeit des Plasma-Austausches
	Anzahl behandelter TTP-Patient*innen: • mindestens 1 akuter TTP-Schub/Jahr (Durchschnitt der letzten 3 Jahre) • mindestens 10 TTP-Patient*innen/Jahr in der aktiven ambulanten Nachsorge	Anzahl behandelter TTP-Patient*innen: • Keine Mindestanzahl behandelter TTP-Patient*innen
Diagnostik	In-house ADAMTS13-Testung Option der ADAMTS13-Diagnostik innerhalb von 24h 24/7 Labor mit Dakks-Zertifizierung Spezialparameter wie Fragmentozyten, Haptoglobin	Externe ADAMTS13-Testung kurzfristig möglich ADAMTS13-Diagnostik innerhalb von 72h 24/7 Labor mit Dakks-Zertifizierung
Expertise	Mindestens 2 Fachärzt*innen Hämatologie/Hämostaseologie/Nephrologie Regelmäßige Betreuung von TTP-Patient*innen Betreuung von TTP-Schwangerschaften Teilnahme am TTP-Register Regelmäßige TTP-Forschung (Publikationen, Kongressbeiträge, Studien, Arbeitskreise) Regelmäßige TTP-Lehre (Vorlesung, Studierendenunterricht, Ausrichten von TTP-Fortbildungen und Patient*innenveranstaltungen) Hohe Behandlungsqualität, die sich in Register-Daten widerspiegelt Erfahrung im Umgang mit MAHA/MAHAT Patient*innen	Mindestens 2 Fachärzt*innen Innere Medizin Regelmäßige Betreuung von TTP-Patient*innen Regelmäßige Teilnahme an Fortbildung zur TTP Optionale Teilnahme an Forschungsinitiativen (Register/Studien)





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



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



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). 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 ≤ 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 Enzyersatztherapie 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 bivalentes 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 Bundes-anzeiger 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 Enzyersatztherapie 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 2 250,00 €, die Kosten einer Schub-Therapie mit täglicher Gabe von 4 FFP für 6 Tage auf etwa 1 128,00 € oder für z.B. 6 Tage PEX auf etwa 10 200 €.

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 Infektionskomplikationen. 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)

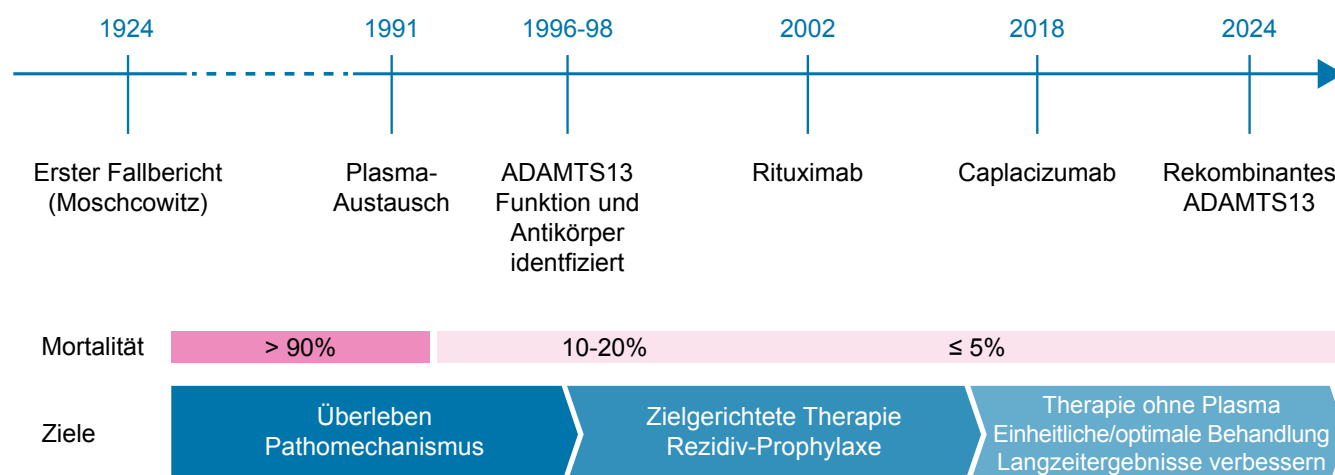


Abbildung 8 Die wichtigsten Meilensteine in der Entwicklung der TTP-Therapie

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

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.

5.3.1. Plasma-Austausch, Plasma-Therapie und Enzyersatztherapie

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

T.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 88,9%	

T.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 92,9%	

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



T.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Zur Plasma-Therapie der TTP <u>sollten</u> FFP von Einzelspenden eingesetzt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer SD-Plasmainfusion konnte kein Unterschied für • Sterblichkeit: RR 1,37 (95% KI 0,36 - 5,18) (228) • Remission: RR 0,62 (95% KI 0,37 - 1,03) (228) • Rezidiv (228) • Anzahl der Behandlungen (228) • Thrombozytenzahl (228) bei • weniger unerwünschten Transfusionsreaktionen unter SD-Plasma (228, 235, 236): OR 0,01 (95% KI 0,00 - 0,18) festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.20).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte eine Evidenz für einen Unterschied für Blutungen (68) festgestellt werden (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.20).	
	Starker Konsens: 100%	

T.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 87,5%	

T.7	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Es <u>sollte</u> das Plasmapräparat gewählt werden, welches schnellstmöglich zur Verfügung steht, damit keine Therapieverzögerung entsteht.	
	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	Bei einem akuten cTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>sol</u> eine Plasma-Therapie (jahrelange Erfahrung) erfolgen. Alternativ <u>kann</u> rADAMTS13 (niedriger Evidenzgrad) eingesetzt werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Unter Therapie mit rekombinantem ADAMTS13 konnten 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) (253). (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.21)	
	Konsens: 92,6%	

T.9	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Eine Verzögerung der Therapie (z.B. durch lokale Verfügbarkeiten) <u>sol</u> verhindert werden.	
	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	Bei einem akuten TTP-Schub (Erstdiagnose oder iTTP- Rezidiv) <u>soll</u> eine Kortikosteroidtherapie zusätzlich zum Plasma-Austausch gegeben werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption (46) einer starken Empfehlung aufgrund • der moderaten Reduktion der Sterblichkeit (OR 0,10; 95% KI 0,02 - 0,39) (29, 257-259) • bei nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	
	Konsens: 92,9%	



T.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 100%	

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

T.13	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Nach Stabilisierung der intrinsischen ADAMTS13-Aktivität (> 20 - 30%) <u>sollte</u> die Kortikosteroidtherapie ausgeschlichen werden (meist innerhalb von 4 Wochen möglich).	
	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 einer 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	Bei einem akuten iTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>sollte</u> Rituximab zusätzlich zur Therapie mit Kortikosteroiden und PEX gegeben werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadaptation einer schwachen Empfehlung (46) aufgrund der • Reduktion von Rezidiv-Ereignissen: OR 0,27 (95% KI 0,15 - 0,48) unter Rituximab (261, 264) • Ohne Unterschiede in der Sterblichkeit: OR 1,10 (95% KI 0,30 - 3,94) (261, 264-266) Neue Literatur zeigte (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.18) • geringere Sterblichkeit: OR 0,41 (95% KI 0,18 - 0,91) (223) • geringere Rezidivrate: OR 0,4 (95% KI 0,19 - 0,85) (223)	
	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/m2 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/m² 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, Ciclosporin, 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 Ciclosporin 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	Bei Verdacht auf Erstdiagnose mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit oder Rezidiv einer iTTP sollte Caplacizumab bei Fehlen von Kontraindikationen eingesetzt werden.	
	Starker Konsens: 96,4%	

T.16	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Bei Verdacht auf Erstdiagnose einer iTTP mit mittlerer und niedriger Prätestwahrscheinlichkeit sollte die Entscheidung für Caplacizumab nach klinischen Kriterien erfolgen.	
	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.

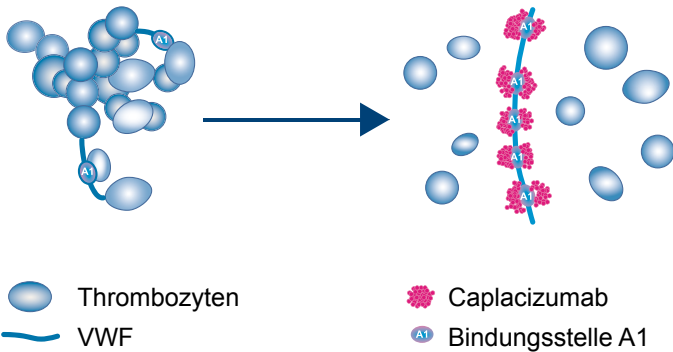


Abbildung 9 Wirkmechanismus Caplacizumab

Die plasmafreie Therapie der iTTP

T.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 84,6%	

T.18	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Eine von der Standardtherapie der akuten iTTP abweichende Therapie <u>soll</u> nur in sog. Kompetenzzentren (TTP-CCC) durchgeführt werden.	
	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-assoziiierter Mortalität (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	Bei refraktärem Verlauf einer iTTP <u>kann</u> Rituximab und/oder Caplacizumab gegeben werden, sofern diese noch nicht eingesetzt wurden und spezifische Kontraindikationen fehlen.	
	Konsens: 88,9%	

T.20	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Eine Erhöhung der Dosis der Kortikosteroidtherapie <u>kann</u> in refraktären Fällen erwogen werden.	
	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	Eine prophylaktische Transfusion von Thrombozyten-Konzentraten <u>sollte</u> im TTP-Schub <u>nicht</u> durchgeführt werden.	
	Konsens: 92,3%	

T.22	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Thrombozyten-Konzentrate <u>sollten</u> nur im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen gegeben werden.	
	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 Thrombozyten-Transfusionen 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	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.	
	Starker Konsens: 100%	

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

T.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Nach Erreichen der Thrombozytenzahlen > 50 000/µl und Absetzen einer Caplacizumab-Therapie <u>kann</u> eine anderweitig indizierte therapeutische Antikoagulation oder die Gabe von ASS erfolgen.	
	Starker Konsens: 100%	



T.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	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 substanziell 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- α -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	Nach einem akuten TTP-Schub <u>sollen</u> die Patient*innen in einem spezifischen Nachsorgeprogramm betreut werden.	
	Starker Konsens: 100%	

N.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	In der TTP-Nachsorge <u>sollte</u> die ADAMTS13-Aktivität alle 3 (- 6) Monate (wenn > 50%) oder häufiger (falls abfallend < 50%, insbesondere < 20%) kontrolliert werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Patient*innen mit niedriger ADAMTS13-Aktivität (< 20%) weisen ein höheres Risiko für TTP-Rezidive auf (324): RR 3,85 (95% KI 2,24 - 6,63) (Leitlinienreport , 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** Cplacizumab absetzen**	Wöchentlich Mind. 1 x Inhibitor	Risiko der Exazerbation am größten Notfallausweis ausstellen Edukation der Betroffenen über klinische Symptome
2. - 3. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 20% und steigend → Keine spezifische Therapie	Monatlich	Rehabilitationsmaßnahmen erwägen Registereinschluss
ab 4. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Verlängerung/Intensivierung der Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC ggf. Cplacizumab 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	
ab 3. Jahr	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Präventive Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC
	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 I Laborparameter zur Beurteilung von Organmanifestationen im Rahmen der TTP („Organparameter“): Bilirubin, Kreatinin (eGFR), Proteinurie I ADAMTS13-Aktivität und Inhibitor I Beurteilung klinischer Symptome: Anamnese und klinische Untersuchung zur Erfassung akuter TTP-Symptome und/oder Spätfolgen I 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*	Anfangs wöchentlich, dann monatlich, im Verlauf vierteljährlich BB + LDH Organparameter ADAMTS13-Aktivität Klinische Symptome Jährlich ADAMTS13-Alloantikörper	Notfallausweis und ggf. Thrombozyten-Ausweis ausstellen Edukation der Betroffenen über klinische Symptome Rehabilitationsmaßnahmen erwägen Registereinschluss Ziel: durchgehend normale Thrombozytenzahl und LDH

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 alternativ 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 erythematoses (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 von 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
	Bei TTP-Patient*innen kommen kognitive Einschränkungen häufig vor.	
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
	Bei TTP-Patient*innen kommen depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue und posttraumatische Belastungsstörungen häufig vor.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23) weisen eine hohe Prävalenz von: • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333) • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) auf.	
	Starker Konsens: 100%	

N.5	Evidenzbasiertes Statement	2025
Empfehlungsgrad B	Die Wahrscheinlichkeit einer psychischen Störung und/oder kognitiven Einschränkungen sollte mittels Screening-Fragen oder mittels standardisierter Fragebögen in allen Phasen der Nachsorge eingeschätzt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.	



Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (328, 329) auf.
	Konsens: 84,0%

N.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Bei positivem Screening (Fragebogen, Anamnese) sollen Patient*innen auf das Vorliegen psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen gemäß ICD-Kriterien untersucht werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333) • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (328, 329) auf.	
	Konsens: 94,0%	

N.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Psychische Störungen sollen in allen Phasen der Nachsorge entsprechend der S3-Leitlinie für diese Störung behandelt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	cTTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (328, 329) auf.	
	Starker Konsens: 100%	

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



Evidenzgrad ⊕⊕○○	Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von: • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (61, 100, 329, 333, 334) • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (61, 333)
Evidenzgrad ⊕○○○	Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von: • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (100, 329, 333), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (328, 329) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (328, 329)
	Starker Konsens: 100%



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 (334)	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 (333)	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 (61)	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 (100)	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 (62)	84	52	HADS-D > 7	17%	HADS-A > 7	50%	IES-R > 22	29%	Kein Unterschied zu Pat. mit aHUS
Mulas et al., 2024 (327)	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](#)). Chaturvedi 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 Screening-ergebnis 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 ≥ 3 bei den beiden Depressionsfragen oder den beiden Angstfragen beträgt oder ≥ 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	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Bei klinischer Remission einer iTTP, liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität $\leq$ 20% sinkt.	
	ISTH-Leitlinienadaptation (137)	
	Starker Konsens: 97,0%	

Diese Empfehlung 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
	Die aktuelle Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung bezüglich genereller Triggerfaktoren, die bei einer Mehrzahl der Patient*innen ein Rezidiv der TTP auslösen.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (133) • Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt: • Mutation c.3178C>T (p.R1060W) (38, 123): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64) • Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (38): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)	
	Konsens: 89,3%	

N.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	iTTP- und cTTP-Patient*innen <u>sollen</u> bezüglich möglicher individueller Triggerfaktoren beraten werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (133) • Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt: • Mutation c.3178C>T (p.R1060W) (38, 123): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64) • Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (38, 123): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)	
	Starker Konsens: 100%	

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 Neuauftreten 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	Bei iTTP-Patient*innen in klinischer Remission ohne mindestens partielle ADAMTS13-Remission (> 20%) <u>sollte</u> die Prophylaxe mit Rituximab (off label) erwogen werden.	
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	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.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Die genannten Immunsuppressiva führten bei TTP-Patient*innen in Remission zu einer verringerten Rezidivrate: • Ciclosporin A: RR 0,205 (95% KI 0,12 - 0,33) (48, 341, 342) • Obinutuzumab: RR 0,21 (95% KI 0,033 - 1,34) (343) • Ofatumumab: RR 0,949 (95% KI 0,58 - 1,54) (343) (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/m² 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 Enzyersatztherapie in der Rezidivprophylaxe

N.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020/2025
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit cTTP in Remission <u>sollten</u> regelmäßig prophylaktische Plasmainfusionen erhalten.	
Empfehlungsgrad 0	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Plasmainfusion: Leitlinienadaptation einer schwachen ISTH-Empfehlung von 2020 (46), in welcher aufgrund der unklaren Kosten-Nutzen-Abwägung (26, 344-347) Plasmainfusionen und abwartendes Zuschauen gleichermaßen bei sehr niedriger Qualität der Evidenz empfohlen werden. • Mortalität und die Rezidivhäufigkeit (OR 3,78; 95% KI 0,19 - 73,21) • 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).	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	rADAMTS13: Unter Therapie mit rADAMTS13 konnte (253) • eine um 89% (95% KI 65 - 113) höhere maximale ADAMTS13-Aktivität, • eine Verlängerung der Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität über 10% um 3,7 (95% KI 3,3 - 4,1) Tage erreicht und • ein geringeres Risiko für eine Thrombozytopenie: RR 0,4 (95% KI 0,3 - 0,7) (253) festgestellt werden. (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.21)	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	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 intensivste 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 Plasmaintfusionen (z.B. 10 - 15 ml/kg KG alle 1 - 3 Wochen, ISTH-Leitlinie 2020).

Die Datenlage zur Plasmaphylaxe 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 Plasmaintfusionen 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 Plasmaphylaxe 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	TTP-Patient*innen <u>sollte</u> ein angepasster Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung, gemäß den Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften, empfohlen werden.	
	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 Verichtsregeln 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	TTP-Patient*innen <u>sollte</u> Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angeboten werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	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 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

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	Bei TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>soll</u> eine präkonzeptionelle Beratung erfolgen.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	Starker Konsens: 100%	



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

Folgende TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) haben Erfahrung in der Betreuung schwangerer TTP-Patientinnen:



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

Deutschland

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

Schweiz

Einrichtung	Ansprechpartner
Inselspital Universitätsspital Bern , 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	TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>sollten</u> präkonzeptionell ein laborchemisches Monitoring (VWF-Ag, BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Schwangere TTP-Patientinnen mit höherem VWF-Antigen (> 195%) zeigten ein höheres Risiko für (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.36) - TTP-Rezidiv (358): RR 1,93 (95% KI 1,03 - 3,63) - Abort (358): RR 1,74 (95% KI 0,32 - 9,6) - maternale Morbidität (358): RR 1,84 (95% KI 1,13 - 2,99) Schwangere mit geringerer ADAMTS13-Aktivität (< 25%) zeigten ein höheres Risiko für ein/einen - TTP-Rezidiv (359): RR 5,91 (95% KI 0,88 - 39) - Abort (359): RR 3,0 (95% KI 0,58 - 156)	
	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	iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität $< 30\%$ <u>sollte</u> präkonzeptionell eine immunsuppressive Therapie angeboten werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	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	Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollten</u> während der gesamten Schwangerschaft engmaschig durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtshelfer*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.	
	ISTH-Leitlinienadaptation (137)	
	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 plazentaren 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 Geburtshelfer*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	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 sollen häufigere Bestimmungen durchgeführt werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Monitoring führte zu (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.30) • weniger Rezidiven: RR 0,71 (95% KI 0,34 - 1,47) (133) • weniger Frühgeburten: RR 0,51 (95% KI 0,13 - 1,91) (133) • weniger Präeklampsie: RR 0,54 (95% KI 0,08 - 3,55) (133) • keinem Einfluss auf Fehlgeburten/Aborte 1,42 (95% KI 0,57 - 3,56) (133) • Lebendgeburten 1,03 (95% KI 0,80 - 1,32) (133)	
Keine Evidenz zu	Schwangerschaftsrate, neonatale Sterblichkeit, Wachstumsretardierung und Infektionen	
	Konsens: 94,0%	

S.7	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollen</u> regelmäßig ein Präeklampsie-Screening erhalten.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	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 beipie-



weise 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 risiko-adaptierte Betreuungsintensität.

Prophylaxe in der Schwangerschaft

Prophylaxe bei einer schwangeren iTTP-Patientin

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



S.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	Schwangere cTTP-Patientinnen <u>sollen</u> eine prophylaktische Therapie mit Plasmainfusionen erhalten.	
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	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.	



Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	ASS führte bei Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko zu einem geringeren Risiko für (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.30): • Präeklampsie mit Proteinurie: RR 0,82 (95% KI 0,77 - 0,88) (383) • Fetalen oder neonatalen Mortalität: RR 0,85 (95% KI 0,76 - 0,95) (383) • Wachstumsretardierung: RR 0,84 (95% KI 0,87 - 0,95) (383) • Frühgeburt: RR 0,91 (95% KI 0,87 - 0,95) (383)
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Bei einem erhöhten Risiko für: • Postpartale Blutungen > 500 ml: RR 1,06 (95% KI 1,00 - 1,12) (383) • Plazentaablösung: RR 1,21 (95% KI 0,95 - 1,54) (383)
	Mehrheitliche Zustimmung: 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% (36 716 Frauen, 60 Studien, RR 0,82, 95% KI 0,77 - 0,88), kindlichen Tod um 14% (35 391 Säuglinge, 52 Studien; RR 0,85, 95% KI 0,76 - 0,95), Frühgeburt um 9% (35 212 Frauen, 47 Studien; RR 0,91, 95% KI 0,87 - 0,95) und Neugeborene small-for-gestational age um 16% (35 761 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, 1 776 Frauen). Insgesamt zeigte sich eine Tendenz, dass höhere Dosen (≥ 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% (23 769 Frauen, 19 Studien; RR 1,06, 95% KI 1,00 - 1,12) und ein wahrscheinlich geringfügig erhöhtes Risiko für Plazentaablösung (30 775 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 7 564 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	Schwangere TTP-Patientinnen mit einem TTP-Schub <u>sollten</u> durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtshelfer*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (137)	
	Starker Konsens: 100%	

Das Erkrankungsbild ist selten und vital bedrohlich für Mutter und Kind. Daher ist eine Betreuung in einem geburtshilflichen 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	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.	
	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	Bei einem schweren HELLP-Syndrom (Thrombozyten < 30 000/µl + Hämolyse-Zeichen und/oder neurologische Symptomatik) <u>sollte</u> eine TTP mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ausgeschlossen werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde eine TTP bei 92 (95% KI 75 - 108) von 1 000 schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie (75, 132) festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.35).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde eine hohe Sterblichkeit des Fetus/Neugeborenen von TTP-Patientinnen festgestellt: • Überlebensrate des Kindes von 65% (75, 132) mit hohen Unterschieden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens in der Schwangerschaft • maternale Überlebensrate von 98,1% (75, 132)	
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 Geburtsmediziner*innen oder in der Notaufnahme vorstellten. Bei 85% (12/14) der Erstuntersuchungen in der Notaufnahme oder durch Geburtsmediziner*innen wurden zunächst andere klinische Diagnosen als TTP gestellt. Patientinnen, die von Geburtsmediziner*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	Bei schwerer Thrombozytopenie ($< 50\,000/\mu\text{l}$) in der Schwangerschaft <u>sollte</u> eine TTP differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.	
Evidenzgrad $\oplus\oplus\oplus\circ$	TTP-Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.34) - akutes Nierenversagen (395): RR 33,4 (95% KI 1,8 - 620) und - chronisches Nierenversagen (396): RR 3,65 (95% KI 1,24 - 10,75) auf.	
Evidenzgrad $\oplus\oplus\circ\circ$	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 ($< 50\,000/\mu\text{l}$) 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.

Klinische Scores

S.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei schwangeren Patientinnen mit V.a. TTP <u>sollte</u> der modifizierte PLASMIC-Score zur Diagnostik genutzt werden.	
Evidenzgrad $\oplus\circ\circ\circ$	Der Einsatz des modifizierten PLASMIC-Scores (≥ 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 (Leitlinienreport , 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 Risikos (< 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	Schwangere Patientinnen mit einem TTP-Schub <u>sollen</u> mit täglichem Plasma-Austausch (40 - 60 ml/kg KG) behandelt werden.	
	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 lebensbedrohliches 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	Bei schwangeren TTP-Patientinnen <u>sollte</u> eine frühzeitige Geburtseinleitung erwogen werden, wenn die Erkrankungsaktivität und andere Begleitumstände Anlass dazu geben.	
	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 Plasmainfusion 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	TTP-Patientinnen sollten während der Postpartalzeit ein laborchemisches Monitoring (BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es ist von einem erhöhten Risiko für postpartale Diagnosen auszugehen, denn (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.32) - eine schwangerschaftsinduzierte TTP wurde bei 127 von 1 000 Frauen postpartal diagnostiziert (369) - geringe postpartale ADAMTS13-Konzentrationen und hohe Thrombozytenzahlen traten auch bei gesunden Gebärenden auf (354)	
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 Querschnittsstudie 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 GpT/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 pre-emptive 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 VerO Wirkstoff: rADAMTS13 [Internet] [Available from: chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjcgclclefindmkaj/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, Gurlain 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, Lammle 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, Gavrilaki 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, Soupart 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, Brahler 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, Schonermark 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, Spitalewitz 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*



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, Lørfald 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. Capecchi 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. *Hämostaseologie*. 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 Fomani 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 Maux 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, Llusà 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, Borchellini 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, Zadvayaite 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. FRET-S-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 FRET-S-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 FRET-S-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, Cipolotti 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 ≥ 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, Lammle 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, Brahler 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, Carcioppo 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, Schonermark 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, Thierry 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.
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, Bakaloglu 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, Pfleger 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 Elaparovovec 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. Carboxiterminal 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 α -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 GPIX-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.

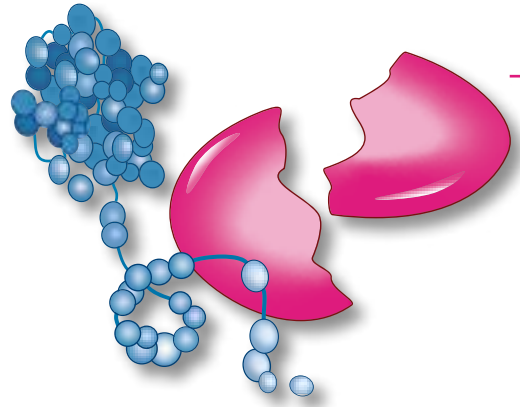


376. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
377. Berlin CU. <https://www.embryotox.de> [cited 2025 05.02]. Available from: <https://www.embryotox.de>.
378. Development DaDLIBMNIoCHaH. Rituximab. 2006
379. 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, Nicolaides 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, Karkhanavaz 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, Zakarija 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, Lammle 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.
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.





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

Kurzversion

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

Federführende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Publiziert bei:



Gefördert durch:



Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss

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

Kurzversion 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 (DGIIN)
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 Neurologie e.V. (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
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 haftungs begründende 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



Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Kurzversion	8
1.1.	Einleitung	8
1.2.	Übersicht über die wichtigsten Empfehlungen	9
1.3.	Methoden.....	9
1.4.	Besonderer Hinweis	10
2.	Empfehlungen.....	11
2.1.	Epidemiologie und Risikofaktoren der TTP.....	11
2.1.1.	Medikamente und Drogen.....	11
2.1.2.	Impfung	15
2.1.3.	Autoimmunerkrankungen	15
2.1.4.	Malignome	16
2.1.5.	Alter und Geschlecht.....	16
2.1.6.	Ethnie.....	16
2.1.7.	Infektionen	17
2.1.8.	Schwangerschaft	17
2.2.	Diagnostik der TTP.....	19
2.2.1.	Verdachtsdiagnose	20
2.2.2.	Initiale Diagnostik der TTP	20
2.2.3.	Klinische Scores	23
2.2.4.	ADAMTS13-Diagnostik	25
	ADAMTS13-Aktivität	25
	ADAMTS13-Antikörper	26
	ADAMTS13-Antigen	27
	ADAMTS13-Aktivität Tests	27
	Speziallabore	28
2.2.5.	Definition des akuten TTP-Schubes.....	31
2.2.6.	Weiterführende Diagnostik der TTP	31
2.2.7.	Differentialdiagnosen	34
2.3.	Therapie der TTP	38
2.3.1.	Versorgungsstrukturen der TTP-Therapie.....	39
	TTP-Zentren	39
	TTP-Register	42
2.3.2.	Grundlagen der TTP-Therapie.....	42
	Therapie der iTTP und cTTP	42
	Prognostische Marker und Risikostratifizierung.....	42
	Standardtherapie (früher und heute)	43



Therapieansprechen.....	43
2.3.3. Therapie des akuten TTP-Schubes	44
Plasma-Austausch, Plasma-Therapie und Enzyzersatztherapie.....	44
Immunsuppression	46
Anti-von-Willebrand-Therapie	48
2.3.4. Therapie des refraktären TTP-Schubes.....	48
2.3.5. Weitere Therapieoptionen (Supportive Therapie).....	49
Thrombozyten-Konzentrate	49
Antikoagulation	49
2.3.6. Zukünftige Therapieoptionen	50
Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 bei iTTP	50
Gentherapie bei der cTTP	50
2.4. Nachsorge der TTP.....	51
2.4.1. Grundlagen der TTP-Nachsorge.....	51
Nachsorgeschemata	51
2.4.2. Versorgungsstrukturen der TTP-Nachsorge	52
2.4.3. Spätfolgen der TTP	52
Erfassung und Behandlung von Spätfolgen	52
Rehabilitation	55
Grad der Behinderung	55
2.4.4. Prävention von Rezidiven	56
Rezidivrisiko.....	56
Medikamentöse Immunsuppression in der Rezidivprophylaxe.....	57
Plasma oder Enzyzersatztherapie in der Rezidivprophylaxe	57
Lebensstilfaktoren.....	58
2.4.5. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen.....	58
2.5. TTP und Schwangerschaft	59
2.5.1. Grundlagen der TTP und Schwangerschaft.....	59
2.5.2. Präkonzeptionell	59
Kinderwunschberatung.....	59
Monitoring (präkonzeptionell)	60
Prophylaxe (präkonzeptionell)	60
2.5.3. Schwangerschaft	61
Schwangerschaft in Remission.....	61
Akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft.....	63
2.5.4. Geburt	65
Einleitung	65
Geburtsmodus	65
2.5.5. Postpartal und Stillzeit	65
Monitoring (postpartal).....	65
Prophylaxe (postpartal und Stillzeit)	65
3. Literaturverzeichnis.....	66



Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der Empfehlungen zur TTP-Diagnostik und Therapie.....	9
Tabelle 2 Medikamente/Substanzen mit potenzieller Assoziation zur TTP	11
Tabelle 3 Übersichtstabelle zur Diagnostik der TTP.....	19
Tabelle 4 Mögliche Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	20
Tabelle 5 Relevante Parameter im Erstlabor/Hausarztlabor (Phase A).....	21
Tabelle 6 Initiale Labordiagnostik bei V.a. TTP (Phase B).....	21
Tabelle 7 Übersicht über Parameter und Interpretation des PLASMIC-Scores.....	23
Tabelle 8 Übersicht der aktuellen ADAMTS13-Diagnostik.....	25
Tabelle 9 Interpretation der ADAMTS13-Aktivität	26
Tabelle 10 Gegenüberstellung der Testmethoden zur Antikörperdetektion	26
Tabelle 11 Übersicht aktueller CE-zertifizierter ADAMTS13-Aktivität Assays.....	27
Tabelle 12 Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik	28
Tabelle 13 Definition des akuten TTP-Schubes (IWG 2017 und 2021).....	31
Tabelle 14 Weiterführende Diagnostik möglicher Organmanifestationen (Phase B).....	32
Tabelle 15 Labordiagnostik für Therapieverlauf und Nachsorge (Phase C und D)	33
Tabelle 16 Differentialdiagnosen der TTP (Phase B).....	34
Tabelle 17 Übersichtstabelle zur Therapie der TTP (akuter Schub, Erstdiagnose).....	38
Tabelle 18 TTP-Kompetenzzentren (CCC) der D-A-CH Region.....	39
Tabelle 19 Prinzipien der TTP-Therapie	42
Tabelle 20 Definitionen des Therapieansprechens der iTTP	43
Tabelle 21 Definitionen des nicht ausreichenden Therapieansprechens der iTTP.....	44
Tabelle 22 Nachsorgeschema iTTP.....	51
Tabelle 23 Nachsorgeschema cTTP.....	52
Tabelle 24 Organsysteme mit zugehörigen Symptomen, Diagnostik und Therapie	53
Tabelle 25 TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) mit Erfahrung in der Betreuung schwangerer TTP-Patientinnen	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm zur initialen TTP-Diagnostik.....	24
Abbildung 2 Flussdiagramm zur weiterführenden TTP-Diagnostik bezüglich iTTP/cTTP	27
Abbildung 3 Die wichtigsten Meilensteine in der Entwicklung der TTP-Therapie	43



Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13.....	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin- type 1 motif, member 13
AK.....	Autoantikörper
ALAT.....	Alanin-Aminotransferase
ANA.....	Antinukleäre Antikörper
AP.....	Alkalische Phosphatase
APL.....	Akute Promyelozyten-Leukämie
aPTT.....	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT.....	Aspartat-Aminotransferase
ASS.....	Acetylsalicylsäure/Aspirin
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BB.....	Blutbild
CCT.....	kraniale Computertomographie
CKD.....	chronische Nierenerkrankung
CMRT.....	kraniale Magnetresonanztomographie
cTTP.....	vererbte (hereditäre oder congenitale) thrombotisch thrombozytopenische Purpura
DGKE.....	Diacylglycerol Kinase Epsilon
DIC.....	disseminierte intravasale Gerinnung
DOAK.....	direkte orale Antikoagulanzen
EHEC.....	enterohämorrhagische Escherichia coli
ELISA.....	enzyme-linked immunosorbent assay
FFP.....	Fresh Frozen Plasma
GGT.....	Gamma-Glutamyl-Transferase
GRADE.....	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GTH.....	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
GvHD.....	Graft versus host disease
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
HUS.....	Hämolytisch urämisches Syndrom
ICD.....	International Classification of Diseases
IgG.....	Immunglobulin G
INR.....	International normalized ratio
ITP.....	Immunthrombozytopenie
iTTP.....	immun-vermittelte thrombotisch thrombozytopenische Purpura
KG.....	Körpergewicht
MMACHC.....	Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein
NT-proBNP.....	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OR.....	Odds Ratio
PIG.....	Phosphatidyl-Inositol-Glykan Anker
rADAMTS13.....	rekombinantes ADAMTS13
RR.....	Relatives Risiko
SD-Plasmen.....	Solvent-Detergent treated Plasma
SLE.....	Systemischer Lupus Erythematoses
TMA.....	Thrombotische Mikroangiopathie
TSH.....	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTP.....	Thrombotische thrombozytopenische Purpura
uTTP.....	unidentified TTP
VKA.....	Vitamin-K-Antagonisten
VWF.....	von Willebrand-Faktor



1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Einleitung

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung, die schubartig verläuft. Die jährliche Inzidenz wird mit etwa 2-11 Fällen pro Million Einwohner*innen angegeben (1). Sie wurde erstmals 1924 von Eli Moschcowitz beschrieben. Es handelt sich um eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA), die durch den Mangel des Enzyms ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin- type 1 motif, member 13) entsteht. Dieser kann durch Autoantikörper gegen ADAMTS13 (iTTP) oder durch Mutationen im ADAMTS13 Gen (cTTP) verursacht werden. Dadurch kommt es zur Bildung von Blutgerinnseln im Bereich der kleinsten Gefäße und zu einer mechanischen Zerstörung der Erythrozyten mit Sauerstoffmangel in lebenswichtigen Organen (2). Ohne schnellstmögliche Diagnose und Therapie der Erkrankung versterben die Betroffenen innerhalb von wenigen Tagen an einem Multiorganversagen. Durch die aktuell zur Verfügung stehenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten besteht eine Überlebenschance von über 90% (3).

Die wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie beinhalten, dass eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer hämolytischen Anämie an die Verdachtsdiagnose der TTP denken lassen soll. Bei V.a. eine TTP sollte die Erhebung des PLASMIC-Scores erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit einer stark erniedrigten ADAMTS13-Aktivität ($< 10\%$) abschätzen zu können, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Analyse vorliegt. Diese wird aus einer Laborprobe vor Therapieeinleitung bestimmt. Das Resultat sollte innerhalb von 72 Stunden vorliegen. Der Befunderhalt darf jedoch den Beginn der Therapie nicht verzögern. An eine cTTP soll gedacht werden, wenn eine ADAMTS13-Aktivität von $< 10\%$ ohne nachweisbare ADAMTS13-Antikörper vorliegt oder entsprechende Auffälligkeiten in der Familienanamnese bestehen.

Zur Plasmatherapie in der iTTP sollten FFP von Einzelspenden eingesetzt werden und ein Plasma-Austausch (PEX) soll der alleinigen Gabe von FFP vorgezogen werden. Zudem sollen Kortikosteroide und sollte Rituximab gegeben werden. Bei Verdacht auf Erstdiagnose mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit oder Rezidiv einer akuten iTTP sollte Caplacizumab bei Fehlen von Kontraindikationen eingesetzt werden. Falls PEX zeitnah nicht möglich ist, sollte rasch die Verlegung in ein entsprechendes Zentrum erfolgen. Der tägliche PEX sollte bis zum Erreichen einer klinischen Remission fortgeführt werden. Eine von der Standardtherapie der akuten iTTP abweichende Therapie soll nur in sog. Expert*innenzentren durchgeführt werden. Bei refraktärem Verlauf einer iTTP kann Rituximab und/oder Caplacizumab gegeben werden, sofern diese noch nicht eingesetzt wurden und spezifische Kontraindikationen fehlen. Nur im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen sollten Thrombozytenkonzentrate gegeben werden. Bei klinischer Remission einer iTTP liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität $\leq 20\%$ sinkt. Patient*innen sollen bezüglich möglicher Triggerfaktoren beraten werden. Bei iTTP in klinischer Remission ohne partielle oder komplette ADAMTS13-Remission sollte die Verwendung von Rituximab zur Prophylaxe erwogen werden.

Bei einem akuten Schub einer cTTP soll eine Plasmatherapie (jahrelange Erfahrung) oder kann die Gabe von rADAMTS13 (niedriger Evidenzgrad) erfolgen. Eine Verzögerung der Therapie (durch z.B. lokale Verfügbarkeiten) soll verhindert werden. Patient*innen mit cTTP in Remission sollten eine regelmäßige Plasmainfusion erhalten. Alternativ kann zur Prophylaxe der cTTP rADAMTS13 gegeben werden.

Das Auftreten einer TTP (Erstdiagnose und Rezidiv) ist häufig mit Infektionen assoziiert. Betroffene sollten daher über das erhöhte Rezidivrisiko bei Infektionen informiert werden. Bei Personen mit TTP soll der Einsatz von Medikamenten, die potenziell mit dem Auftreten von TTP assoziiert sein könnten, nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Auch eine ausgewogene Ernährung in Übereinstimmung mit den gültigen Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften und ein gesunder Lebensstil sollten für Patient*innen mit TTP empfohlen werden. In der TTP-Nachsorge sollte die ADAMTS13-Aktivität mindestens alle 3 (- 6) Monate kontrolliert werden. Als Spätfolgen kommen häufig kognitive Einschränkungen, depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue und posttraumatische Belastungsstörungen vor. Unabhängig vom Vorliegen einer psychischen Störung sollte allen Patient*innen eine bedarfsgerechte psychologische Mitbetreuung angeboten werden. Allen Betroffenen sollte Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angeboten werden.

Frauen haben in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer TTP. Frauen mit Z.n. TTP haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv in der Schwangerschaft. Alle Frauen mit Erstdiagnose einer TTP während einer Schwangerschaft oder der Postpartalzeit sollen bezüglich einer hereditären TTP evaluiert werden. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist potenziell mit dem Auftreten einer TTP assoziiert und könnte daher ein möglicher Trigger für ein TTP-Rezidiv sein. Schwangere TTP-Patientinnen sollten während der gesamten Schwangerschaft engmaschig durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtsmediziner*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der typischerweise interdisziplinären Versorgung, dient diese Leitlinie dazu, eine möglichst einheitliche, den wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende, Diagnostik und Therapie der TTP zu ermöglichen. Evidenzbasierte Handlungsempfehlungen sollen landesweit die schnellstmögliche koordinierte



Notfallversorgung, Nachsorge, Versorgungsgerechtigkeit und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen. Das Ziel dieser Leitlinie ist es, praktische Empfehlungen inklusive Tabellen und Flussschemata zur Verfügung zu stellen, um flächendeckend Nutzbarkeit und Akzeptanz zu ermöglichen. Eine zusammenfassende Übersicht für Fachpersonal findet sich auch in der [Kurzinformation auf dem AWMF Portal](#).

1.2. Übersicht über die wichtigsten Empfehlungen

Tabelle 1 Übersicht der Empfehlungen zur TTP-Diagnostik und Therapie

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

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung

1.3. Methoden

Federführende Fachgesellschaft dieser aus Mitteln des Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Förderung von Versorgungsforschung unterstützten Leitlinie ist die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) e.V.

Die beteiligten Fachgesellschaften sind der [Langversion](#) und dem [Leitlinienreport](#) bzw. der Titelseite zu entnehmen. Die Leitliniengruppe wurde durch Patient*innenvertretende aus der Facebook-Gruppe „TTP Survivors Germany“ und der Selbsthilfegruppe „TTP-Forum“ unterstützt. Die Leitlinienentwicklung wurde methodisch durch apl. Prof. Dr. Susanne Unverzagt aus dem Institut für Allgemeinmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg begleitet.

Die Leitlinie soll für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen, Kindern und Jugendlichen mit thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP) im ambulanten, stationären und teilstationären Bereich in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation gelten. Sie richtet sich an alle in der primärärztlichen und spezialisierten Versorgung tätigen Ärzt*innen im ambulanten und stationären Bereich, die mit der Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit TTP konfrontiert sind. Hierzu gehören insbesondere Ärzt*innen der Inneren Medizin, Allgemeinmedizin, Hämatologie, Hämostaseologie, Nephrologie, Gynäkologie, Pädiatrie, Intensivmedizin, Transfusionsmedizin, Notfallmedizin, Neurologie, Angiologie, Labormedizin, Psychologie. Die Leitlinie kann zudem von TTP-Patient*innen als auch dem Sozialmedizinischen Dienst zur Orientierung genutzt werden.



Die Leitliniengruppe legte 38 Schlüsselfragen für die Literaturrecherche fest. Im vorliegenden Dokument handelt es sich um die Kurzversion der Leitlinie mit allen 76 Empfehlungen und 9 Statements. Eine ausführliche Langversion sowie der Leitlinienreport inklusive Interessenerklärungen sind unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007> abrufbar. Es stehen zudem drei Patientenblätter und eine Kurzinformation für Fachpersonal zur Verfügung.

Das methodische Vorgehen basiert auf dem aktuellen AWMF-Regelwerk aus dem Jahr 2023 (<http://www.awmf.org/leitlinien>). Das Schema der Evidenzgraduierung basiert auf dem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-System (4). Die Formulierung von Empfehlungen erfolgte in 3 Graden als Empfehlung Grad A (starke Empfehlungen, soll/soll nicht), Empfehlung Grad B (schwache Empfehlung, sollte/sollte nicht) und Empfehlung Grad 0 (offene Empfehlung, kann/kann verzichtet werden). Das Vertrauen in die Ergebnisse wurde in den Kategorien hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig mit dem GRADE-System bewertet. Empfehlungen wurden im Expertenkonsens formuliert, wenn keine geeigneten, die Empfehlung unterstützenden Studien identifiziert wurden.

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und zuletzt 2025 überprüft. Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorschaften als „geringe“ Interessenkonflikte, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“ gewertet. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen keine oder ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte.

1.4. 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.



2. Empfehlungen

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren der TTP

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. Nachfolgend werden lediglich die Empfehlungen des Kapitels der [Langversion](#) aufgeführt. Weitere Erläuterungen finden sich dort.

2.1.1. Medikamente und Drogen

E.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>soll</u> der Einsatz von Medikamenten (Tabelle 2), die potenziell mit dem Auftreten von TTP assoziiert sein könnten, nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.25):	
	• Tacrolimus (5) • Ticlopidin (5-10) • Clopidogrel (5, 7, 8) • Prasugrel (8)	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang des Erstauftretens einer TTP mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.10):	
	• Allgemeine Medikamentengabe (6, 10, 11) • Ticlopidin (5-10) • Clopidogrel (5-8, 10) • Immuncheckpoint-Inhibitoren (12) • Chinin (12) • Mitomycin (12)	
	Konsens: 92,9%	

Tabelle 2 Medikamente/Substanzen mit potenzieller Assoziation zur TTP

Medikamentenklasse	Substanz	Berichtete Häufigkeit (Fälle)
<i>Malignomtherapeutika</i>	Ipilimumab	5
	Nivolumab	> 5
	Pembrolizumab	> 2
	Atezolizumab	1
	Dasatinib	1
	Lenalidomid	3
	Pazopanib	1



Medikamentenklasse	Substanz	Berichtete Häufigkeit (Fälle)
<i>Malignomtherapeutika</i>	Gemcitabine	1
	Mitomycin	kA
	Daunorubicin	kA
	Regorafenib	kA
	Tamoxifen	kA
<i>Immunstimulantien</i>	Interferon	7
<i>Immunsuppressiva</i>	Infliximab	1
	Methotrexat	1
	Ustekinumab	1
	Leflunomid	1
	Ciclosporin A, Tacrolimus	kA
	Sirolimus	kA
	Alemtuzumab	1
<i>Antimikrobiotika</i>	Rifampicin	2
	Cephalexin	1
	Ciprofloxacin	1
	Cotrimoxazol	1
	Terbinafin	1
	Ribavirin	1
	Sulfonamide	kA
	Penicillin, Ampicillin	kA
	Piperacillin/Tazobactam	kA
	Moxifloxacin	kA
	Clarithromycin, Roxithromycin	kA
	Metronidazol	kA
<i>Thrombozytenaggregationshemmer</i>	Ticlopidin	32
	Clopidogrel	7
	Ticagrelor	1
	Prasugrel	kA
<i>Analgetika</i>	Diclofenac	1
	Ibuprofen	1
	Lidocain	kA
	Opioide	kA
<i>Statine</i>	Atorvastatin	1
	Simvastatin	2



Medikamentenklasse	Substanz	Berichtete Häufigkeit (Fälle)
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. (6). Listung dieser Substanzen basiert zusätzlich auf Erfahrungsberichten aus TTP-Zentren und anekdotischen Berichten von Patient*innenverbänden. kA = keine Angabe.

E.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.25): • Tacrolimus (5) • Ticlopidin (5-9) • Clopidogrel (5, 7, 8) • Prasugrel (8)	
	Konsens: 92,6%	

E.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang eines Rezidivs mit folgenden Medikamenten festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.25): • Tacrolimus (5) • Ticlopidin (5-10) • Clopidogrel (5, 7, 8) • Prasugrel (8)	
	Starker Konsens: 96,4%	



E.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 89,3%	

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

E.6	Konsensbasiertes Statement	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 95,7%	

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

E.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollte</u> explizit eine Anamnese hinsichtlich eines potenziellen Drogenkonsums eingeholt und von der Einnahme jeglicher Drogen abgeraten werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer Drogeneinnahme festgestellt mit (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.12): • TTP-Exazerbation (13) • TTP-Rezidiv (13)	
	Konsens: 85,2%	



2.1.2. Impfung

E.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	TTP-Patient*innen (iTTP und cTTP) <u>sollten</u> die empfohlenen Indikations-Impfungen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde kein Zusammenhang eines TTP-Rezidivs (14-19) mit einer Impfung festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.9).	
	Konsens: 92,9%	

2.1.3. Autoimmunerkrankungen

E.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	iTTP-Patient*innen <u>sollten</u> über eine Prädisposition für weitere Autoimmunerkrankungen (insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis und Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)) aufgeklärt werden. Eine entsprechende Diagnostik <u>sollte</u> bei klinischem Verdacht initiiert werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit weiteren Autoimmunerkrankungen (10, 20) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.1).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit folgenden weiteren Autoimmunerkrankungen festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.1): SLE	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit folgenden weiteren Autoimmunerkrankungen festgestellt (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.1): • Autoimmunerkrankungen bei Kindern (iTTP) (25) • Sjögren-Syndrom • Hashimoto-Thyreoiditis (23, 24) • Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (23, 24) • Typ-1-Diabetes (24) • Mischkollagenosen (22, 24) • Psoriasis (23, 24) • Multiple Sklerose (23, 24) • Autoimmunhepatitis (22) • Sklerodermie (22) • Morbus Bechterew (23) • Atopische Dermatitis (23) • Zöliakie (23) • Immunthrombozytopenie (23) • Rheumatoide Arthritis (23) • Autoimmunhämolytische Anämie (24) • Raynaud-Syndrom (24)	
	Starker Konsens: 100%	



2.1.4. Malignome

E.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei TTP-Patient*innen mit unklarer Ursache (uTTP) <u>sollte</u> aufgrund der möglicherweise erhöhten Prävalenz von Malignomen eine Aktualisierung der alters- und geschlechtsspezifischen Krebsvorsorge erfolgen.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer uTTP mit einer Krebserkrankung (10) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.2).	
	Starker Konsens: 96,3%	

2.1.5. Alter und Geschlecht

E.12	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Frauen haben einen früheren TTP-Erkrankungsgipfel im Vergleich zu Männern, was mutmaßlich durch den hormonellen Einfluss (Schwangerschaften, Kontrazeptiva) begründet ist.	
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 (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.4).	
	Starker Konsens: 100%	

E.13	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Im Vergleich zum männlichen Geschlecht ist das weibliche Geschlecht häufiger mit dem Auftreten einer iTTP assoziiert.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten (27-29) und einem TTP-Rezidiv (30) mit dem biologischen Geschlecht festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.4).	
	Starker Konsens: 100%	

2.1.6. Ethnie

E.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	iTTP-Patient*innen afrikanischer Ethnie <u>sollten</u> darüber aufgeklärt werden, dass eine erhöhte Rezidivrate vorliegen kann und entsprechend betreut werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein höheres Risiko für das Neuauftreten (28) und ein TTP-Rezidiv (31) für Menschen afrikanischer Ethnie festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.5).	
	Starker Konsens: 100%	



2.1.7. Infektionen

E.15	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Das Auftreten einer TTP (Erstdiagnose und Rezidiv) ist häufig mit Infektionen assoziiert.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit einer HIV-Infektion (10 , 26) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (10 , 20 , 26 , 32) und Rezidiv (20) mit Infektionen festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP bei viralen (22) und bakteriellen Infektionen (22) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
	Starker Konsens: 100%	

E.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 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.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang einer TTP mit einer HIV-Infektion (10 , 26) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (10 , 20 , 26 , 32) und Rezidiv (17) mit Infektionen festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP bei viralen (22) und bakteriellen Infektionen (22) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.7).	
	Starker Konsens: 100%	

2.1.8. Schwangerschaft

E.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Alle Frauen mit Erstdiagnose einer TTP während einer Schwangerschaft oder Postpartum <u>sollen</u> bezüglich einer hereditären TTP (cTTP) evaluiert werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (33 , 34) oder einem Rezidiv (35) während der Schwangerschaft festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.8).	
	Starker Konsens: 100%	



E.18	Evidenzbasiertes Statement	2025
	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde ein möglicher Zusammenhang für das Neuauftreten einer TTP (33 , 35) oder einem Rezidiv (35) während der Schwangerschaft festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.8).	
	Starker Konsens: 100%	



2.2. Diagnostik der TTP

Tabelle 3 Übersichtstabelle zur Diagnostik der TTP

Phase	Wer + Wo	Labor	Untersuchung	Zeit	Beurteilung	Ziel
Phasen A + B: LEBENSGEFAHR						
Phase A Verdachts- diagnose (Ambulant)	Routinever- sorgung (Hausarzt, Notdienst, Not- aufnahme)	Tabelle 5 (ggf. auch Tabelle 6)	Anamnese EKG Vitalparameter Körperliche Untersuchung	2 Stunden ab Vor- stellung	Routine-Labor Transportfähigkeit Transportart Therapieindikation	Therapie- vorbereitung (Einweisung und Transport)
Verlegung/Aufnahme – arztbegleitet – schnellstmöglich – je nach Therapie-Optionen der Einrichtung						
Phase B Hoch- gradige Verdachts- diagnose (Stationär)	Spezialver- sorgung (TTP-TC/ CCC)	ADAMTS13- Aktivität anfordern (vor Therapieein- leitung) Tabelle 6 Tabelle 7 Tabelle 8 Tabelle 14 Tabelle 16	Neurologische Untersuchung CCT/CMRT Ggf. weitere Bildgebung Tabelle 14	Tag der Erstvor- stellung und ggf. Folgetage	PLASMIC-Score Betreuungsform (Intensiv/Normal) Therapiemonitoring Differenzial- diagnose Organbeteiligung Studienteilnahme	Therapie- einleitung
Phase C Bestätigte Diagnose (Stationär)	Spezialver- sorgung (TTP-TC/ CCC)	Tabelle 15 VWF- Diagnostik unter Capla- cizumab	Verlaufskon- trollen nach Bedarf Neurologischer Status	Täglich	ADAMTS13- Befund (Bestätigung der TTP) Therapieerfolg	Therapie- monitoring Therapie- modifikation (Korrektur, Ergänzung, Tapering)
Entlassung						
Phase D Remission (Ambulant)	Routinever- sorgung und ambulante Spezialver- sorgung	Tabelle 15	Neurol. Scores Lebensqualität Psych. Scores Körperliche Untersuchung	Wöchent- lich Monatlich Viertel- jährlich	Remissionsmoni- toring Rezidivrisiko Spätfolgen Grad d. Behinderung Sozialmedizin Rehabilitation	Therapie- beendigung und Nachsorge Prävention

Legende: blau = ambulante Versorgung, rosa = stationäre Versorgung



2.2.1. Verdachtsdiagnose

D.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer hämolytischen Anämie <u>soll</u> an die Verdachtsdiagnose TTP denken lassen.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 95,5%	

Tabelle 4 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-Erhöhungen, 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 ([37](#))

2.2.2. Initiale Diagnostik der TTP

D.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf eine TTP <u>soll</u> die initiale Labordiagnostik folgende Parameter umfassen: Tabelle 5 und Tabelle 6.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf (38-42): Relatives Risiko (RR) 2,57 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,73 - 3,83) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.16).	



Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von - Fibrinogen (40, 41): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (40, 41, 43): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf. Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (42) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an - Bilirubin (39-41, 44): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16) - D-Dimer (40, 41, 43): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0) und - einen niedrigeren Glasgow-Coma-Scale Score (18, 21, 23): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase (39-41, 43-45), Kreatinin (39, 41, 42, 44) und Thrombozytenzahl (39, 41-44) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin (39-44) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).
	Konsens: 92,9%

Tabelle 5 Relevante Parameter im Erstlabor/Hausarztlabor (Phase A)

Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	Aktion
Blutbild und LDH			
Hämoglobin	↓	Anfangs ggf. nur leicht erniedrigt	Sofortige Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen TTP-Behandlungszentrum oder TTP-Kompetenzzentrum (Tabelle 18).
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).

Tabelle 6 Initiale Labordiagnostik bei V.a. TTP (Phase B)

Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Blutbild inkl. Retikulozyten				
Hämoglobin	↓	Anämie	EB	Wang 2020 (43)
MCV	Normal	Für PLASMIC-Score Ausschluss eines Vitamin-B12-Mangels	EK	



Parameter	Erwarteter Befund bei TMA	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Thrombozytenzahl	↓	Für PLASMIC-Score	EB	Staley 2019 (41)
Retikulozyten	↑	Hinweis für Vitamin-B12-Mangel bei fehlendem Anstieg	EB	Benhamou 2015 (42)
Blutausstrich				
Thrombozyten	↓	Verifizierung der Thrombozytopenie, Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie/Thrombozytopathie	EK	
Fragmentozyten	↑	Intravasale Hämolyse	EK	
Hämolyseparameter z.B.				
Haptoglobin	↓	Für PLASMIC-Score (mind. ein Parameter)	EK	Benhamou 2015 (42) Brazelton 2017 (39)
Indirektes Bilirubin	↑		EB	Staley 2019 (41) Liu 2023 (40)
LDH	↑		EB	Wang 2020 (43) Xu 2022 (44)
Klinische Chemie				
Kreatinin	Nicht erhöht	Für PLASMIC-Score, Beurteilung des Grades einer Nierenbeteiligung, Differentialdiagnose HUS	EB	Benhamou 2015 (35) Brazelton 2017 (39) Staley 2019 (41) Xu 2022 (44)
Proteinurie (Albuminurie)-Diagnostik	Nicht erhöht	Für modifizierten PLASMIC-Score zur Differenzierung TTP vs. aHUS, Beurteilung einer möglichen renalen Manifestation einer TTP	EB	Burguet 2022 (46) Fage 2022 (47)
Gerinnungsparameter				
Quick (PTZ)/INR	Normal	Für PLASMIC-Score, Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EK	
aPTT	Normal	Ausschluss einer DIC/Koagulopathie	EB	Staley 2019 (41)
Fibrinogen	Normal		EB	Liu 2023 (40)
D-Dimer	Normal		EB	Wang 2020 (43)
Direkter COOMBS-Test [#]	Negativ	Kritische Wertung auch schwach-positiver Ergebnisse	EK	
Blutgruppe				

* EB = evidenzbasiert | EK = Expertenkonsens

Befunderstellung häufig verzögert, somit in Initialdiagnostik nur eingeschränkt nutzbar



2.2.3. Klinische Scores

D.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 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 (< 10%) abschätzen zu können, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Analyse vorliegt.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Der Einsatz des PLASMIC-Scores führt bei 1 000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer angenommenen Vortestwahrscheinlichkeit von 25% zu folgender Verteilung der Testergebnisse (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.15). PLASMIC-Score (≥ 5): • 248 (227 bis 250) richtig positive Testergebnisse • 3 (0 bis 23) falsch negative Testergebnisse (48) PLASMIC-Score (≥ 6): • 202 (195 bis 210) richtig positive Testergebnisse • 48 (40 bis 55) falsch negative Testergebnisse (48)	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	PLASMIC-Score (≥ 5): • 322 (210 bis 443) falsch positive Testergebnisse • 427 (307 bis 540) richtig negative Testergebnisse (48) PLASMIC-Score (≥ 6): • 60 (22 bis 135) falsch positive Testergebnisse • 690 (615 bis 728) richtig negative Testergebnisse (48)	
	Starker Konsens: 100%	

Tabelle 7 Übersicht über Parameter und Interpretation des PLASMIC-Scores

Parameter	Cut-Off	Punkte
Thrombozytenzahl	< 30 000/μl (< 30 GPT/L)	+1
Kreatinin	< 2 mg/dL (176.8 μmol/L)	+1
Hämolyseparameter	Retikulozytenzahl > 2,5% oder Haptoglobin: nicht detektierbar oder Indirektes Bilirubin: > 2 mg/dL (34.2 μmol/L)	+1
Assoziierte Erkrankungen	Keine aktive Tumorerkrankung	+1
	Keine 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 ([49](#))

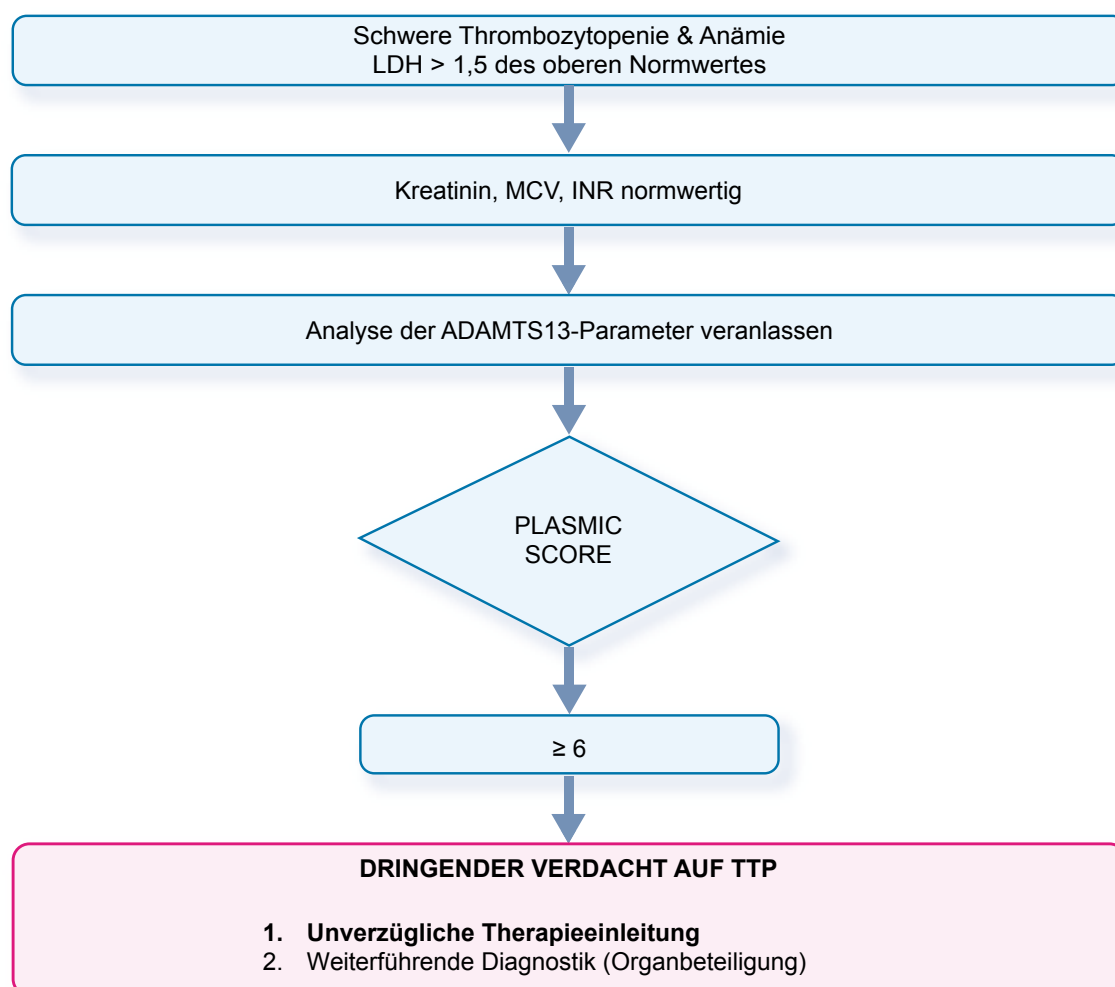


Abbildung 1 Flussdiagramm zur initialen TTP-Diagnostik

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 der [Langversion](#) erörtert.



2.2.4. ADAMTS13-Diagnostik

Tabelle 8 Übersicht der aktuellen ADAMTS13-Diagnostik

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

ADAMTS13-Aktivität

D.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.13) • die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (50-53) • 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) (52)	
	Starker Konsens: 100%	

D.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Das Resultat der ADAMTS13-Aktivitätsmessung <u>sollte</u> innerhalb von 72 Stunden vorliegen.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein zeitnaher Therapiebeginn kann (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.13) • die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,48 (95% KI 0,31 - 0,74) (50-53) • 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) (52)	
	Konsens: 91,3%	



Tabelle 9 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

ADAMTS13-Antikörper

Tabelle 10 Gegenüberstellung der Testmethoden zur Antikörperdetektion

Nicht-funktionelle Tests	Funktionelle Tests
ELISA	Mixing-Assay/Bethesda-Assay
> Detektion sowohl neutralisierender als auch nicht-neutralisierender AK > Erfassung auch mit erhöhter ADAMTS13-Clearance assoziierter AK > Wird grundsätzlich als primärer Assay für den AK-Nachweis eingesetzt/empfohlen > Kontroverse Aussagen zu Anteil der AK mit inhibitorischem Potential > Nachweis nur von Anti-ADAMTS13 IgG	> Nachweis ausschließlich neutralisierender AK, auch Hemmkörper genannt (Mixing-Assay und Bethesda-Assay) > Zusätzlich Quantifizierung des AK-Titers (nur Bethesda-Assay) > Analytisch nicht trivial > Nicht in jedem Fall aussagekräftig > Keine gesicherten Daten zu Sensitivität und Spezifität



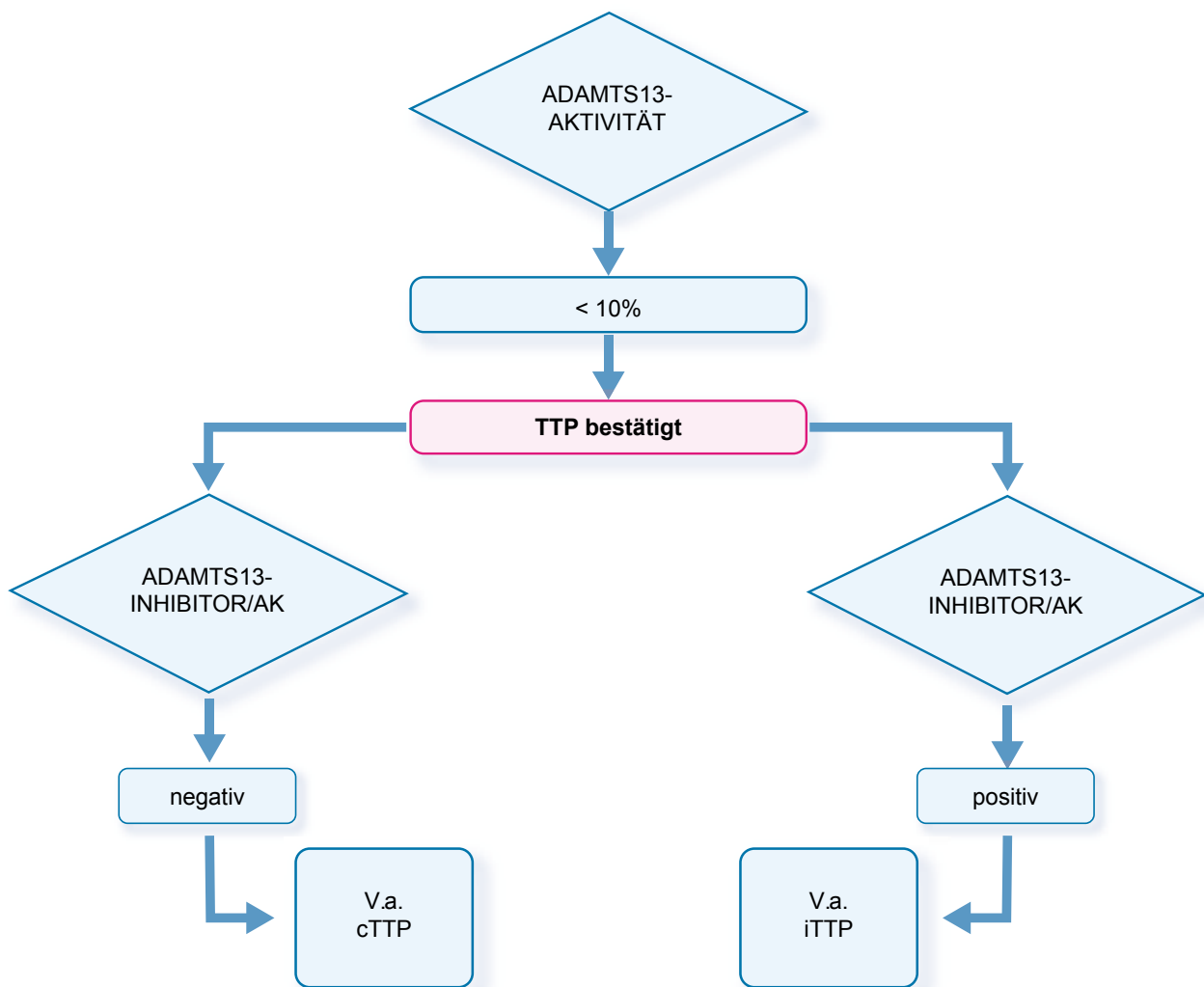


Abbildung 2 Flussdiagramm zur weiterführenden TTP-Diagnostik bezüglich iTTP/cTTP

Weitere Informationen zu den ADAMTS13-Antikörpern finden sich in der [Langversion](#).

ADAMTS13-Antigen

Informationen zur ADAMTS13-Antigen Diagnostik finden sich in der [Langversion](#).

ADAMTS13-Aktivität Teste

Tabelle 11 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
Besonderheiten zu HemosIL® AcuStar ADAMTS13 (Herstellerinformation 09/2024): 1. Zulassung ausschließlich für Primärdiagnostik sowie unter Einbeziehung der Klinik sowie zusätzlicher Marker einer TTP (PLASMIC-Score) 2. NICHT zugelassen für • pädiatrische Fälle • zur Verlaufskontrolle • zur Diagnostik eines Rezidivs			
TechnoScreen® ADAMTS13 - Aktivität	ca. 45 min	Semiquantitativ, lateral-flow	Fa. Technoclone

Weitere Informationen zu den ADAMTS13-Testen finden sich in der [Langversion](#).

Speziallabore

Tabelle 12 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, telefo- nische 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



Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
mvzIm Ruhr Huttropstr. 58 45138 Essen	0201-451 52141	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Frankfurt Laboratorien der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60596 Frankfurt am Main	069-630 14616	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
MVZ MEDILYS Laborgesell- schaft mbH Paul-Ehrlich-Straße 1 22763 Hamburg	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 Hannover	0511-532 070	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Heidelberg Zentrallabor Im Neuenheimer Feld 671 69120 Heidelberg	06221 56 39853	Werktags	Technozym ADAMTS13- Aktivität (ELISA)
Universitätsklinikum des Saarlandes Institut für Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin Kirrberger Straße 100 66421 Homburg	06841-163 0712	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Köln Institut für Klinische Chemie Kerpener Str. 62 50937 Köln	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 Leipzig	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 Magdeburg	0391-671 3919	12/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsmedizin Mainz Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Langenbeckstraße 1 55131 Mainz	06131-173 263/172121	Einmal wöchentlich (elektiv), Im Notfall nach Rücksprache 24/7	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETs-Assay
ZKT Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen Otfried-Müller-Straße 4/1 72076 Tübingen	07071-296 8383	Werktags, Probenannahme 24/7	Technoflour ADAMTS13-Aktivität (Ceveron s100)
Universitätsklinikum Ulm Zentrale Einrichtung Klinische Chemie Albert-Einstein-Allee 23 89081 Ulm	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 Wien	+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 Bern , 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 FRETs-Assay Technofluor ADAMTS13 Activity von Technoclone auf dem Ceveron 100s Technozym ADAMTS13 INH ELISA

Weitere Informationen zu den Speziallaboren finden sich in der [Langversion](#) und der [Liste auf dem AWMF-Leitlinienportal](#).

2.2.5. Definition des akuten TTP-Schubes

Tabelle 13 Definition des akuten TTP-Schubes (IWG 2017 und 2021)

Definition	Parameter	Bemerkung
Akuter TTP-Schub, Erstdiagnose (IWG 2017) (54)	MAHAT mit Anzeichen von Organschäden bei ADAMTS13- Aktivität < 10%	Mehrfache Bestimmung der Parameter zur Bestätigung sinnvoll. ADAMTS13-Befund nicht therapie- entscheidend.
Akuter TTP-Schub, Rezidiv (IWG 2021) (55)	Thrombozyten < 150 000/μl (< 150 GPT/L) (nach Ausschluss anderer Ursachen) mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerer ADAMTS13-Defizienz	Nach Erreichen einer klinischen Remission.

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

Weitere Informationen zur Definition eines akuten TTP-Schubes finden sich in der [Langversion](#).

2.2.6. Weiterführende Diagnostik der TTP

D.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Zur konkreten Beurteilung einer TTP <u>soll</u> die weitere Diagnostik folgende Parameter/ Untersuchungen umfassen: Tabelle 14.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕⊕	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Troponin-I-Konzentrationen auf (38-42): RR 2,57 (95% KI 1,73 - 3,83) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.16).	



Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen von - Fibrinogen (40, 41): RR 1,90 (95% KI 1,89 - 1,91) und - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (40, 41, 43): RR 2,03 (95% KI 1,91 - 2,16) auf. Es konnte kein Einfluss einer erhöhten Retikulozytenzahl (42) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Verstorbene Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA wiesen deutlich höhere Konzentrationen an - Bilirubin (39-41, 44): RR 1,09 (95% KI 1,03 - 1,16) - D-Dimer (40, 41, 43): RR 3,47 (95% KI 1,96 - 5,0) - Und einen niedrigeren Glasgow-Coma-Scale Score (18, 21, 23): RR 2,53 (95% KI 1,82 - 3,53) auf (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16)
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Einfluss von Laktatdehydrogenase (39-44), Kreatinin (39, 41, 42) und Thrombozytenzahl (39, 41-44) bei heterogenen Ergebnissen für Hämoglobin (39-44) auf die Sterblichkeit festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.16).
	Konsens: 92,9%

Tabelle 14 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	(56 , 57)
Herz	Troponin T/I EKG NT-proBNP (ggf. Echokardio- graphie ergänzen, s.o.)	Systematisch & sofort Bei auffälligem Troponin	Zur Erfassung einer subklinischen Mitbeteiligung, mit Relevanz für Therapie/Monitoring	EB EK EK	(38-42)
Niere	Urinteststreifen, Urinsediment, Proteinurie (Albuminurie)- Diagnostik	Systematisch & zeitnah		EK	keine
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



Organ	Parameter	Indikation	Hinweis	EB/EK*	Literatur
Sonstiges	Ferritin, Schwangerschaftstest, Virologie (insb. HIV), TSH				

* EB = evidenzbasiert | EK = Expertenkonsens

Tabelle 15 Labordiagnostik für Therapieverlauf und Nachsorge (Phase C und D)

Parameter	Akuter Schub		Nachsorge
	Täglich	Wöchentlich	Vierteljährlich/Bedarf
Hämatologie			
Kleines Blutbild	X		X
Differentialblutbild		X	X
Fragmentozyten (‰)		X	X
Klinische Chemie			
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
Gerinnungsdiagnostik			
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
ADAMTS13 Diagnostik			
ADAMTS13-Aktivität		X	X



Parameter	Akuter Schub		Nachsorge
	Täglich	Wöchentlich	Vierteljährlich/Bedarf
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.

2.2.7. Differentialdiagnosen

iTTP oder cTTP

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

Andere TMAs und ähnliche Krankheitsbilder

Tabelle 16 Differentialdiagnosen der TTP (Phase B)

Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
<i>Andere TMA-Syndrome (ADAMTS13 > 10%)</i>			
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	S2k-Leitlinie Hämolytisch-Urämisches Syndrom im Kindesalter
Komplement-vermittelte TMA (vormals atypisches HUS)	Angeborene Komplementmutationen, erworbene Antikörper z.B. gegen Faktor H (CFH)	Nierenfunktionseinschränkung und Bilytopenie	
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		S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen
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 ⁺ zu regulieren	Personen mit G6PD Mangel können eine renale TMA mit Hämolyse und Thrombozytopenie entwickeln	
<i>Andere Erkrankungen mit ggf. gleichzeitiger Anämie und Thrombozytopenie (ADAMTS13 > 10%)</i>			
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	S2k-Leitlinie Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter
Akute schwangerschafts-induzierte Fettleber	Hereditäre Defekte des Fettstoffwechsels mit Leberversagen	Übelkeit, Polyurie, Bauchschmerzen, Hypoglykämie, Transaminasenerhöhung, Bilirubinerhöhung, Antithrombin vermindert, Gerinnungsfaktoren vermindert	



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
(Prä)-Eklampsie, HELLP-Syndrom	Schwangerschaftsinduziert	Hypertonie, erhöhter sFlt1/PIGF-Quotient	S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie
Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom (CAPS)	Arterielle und venöse Thromben, sekundäre Endothelschädigung	aPTT verlängert, Cardiolipin-AK, β 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)	S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie
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	S3 Leitlinie Sepsis-Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge
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	S1-Leitlinie Akute myeloische Leukämie-AML- im Kindes- und Jugendalter S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL-im Kindesalter



Erkrankung	Pathophysiologie	Klinische Besonderheiten	AWMF-Leitlinien
ABO-Fehltransfusion	Fulminante intravasale Hämolyse mit Komplement-aktivierung	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	S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Malaria
Endokarditis	Bakteriämie mit Sepsis bei Klappenvegetationen	Blutkulturen, TEE	S2k-Leitlinie Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter
Herzklappeninduzierte Hämolyse	Mechanische Fragmentation von Erythrozyten mit Verbrauch von Thrombozyten	Anamnese! Klappenprothese, Klappenvitium, TEE	
Maligne Hypertonie	Mikrovaskuläre Endothel-Schädigung durch schwere Hypertonie	RR syst. > 200 mmHg, RR diastol. > 130 mmHg	S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie
Maligne Hyperthermie/ Hitzeschock	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	
Schock nach generalisierten epileptischen Anfällen	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht	S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter
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	S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie
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



2.3. Therapie der TTP

Tabelle 17 Übersichtstabelle zur Therapie der TTP (akuter Schub, Erstdiagnose)

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

Entlassung



Bei hochgradigem Verdacht auf einen akuten TTP-Schub (Erstdiagnose) soll die Therapie analog der Empfehlung für die iTTP erfolgen, bis eine cTTP erwiesen ist. Die Verdachtsdiagnose der TTP ist ein medizinischer Notfall, der eine zeitnahe Zuweisung/Verlegung und Therapieeinleitung erfordert. Falls der Plasma-Austausch zeitnah nicht möglich ist, wird überbrückend die Gabe von FFP und Kortikosteroiden empfohlen. Es erfolgt die unverzügliche Therapie-Einleitung auch ohne Kenntnis der ADAMTS13-Aktivität vor dem ADAMTS13-Befunderhalt. Lediglich die Blutabnahme für die ADAMTS13-Diagnostik muss vor der Therapie-Einleitung erfolgt sein.

Handelt es sich bei dem akuten Schub um ein Rezidiv einer bekannten iTTP oder cTTP, wird direkt die entsprechende Therapieform eingesetzt und ist die o.g. Tabelle ggf. nicht vollständig umsetzbar. Hier sollte der Notfallausweis und letzte Arztbrief des betreuenden TTP-Zentrums beachtet werden.

Nachfolgend werden die Empfehlungen, wichtigste Tabellen und Abbildungen des Kapitels der [Langversion](#) aufgeführt. Weitere Erläuterungen finden sich dort.

2.3.1. Versorgungsstrukturen der TTP-Therapie

TTP-Zentren

Tabelle 18 TTP-Kompetenzzentren (CCC) der D-A-CH Region

Deutschland

Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Charité-Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Charitéplatz 1 10117 Berlin	Prof. Dr. med. Adrian Schreiber E-Mail: adrian.schreiber@charite.de Dr. med. Evelyn Seelow E-Mail: evelyn.seelow@charite.de Tel.: 030-450 614080
Klinik für Nephrologie Klinikum Dortmund gGmbH Klinikum der Universität Witten/Herdecke Beurhausstraße 40 44137 Dortmund	Dr. med. Fedai Özcan E-Mail: Fedai.Oezcan@klinikumdo.de Tel.: 0231-953 21777 Fax: 0231-953 21779
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik III Nephrologie/Dialyse Fetscherstr. 74 01307 Dresden	Dr. med. Alexander Paliege E-Mail: Alexander.paliege@ukdd.de Tel.: 0351 458 19067 Prof. Dr. med. Christian Hugo E-Mail: christian.hugo@ukdd.de Tel.: 0351 458 4233 PD Dr. med. Jens Passauer E-Mail: jens.passauer@ukdd.de Tel.: 0351 458 13473
Universitätsklinikum Erlangen Medizinische Klinik 4-Nephrologie und Hypertensiologie Ulmenweg 18 91054 Erlangen	www.uk-erlangen.de/medizin-4/



Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Universitätsklinikum Essen Klinik für Nephrologie Hufelandstr. 55 45147 Essen	PD Dr. med. Anja Gäckler E-Mail: anja.gaeckler@uk-essen.de Dr. Kristina Schönfelder E-Mail: kristina.schoenfelder@uk-essen.de Tel.: 0201-723 2377 (24h-Bereitschaft)
Schwerpunkt Hämostaseologie/Hämophiliezentrum Universitätsklinikum Frankfurt Medizinische Klinik II Theodor-Stern-Kai 7 D-60590 Frankfurt	Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach E-Mail: miesbach@em.uni-frankfurt.de Tel.: 069-630 15051 Fax: 069-630 16738
Alb-Fils Klinikum Göppingen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin Eicherstrasse 3 73035 Göppingen	Prof. Dr. med. M. Bommer E-Mail: martin.bommer@af-k.de
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf III. Medizinische Klinik und Poliklinik (Nephrologie/ Rheumatologie/Endokrinologie) Hauptgebäude O10 Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Gebäude Ost 47 Martinistraße 52 20246 Hamburg	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 Kongenitale TTP: Dr. med. Wolf-Achim Hassenpflug Tel.: 040-741 054270 Fax: 040-741 054601 E-Mail: hassenpflug@uke.de
Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Carl-Neuberg-Str. 1 Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Sprechstunde für thrombotische Mikroangiopathien Stadtfelddamm 65; Gebäude K25 30625 Hannover	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 Dr. med. Jessica Kaufeld E-Mail: tma@mh-hannover.de Elisabeth Bahlmann-Kroll Tel.: 0511-532 3000 Fax: 0511-532 9358 E-Mail: tma@mh-hannover.de
Universitätsklinikum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Am Klinikum 1 07747 Jena	Dr. med. Karim Kentouche E-Mail: karim.kentouche@med.uni-jena.de Tel.: 03641-932 9575



Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Kliniken der Stadt Köln Medizinische Klinik I Klinik für Nephrologie, Transplantationsmedizin und internistische Intensivmedizin Ostmerheimer Str. 200 51109 Köln	Prof. Dr. med. Achim Jörres E-Mail: joerresa@kliniken-koeln.de Tel.: 0221-890 73406 Dr. med. Ana Harth E-Mail: hartha@kliniken-koeln.de Tel.: 0221-890 713201
Universitätsklinikum Köln Klinik II für Innere Medizin: Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin Kerpener Str. 62 50937 Köln	Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter E-Mail: paul.brinkkoetter@uk-koeln.de PD Dr. med. Linus Völker E-Mail: Linus.voelker@uk-koeln.de Tel.: 0221-478 4480 Tel.: 0170-796 0813 (24h Bereitschaft)
Klinikum St. Georg Leipzig Klinik für Nephrologie Delitzscher Str. 141 04129 Leipzig	PD Dr. med. Ralph Wendt E-Mail: ralph.wendt@sanktgeorg.de Tel.: 0341-909 2613 oder 0341-909 4056
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	Kontaktdaten/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.

Weitere Informationen zur Definition der Expert*innenzentren finden sich in der [Langversion](#).

TTP-Register

Informationen zum TTP-Register in Mainz für die prospektive Datenerfassung finden sich auf der Webseite: <https://www.unimedizin-mainz.de/ttp/startseite.html>. Weitere Informationen zur Versorgungsforschung finden sich in der [Langversion](#).

2.3.2. Grundlagen der TTP-Therapie

Therapie der iTTP und cTTP

Tabelle 19 Prinzipien der TTP-Therapie

Drei Säulen der TTP-Therapie		
ADAMTS13	Anti-VWF	Immunsuppression
• Plasma-Transfusion (cTTP) • Plasma-Austausch (iTTP) • rADAMTS13 (cTTP)	• Caplacizumab (iTTP)	• Kortikosteroide (iTTP) • Rituximab (iTTP)
Ersetzt ADAMTS13, Plasma-Austausch entfernt Autoantikörper, UL-VWF-Multimere und ermöglicht ein größeres Substitutionsvolumen	Verhindert die Bindung der Thrombozyten an den VWF und damit die Bildung von Mikrothromben	Reduziert die ADAMTS13-Antikörper

Hinweis: Nicht alle Therapieoptionen sind für jede Form der TTP zugelassen. Die Einsatzgebiete sind in Klammern dargestellt.

Weitere Informationen zu Grundlagen der Therapie der iTTP und cTTP finden sich in der [Langversion](#).

Prognostische Marker und Risikostratifizierung

Informationen zu prognostischen Markern und Risikostratifizierung finden sich in der [Langversion](#).



Standardtherapie (früher und heute)

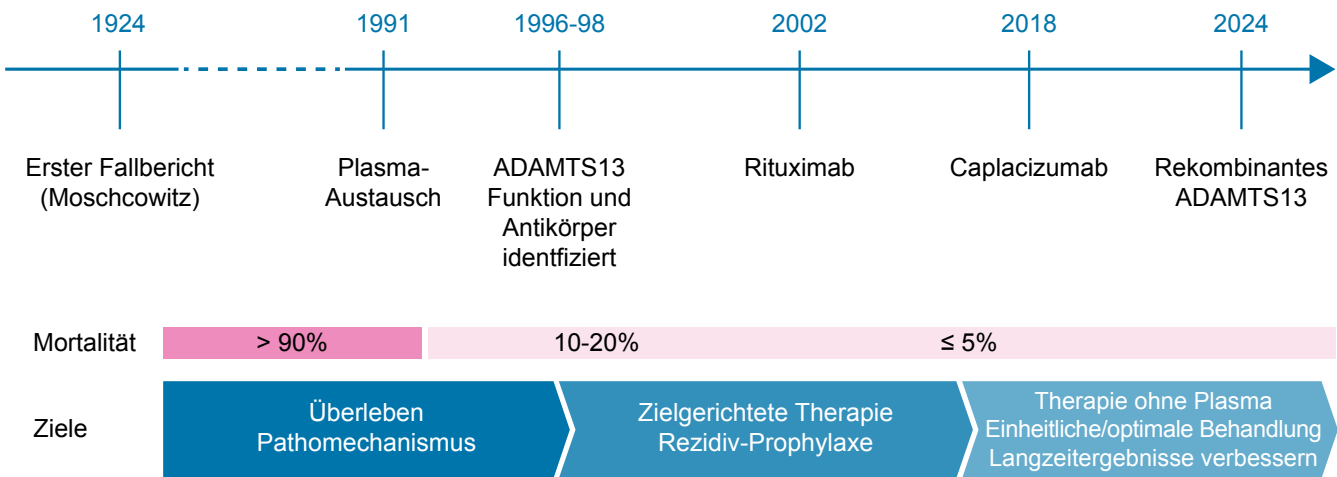


Abbildung 3 Die wichtigsten Meilensteine in der Entwicklung der TTP-Therapie

Adaptiert nach Cataland et al. (58)

Weitere Informationen zur Standardtherapie (früher und heute) finden sich in der [Langversion](#).

Therapieansprechen

Tabelle 20 Definitionen des Therapieansprechens der iTTP

Definition	Parameter	Bemerkung
Klinisches Ansprechen	Anhaltende Thrombozytenzahl ≥ 150 000/µl (≥ 150 GPt/L) und LDH < 1,5x 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 ≥ 30 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 ≥ 20%* bis untere Normwertgrenze**	Geht immer mit einer klinischen Remission einher.
ADAMTS13-Remission (kompl.)	ADAMTS13-Aktivität ≥ untere Normwertgrenze	Geht immer mit einer klinischen Remission einher.

Nach Cuker et al. 2021 (55)

*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 21 Definitionen des nicht ausreichenden Therapieansprechens der iTTP

Definition	Parameter	Bemerkung
Klinische Exazerbation	Nach klinischem Ansprechen und vor klinischer Remission sinkt die Thrombozytenzahl auf $< 150\,000/\mu\text{l}$ ($< 150\text{ GPt/L}$) (unter 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 (55)

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

Weitere Informationen zum Therapieansprechen finden sich in der [Langversion](#).

2.3.3. Therapie des akuten TTP-Schubes

Plasma-Austausch, Plasma-Therapie und Enzyzersatztherapie

T.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Bei einem akuten TTP-Schub (Erstdiagnose oder iTTP- Rezidiv) <u>soll</u> ein Plasma-Austausch der alleinigen Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) vorgezogen werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Ein PEX kann die Sterblichkeit reduzieren: RR 0,41 (95% KI 0,23 - 0,74) (59-65) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.13).	
	Ein Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit (60): RR 1,09 (95% KI 0,39 - 3,03) konnte nicht gezeigt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es konnte kein Vorteil für die Remission gezeigt werden (60-65).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte kein Unterschied im Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (59): RR 0,67 (95% KI 0,23 - 1,97) gezeigt werden.	
	Starker Konsens: 100%	

T.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 88,9%	



T.3	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 92,9%	

T.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Der tägliche Plasma-Austausch <u>sollte</u> bis zum Erreichen einer klinischen Remission fortgeführt werden. (Definition klinische Remission: s. Tabelle 20)	
	Konsens: 85,7%	

T.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Zur Plasmatherapie der TTP <u>sollten</u> FFP von Einzelspenden eingesetzt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer SD-Plasmainfusion konnte kein Unterschied für • Sterblichkeit: RR 1,37 (95% KI 0,36 - 5,18) (59) • Remission: RR 0,62 (95% KI 0,37 - 1,03) (59) • Rezidiv (59) • Anzahl der Behandlungen (59) • Thrombozytenzahl (59) bei • weniger unerwünschten Transfusionsreaktionen unter SD-Plasma (59, 66, 67): OR 0,01 (95% KI 0,00 - 0,18) festgestellt werden (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.20).	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es konnte eine Evidenz für einen Unterschied für Blutungen (68) festgestellt werden (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.20).	
	Starker Konsens: 100%	

T.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 87,5%	



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

Therapie des akuten cTTP-Schubes

T.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 0	Bei einem akuten cTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>soll</u> eine Plasmatherapie (jahrelange Erfahrung) erfolgen. Alternativ <u>kann</u> rADAMTS13 (niedriger Evidenzgrad) eingesetzt werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Unter Therapie mit rekombinantem ADAMTS13 konnten • 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) (69). (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.21)	
	Konsens: 92,6%	

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

Immunsuppression

Kortikosteroide

T.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	Bei einem akuten TTP-Schub (Erstdiagnose oder iTTP- Rezidiv) <u>soll</u> eine Kortikosteroidtherapie zusätzlich zum Plasma-Austausch gegeben werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption (70) einer starken Empfehlung aufgrund • der moderaten Reduktion der Sterblichkeit (OR 0,10; 95% KI 0,02 - 0,39) (71-74) • bei nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	
	Konsens: 92,9%	



T.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 100%	

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

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

Rituximab

T.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad B	Bei einem akuten iTTP-Schub (Erstdiagnose oder Rezidiv) <u>sollte</u> Rituximab zusätzlich zur Therapie mit Kortikosteroiden und PEX gegeben werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadaptation einer schwachen Empfehlung (70) aufgrund der • Reduktion von Rezidiv-Ereignissen: OR 0,27 (95% KI 0,15 - 0,48) unter Rituximab (75, 76) • Ohne Unterschiede in der Sterblichkeit: OR 1,10 (95% KI 0,30 - 3,94) (75, 77, 78) Neue Literatur zeigte (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.18) • geringere Sterblichkeit: OR 0,41 (95% KI 0,18 - 0,91) (79) • geringere Rezidivrate: OR 0,4 (95% KI 0,19 - 0,85) (79)	
	Starker Konsens: 100%	



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

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

Die plasmafreie Therapie der iTTP

T.17	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Konsens: 84,6%	

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

2.3.4. Therapie des refraktären TTP-Schubes

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



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

Weitere Informationen zu Maßnahmen bei einem refraktären TTP-Schub und anderen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren finden sich in der [Langversion](#).

2.3.5. Weitere Therapieoptionen (Supportive Therapie)

Thrombozyten-Konzentrate

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

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

Antikoagulation

T.23	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 100%	

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



T.25	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	Nach Erreichen der Thrombozytenzahlen > 50 000/µl und Absetzen einer Caplacizumab-Therapie <u>kann</u> eine anderweitig indizierte therapeutische Antikoagulation oder die Gabe von ASS erfolgen.	
	Starker Konsens: 100%	

T.26	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 96,1%	

2.3.6. Zukünftige Therapieoptionen

Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 bei iTTP

Informationen zur Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 bei iTTP finden sich in der [Langversion](#).

Gentherapie bei der cTTP

Informationen zur Gentherapie bei der cTTP finden sich in der [Langversion](#).



2.4. Nachsorge der TTP

2.4.1. 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. Nachfolgend werden lediglich die Empfehlungen, wichtigste Tabellen und Abbildungen des Kapitels der [Langversion](#) aufgeführt. Weitere Erläuterungen finden sich dort.

Nachsorgeschemata

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

N.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	In der TTP-Nachsorge <u>sollte</u> die ADAMTS13-Aktivität alle 3 (-6) Monate (wenn > 50%) oder häufiger (falls abfallend < 50%, insbesondere < 20%) kontrolliert werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Patient*innen mit niedriger ADAMTS13-Aktivität (< 20%) weisen ein höheres Risiko für TTP-Rezidive auf (80): RR 3,85 (95% KI 2,24 - 6,63) (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.24).	
	Starker Konsens: 100%	

Tabelle 22 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 Edukation der Betroffenen über klinische Symptome
2. -3. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 20% und steigend → Keine spezifische Therapie	Monatlich	Rehabilitationsmaßnahmen erwägen Registereinschluss
	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Verlängerung/Intensivierung der Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC ggf. Caplacizumab weiter** ggf. alternative Immunsuppression**
ab 4. Monat	Wenn ADAMTS13-Aktivität > 50% → Keine spezifische Therapie	Vierteljährlich	Rezidivrisiko in Jahr 1+2 am höchsten



Zeit nach Entlassung (akute TTP)	Therapie	Untersuchung*	Bemerkung
	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. [Langversion](#) Kapitel 5.3. und 6.4.

Tabelle 23 Nachsorgeschema cTTP

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

Legende: *Einzelheiten in der [Langversion](#) 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.

2.4.2. Versorgungsstrukturen der TTP-Nachsorge

Informationen zu den Versorgungsstrukturen der TTP-Nachsorge finden sich in der [Langversion](#).

2.4.3. Spätfolgen der TTP

Erfassung und Behandlung von Spätfolgen

Informationen zu Erfassung und Behandlung von Spätfolgen finden sich in der [Langversion](#).



Tabelle 24 Organsysteme mit zugehörigen Symptomen, Diagnostik und Therapie

Organsystem	Beeinträchtigung	Untersuchung	Therapie
Neurologie/Psychiatrie/ Psychosomatik	Gedächtnisstörung Aufmerksamkeitsdefizit Konzentrationsstörung Depression Anpassungsstörung Angststörung Fatigue Posttraumatische Belastungsstörung Neurologische Defizite Paresen	cMRT Neuropsychologie Psychiatrie/Psychosomatik	Logopädie Ergotherapie Physiotherapie Gedächtnistraining Psychotherapie
Innere Medizin	Nieren Herz Art. Hypertonie Autoimmunkrankheiten	Sonographie (Nieren) Echokardiographie Laborkontrollen von Organparameter (Serum/ Urin) Beurteilung kardiovaskuläres Risiko RR-Messungen	Progressionshemmung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren RR-Einstellung

Weitere Informationen zu den Organschäden finden sich in der [Langversion](#).

Neurokognitive Störungen

N.3	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Bei TTP-Patient*innen kommen kognitive Einschränkungen häufig vor.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz auf von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): kognitiven Einschränkungen bei 74% (95% KI 54 - 94%) (81, 82)	
	Starker Konsens: 100%	



N.4	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Bei TTP-Patient*innen kommen depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue und posttraumatische Belastungsstörungen häufig vor.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47-74%) (82-86) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30-40%) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23) weisen eine hohe Prävalenz von: • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (82, 84, 85) • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (81, 82) auf.	
	Starker Konsens: 100%	

N.5	Evidenzbasiertes Statement	2025
Empfehlungsgrad B	Die Wahrscheinlichkeit einer psychischen Störung und/oder kognitiven Einschränkungen <u>sollte</u> mittels Screening-Fragen oder mittels standardisierter Fragebögen in allen Phasen der Nachsorge eingeschätzt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (82-86) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (83, 84) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (82, 84, 85), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) auf.	
	Konsens: 84,0%	

N.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Bei positivem Screening (Fragebogen, Anamnese) <u>sollen</u> Patient*innen auf das Vorliegen psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen gemäß ICD-Kriterien untersucht werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (82-86) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (83, 84) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (82, 84, 85) • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (81, 82) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) auf.	
	Konsens: 94,0%	



N.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Psychische Störungen <u>sollen</u> in allen Phasen der Nachsorge entsprechend der S3-Leitlinie für diese Störung behandelt werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	TTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (82-86) und • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) auf.	
Evidenzgrad ⊕○○○	cTTP-Patient*innen weisen eine hohe Prävalenz von (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.23): • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (82, 84, 85), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (81, 82) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) auf.	
	Starker Konsens: 100%	

N.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Unabhängig vom Vorliegen einer psychischen Störung <u>sollte</u> allen Patient*innen nach einem TTP-Schub eine bedarfsgerechte psychologische Mitbetreuung angeboten werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von: • Depressionen bei 60% (95% KI 47 - 74%) (82-86) • posttraumatischer Belastungsstörung bei 35% (95% KI 30 - 40%) (83, 84)	
Evidenzgrad ⊕○○○	Hohe Prävalenz bei TTP-Patient*innen von: • Angststörungen bei 39% (95% KI 23 - 54%) (82, 84, 85), • Fatigue bei ≥ 72% (95% KI 63 - 81%) (81, 82) und • kognitiven Einschränkungen bei ≥ 74% (95% KI 54 - 94%) (81, 82)	
	Starker Konsens: 100%	

Rehabilitation

Informationen zur Rehabilitation finden sich in der [Langversion](#).

Grad der Behinderung

Informationen zum Grad der Behinderung finden sich in der [Langversion](#).



2.4.4. Prävention von Rezidiven

Rezidivrisiko

ADAMTS13-Aktivität

N.9	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Bei klinischer Remission einer iTTP, liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität $\leq 20\%$ sinkt.	
	ISTH-Leitlinienadaptation (36)	
	Starker Konsens: 97,0%	

Triggerfaktoren eines Rezidivs

N.10	Evidenzbasiertes Statement	2025
	Die aktuelle Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung bezüglich genereller Triggerfaktoren, die bei einer Mehrzahl der Patient*innen ein Rezidiv der TTP auslösen.	
Evidenzgrad 	Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (35) • Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt: • Mutation c.3178C>T (p.R1060W) (87, 88): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64) • Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (88): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)	
	Konsens: 89,3%	

N.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	iTTP- und cTTP-Patient*innen <u>sollen</u> bezüglich möglicher individueller Triggerfaktoren beraten werden.	
Evidenzgrad 	Es wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft für die iTTP (35) • Rezidiv bei 64% der Frauen mit iTTP wie auch für die cTTP, insbesondere bei den folgenden genetischen Faktoren festgestellt: • Mutation c.3178C>T (p.R1060W) (87, 88): OR 17,9 (95% KI 5,0 - 64) • Mutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) (87, 88): OR 167,2 (95% KI 52,8 - 5299)	
	Starker Konsens: 100%	

Informationen zu den spezifischen Triggerfaktoren finden sich in Kapitel 2.1 und in der [Langversion](#).



Medikamentöse Immunsuppression in der Rezidivprophylaxe

Rituximab in der Rezidivprophylaxe

N.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad B	Bei iTTP-Patient*innen in klinischer Remission ohne mindestens partielle ADAMTS13-Remission (> 20%) <u>sollte</u> die Prophylaxe mit Rituximab (off label) erwogen werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Adaptation einer schwachen Empfehlung der ISTH (70). Es wurde kein Einfluss auf das Überleben: OR 0,15 (95% KI 0,01 - 1,75) (89) bei einer Verringerung des Rezidivrisikos: OR 0,05 (95% KI 0,02 - 0,15), (89) festgestellt.	
	Starker Konsens: 100%	

N.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad 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.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Die genannten Immunsuppressiva führten bei TTP-Patient*innen in Remission zu einer verringerten Rezidivrate: • Ciclosporin A: RR 0,205 (95% KI 0,12 - 0,33) (90, 91) • Obinutuzumab: RR 0,21 (95% KI 0,033 - 1,34) (92) • Ofatumumab: RR 0,949 (95% KI 0,58 - 1,54) (92) (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.28)	
	Starker Konsens: 95,8%	

Kortikosteroide in der Rezidivprophylaxe

Informationen zum Einsatz von Kortikosteroiden in der Rezidivprophylaxe finden sich in der [Langversion](#).

Plasma oder Enzyzersatztherapie in der Rezidivprophylaxe

N.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020/2025
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit cTTP in Remission <u>sollten</u> regelmäßig prophylaktische Plasmainfusionen erhalten.	
Empfehlungsgrad 0	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Plasmainfusion: Leitlinienadaptation einer schwachen ISTH-Empfehlung von 2020 (70), in welcher aufgrund der unklaren Kosten-Nutzen-Abwägung (93-97) Plasmainfusionen und abwartendes Zuschauen gleichermaßen bei sehr niedriger Qualität der Evidenz empfohlen werden. • Mortalität und die Rezidivhäufigkeit (OR 3,78; 95% KI 0,19 - 73,21) • 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).	



Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	rADAMTS13: Unter Therapie mit rADAMTS13 konnte (69) - eine um 89% (95% KI 65 - 113) höhere maximale ADAMTS13-Aktivität, - eine Verlängerung der Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität über 10% um 3,7 (95% KI 3,3 - 4,1) Tage erreicht und - ein geringeres Risiko für eine Thrombozytopenie: RR 0,4 (95% KI 0,3 - 0,7) (69) festgestellt werden. (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.21)
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Bisher kein Einfluss auf das Auftreten eines TTP-Schubes, Kreatinin-Anstieg, neurologische Symptome und schwerer unerwünschte Ereignisse.
	Starker Konsens: 100%

Lebensstilfaktoren

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

Weitere Informationen zum Rezidivrisiko finden sich in der [Langversion](#).

2.4.5. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen

N.16	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	TTP-Patient*innen <u>sollte</u> Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angeboten werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	



2.5. TTP und Schwangerschaft

2.5.1. Grundlagen der TTP und Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft und der Postpartalzeit besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Dabei kann es sich auch um eine thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) mit hämatologischen und neurologischen Veränderungen handeln. Nachfolgend werden lediglich die Empfehlungen, wichtigste Tabellen und Abbildungen des Kapitels der [Langversion](#) aufgeführt. Weitere Erläuterungen finden sich dort.

2.5.2. Präkonzeptionell

Kinderwunschberatung

Tabelle 25 TTP-Kompetenzzentren (TTP-CCC) mit Erfahrung in der Betreuung schwangerer TTP-Patientinnen

Deutschland

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

Schweiz

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

Die genauen Kontaktdaten sind [Tabelle 18](#) zu entnehmen.

S.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Bei TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>soll</u> eine präkonzeptionelle Beratung erfolgen.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	



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

Monitoring (präkonzeptionell)

S.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	TTP-Patientinnen mit Kinderwunsch <u>sollten</u> präkonzeptionell ein laborchemisches Monitoring (VWF-Ag, BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Schwangere TTP-Patientinnen mit höherem VWF-Antigen (> 195%) zeigten ein höheres Risiko für (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.36) • TTP-Rezidiv (98): RR 1,93 (95% KI 1,03 - 3,63) • Abort (98): RR 1,74 (95% KI 0,32 - 9,6) • maternale Morbidität (98): RR 1,84 (95% KI 1,13 - 2,99) Schwangere mit geringerer ADAMTS13-Aktivität (< 25%) zeigten ein höheres Risiko für ein/einen • TTP-Rezidiv (99): RR 5,91 (95% KI 0,88 - 39) • Abort (99): RR 3,0 (95% KI 0,58 - 156) Es konnten keine Ergebnisse für den Erfolg einer Konzeption identifiziert werden.	
	Starker Konsens: 100%	

Prophylaxe (präkonzeptionell)

S.4	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	iTTP-Patientinnen mit Kinderwunsch und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität < 30% <u>sollte</u> präkonzeptionell eine immunsuppressive Therapie angeboten werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	



2.5.3. Schwangerschaft

Schwangerschaft in Remission

Betreuung

S.5	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollten</u> während der gesamten Schwangerschaft engmaschig durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtshelfer*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.	
	ISTH-Leitlinienadaptation (36)	
	Starker Konsens: 100%	

Monitoring in der Schwangerschaft (Remission)

S.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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 sollen häufigere Bestimmungen durchgeführt werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Monitoring führte zu (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.30) • weniger Rezidiven: RR 0,71 (95% KI 0,34 - 1,47) (35) • weniger Frühgeburten: RR 0,51 (95% KI 0,13 - 1,91) (35) • weniger Präeklampsie: RR 0,54 (95% KI 0,08 - 3,55) (35) • keinem Einfluss auf Fehlgeburten/Aborte 1,42 (95% KI 0,57 - 3,56) (35) • Lebendgeburten 1,03 (95% KI 0,80 - 1,32) (35)	
Keine Evidenz zu	Schwangerschaftsrate, neonatale Sterblichkeit, Wachstumsretardierung und Infektionen	
	Konsens: 94,0%	

S.7	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Schwangere TTP-Patientinnen <u>sollen</u> regelmäßig ein Präeklampsie-Screening erhalten.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	



S.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	Schwangeren iTTP-Patientinnen mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität < 30%, die keine klinischen Symptome der TTP aufweisen, <u>soll</u> eine prophylaktische Behandlung empfohlen werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption (70) aufgrund der schlechten Prognose für Mutter und Kind. (100-102)	
	Starker Konsens: 100%	

S.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	Schwangere cTTP-Patientinnen <u>sollen</u> eine prophylaktische Therapie mit Plasmainfusionen erhalten.	
Evidenzgrad ⊕○○○	ISTH-Leitlinienadoption einer schwachen Empfehlung aufgrund fehlender Evidenz für plasma-derived intermediate-purity FVIII Infusionen und der Variabilität der ADAMTS13-Konzentrationen. (34, 74, 94, 96, 100, 103, 104)	
	Starker Konsens: 100%	

S.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	ASS führte bei Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko zu einem geringeren Risiko für (Leitlinienreport, Kapitel 5.9.30): • Präeklampsie mit Proteinurie: RR 0,82 (95% KI 0,77 - 0,88) (105) • Fetal oder neonataler Mortalität: RR 0,85 (95% KI 0,76 - 0,95) (105) • Wachstumsretardierung: RR 0,84 (95% KI 0,87 - 0,95) (105) • Frühgeburt: RR 0,91 (95% KI 0,87 - 0,95) (105)	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Bei einem erhöhten Risiko für: • Postpartale Blutungen > 500 ml: RR 1,06 (95% KI 1,00 - 1,12) (105) • Plazentaablösung: RR 1,21 (95% KI 0,95 - 1,54) (105)	
	Mehrheitliche Zustimmung: 79,0%	



Akuter TTP-Schub in der Schwangerschaft

Betreuung im akuten Schub (Schwangerschaft)

S.11	Konsensbasierte Empfehlung	2020
Expertenkonsens	Schwangere TTP-Patientinnen mit einem TTP-Schub <u>sollten</u> durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtshelfer*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.	
	ISTH-Leitlinienadoption (36)	
	Starker Konsens: 100%	

Diagnostik im akuten Schub (Schwangerschaft)

Neurologische Symptomatik

S.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
Expertenkonsens	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.	
	Starker Konsens: 100%	

HELLP-Syndrom

S.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei einem schweren HELLP-Syndrom (Thrombozyten < 30 000/μl + Hämolyse-Zeichen und/oder neurologische Symptomatik) <u>sollte</u> eine TTP mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität ausgeschlossen werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	Es wurde eine TTP bei 92 (95% KI 75 - 108) von 1 000 schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie (33 , 34) festgestellt (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.35).	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Es wurde eine hohe Sterblichkeit des Fetus/Neugeborenen von TTP-Patientinnen festgestellt: • Überlebensrate des Kindes von 65% (33, 34) mit hohen Unterschieden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens in der Schwangerschaft • maternale Überlebensrate von 98,1% (33, 34)	
Keine Evidenz zu	Abort, Morbidität von Mutter und Kind, Rezidivschwere und Schwangerschaftskomplikationen	
	Konsens: 77,8%	



S.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei schwerer Thrombozytopenie ($< 50\,000/\mu\text{l}$) in der Schwangerschaft <u>sollte</u> eine TTP differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.	
Evidenzgrad ⊕⊕⊕○	TTP-Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.34) - akutes Nierenversagen (106): RR 33,4 (95% KI 1,8 - 620) und - chronisches Nierenversagen (107): RR 3,65 (95% KI 1,24 - 10,75) auf.	
Evidenzgrad ⊕⊕○○	Ein evtl. im Vergleich zu Patientinnen mit HELLP-Syndrom erhöhtes Risiko für maternale Sterblichkeit (106 , 107): RR 4,89 (95% KI 0,18 - 132).	
Keine Evidenz zu	Abort, neonataler Morbidität, Rezidivschwere, Lebendgeburt und Schwangerschaftskomplikationen	
	Starker Konsens: 100%	

Klinische Scores

S.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	Bei schwangeren Patientinnen mit V.a. TTP <u>sollte</u> der modifizierte PLASMIC-Score zur Diagnostik genutzt werden.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Der Einsatz des modifizierten PLASMIC-Scores (≥ 7) in der Schwangerschaft führt bei 1000 getesteten Patientinnen mit V.a. TTP und einer TTP-Prävalenz von 25% zu folgender Verteilung der Testergebnisse (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.33): Richtig positive Ergebnisse (47): 175 (105 bis 245) Falsch positive Ergebnisse (47): 135 (82 bis 180) Richtig negative Ergebnisse (47): 615 (570 bis 668) Falsch negative Ergebnisse (47): 75 (5 bis 145)	
Keine Evidenz zu	Geschwindigkeit der Diagnose und der Sterblichkeit von Mutter und Kind	
	Konsens: 92,9%	

Therapie des akuten Schubes (Schwangerschaft)

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

Weitere Informationen zum akuten TTP-Schub in der Schwangerschaft finden sich in der [Langversion](#).



2.5.4. Geburt

Einleitung

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

Geburtsmodus

Informationen zum Geburtsmodus finden sich in der [Langversion](#).

2.5.5. Postpartal und Stillzeit

Monitoring (postpartal)

S.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad B	TTP-Patientinnen <u>sollten</u> während der Postpartalzeit ein laborchemisches Monitoring (BB, LDH, ADAMTS13-Aktivität und ggf. ADAMTS13-Inhibitor) erhalten.	
Evidenzgrad ⊕○○○	Es ist von einem erhöhten Risiko für postpartale Diagnosen auszugehen, denn (Leitlinienreport , Kapitel 5.9.32) - eine schwangerschaftsinduzierte TTP wurde bei 127 von 1 000 Frauen postpartal diagnostiziert (108) - geringe postpartale ADAMTS13-Konzentrationen und hohe Thrombozytenzahlen traten auch bei gesunden Gebärenden auf.	
Keine Evidenz zu	Maternale Sterblichkeit und Präeklampsie	
	Starker Konsens: 100%	

Prophylaxe (postpartal und Stillzeit)

Informationen zur Prophylaxe in der Postpartalzeit und Stillzeit finden sich in der [Langversion](#).



3. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gotlieb V, Spitalewitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus*. 2021;13(4):e14656.
14. Capecchi 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.
15. 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.
16. Ma Q, Xu G. New-onset and relapsed thrombotic microangiopathy post-COVID-19 vaccination. *J Med Virol*. 2023;95(7):e28946.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.



21. 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.
22. 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.
23. John ML, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hämostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S86-9.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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).
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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).
47. 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.
48. 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.
49. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLAS-MIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-e64.
50. 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.
51. 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.
52. Soares Ferreira Junior A, Pinheiro Maux 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Alwan F, Mahdi D, Tayabali S, Cipolotti 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.
57. Orphanet. Purpura, thrombotische thrombozytopenische [updated Juni 2021. Available from: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/54057>.
58. Cataland SR, Coppo P, Scully M, Lammle B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 100 years of research on Moschowitz syndrome. *Blood.* 2024;144(11):1143-52.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Darmon M, Azoulay E, Thierry G, Cioldi 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.
63. Deng MY, Zhang GS, Zhang Y, Xiao H, Dai CW, Xu YX, et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics in 42 pa-



tients with thrombotic thrombocytopenic purpura from a single center in China. *Transfus Apher Sci.* 2013;49(3):447-52.

64. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol.* 1994;87(2):317-20.
65. 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.
66. 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.
67. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007;33 Suppl 1:S17-21.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Holmes S, Podger L, Bottomley C, Rzepa E, Bailey KMA, Chandler F. Survival after acute episodes of immune-mediated 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.



85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Aledort LM, Singleton TC, Ulsh PJ. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenia Purpura: A New Paradigm. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):524-7.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Saitoh H, Murakami H, Mori C. Upshaw-Schulman syndrome in two siblings. *Acta paediatr Jpn*. 1990;32(4):373-6.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Kato R, Shinohara A, Sato J. ADAMTS13 deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(1):73-7.
104. 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.
105. 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).
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.



Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung:

Nächste Überprüfung geplant:

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



publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.086-007	09/2021 (Anmeldung)	Klasse:	S3

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

Leitlinienreport

Leitlinienreport 31.05.2025, AWMF-Registernummer: 086-007

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

Autorenschaft:

Susanne Unverzagt, 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, Susann 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, Charis von Auer

Alle Informationen zur Leitlinie finden sich bei Veröffentlichung unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007>.

Schlüsselwörter (Deutsch): Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Schwangerschaft

Keywords (Englisch): Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), diagnosis, management, follow-up, pregnancy

S3-Leitlinienreport

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 (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

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)

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

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

Gefördert durch:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Version: 1.0

Inhaltsverzeichnis

1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	10
1.1. BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	10
1.2. ZIELORIENTIERUNG DER LEITLINIE	10
1.3. PATIENT*INNENZIELGRUPPE	10
1.4. VERSORGUNGSBEREICH	10
1.5. ANWENDERZIELGRUPPE/ADRESSATEN	10
2. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG VON INTERESSENSGRUPPEN	11
2.1. REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGTE BERUFSGRUPPEN	11
2.2. REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG VON PATIENT*INNEN	13
3. METHODOLOGISCHE EXAKTHEIT	14
3.1. RECHERCHE, AUSWAHL UND BEWERTUNG WISSENSCHAFTLICHER BELEGE (EVIDENZBASIERUNG)	14
3.1.1. FORMULIERUNG VON SCHLÜSSELFRAGEN	14
3.1.2. VERWENDUNG EXISTIERENDER LEITLINIEN ZUM THEMA	16
3.1.3. SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE	17
3.1.4. AUSWAHL DER EVIDENZ	17
3.1.5. METHODISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ	17
3.1.6. ERSTELLUNG VON EVIDENZTABELLEN UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	21
3.2. FORMULIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	22
3.2.1. FORMALE KONSENSFINDUNG: VERFAHREN UND DURCHFÜHRUNG	22
3.2.2. FORMULIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND VERGABE VON EVIDENZGRADEN UND/ ODER EMPFEHLUNGSGRADEN	23
3.3. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	25
3.4. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	25
3.4.1. FINANZIERUNG DER LEITLINIE	25
3.4.2. DARLEGUNG VON UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	25
3.5. VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	26
3.5.1. KONZEPT ZUR VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	26
3.6. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	27
4. VERZEICHNISSE	29
4.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	29
4.2. TABELLENVERZEICHNIS	33
4.3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	41
5. ANLAGEN	43
5.1. TABELLE ZUR ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	43
5.2. SCHLÜSSELFRAGEN IM PICO-FORMAT	69
5.2.1. FRAGESTELLUNG 01	69
5.2.2. FRAGESTELLUNG 02	69
5.2.3. FRAGESTELLUNG 03	69

5.2.4.	FRAGESTELLUNG 04	70
5.2.5.	FRAGESTELLUNG 05	70
5.2.6.	FRAGESTELLUNG 06	71
5.2.7.	FRAGESTELLUNG 07	71
5.2.8.	FRAGESTELLUNG 08	71
5.2.9.	FRAGESTELLUNG 09	72
5.2.10.	FRAGESTELLUNG 10	72
5.2.11.	FRAGESTELLUNG 11	72
5.2.12.	FRAGESTELLUNG 12	73
5.2.13.	FRAGESTELLUNG 13	73
5.2.14.	FRAGESTELLUNG 14	74
5.2.15.	FRAGESTELLUNG 15	74
5.2.16.	FRAGESTELLUNG 16	75
5.2.17.	FRAGESTELLUNG 17	75
5.2.18.	FRAGESTELLUNG 18	76
5.2.19.	FRAGESTELLUNG 19	76
5.2.20.	FRAGESTELLUNG 20	77
5.2.21.	FRAGESTELLUNG 21	77
5.2.22.	FRAGESTELLUNG 22	78
5.2.23.	FRAGESTELLUNG 23	78
5.2.24.	FRAGESTELLUNG 24	78
5.2.25.	FRAGESTELLUNG 25	79
5.2.26.	FRAGESTELLUNG 26	80
5.2.27.	FRAGESTELLUNG 27	80
5.2.28.	FRAGESTELLUNG 28	81
5.2.29.	FRAGESTELLUNG 29	81
5.2.30.	FRAGESTELLUNG 30	81
5.2.31.	FRAGESTELLUNG 31	82
5.2.32.	FRAGESTELLUNG 32	82
5.2.33.	FRAGESTELLUNG 33	82
5.2.34.	FRAGESTELLUNG 34	83
5.2.35.	FRAGESTELLUNG 35	83
5.2.36.	FRAGESTELLUNG 36	84
5.2.37.	FRAGESTELLUNG 37	84
5.2.38.	FRAGESTELLUNG 38	84
5.3.	RECHERCHESTRATEGIEN	85
5.3.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN VON LEITLINIENORGANISATIONEN	85
5.3.2.	FRAGESTELLUNG 01, 02 UND 07	85
5.3.3.	FRAGESTELLUNG 03 BIS 06	86
5.3.4.	FRAGESTELLUNG 08	87
5.3.5.	FRAGESTELLUNG 09	88
5.3.6.	FRAGESTELLUNG 10	89
5.3.7.	FRAGESTELLUNG 11	90
5.3.8.	FRAGESTELLUNG 12	90
5.3.9.	FRAGESTELLUNG 13	91
5.3.10.	FRAGESTELLUNG 14	92
5.3.11.	FRAGESTELLUNG 15	93
5.3.12.	FRAGESTELLUNG 16	93
5.3.13.	FRAGESTELLUNG 17	94
5.3.14.	FRAGESTELLUNG 18	95
5.3.15.	FRAGESTELLUNG 19	97
5.3.16.	FRAGESTELLUNG 20	97

5.3.17.	FRAGESTELLUNG 21	98
5.3.18.	FRAGESTELLUNG 22	98
5.3.19.	FRAGESTELLUNG 23	98
5.3.20.	FRAGESTELLUNG 24	99
5.3.21.	FRAGESTELLUNG 25	100
5.3.22.	FRAGESTELLUNG 26	102
5.3.23.	FRAGESTELLUNG 27	103
5.3.24.	FRAGESTELLUNG 28	105
5.3.25.	FRAGESTELLUNGEN 29 BIS 32	106
5.3.26.	FRAGESTELLUNG 33	108
5.3.27.	FRAGESTELLUNG 34	109
5.3.28.	FRAGESTELLUNG 35	110
5.3.29.	FRAGESTELLUNG 36 UND FRAGESTELLUNG 37	110
5.3.30.	FRAGESTELLUNG 38	111
5.4.	STUDIENAUSWAHL	113
5.4.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN	113
5.4.2.	FRAGESTELLUNG 01, 02 UND 07	113
5.4.3.	FRAGESTELLUNG 03 BIS 06	114
5.4.4.	FRAGESTELLUNG 08	115
5.4.5.	FRAGESTELLUNG 09	116
5.4.6.	FRAGESTELLUNG 10	117
5.4.7.	FRAGESTELLUNG 11	118
5.4.8.	FRAGESTELLUNG 12	119
5.4.9.	FRAGESTELLUNG 13	120
5.4.10.	FRAGESTELLUNG 14	121
5.4.11.	FRAGESTELLUNG 15	122
5.4.12.	FRAGESTELLUNG 16	123
5.4.13.	FRAGESTELLUNG 17	124
5.4.14.	FRAGESTELLUNG 18	125
5.4.15.	FRAGESTELLUNG 19	126
5.4.16.	FRAGESTELLUNG 20	127
5.4.17.	FRAGESTELLUNG 21	128
5.4.18.	FRAGESTELLUNG 22	129
5.4.19.	FRAGESTELLUNG 23	130
5.4.20.	FRAGESTELLUNG 24	131
5.4.21.	FRAGESTELLUNG 25 BIS 27	132
5.4.22.	FRAGESTELLUNG 28	134
5.4.23.	FRAGESTELLUNGEN 29 BIS 32	134
5.4.24.	FRAGESTELLUNG 33	135
5.4.25.	FRAGESTELLUNG 34	136
5.4.26.	FRAGESTELLUNG 35	137
5.4.27.	FRAGESTELLUNGEN 36 UND 37	138
5.4.28.	FRAGESTELLUNG 38	139
5.5.	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN ARBEITEN	140
5.5.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN	140
5.5.2.	FRAGESTELLUNG 01	140
5.5.3.	FRAGESTELLUNG 02	141
5.5.4.	FRAGESTELLUNG 03	141
5.5.5.	FRAGESTELLUNG 04	141
5.5.6.	FRAGESTELLUNG 05	142
5.5.7.	FRAGESTELLUNG 06	142
5.5.8.	FRAGESTELLUNG 07	142

5.5.9.	FRAGESTELLUNG 08	142
5.5.10.	FRAGESTELLUNG 09	143
5.5.11.	FRAGESTELLUNG 10	147
5.5.12.	FRAGESTELLUNG 11	152
5.5.13.	FRAGESTELLUNG 12	152
5.5.14.	FRAGESTELLUNG 13	152
5.5.15.	FRAGESTELLUNG 14	152
5.5.16.	FRAGESTELLUNG 15	152
5.5.17.	FRAGESTELLUNG 16	153
5.5.18.	FRAGESTELLUNG 17	154
5.5.19.	FRAGESTELLUNG 18	155
5.5.20.	FRAGESTELLUNG 19	156
5.5.21.	FRAGESTELLUNG 19	157
5.5.22.	FRAGESTELLUNG 20	157
5.5.23.	FRAGESTELLUNG 21	158
5.5.24.	FRAGESTELLUNG 22	158
5.5.25.	FRAGESTELLUNG 23	158
5.5.26.	FRAGESTELLUNG 24	158
5.5.27.	FRAGESTELLUNG 25	158
5.5.28.	FRAGESTELLUNG 26	159
5.5.29.	FRAGESTELLUNG 27	160
5.5.30.	FRAGESTELLUNG 28	161
5.5.31.	FRAGESTELLUNG 29	162
5.5.32.	FRAGESTELLUNG 30	163
5.5.33.	FRAGESTELLUNG 31	169
5.5.34.	FRAGESTELLUNG 32	169
5.5.35.	FRAGESTELLUNG 33	169
5.5.36.	FRAGESTELLUNG 34	169
5.5.37.	FRAGESTELLUNG 35	170
5.5.38.	FRAGESTELLUNG 36	170
5.5.39.	FRAGESTELLUNG 37	170
5.5.40.	FRAGESTELLUNG 38	170
5.6.	LISTE DER AUSGESCHLOSSENEN ARBEITEN	184
5.6.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN	184
5.6.2.	FRAGESTELLUNGEN 01, 02 UND 07	185
5.6.3.	FRAGESTELLUNG 03 BIS 06	188
5.6.4.	FRAGESTELLUNG 08	192
5.6.5.	FRAGESTELLUNG 09	196
5.6.6.	FRAGESTELLUNG 10	203
5.6.7.	FRAGESTELLUNG 11	215
5.6.8.	FRAGESTELLUNG 12	217
5.6.9.	FRAGESTELLUNG 13	217
5.6.10.	FRAGESTELLUNG 14	219
5.6.11.	FRAGESTELLUNG 15	220
5.6.12.	FRAGESTELLUNG 16	221
5.6.13.	FRAGESTELLUNG 17	222
5.6.14.	FRAGESTELLUNG 18	224
5.6.15.	FRAGESTELLUNG 19	225
5.6.16.	FRAGESTELLUNG 20	227
5.6.17.	FRAGESTELLUNG 22	227
5.6.18.	FRAGESTELLUNG 23	228
5.6.19.	FRAGESTELLUNG 24	229

5.6.20.	FRAGESTELLUNG 25	231
5.6.21.	FRAGESTELLUNG 26	233
5.6.22.	FRAGESTELLUNG 27	237
5.6.23.	FRAGESTELLUNG 28	239
5.6.24.	FRAGESTELLUNG 29 BIS 32	241
5.6.25.	FRAGESTELLUNG 33	243
5.6.26.	FRAGESTELLUNG 34	245
5.6.27.	FRAGESTELLUNG 35	248
5.6.28.	FRAGESTELLUNGEN 36 UND 37	249
5.6.29.	FRAGESTELLUNG 28	250
5.7.	METHODISCHE BEWERTUNGEN	252
5.7.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN	252
5.7.2.	FRAGESTELLUNG 01	253
5.7.3.	FRAGESTELLUNG 02	254
5.7.4.	FRAGESTELLUNG 03	254
5.7.5.	FRAGESTELLUNG 04	255
5.7.6.	FRAGESTELLUNG 05	255
5.7.7.	FRAGESTELLUNG 06	256
5.7.8.	FRAGESTELLUNG 07	256
5.7.9.	FRAGESTELLUNG 08	257
5.7.10.	FRAGESTELLUNG 09	257
5.7.11.	FRAGESTELLUNG 10	258
5.7.12.	FRAGESTELLUNG 11	259
5.7.13.	FRAGESTELLUNG 12	260
5.7.14.	FRAGESTELLUNG 13	261
5.7.15.	FRAGESTELLUNG 14	261
5.7.16.	FRAGESTELLUNG 15	262
5.7.17.	FRAGESTELLUNG 16	263
5.7.18.	FRAGESTELLUNG 17	263
5.7.19.	FRAGESTELLUNG 18	264
5.7.20.	FRAGESTELLUNG 19	266
5.7.21.	FRAGESTELLUNG 20	268
5.7.22.	FRAGESTELLUNG 21	268
5.7.23.	FRAGESTELLUNG 22	269
5.7.24.	FRAGESTELLUNG 23	270
5.7.25.	FRAGESTELLUNG 24	270
5.7.26.	FRAGESTELLUNG 25 BIS 27	271
5.7.27.	FRAGESTELLUNG 28	272
5.7.28.	FRAGESTELLUNG 29	272
5.7.29.	FRAGESTELLUNG 30	274
5.7.30.	FRAGESTELLUNG 31	275
5.7.31.	FRAGESTELLUNG 32	275
5.7.32.	FRAGESTELLUNG 33	276
5.7.33.	FRAGESTELLUNG 34	276
5.7.34.	FRAGESTELLUNG 35	277
5.7.35.	FRAGESTELLUNG 36	277
5.7.36.	FRAGESTELLUNG 37	278
5.7.37.	FRAGESTELLUNG 38	279
5.8.	EVIDENZTABELLEN	280
5.8.1.	EVIDENZBASIERTE LEITLINIEN	280
5.8.2.	FRAGESTELLUNG 01	284
5.8.3.	FRAGESTELLUNG 02	303

5.8.4.	FRAGESTELLUNG 03	306
5.8.5.	FRAGESTELLUNG 04	315
5.8.6.	FRAGESTELLUNG 05	324
5.8.7.	FRAGESTELLUNG 06	328
5.8.8.	FRAGESTELLUNG 07	331
5.8.9.	FRAGESTELLUNG 08	340
5.8.10.	FRAGESTELLUNG 09	346
5.8.11.	FRAGESTELLUNG 10	359
5.8.12.	FRAGESTELLUNG 11	370
5.8.13.	FRAGESTELLUNG 12	373
5.8.14.	FRAGESTELLUNG 13	377
5.8.15.	FRAGESTELLUNG 14	386
5.8.16.	FRAGESTELLUNG 15	397
5.8.17.	FRAGESTELLUNG 16	411
5.8.18.	FRAGESTELLUNG 17	433
5.8.19.	FRAGESTELLUNG 18	446
5.8.20.	FRAGESTELLUNG 19	458
5.8.21.	FRAGESTELLUNG 20	482
5.8.22.	FRAGESTELLUNG 21	493
5.8.23.	FRAGESTELLUNG 22	506
5.8.24.	FRAGESTELLUNG 23	508
5.8.25.	FRAGESTELLUNG 24	517
5.8.26.	FRAGESTELLUNG 25	519
5.8.27.	FRAGESTELLUNG 26	524
5.8.28.	FRAGESTELLUNG 27	535
5.8.29.	FRAGESTELLUNG 28	550
5.8.30.	FRAGESTELLUNG 29	555
5.8.31.	FRAGESTELLUNG 30	563
5.8.32.	FRAGESTELLUNG 31	580
5.8.33.	FRAGESTELLUNG 32	584
5.8.34.	FRAGESTELLUNG 33	590
5.8.35.	FRAGESTELLUNG 34	601
5.8.36.	FRAGESTELLUNG 35	607
5.8.37.	FRAGESTELLUNG 36	613
5.8.38.	FRAGESTELLUNG 37	623
5.8.39.	FRAGESTELLUNG 38	628
5.9.	EVIDENZPROFIL NACH GRADE	633
5.9.1.	FRAGESTELLUNG 01	633
5.9.2.	FRAGESTELLUNG 02	638
5.9.3.	FRAGESTELLUNG 03	640
5.9.4.	FRAGESTELLUNG 04	642
5.9.5.	FRAGESTELLUNG 05	644
5.9.6.	FRAGESTELLUNG 06	646
5.9.7.	FRAGESTELLUNG 07	648
5.9.8.	FRAGESTELLUNG 08	650
5.9.9.	FRAGESTELLUNG 09	652
5.9.10.	FRAGESTELLUNG 10	654
5.9.11.	FRAGESTELLUNG 11	658
5.9.12.	FRAGESTELLUNG 12	660
5.9.13.	FRAGESTELLUNG 13	662
5.9.14.	FRAGESTELLUNG 14	664
5.9.15.	FRAGESTELLUNG 15	668

5.9.16.	FRAGESTELLUNG 16	673
5.9.17.	FRAGESTELLUNG 17	678
5.9.18.	FRAGESTELLUNG 18	681
5.9.19.	FRAGESTELLUNG 19	683
5.9.20.	FRAGESTELLUNG 20	686
5.9.21.	FRAGESTELLUNG 21	689
5.9.22.	FRAGESTELLUNG 22	693
5.9.23.	FRAGESTELLUNG 23	695
5.9.24.	FRAGESTELLUNG 24	697
5.9.25.	FRAGESTELLUNG 25	699
5.9.26.	FRAGESTELLUNG 26	703
5.9.27.	FRAGESTELLUNG 27	707
5.9.28.	FRAGESTELLUNG 28	711
5.9.29.	FRAGESTELLUNG 29	713
5.9.30.	FRAGESTELLUNG 30	717
5.9.31.	FRAGESTELLUNG 31	723
5.9.32.	FRAGESTELLUNG 32	727
5.9.33.	FRAGESTELLUNG 33	729
5.9.34.	FRAGESTELLUNG 34	736
5.9.35.	FRAGESTELLUNG 35	739
5.9.36.	FRAGESTELLUNG 36	742
5.9.37.	FRAGESTELLUNG 37	745
5.9.38.	FRAGESTELLUNG 38	747
6.	LITERATUR	750

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aufgrund der Seltenheit der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) sowie der typischen interdisziplinären Versorgung ist die Entwicklung einer S3-Leitlinie sinnvoll, um eine möglichst einheitliche, den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Diagnostik, Therapie und Nachsorge der TTP gewährleisten zu können.

1.2. Zielorientierung der Leitlinie

Evidenzbasierte Handlungsempfehlungen sollen landesweit die schnellstmögliche koordinierte Notfallversorgung, Versorgungsgerechtigkeit in allen Fachbereichen und den effizienten und kostengünstigsten Einsatz aller Behandlungsoptionen ermöglichen.

1.3. Patient*innenzielgruppe

Erwachsene, Kinder/Jugendliche

1.4. Versorgungsbereich

Ambulant, stationär, teilstationär

Prävention, Früherkennung

Diagnostik, Therapie, Rehabilitation

Primärärztliche Versorgung, spezialärztliche Versorgung

1.5. Anwenderzielgruppe/Adressaten

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.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

2.1. Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

An der Leitliniengruppe waren über die Vertreter*innen verschiedener Fachgesellschaften (Tabelle 1) alle an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen (Internist*innen, Hämatolog*innen, Hämostaseolog*innen, Nephrolog*innen, Gynäkolog*innen, Pädiater*innen, Intensivmediziner*innen, Transfusionsmediziner*innen, Notfallmediziner*innen, Neurolog*innen, Angiolog*innen, Labormediziner*innen, Psycholog*innen) sowie über die Selbsthilfegruppen Patientenvertreter*innen beteiligt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen

Fachgesellschaft	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)	Priv.-Doz. Dr. 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. Dominik Müller	29.11.2022 bis 31.05.2025

	PD Dr. Sandra Habbig	29.11.2022 31.05.2025	bis
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul	29.11.2022 31.05.2025	bis
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. med. Veronika Jennissen	25.01.2023 31.05.2025	bis
	Dr. med. Oliver Tiebel	24.01.2023 31.05.2025	bis
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Dr. med. Anja Gäckler	29.11.2022 31.05.2025	bis
	Prof. Dr. med. Jan Menne	29.11.2022 31.05.2025	bis
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Prof. Dr. med. Wolfgang Korte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	Prof. Dr. med. Carsten Willam	26.01.2023 31.05.2025	bis
TTP-Forum (Selbsthilfegruppe)	Dr. Susanne Könen	29.11.2022 31.05.2025	bis
TTP Survivors Germany (Selbsthilfegruppe)	Marco Steffan	29.11.2022 31.05.2025	bis
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum	
Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Prof. Dr. med. Jens-Marcus Chemnitz	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Prof. Dr. med. Christina Hart	Expertin	29.11.2022 31.05.2025	bis
Prof. Dr. med. Achim Jörres	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Univ.-Prof. Dr. med. Paul N. Knöbl	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga	Expertin	29.11.2022 31.05.2025	bis
Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Dr. med. Fedai Özcan	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis

Dr. med. Alexander Paliege	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Dr. med. Sonja Schneppenheim	Expertin	13.03.2023 31.05.2025	bis
PD Dr. Adrian Schreiber	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Dr. med. Linus Völker	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis
Dr. med. Charis von Auer	Expertin	29.11.2022 31.05.2025	bis
Priv.-Doz. Dr. med. Ralph Wendt	Experte	29.11.2022 31.05.2025	bis

2.2. Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertreter*innen aus zwei verschiedenen Selbsthilfegruppen erstellt. Frau Dr. Susanne Könen und Herr Marco Steffan waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

3. Methodologische Exaktheit

3.1. Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.1.1. Formulierung von Schlüsselfragen

Für diese Leitlinie erfolgte eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Belege für folgende klinisch relevante Fragestellungen:

AG Epidemiologie und Risikofaktoren

1. Führt eine Autoimmunerkrankung, insbesondere aus dem rheumatischen Formenkreis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 01)?
2. Führt eine Malignomerkkrankung zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 02)?
3. Unterscheiden sich jüngere (z.B. < 50 Jahre) und ältere Menschen (z.B. > 50 Jahre) hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 03)?
4. Unterscheiden sich Frauen und Männer hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 04)?
5. Unterscheiden sich Menschen verschiedener Ethnien hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 05)?
6. Führt ein höheres Körpergewicht zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 06)?
7. Führt eine Infektion zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 07)?
8. Führt eine Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 08)?
9. Führt eine Impfung zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 09)?
10. Führt eine Medikamenteneinnahme zu einem höheren Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 10)?
11. Führt eine Pankreatitis zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 11)?
12. Führt die Einnahme von Drogen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (Fragestellung 12)?

AG Diagnostik

1. Führt bei Patient*innen mit hochgradigem V.a. TTP/Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) eine zeitnahe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h zu einer geringeren Sterblichkeit, weniger Rezidiven und einem günstigeren Verlauf im Vergleich zu Patient*innen, die keine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h erhalten (Fragestellung 13)?
2. Führen bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA neue laborchemische Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität zu einer höheren diagnostischen Güte im Vergleich zum Standardverfahren (Fragestellung 14)?
3. Führt bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA die primäre Einbeziehung eines klinischen Scores (PLASMIC-Score, Bentley-Score, French-Score) in die Diagnosestellung zu einer sicheren Diagnose (Fragestellung 15)?
4. Unterscheiden sich Patient*innen mit V.a. TTP/TMA in Abhängigkeit von der initialen laborchemischen Diagnostik mit aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT),

Thrombozyten (PLT), Hämoglobin, Retikulozyten, Fibrinogen, Fragmentozyten, D-Dimere, Lactatdehydrogenase (LDH), Mean corpuscular volume (MCV), Kreatinin, Haptoglobin, Bilirubin, Troponin-I/T und der initialen klinischen Diagnostik mit Glasgow Coma Score (GCS) und Elektrokardiogramm (EKG) in Hinblick auf Sterblichkeit, dem Auftreten von Rezidiven sowie Therapieverlauf (Fragestellung 16)?

AG Therapie

1. Führt bei Patient*innen mit immune-mediated thrombotisch thrombozytopenischer Purpura/ immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (iTTP) beim Erstauftreten oder Rezidiv Caplacizumab zu einer geringeren Sterblichkeit, Rezidivhäufigkeit und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne Caplacizumab (Leitlinienadaptation: Fragestellung 17)?
2. Führt bei Patient*innen mit iTTP beim Erstauftreten oder Rezidiv Rituximab zu einer geringeren Sterblichkeit, Rezidivhäufigkeit und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne Rituximab (Leitlinienadaptation: Fragestellung 18)?
3. Führt bei Patient*innen im akuten TTP-Schub ein Plasma-Austausch zu einer verringerten Mortalität und Rückfallhäufigkeit bei weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Plasmapherese (Fragestellung 19)?
4. Führt bei Patient*innen im akuten TTP-Schub eine S/DP Plasmapherese zu einer verringerten Mortalität, einer geringeren Rückfallhäufigkeit und weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu Fresh Frozen Plasma (FFP) (Fragestellung 20)?
5. Führt bei Patient*innen mit einer vererbten (hereditären oder congenitalen) thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (cTTP) die prophylaktische oder therapeutische Gabe von rekombinantem ADAMTS13 zu einer verringerten Mortalität, einer geringeren Rückfallhäufigkeit und weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu FFP (Fragestellung 21)?

AG Nachsorge

1. Führen bei Patient*innen in Remission und Diagnose einer cTTP regelmäßige Plasmapheresen zu weniger TTP-Rezidiven und weniger spezifischen Nebenwirkungen im Vergleich zu Patient*innen ohne Plasmapheresen (Leitlinienadaptation: Fragestellung 22)?
2. Führt bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub eine psychologische Betreuung zu einer verbesserten Krankheitsverarbeitung und vermindertem Auftreten von psychischen Störungen, psychischer Belastung, TTP-Rezidiven und zur besseren Lebensqualität im Vergleich zu Patient*innen ohne psychologische Betreuung (Fragestellung 23)?
3. Führt bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub die regelmäßige Messung der ADAMTS13-Aktivität, Antigen und Antikörper (AK) zu vermindertem Auftreten von TTP-Rezidiven und Spätfolgen (Fragestellung 24)?
4. Führt bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub der Einsatz bestimmter Medikamente zu einem vermehrten Auftreten von TTP-Rezidiven und spezifischen Nebenwirkungen (Fragestellung 25)?
5. Führen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub bestimmte Triggerfaktoren (Operationen, Schwangerschaft, Knochenmarktransplantationen) zu vermehrtem Auftreten von TTP-Rezidiven, refraktären Verläufen und spezifischen Nebenwirkungen (Fragestellung 26)?
6. Führen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub genetische Faktoren zu vermehrtem Auftreten von TTP-Rezidiven (Fragestellung 27)?
7. Führt bei TTP-Patient*innen in Remission eine medikamentöse Immunsuppression zu weniger TTP-Rezidiven (Fragestellung 28)?

AG Schwangerschaft

1. Führt bei iTTP Patientinnen ein präkonzeptioneller Mindestabstand von 6-12 Monaten zur letzten Rituximabgabe im Vergleich zu einer Rituximabgabe in den letzten 6 Monaten vor Empfängnis oder während der Schwangerschaft zu besseren maternalen und fetalen Ergebnissen (Leitlinienadaptation, Fragestellung 29)?
2. Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen in Remission eine Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität, Blutbild (BB) und Präeklampsie-Marker zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Leitlinienadaptation, Fragestellung 30)?
3. Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen mit einem TTP-Schub eine Therapie mit täglichem Plasma-Austausch, Kryoplasma oder Solvent-Detergent-Plasma (SD-Plasma)- als Ersatzflüssigkeit und dem 1,0- bis 1,5-fachen Plasmavolumen der Patientin zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Leitlinienadaptation, Fragestellung 31)?
4. Führt bei TTP-Patientinnen ein postpartales Labor-Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, BB) zu besseren maternalen Ergebnissen (Leitlinienadaptation, Fragestellung 32)?
5. Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen mit Verdacht auf TTP-Schub oder schwerer Thrombopenie die Erhebung bestimmter Scores (PLASMIC-Score, Bentley Score, French Score) zu einer hohen diagnostischen Genauigkeit, einer schnelleren Diagnose und zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 33)?
6. Führt bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie die Differentialdiagnose einer TTP zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 34)?
7. Führt bei schwangeren Patientinnen mit Verdacht auf TMA die Differentialdiagnose TTP versus HELLP-Syndrom oder HUS zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 35)?
8. Führt bei TTP-Patientinnen ein präkonzeptionelles Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, Blutbild) zu einer höheren Konzeption, weniger Rezidiven und zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 36)?
9. Führt bei TTP-Patientinnen ein postpartales Monitoring für Mutter und Kind (ADAMTS13-Aktivität, Blutbild) zu besseren maternalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 37)?
10. Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen in Remission eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure/Aspirin (ASS) zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (Fragestellung 38)?

Die daraus abgeleiteten PICO-Fragen sind mitsamt den priorisierten Endpunkten und dem Studiendesign in Tabelle 8 bis Tabelle 45 unter 5.2 in den Anlagen dieses Berichtes zusammengefasst.

3.1.2. Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

In der Leitlinienrecherche wurden ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien zu Prävention, Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) betrachtet, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar, heute noch gültig sind und ab Januar 2020 publiziert wurden (siehe 5.5.1). Evidenzbasierte Leitlinien basieren auf einer systematischen Literaturrecherche, die Evidenzbasis jeder Empfehlung wird angegeben und jede Empfehlung sollte mit einem Evidenz- und Empfehlungsgrad versehen sein. Dazu erfolgte eine systematische Suche zu evidenzbasierten Leitlinien für den gesamten Themenbereich TTP auf Webseiten von Leitlinienorganisationen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) und Fachgesellschaften (British Society for Haematology (BSH)) und in einer elektronischen Datenbank (PubMed) bis Juni 2023 (siehe 5.3.1). Alle evidenzbasierten Leitlinien wurden

methodisch mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments (1) bewertet (siehe 5.7.1). Ausschließlich Leitlinien mit einer Bewertung von mehr als 50 % für die Domäne 3 können in die Leitlinienadaptation eingehen.

3.1.3. Systematische Literaturrecherche

Es erfolgten themenspezifische Suchen für die unter 2.1 genannten Fragestellungen in Medline (Pubmed) und Epistemonikos auf der Grundlage der unter 5.2 genannten PICO-Fragen und Beispielstudien aus den Gruppen.

Dazu wurden Suchstrategien für die Suche nach aggregierter Evidenz und ergänzenden Primärstudien ausgearbeitet. Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum Dezember 2023 bis August 2024 (siehe 5.3).

3.1.4. Auswahl der Evidenz

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden von Frau Constanze Knahl (Arbeitsgruppe (AG) Epidemiologie und Risikofaktoren), Herrn Lennart Beushausen (AG Diagnostik), Frau Lea Schwehn (AG Therapie), Frau Lena Heller (AG Nachsorge) und Frau Charlotte Lisa Kaspar (AG Schwangerschaft) auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, Studiendesign (Vergleiche und Endpunkte) wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und im Kapitel 5.2 zusammengefasst. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache publizierte Studien ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen.

Die potenziell relevanten Studien wurden im Volltext gelesen und anhand der Einschlusskriterien bewertet. Fragen zum Einschluss wurden mit Frau Susanne Unverzagt und den Vertreter*innen der Arbeitsgruppen geklärt.

Der Vorgang der Suche und der Auswahl der Evidenz wurde in Flussdiagrammen zusammengefasst (siehe 5.4 im Anhang). Listen der eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichten und Studien werden unter 5.5 und Listen der ausgeschlossenen Studien mit den jeweiligen Ausschlussgründen unter 5.6 zusammengefasst.

3.1.5. Methodische Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematische Übersichten, evidenzbasierte Leitlinien und randomisierte kontrollierten Studien) basieren auf validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns (1-4). Die methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien und systematischen Übersichten wird unter Kapitel 5.8 zusammengefasst.

Evidenzbasierte Leitlinien

Für alle potenziell relevanten Leitlinien erfolgte eine methodische Bewertung der Beschreibung des methodischen Vorgehens mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments (1)(siehe 5.7.1). Dieses Instrument enthält 23 Beurteilungskriterien, die anhand einer mehrstufigen Skala bewertet werden und 6 voneinander unabhängigen Domänen zugeordnet sind, welche jeweils eine separate Dimension der methodischen Leitlinienqualität beschreiben:

- Domäne 1: Ziel und Geltungsbereich (Fragestellungen, Zielpopulation) (Kriterien 1-3)
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (Kriterien 4-6)
- Domäne 3: Methodisches Vorgehen: Genauigkeit der Evidenzzusammenfassung, Empfehlungsformulierung und Aktualität (Kriterien 7-14)
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung (Kriterien 15-17)

- Domäne 5: Anwendbarkeit (Kriterien 18-21)
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit von Interessenkonflikten (Kriterien 22-23)

Für diese Leitlinienadaptation wurden ausschließlich die 8 Fragen der Domäne 3 zum methodischen Vorgehen auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Ein Punktwert von 1 beschreibt dabei eine sehr niedrige (keine verfügbare Information) und ein Punktwert von 7 eine ausgezeichnete Qualität für die jeweilige Fragestellung (5). Anschließend erfolgt eine Gesamtbewertung, welche aus der Summe der Punktwerte der zugehörigen Beurteilungskriterien für die Domäne 3 ermittelt wurde. Zusätzlich wird der prozentuale Anteil der erreichten Bewertung berechnet:

$$\text{Gesamtbewertung} = \frac{\text{Erreichter Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}{\text{Maximaler Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}$$

Der maximal mögliche Punktwert liegt bei 8 Fragen bei 56 Punkten und der minimal mögliche Punktwert bei 8 Punkten. Ausschließlich Leitlinien mit einer Bewertung von mehr als 50 % (> 28 Punkte) für die Domäne 3 wurden in der Leitlinienadaptation berücksichtigt.

Systematische Übersichten

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischer Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments (2). Dabei wurden folgende Kriterien bewertet:

- Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?
- Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?
- Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autor*innen?
- Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autor*innen?
- Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?
- Wurden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
- Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?
Falls Metaanalysen erfolgten:
 - Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?
 - Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?
- Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?
- Wurde die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
- Wurde der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?

Die Ergebnisse der Bewertung aller systematischen Übersichten und Primärstudien wurden unter 5.8 zusammengefasst.

Primärstudien

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien erfolgte mit dem Cochrane Risk of Bias-Instrument (6) sowohl auf Studien- als auch Endpunktbasis.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Verblindung der Studienteilnehmenden
- Verblindung der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z.B. Unterschiede zu Behandlungsbeginn, Unterschiede in der Behandlung zwischen den Gruppen, früher Studienabbruch aufgrund der Behandlungseffekte)

Für die vorgegebenen kritischen und wichtigen Endpunkte wurden folgende Kriterien getrennt bewertet:

- Verblindete Endpunkterhebung
- Adäquate Umsetzung des Intention-to treat-Prinzips.

Bei objektiv erhebbaren Endpunkten (z.B. Sterblichkeit, Liegezeit) erfolgte keine Abwertung bei fehlender Verblindung der endpunkterhebenden Personen. Von einer Intention-to-treat-Analyse wurde ausgegangen, wenn für mindestens 90% der Studienteilnehmer*innen Informationen in der geplanten Nachbeobachtungszeit berichtet wurden und in die Analysen eingingen.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Kohortenstudien, wurden mithilfe von Checklisten des Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) bewertet. Folgende Kriterien fließen in die Bewertung mit ein:

- Die Studie behandelt eine angemessene und klar fokussierte Fragestellung. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)
- Die beiden untersuchten Gruppen werden aus Quellpopulationen ausgewählt, die in allen Belangen außer dem zu untersuchenden Faktor vergleichbar sind. (Ja, Nein, nicht zutreffend)
- Die Studie gibt an, wie viele der zur Teilnahme aufgeforderten Personen dies in jeder der untersuchten Gruppen tatsächlich getan haben. (Ja, Nein, nicht zutreffend)
- Es wird bewertet, inwieweit einige berechnete Teilnehmende zum Zeitpunkt der Einschreibung das Ergebnis haben könnten und dies wird bei der Analyse berücksichtigt. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen, nicht zutreffend)
- Welcher Prozentsatz der Individuen oder Cluster, die in jeden Arm der Studie rekrutiert wurden, ist vor Abschluss der Studie ausgeschieden (Drop-Out-Rate)?
- Es wird ein Vergleich zwischen vollständigen Teilnehmenden und denjenigen durchgeführt, die während der Nachverfolgung verloren gegangen sind, nach Expositionsstatus. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen, nicht zutreffend)
- Die Ergebnisse sind klar definiert. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)

- Die Bewertung des Ergebnisses erfolgt blind gegenüber dem Expositionsstatus. Wenn die Studie retrospektiv ist, könnte dies nicht zutreffen. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen, nicht zutreffend)
- Wo eine Verblindung nicht möglich war, wird anerkannt, dass die Kenntnis des Expositionsstatus die Bewertung des Ergebnisses beeinflusst haben könnte. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)
- Die Methode zur Bewertung der Exposition ist zuverlässig. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)
- Es werden Informationen aus anderen Quellen verwendet, um zu zeigen, dass die Methode zur Bewertung des Ergebnisses gültig und zuverlässig ist. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen, nicht zutreffend)
- Die Expositionsebene oder der prognostische Faktor wird mehr als einmal bewertet. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen, nicht zutreffend)
- Die wichtigsten potenziellen Störfaktoren werden identifiziert und bei der Gestaltung und Analyse berücksichtigt. (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)
- Wurden Konfidenzintervalle bereitgestellt? (Ja, Nein)
- Wie gut wurde die Studie durchgeführt, um das Risiko von Bias oder Störfaktoren zu minimieren? (Hohe Qualität [++], Akzeptabel [+], Geringe Qualität [0], Inakzeptabel [-])
- Unter Berücksichtigung klinischer Überlegungen, Ihrer Bewertung der verwendeten Methodik und der statistischen Power der Studie, gibt es Ihrer Meinung nach klare Hinweise auf eine Verbindung zwischen Exposition und Ergebnis? (Ja, Nein, Kann man nicht sagen)
- Sind die Ergebnisse dieser Studie direkt auf die in dieser Leitlinie anvisierte Patient*innengruppe anwendbar? (Ja, Nein)
- Die vier Stufen sind „High Quality (++)“, „Acceptable (+)“, „Low Quality (0)“ und „Unacceptable (-)“, wobei retrospektive Kohortenstudien höchstens die Qualitätsstufe „Acceptable (+)“ erreichen können. Dies ermöglicht es, einen einheitlichen und konsistenten Bewertungsprozess der Einzelstudien durchzuführen (7). Es ist somit ein gutes Instrument zur Qualitätsbeurteilung von Einzelstudien.

Kohortenstudien zu prognostischen Fragestellungen

Hayden et al. haben 2013 (3) einen Ansatz zur Bewertung des Verzerrungsrisikos in Veröffentlichungen zu prognostischen Fragestellungen vorgestellt. Das sogenannte QUIPS-Tool (engl.; Quality In Prognosis Studies) verwendet die folgenden sechs Kriterien, um eine eingeschlossene Studie zu beurteilen:

- Studienteilnehmer*innen,
- Studienabbruch,
- Messung des prognostischen Faktors,
- Messung des Ergebnisses,
- Studien Confounding sowie
- Statistische Analyse und Berichterstattung.

In jeder Kategorie wird ein Ranking vorgenommen. Mögliche Ausprägungen sind: „High risk of bias“, „Moderate risk of bias“, „Low risk of bias“. Wenn die Einschätzung aller sechs Kategorien zu einem konsolidierten Rating zusammengefasst werden soll, so darf eine Studie insgesamt

nur dann mit einem geringen Risiko für Bias eingestuft werden, wenn alle Kategorien mit „Low risk of bias“ bewertet wurden.

Bewertung des Verzerrungs-Potenzials von Studien zur diagnostischen Genauigkeit

Es wurde eine Evaluierung der methodischen Qualität hinsichtlich möglicher Verzerrungen in Studien zu prognostischen Faktoren durchgeführt. Die Bewertung basierte auf den "QUADAS-2-Kriterien" von Whiting et al. (8) und ergab drei Kategorien für die Gesamtbeurteilung des Bias-Risikos: hoch, gering und unklar. Dabei wurden die folgenden Kriterien einer Bewertung unterzogen:

- Patient*innenselektion (v.a. Repräsentativität)
- Indextest (v.a. unabhängige, verblindete Durchführung zum Referenztest)
- Referenzstandard (kann dieser als Goldstandard betrachtet werden)
- Flow und Timing (gleichzeitige Durchführung von Index- und Referenztest bei allen Patient*innen)

Außerdem erfolgte eine Beurteilung hinsichtlich der Anwendbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studienkohorten auf die in der Tabelle 1 definierte Population und wurde ebenfalls in drei Kategorien eingeteilt: hoch, gering und unklar.

3.1.6. Erstellung von Evidenztabelle und Zusammenfassung der Ergebnisse

Für alle Fragestellungen wurden Evidenztabelle nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Ergebnisse erstellt und Informationen zu allen identifizierten systematischen Übersichten und Metaanalysen, evidenzbasierten Leitlinien sowie ergänzenden Primärstudien extrahiert (siehe 5.8).

Alle Evidenztabelle liegen in englischer Sprache vor. Es wurden Informationen zu Studientyp und Zielstellung der systematischen Übersichten und Studien, Charakteristika der Studienteilnehmenden, der Interventions- und Vergleichsgruppe, den Hauptergebnissen und dem Evidenzgrad extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autor*innen, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgt eine Gesamtbewertung der Begutachterin, aus welcher sich der Evidenzgrad der einzelnen Studie/systematischen Übersicht ableitet.

Der studienspezifische **Evidenzgrad** 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. Die Beurteilung der methodischen Qualität der Studien basiert auf den Bewertungen aus 5.8 modifiziert nach GRADE (9) (siehe Tabelle 2 bis Tabelle 4).

Tabelle 2: Evidenzgrad für Studien zu prognostischen Faktoren

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht auf Grundlage prospektiver Kohortenstudien	1
Prospektive Kohortenstudie	2
Retrospektive Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontrollstudie	4
Fallberichte	5

Tabelle 3: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre for evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4: Evidenzgrad für diagnostischen Studien auf der Basis aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit konsistentem Referenzstandard und Verblindung	1
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit methodischen Einschränkungen	2
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit starken methodischen Einschränkungen oder Fall-Kontroll- Studien	3
CebM: Centre for evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

3.2. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

3.2.1. Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Zur Vorbereitung der Konferenzen erfolgten Online-Abstimmungen auf dem Leitlinienportal. Das Kickoff Meeting fand am 29.11.2022 online statt. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Zeitraum vom 04. Juli 2023 bis 14. Januar 2025 im Rahmen von vier webbasierten strukturierten Konsensuskonferenzen nach dem NIH-Typ unter neutraler Moderation durch Frau Dr. Monika Nothacker und fünf Arbeitstreffen. Für alle evidenzbasierten Empfehlungen wurde von den Arbeitsgruppen und der Koordination die Empfehlung auf Grundlage von Evidenzberichten von Frau apl. Prof. Susanne Unverzagt formuliert. Die Evidenzgrundlage wurde vor der Abstimmung online zur Verfügung gestellt und die Empfehlungen vorab online diskutiert. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte innerhalb der Mindestteilnehmer*innenzahl der Leitliniengruppe (Konsensuskonferenz im NIH-Typ). Um bei der Konsensfindung valide Ergebnisse zu erzielen, wurde durch die AWMF festgelegt, dass mindestens 50% der Stimmberechtigten (hier Mandatsträger*innen und Expert*innen) an der Abstimmung während einer Konferenz teilnehmen mussten. Bei einer Beteiligung von weniger als 50% an der ersten Abstimmung, musste die Zustimmung der Nicht-Anwesenden anschließend online aktiv erfragt werden. Eine Online-Abstimmung (mit der Möglichkeit, die Empfehlungen zu kommentieren bzw. zuzustimmen, abzulehnen oder sich zu enthalten) konnte zur finalen Abstimmung genutzt werden, wenn die Inhalte mit hoher Konsensusstärke und ohne inhaltlicher Kommentare angenommen wurden. Voraussetzung war dafür, dass mindestens zwei Drittel der Stimmberechtigten an der Abstimmung teilnahmen. Zu Beginn der Konsensuskonferenzen und der Arbeitsgruppentreffen wurde die Evidenz vorgestellt. Anschließend erfolgte eine Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppe mit Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten

Änderungsanträgen, sowie eine Abstimmung der Empfehlung und der Änderungsanträge. Bei Bedarf erfolgte eine Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und eine endgültige Online-Abstimmung.

3.2.2. Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

In der Leitlinie wurden 9 Aussagen (Statements) und 76 handlungsleitende Empfehlungen formuliert.

Handlungsempfehlungen stellen Einschätzungen der Leitliniengruppe dar. Sie basieren auf einer klinischen Wertung der Relevanz und Anwendbarkeit von Studienergebnissen und der Abwägung potenziellen Nutzens sowie Schadens der Zielintervention und geben den Leitlinien-Nutzenden eine notwendige Orientierung hinsichtlich verbleibender Unsicherheiten vor dem Hintergrund der identifizierten Evidenz.

Statements (=Aussagen) sind Tatsachenbehauptungen und basieren daher in der Regel auf Quellenangaben (Literatur) oder einer gut dokumentierten Evidenzsynthese.

Vergabe der Evidenzgrade

Für alle Fragestellungen wurden jeweils Evidenz und Endpunkte aus allen identifizierten Studien in einem Evidenzprofil nach dem GRADE-System zusammengefasst (siehe 5.9). Dieses enthält für jede Fragestellung die folgenden Informationen (10):

- Bewertung der Qualität der Evidenz für alle vordefinierten Endpunkte auf Grundlage der Kategorien: Studienlimitationen, Inkonsistenz, Indirektheit, unzureichende Präzision und Publikationsbias
- Anzahl der Studien und Patient*innen
- Ergebnisse mit Effektschätzungen für die beobachteten Interventionen mit ihren jeweiligen 95% - Konfidenzintervallen (95 % - KI)
- Unterschied zwischen den Ergebnissen ohne und mit Intervention (und die entsprechenden KIs)
- Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse in die Kategorien hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig
- Fußnoten zur Begründung der Bewertungen

In die endpunktspezifischen studienübergreifenden Bewertungen des Vertrauens in die Ergebnisse gehen das Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, die Übertragbarkeit und gegebenenfalls Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz ein. Wenn möglich, wurden Ergebnisse der Einzelstudien für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst. Aufgrund der wenigen Studien und der sehr hohen Heterogenität in den Studienpopulationen und Interventionen und sehr unterschiedlich berichteten Ergebnissen war das nicht immer möglich, so dass teilweise eine studienweise Bewertung für die einzelnen Endpunkte erfolgen musste. Aufgrund der betrachteten seltenen Erkrankung war nicht vorauszusehen, für welche Endpunkte Ergebnisse vorlagen, so dass auf eine Priorisierung der Endpunkte verzichtet wurde. Die Beurteilung der Konsistenz der Effekte basiert auf der Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60%) oder bedeutsam ($> 60\%$) eingestuft wurde.

Bei einer hohen Qualität der Evidenz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt

liegt. Diese Sicherheit nimmt mit abnehmender Qualität der Evidenz von moderat zu sehr niedrig ab (9).

Vergabe von Empfehlungsgraden

Die Graduierung der Empfehlungen basiert neben der wissenschaftlichen Evidenz für die vordefinierten Endpunkte auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und Präferenzen der Patient*innen. Zusätzlich wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische, rechtliche und ökonomische Verpflichtungen und Gesetze
- Anwendbarkeit auf die Patient*innenzielgruppe
- das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit und Akzeptanz im Alltag

Erfolgte keine systematische Literaturrecherche, basiert die Empfehlung auf den genannten Punkten, der Erfahrung der Expert*innen und den Prinzipien der guten klinischen Praxis.

Aus der Wortwahl für die Stärke einer Empfehlung ergeben sich die in Tabelle 5 angegebenen Empfehlungsgrade. Die Empfehlungsgrade werden für jede Empfehlung angegeben.

Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

Unterhalb der Empfehlungen der Leitlinie wurden alle vorliegenden Ergebnisse aus dem Evidenzbericht (Kapitel 5.9) für die vordefinierten Endpunkte, geordnet nach dem Vertrauen in die Ergebnisse (GRADE-Kategorien hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig), genannt.

Festlegung der Konsensusstärke

Alle Empfehlungen wurden in Online-Abstimmungen oder im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch eine Leitlinienmoderatorin der AWMF (Frau Dr. Monika Nothacker) abgestimmt. Dort wurden alle Empfehlungsvorschläge der Arbeitsgruppen diskutiert und im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung abgestimmt. Die Konsensusstärke beschreibt den Anteil der Zustimmung der Leitliniengruppe und wurde nach Tabelle 6 klassifiziert. Sie wurden zu jeder Empfehlung und jedem Statement der Leitlinie angegeben.

Tabelle 6: Feststellung der Konsensusstärke

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

3.3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die öffentliche Konsultationsphase erfolgte vom 19.03.2025 bis 29.03.2025 und wurde im AWMF-Leitlinienregister veröffentlicht.

In der Konsultationsfassung wurden Empfehlungen und Hintergrundtexte der Leitlinie allen beteiligten Fachgesellschaften und der Öffentlichkeit zur Prüfung und Kommentierung zur Verfügung gestellt. Die Konsultationsfassung wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften (siehe Tabelle 1) begutachtet und verabschiedet. Zudem prüften und korrigierten zwei externe Gutachterinnen, Frau Prof. em. Dr. I. Scharrer und Frau Prof. em. Dr. B. Kemkes-Mattes die Langversion der Leitlinie.

Zur Erfassung von Änderungsvorschlägen und Begründungen wurde ein strukturierter Kommentierungsbogen verwendet. Innerhalb der Konsultationsphase wurden 2 Kommentare eingereicht. Einer der Kommentare wurde von einem Mitglied einer Fachgesellschaft vorgelegt, ein weiterer von der Pharmaindustrie. Anschließend erfolgte die Sichtung und Überarbeitung der Kommentierungsbögen mit entsprechender Dokumentation. Beide Kommentare bezogen sich auf das neu zugelassene Medikament rADAMTS13 und wurden der Leitliniengruppe in einem Arbeitsgruppentreffen vorgestellt. Es wurde über alternative Formulierungen diskutiert und diese zur Abstimmung freigegeben. Dafür fand sich jedoch kein Konsens bei den Stimmberechtigten der Leitlineingruppe. Unter Berücksichtigung der Diskussion und der Kommentare in den Hintergrundtexten wurden die zuletzt konsentierten Empfehlungen bzgl. Plasma und rADAMTS13 zusammengefasst übernommen und die zu erwartenden Änderungen aufgrund zukünftiger Evidenz für ein zeitnahes Amendment geplant. 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 bewilligt. Die schriftliche formale Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften sowie die Zustimmung zum Nutzungsrechtevertrag liegen der Leitlinienkoordination vor. 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.

3.4. Redaktionelle Unabhängigkeit

3.4.1. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde aus Mitteln des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Förderung von Versorgungsforschung gefördert. Organisatorische und redaktionelle Unterstützung der Koordinatorin Dr. Charis von Auer erfolgte durch Larissa Schäffer und Sabrina Rebmann, im Verlauf durch Sara Pulfer, Lisa Lemke und Wencke Röhrenbeck. Die AWMF-Beratung erfolgte durch Frau Dr. Monika Nothacker. Die digitale Erarbeitung der Leitlinie erfolgte über das Online-Portal der Clinical Guideline Services GmbH. Die graphische Gestaltung erfolgte durch die Agentur Ammon-Weiss. Frau apl. Prof. Susanne Unverzagt koordinierte, leitete und kontrollierte die Evidenzrecherchen, welche durch fünf Doktorand*innen erfolgten. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig.

3.4.2. Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden über das auf der Website der AWMF bereitgestellte Portal Interessenerklärung Online mittels des dort elektronisch zur Verfügung gestellten Abfrageformulars mehrfach erhoben und zuletzt 2025 überprüft. Dr. Charis von Auer, Dr.

Monika Nothacker und apl. Prof. Susanne Unverzagt bewerteten die Interessen im Hinblick auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie. Die Interessenerklärung von Dr. von Auer wurde von Dr. Nothacker bewertet.

Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „geringe“ Interessenkonflikte gewertet, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Da im Rahmen der Leitlinie Empfehlungen zu Medikamenten getroffen wurden, führten geringe oder moderate (sich aus Kontakten zur Industrie ergebende) Interessenkonflikte zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen und zu Stimmenthaltung bei der Konsentierung von entsprechenden Empfehlungen. Da im Rahmen der Leitlinie Empfehlungen zu neueren (teuren) Medikamenten verabschiedet wurden, führten moderate Interessenkonflikte zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen und Ausschluss am Konsensverfahren mit Themenbezug. Dies betraf insbesondere die Abstimmungen zu den Empfehlungen der Medikamente Caplacizumab und rADAMTS13. Da die meisten Experten*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. 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 die Koordinatorin der Leitlinie (Dr. Charis v. Auer) einen moderaten Interessenkonflikt hatte, wurde eine parallele Koordinatorin ohne Interessenkonflikt (Prof. Susanne Unverzagt) benannt. Ebenso wurde verfahren, wenn sich keine Arbeitsgruppenleitung ohne Interessenkonflikt fand.

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 Konsensuskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden.

An dieser Stelle gilt allen beteiligten Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt ein besonderer Dank.

3.5. Verbreitung und Implementierung

3.5.1. Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in verschiedenen Formaten publiziert:

- Langversion
- Kurzversion
- Leitlinienreport
- Kurzinformation
- Patient*innenblätter
- TTP-Kompetenzzentren der D-A-CH Region
- Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik

Die genannten Formate der Leitlinie werden auf den Internetseiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007> frei verfügbar sein.

Mögliche Barrieren im Umgang mit der Leitlinie:

- die Inhalte der Empfehlungen werden nicht verstanden, nicht akzeptiert oder skeptisch betrachtet
- eine geringe Motivation zur Umsetzung besteht, da man sich z.B. In der klinischen Autonomie eingeschränkt fühlt
- Rahmenbedingungen am Arbeitsplatz die Umsetzung erschweren
- die evidenzbasierten Ergebnisse praktisch nicht oder nur eingeschränkt umsetzbar sind
- Patient*innenwünsche oder -vorstellungen von der Leitlinie abweichen
- Kein Austausch zwischen Ärzt*innen der Allgemeinversorgung und Expert*innen (TTP-CCC) besteht

Diesen möglichen Barrieren könnten folgende Implementierungsmaßnahmen entgegenwirken:

- Angebot telemedizinischer Versorgung in TTP-CCC
- Frei und schnell verfügbare Nutzung der Liste der TTP-CCC
- Breit gestreute Informationsweitergabe über
 - Fachgesellschaften
 - Selbsthilfegruppen
 - Krankenkassen
 - (Soziale) Medien
 - Fort- und Weiterbildungsangebote
- Die Möglichkeit jeder Zeit Feedback an die Leitlinienkoordination zu senden
- Fachlicher Austausch z.B. durch Tagungen oder die Teilnahme an Registern
- Entwicklung von SOPs

Zur Evaluierung stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung:

- Die Abfrage der Patient*innenzufriedenheit
- Die Abfrage über Fachgesellschaften, ob sich Ärzt*innen genügend informiert fühlen
- Der spätere Vergleich von Publikationsergebnissen bzgl. verschiedener Outcomeparameter
- Die Abrufzahlen der Leitliniendokumente über das AWMF-Portal

3.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte im letzten Leitliniengruppen-Treffen am 29.04.2025 und der nachfolgenden Onlineabstimmung.

Die Leitlinie ist ab **01.06.2025** bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis **31.05.2030** gültig. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Erstautorin (Charis.von-Auer@unimedizin-mainz.de) oder die Mitarbeiter*innen in Mainz (TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de) gesendet werden. 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 sobald notwendig ein jährliches „Ammendment“. 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.

4. Verzeichnisse

4.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zu den prognostischen Faktoren Autoimmunerkrankungen, Malignome und Infektionen.....	114
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zu den prognostischen Faktoren Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht.....	115
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum prognostischen Faktor Schwangerschaft	116
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko einer Impfung	117
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko von Medikamenten	118
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko einer Pankreatitis.....	119
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko von Drogen..	120
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur zeitnahen ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung im Vergleich zu einer verzögerten ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA.....	121
Abbildung 9: Flussdiagramm zum Einschuss von Studien zur Bewertung verschiedener laborchemischer Verfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität in Bezug auf ihre Testgütekriterien bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA	122
Abbildung 10: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur diagnostischen Güte klinischer Scores zur Diagnosestellung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA.....	123
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP.....	124
Abbildung 12: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie.....	125
Abbildung 13: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Rituximab.....	126
Abbildung 14: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP	127
Abbildung 15: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP.....	128
Abbildung 16: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP.....	129
Abbildung 17: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit regelmäßiger Plasmainfusionen bei cTTP-Patient*innen in Remission	130
Abbildung 18: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von psychologischer Betreuung bei TTP-Patient*innen in Remission	131
Abbildung 19: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission.....	132

Abbildung 20: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko bestimmter Medikamente, weiterer Triggerfaktoren und genetischer Faktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub.....	133
Abbildung 21: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission.....	134
Abbildung 22: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit verschiedener in Good-Clinical Practice-Empfehlungen der ISTH empfohlener Maßnahmen bei schwangeren und postpartalen TTP-Patientinnen.....	135
Abbildung 23: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Verwendung von Scores in der Schwangerschaft.....	136
Abbildung 24: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie	137
Abbildung 25: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Differentialdiagnose eines TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA.....	138
Abbildung 26: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum präkonzeptionellen und postpartalen Monitoring bei TTP Patientinnen	139
Abbildung 27: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte..	140
Abbildung 28: Prävalenz einer Autoimmunerkrankung zusätzlich zu einer TTP-Diagnose.....	285
Abbildung 29: Prävalenz eines systemischen Lupus erythematodes vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose	285
Abbildung 30: Prävalenz eines SLE im Follow-up-Zeitraum nach einer TTP-Erstmanifestation	286
Abbildung 31: Prävalenz eines Sjögren-Syndroms vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose.....	286
Abbildung 32: Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose	287
Abbildung 33: Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose	287
Abbildung 34: Prävalenz von Mischkollagenosen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose.....	288
Abbildung 35: Prävalenz von Psoriasis vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose.....	288
Abbildung 36: Prävalenz von Multipler Sklerose vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose	289
Abbildung 37: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose; ITP=Immunthrombozytopenie	289
Abbildung 38: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen im Follow-up-Zeitraum nach einer TTP-Erstmanifestation	290
Abbildung 39: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen bei Kindern mit iTTP zwischen 9 und 17 Jahren; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease; SLE: Systemischer Lupus Erythematodes	290
Abbildung 40: Prävalenz eines Malignoms zusätzlich zu einer TTP-Diagnose	303

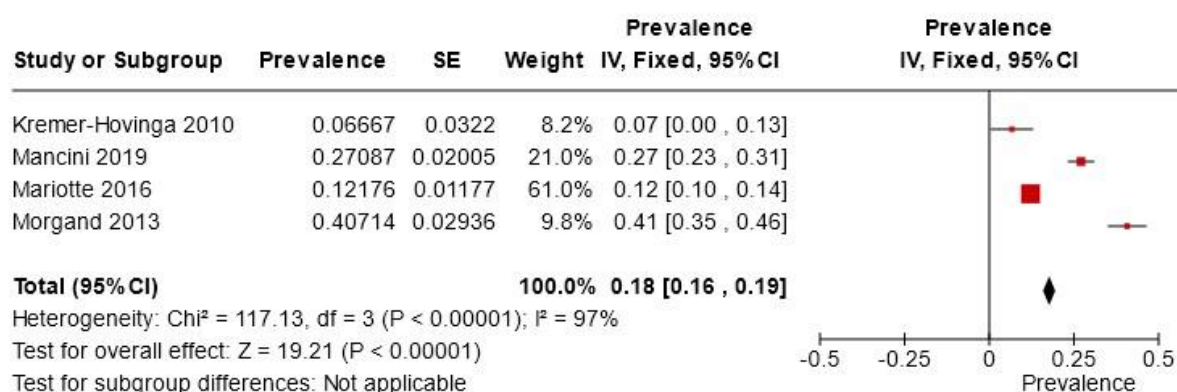


Abbildung 41: Prävalenz von Infektionen (nicht genauer beschrieben) bei Patient*innen mit TTP-Diagnose ohne Unterscheidung eines TTP-Subtyps (wie z.B. iTTP, iTTP ohne bekannten Ursprung) 332

Abbildung 42: Prävalenz von HIV bei Patient*innen mit TTP-Diagnose ohne Unterscheidung eines TTP-Subtyps (wie z.B: iTTP, iTTP ohne bekannten Ursprung) 332

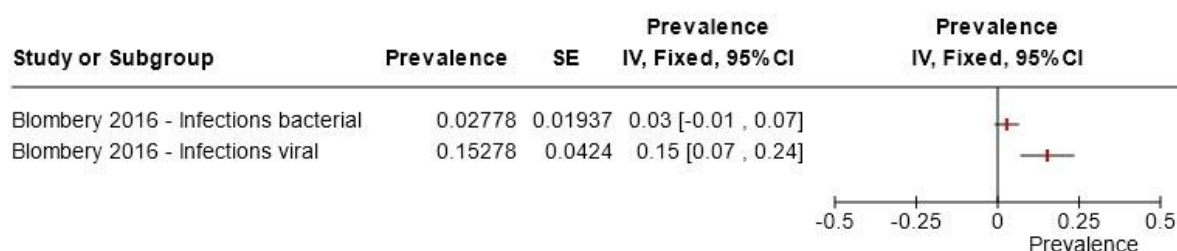


Abbildung 43: Prävalenz von bakteriellen und viralen Infektionen bei TTP-Diagnosen 332

Abbildung 44: Fälle von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr 341

Abbildung 45: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz einer medikamenteninduzierten TTP bei Patient*innen mit TTP 360

Abbildung 46: Vergleich der Wirksamkeit einer zeitnahen gegenüber einer späten Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA auf die Sterblichkeit 378

Abbildung 47: Sensitivität und Spezifität sowie Anzahl der richtig positiven (TP) und negativen (TN) sowie falsch positiven (FP) und negativen (FN) Werte der untersuchten Teste Positiver prädiktiver Wert (HemosIL® AcuStar) 388

Abbildung 48: Prognostischer Wert von Troponin-I auf die Mortalität von Patient*innen mit V.a. TTP 413

Abbildung 49: Prognostischer Wert von Bilirubin auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP 413

Abbildung 50: Prognostischer Wert von LDH auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP 414

Abbildung 51: Prognostischer Wert von LDH (IU/L) auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP (Vergleich der Messwerte) 414

Abbildung 52: Prognostischer Wert von Kreatinin auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP 416

Abbildung 53: Prognostischer Wert des Glasgow-Coma-Scale (GCS) auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP 417

Abbildung 54: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der Mortalität bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP 463

Abbildung 55: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der Mortalität bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion in Abhängigkeit zum Plasmavolumen bei Patient*innen mit akuter iTTP 464

Abbildung 56: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich des Therapieansprechens bei Therapie mit Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP 465

Abbildung 57: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der schweren unerwünschten Ereignisse bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP 466

Abbildung 58: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der Rezidivhäufigkeit bei Therapie mit Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP 467

Abbildung 59: Vergleich der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität beim Vergleich von SDP- und FFP-Plasmainfusionen bei TTP-Patient*innen im akuten Schub 483

Abbildung 60: Häufigkeit von Depressionen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub 509

Abbildung 61: Häufigkeit von schweren Depressionen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub	509
Abbildung 62: Häufigkeit von Angststörungen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub	509
Abbildung 63: Häufigkeit von posttraumatischen Belastungsstörungen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub.....	510
Abbildung 64: Häufigkeit von Fatigue als eines der Hauptsymptome bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub.....	510
Abbildung 65: Häufigkeit von kognitiven Einschränkungen als eines der Hauptsymptome bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub	510
Abbildung 66: Häufigkeit des Auftretens einer Clopidogrel-assoziierten TTP	519
Abbildung 67: Häufigkeit des Auftretens einer Ticlopidin-assoziierten TTP	520
Abbildung 68: Fälle von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr	525
Abbildung 69: Häufigkeit des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patient*innen	526
Abbildung 70: Häufigkeit des Auftretens einer Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP	526
Abbildung 71: Häufigkeit des Auftretens einer allogenen Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP	527
Abbildung 72: Häufigkeit des Auftretens einer autologen Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP	527
Abbildung 73: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.3178C>T (p.R1060W) mit einer TTP-Erkrankung	536
Abbildung 74: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.2260T>C (p.C754R) mit einer TTP-Erkrankung	536
Abbildung 75: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.1368G>T (p.Q456H) mit einer TTP-Erkrankung	537
Abbildung 76: Assoziation von HLA-DRB1*04 mit einer TTP-Erkrankung.....	537

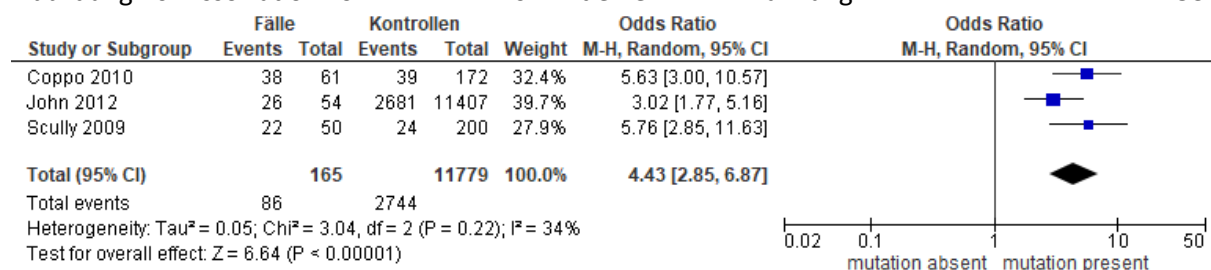


Abbildung 77: Assoziation von HLA-DRB1*11 mit einer TTP-Erkrankung.....	537
Abbildung 78: Assoziation von HLA-DQB1*0301 mit einer TTP-Erkrankung	538
Abbildung 79: Häufigkeit von TTP-Rezidiven bei TTP-Patient*innen in Remission unter der Behandlung mit Ciclosporin A	551
Abbildung 80: Vergleich der maternalen Mortalität bei TTP und HELLP-Syndrom	601
Abbildung 81: Inzidenz von TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie...	608
Abbildung 82: Überleben der Mütter und Neugeborenen bei TTP	608
Abbildung 83: Vergleich der prognostischen Aussagekraft höherer und geringerer ADAMTS13-Werte auf die Wahrscheinlichkeit eines TTP-Rezidiv im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit TTP	615
Abbildung 84: Vergleich der prognostischen Aussagekraft höherer und geringerer ADAMTS13-Werte auf die Wahrscheinlichkeit eines Aborts im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit TTP	615

4.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen	11
Tabelle 2: Evidenzgrad für Studien zu prognostischen Faktoren	21
Tabelle 3: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie	22
Tabelle 4: Evidenzgrad für diagnostischen Studien auf der Basis aggregierter Evidenz	22
Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen	24
Tabelle 6: Feststellung der Konsensusstärke	24
Tabelle 7 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	43
Tabelle 8: PICO-Kriterien zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entwicklung eines TTP-Schubs mit Einschlusskriterien	69
Tabelle 9: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Malignomerkrankung auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	69
Tabelle 10: PICO-Kriterien zum Einfluss des Alters auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	70
Tabelle 11: PICO-Kriterien zum Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	70
Tabelle 12: PICO-Kriterien zum Einfluss der Ethnie auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	70
Tabelle 13: PICO-Kriterien zum Einfluss des Körpergewichtes auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	71
Tabelle 14: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Infektion auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	71
Tabelle 15: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Schwangerschaft auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	71
Tabelle 16: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Impfung auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	72
Tabelle 17: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Medikamenteneinnahme auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	72
Tabelle 18: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	73
Tabelle 19: PICO-Kriterien zum Einfluss von Drogen auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	73
Tabelle 20: PICO-Kriterien zur zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien	74
Tabelle 21: PICO-Kriterien zum Einfluss neuer laborchemischer Testverfahren bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien	74
Tabelle 22: PICO-Kriterien zur primären Einbeziehung klinischer Scores bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien	74
Tabelle 23: PICO-Kriterien zur Differenzierung mittels laborchemischer und klinischer Diagnostik bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien	75
Tabelle 24: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie (11)	76
Tabelle 25: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit von Rituximab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie (11)	76
Tabelle 26: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit von Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien	76
Tabelle 27: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien	77

Tabelle 28: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit der prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP	77
Tabelle 29: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit regelmäßiger Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP in Remission mit Einschlusskriterien	78
Tabelle 30: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung bei Patient*innen mit TTP in Remission mit Einschlusskriterien	78
Tabelle 31: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit einer regelmäßigen Messung der ADAMTS13-Aktivität bei TTP-Patient*innen nach einem TTP-Schub mit Einschlusskriterien	78
Tabelle 32: PICO-Kriterien zum Einfluss bestimmter Medikamente bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	79
Tabelle 33: PICO-Kriterien zum Einfluss weiterer Triggerfaktoren bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	80
Tabelle 34: PICO-Kriterien zum Einfluss genetischer Faktoren bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	80
Tabelle 35: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien	81
Tabelle 36: PICO-Kriterien zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen auf fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien	81
Tabelle 37: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien	81
Tabelle 38: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien	82
Tabelle 39: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen auf maternale Ergebnisse mit Einschlusskriterien	82
Tabelle 40: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit der Erhebung von Scores bei schwangeren Patientinnen mit TTP oder schwerer Thrombozytopenie auf diagnostische und maternale Endpunkte mit Einschlusskriterien	82
Tabelle 41: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	83
Tabelle 42: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP oder HUS bei schwangeren Patientinnen mit TMA auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	83
Tabelle 43: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines präkonzeptionellen Monitorings bei TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	84
Tabelle 44: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitorings bei TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	84
Tabelle 45: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	84
Tabelle 46: Charakterisierung der potenziell relevanten, im Volltext geprüften Leitlinien	113
Tabelle 47: Methodische Bewertung der potenziell relevanten, im Volltext bewerteten Leitlinien ..	252
Tabelle 48: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss von Autoimmunerkrankungen	253
Tabelle 49: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss von Malignomen	254
Tabelle 50: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Alters	254
Tabelle 51: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Geschlechts	255
Tabelle 52: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss der Ethnie	255

Tabelle 53: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Körpergewichtes	256
Tabelle 54: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des von Infektionen	256
Tabelle 55: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Schwangerschaft	257
Tabelle 56: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Risiko einer Impfung....	257
Tabelle 57: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Impfung	258
Tabelle 58: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Risiko der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP	258
Tabelle 59: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP	259
Tabelle 60: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP	259
Tabelle 61: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko von Drogen auf die Entstehung einer TTP	260
Tabelle 62: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur zeitnahen ADAMTS13- Aktivitätsbestimmung im Vergleich zu einer verzögerten ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA	261
Tabelle 63: Methodische Bewertung von Kohortenstudien zum Vergleich laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13 bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	261
Tabelle 64: Methodische Bewertung der systematischen Übersicht zur diagnostischen Güte des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	262
Tabelle 65: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zum Schema zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP	263
Tabelle 66: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur Wirksamkeit von Caplacizumab	263
Tabelle 67: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudie zur Wirksamkeit von Caplacizumab	264
Tabelle 68: Methodische Bewertung der systematischen Übersicht zur Wirksamkeit von Rituximab	264
Tabelle 69: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit von Rituximab	265
Tabelle 70: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines Plasma- Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP	266
Tabelle 71: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP	267
Tabelle 72: Methodische Bewertung von Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP	268
Tabelle 73: Methodische Bewertung der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP	268
Tabelle 74: Methodische Bewertung der Dosisfindungs-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP	269
Tabelle 75: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission	269
Tabelle 76: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer psychologischer Betreuung bei TTP-Patient*innen in Remission	270
Tabelle 77: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13- Messung bei TTP-Patient*innen in Remission	270

Tabelle 78: Methodische Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Relevanz von Medikamenten, weiteren Trigger- und genetischer Faktoren bei TTP-Patient*innen nach einem akuten Schub	271
Tabelle 79: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission.....	272
Tabelle 80: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft.....	272
Tabelle 81: Methodische Bewertung eingeschlossenen Kohortenstudien zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft	273
Tabelle 82: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen	274
Tabelle 83: Methodische Bewertung eingeschlossener Kohortenstudien zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen	274
Tabelle 84: : Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen.....	275
Tabelle 85: Methodische Bewertung eingeschlossener Kohortenstudien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen	275
Tabelle 86: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zur Zuverlässigkeit der Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft	276
Tabelle 87: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie	276
Tabelle 88: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie	277
Tabelle 89: Methodische Bewertung von eingeschlossenen Primärstudien zur Differentialdiagnose eines TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA.....	277
Tabelle 90: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien zum präkonzeptionellen Monitoring bei TTP-Patientinnen	277
Tabelle 91: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zum präpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen	278
Tabelle 92: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Querschnittsstudie zum präpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen.....	279
Tabelle 93: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	279
Tabelle 94: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP	281
Tabelle 95: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit von Rituximab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP	281
Tabelle 96: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches bei TTP-Patient*innen	282
Tabelle 97: Evidenztabelle zu konsensbasierten Leitlinienempfehlungen bei schwangeren TTP-Patientinnen	283
Tabelle 98: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entstehung einer TTP (.....	291
Tabelle 99: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Malignomerkkrankungen auf die Entstehung einer TTP.....	304

Tabelle 100: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien um prognostischen Einfluss des Alters auf die Entstehung einer TTP	308
Tabelle 101: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss des Geschlechts auf die Entstehung einer TTP	317
Tabelle 102: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss der Ethnie auf die Entstehung einer TTP	325
Tabelle 103: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss des Körpergewichtes auf die Entstehung einer TTP.....	329
Tabelle 104: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Infektionen auf die Entstehung einer TTP	333
Tabelle 105: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Schwangerschaften auf die Entstehung einer TTP	342
Tabelle 106: Evidenztabelle zu eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss der Impfungen auf die Entstehung einer TTP.....	348
Tabelle 107: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Primärstudien zum Einfluss einer Impfung auf die Entstehung einer TTP (Fragestellung 009)	351
Tabelle 108: Evidenztabelle zu eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP	361
Tabelle 109: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Primärstudien zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP (Fragestellung 02)	365
Tabelle 110: Evidenztabelle zu Studien zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP	371
Tabelle 111: Evidenztabelle zu vergleichenden Studien zum Einfluss von Drogen auf die Entstehung einer TTP.....	374
Tabelle 112: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA	379
Tabelle 113: Evidenztabelle der Primärstudien zu den Testgütekriterien verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA.....	390
Tabelle 114: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse zu den Testgütekriterien des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TMA/TTP	399
Tabelle 115: Evidenztabelle zu den Primärstudien zu den Testgütekriterien des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TMA/TTP.....	405
Tabelle 116: Evidenztabelle zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP	418
Tabelle 117: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen zur Fragestellung der Therapie einer akuten iTTP mit Caplacizumab	436
Tabelle 118: Evidenztabelle zu einer ergänzenden Kohortenstudie zur Fragestellung der Therapie einer akuten iTTP mit Caplacizumab	444
Tabelle 119: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen zur Therapie einer akuten iTTP mit Rituximab	447
Tabelle 120: Evidenztabelle zu Evidenz aus Primärstudien zur Therapie einer akuten iTTP mit Rituximab.....	448
Tabelle 121: Evidenztabelle der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP.....	459
Tabelle 122: Evidenztabelle der Primärstudien zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP.....	468

Tabelle 123: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten und ergänzenden Primärstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP	485
Tabelle 124: Evidenztabelle zur Wirksamkeit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP	496
Tabelle 125: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission.....	507
Tabelle 126: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub und zur Häufigkeit psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen bei TTP-Patient*innen in Remission.....	511
Tabelle 127: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission.....	518
Tabelle 128: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von Medikamenten bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub.....	521
Tabelle 129: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von weiteren Triggerfaktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub	528
Tabelle 130: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von genetischen Faktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub	539
Tabelle 131: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission.....	552
Tabelle 132: Evidenztabelle zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft	557
Tabelle 133: Evidenztabelle zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen.....	565
Tabelle 134: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen	581
Tabelle 135: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen	585
Tabelle 136: Evidenztabelle zur Zuverlässigkeit der Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft	592
Tabelle 137: Evidenztabelle zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie	603
Tabelle 138: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA.....	609
Tabelle 139: Evidenztabelle zum präkonzeptionellen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP	616
Tabelle 140: Evidenztabelle zum postpartalen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP .	624
Tabelle 141: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Ergebnisse.....	630
Tabelle 142: Evidenzprofil zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entstehung einer TTP	634
Tabelle 143: Evidenzprofil zum Einfluss von Malignomen auf die Entstehung einer TTP.....	639
Tabelle 144: Evidenzprofil zum Einfluss des Alters auf die Entstehung einer TTP	641
Tabelle 145: Evidenzprofil zum Einfluss des Geschlechts auf die Entstehung einer TTP	643
Tabelle 146: Evidenzprofil zum Einfluss der Ethnie auf die Entstehung einer TTP	645
Tabelle 147: Evidenzprofil zum Einfluss des Körpergewichtes auf die Entstehung einer TTP	647
Tabelle 148: Evidenzprofil zum Einfluss von Infektionen auf die Entstehung einer TTP	649
Tabelle 149: Evidenzprofil zum Einfluss einer Schwangerschaft auf die Entstehung einer TTP	651
Tabelle 150: Evidenzprofil zum Einfluss von Impfungen auf die Entstehung einer TTP	653

Tabelle 151: Evidenzprofil zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP	656
Tabelle 152: Evidenzprofil zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP	659
Tabelle 153: Evidenzprofil zum Einfluss von Drogenkonsum auf die Entstehung einer TTP	661
Tabelle 154: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA	663
Tabelle 155: Evidenzprofil zu den Testgütekriterien verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit V.a. auf TTP/TMA	665
Tabelle 156: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. TTP/TMA nach den Ergebnissen verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität	666
Tabelle 157: Evidenzprofil zur Zuverlässigkeit von klinisch-diagnostischen Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	669
Tabelle 158: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. TTP/TMA nach den Ergebnissen der diagnostischen Tests mit dem PLASMIC-Score und verschiedenen Grenzwerten	671
Tabelle 159: Evidenzprofil zum prognostischen Wert von Troponin-I, Bilirubin, D-Dimere, LDH, Hämoglobin, Retikulozyten, Thrombozytenzahl, Kreatinin, aPTT, Fibrinogen und GCS auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP	675
Tabelle 160: -Evidenzprofil zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei einer akuten iTTP (Unterschiede wurden hervorgehoben)	679
Tabelle 161: Evidenzprofil Wirksamkeit von Rituximab bei einer akuten iTTP (Unterschiede wurden hervorgehoben)	682
Tabelle 162: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP	684
Tabelle 163: Evidenzprofil zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP	687
Tabelle 164: Evidenzprofil zur Prophylaxe eines akuten Schubes mit rekombinantem ADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie mit Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP	690
Tabelle 165: Evidenzprofil zur Therapie eines akuten Schubes mit rekombinantem ADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie mit Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP	691
Tabelle 166: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission	694
Tabelle 167: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung von TTP-Patient*innen in Remission	696
Tabelle 168: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission (Unterschiede werden hervorgehoben)	698
Tabelle 169: Evidenzprofil zum Einfluss der Medikamenteneinnahme bei Patient*innen in Remission auf das Auftreten eines Rezidivs (Unterschiede werden hervorgehoben)	701
Tabelle 170: Evidenzprofil zum Einfluss von weiteren Triggerfaktoren (Operationen, Schwangerschaft, Knochenmarktransplantation) bei TTP-Patient*innen auf das Rezidiv einer TTP	705
Tabelle 171: Evidenzprofil zum Einfluss genetischer Faktoren auf ein TTP-Rezidiv bei TTP-Patient*innen in Remission	709
Tabelle 172: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission auf TTP Rezidive	712
Tabelle 173: Evidenzprofil zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft	714
Tabelle 174: Evidenzprofil zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen	718

Tabelle 175: Ergänzendes Evidenzprofil zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern auf Siurrogatendpunkte bei schwangeren TTP-Patientinnen	721
Tabelle 176: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen	724
Tabelle 177: Ergänzendes Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen auf Surrogatendpunkte bei schwangeren TTP-Patientinnen.....	726
Tabelle 178: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines postpartalen Labor-Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, BB) bei TTP-Patientinnen auf maternale Endpunkte	728
Tabelle 179: Evidenzprofil zur Zuverlässigkeit von Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft	730
Tabelle 180: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. auf TTP/TMA nach den Ergebnissen verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität	734
Tabelle 181: Evidenzprofil zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie	737
Tabelle 182: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA.....	740
Tabelle 183: Evidenzprofil zum präkonzeptionellen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP	743
Tabelle 184: Evidenzprofil zum postpartalen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP ...	746
Tabelle 185: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien	748

4.3. Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13.....	<i>A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains type 1 motif, member 13</i>
AG	<i>Arbeitsgruppe</i>
AGREE	<i>Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation</i>
AK	<i>Antikörper</i>
aPTT	<i>aktivierte partielle Thromboplastinzeit</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure/ Aspirin</i>
AUC.....	<i>Area under the curve</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.</i>
BB.....	<i>Blutbild, Blutbild</i>
BDDH	<i>Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.</i>
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
CebM	<i>Centre of evidence-based Medicine</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease</i>
cTnI	<i>Cardiac troponin I</i>
cTnT	<i>Cardiac troponin T</i>
cTTP	<i>vererbte (hereditäre oder congenitale) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura</i>
DEGAM	<i>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</i>
DGA.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Angiologie</i>
DGGG.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</i>
DGHO.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</i>
DGIIN	<i>Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin</i>
DGIM	<i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin</i>
DGKJ.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</i>
DGKL	<i>Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DGNI	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin</i>
DGPM	<i>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie</i>
DGTI	<i>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</i>
DIVI	<i>Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin</i>
DKPM.....	<i>Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma, Fresh Frozen Plasma, Fresh Frozen Plasma</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Score</i>
GfN.....	<i>Gesellschaft für Nephrologie</i>
GIN.....	<i>Guidelines International Network</i>
GPN.....	<i>Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
GTH	<i>Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>
HR	<i>Hazard-Ratio</i>
iTTP.....	<i>immune-mediated thrombotisch thrombozytopenische Purpur/ immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LDH	<i>Lactatdehydrogenase</i>
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i>
mRNA.....	<i>messenger RNA</i>

N	<i>number</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PLT	<i>Platelets</i>
rADAMTS13	<i>rekombinantes ADAMTS13</i>
RCT	<i>randomisierte kontrollierte Studien</i>
RR	<i>Relatives Risiko</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SD	<i>solvent-Detergent-Plasma</i>
TMA	<i>Thrombotische Mikroangiopathie</i>
TPE	<i>therapeutischer Plasmaaustausch bzw. Plasmapherese</i>
TTP	<i>Thrombotisch thrombozytopenische Purpura</i>
V.a.	<i>Verdacht auf</i>

5. Anlagen

5.1. Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitlinien-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Eine Besonderheit der Interessenerklärung fand sich bei der letzten Erhebung im Jahr 2025 in Bezug auf das Medikament rADAMTS13. Die Neuzulassung dieses Medikaments erfolgte während der Leitlinienarbeit im September 2024. Vor Abstimmung diesbezüglicher Empfehlungen wurden die entsprechenden Interessenerklärungen eingeholt.

Tabelle 7 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med Bakchoul, Tamam	Terumo	Nein	Bayer Vital GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, CLS Behring GmbH, Doctrina Med AG, Inselspital, Universitätsspital, Leo Pharma GmbH, Meet the Experts Academy UG, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk	-	DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, DGTI Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V., CoaChrom Diagnostica GmbH, Maria Enzersdorf, Robert Bosch GmbH,	Europäische Patentanmeldung 21 172.527.0 - EP2116995 3.3	Mitglied: DGTI (Beisitzer im Vorstand) Seit 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: GTH, DGTI, ISTH, EHA (Mitglied) Seit 2012	COI: keine: keine

			Pharma GmbH, Schöchl medical education, Stago Deutschland GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH		Gerlingen, Stiftung Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V., Ergomed, Surrey (Vereinigtes Königreich), DRK Blutspendedienst, Mannheim, Deutsche Herzstiftung, Frankfurt am Main, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg			
Prof. Dr. med. Bauersachs, Rupert	Nein	Keine	BMS, Pfizer, Leo, Viatris	Keine	Keine	Keine	Mitglied: deutsche Gesellschaft für Phlebologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Venöser Thromboembolie, Klinische Tätigkeit: Angiologische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	keinen COI: keine: -
Beushausen, Lennart	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Bommer, Martin	keine	Sanofi, Takeda	Sanofi, Sobi	Diverse Publikationen	Keine	Fresenius, FMC, Sanofi, Pfizer	Mitglied: DGHO, Arbeitsgruppe Nicht-maligne Hämatologie, Autor Onkopedia TMA Zeitraum: 2015-jetzt,	Vortragstätigkeit/Advisoryboardtätigkeit/Aktienbesitz thematisch relevante pharmazeutische Industrie. Moderate COI in Bezug auf rADAMTS13, bis 2024 auch für Caplacizumab

							Wissenschaftliche Tätigkeit: Review TMA Diagnostik und Therapie, Klinische Tätigkeit: Nichtmaligne Hämatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmung zu Caplacizumab und rADAMTS13
Univ.-Prof. Dr. med. Brinkköttler, Paul	Land NRW, Unfallversicherung Bund Bahn, Funds+, Partner Seitz, Roche, Patrimoine Universite	Bayer, Alexion, Vifor, Sanofi, Takeda	Sanofi, Brandenburger Nephrologie Kolleg e.V., Alexion, Sanofi, Alexion, HG3 Conference Unlimited, Alexion, Travere, StreamedUp, AstraZeneca, FomF, FomF, Akademie Niere, Sanofi, FomF, Vifor, Sanofi, Sanofi, Takeda	Thieme	Roche, Sanofi, Sanofi	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften in der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Glomeruläre Erkrankungen, TMAs (aHUS/TTP), Altersmedizin, Klinische Tätigkeit: Innere Medizin und Nephrologie, Schwerpunkt glomeruläre Erkrankungen, TMAs, Altersmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Trifft nicht zu., Persönliche Beziehung: Trifft nicht zu.	Caplacizumab, rADAMTS13 COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Prof. Dr. med. Chemnitz, Jens-Marcus	Nein	Clinigen, Amgen, Amgen, Amgen, Roche, Incyte, Amgen	Roche, Roche, AstraZeneca, Abbvie, Pharmamar, Janssen, Abbvie, Novartis, AstraZeneca, Novartis, Roche, Roche, Gilead, Abbvie	Jazz Pharma, Roche, Pharmamar, GSK, Novartis	Roche Bei Zeitraum stand: Aktuell/PolaGo Studie	Nein	Mitglied: DGIM, DGHO, DKG, GLA / jeweils Mitglied Zeitraum: Fortlaufend, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Studien im Bereich Hämatologie / Sarkome Zeitraum: Fortlaufend, Klinische Tätigkeit: Hämatologie / Onkologie / Palliativmedizin Zeitraum: Fortlaufend, Beteiligung an Fort-	Rituximab COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)

							/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	
Priv.-Doz. Dr. Eichenauer, Dennis	Nein	Nein	Takeda	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivstation (DGIIN)	rADAMTS13 COL: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
PD Dr. med. Gäckler, Anja	Nein	Alexion/Astra Zeneca, Ablynx/Sanofi , Traverse/Vifor Pharma, Novartis, Samsung Bioepis, Rythm	AstraZeneca, Ablynx/Sanofi, Alexion, BioMerieux, Chiesi	Alexion	Alexion, Roche, Novartis, Otsuka, Sanofi, Sanofi, Boehringer- Ingelheim	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied: Deutsche Hypertonieliga, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionen bei Organtransplantierten, Impfansprechen, aHUS, aTTP, Klinische Tätigkeit: Leitung der nephrologischen Poliklinik am Universitätsklinikum Essen inklusive TMA-Sprechstunde, Klinische Tätigkeit: Leitung Nierentransplantationsambulanz am Universitätsklinikum Essen	Caplacizumab, Rituximab COL: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Dr. med. Günther, Albrecht	Nein	Ipsen Pharma	Boehringer Ingelheim, Pfizer/BMS , Daiichi Sankyo, Merz Pharma, Ipsen Pharma, Occlutech, Shionogi	Co Editor SEktion SOP bei Intensivup2date	Ipsen Pharma (IIT mit Finanzierung durch Ipsen), Beteiligung als Co-PI an Clearance Studie (Industriegesponsort von Boston Scientific)	Keine	Mitglied: DGNI, Vorsitzender der DGNI-Stiftung, Gründungsmitglied der IGNITE-Forschungsgruppe der DGNI Zeitraum-> Seit 02/2022, Mandat der DGNI zur Mitarbeit an LL DGN (DGN Task force	Antikoagulation COL: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)

						irreversibler Hirnfunktionsausfall) DEGUM GENERATE Forschungsgruppe (zur Erforschung von Autoimmunenzephalitis; Gründungsmitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurologische Intensivmedizin, irreversibler Hirnfunktionsausfall, neurologische Komplikationen von Endokarditis, Heart beim Schlaganfall, Folgen von Gerinnungsstörungen bei cerebrovaskulären Ereignissen, Telemedizin in der Neurologie/Neurointensivmedizin, seltene schwere neurologisch-intensivmedizinischer Erkrankungen (wie Autoimmunenzephalitis VITT, aHUs); COVID-19 assoziierte neurologische Erkrankungen, IGNITE-Arbeitsgruppe der DGNI-Gründungsmitglied, beteiligt an zahlreichen IGNITE-assoziierten Studien, Klinische Tätigkeit: Leiter Neurologische Intensivstation, Neurosonografie, Botulinumtoxintherapie, Telemedizin/Teleintensivmedizin, klinische Ethikberatung, irreversibler Hirnfunktionsausfall	

							Transplantbeauftragter des UKJ Zeitraum->seit 1999, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: s.o. Co-Editor SOP intensivup2date, Überregionale Fortbildungen zum Thema Schlaganfall, Hirnblutung, Endokarditisfolgen. DGN Taskforce und DGKN-Taskforce irreversibler Hirnfunktionsausfall, Persönliche Beziehung: Mitgesellschafter MEYTEC Jena GmbH - Start up für telemedizinische Anwendungen und Entwicklungen Zeitraum-> seit 2022	
Prof. Dr. med. Habbig, Sandra	Nein	Novartis, Biontech, Biontech, Novartis Pharma GmbH, aHUS im Bereich Nephrologie, AdBoard AKI Bioporto Diagnostics, international AdBoard Eculizumab Biosimilar, Beratung AdBoard aHUS in Frankfurt	Med Publico, Osterseminar-Kongress Brixen, TMA-Symposium Köln (Sanofi), TMA-Symposium Köln (Sanofi), vom aHUS über C3G bis zur IgA Nephropathie, Vortrag im Rahmen GPN Symposium 2024	siehe pubmed Alexion, Alexion Pharma GmbH	DFG, KFO 329, Molekulare Mechanismen von Podozyten-Erkrankungen – die Nephrologie auf dem Weg zur Präzisionsmedizin	keine	Mitglied: GPN, DGfN, GNPI, ESPN, Wissenschaftliche Tätigkeit: FSGS, Komplementerkrankungen, Neonatale Nephrologie, Klinische Tätigkeit: FSGS, Komplementerkrankungen, Neonatale Nephrologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Neonatologisch-nephrologisch-intensivmedizinisches Symposium der GNPI und GPN in Iphofen (Organisatorin)	Differentialdiagnose aHUS; Caplacizumab (geringer IK) COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

PD Dr. med. Hart, Christina	nicht zutreffend	Firma Sanofi	TMA-Symposium Köln	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) International Society on Thrombosis and Haemostasis Zeitraum betreffend: seit vielen Jahren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prophylaxe und Therapie von Thrombosen in der Schwangerschaft Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei Tumorpatienten Erworbene Blutungsneigung Zeitraum betreffend: seit vielen Jahren, Klinische Tätigkeit: Hämostaseologie und Hämatologie Zeitraum betreffend: seit vielen Jahren, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen im Rahmen der GTH , Persönliche Beziehung: Nicht zutreffend Zeitraum betreffend: Nicht zutreffend	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Heller, Lena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine

Prof. Dr. med. Johanna A., Kremer Hovinga	Bundesamt für Gesundheit (BAG) der schweizerischen Eidgenossenschaft Zeitraum: Regelm. Anfragen bei Bedarf ca. 1-2x/Jahr seit mind. 5-7 Jahren	Takeda; Ablynx/Sanofi Zeitraum: Seit 2003 (Takeda und ihre Vorgänger) sowie 2011 (Ablynx/Sanofi) ca. 1 Board/Jahr	Thema TTP: Ablynx/Sanofi, Takeda; MedScape Thema Hämophilie: CSL Behring, Novo Nordisk, Roche Zeitraum: Pro Firma ~ 1 max. 2 Vorträge/Jahr	Nein	1. Swiss National Science Foundation (SNSF); Answering TTP Foundation, Baxter/Takeda: The International Hereditary TTP Registry Zeitraum: Gestartet 06/2006, ongoing, 1. Swiss National Science Foundation (SNSF); Answering TTP Foundation, Baxter/Takeda: The International Hereditary TTP Registry Zeitraum: Gestartet 06/2006, ongoing, 2. SNSF: Projekt Thrombotic thrombocytopenic purpura - the role of ADAMTS13 and long-term outcome, 3. Klinische	Keine	Mitglied: 1. Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) 2. Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH) 3. Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM) 4. Schweizerisches Hämophilie Netzwerk (SHN) - Präsidentin, seit 01/2022 5. Schweizerische Hämophilie Gesellschaft (SHG) 6. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) - Mitglied SSC VWF sowie Hämophilie 7. Gesellschaft für Thrombose und Hämostase Forschung (GTH) -Präsidentin Arbeitsgruppe Thrombotische Mikronagiopathien 8. American Society of Hematology (ASH) 9. European Hematology Association (EHA) - Mitglied der Guidelines Kommission 10/2018 - 06/2022 10. European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 11. Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH) 12. Society of Biochemistry, Bern, Switzerland	Caplacizumab, ADAMTS13 (Takeda) COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

					Studien: TITAN, HERCULES, post-Hercules Studien (Phasen 2 und 3; abgeschlossen), MAYARI Studie: Ablynx/Sanofi Zeitraum: Programm 2011 gestartet, 3 Studien inzwischen abgeschlossen, 4. Studie 2022 gestartet, 4. TAK-755 Studien (Phase 1, Phase 3a und 3b; Chart Review Register) Programm 2015 gestartet, 2 Studien abgeschlossen, 5. Interprofessiona l Hemophilia Care at EHCCC Bern: Bayer, CSL- Behring NovoNordisk, Octapharma, Roche, Sobi Projekt 2015 begonnen, ongoing		Alle ongoing, alle 3 Jahre, Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschung auf dem Gebiet der hTTP und iTTP Zeitraum seit fast 20 Jahren, Klinische Tätigkeit: Hämophilie und verwandete Blutungsneigungserkrankungen; Thrombotische Mikroangiopathien inkl. TTP; Gerinnungsdiagnostik, inkl. ADAMTS13 Bestimmungsmethoden Zeitraum: Seit fast 20 Jahren, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universität Bern (Gerinnungskurs 3 Jahreskurs Medizin); Höhere Fachprüfung BioMed Analytik; Zahlreiche Vorlesungen im In- und Ausland zum Thema TTP, ADAMTS13 und VWF, Persönliche Beziehung: Mein Ehemann ist Hausarzt mit eigener Praxis Verheiratet seit 1998; Praxis seit 2004	

Prof. Dr. Jörres, Achim	Nein	Nein	Fresenius Medical Care, Fraunhofer-Institut Leipzig, Alexion, Sanofi-Aventis, ArtCline GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGfN, DGIM, DGIIN, ASN, ERA-EDTA, ISN, ISPD; EuroPD e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenersatztherapie Sepsis/Organversagen	Caplacizumab COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)
Kaspar, Charlotte Lisa	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Kemkes-Matthes, Bettina	sobi	sobi, sobi, Bayer vital, Biomarin, Bayer, Bayer, sobi, Bayer, Takeda, Biomarin 26.01.2020 und 10.12.20, Bayer, sobi, Bayer, Biomarin 02.09.2021 und 30.09.2021, Takeda, sobi, Bayer vital	Rhein Main Herztage, Rhein Main Herztage – Pfizer Symposium, GTH Mediathek, Takeda, Daiichi sankyo, BMS, DGIM, GTH – Bayer Symposium, EAHAD Vortrag Biotest, LÄK Hessen, DGTI Seminar, HICC ST. Gallen, Workshop Pentaglobin Biotest, Biotest Meet the Advisor, DGIM, Biotest, Bayer vital, Biotest, Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis im Rahmen GTH Leipzig, Med update, DGTI Vortrag, Stago	1. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, Thomas W, Kemkes-Matthes B, Marten S, Bornhauser M. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020 Dec;7(12):e884-e891 2. Preisler B, Pezeshkpoor B, Banchev A, Fischer R, Zieger B, Scholz U, Rühl H, Kemkes-Matthes B, Schmitt U, Redlich A, Unal S, Laws HJ, Olivieri M, Oldenburg J, Pavlova A. Familial Multiple Coagulation Factor Deficiencies (FMCfDs) in a Large Cohort of Patients-A Single-Center Experience in Genetic Diagnosis. J Clin Med. 2021 Jan	Keine mehr	nein	Mitglied: DGIM, GTH, BDDH, ISTH Zeitraum-> jeweils länger als 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thrombophile Diathesen, Blutungspatienten, Klinische Tätigkeit: Thrombophilie und hämorrhagische Diathesen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung Intensivkurs Innere Medizin der GTH Zeitraum: Bis 2021, Persönliche Beziehung: nein	COI: keine: keine

			Academy, HICC ST. Gallen, Vortrag Tagung Deutscher Ethikrat, Intensivkurs Hämophilie, GTH Akademie	18;10(2):347 3. Luxembourg B, Henke F, Kirsch-Altena A, Sachs U, Kemkes-Matthes B. Impact of double heterozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin G20210A on the thrombotic phenotype. Thromb Res. 2021 Apr;200:121-127 4. Franke B, Luxembourg B, Heidinger K, Kemkes-Matthes B, Sachs UJ. Direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective study in a real-life patient cohort. Blood Coagul Fibrinolysis. 2021 Feb 9. doi: 10.1097/MBC.0000000000001021. Epub ahead of print. 5. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? J Thromb Haemost. 2021 Mar;19(3):637-644 6. Schneck E, Schneck FK, Wolter JS, Hamm CW, Mann V, Hauch H, Kemkes-Matthes B,				

				Gräsner JT, Groesdonk HV, Dirkmann D, Sander M, Koch C, Brenck F. Prähospital Behandlung des akuten Koronarsyndroms unter DOAK-Dauertherapie [Prehospital management of acute coronary syndrome in patients on long-term direct oral anticoagulant treatment]. Anaesthesist. 2020 Feb;69(2):108-116. German				
Knahl, Constanze Jutta	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	COI: keine: keine
Univ.-Prof. Dr. med. Knoebl, Paul N.	Sanofi/Ablynx, Takeda, Novo Nordisk, Technoclone, Roche, Biotest	Nein	Stadt Wien, Intensivpflegeausbildung	Nein	Sanofi/Ablynx, Takeda, Argenx, Novo Nordisk	Nein	Mitglied: Mitglied Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Mitglied: Mitglied International Society on Thrombosis and Hemostasis, Wissenschaftliche Tätigkeit: Blutgerinnungsstörungen Thrombophilie Thrombozytäre Erkrankungen klinische Hämatologie Innere Medizin Intensivmedizin, Klinische Tätigkeit: Blutgerinnungsstörungen Thrombophilie Thrombozytäre Erkrankungen	Caplacizumab, rADAMTS13 COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

							klinische Hämatologie Innere Medizin Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Eingeladene Fortbildungsvorträge auf vielen Kongressen, Spitälern, Abteilungen, oder Forschungsgruppen, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Korte, Wolfgang	Schweizerische Akkreditierungsstelle	Vifor, Alexion, Sobi, DSM	Nein	Nein	SARS-CoV-2 Kohortenstudie Kanton St. Gallen	Nein	Mitglied: SULM (Schweizerische Union für Labormedizin), FAMH (Verband schweizerischer Laborleiter), Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämostase, Hämatologie, Klinische Tätigkeit: Hämatologisches Ambulatorium, hämatologischer Konsiliardienst, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: "HICC" Haemostasis in Critical Care	aHUS COI: moderat: Stimmenthaltung
Priv.-Doz. Dr. med. Koscielny, Jürgen	Leo Pharma, Aspen Pharma	Sanofi, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, LEO Pharma, Bayer AG, Bayer AG, MSD, LFB, Biomarin, AstraZeneca, Behring, Kedrion-BPL Bioproducts Laboratory	Sanofi, Leo Pharma, Boehringer Ingelheim, Mitsubishi, Bayer, Aspen, Sanofi, Mitsubishi, BMS, Sanofi, BMS, Daiichi BMS, Sankyo Deutschland GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Daiichi	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Vorstandsmitglied (Vorsitzender) im BDDH ("Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen") Mitglied in der GTH ("Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung") Mitglied ISTH ("International Society of Thrombosis and Haemostasis") Zeitraum der Beziehung: -> JA, Wissenschaftliche	Caplacizumab COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)

		GmbH Biomarin ,	Sankyo Deutschland GmbH, Pfizer, LEO, Alexion, Alexion, Pfizer, Alexion, CME-Verlag, AstraZeneca, Krankenhaus Perleberg, Biotest, Pfizer, LFB, AstraZeneca, Werfen, Leo Pharma, StreamUP, NovoNordisk, AstraZeneca, Biomarin, AstraZeneca, FomF GmbH, Behring, Viatris-MICE Service GmbH, AstraZeneca, GTH, Leo Pharma, Thüringer LÄK, Pfizer, Nein				Tätigkeit: Hämophilie, seltene und häufige Gerinnungsstörungen, Antikoagulanzen: perioperativer Umgang und Blutungsmanagement Zeitraum der Beziehung: -> JA, Klinische Tätigkeit: Klinische Hämostaseologie, Gerinnungsrufdienst, Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum Zeitraum der Beziehung: -> JA, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Co-Chair 2017, Berlin, ISTH (Weltkongreß) ("International Society of Thrombosis and Haemostasis") , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagungspräsident 63. Jahrestagung der GTH 2019 in Berlin ("Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung"), Persönliche Beziehung: Nein	
Dr. Könen, Susanne	Nein	Nein	GaKiju	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Parlamentarische Demokratie "Wo sind die Rebellen hin? Dissentierendes Abstimmungsverhalten in ost- und westdeutschen Landtagen" /Sozialwissenschaftlicher Vertrag) u.a., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Planungsstelle für die	COI: keine: keine

							Ausbildung zum Lehramt an der Georg-August-Universität, Göttingen: Wiss. Hilfskraft, verantwortlich für die Vorbereitung, Organisation und Durchführung der Lehrerfortbildung „Hochschultage für Lehrer und Mentoren“; Studienkreis, Hann.-Münden: Lehrbeauftragte in den Fächern Mathematik und Deutsch für die Sekundarstufe I und II sowie Lehrbeauftragte für die Blockseminare „Das Lernen lernen“	
Prof. Dr. med. Menne, Jan	Nein	Sanofi-Genzyme, früher Ablynx, Alexion	Sanofi-Genzyme, früher Ablynx, Alexion	Nein	Nein	Nein	Nein	Caplacizumab, Differentialdiagnose HUS COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Prof. Dr. med. Miesbach, Wolfgang	Takeda	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Werfen	Nein	Mitglied: Mitglied der Ärztlichen Beirats der DHG (Deutschen Hämophiliegesellschaft)	Caplacizumab, rADAMTS13 COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Prof. Dr. med.	Nein	Alexion, Vifor	Sanofi, Alnylam	Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D.	Nein	Nein	Mitglied: GPN, Leitlinienbeauftragter (für alle LL)	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine

Müller, Dominik				Zeitraum: Caplacizumab für relapsing TTP				Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Dr. med. Nothacker, Monika	IQTIG	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health, European Board of Gastroenterolo g, medical association bavaria, , INGUIDE	Nein	German Cancer Aid , BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfound , Canadian Public Health Agency	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	COI: keine: keine
Dr. med. Paliege, Alexander	Nein	Nein, Nein	Stada Pharma, GSK Pharma, Otsuka Pharma, AstraZeneca , Santis	Nein	Otsuka, Novartis, Vera Therapeutics, Galapagos, Vera Therapeutics, Boehringer	Nein	Mitglied: DGFN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mechanismen der renalen Urinkonzentrierung Rolle von Annexin A1 im Modell der experimentellen Glomerulonephritis COVID-Impfantwort bei Nierentransplantierten Patienten , Klinische Tätigkeit: Konventionelle Nephrologie Transplantationsmedizin	COI: keine: keine

Pulfer, Sara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Rebmann (Organisator), Sabrina	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine	COI: keine: keine
Röhrenbeck, Wencke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. Schneider, Dominik	Nein	Nein	Nein	Nein	EU	Nein	Mitglied: Mitglied des Geschäftsführenden Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mitglied: Mitglied des Geschäftsführenden Vorstands der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Mitglied: 1. Stv Vorsitzender der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderonkologie, seltene Tumoren, gonadale Tumoren, zuletzt auch Corona Pandemie (seit 1995), Klinische Tätigkeit: Gesamte Breite der Pädiatrie in leitender Position (seit 2007), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kongresspräsident DGKJ, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wiss. Leiter der DGKJ Repetitorien (seit 2019), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagungsleiter	COI: keine: keine

							GPOH Winter School (seit 2014), Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. med. Schreiber, Adrian	Nein	Sanofi, Vifor, Stadapharm, GSK, Otsuka, Vifor, Vifor, Alexion	Alexion, Hansa Biopharm, Usedom.Symposium 2020, BDi-Vorträge, Vifor, Vifor, Alexion, Alexion, Vifor, Alexion, Novartis, Stadapharm, Vifor, Astra, Vifor, Ostuka, Astra, Stadapharm	Nein	InflaRx, Novartis: CLNP023X2203, Morphosys, Alexion, Pfizer, Retrophin : Duplex Studie, Novartis: CLNP023A2301, Sanofi, Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der AAV, Klinische Tätigkeit: stationäre wie ambulante Versorgung von Patient*innen mit AAV, anderen Autoimmunerkrankungen, verschiedenen Glomerulonephritiden, TMA	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Schwehn, Lea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Schäffer, Larissa	/	/	/	/	/	/	Mitglied: /, Wissenschaftliche Tätigkeit: /, Klinische Tätigkeit: /, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: /, Persönliche Beziehung: /	COI: keine: keine
Dr. med. Sonja, Schneppe nheim	Nein	Nein	Nein	Nein	Takeda	Nein	Nein	rADAMTS13 COI: moderat: Stimmenthaltung
Steffan, Marco	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	Mitglied: nicht vorhanden, Wissenschaftliche Tätigkeit: nicht vorhanden, Klinische Tätigkeit: nicht vorhanden, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nicht vorhanden, Persönliche Beziehung: nicht vorhanden	COI: keine: keine

Prof. Dr. med. Stepan, Holger	Norgine (seit 2020), Nein	Takeda (seit 2023)	Alexion, Sanofi, Roche, Diagnostics, GE (seit 2018), Takeda	Nein	DFG Zeitraum laufend)	Nein	Mitglied: DGGG, DGPGM, AGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hypertonie in Schwangerschaft, Hochrisikoschwangerschaften, Klinische Tätigkeit: Hypertonie in Schwangerschaft, Hochrisikoschwangerschaften, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: studentische Lehre	Caplacizumab (gering) rADAMTS13 (moderat) COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion, keine Leitung der AG05 seit 12/2024. Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Dr. med. Tiebel, Oliver	Nein	Nein	SYSMEX Deutschland GmbH, Siemens Healthcare GmbH, Siemens Healthcare GmbH, WERFEN GmbH, Carus Management GmbH, Carus Management GmbH, STAGO Deutschland GmbH, STAGO Deutschland GmbH, Carus Management GmbH, event lab. GmbH Leipzig	Nein	Nein	Nein	Mitglied: KHDO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämostaseologische Fragestellungen mit SP von Willebrand Syndrom, Hämophilie (angeboren und erworben), Thrombophilie und Thrombopathie Publikationen als Vorträge, Poster und in wissenschaftlichen Zeitschriften, Klinische Tätigkeit: langjährige Fachverantwortlichkeit für hämatologische und hämostaseologische Routine- und Spezialdiagnostik des UK Dresden sowie über das MVZ ein breites Spektrum peripherer Einsender, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitteldeutsche Laborkonferenz 2021 (virtuell), GTH 2022 (Leipzig), HAINS (2022 2023),	COI: keine: keine

apl. Prof. Dr. nat. Unverzagt, Susanne	MHH Hannover, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM), Universitätsklinikum Erlangen Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Universität Dresden, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Deutsche	Klinik für Pneumologie Medizinische Hochschule Hannover (MHH), UNIVERSITÄTS MEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Universität Leipzig, AWMF	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für evidenzbasierte Medizin, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, European General Practice Research Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Übersichten und Methodik evidenzbasierter Leitlinien zu verschiedenen Fachbereichen der Allgemeinmedizin, Kardiologie und Onkologie	COL: keine: keine

	Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., DontBePatient Intelligence GmbH Brienner Straße 7 80333 München							
Dr. med. Veronika, Jennissen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL): Membership (Section Hemostaseology)	COI: keine: keine
Priv.-Doz. Dr. med. Völker, Linus	Keine	Bayer AG, Sanofi, Pfizer, GC Biopharm	Sanofi, AstraZeneca, Alexion, Sanofi, Sanofi, Sanofi, CSL Vifor, Sanofi	Nein	Sanofi von-bis: fortlaufend	Editas von-bis: fortlaufend	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Wissenschaftliche Tätigkeit: TTP-Register, - akuttherapie, Klinische Tätigkeit: Nephrologie, Geriatrie, allgemeine innere Medizin, Onkonephrologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

Prof. Dr. Weinmann-Menke, Julia	Nein	Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, GSK, Osuka	GSK, medupdate, AstraZeneca, Novartis	Nein	Novartis Boehringer-Ingelheim GSK Morphosys AstraZeneca vifro	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Vorsitzende der Kommission Leitlinien, Pressesprecherin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, gewähltes Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Transplantationsmedizin gewähltes Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates, Mitglied des Präsidiums der AWMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pathogenese der Lupusnephritis NTX-immunologische Mechanismen nach NTX Vaskulitiden (Pathogenese und Therapie), Klinische Tätigkeit: Systemischer Lupus erythematodes Nierentransplantation Glomerulonephritiden chronische Nierenkrankheit	COL: keine: keine
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Wendt, Ralph	Boehringer Ingelheim, Sanofi, Takeda, Alexion	Sanofi	Nein	Astra Zeneca	BMG (für Crit-CoV-U Studie), BMBF	Nein	Mitglied: DGfN, Mitglied: stv. Vorsitzender der Kommission für Onkonephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prädiktion klinischer Ereignisse bei renalen Erkrankungen und COVID-19 mittels proteomischer Untersuchungen im Urin TTP	Caplacizumab, rADAMTS13 COL: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

							Obesity Nephropathy siehe auch https://www.researchgate.net/profile/Ralph-Wendt/research , Klinische Tätigkeit: akademische stationäre Akutnephrologie	
Prof. Dr. Willam, Carsten	nein	DGIIN Wissenschaftlicher Beirat	Akademie Niere, Vorträge DIVI, Vorträge DGIIN	Nein	Teilprojekt Sonderforschungsbereich SFB 1350	Nein	Mitglied: DIVI, DGfN, DGIIN wissenschaftliche Gesellschaften, keine Mitgliedschaften in sonstigen Interessenverbänden, Wissenschaftliche Tätigkeit: Aufsätze im DIVI Jahrbuch, Artikel in wissenschaftlichen nationalen und internationalen Fachzeitschriften, Wissenschaftliche Tätigkeit: Akutes Nierenversagen, Intensivmedizin, verschiedene Artikel in Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften (kein Honorar, keine Interessenvertretung), Wissenschaftliche Tätigkeit: Inflammatorische Mechanismen von PHD Inhibitoren im Modell der Adeninnephropathie, Klinische Tätigkeit: Intensivmedizin, Nephrologie, Akutes Nierenversagen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: AKINET - zertifizierte Weiterbildungskurs Nierenersatztherapie in der	COI: keine: keine

							Intensivmedizin, DIVI-Akademie	
Prof. Dr. med. Wolf, Marc	Keine	Sanofi, Sanofi	Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo	Keine zum Thema	Keine	Keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Mitglied), Mitglied: Deutsche Schlaganfall Gesellschaft (Mitglied), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Schlaganfall, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, Klinische Tätigkeit: Schlaganfall-Behandlung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Prof. Dr. med. de Zwaan, Martina	Nein	Nein	NovoNordisk, Novartis, Chiesi, Falk	Springer, Elsevier, Elsevier, Urban Fischer	DFG, BMBF, Innovationsfonds, Cofoni, BMG	Nein	Mitglied: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Transplantationsgesellschaft, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin, Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Essstörungen, Adipositas, Transplantation, Klinische Tätigkeit: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Adiposiole über DAG und DDG	COI: keine: keine

Dr. med. von Auer- Wegener, Charis	N.z.	Sanofi, Sanofi, Sanofi, Sanofi, Sanofi, Sanofi , Takeda	Hämostase- Update, Hämostase- Update, Takeda/GTH, Sanofi/TMA- Symposium, Sanofi/GTH, DGHO Wissenschaftlic hes Symposium, Innovate, GTH, GTH	N. z.	Ruth-Möser- Stiftung, Sanofi, GTH	N. z.	Mitglied: Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), Mitglied: Mitgliedschaft im Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH), Wissenschaftliche Tätigkeit: TTP-Forschung: TTP-Register mit Biobank Mainz Übersichtsarbeiten zum von Willebrand-Syndrom, Publikationen im Gebiet der Hämostaseologie, insbesondere TTP, Klinische Tätigkeit: Hämostaseologie und Hämatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: TTP- Patiententage Hämophilie-Patiententage Interne Fortbildung Hämostaseologie Lehre Universitätsmedizin Mainz, Hämostaseologie, Persönliche Beziehung: N. z.	Vortrags- /Advisoryboardtätigkeit für pharmazeutische Firmen mit thematischem Bezug. Registerfinanzierung. Institutionelle Bezüge, z.T. auf Honorar verzichtet. Moderate COI Caplacizumab, geringe COI rADAMTS13 COI: moderat: Stimmenthaltung
Dr. med. Özcan, Fedai	Gerichte	Sanofi	Sanofi	"Case Report"- Thieme Verlag	Otsuka	keine	Mitglied: Mitglied der Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) , Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin., Mitglied: Europäische Fachgesellschaften Nephrologie (ERA), Mitglied: Mitglied des Vorstandes der VLKN (Verband leitender Krankenhausnephrologen), Mitglied: Länder beauftragter NRW für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie,	Caplacizumab COI: moderat: Limitierung von Leitungsfunktion Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung

						Mitglied: Fachexperten für die Zertifizierung als Schwerpunktlinik der der DGfN, Mitglied: Mitglied der Kommission klinische Pharmakologie, Intensivmedizin sowie Zertifizierung der DGfN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thrombotische Mikroangiopathie Systemische Vaskulitis, Klinische Tätigkeit: Direktor der Klinik für Nephrologie in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausbildung von MedizinstudentInnen im Rahmen der Lehre hier im Klinikum, In Kooperation mit der Universität Witten Herdecke , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Regelmäßige Organisation von Fortbildungen intern, und darüber hinaus regionale sowie über regionale Veranstaltung, Persönliche Beziehung: keine	

5.2. Schlüsselfragen im PICO-Format

5.2.1. Fragestellung 01

Führt eine Autoimmunerkrankung, insbesondere aus dem rheumatischen Formenkreis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 8)?

Tabelle 8: PICO-Kriterien zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entwicklung eines TTP-Schubs mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Autoimmunerkrankungen (autoimmune disorders) (insbesondere aus dem rheumatischen Formenkreis)	Keine Autoimmunerkrankungen	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.2. Fragestellung 02

Führt eine Malignomerkrankung zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 9)?

Tabelle 9: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Malignomerkrankung auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Malignom (malignancies)	Keine Malignomerkrankung	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.3. Fragestellung 03

Unterscheiden sich jüngere (z.B. < 50 Jahren) und ältere Menschen (z.B. > 50 Jahre) hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 10)?

Tabelle 10: PICO-Kriterien zum Einfluss des Alters auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Jüngere (z.B. mit einem Alter ≤ 50 Jahre)	Ältere (z.B. mit einem Alter > 50 Jahre)	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.4. Fragestellung 04

Unterscheiden sich Frauen und Männer hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 11)?

Tabelle 11: PICO-Kriterien zum Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Frauen	Männer	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; KI: Konfidenzintervall			

5.2.5. Fragestellung 05

Unterscheiden sich Menschen verschiedener Ethnien hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 12)?

Tabelle 12: PICO-Kriterien zum Einfluss der Ethnie auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Schwarze Ethnie	Andere Ethnien	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Häufigkeiten/ Inzidenzen / Prävalenzen je Gruppe, Relative Risiken, Differenzen, Odds Ratios oder Hazard Ratios mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			

iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

5.2.6. Fragestellung 06

Führt ein höheres Körpergewicht zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 13)?

Tabelle 13: PICO-Kriterien zum Einfluss des Körpergewichtes auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Adipöse Menschen	Normalgewichtige Menschen	•iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) •Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.7. Fragestellung 07

Führt eine Infektion zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 14)?

Tabelle 14: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Infektion auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Infektionen	Keine triggernden Infektionen Oder Situation vor der Infektion (Vorher-Nachher Vergleich)	•iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) •Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.8. Fragestellung 08

Führt eine Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 15)?

Tabelle 15: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Schwangerschaft auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Schwangerschaft	Keine Schwangerschaft	•iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) •Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/

			Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.9. Fragestellung 09

Führt eine Impfung zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 16)?

Tabelle 16: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Impfung auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Zeitliche Assoziation zu Impfungen	Keine Impfungen	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.10. Fragestellung 10

Führt eine Medikamenteneinnahme zu einem höheren Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 17)?

Tabelle 17: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Medikamenteneinnahme auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Einnahme von Medikamenten	Keine Einnahme dieser Medikamente	• iTTP oder cTTP-Schub (de-novo oder Rezidiv) • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.11. Fragestellung 11

Führt eine Pankreatitis zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 18)?

Tabelle 18: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Patient	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	akute Pankreatitis	keine Pankreatitis	• iTTP oder cTTP • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, Relative Risiken, Differenzen, Odds Ratios oder Hazard Ratios mit 95% KI
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien / Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.12. Fragestellung 12

Führt die Einnahme von Drogen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer de-novo-TTP oder eines TTP Rezidivs (siehe Tabelle 19)?

Tabelle 19: PICO-Kriterien zum Einfluss von Drogen auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Population	Exposition	Kontrolle	Outcome
Menschen ohne TTP bzw. Patient*innen mit TTP	Drogenkonsum	kein Drogenkonsum	• iTTP oder cTTP • Beschreibung über Häufigkeiten/ Inzidenzen/ Prävalenzen je Gruppe, RR, Differenzen, OR oder HR mit 95% KI
Design: Studien der höchsten verfügbaren Evidenz mit einer Volltextveröffentlichung in englischer oder deutscher Sprache			
iTTP: immun-vermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; cTTP: vererbte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

5.2.13. Fragestellung 13

Führt bei Patient*innen mit hochgradigem V.a. TTP/ Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) eine zeitnahe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h zu einer geringeren Sterblichkeit, weniger Rezidiven und einem günstigeren Verlauf im Vergleich zu Patient*innen, die keine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h erhalten (siehe Tabelle 20)?

Tabelle 20: PICO-Kriterien zur zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	Zeitnahe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (≤ 72 h)	Verzögerte (≥ 72 h) oder keine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität	• Mortalität • Rezidiv • Verlauf
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien / Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains type 1 motif, member 13			

5.2.14. Fragestellung 14

Führen bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA neue laborchemische Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität zu einer höheren diagnostischen Güte im Vergleich zum Standardverfahren (siehe Tabelle 21)?

Tabelle 21: PICO-Kriterien zum Einfluss neuer laborchemischer Testverfahren bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien

Patient	Indextest	Referenztest	Outcome
Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	• Technoscreen® ADAMTS13 Aktivität (semiquantitativ, lateral-flow) • TechnoFluor® ADAMTS13 Aktivität (automatisiert, fluorogen) • HemosIL® AcuStar ADAMTS13 (automatisiert, Chemilumineszenz)	• Fluorescence resonance energy transfer-based activity assay (FRETs) • Technozyme® ADAMTS13 (ELISA)	• Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, negativer prädiktiver Wert, positiver prädiktiver Wert)
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie			

5.2.15. Fragestellung 15

Führt bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA die primäre Einbeziehung eines klinischen Scores (PLASMIC-Score, Bentley-Score, French-Score) in die Diagnosestellung zu einer sicheren Diagnose (siehe Tabelle 22)?

Tabelle 22: PICO-Kriterien zur primären Einbeziehung klinischer Scores bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome

Patient*innen mit V.a. TTP/TMA	Einbeziehung eines Scores (PLASMIC-Score, French-, Bentley-, bzw. Mod. PLASMIC-Score) in die Diagnosestellung	Konventionelle Diagnosemethoden ohne die Verwendung eines Scores	• Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, Negativer Prädiktiver Wert, Positiver Prädiktiver Wert, AUC)
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien / Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; AUC: Area under the curve			

5.2.16. Fragestellung 16

Unterscheiden sich Patient*innen mit V.a. TTP/TMA in Abhängigkeit von der initialen laborchemischen Diagnostik mit aPTT, PLT, Hämoglobin, Retikulozyten, Fibrinogen, Fragmentozyten, D-Dimere, LDH, MCV, Kreatinin, Haptoglobin, Bilirubin, Troponin-I/T und der initialen klinischen Diagnostik mit GCS und EKG in Hinblick auf Sterblichkeit, dem Auftreten von Rezidiven sowie Therapieverlauf (siehe Tabelle 23)?

Tabelle 23: PICO-Kriterien zur Differenzierung mittels laborchemischer und klinischer Diagnostik bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA mit Einschlusskriterien

Patient	Exposition	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA	Messwerte/Scores außerhalb des Referenzbereiches von • aPTT • Bilirubin • cTnT/cTnI • D-Dimere • Fibrinogen • Fragmentozyten • GCS • Hb • Haptoglobin • LDH • MCV • PLT • Retikulozyten • Kreatinin	Messwerte/Scores innerhalb des Referenzbereiches von • aPTT • Bilirubin • cTnT/cTnI • D-Dimere • Fibrinogen • Fragmentozyten • GCS • Hb • Haptoglobin • LDH • MCV • PLT • Retikulozyten - Kreatinin	• Mortalität • Rezidiv • Therapieverlauf
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse und Primärstudien der höchsten verfügbaren Evidenz zur Fragestellung)			
aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; cTnT: Cardiac troponin T; cTnI: Cardiac troponin I; GCS: Glasgow Coma; Hb: Hämoglobin; LDH: Lactatdehydrogenase; MCV: Mean corpuscular volume; PLT: Platelets; TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie			

5.2.17. Fragestellung 17

Führt bei Patient*innen mit iTTP beim Erstauftreten oder Rezidiv Caplacizumab zu einer geringeren Sterblichkeit, Rezidivhäufigkeit und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne Caplacizumab (siehe Tabelle 24)?

Tabelle 24: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie (11)

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Akute iTTP (Erstereignis oder Rezidiv)	Caplacizumab	Kein Caplacizumab	• Mortalität • Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zum Rezidiv • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: - kardiovaskuläre Komplikationen, - Schlaganfall/Neurologie, - Akutes Nierenversagen/Nierenersatz, - ADAMTS13-Level, - Thrombozytenzahl, - Anzahl der TPE
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse und Primärstudien der höchsten verfügbaren Evidenz zur Fragestellung: RCTs oder konfounderadjustierte Kohortenstudien, welche ab 2019 veröffentlicht wurden (Suche in Leitlinie (11) mit adaptierter Empfehlung)			
iTTP: immune-mediated thrombotisch thrombozytopenische Purpura ; RCT: randomisierte kontrollierte Studien			

5.2.18. Fragestellung 18

Führt bei Patient*innen mit iTTP beim Erstauftreten oder Rezidiv Rituximab zu einer geringeren Sterblichkeit, Rezidivhäufigkeit und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne Rituximab (siehe Tabelle 25)?

Tabelle 25: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit von Rituximab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie (11)

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Akute iTTP (Erstereignis oder Rezidiv)	Rituximab	Kein Rituximab	• Mortalität • Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zum Rezidiv • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: - kardiovaskuläre Komplikationen, - Schlaganfall/Neurologie, - Akutes Nierenversagen/Nierenersatz, - ADAMTS13-Level, - Thrombozytenzahl, • Anzahl der TPE
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse und Primärstudien der höchsten verfügbaren Evidenz zur Fragestellung: RCTs oder konfounderadjustierte Kohortenstudien, welche ab 2019 veröffentlicht wurden (Suche in Leitlinie (11) mit adaptierter Empfehlung)			
iTTP: immune-mediated thrombotisch thrombozytopenische Purpura; RCT: randomisierte kontrollierte Studien			

5.2.19. Fragestellung 19

Führt bei Patient*innen im akuten TTP-Schub ein Plasma-Austausch zu einer verringerten Mortalität und Rückfallhäufigkeit bei weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Plasmainfusion (siehe Tabelle 26)?

Tabelle 26: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit von Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit akuter iTTP/iTTP-Relaps	Plasma-Austausch	Plasmainfusion	• Mortalität • Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zum Rezidiv • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: - kardiovaskuläre Komplikationen,

			- Schlaganfall/Neurologie, - Akutes Nierenversagen/Nierenersatz, - ADAMTS13-Level, - Thrombozytenzahl, - Anzahl der TPE
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
iTTP: immune-mediated thrombotisch thrombozytopenische Purpura; RCT: randomisierte kontrollierte Studien			

5.2.20. Fragestellung 20

Führt bei Patient*innen im akuten TTP-Schub eine Solvent Detergent-Plasmainfusion zu einer verringerten Mortalität, einer geringeren Rückfallhäufigkeit und weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu Fresh Frozen Plasma Infusion (siehe Tabelle 27)?

Tabelle 27: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit akuter iTTP/iTTP-Rezidiv	Solvent Detergent (SD) Plasma	Fresh Frozen Plasma (FFP)	• Mortalität • Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zum Rezidiv • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: - kardiovaskuläre Komplikationen, - Schlaganfall/Neurologie, - Akutes Nierenversagen/Nierenersatz, - ADAMTS13-Level, - Thrombozytenzahl, - Anzahl der TPE
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
FFP: Fresh Frozen Plasma; iTTP: immune-mediated thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TPE: therapeutischer Plasma-Austausch bzw. Plasmapherese; RCT: randomisierte kontrollierte Studien; SD: Solvent Detergent			

5.2.21. Fragestellung 21

Führt bei Patient*innen mit einer cTTP die prophylaktische oder therapeutische Gabe von rekombinantem ADAMTS13 zu einer verringerten Mortalität, einer geringeren Rückfallhäufigkeit und weniger schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu FFP (siehe Tabelle 28)?

Tabelle 28: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit der prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit cTTP	rADAMTS13	Standardtherapie (Plasmainfusionen)	• Mortalität • Rezidivhäufigkeit, Zeit bis zum Rezidiv • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - kardiovaskuläre Komplikationen - Schlaganfall/Neurologie - akute Nierenfunktionsstörung/Einsatz von Nierenersatzverfahren - ADAMTS13-Aktivitäts- und -Antigen-Level - Thrombozytenzahl

			- Anzahl der TPE
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
cTTP: kongenitale thrombotisch thrombozytopenische Purpura; TPE: therapeutischer Plasma-Austausch bzw. Plasmapherese; rADAMTS13: rekombinantes ADAMTS13; RCT: randomisierte kontrollierte Studien			

5.2.22. Fragestellung 22

Führen bei Patient*innen in Remission und Diagnose einer cTTP regelmäßige Plasmainfusionen zu weniger TTP-Rezidiven und weniger spezifischen Nebenwirkungen im Vergleich zu Patient*innen ohne Plasmainfusionen (siehe Tabelle 29)?

Tabelle 29: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit regelmäßiger Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP in Remission mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen in Remission und Diagnose cTTP	regelmäßige Plasmainfusionen	watch-and-wait Strategie	- TTP-Rezidive, - spezifische Nebenwirkungen
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			
cTTP: vererbte (hereditäre oder congenitale) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura			

5.2.23. Fragestellung 23

Führt bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub eine psychologische Betreuung zu einer verbesserten Krankheitsverarbeitung und vermindertem Auftreten von psychischen Störungen, Psychischer Belastung, TTP-Rezidiven und zur besseren Lebensqualität im Vergleich zu Patient*innen ohne psychologische Betreuung (siehe Tabelle 30)?

Tabelle 30: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung bei Patient*innen mit TTP in Remission mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen nach einem TTP-Schub	psychologische Betreuung	keine Betreuung	- Mortalität - TTP-Rezidive - Krankheitsverarbeitung - psychische Störungen (Angststörung, Depression, posttraumatische Belastungsstörung)
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			

5.2.24. Fragestellung 24

Führt bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub die regelmäßige Messung der ADAMTS13 Aktivität, Antigen, AK zu vermindertem Auftreten von TTP-Rezidiven und Spätfolgen im Vergleich zu Patient*innen ohne/ ohne regelmäßige Messungen (siehe Tabelle 31)?

Tabelle 31: PICO-Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit einer regelmäßigen Messung der ADAMTS13-Aktivität bei TTP-Patient*innen nach einem TTP-Schub mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen nach einem TTP-Schub	Regelmäßige Messung der ADAMTS13	Keine oder keine regelmäßige Messung	- Mortalität - TTP-Rezidive - Krankheitsverarbeitung

	Aktivität, Antigen, AK Vermeidung		weniger psychische Störungen (Angststörung, Depression, posttraumatische Belastungsstörung)
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			

5.2.25. Fragestellung 25

Führen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub der Einsatz bestimmter Medikamente zu einem vermehrten Auftreten von TTP-Rezidiven und spezifischen Nebenwirkungen für Patient*innen mit TTP (siehe Tabelle 32)?

Tabelle 32: PICO-Kriterien zum Einfluss bestimmter Medikamente bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen in Remission und Diagnose TTP	Antibiotika: - Cotrimoxazol - Penicillin - Sulfonamide - Rifampicin - Moxifloxacin (Avalox®) - Ciprofloxacin (Ciprobay®) - Roxithromycin (Rulid®) - Piperacillin (Tazobac®) - Ampicillin (Unacid®) Chemotherapeutika: - Mitomycin C - Gemcitabin - Tamoxifen - Daunorubicin Immunmodulatoren: - Interferone - Tacrolimus - Sirolimus Anästhetika: - Lidocain (Xylocain®) Weitere: - Ticlopidin - Clopidogrel - Chinin - Desmopressin (Minirin®) - Simvastatin - Atorvastatin	Keine /andere Medikamente für dieselbe Indikation	- TTP-Rezidive - Spezifische Nebenwirkungen für Patient*innen mit TTP

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
	- Ovulationshemmer		
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			

5.2.26. Fragestellung 26

Führen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub weitere Triggerfaktoren zu vermehrtem Auftreten von TTP-Rezidiven, refraktären Verläufen und spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 33)?

Tabelle 33: PICO-Kriterien zum Einfluss weiterer Triggerfaktoren bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen in Remission und Diagnose TTP	• Operationen • Schwangerschaft • Knochenmark-transplantation	Keine Operationen/ Schwangerschaft/ Knochenmark-transplantation	• TTP-Rezidive • Refraktäre Verläufe • Spezifische Nebenwirkungen
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			

5.2.27. Fragestellung 27

Führen genetische Faktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub zu vermehrtem Auftreten von TTP-Rezidiven (siehe Tabelle 34)?

Tabelle 34: PICO-Kriterien zum Einfluss genetischer Faktoren bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen nach einem TTP-Schub	Genvariationen ADAMTS13-Gen: - exon 29 mutation - exon 24 mutation - single-nucleotide polymorphisms - c.3178C>T - p.R1060W - p.Arg1060Trp - c.4143_4144dupA - c.4143insA - p.E1382Rfs*6 - p.Glu1382Argfs*6 Genvariationen Humanes Leukozyten Antigen: - HLA-DQB1 - HLA-DRB1	keine Genvariationen in den entsprechenden Genen	• TTP-Rezidive

Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)

5.2.28. Fragestellung 28

Führt bei TTP-Patient*innen in Remission eine medikamentöse Immunsuppression zu weniger TTP-Rezidiven und weniger spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 35)?

Tabelle 35: PICO-Kriterien zum Einfluss einer Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission auf die Entwicklung eines TTP-Schubes mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen in Remission und Diagnose TTP	Immunsuppression (Steroide, Mycophenolat, Bortezomib, Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin, Obinutuzumab, Ofatumumab, Daratumumab)	Keine Immunsuppression	- TTP-Rezidive, - spezifische Nebenwirkungen
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse/ randomisierte kontrollierte Studien/ Kohortenstudien (höchste verfügbare Evidenz zur Fragestellung)			

5.2.29. Fragestellung 29

Führt bei iTTP Patientinnen ein präkonzeptioneller Mindestabstand von 6-12 Monaten zur letzten Rituximabgabe im Vergleich zu einer Rituximabgabe in den letzten 6 Monaten vor Empfängnis oder während der Schwangerschaft zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 36)?

Tabelle 36: PICO-Kriterien zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen auf fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
Patient*innen mit iTTP	Letzte Behandlung mit Rituximab mind. 6 bis 12 Monate vor Konzeption	Letzte Behandlung mit Rituximab weniger als 6 Monate vor Empfängnis oder in der Schwangerschaft	Neonatale Sterblichkeit Abort Frühgeburt Infektionen Wachstumsretardierung Malformationen oder congenitale Deformation
iTTP: immunvermittelte thrombotische thrombozytopenische Purpura			

5.2.30. Fragestellung 30

Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen in Remission eine Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und Präeklampsie-Marker zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 37)?

Tabelle 37: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Kontrolle	Outcome
schwangere TTP-Patientinnen in Remission	Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern	Keine Messung der genannten Marker	TTP Rezidiv Schwangerschaftsrate Maternale und neonatale Sterblichkeit Lebendgeburten Abort Frühgeburt Infektionen

			Wachstumsretardierung Präeklampsie
ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; BB: Blutbild; TTP: thrombotisch thrombozytopenische Purpura			

5.2.31. Fragestellung 31

Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen mit einem TTP-Schub eine Therapie mit täglichem Plasma-Austausch, Kryoplasma oder SD-Plasma als Ersatzflüssigkeit und dem 1,0- bis 1,5-fachen Plasmavolumens der Patientin zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 38)?

Tabelle 38: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Ergebnisse mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Schwangere TTP-Patientinnen	Frühzeitige Therapie mit täglichem Plasma-Austausch (TPE) mit FFP, Kryoplasma oder SD-Plasma als Ersatzflüssigkeit und dem 1,0- bis 1,5-fachen Plasmavolumens der Patientin (z.B. 40–60 mL/kg) alle 24 Stunden	Keine der beschriebenen Interventionen	TTP Rezidiv Schwangerschaftsrate Maternale und neonatale Sterblichkeit Lebendgeburten Abort Frühgeburt Infektionen Wachstumsretardierung Präeklampsie
FFP: Fresh Frozen Plasma; SD plasma: Solvent-Detergens-Plasma; TPE: Therapeutic plasma exchange; TTP: thrombotisch thrombozytopenische Purpura			

5.2.32. Fragestellung 32

Führt bei TTP-Patientinnen ein postpartales Labor-Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, BB) zu besseren maternalen Ergebnissen (siehe Tabelle 39)?

Tabelle 39: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen auf maternale Ergebnisse mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Postpartale i/cTTP Patientinnen ohne akuten Schub (≤ 8 Wochen nach Geburt)	ADAMTS13 and Blutbildmonitoring	Kein Monitoring	TTP-Rezidiv Maternale Sterblichkeit Präeklampsie
ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; BB: Blutbild; cTTP: congenitale TTP; iTTP: immunvermittelte TTP; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura			

5.2.33. Fragestellung 33

Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen mit Verdacht auf TTP-Schub oder schwerer Thrombopenie die Erhebung bestimmter Scores (PLASMIC-Score, Bentley Score, French Score) zu einer hohen diagnostischen Genauigkeit, einer schnelleren Diagnose und zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 40)?

Tabelle 40: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit der Erhebung von Scores bei schwangeren Patientinnen mit TTP oder schwerer Thrombozytopenie auf diagnostische und maternale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Exposition	Control	Outcome

Schwangere Patientin mit Verdacht auf TTP-Schub/ Schwangere mit schwerer Thrombopenie	erhöhter Score ○ PLASMIC-Score: ≥ 6 ○ Bentley Score: >30 ○ French Score: $=2$	geringerer Score ○ PLASMIC-Score: < 6 ○ Bentley Score: ≤ 30 ○ French Score: ≤ 1	• Zuverlässigkeit (Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert, Negativer Prädiktiver Wert, Likelihood-Ratio) der Vorhersage eines schweren ADAMTS13-Mangels • Geschwindigkeit der Diagnose • Mortalität Mutter und Neugeborenes

TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura

5.2.34. Fragestellung 34

Führt bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie die Differentialdiagnose einer TTP zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 41)?

Tabelle 41: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Exposition	Control	Outcomes
Schwangere Patientin mit schwerer Thrombopenie ($<50.000/75000/\mu\text{l}$?)	TTP	Andere Ursachen der Thrombozytopenie: • Gestationsthrombozytopenie • schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom • Immunthrombozytopenie (ITP) • andere TMA • Systemerkrankungen	• Inzidenz TTP • Überleben Mutter und Kind • Morbidität Mutter und Kind • Abort • Rezidiv Severity (Organschäden) • Hämolysenparameter (LDH, Haptoglobin, Fragmentozyten) • LDH/AST Ratio

HELLP-Syndrom: Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count Syndrom; TMA: thrombotische Mikroangiopathie (Syndrom aus mikroangiopathischen, hämolytischen Anämie, Thrombopenie und variablen Organmanifestationen); TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura

5.2.35. Fragestellung 35

Führt bei schwangeren Patientinnen mit TMA (Verdacht auf HELLP-Syndrom, TTP, HUS) die Differentialdiagnose TTP versus HELLP-Syndrom oder HUS zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 42)?

Tabelle 42: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP oder HUS bei schwangeren Patientinnen mit TMA auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Exposition	Control	Outcome
schwangere Patientin mit TMA (V.a. HELLP-Syndrom, TTP, HUS)	TTP	HELLP-Syndrom, HUS	• Mortalität Mutter und Kind • Morbidität Mutter und Neugeborenes • Abort • Schwere der Rückfälle • Organschäden • Lebendgeburt • Schwangerschaftskomplikationen

HELLP-Syndrom: Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count Syndrom; HUS: Hemolytic uremic syndrome; TMA: Thrombotic microangiopathy; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura

5.2.36. Fragestellung 36

Führt bei TTP-Patientinnen ein präkonzeptionelles Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, Blutbild) zu einer höheren Konzeption, weniger Rezidiven und zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 43)?

Tabelle 43: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines präkonzeptionellen Monitorings bei TTP-Patientinnen auf maternale, fetale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
TTP-Patientinnen präkonzeptionell	Monitoring (ADAMTS13, Blutbild, von-Willebrand-Faktor-Antigenspiegel) Werte außerhalb des Normbereiches	kein Monitoring Werte innerhalb des Normbereiches	• Konzeption • Rezidiv • Abort • Mütterliche Morbidität • Mortalität Kind
ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura			

5.2.37. Fragestellung 37

Führt bei TTP-Patientinnen ein postpartales Monitoring für Mutter und Kind (ADAMTS13-Aktivität, Blutbild) zu besseren maternalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 44)?

Tabelle 44: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitorings bei TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
TTP-Patientinnen und deren Neugeborene postpartal (mit oder ohne akuten Schub in der Schwangerschaft)	Postpartales Monitoring (ADAMTS13, Blutbild)	kein Monitoring	• TTP postpartal • Mortalität Mutter • Mortalität Kind • ADAMTS13-Aktivität • Thrombozytenzahl • Präeklampsie/HELLP
ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura			

5.2.38. Fragestellung 38

Führt bei schwangeren TTP-Patientinnen in Remission eine Prophylaxe mit ASS zu besseren maternalen, fetalen und neonatalen Ergebnissen (siehe Tabelle 45)?

Tabelle 45: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome

Schwangere i/cTTP- Patientinnen in Remission/ Patientinnen mit Z.n. Präeklampsie/Z.n. HELLP	ASS (100 mg/ 150 mg)	kein ASS	• Rezidiv • growth retardation • HELLP, preeclampsia, • Durchblutungsstörung • Plazenta/Hämatome/Ischämien, Fruchtwassermenge • art. Hyperonie, • Proteinurie • Thrombozytopenie • ADAMTS13-Aktivität • Abort,Frühgeburt • Lebendgeburt • Missbildungen
ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; ASS: Acetylsalicylsäure/ Aspirin; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura			

5.3. Recherchestrategien

5.3.1. Evidenzbasierte Leitlinien von Leitlinienorganisationen

Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Suchstring (05.06.2023)	Anzahl geprüfter Leitlinien
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF	https://www.awmf.org/leitlinien.html thrombotisch-thrombozytopenische Purpura TTP	1 (12)
Guidelines International Network, GIN	https://g-i-n.net/library/international-guidelines-library thrombotic thrombocytopenic purpura TTP	3 (11-13)
National Institute for Health and Care Excellence, NICE	www.nice.org.uk thrombotic thrombocytopenic purpura TTP	1 (14)
British Society for Haematology, BSH	https://b-s-h.org.uk/guidelines thrombotic thrombocytopenic purpura TTP	1 (15)
*registrierte Leitlinie (12)		

PubMed

(guideline) AND (((thrombotic thrombocytopenic purpura/[MeSH Terms]) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]) OR (upshaw-schulman syndrome[Title/Abstract]) OR (moschcowitz disease[Title/Abstract]) OR (Thrombotic Microangiopathies/[Title/Abstract]) OR (thrombotic microangiopathy\$[Title/Abstract])))

91 Ergebnisse (05.06.2023)

5.3.2. Fragestellung 01, 02 und 07

PubMed

07.04.2024

("Infections"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms] "neoplasms"[MeSH Terms] OR "registry"[Title/Abstract] OR "infection*" [Title/Abstract] OR "lupus erythematosus"[Title/Abstract]) AND ("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman

syndrom*[Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*[Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger*[Title/Abstract] OR "cause*[Title/Abstract] OR "Rezidiv*[Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "risk factor*[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract] OR "episode*[Title/Abstract] OR "enrollment"[Title/Abstract]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language]) AND 1998/01/01:2024/12/31[Date - Publication]

Epistemonikos

07.04.2024

((infection*) OR (infectious*) OR (bacteria*) OR (virus*) OR (sepsis) OR (parasite*) OR (Bartonellos*) OR (bakterium)) OR ((malignom*) OR (melanom*) OR (Hautkrebs) OR (Tumor) OR (Krebserkr*) OR (Karzinom) OR (carcinoma) OR (cancer) OR (malignancy)) OR ((Autoimmun*) OR (Antiphospholipid* AND *Syndrom*) OR (Lupus AND erythemato*) OR (Multiple AND scleros*) OR (Crohn*) OR (Addison*) OR (Sjogren*) OR (SLE) OR (Hashimoto*) OR (Grave*) OR (Basedow*) OR (Rheuma*) OR (Psoria* AND arthritis) OR (registry) OR (Diabetes))) AND ((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence) OR (risk factor*)) AND ((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (iTTP))

5.3.3. Fragestellung 03 bis 06

PubMed

01.04.2024

("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*[Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*[Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND ("age"[Title/Abstract] OR "Alter"[Title/Abstract] OR "Demograph*[Title/Abstract] OR "Demography"[MeSH Terms] OR "sex"[Title/Abstract] OR "gender"[Title/Abstract] OR "woman"[Title/Abstract] OR "Frau"[Title/Abstract] OR "Geschlecht"[Title/Abstract] OR "Sex Distribution" [MeSH Terms] OR "race"[Title/Abstract] OR "ethnicity"[Title/Abstract] OR "Ethnie"[Title/Abstract] OR "Ethnicity" [MeSH Terms] OR "Black People"[MeSH Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Übergewicht"[Title/Abstract] OR "Adipositas"[Title/Abstract] OR "overweight"[Title/Abstract] OR "feature*[Title/Abstract] OR "BMI"[Title/Abstract] OR "Overweight"[MeSH Terms]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger*[Title/Abstract] OR "cause*[Title/Abstract] OR "Rezidiv*[Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "risk factor*[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract]) AND 1998/01/01:2024/12/31[Date - Publication]

Epistemonikos

01.04.2024

(title:(((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (iTTP)) AND ((age) OR (Alter) OR (Demograph*) OR (sex) OR (gender) OR (woman) OR (Frau) OR (Geschlecht) OR (race) OR (ethnicity) OR (Ethnie) OR (Black People) OR (Obesity) OR (Übergewicht) OR (Adipositas) OR (overweight) OR (BMI)) AND ((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence) OR (risk factor*))) OR abstract:(((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (iTTP)) AND ((age) OR (Alter) OR (Demograph*) OR (sex) OR (gender) OR (woman) OR (Frau) OR (Geschlecht) OR (race) OR (ethnicity) OR (Ethnie) OR (Black People) OR (Obesity) OR (Übergewicht) OR (Adipositas) OR (overweight) OR (BMI)) AND ((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence) OR (risk factor*))))

5.3.4. Fragestellung 08

PubMed

15.03.2024:

("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "purpura"[All Fields]) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("moschcowitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "moschcowitz syndrome"[All Fields]) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("upshaw"[All Fields] AND "schulman"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "upshaw schulman syndrome"[All Fields])) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields] OR ("pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) OR ("gestate"[All Fields] OR "gestated"[All Fields] OR "gestates"[All Fields] OR "gestating"[All Fields] OR "gestational"[All Fields] OR "gestations"[All Fields] OR "pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "gestation"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "gravities"[All Fields]) OR ("gravid"[All Fields] OR "gravids"[All Fields]) OR ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]) OR "post-surgical"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields] OR "surgically"[All Fields] OR "surgicals"[All Fields])) OR ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields] OR "surgically"[All Fields] OR "surgicals"[All Fields]) OR (("bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields]) AND "transplantat*"[All Fields]))

Epistemonikos

15.03.2024:

(title:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR

abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)))) AND (title:((title:(pregnancy) OR abstract:(pregnancy)) OR (title:(pregnancies) OR abstract:(pregnancies)) OR (title:(pregnant) OR abstract:(pregnant)) OR (title:(pregnants) OR abstract:(pregnants)) OR (title:(gestate) OR abstract:(gestate)) OR (title:(gestated) OR abstract:(gestated)) OR (title:(gestates) OR abstract:(gestates)) OR (title:(gestating) OR abstract:(gestating)) OR (title:(gestational) OR abstract:(gestational)) OR (title:(gravidity) OR abstract:(gravidity)) OR (title:(gravidities) OR abstract:(gravidities)) OR (title:(gravid) OR abstract:(gravid)) OR (title:(gravids) OR abstract:(gravids)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery)) OR (title:(surgical procedures, operative) OR abstract:(surgical procedures, operative)) OR (title:(post-surgical) OR abstract:(post-surgical)) OR (title:(post-operative) OR abstract:(post-operative)) OR (title:(bone marrow transplantat) OR abstract:(bone marrow transplantat))) OR abstract:((title:(pregnancy) OR abstract:(pregnancy)) OR (title:(pregnancies) OR abstract:(pregnancies)) OR (title:(pregnant) OR abstract:(pregnant)) OR (title:(pregnants) OR abstract:(pregnants)) OR (title:(gestate) OR abstract:(gestate)) OR (title:(gestated) OR abstract:(gestated)) OR (title:(gestates) OR abstract:(gestates)) OR (title:(gestating) OR abstract:(gestating)) OR (title:(gestational) OR abstract:(gestational)) OR (title:(gravidity) OR abstract:(gravidity)) OR (title:(gravidities) OR abstract:(gravidities)) OR (title:(gravid) OR abstract:(gravid)) OR (title:(gravids) OR abstract:(gravids)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery)) OR (title:(surgical procedures, operative) OR abstract:(surgical procedures, operative)) OR (title:(post-surgical) OR abstract:(post-surgical)) OR (title:(post-operative) OR abstract:(post-operative)) OR (title:(bone marrow transplantat) OR abstract:(bone marrow transplantat))))

5.3.5. Fragestellung 09

PubMed

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 10.12.2023 11:47:51

("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*" [Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR "hTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND ("Vaccination"[Title/Abstract] OR "vaccine*" [Title/Abstract] OR "Booster"[Title/Abstract] OR "Injection"[Title/Abstract] OR "Shot"[Title/Abstract] OR "Immunisation"[Title/Abstract] OR "Immunization"[Title/Abstract] OR "impfung*" [Title/Abstract] OR "Immunisierung"[Title/Abstract] OR "vaccines"[MeSH Terms]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger*" [Title/Abstract] OR "cause*" [Title/Abstract] OR "Rezidiv*" [Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language])

Epistemonikos

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 07.01.2024 16:51:36

(title:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP)) OR abstract:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND

(*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP))) AND (title:((vaccination) OR (vaccine*) OR (booster) OR (injection) OR (shot) OR (immunisation) OR (immunization) OR (Impfung*) OR (Immunisierung)) OR abstract:((vaccination) OR (vaccine*) OR (booster) OR (injection) OR (shot) OR (immunisation) OR (immunization) OR (Impfung*) OR (Immunisierung))) AND (title:((induced) OR (trigger*) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)) OR abstract:((induced) OR (trigger*) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)))

5.3.6. Fragestellung 10

PubMed

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 10.12.2023 11:37:05

(Einschluss weiterer Substanzen)

("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*" [Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR "hTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND ("drug*" [Title/Abstract] OR "Contraceptive"[Title/Abstract] OR "Medication"[Title/Abstract] OR "Medicine"[Title/Abstract] OR "Pill"[Title/Abstract] OR "pharmaceutical*" [Title/Abstract] OR "Prescription"[Title/Abstract] OR "Meds"[Title/Abstract] OR "Ticlopidin"[Title/Abstract] OR "Clopidogrel"[Title/Abstract] OR "Chinin"[Title/Abstract] OR "Quinine"[Title/Abstract] OR "Ciclosporin"[Title/Abstract] OR "Mitomycin C"[Title/Abstract] OR "cotrimoxazol*" [Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "pain management"[MeSH Terms] OR "anti infective agents"[MeSH Terms] OR "immunosuppressive agents"[MeSH Terms]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger"[Title/Abstract] OR "cause*" [Title/Abstract] OR "Rezidiv*" [Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language])

Epistemonikos

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 17.12.2023

(Einschluss weiterer Substanzen, Suche mit Wildcards)

Query:

(title:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP)) OR abstract:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP))) AND (title:((drug*) OR (Contraceptive) OR (Medication) OR (Medicine) OR (Pill) OR (pharmaceutical*) OR (prescription) OR (meds) OR (Ticlopidin*) OR (Clopidogrel) OR (Chinin) OR (Quinine) OR (Ciclosporin*) OR (Mitomycin C) OR (cotrimoxazol*)) OR abstract:((drug*) OR (Contraceptive) OR (Medication) OR (Medicine) OR (Pill) OR (pharmaceutical*) OR (prescription) OR (meds) OR (Ticlopidin*) OR (Clopidogrel) OR (Chinin) OR (Quinine) OR (Ciclosporin*) OR (Mitomycin C) OR (cotrimoxazol*))) AND (title:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)) OR abstract:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)))

5.3.7. Fragestellung 11

PubMed

Letzte Suche: 10.12.2023 11:37:57

("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*" [Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR "hTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND (("pancreatitis"[Title/Abstract] AND "acut*" [Title/Abstract]) OR ("pankreatitis"[Title/Abstract] AND "akut*" [Title/Abstract]) OR "pancreatitis"[MeSH Terms]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger"[Title/Abstract] OR "cause*" [Title/Abstract] OR "Rezidiv*" [Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language])

Epistemonikos

Letzte Suche: 04.01.2024 21:33:37

(title:(thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP)) OR abstract:(thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*)) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP))) AND (title:(acut* AND pancreatitis*) OR (akut* AND Pankreatitis*)) OR abstract:(acut* AND pancreatitis*) OR (akut* AND Pankreatitis*)) AND (title:(induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)) OR abstract:(induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)))

5.3.8. Fragestellung 12

PubMed

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 10.12.2023 10:41:04

(Einschluss weiterer Substanzen)

("thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*" [Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR ("hereditary"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("acquired"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("immun*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR ("erworben*" [Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR "hTTP"[Title/Abstract] OR ("hereditare"[Title/Abstract] AND "TTP"[Title/Abstract]) OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND ("illicit drug*" [Title/Abstract] OR "drug abuse"[Title/Abstract] OR "illegal drug*" [Title/Abstract] OR "Drogen"[Title/Abstract] OR "Kokain"[Title/Abstract] OR "Cocaine"[Title/Abstract] OR "illicit drugs"[MeSH Terms]) AND ("induced"[Title/Abstract] OR "trigger"[Title/Abstract] OR "cause*" [Title/Abstract] OR "Rezidiv*" [Title/Abstract] OR "remission"[Title/Abstract] OR "incidence"[Title/Abstract] OR "prevalence"[Title/Abstract]) AND ("English"[Language] OR "German"[Language])

Epistemonikos

Letzte Suche mit modifizierter Suchanfrage: 17.12.2023

(Einschluss weiterer Substanzen, Suche mit Wildcards)

(title:((title:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP)) OR abstract:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP))) AND (title:((illicit* AND *drug*) OR (drug* AND *abuse*) OR (illegal* AND *drug*) OR (Drogen*) OR (Kokain*) OR (cocaine*)) OR abstract:((illicit* AND *drug*) OR (drug* AND *abuse*) OR (illegal* AND *drug*) OR (Drogen*) OR (Kokain*) OR (cocaine*))) AND (title:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)) OR abstract:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)))) OR abstract:((title:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP)) OR abstract:((thrombotic* AND *thrombocytopenic* AND *purpura) OR (upshaw* AND *schulman* AND *syndrom*) OR (thrombotisch* AND *thrombozytopenische* AND *purpura) OR (moschcowitz* AND (*syndrom* OR *diseas*))) OR (hereditar* AND *TTP) OR (congenital* AND *TTP) OR (acquired* AND *TTP) OR (immun* AND *TTP) OR (erworben* AND *TTP) OR (aTTP) OR (cTTP) OR (hTTP) OR (iTTP))) AND (title:((illicit* AND *drug*) OR (drug* AND *abuse*) OR (illegal* AND *drug*) OR (Drogen*) OR (Kokain*) OR (cocaine*)) OR abstract:((illicit* AND *drug*) OR (drug* AND *abuse*) OR (illegal* AND *drug*) OR (Drogen*) OR (Kokain*) OR (cocaine*))) AND (title:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence)) OR abstract:((induced) OR (trigger) OR (cause*) OR (Rezidiv*) OR (remission) OR (incidence) OR (prevalence))))))

5.3.9. Fragestellung 13

Pubmed

Schlüsselfrage 1: Führt bei Patient*innen mit hochgradigem V.a. TTP/Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) eine zeitnahe Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h zu einer geringeren Sterblichkeit, weniger Rezidiven und einem günstigeren Verlauf im Vergleich zu Patient*innen, die keine Bestimmung der A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains type 1 motif, member 13 (ADAMTS13)-Aktivität innerhalb von 72h erhalten?

Suchdatum: 20.09.2023

Uhrzeit: 18:49 Uhr

Datenbank: Pubmed® (Medline)

Suchstrategie: ((((((purpura, thrombotic thrombocytopenic[MeSH Terms]) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract])) OR (moschcowitz disease[Title/Abstract])) OR (upshaw schulman syndrome[Title/Abstract])) OR (upshaw-schulman syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((((((adamts 13[Title/Abstract]) OR (adamts13[Title/Abstract])) OR (turnaround[Title/Abstract])) OR (assay[Title/Abstract])) OR (therapeutic plasma exchange[Title/Abstract])) OR (plasma exchange[Title/Abstract])) OR (treatment initiation[Title/Abstract])) OR (timely treatment[Title/Abstract])) AND (sruvival[Title/Abstract])) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (outcome[Title/Abstract])) OR (outcomes[Title/Abstract])) OR (clznical outcomes[Title/Abstract]))

Filters: Humans, English, German, from 2017 - 2023

Suchergebnisse: N = 415

Epistemonikus

Schlüsselfrage 1: Profitieren Patient*innen mit hochgradigem V.a. TPP/TMA von einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h im Vergleich zu Patient*innen, die keine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb von 72h erhalten?

Suchdatum: 24.09.2023

Uhrzeit: 17:43 Uhr

Datenbank: Epistemonikus

Suchstrategie: (title:((title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(therapeutic plasma exchange) OR abstract:(therapeutic plasma exchange)) OR (title:(diagnosis) OR abstract:(diagnosis)) OR (title:(treatment) OR abstract:(treatment))) OR abstract:((title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(therapeutic plasma exchange) OR abstract:(therapeutic plasma exchange)) OR (title:(diagnosis) OR abstract:(diagnosis)) OR (title:(treatment) OR abstract:(treatment))))

Filters: From 2017-2023

Suchergebnisse: N = 204

5.3.10. Fragestellung 14

PubMed

Schlüsselfrage 2: Bei Patient*innen mit Verdacht auf Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) bzw. thrombotische Mikroangiopathie (TMA): welches laborchemische Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS-13-Aktivität sollten zur Diagnosesicherung in die Diagnosestellung erfolgen und wie zuverlässig sind diese?

Suchdatum: 29.03.2024

Uhrzeit: 09:24 Uhr

Datenbank: Pubmed® (Medline)

Suchstrategie: (((((ADAMTS13[Title/Abstract]) OR (ADAMTS-13[Title/Abstract])) AND ((Activity[Title/Abstract]) OR (activity[Title/Abstract])))) AND (((((((((((assays[Title/Abstract]) OR (assay[Title/Abstract])) OR (technoscreen®[Title/Abstract])) OR (HemosIL® AcuStar[Title/Abstract])) OR (acustar®[Title/Abstract])) OR (HemosIL® AcuStar[Title/Abstract])) OR (Technoscreen[Title/Abstract])) OR (diagnostic[Title/Abstract])) OR (measurement[Title/Abstract])) OR (test[Title/Abstract])) OR (screening[Title/Abstract])) OR (evaluation[Title/Abstract])))) NOT (((((lupus erythematoses[Title/Abstract]) NOT (covid-19[Title/Abstract])) NOT (Vaccination[Title/Abstract])) NOT (PLASMIC[Title/Abstract])) NOT (Plasmic[Title/Abstract]) AND (english[Filter] OR german[Filter]))

Suchergebnisse: N = 467

Epistemonikus

Schlüsselfrage 2: Bei Patient*innen mit Verdacht auf Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) bzw. thrombotische Mikroangiopathie (TMA): welches laborchemische Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS-13-Aktivität sollten zur Diagnosesicherung in die Diagnosestellung erfolgen und wie zuverlässig sind diese?

Suchdatum: 12.04.2024

Uhrzeit: 21:37 Uhr

Datenbank: Epistemonikus

Suchstrategie: (title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(diagnostic) OR abstract:(diagnostic)) AND (title:(plasmic) OR abstract:(plasmic)) OR (title:(score) OR abstract:(score)) OR (title:(plasmic score) OR abstract:(plasmic score)) OR (title:(bentley) OR abstract:(bentley)) OR (title:(French) OR abstract:(French)) NOT (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)) OR (title:(Vaccination) OR abstract:(Vaccination))
Suchergebnisse: N = 52

5.3.11. Fragestellung 15

PubMed

Schlüsselfrage 3: Führt bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA die primäre Einbeziehung eines klinischen Scores (PLASMIC-Score, Bentley-Score, French-Score) in die Diagnosestellung zu einer sicheren Diagnose?
Suchdatum: 24.02.2024
Uhrzeit: 08:56 Uhr
Datenbank: Pubmed® (Medline)
Suchstrategie: (((((((thrombotic thrombocytopenic purpura[MeSH Terms]) OR (purpura, thrombotic thrombocytopenic[MeSH Terms])) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract])) OR (ttp[Title/Abstract])) OR (moschcowitz disease[Title/Abstract])) OR (moschcowitz-syndrome[Title/Abstract])) OR (predictive value of tests[MeSH Terms])) AND (((((((TTP diagnosis[Title/Abstract]) OR (ttp management[Title/Abstract])) OR (PLASMIC[Title/Abstract])) OR (PLASMIC score[Title/Abstract])) OR (french score[Title/Abstract])) OR (bentley score[Title/Abstract])) OR (plasmic criteria[Title/Abstract])) OR (plasmic algorithm[Title/Abstract])) OR (bentley criteria[Title/Abstract])) OR (french criteria[Title/Abstract]))
Suchergebnisse: N = 146

Epistemonikus

Schlüsselfrage 3: Führt bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA die primäre Einbeziehung eines klinischen Scores (PLASMIC-Score, Bentley-Score, French-Score) in die Diagnosestellung zu einer sicheren Diagnose?
Suchdatum: 25.02.2024
Uhrzeit: 12:46 Uhr
Datenbank: Epistemonikus
Suchstrategie: (title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(diagnostic) OR abstract:(diagnostic)) AND (title:(plasmic) OR abstract:(plasmic)) OR (title:(score) OR abstract:(score)) OR (title:(plasmic score) OR abstract:(plasmic score)) OR (title:(bentley) OR abstract:(bentley)) OR (title:(French) OR abstract:(French)) NOT (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)) OR (title:(Vaccination) OR abstract:(Vaccination))
Suchergebnisse: N = 38

5.3.12. Fragestellung 16

PubMed

Schlüsselfrage 4: Profitieren Patient*innen mit V.a. TTP/TMA von der initialen laborchemischen Diagnostik mit PLT, Hämoglobin, Retikulozyten, Fragmentozyten, LDH, MCV, Creatinin, Haptoglobin,

Bilirubin, Troponin, und der initialen klinischen Diagnostik mit GCS im Vergleich zu Patient*innen, die nicht die genannte initiale laborchemische und klinische Diagnostik bekommen?
Suchdatum: 18.09.2023
Uhrzeit: 21:38 Uhr
Datenbank: PubMed® (Medline)
Suchstrategie: (((thrombotic thrombocytopenic purpura[MeSH Terms]) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract])) OR (moschcowitz disease[Title/Abstract])) OR (upshaw-schulman syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((clinical chemistry[MeSH Terms]) OR (clinical chemistry[Title/Abstract])) OR (biomarkers[MeSH Terms])) OR (biomarkers[Title/Abstract])) OR (diagnosis[Title/Abstract])) OR (laboratory[Title/Abstract])) OR (testing[Title/Abstract])) OR (screening[Title/Abstract])) OR (haptoglobin[Title/Abstract])) OR (fibrinogen[Title/Abstract])) OR (lactate dehydrogenase[Title/Abstract])) OR (albumin[Title/Abstract])) OR (protein[Title/Abstract])) OR (hemoglobin[Title/Abstract])) OR (platelet count[Title/Abstract])) OR (blood count[Title/Abstract])) OR (coombs test[Title/Abstract])) OR (glasgow coma scale[Title/Abstract])) OR (creatinine[Title/Abstract])) OR (creatinine kinase[Title/Abstract])) OR (creatinine phosphokinase[Title/Abstract])) OR (troponin[Title/Abstract])) OR (cardiac[Title/Abstract])) OR (markers[Title/Abstract])) OR (prognostic)) OR (prognosis)) OR (predictions)) OR (predictor)) OR (mortality)) OR (outcome)) OR (bilirubin)) OR (mean corpuscular volume)) OR (platelet)) OR (platelets)) OR (cardiac))
Filters: Humans, English, German, 2010-2023
Suchergebnisse: N = 427

Epistemonikus

Schlüsselfrage: Profitieren Patient*innen mit V.a. TTP/TMA von der initialen laborchemischen Diagnostik mit PLT, Hämoglobin, Retikulozyten, Fragmentozyten, LDH, MCV, Creatinin, Haptoglobin, Bilirubin, Troponin, und der initialen klinischen Diagnostik mit GCS im Vergleich zu Patient*innen, die nicht die genannte initiale laborchemische und klinische Diagnostik bekommen?
Suchdatum: 12.09.2023
Uhrzeit: 15:17
Datenbank: Epistemonikus
Suchstrategie: (title:(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(upshaw-schulman syndrome) OR abstract:(upshaw-schulman syndrome)) OR (title:(thrombotic microangiopathies) OR abstract:(thrombotic microangiopathies)) AND (title:(laboratory diagnosis) OR abstract:(laboratory diagnosis)) OR (title:(clinical diagnosis) OR abstract:(clinical diagnosis))) OR abstract:(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(upshaw-schulman syndrome) OR abstract:(upshaw-schulman syndrome)) OR (title:(thrombotic microangiopathies) OR abstract:(thrombotic microangiopathies)) AND (title:(laboratory diagnosis) OR abstract:(laboratory diagnosis)) OR (title:(clinical diagnosis) OR abstract:(clinical diagnosis)))
Filter: -
Suchergebnisse: N= 39

5.3.13. Fragestellung 17

PubMed

#	Search Term (02.09.2023)	Results
1	"caplacizumab" [Supplementary Concept]	117
2	"caplacizumab"[Title/Abstract]	241
3	"cablivi"[Title/Abstract]	13
4	"ALX-0081"[Title/Abstract]	12

5	"purpura, thrombotic thrombocytopenic/drug therapy"[MeSH Terms]	650
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4	259
7	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract]	5 486
8	"thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract]	1
9	Thrombotisch-thrombopenische purpura	26 809
10	"thrombotic thrombopenic purpura"[Title/Abstract]	42
11	"morbus"[All Fields] AND "moschcowitz"[Title/Abstract]	6
12	"moschcowitz syndrom*"[Title/Abstract]	38
13	"moschcowitz disease"[Title/Abstract]	17
14	"moschkowitz disease"[Title/Abstract]	4
15	"upshaw schulman syndrom*"[Title/Abstract]	119
16	"thrombotic microangiopath*"[Title/Abstract]	5 230
17	"familial ttp"[Title/Abstract]	19
18	"congenital ttp"[Title/Abstract]	134
19	"immune mediated ttp"[Title/Abstract]	38
20	"TTP"[Title/Abstract]	9 693
21	"iTTP"[Title/Abstract]	179
22	"cTTP"[Title/Abstract]	55
23	"aTTP"[Title/Abstract]	717
24	"purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]	5 182
25	#7 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #5	13 152
26	#6 AND #25	230
27	#26 AND Filters (Meta-Analysis)	3
28	#26 AND Filters (Meta-Analysis, Systematic Review)	6
29	#26 AND Filters (Meta-Analysis, Systematic Review, Review)	75
30	#26 AND Filters (Meta-Analysis, Systematic Review, Review, RCT)	81
31	#30 AND Filters (publication date 2019/05/10 – present)	66

Epistemonikos

#	Search Term (13.09.2023)	Results
1	"Caplacizumab" [Title/Abstract] OR "Cabliivi" [Title/Abstract] OR "ALX-0081" [Title/Abstract]	37
2	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotic thrombopenic purpura" [Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrome" [Title/Abstract] OR "moschcowitz disease" [Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom" [Title/Abstract] OR "familial ttp" [Title/Abstract] OR "immune-mediated ttp"[Title/Abstract] OR "ttp" [Title/Abstract] OR "ittp" [Title/Abstract] OR "attp" [Title/Abstract]	2 392
3	1 AND 2	36
4	3 AND Filter [2018-2024]	34

5.3.14. Fragestellung 18

PubMed

#	Search TERM (06.09.2023)	Results
1	"Rituximab"[Mesh]	18 816
2	"rituximab/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "rituximab/adverse effects"[MeSH Terms] OR "rituximab/analysis"[MeSH Terms] OR	7 589

	"rituximab/blood"[MeSH Terms] OR "rituximab/drug effects"[MeSH Terms] OR "rituximab/economics"[MeSH Terms] OR "rituximab/immunology"[MeSH Terms] OR "rituximab/metabolism"[MeSH Terms] OR "rituximab/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "rituximab/toxicity"[MeSH Terms]	
3	"Rituximab"[Title/Abstract]	27 399
4	"RTX"[Title/Abstract]	3 623
5	"Mabthera"[Title/Abstract]	209
6	"Rituxan"[Title/Abstract]	338
7	"Rixathon"[Title/Abstract]	12
8	"truxima"[Title/Abstract]	26
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	30 789
10	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract]	5 486
11	"thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract]	1
12	Thrombotisch-thrombopenische purpura	26 809
13	"thrombotic thrombopenic purpura"[Title/Abstract]	42
14	"morbus"[All Fields] AND "moschcowitz"[Title/Abstract]	6
15	"moschcowitz syndrom*"[Title/Abstract]	38
16	"moschcowitz disease"[Title/Abstract]	17
17	"moschkowitz disease"[Title/Abstract]	4
18	"upshaw schulman syndrom*"[Title/Abstract]	119
19	"thrombotic microangiopath*"[Title/Abstract]	5 234
20	"familial ttp"[Title/Abstract]	19
21	"congenital ttp"[Title/Abstract]	134
22	"immune mediated ttp"[Title/Abstract]	38
23	"TTP"[Title/Abstract]	9 695
24	"iTTP"[Title/Abstract]	179
25	"cTTP"[Title/Abstract]	55
26	"aTTP"[Title/Abstract]	717
27	"purpura, thrombotic thrombocytopenic/drug therapy"[MeSH Terms]	5 183
28	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	13 154
29	#9 AND #28	598
30	#29 AND Filter: Meta-Analysis	3
31	#29 AND Filter: Systematic Review	9
32	#29 AND Filter: Review	133
33	#29 AND Filter: RCT	11
34	#30 AND #31 AND #32 AND #33	146
35	#34 AND Filter: publication date 2019/05/10 - present	53

Epistemonikos

#	Search Term (17.09.2023)	Results
1	"Rituximab" [Title/Abstract] OR "RTX" [Title/Abstract] OR "mabthera" [Title/Abstract] OR "Rituxan" [Title/Abstract] AND Filter: "Publication Year 2018-2023"	3 295
2	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotic thrombopenic purpura" [Title/Abstract] OR "moschcowitz syndrome" [Title/Abstract] OR "moschcowitz disease" [Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom" [Title/Abstract] OR "familial ttp" [Title/Abstract] OR "immune-mediated ttp"[Title/Abstract] OR "ttp" [Title/Abstract] OR "ittp"	629

	[Title/Abstract] OR "attp" [Title/Abstract] AND Filter: "Publication Date 2018-2023"	
3	#1 AND #2	50

5.3.15. Fragestellung 19

PubMed

#	search term (23.04.2024)	results
1	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotic thrombopenic purpura"[Title/Abstract] OR ("morbus"[All Fields] AND "moschcowitz"[Title/Abstract]) OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR "moschcowitz disease"[Title/Abstract] OR "moschkowitz disease"[Title/Abstract] OR "upshaw schulman syndrom*" [Title/Abstract] OR "familial ttp"[Title/Abstract] OR "congenital ttp"[Title/Abstract] OR "immune mediated ttp"[Title/Abstract] OR "TTP"[Title/Abstract] OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "cTTP"[Title/Abstract] OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenicdrug therapy"[MeSH Terms]	13.427
2	"plasma infusion"[Title/Abstract] OR "Plasma"[MeSH Terms] OR "Plasma"[MeSH Major Topic]	32.616
3	"plasmapheres*" [Title/Abstract] OR "Plasma Exchange"[Title/Abstract] OR "TPE"[Title/Abstract] OR "Plasma Exchange"[MeSH Major Topic] OR "plasma exchange/adverse effects"[MeSH Major Topic]	23.520
4	#1 AND #2 AND #3	219

Epistemonikos

#	search term (30.03.2024)	results
1	(title:(plasma infusion) OR abstract:(plasma infusion))	8.709
2	(title:(plasma exchange) OR abstract:(plasma exchange)) OR (title:(plasmapheres*) OR abstract:(plasmapheres*)) OR (title:(TPE) OR abstract:(TPE)) OR (title:(PEX) OR abstract:(PEX))	3.876
3	(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	2.605
4	#1 AND #2 AND #3	35

5.3.16. Fragestellung 20

Pubmed

#	search term (18.05.2024)	results
1	"thrombotic thrombocytopenic purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotisch thrombozytopenische purpura"[Title/Abstract] OR "thrombotic thrombopenic purpura"[Title/Abstract] OR ("morbus"[All Fields] AND "moschcowitz"[Title/Abstract]) OR "moschcowitz syndrom*" [Title/Abstract] OR "moschcowitz disease"[Title/Abstract] OR "moschkowitz disease"[Title/Abstract] OR "immune mediated ttp"[Title/Abstract] OR "TTP"[Title/Abstract] OR "iTTP"[Title/Abstract] OR "aTTP"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic/drug therapy"[MeSH Terms]	13.434
2	"solvent detergent plasma"[Title/Abstract] OR "s d plasma"[Title/Abstract] OR "SDP"[Title/Abstract] OR "s dp"[Title/Abstract] OR "octaplas*" [Title/Abstract]	1.360
3	"fresh frozen plasma"[Title/Abstract] OR "FFP"[Title/Abstract]	8.131
4	#1 AND #2 AND #3	17

Epistemonikos

#	search term (18.05.2024)	results
1	(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	2.610
2	(title:((title:(SDP) OR abstract:(SDP)) OR (title:(SD/P) OR abstract:(SD/P)) OR (title:(solvent detergent plasma) OR abstract:(solvent detergent plasma)) OR (title:(S/D plasma) OR abstract:(S/D plasma)) OR (title:(Octaplas) OR abstract:(Octaplas)))) OR abstract:((title:(SDP) OR abstract:(SDP)) OR (title:(SD/P) OR abstract:(SD/P)) OR (title:(solvent detergent plasma) OR abstract:(solvent detergent plasma)) OR (title:(S/D plasma) OR abstract:(S/D plasma)) OR (title:(Octaplas) OR abstract:(Octaplas))))	52.939
3	(title:(FFP) OR abstract:(FFP)) OR (title:(Fresh Frozen Plasma) OR abstract:(Fresh Frozen Plasma))	1.714
4	#1 AND #2 AND #3	55

5.3.17. Fragestellung 21

Es erfolgte keine systematische Suche, sondern es wurden Ergebnisse der Zulassungsstudien und der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses übernommen.

5.3.18. Fragestellung 22

PubMed

Suche am 04.10.2023:

(((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (remission)) AND (plasma infusion)) AND (((Rezidiv prevention) OR (Rezidiv)) OR (recurrence))

Epistemonikos

Suche am 04.10.2023:

(title:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)))) OR abstract:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)))) AND (title:((title:(remission) OR abstract:(remission))) OR abstract:((title:(remission) OR abstract:(remission)))) AND (title:((title:(plasma infusion) OR abstract:(plasma infusion))) OR abstract:((title:(plasma infusion) OR abstract:(plasma infusion)))) AND (title:((title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence))) OR abstract:((title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence))))

5.3.19. Fragestellung 23

PubMed

Suche am 11.09.2023:

((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (((anxiety disorder) OR (depression)) OR (post-traumatic stress disorder)) ((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (((cognitive impairment) OR (cognitive dysfunction)) OR (fatigue))

Epistemonikos

Suche am 13.09.2023:

(title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) AND (title:(title:(anxiety disorder) OR abstract:(anxiety disorder)) OR (title:(depression) OR abstract:(depression)) OR (title:(post-traumatic stress disorder) OR abstract:(post-traumatic stress disorder))) OR abstract:(title:(anxiety disorder) OR abstract:(anxiety disorder)) OR (title:(depression) OR abstract:(depression)) OR (title:(post-traumatic stress disorder) OR abstract:(post-traumatic stress disorder)))

(title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) AND (title:(title:(cognitive impairment) OR abstract:(cognitive impairment)) OR (title:(cognitive dysfunction) OR abstract:(cognitive dysfunction)) OR (title:(fatigue) OR abstract:(fatigue))) OR abstract:(title:(cognitive impairment) OR abstract:(cognitive impairment)) OR (title:(cognitive dysfunction) OR abstract:(cognitive dysfunction)) OR (title:(fatigue) OR abstract:(fatigue)))

5.3.20. Fragestellung 24

PubMed

Suche am 26.09.2023:

(((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw–Schulman syndrome)) AND (((ADAMTS13 activity) OR (ADAMTS13 antigen)) OR (ADAMTS13 measurement)) OR (ADAMTS13 antibody))) AND (((Rezidiv) OR (Rezidiv prevention)) OR (recurrence))

(((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw–Schulman syndrome)) AND (((ADAMTS13 activity) OR (ADAMTS13 antigen)) OR (ADAMTS13 measurement)) OR (ADAMTS13 antibody))) AND ((Rituximab) OR ((CD20) OR (CD20 therapy)))

Epistemonikos

Suche am 26.09.2023:

(title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw–Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw–Schulman syndrome))) AND (title:(title:(ADAMTS13 activity) OR abstract:(ADAMTS13 activity)) OR (title:(ADAMTS13 antigen) OR abstract:(ADAMTS13 antigen)) OR (title:(ADAMTS13 measurement) OR abstract:(ADAMTS13 measurement)) OR (title:(ADAMTS13 antibody) OR abstract:(ADAMTS13 antibody))) OR abstract:(title:(ADAMTS13 activity) OR abstract:(ADAMTS13 activity)) OR (title:(ADAMTS13 antigen) OR abstract:(ADAMTS13 antigen)) OR (title:(ADAMTS13 measurement) OR abstract:(ADAMTS13 measurement)) OR (title:(ADAMTS13 antibody) OR abstract:(ADAMTS13 antibody))) AND (title:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence))) OR abstract:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(Rezidiv prevention)

OR abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence)))) AND (title:((title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(CD20) OR abstract:(CD20)) OR (title:(CD20 therapy) OR abstract:(CD20 therapy))) OR abstract:((title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) OR (title:(CD20) OR abstract:(CD20)) OR (title:(CD20 therapy) OR abstract:(CD20 therapy))))

5.3.21. Fragestellung 25

PubMed

Suche am 20.01.2024:

((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (desogestrel) OR (desogestrelum) OR (levonorgestrel) OR (levonorgestrelum) OR (etonogestrel) OR (combined oral contraceptive pill) OR (birth control pill) OR (cocp) OR (ethinylestradiol) OR (norgestrel) OR (norgestimate) OR (norethisterone) OR (norethisterone acetate) OR (norethisterone enanthate) OR (norelgestromin) OR (nomegestrol acetate) OR (medroxyprogesterone acetate) OR (lynestrenol) OR (gestodene) OR (drospirenone/estetrol) OR (dienogest) OR (cyproterone acetate) OR (estradiol enantate) OR (dihydroxyprogesterone acetophenide) OR (hormonal contraception) OR (progesteron-only pill) OR (mini pill) OR (cotrimoxazole) OR (trimethoprim/sulfamethoxazole) OR (mitomycin c) OR (ticlopidine) OR (clopidogrel) OR (quinine))

Suche am 29.02.2024:

(TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR (Moschcowitz syndrome) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (Penicillin) OR (Sulfonamide) OR (Sulfamethoxazole) OR (Rifampicin) OR (Moxifloxacin) OR (Avalox) OR (Ciprofloxacin) OR (Ciprobay) OR (Roxithromycin) OR (Rulid) OR (Piperacillin) OR (Tazobac) OR (Ampicillin) OR (Unacid) OR (Gemcitabine) OR (Tamoxifen) OR (Daunorubicin) OR (Interferon) OR (Tacrolimus) OR (Sirolimus) OR (Lidocaine) OR (Xylocaine) OR (Desmopressin) OR (Minirin) OR (Simvastatin) OR (Atorvastatin))) AND (((Rezidiv) OR (recurrence)) OR (Rezidiv prevention))

Epistemonikos

Suche am 20.01.2024:

(title:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)) AND (title:((title:(desogestrel) OR abstract:(desogestrel)) OR (title:(desogestrelum) OR abstract:(desogestrelum)) OR (title:(levonorgestrel) OR abstract:(levonorgestrel)) OR (title:(levonorgestrelum) OR abstract:(levonorgestrelum)) OR (title:(etonogestrel) OR abstract:(etonogestrel)) OR (title:(combined oral contraceptive pill) OR abstract:(combined oral contraceptive pill)) OR (title:(birth control pill) OR abstract:(birth control pill)) OR (title:(cocp) OR abstract:(cocp)) OR (title:(ethinylestradiol) OR abstract:(ethinylestradiol)) OR (title:(norgestrel) OR abstract:(norgestrel)) OR (title:(norgestimate) OR abstract:(norgestimate)) OR (title:(norethisterone) OR abstract:(norethisterone)) OR (title:(norethisterone acetate) OR abstract:(norethisterone acetate)) OR (title:(norethisterone enanthate) OR abstract:(norethisterone enanthate)) OR (title:(norelgestromin) OR abstract:(norelgestromin)) OR (title:(nomegestrol acetate) OR abstract:(nomegestrol acetate)) OR (title:(medroxyprogesterone acetate) OR abstract:(medroxyprogesterone acetate)) OR (title:(lynestrenol) OR abstract:(lynestrenol)) OR (title:(gestodene) OR abstract:(gestodene)) OR (title:(drospirenone/estetrol) OR abstract:(drospirenone/estetrol)) OR (title:(dienogest) OR abstract:(dienogest)) OR (title:(cyproterone acetate) OR abstract:(cyproterone acetate)) OR (title:(estradiol enantate) OR abstract:(estradiol enantate)) OR (title:(dihydroxyprogesterone acetophenide) OR abstract:(dihydroxyprogesterone acetophenide)) OR (title:(hormonal

contraception) OR abstract:(hormonal contraception)) OR (title:(progesteron-only pill) OR abstract:(progesteron-only pill)) OR (title:(mini pill) OR abstract:(mini pill)) OR (title:(cotrimoxazole) OR abstract:(cotrimoxazole)) OR (title:(trimethoprim/sulfamethoxazole) OR abstract:(trimethoprim/sulfamethoxazole)) OR (title:(mitomycin c) OR abstract:(mitomycin c)) OR (title:(ticlopidine) OR abstract:(ticlopidine)) OR (title:(clopidogrel) OR abstract:(clopidogrel)) OR (title:(quinine) OR abstract:(quinine)) OR abstract:((title:(desogestrel) OR abstract:(desogestrel)) OR (title:(desogestrelum) OR abstract:(desogestrelum)) OR (title:(levonorgestrel) OR abstract:(levonorgestrel)) OR (title:(levonogestrelum) OR abstract:(levonogestrelum)) OR (title:(etonogestrel) OR abstract:(etonogestrel)) OR (title:(combined oral contraceptive pill) OR abstract:(combined oral contraceptive pill)) OR (title:(birth control pill) OR abstract:(birth control pill)) OR (title:(cocp) OR abstract:(cocp)) OR (title:(ethinylestradiol) OR abstract:(ethinylestradiol)) OR (title:(norgestrel) OR abstract:(norgestrel)) OR (title:(norgestimate) OR abstract:(norgestimate)) OR (title:(norethisterone) OR abstract:(norethisterone)) OR (title:(norethisterone acetate) OR abstract:(norethisterone acetate)) OR (title:(norethisterone enanthate) OR abstract:(norethisterone enanthate)) OR (title:(norgestromin) OR abstract:(norgestromin)) OR (title:(norgestrol acetate) OR abstract:(norgestrol acetate)) OR (title:(medroxyprogesterone acetate) OR abstract:(medroxyprogesterone acetate)) OR (title:(lynestrenol) OR abstract:(lynestrenol)) OR (title:(gestodene) OR abstract:(gestodene)) OR (title:(drospirenone/estetrol) OR abstract:(drospirenone/estetrol)) OR (title:(dienogest) OR abstract:(dienogest)) OR (title:(cyproterone acetate) OR abstract:(cyproterone acetate)) OR (title:(estradiol enantate) OR abstract:(estradiol enantate)) OR (title:(dihydroxyprogesterone acetophenide) OR abstract:(dihydroxyprogesterone acetophenide)) OR (title:(hormonal contraception) OR abstract:(hormonal contraception)) OR (title:(progesteron-only pill) OR abstract:(progesteron-only pill)) OR (title:(mini pill) OR abstract:(mini pill)) OR (title:(cotrimoxazole) OR abstract:(cotrimoxazole)) OR (title:(trimethoprim/sulfamethoxazole) OR abstract:(trimethoprim/sulfamethoxazole)) OR (title:(mitomycin c) OR abstract:(mitomycin c)) OR (title:(ticlopidine) OR abstract:(ticlopidine)) OR (title:(clopidogrel) OR abstract:(clopidogrel)) OR (title:(quinine) OR abstract:(quinine))

Suche am 29.02.2024:

(title:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:((title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)))) AND (title:((title:(Penicillin) OR abstract:(Penicillin)) OR (title:(Sulfonamide) OR abstract:(Sulfonamide)) OR (title:(Sulfamethoxazole) OR abstract:(Sulfamethoxazole)) OR (title:(Rifampicin) OR abstract:(Rifampicin)) OR (title:(Moxifloxacin) OR abstract:(Moxifloxacin)) OR (title:(Avalox) OR abstract:(Avalox)) OR (title:(Ciprofloxacin) OR abstract:(Ciprofloxacin)) OR (title:(Ciprobay) OR abstract:(Ciprobay)) OR (title:(Roxithromycin) OR abstract:(Roxithromycin)) OR (title:(Rulid) OR abstract:(Rulid)) OR (title:(Piperacillin) OR abstract:(Piperacillin)) OR (title:(Tazobac) OR abstract:(Tazobac)) OR (title:(Ampicillin) OR abstract:(Ampicillin)) OR (title:(Unacid) OR abstract:(Unacid)) OR (title:(Gemcitabine) OR abstract:(Gemcitabine)) OR (title:(Tamoxifen) OR abstract:(Tamoxifen)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Interferon) OR abstract:(Interferon)) OR (title:(Tacrolimus) OR abstract:(Tacrolimus)) OR (title:(Sirolimus) OR abstract:(Sirolimus)) OR (title:(Lidocaine) OR abstract:(Lidocaine)) OR (title:(Xylocaine) OR abstract:(Xylocaine)) OR (title:(Desmopressin) OR abstract:(Desmopressin)) OR (title:(Minirin) OR abstract:(Minirin)) OR (title:(Simvastatin) OR abstract:(Simvastatin)) OR (title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin))) OR abstract:((title:(Penicillin) OR abstract:(Penicillin)) OR (title:(Sulfonamide) OR abstract:(Sulfonamide)) OR (title:(Sulfamethoxazole) OR abstract:(Sulfamethoxazole)) OR (title:(Rifampicin) OR abstract:(Rifampicin)) OR (title:(Moxifloxacin) OR abstract:(Moxifloxacin)) OR (title:(Avalox) OR abstract:(Avalox)) OR (title:(Ciprofloxacin) OR abstract:(Ciprofloxacin)) OR (title:(Ciprobay) OR

abstract:(Ciprobay)) OR (title:(Roxithromycin) OR abstract:(Roxithromycin)) OR (title:(Rulid) OR abstract:(Rulid)) OR (title:(Piperacillin) OR abstract:(Piperacillin)) OR (title:(Tazobac) OR abstract:(Tazobac)) OR (title:(Ampicillin) OR abstract:(Ampicillin)) OR (title:(Unacid) OR abstract:(Unacid)) OR (title:(Gemcitabine) OR abstract:(Gemcitabine)) OR (title:(Tamoxifen) OR abstract:(Tamoxifen)) OR (title:(Daunorubicin) OR abstract:(Daunorubicin)) OR (title:(Interferon) OR abstract:(Interferon)) OR (title:(Tacrolimus) OR abstract:(Tacrolimus)) OR (title:(Sirolimus) OR abstract:(Sirolimus)) OR (title:(Lidocaine) OR abstract:(Lidocaine)) OR (title:(Xylocaine) OR abstract:(Xylocaine)) OR (title:(Desmopressin) OR abstract:(Desmopressin)) OR (title:(Minirin) OR abstract:(Minirin)) OR (title:(Simvastatin) OR abstract:(Simvastatin)) OR (title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin)))) AND (title:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence)) OR (title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention))) OR abstract:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence)) OR (title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention))))

5.3.22. Fragestellung 26

PubMed

Suche am 15.03.2024:

("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "purpura"[All Fields]) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("moschcowitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "moschcowitz syndrome"[All Fields]) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("upshaw"[All Fields] AND "schulman"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "upshaw schulman syndrome"[All Fields])) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields] OR ("pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) OR ("gestate"[All Fields] OR "gestated"[All Fields] OR "gestates"[All Fields] OR "gestating"[All Fields] OR "gestational"[All Fields] OR "gestations"[All Fields] OR "pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "gestation"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "gravities"[All Fields]) OR ("gravid"[All Fields] OR "gravids"[All Fields]) OR ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]) OR "post-surgical"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields] OR "surgically"[All Fields] OR "surgicals"[All Fields])) OR ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields] OR "surgically"[All Fields] OR "surgicals"[All Fields]) OR (("bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields]) AND "transplantat*"[All Fields]))

Epistemonikos

Suche am 15.03.2024:

(title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR

(title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) AND (title:(title:(pregnancy) OR abstract:(pregnancy)) OR (title:(pregnancies) OR abstract:(pregnancies)) OR (title:(pregnant) OR abstract:(pregnant)) OR (title:(pregnants) OR abstract:(pregnants)) OR (title:(gestate) OR abstract:(gestate)) OR (title:(gestated) OR abstract:(gestated)) OR (title:(gestates) OR abstract:(gestates)) OR (title:(gestating) OR abstract:(gestating)) OR (title:(gestational) OR abstract:(gestational)) OR (title:(gravity) OR abstract:(gravity)) OR (title:(gravities) OR abstract:(gravities)) OR (title:(gravid) OR abstract:(gravid)) OR (title:(gravids) OR abstract:(gravids)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery)) OR (title:(surgical procedures, operative) OR abstract:(surgical procedures, operative)) OR (title:(post-surgical) OR abstract:(post-surgical)) OR (title:(post-operative) OR abstract:(post-operative)) OR (title:(bone marrow transplantat) OR abstract:(bone marrow transplantat))) OR abstract:(title:(pregnancy) OR abstract:(pregnancy)) OR (title:(pregnancies) OR abstract:(pregnancies)) OR (title:(pregnant) OR abstract:(pregnant)) OR (title:(pregnants) OR abstract:(pregnants)) OR (title:(gestate) OR abstract:(gestate)) OR (title:(gestated) OR abstract:(gestated)) OR (title:(gestates) OR abstract:(gestates)) OR (title:(gestating) OR abstract:(gestating)) OR (title:(gestational) OR abstract:(gestational)) OR (title:(gravity) OR abstract:(gravity)) OR (title:(gravities) OR abstract:(gravities)) OR (title:(gravid) OR abstract:(gravid)) OR (title:(gravids) OR abstract:(gravids)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery)) OR (title:(surgical procedures, operative) OR abstract:(surgical procedures, operative)) OR (title:(post-surgical) OR abstract:(post-surgical)) OR (title:(post-operative) OR abstract:(post-operative)) OR (title:(bone marrow transplantat) OR abstract:(bone marrow transplantat)))

5.3.23. Fragestellung 27

PubMed

Suche am 03.04.2024:

("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("upshaw"[All Fields] AND "schulman"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "upshaw schulman syndrome"[All Fields] OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "purpura"[All Fields])) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("moschcowitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "moschcowitz syndrome"[All Fields])) AND (("ADAMTS13"[All Fields] AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) OR ("polymorphism, single nucleotide"[MeSH Terms] OR ("polymorphism"[All Fields] AND "single"[All Fields] AND "nucleotide"[All Fields]) OR "single nucleotide polymorphism"[All Fields] OR ("single"[All Fields] AND "nucleotide"[All Fields] AND "polymorphisms"[All Fields]) OR "single nucleotide polymorphisms"[All Fields]) OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND ("exons"[MeSH Terms] OR "exons"[All Fields] OR "exon"[All Fields]) AND "29"[All Fields] AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND ("exons"[MeSH Terms] OR "exons"[All Fields] OR "exon"[All Fields]) AND "24"[All Fields] AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) OR ("hla antigens"[MeSH Terms] OR ("hla"[All Fields] AND "antigens"[All Fields]) OR "hla antigens"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "leukocyte"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR "human leukocyte

antigen"[All Fields] OR "histocompatibility antigens class ii"[MeSH Terms] OR ("histocompatibility"[All Fields] AND "antigens"[All Fields] AND "class"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "histocompatibility antigens class ii"[All Fields] OR "histocompatibility antigens class i"[MeSH Terms] OR "histocompatibility antigens class i"[All Fields] AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) OR ("hla"[Journal] OR "hla"[All Fields]) AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) OR ("hla dqb1 antigen"[Supplementary Concept] OR "hla dqb1 antigen"[All Fields] OR "hla dqb1"[All Fields]) OR "HLADRB1"[All Fields] OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND "c.3178C"[All Fields] AND "T"[All Fields]) OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND "p.R1060W"[All Fields]) OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND "p.Arg1060Trp"[All Fields]) OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND "c.4143"[All Fields] AND "4144dupA"[All Fields]) OR "ADAMTS13"[All Fields] OR "ADAMTS13"[All Fields] OR "ADAMTS13"[All Fields] OR ("ADAMTS13"[All Fields] AND ("genes"[MeSH Terms] OR "genes"[All Fields] OR "gene"[All Fields]) AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "Rezidiv"[All Fields] OR "Rezidivs"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "Rezidivd"[All Fields] OR "Rezidiv"[All Fields] OR "Rezidivrs"[All Fields] OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) OR ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields] OR ("Rezidiv"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "Rezidiv prevention"[All Fields]))

Epistemonikos

Suche am 03.04.2024:

(title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) AND (title:(title:(ADAMTS13 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 mutation)) AND (title:(ADAMTS13 gene mutation) OR abstract:(ADAMTS13 gene mutation)) AND (title:(single-nucleotide polymorphisms) OR abstract:(single-nucleotide polymorphisms)) AND (title:(ADAMTS13 exon 24 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 exon 24 mutation)) AND (title:(ADAMTS13 exon 29 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 exon 29 mutation)) AND (title:(human leucocyte antigen mutation) OR abstract:(human leucocyte antigen mutation)) AND (title:(HLA mutation) OR abstract:(HLA mutation)) AND (title:(HLA-DQB1) OR abstract:(HLA-DQB1)) AND (title:(HLA-DRB1) OR abstract:(HLA-DRB1)) AND (title:(ADAMTS13 c.3178C>T) OR abstract:(ADAMTS13 c.3178C>T)) AND (title:(ADAMTS13 p.R1060W) OR abstract:(ADAMTS13 p.R1060W)) AND (title:(ADAMTS13 p.Arg1060Trp) OR abstract:(ADAMTS13 p.Arg1060Trp)) AND (title:(ADAMTS13 c.4143_4144dupA) OR abstract:(ADAMTS13 c.4143_4144dupA)) AND (title:(ADAMTS13 c.4143insA) OR abstract:(ADAMTS13 c.4143insA)) AND (title:(ADAMTS13 p.E1382Rfs*6) OR abstract:(ADAMTS13 p.E1382Rfs*6)) AND (title:(ADAMTS13 p.Glu1382Argfs*6) OR abstract:(ADAMTS13 p.Glu1382Argfs*6))) OR abstract:(title:(ADAMTS13 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 mutation)) AND (title:(ADAMTS13 gene mutation) OR abstract:(ADAMTS13 gene mutation)) AND (title:(single-nucleotide polymorphisms) OR abstract:(single-nucleotide polymorphisms)) AND (title:(ADAMTS13 exon 24 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 exon 24

mutation)) AND (title:(ADAMTS13 exon 29 mutation) OR abstract:(ADAMTS13 exon 29 mutation)) AND (title:(human leucocyte antigen mutation) OR abstract:(human leucocyte antigen mutation)) AND (title:(HLA mutation) OR abstract:(HLA mutation)) AND (title:(HLA-DQB1) OR abstract:(HLA-DQB1)) AND (title:(HLA-DRB1) OR abstract:(HLA-DRB1)) AND (title:(ADAMTS13 c.3178C>T) OR abstract:(ADAMTS13 c.3178C>T)) AND (title:(ADAMTS13 p.R1060W) OR abstract:(ADAMTS13 p.R1060W)) AND (title:(ADAMTS13 p.Arg1060Trp) OR abstract:(ADAMTS13 p.Arg1060Trp)) AND (title:(ADAMTS13 c.4143_4144dupA) OR abstract:(ADAMTS13 c.4143_4144dupA)) AND (title:(ADAMTS13 c.4143insA) OR abstract:(ADAMTS13 c.4143insA)) AND (title:(ADAMTS13 p.E1382Rfs*6) OR abstract:(ADAMTS13 p.E1382Rfs*6)) AND (title:(ADAMTS13 p.Glu1382Argfs*6) OR abstract:(ADAMTS13 p.Glu1382Argfs*6))) AND (title:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence)) OR (title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention))) OR abstract:(title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence)) OR (title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention)))

5.3.24. Fragestellung 28

PubMed

Suche am 14.01.2024:

(((((TTP) OR (Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (Moschcowitz syndrome)) OR (Upshaw-Schulman syndrome)) AND (remission)) AND (((((((((((steroids) OR (Mycophenolic acid)) OR (Bortezomib)) OR (Methotrexate)) OR (MTX)) OR (Cellcept)) OR (Hydrocortisone)) OR (Prednisolone)) OR (Prednisone)) OR (Velcade)) OR (Azathioprine)) OR (AZA)) OR (Imuran)) OR (Ciclosporin)) OR (Ciclosporine)) OR (Obinutuzumab)) OR (Ofatumumab)) OR (Daratumumab))) AND (((Rezidiv prevention) OR (Rezidiv)) OR (recurrence))

Epistemonikos

Suche am 14.01.2024:

((title:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome))) OR abstract:(title:(TTP) OR abstract:(TTP)) OR (title:(Thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(Thrombotic thrombocytopenic purpura)) OR (title:(Moschcowitz syndrome) OR abstract:(Moschcowitz syndrome)) OR (title:(Upshaw-Schulman syndrome) OR abstract:(Upshaw-Schulman syndrome)))) AND (title:(title:(steroids) OR abstract:(steroids)) OR (title:(Mycophenolic acid) OR abstract:(Mycophenolic acid)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(MTX) OR abstract:(MTX)) OR (title:(Cellcept) OR abstract:(Cellcept)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Prednisolone) OR abstract:(Prednisolone)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Velcade) OR abstract:(Velcade)) OR (title:(Azathioprine) OR abstract:(Azathioprine)) OR (title:(AZA) OR abstract:(AZA)) OR (title:(Imuran) OR abstract:(Imuran)) OR (title:(Ciclosporin) OR abstract:(Ciclosporin)) OR (title:(Ciclosporine) OR abstract:(Ciclosporine)) OR (title:(Obinutuzumab) OR abstract:(Obinutuzumab)) OR (title:(Ofatumumab) OR abstract:(Ofatumumab)) OR (title:(Daratumumab) OR abstract:(Daratumumab))) OR abstract:(title:(steroids) OR abstract:(steroids)) OR (title:(Mycophenolic acid) OR abstract:(Mycophenolic acid)) OR (title:(Bortezomib) OR abstract:(Bortezomib)) OR (title:(Methotrexate) OR abstract:(Methotrexate)) OR (title:(MTX) OR abstract:(MTX)) OR (title:(Cellcept) OR abstract:(Cellcept)) OR (title:(Hydrocortisone) OR abstract:(Hydrocortisone)) OR (title:(Prednisolone) OR abstract:(Prednisolone)) OR (title:(Prednisone) OR abstract:(Prednisone)) OR (title:(Velcade) OR abstract:(Velcade)) OR (title:(Azathioprine) OR abstract:(Azathioprine)) OR (title:(AZA) OR abstract:(AZA)) OR (title:(Imuran) OR abstract:(Imuran)) OR (title:(Ciclosporin) OR abstract:(Ciclosporin)) OR (title:(Ciclosporine) OR abstract:(Ciclosporine)) OR (title:(Obinutuzumab) OR abstract:(Obinutuzumab)) OR (title:(Ofatumumab) OR abstract:(Ofatumumab)) OR (title:(Daratumumab) OR abstract:(Daratumumab))) AND (title:(title:(Rezidiv prevention) OR

abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence))) OR abstract:((title:(Rezidiv prevention) OR abstract:(Rezidiv prevention)) OR (title:(Rezidiv) OR abstract:(Rezidiv)) OR (title:(recurrence) OR abstract:(recurrence))))

5.3.25. Fragestellungen 29 bis 32

Medline (Ovid)

Nr.	Suchbegriffe (20.06.2023)	Treffer
1	purpura, thrombotic thrombocytopenic/	5143
2	thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab	4721
3	upshaw-schulman syndrome.ti,ab	5
4	moschcowitz disease.ti,ab	16
5	Thrombotic Microangiopath*.ti,ab	4029
6	OR/1-5	9047
7	pregnancy outcome/ or pregnancy, high-risk/	61304
8	pregnan*.ti.	240053
9	7 OR 8	272.908
10	6 and 9	328

Epistemonikos

Suche am 20.06.2023 (52 Ergebnisse)

(title:((title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(pregnancy OR pregnant) OR abstract:(pregnancy OR pregnant))) OR abstract:((title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura)) AND (title:(pregnancy OR pregnant) OR abstract:(pregnancy OR pregnant))))

PubMed

Nr.	Suchbegriffe (05.10.2023)	Treffer
1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	5.194
2	purpura, thrombotic thrombocytopenic	7.144
3	thrombotic thrombocytopenic [Title/Abstract]	5.532
4	upshaw-schulman syndrome [Title/Abstract]	119
5	moschcowitz disease [Title/Abstract]	17
6	Thrombotic Microangiopath*[Title/Abstract]	5.267
7	OR/1-6	11.072
8	pregnancy outcome OR pregnancy, high-risk	213.024
9	pregnan*[Title] OR deliver* [Title] OR birth* [Title] OR peripart* [Title] OR antepart* [Title] OR contraception [Title]	527.400
10	8 OR 9	652.919
11	7 AND 10	511

(((((("Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh]) OR (purpura, thrombotic thrombocytopenic/)) OR (thrombotic thrombocytopenic [Title/Abstract])) OR (upshaw-schulman syndrome [Title/Abstract])) OR (moschcowitz disease [Title/Abstract])) OR (Thrombotic Microangiopath*[Title/Abstract])) AND ((pregnancy

outcome/ OR pregnancy, high-risk/) OR (pregnan*[Title] OR deliver* [Title] OR birth* [Title] OR peripart* [Title] OR antepart* [Title] OR contraception [Title]))

Screenen zusätzlicher Referenzen

Außerdem wurden zum Teil die Referenzlisten der gefundenen Artikel per Hand durchsucht, im Laufe der Begutachtung zusätzliche Referenzen gefunden und durch die Leitliniengruppe weitere Referenzen beige-steuert. Sodass weiter 27 Referenzen (siehe zusätzlich gescreente Referenzen) und damit insgesamt 561 Referenzen gescreent wurden.

Zusätzlich gescreente Referenzen

1. Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 2004, 103(4): 1305-10.
2. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, Murata M, Miyata T. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9 Suppl 1:283-301. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04341.x. PMID: 21781265.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):536. doi: 10.3390/jcm10030536. PMID: 33540569; PMCID: PMC7867179.
4. Ferrari S, Palavra K, Gruber B, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Caron C, Cromwell C, Aledort L, Plaimauer B, Turecek PL, Rottensteiner H, Scheiflinger F. Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2014 Apr;99(4):779-87. doi: 10.3324/haematol.2013.094151. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24241492; PMCID: PMC3971089.
5. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1499-506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21098742.
6. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x. Epub 2012 May 25. PMID: 22624596.
7. Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, Green AJ, Hauser SL, Bove R. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Mar 19;5(3):e453. doi: 10.1212/NXI.0000000000000453. PMID: 29564373; PMCID: PMC5858951.
8. Colquhoun M, Thanopoulou V, Quick V, Mouyis M. Rituximab administration during the second trimester of pregnancy for systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature on rheumatic disease. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2022 Jun 23;6(2):173-177. doi: 10.1093/mrcr/rxab051. PMID: 34850082.
9. 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;71:59-60.
10. Fraser JL, Millenson M, Malynn ER, Uhl L, Kruskall MS. Possible association between the Norplant contraceptive system and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol*. 1996 May;87(5 Pt 2):860-3. PMID: 8677116.
11. Hauglustaine D, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Michielsens P. Recurrent hemolytic uremic syndrome during oral contraception. *Clin Nephrol*. 1981 Mar;15(3):148-53. PMID: 6168423.
12. Hauglustaine D, Vanrenterghem Y, Michielsens OP, van Damme B. Oestrogen containing oral contraceptives, decreased prostacyclin production, and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 1981 Feb 7;1(8215):328-9. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91943-7. PMID: 6109966.
13. Liang R, Wong RW, Cheng IK. Thrombotic thrombocytopenic purpura and 17 beta-estradiol transdermal skin patch. *Am J Hematol*. 1996 Aug;52(4):334-5. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199608)52:4<334::AID-AJH24>3.0.CO;2-C. PMID: 8701965.
14. Stylianou K, Tsirakis G, Mantadakis E, Xylouri I, Foudoulakis A, Vardaki E, Katsipi I, Daphnis E, Samonis G. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with oral contraceptives and factor V Leiden: a case report. *Cases J*. 2009 May 12;2:6611. doi: 10.1186/1757-1626-2-6611. PMID: 19829833; PMCID: PMC2740113.
15. Scully M. A 'needle in a haystack': Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-Association or causality? *Br J Haematol*. 2023 May;201(4):599-601. doi: 10.1111/bjh.18651. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36661238.
16. Schofield, J., et al. (2023). "Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and review of European and North American pharmacovigilance data." *British Journal of Haematology* 201(4): 766-773.

17. Pourrat, O., et al. (2015). "Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 189: 68-72.
18. Neave MTL, V. C., Maksym K, Spencer R, David A, Doyle A, et al. (2022). "Results of a single-centre targeted screening approach to identify potential occult cases of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). ." *Res Pract Thromb Haemost*.
19. Caggiano, V., et al. (1983). "Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of fourteen cases--occurrence during pregnancy and response to plasma exchange." *J Clin Apher* 1(2): 71-85.
20. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 1;7(4):e734. doi: 10.1212/NXI.0000000000000734. PMID: 32358226; PMCID: PMC7217660.
21. Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Jan 4;5(1):rkaa074. doi: 10.1093/rap/rkaa074. PMID: 33521513; PMCID: PMC7819866.
22. 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;325:398-403.
23. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
24. 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;13:133-41.
25. Anusiyanthan Isaac Mariampillai, M., Michael Garrison, MD, Alice A. Zervoudakis, MD (2016). "Rituximab for Prevention of Recurrent Pregnancy Related Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in High Risk Patients with Previous Episodes of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura during Pregnancy." *Blood* (2016) 128 (22) : 4940.
26. Mannucci, P. M., et al. (2001). "Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor." *Blood* 98(9): 2730-2735.
27. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*, 29 (2014), pp. 148-167

5.3.26. Fragestellung 33

Pubmed

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	5.239
2	purpura, thrombotic thrombocytopenic	7.215
3	thrombotic thrombocytopenic [Title/Abstract]	5.596
4	upshaw-schulman syndrome [Title/Abstract]	122
5	moschcowitz disease [Title/Abstract]	17
6	Thrombotic Microangiopath*[Title/Abstract]	5.381
7	OR/1-6	11.234
8	Plasmic score	90
9	French TMA Score	12
10	Bentley score TTP	8
11	TTP Score [Title/Abstract]	5
12	OR/ 8-11	105
13	7 AND 12	92

Epistemonikos

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	575
2	(title:(thrombotic thrombocytopenic) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic))	604
3	(title:(upshaw-schulman syndrome) OR abstract:(upshaw-schulman syndrome))	7
4	(title:(moschcowitz disease) OR abstract:(moschcowitz disease))	0
5	(title:(Thrombotic Microangiopath*) OR abstract:(Thrombotic Microangiopath*))	791
6	OR/1-5	1.195
7	(title:(Score) OR abstract:(Score))	246.222
8	6 AND 7	22

5.3.27. Fragestellung 34

Pubmed

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	5.239
2	purpura, thrombotic thrombocytopenic	7.215
3	thrombotic thrombocytopenic [Title/Abstract]	5.596
4	upshaw-schulman syndrome [Title/Abstract]	122
5	moschcowitz disease [Title/Abstract]	17
6	Thrombotic Microangiopath*[Title/Abstract]	5.381
7	OR/1-6	11.234
8	HELLP	3.428
9	Hypertension, Pregnancy-Induced [Mesh]	43.520
10	Preeclampsia	53.079
11	<u>Pre-Eclampsia</u>	41.897
12	<u>Eclampsia</u>	20.354
13	OR /8-12	60.265
11	7 AND 13	410

Epistemonikos

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	575
2	(title:(thrombotic thrombocytopenic) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic))	604
3	(title:(upshaw-schulman syndrome) OR abstract:(upshaw-schulman syndrome))	7
4	(title:(moschcowitz disease) OR abstract:(moschcowitz disease))	0
5	(title:(Thrombotic Microangiopath*) OR abstract:(Thrombotic Microangiopath*))	791
6	OR/1-5	1.195

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	575
2	(title:(thrombotic thrombocytopenic) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic))	604
7	(title:(HELLP) OR abstract:(HELLP))	437
8	6 AND 7	11

5.3.28. Fragestellung 35

Pubmed

Nr.	Suchbegriffe (03.03.2024)	Treffer
1	"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh]	5.253
2	"Thrombocytopenia"[Mesh]	54.469
3	"Pregnancy"[Mesh]	1.024.671
4	AND/ 1-3	494

Epistemonikos

Nr.	Suchbegriffe (03.03.2024)	Treffer
1	(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	590
2	(title:(thrombotic thrombocytopenic) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic))	620
3	(title:(upshaw-schulman syndrome) OR abstract:(upshaw-schulman syndrome))	9
4	(title:(moschcowitz disease) OR abstract:(moschcowitz disease))	0
5	(title:(Thrombotic Microangiopath*) OR abstract:(Thrombotic Microangiopath*))	818
6	OR/1-5	1.232
7	(title:(Pregnan*) OR abstract:(Pregnan*))	134.068
8	6 AND 7	77
9	((title:(Thrombocytopen*) OR abstract:(Thrombocytopen*))	17.485
10	8 AND 9	42

5.3.29. Fragestellung 36 und Fragestellung 37

Pubmed

Nr.	Suchbegriffe (05.10.2023)	Treffer
1	"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh]	5.260
2	"Pregnancy"[Mesh]	1.026.299
3	AND/1-2	495
4	"ADAMTS13 Protein"[Mesh]	2.304
5	Monitoring	1.266.299

Nr.	Suchbegriffe (05.10.2023)	Treffer
1	"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh]	5.260
6	4 OR 5	1.268.447
7	3 AND 6	121

Epistemonikos

Nr.	Suchbegriffe (25.01.2024)	Treffer
1	(title:(thrombotic thrombocytopenic purpura) OR abstract:(thrombotic thrombocytopenic purpura))	614
2	(title:(pregnan*) OR abstract:(pregnan*))	134.280
3	AND/1-2	56

5.3.30. Fragestellung 38

Pubmed

Nr.	Suchbegriffe (03.08.2024)	Treffer
1	"Aspirin"	75.983
2	"Pregnancy"[Mesh]	1.036.991
3	AND/1-2	3.558
4	"Thrombotic Microangiopathies"[Mesh]	25.937
5	"Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh]	44.567
6	4 OR 5	70.256
7	3 AND 6	1.222
8	Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review	97

Epistemonikos

Nr.	Suchbegriffe (03.08.2024)	Treffer
1	(title:(aspirin) OR abstract:(aspirin))	17.526
2	(title:(pregnancy) OR abstract:(pregnancy))	128.191
3	AND/1-2	1.030
4	(title:(HELLP) OR abstract:(HELLP))	496
5	(title:(preeclampsia) OR abstract:(preeclampsia))	6.049
6	(title:(Thrombotic Microangiopathie*) OR abstract:(Thrombotic Microangiopathie*))	93
7	OR/4-6	6.399
8	AND/3+7	19
9	Publication type: Systematic Review	1

5.4. Studienauswahl

5.4.1. Evidenzbasierte Leitlinien

Auf der Grundlage der in Tabelle 3 beschriebenen Strategien konnten insgesamt 95 Referenzen identifiziert werden. Es wurden insgesamt zehn Leitlinien (11-20) als potenziell relevant erachtet, teilweise im Volltext gelesen, fünf Leitlinien wurden eingehend methodisch geprüft (siehe 5.7.1) und anschließend vier Leitlinien daraus eingeschlossen (siehe Tabelle 46). Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Leitlinien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6

Tabelle 46: Charakterisierung der potenziell relevanten, im Volltext geprüften Leitlinien

Name (Referenz)	Kurztitel	Herausgeber	Letzte Suche	Land
BSH 2023 (15)	Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies	British Society for Haematology Guideline	06/2022	UK
Chinese Guideline 2022 (16) ^b	Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura	Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association	n.b.	China
ICSH2020 (18) ^c	Laboratory measurement of ADAMTS13	International Council for Standardization in Haematology (ICSH)	n.b.	International
GEA 2022 (17)	Diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura	Spanish Apheresis Group (GEA)	n.b.	Spanien
NICE 2020 (14)	Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	05/2019	Groß-britannien
SEHH2023 ^b ^c (19)	Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical suspicion and basic management in emergency departments	societies of hematology and hemotherapy (SEHH) and emergency medicine (SEMES)	keine systematische Evidenzrecherche	Spanien
ISTH 2020a (13)	Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)	02/2019	International
ISTH 2020b (11)	Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)	02/2019	International
ISTH 2020c (20)	Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)	keine systematische Evidenzrecherche	International
n.b. : nicht berichtet a: Anmeldung der zu erstellenden Leitlinie b: andere Sprache (chinesisch bzw. spanisch) c: Konsens- aber nicht evidenzbasierte Leitlinie				

5.4.2. Fragestellung 01, 02 und 07

Die Suche lieferte nach der Entfernung von 90 Duplikaten eine Anzahl an insgesamt 932 Ergebnissen. Viele der Suchergebnisse konnten schon zuvor anhand des Titels herausgefiltert

werden. Insgesamt 67 Veröffentlichungen wurden als potenziell relevant erachtet und ein Volltext-Screening durchgeführt. Auffällig war, dass sehr viele Fallberichte zu den Themen vorliegen. Insgesamt wurden 109 Fallberichte und 10 Fallserien ausgeschlossen.

Final wurden 9 Publikationen aus der systematischen Suche eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien liegen vor als 4 Querschnittstudien, 3 retrospektive Kohortenstudien, 1 prospektive Kohortenstudie und 1 Fallserie. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.5.

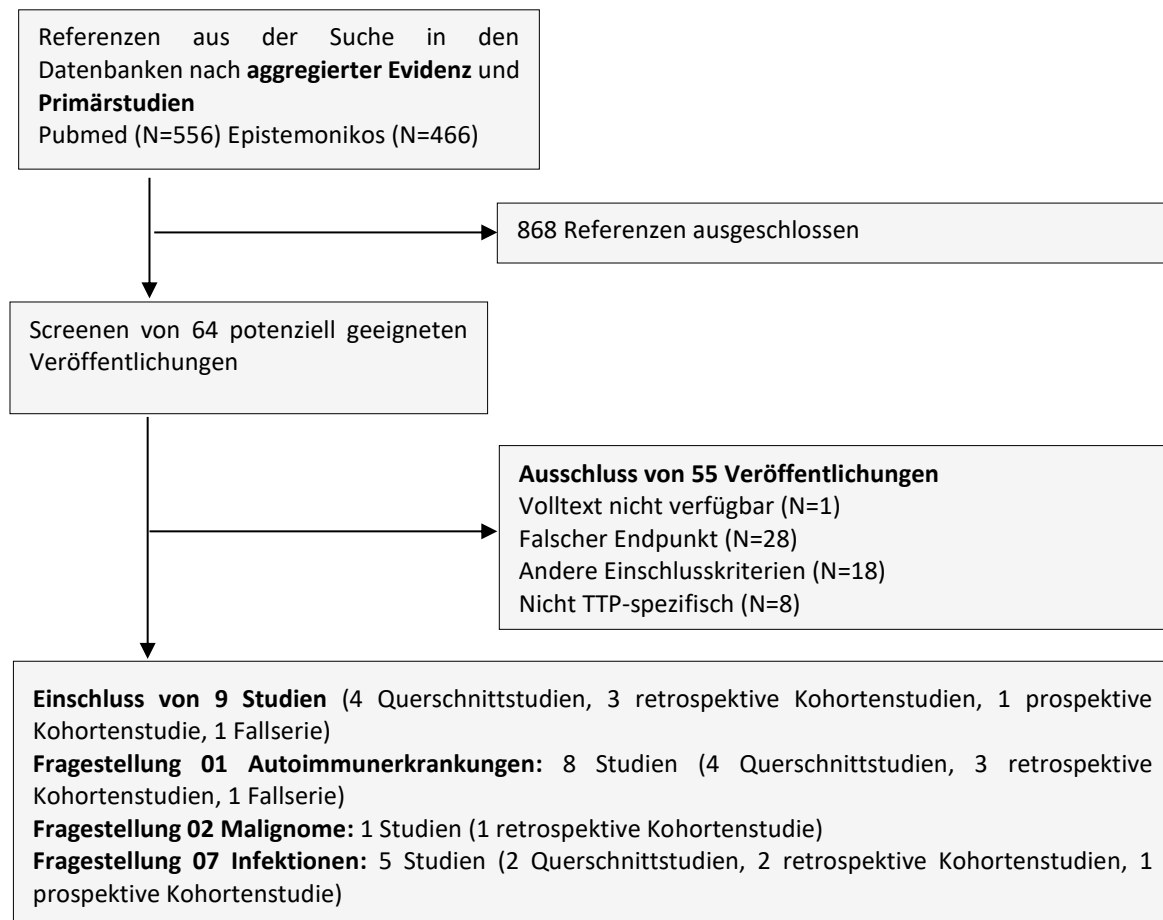


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zu den prognostischen Faktoren Autoimmunerkrankungen, Malignome und Infektionen

5.4.3. Fragestellung 03 bis 06

Die Suche lieferte nach der Entfernung von 83 Duplikaten eine Anzahl an insgesamt 953 Ergebnissen. Viele der Suchergebnisse konnten schon zuvor anhand des Titels herausgefiltert werden. Insgesamt 81 Veröffentlichungen wurden als potenziell relevant erachtet. Final wurden 8 Publikationen aus der systematischen Suche eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien liegen vor als 2 retrospektive Kohortenstudien und 6 Querschnittstudien. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.5.

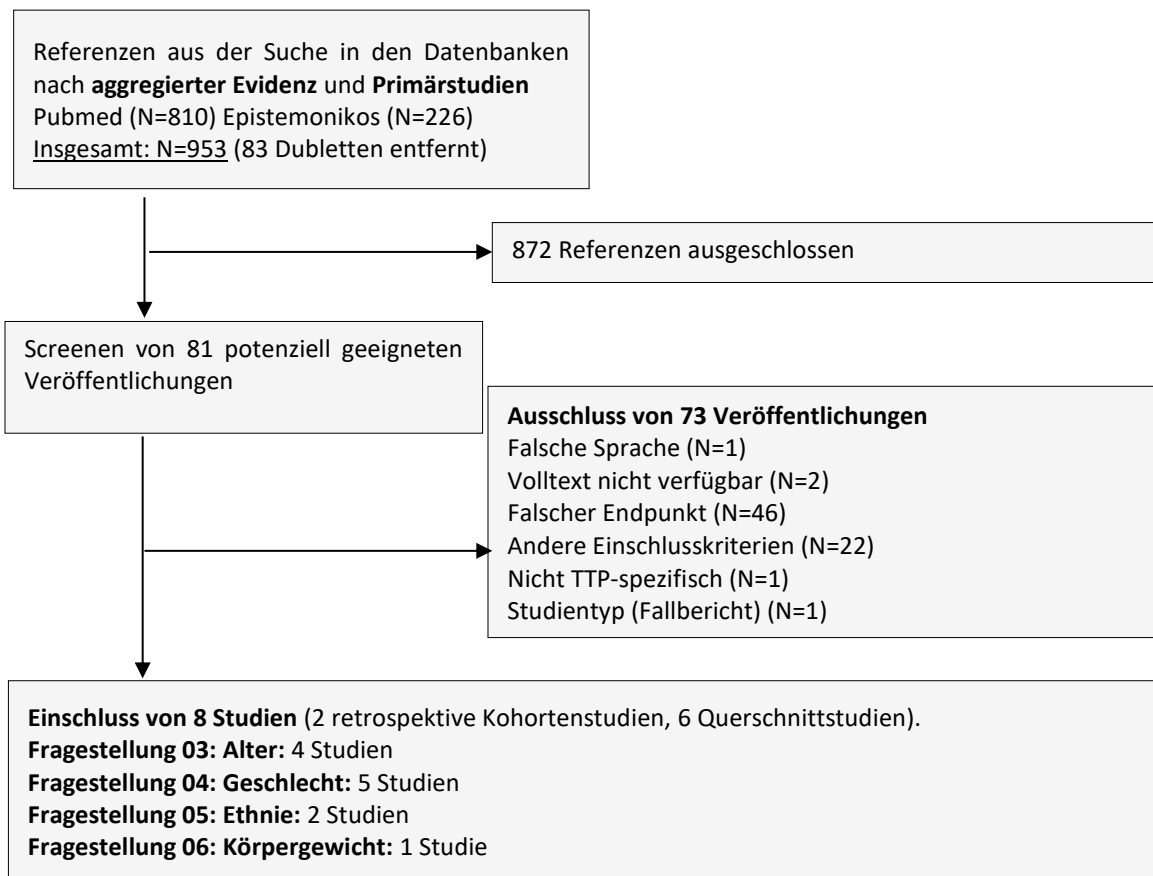


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zu den prognostischen Faktoren Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

5.4.4. Fragestellung 08

Es erfolgte eine gemeine Suche für drei Triggerfaktoren einer TTP (Schwangerschaft, Operationen, Knochenmarkstransplantationen). Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategien wurden 3960 Referenzen identifiziert (darunter auch die bereitgestellten Referenzen aus der Arbeitsgruppe 4), 132 potenziell relevante Artikel gelesen und 24 Veröffentlichungen, davon 19 Querschnittstudien und 3 retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Von diesen betreffen 5 Studien den Triggerfaktor Schwangerschaft (siehe Abbildung 1).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.5.

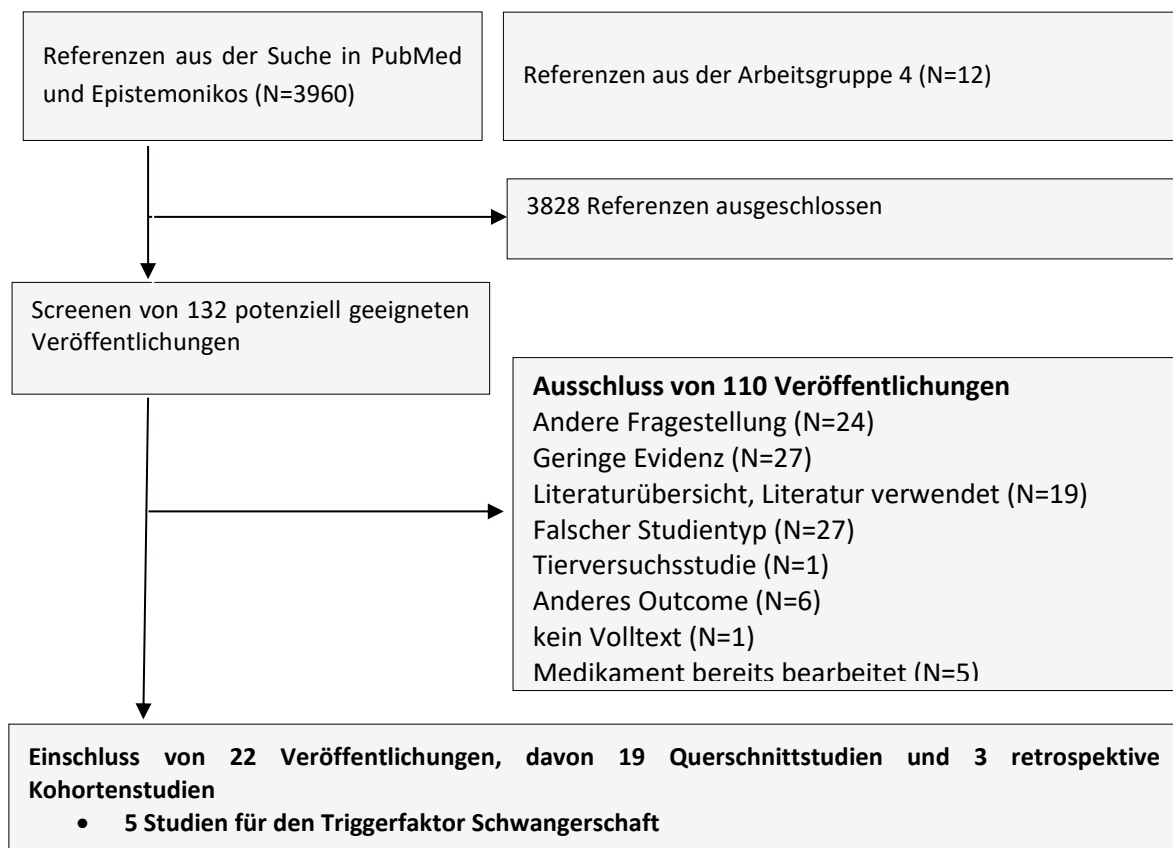


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum prognostischen Faktor Schwangerschaft

5.4.5. Fragestellung 09

Die Suche lieferte eine Anzahl an 691 Ergebnissen. Viele der Suchergebnisse konnten schon zuvor anhand des Titels herausgefiltert werden und es wurden 159 Dubletten entfernt. Insgesamt 124 Veröffentlichungen wurden als potenziell relevant erachtet und final konnten 5 Publikationen eingeschlossen werden. Darunter sind 2 Studien systematische Übersichtsarbeiten (21, 22), während außerdem 2 prospektive Kohortenstudien (23, 24) und eine Querschnittstudie (25) eingeschlossen wurden. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.5.

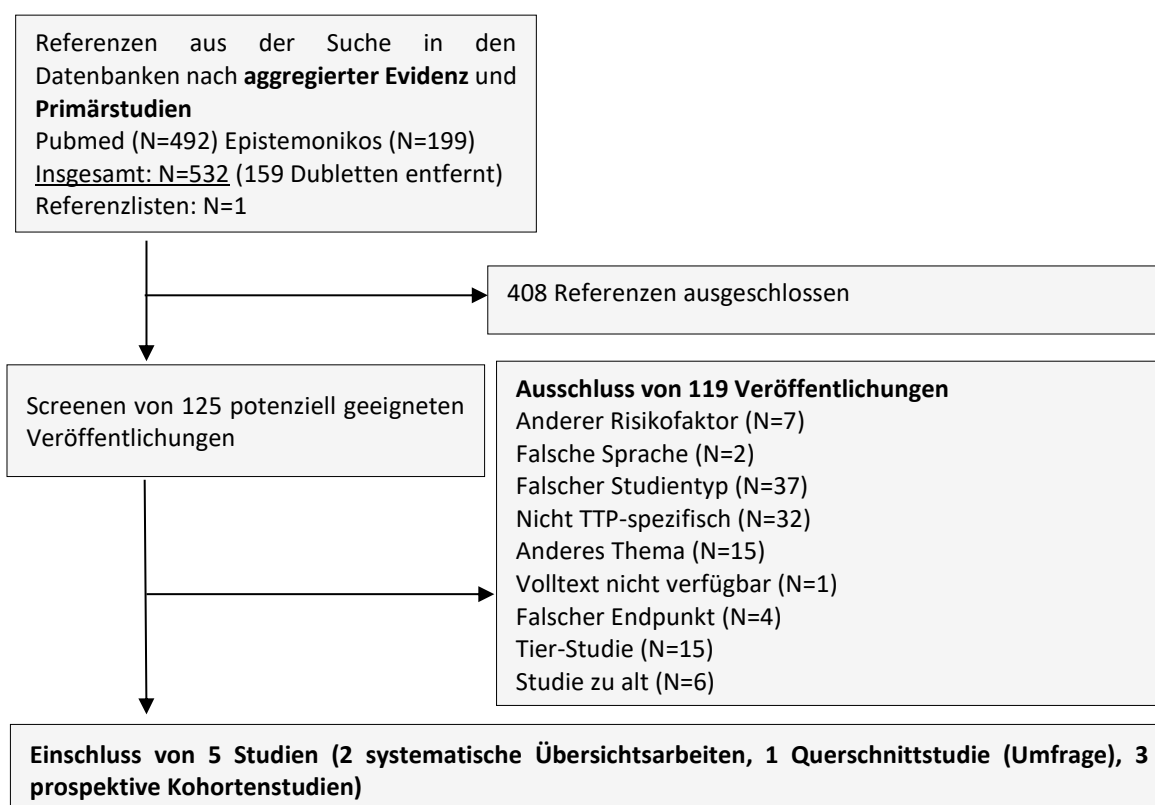


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko einer Impfung

5.4.6. Fragestellung 10

Die Suche lieferte eine Anzahl an 2866 Ergebnissen. Viele der Suchergebnisse konnten schon zuvor anhand des Titels herausgefiltert werden. Insgesamt 243 Veröffentlichungen wurden als potenziell relevant erachtet und final konnten 7 Publikationen eingeschlossen werden. Darunter sind 3 Studien systematische Übersichtsarbeiten (26-28), während außerdem 2 retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen (29, 30) wurden. In der Suche wurden beide von der Gruppe zur Verfügung gestellten Referenzen gefunden, allerdings wurde eine Referenz (Mazzierli 2022) nach dem Volltextscreening ausgeschlossen, da hier nicht explizit Einflussfaktoren auf die Entstehung von TTP untersucht werden. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.5.

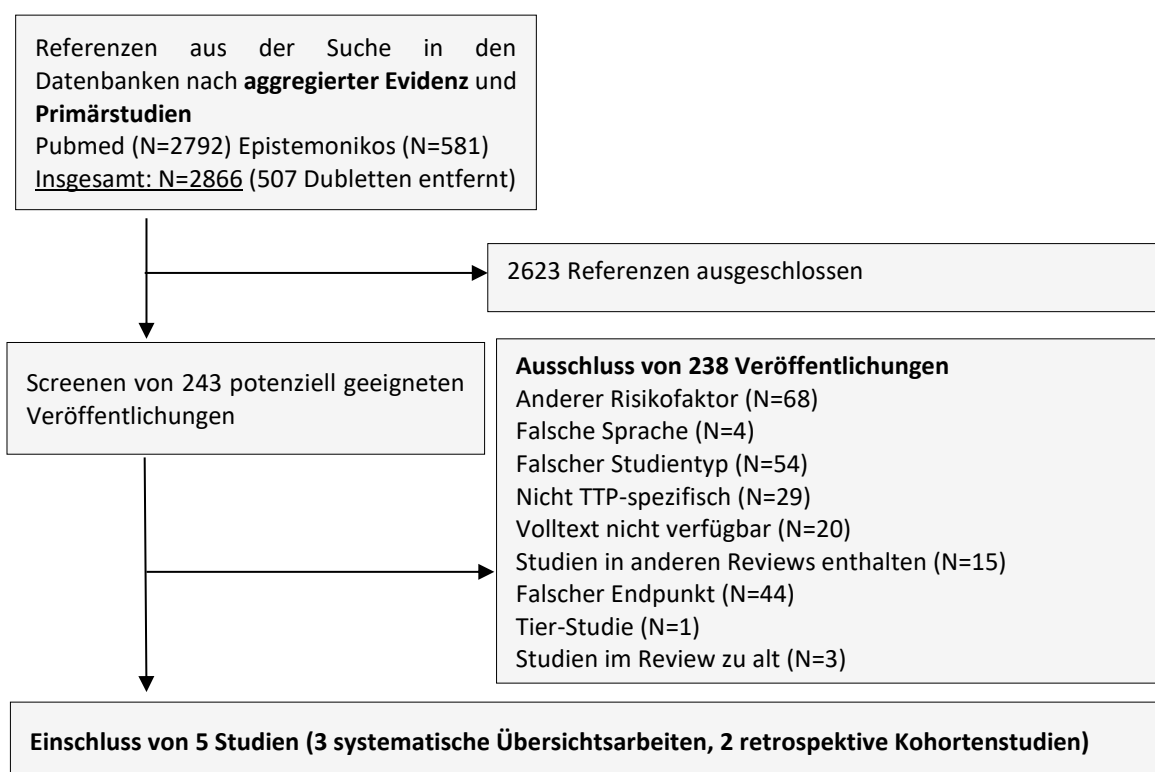


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko von Medikamenten

5.4.7. Fragestellung 11

Die Suche lieferte eine Anzahl an 63 Ergebnissen (darunter 5 Dubletten). Viele der Suchergebnisse konnten schon zuvor anhand des Titels exkludiert werden. Insgesamt 26 Veröffentlichungen wurden als potenziell relevant erachtet und final konnte nur 1 Publikation eingeschlossen werden. Die retrospektiven Kohortenstudien wurde auch von der Arbeitsgruppe vor der Suche als relevante Referenzliteratur zur Verfügung gestellt.

Eine weitere von der Arbeitsgruppe geteilte Studie (Thachil 2009) wurde in der Suche gefunden, aber nach einem Volltext-Screening ausgeschlossen. Weiterhin wurde von der Arbeitsgruppe eine zusätzliche Veröffentlichung vorgeschlagen (Schofield 2023). Da in dieser jedoch inhaltlich kein Bezug zwischen TTP und einer akuten Pankreatitis hergestellt wurde, bleibt diese Studie ebenfalls unberücksichtigt.

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

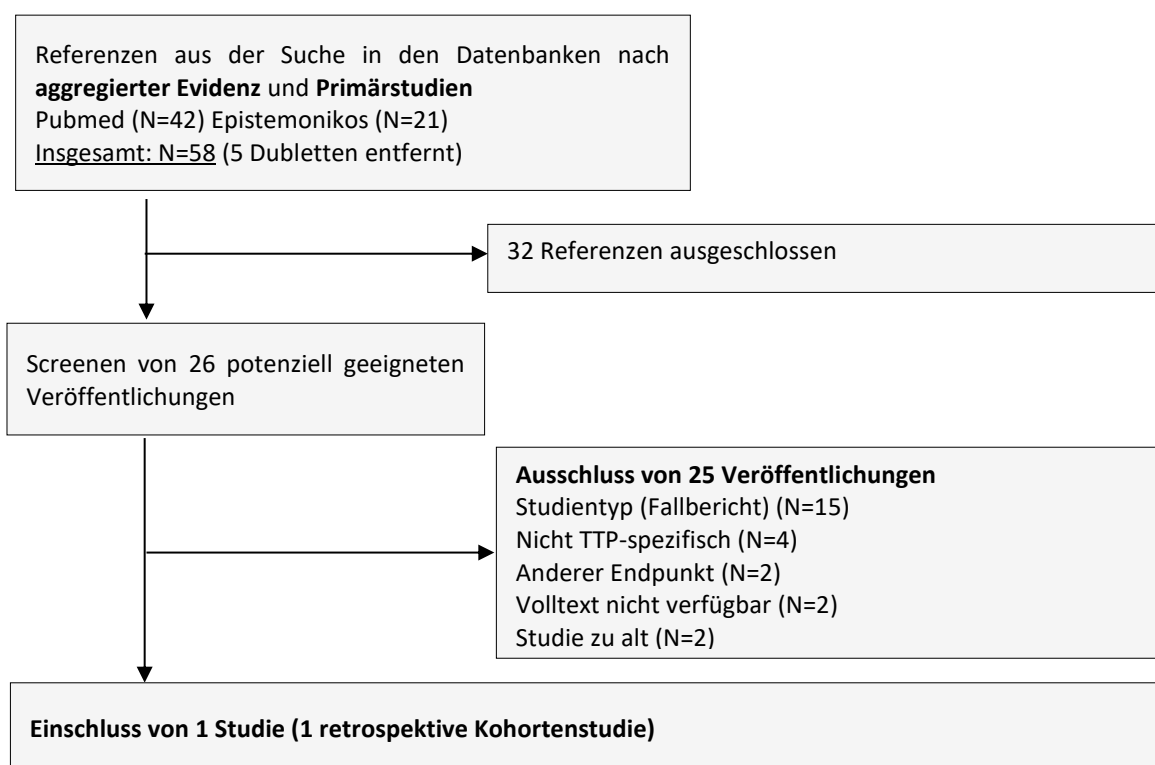


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko einer Pankreatitis. Es liegt eine große Anzahl an Fallberichten vor, einige wurden ausgeschlossen (N=15), da möglichst immer nur Studien des höchsten Evidenzgrads bewertet werden sollen. Um sicherzustellen, dass hochwertige Fallberichte doch mit in die Bewertung einfließen können, wurden alle Fallberichte einer weiteren Analyse unterzogen. Im Anschluss daran wurde jedoch kein Bericht in diesen Evidenzbericht eingeschlossen, denn es wurde ersichtlich, dass:

- in zwölf Studien zur Diagnose einer TTP keine Messung der ADAMTS13 Aktivität vorgenommen wurde (in zwei der zwölf Studien wird jedoch eine detailliertere Begründung zur TTP-Diagnose beschrieben)
- in einer weiteren Studie die ADAMTS13 Aktivität gemessen wird, aber bei einem Wert von über 20% liegt
- in zwei weiteren Studien die Diagnose der Pankreatitis und der TTP am selben Tag stattfindet, wobei nur in einer der Studien das ADAMTS13 Aktivitäts-Level unter 5 % liegt (in der anderen Studie wird diese mit einem Wert von 47 % „geschätzt“).

5.4.8. Fragestellung 12

Die Suche zur Evidenz für den Zusammenhang zwischen TTP und illegalen Drogen lieferte mit 45 gefundenen Studien weniger Treffer, aber dafür auch genauere Ergebnisse. Im Titel-Screening wurden 37 Publikationen exkludiert. Bei den verbliebenen fünf potenziell relevanten Studien wurden drei weitere Ergebnisse ausgeschlossen, sodass am Ende zwei Publikationen (eine Fallserie (31) und ein Fallbericht (32)) in die weitere Betrachtung eingeschlossen werden konnten. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

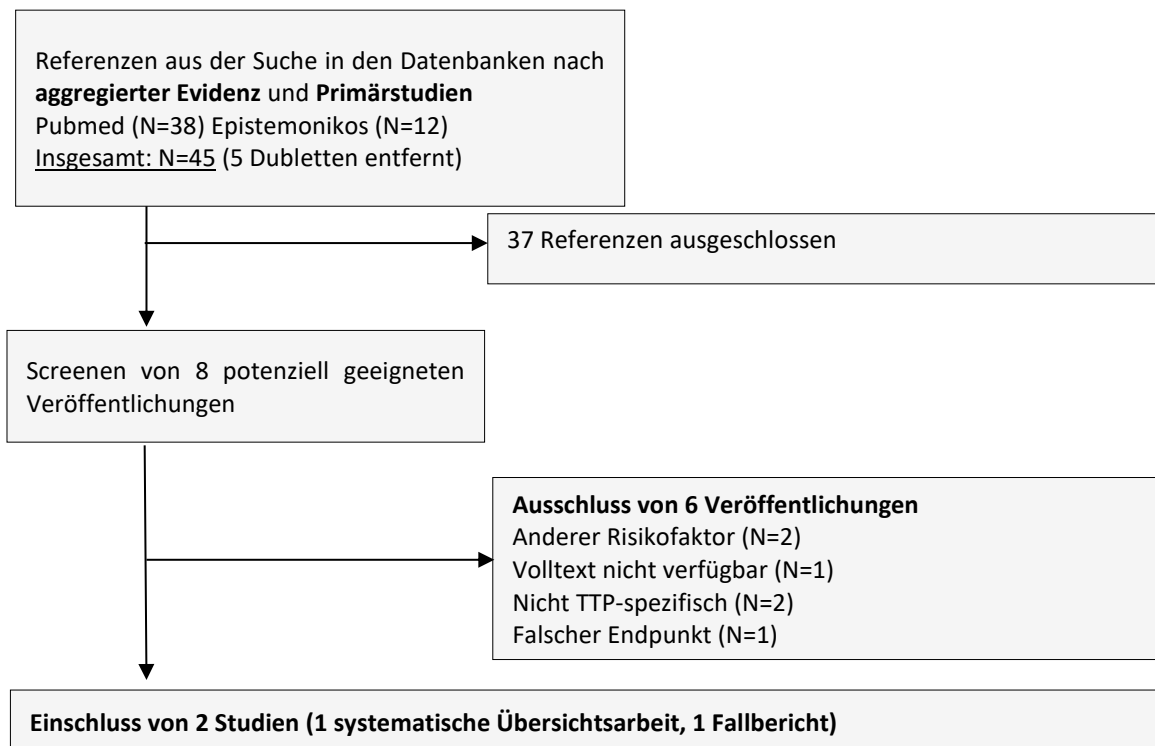


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko von Drogen

5.4.9. Fragestellung 13

Die Suche erfolgte am 20.09.2023 in der medizinischen Datenbank PubMed® (Medline) und ergab 415 Treffer. Zusätzlich erfolgte am 24.09.2023 eine zweite Suche in der Datenbank Epistemonikos, welche 204 Treffer ergab. Die verwendeten Suchstrategien sind in der Tabelle 35 und der Tabelle 36 im Anhang vollständig dargestellt. Zusätzlich zur systematischen Evidenzrecherche durch den Doktoranden gab es zwei Referenzen aus der Handsuche durch die Expert*innen der Arbeitsgruppe, sodass insgesamt 621 Referenzen in das Titel-, und Abstract-Screening eingeschlossen wurden. Im ersten Schritt des Screenings erfolgte eine Prüfung der Titel und Abstracts der Studien. Wurden hieran für die Schlüsselfrage nicht relevante Arbeiten identifiziert, wurden diese zusammen mit Duplikaten in diesem Schritt ausgeschlossen. Insgesamt wurden 596 Referenzen ausgeschlossen, für 25 Referenzen erfolgte ein Volltextscreening und es wurden somit abschließend 4 Referenzen in die Evidenztabelle aufgenommen. Bei den vier eingeschlossenen Studien handelt es sich um drei retrospektive Kohortenstudien (33-35) und eine retrospektive Querschnittsstudie (36). Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

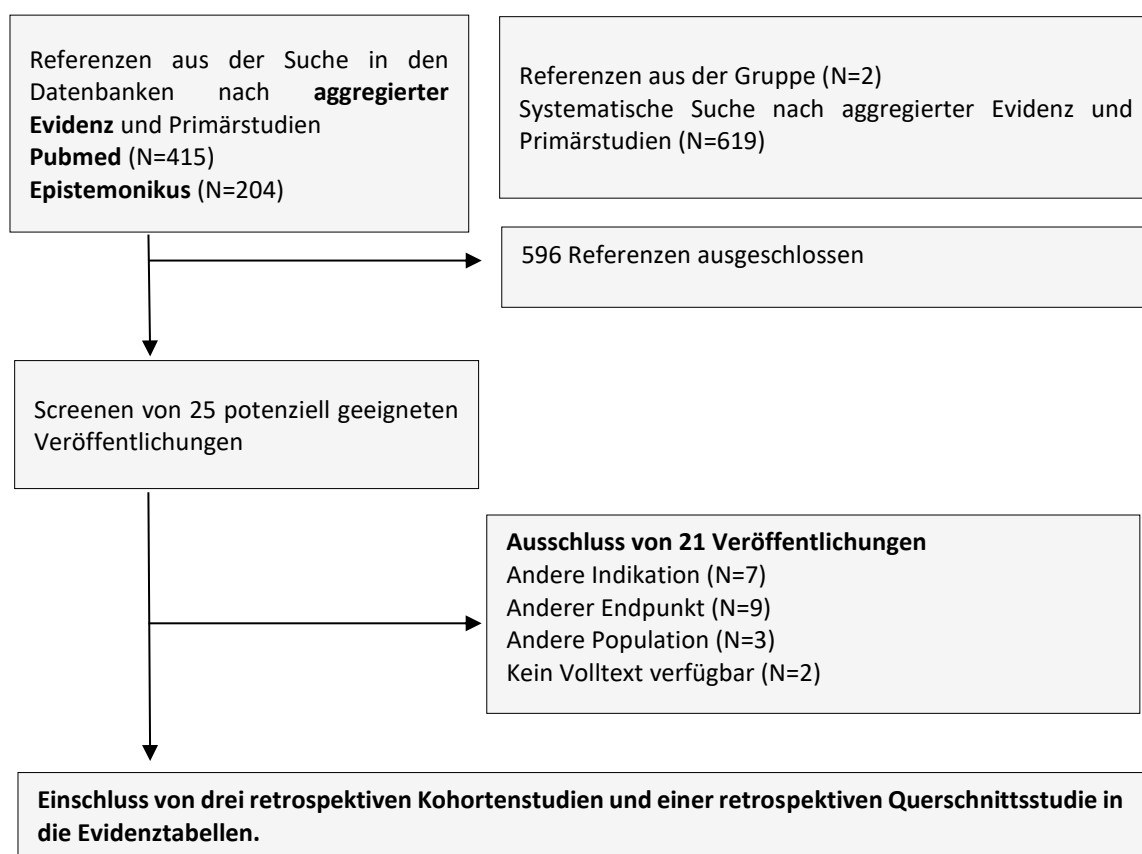


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur zeitnahen ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung im Vergleich zu einer verzögerten ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

5.4.10. Fragestellung 14

Auf Grundlage der beschriebenen Suchstrategie konnten für die Schlüsselfrage insgesamt 526 Studien identifiziert werden. Zusätzlich zur systematischen Evidenzrecherche durch den Doktoranden gab es 7 Studien aus der Handsuche der Expert*innen der Arbeitsgruppe. Es wurden 18 Duplikate ausgeschlossen, sodass insgesamt 508 Studien in das Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden im Titel- und Abstract-Screening 487 Referenzen ausgeschlossen.

Dem dargestellten Flussdiagramm ist zu entnehmen, dass das Volltextscreening nach dem Titel-, und Abstract-Screening für insgesamt 21 Studien durchgeführt wurde. Hierbei wurden 17 Studien ausgeschlossen. Für die Schlüsselfrage wurden somit abschließend 4 Studien in die Evidenztabelle aufgenommen und extrahiert. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

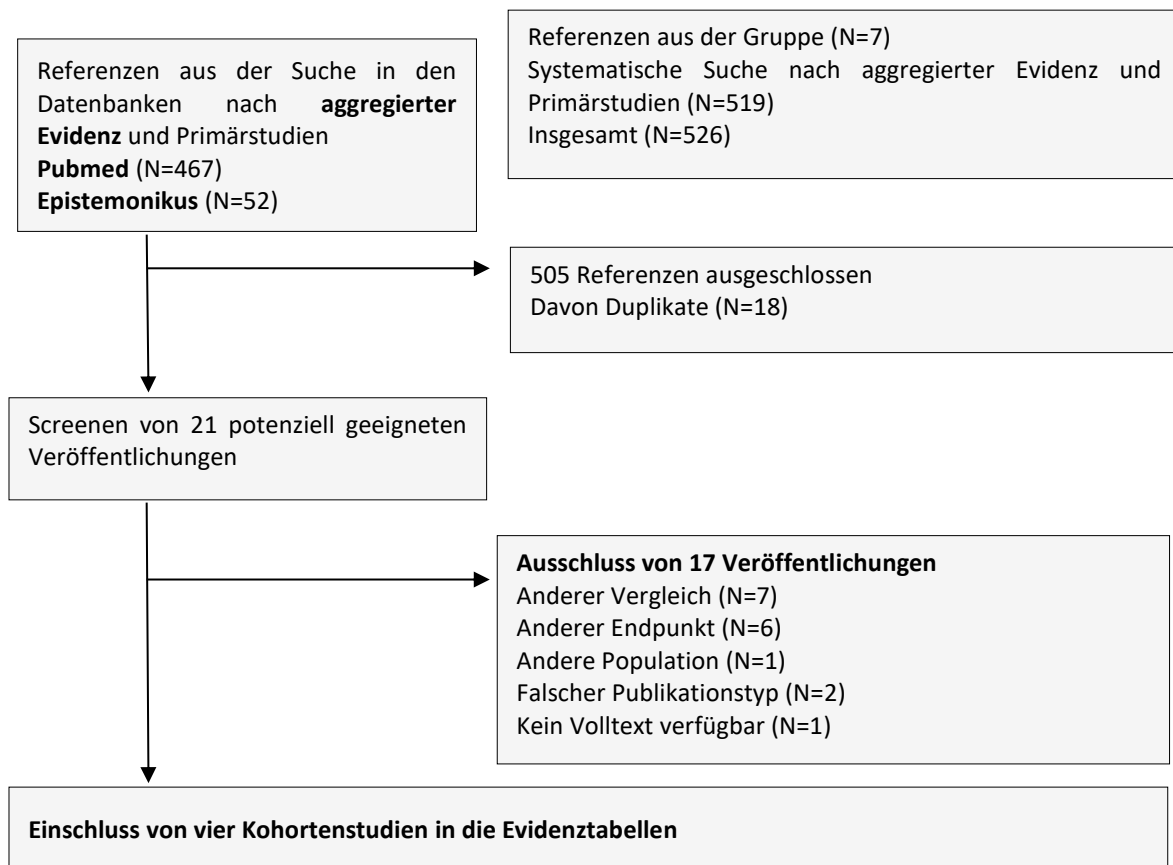


Abbildung 9: Flussdiagramm zum Einschuss von Studien zur Bewertung verschiedener laborchemischer Verfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität in Bezug auf ihre Testgütekriterien bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

5.4.11. Fragestellung 15

Auf Grundlage der beschriebenen Suchstrategie konnten für die Schlüsselfrage insgesamt 184 Studien identifiziert werden. Zusätzlich zur systematischen Evidenzrecherche durch den Doktoranden gab es 6 Studien aus der Handsuche der Expert*innen der Arbeitsgruppe. Es wurden 7 Duplikate ausgeschlossen, sodass insgesamt 183 Studien in das Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen wurden. Dem dargestellten Flussdiagramm ist zu entnehmen, dass das Volltextscreening nach dem Titel-, und Abstract-Screening für insgesamt 29 Studien durchgeführt wurde. Hierbei wurden 25 Studien ausgeschlossen und 4 Studien in die Evidenztabelle aufgenommen und extrahiert. Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um eine systematische Übersicht (37) und 3 Primärstudien zur diagnostischen Güte (37-40). Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

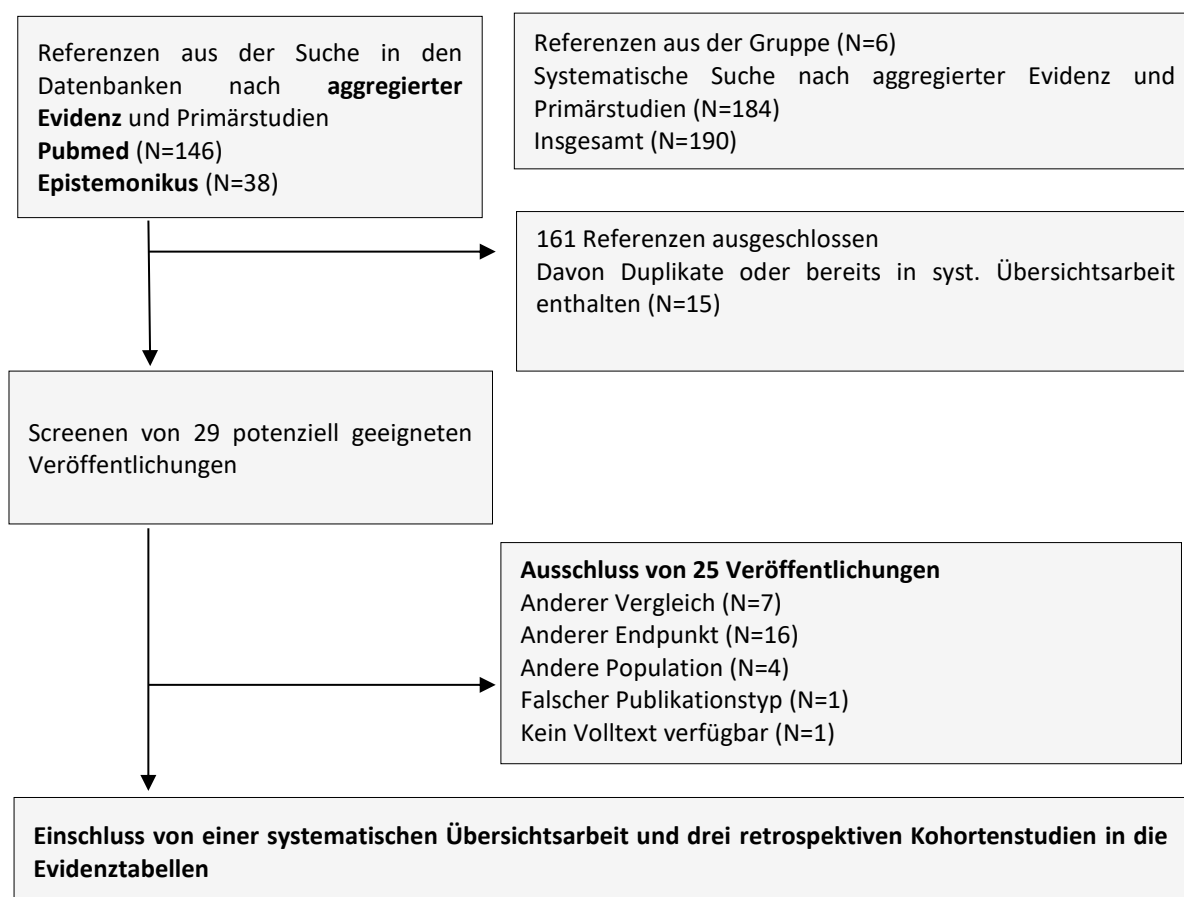


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur diagnostischen Güte klinischer Scores zur Diagnosestellung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

5.4.12. Fragestellung 16

Die Suche erfolgte am 12.09.2023 in der medizinischen Datenbank Epistemonikus und ergab 39 Treffer. Zusätzlich erfolgte am 18.09.2023 eine zweite Suche in der medizinischen Datenbank PubMed® (Medline) und ergab 427 Treffer. Zusätzlich zur systematischen Evidenzrecherche durch den Doktoranden gab es zwei Referenzen aus der Handsuche durch die Expert*innen der Arbeitsgruppe, sodass insgesamt 468 Referenzen in das Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen wurden.

In dem Flussdiagramm wird gezeigt, dass das Volltext-Screening nach dem Titel-, und Abstract-Screening für insgesamt 24 Referenzen durchgeführt wurde. Im darauffolgenden Volltextscreening konnten 17 Referenzen ausgeschlossen werden. Es wurden somit abschließend 7 Referenzen in die Evidenztabelle aufgenommen. Bei den 7 eingeschlossenen Studien handelt es sich um zwei prospektive (41, 42) und fünf retrospektive Kohortenstudien (43-47).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

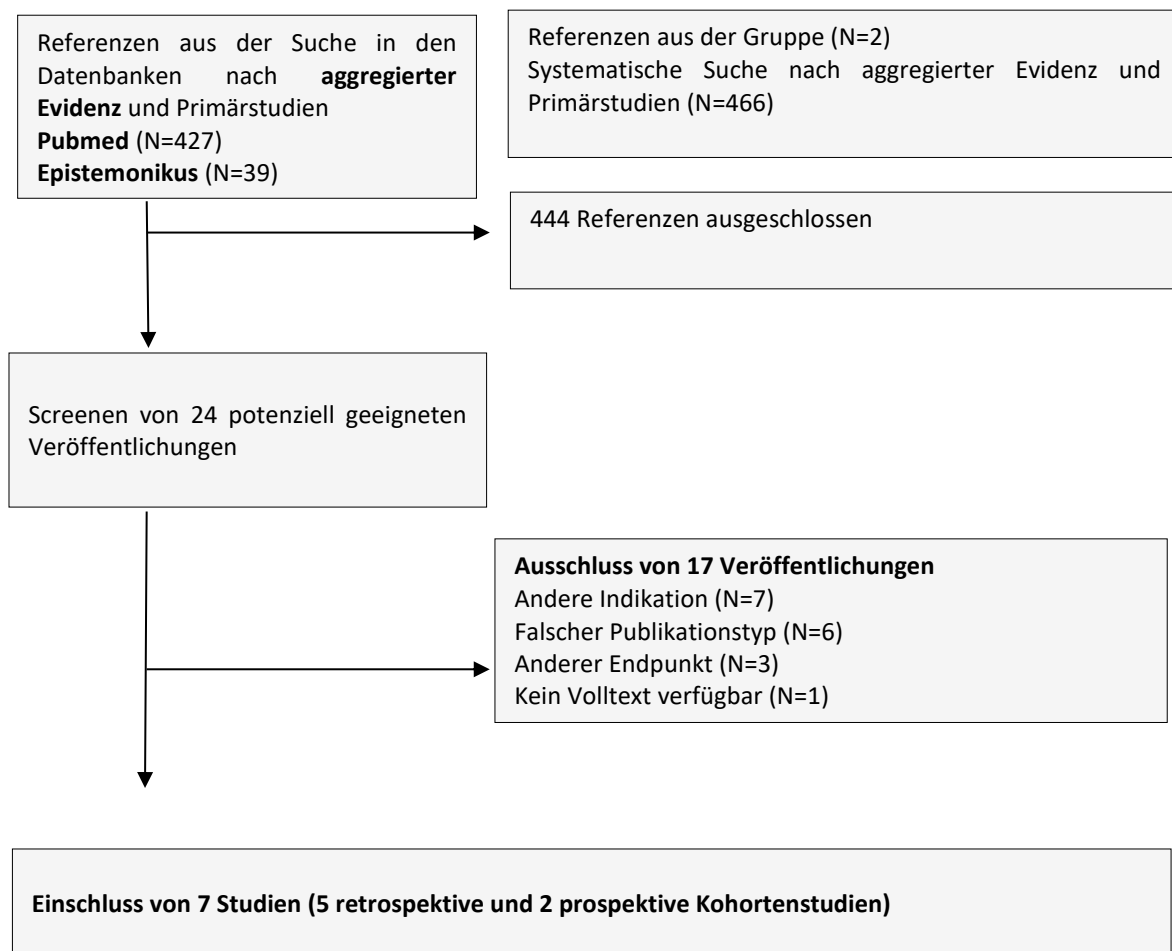


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP

5.4.13. Fragestellung 17

Im Rahmen der Adaptation der ISTH-Leitlinie (11) wurden in den beiden verwendeten Datenbanken insgesamt 100 Ergebnisse gefunden, 74 Ergebnisse wurden beim Screening nach Title/Abstract aufgrund anderer oder zu allgemeiner Fragestellung oder zu geringer Evidenz (Case Reports) direkt aussortiert. Die übrigen 26 Ergebnisse wurden nach Volltext überprüft, begonnen bei den aktuellsten Veröffentlichungen mit höchster Evidenz.

Zusätzlich wurden 10 von der Expert*innengruppe empfohlene Veröffentlichungen überprüft, hiervon wurden 7 Veröffentlichungen aussortiert, da sie als Case Report keinen ausreichenden Evidenzgrad haben, älter als der Suchzeitraum oder zu allgemein für die PICO-Frage sind. Zwei aktuelle retrospektive Beobachtungsstudien und eine RCT wurden berücksichtigt (siehe Abbildung 12).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

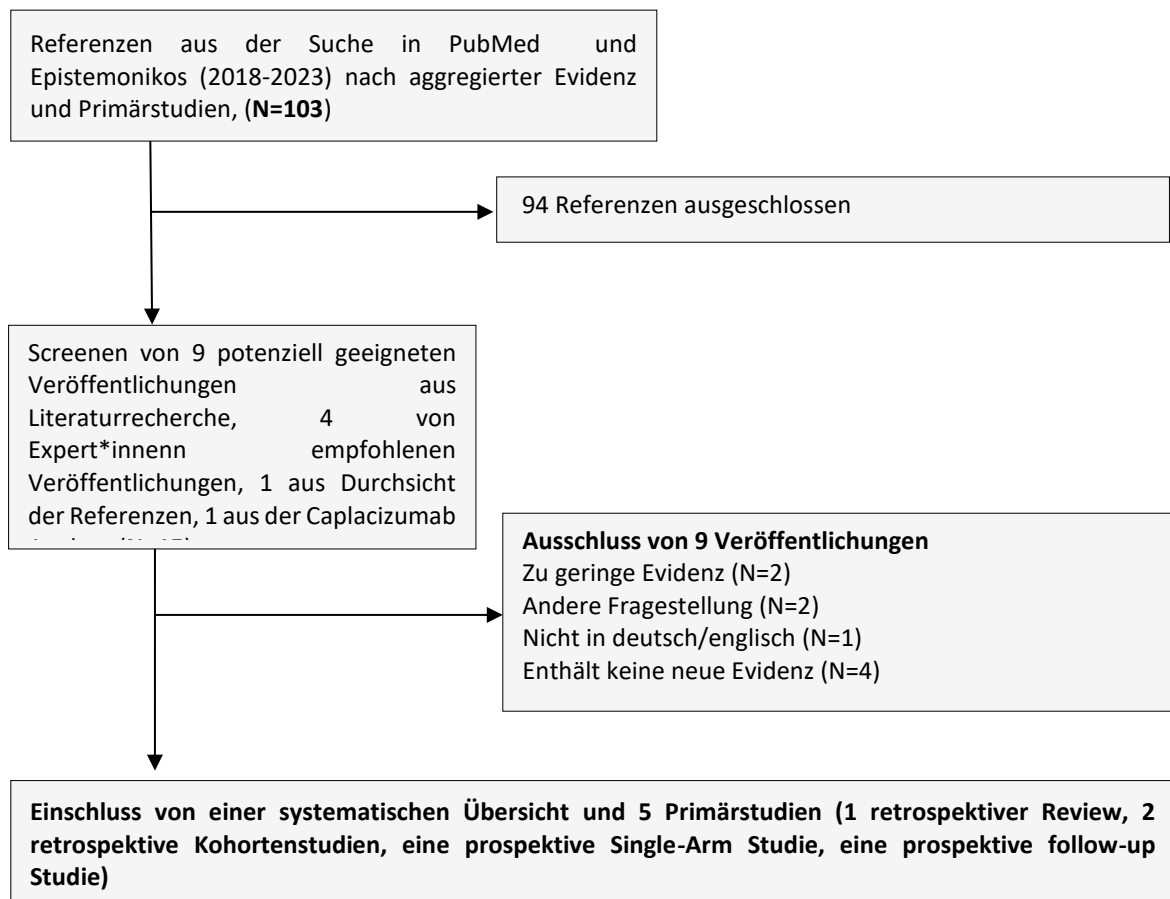


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP mit Einschlusskriterien zur Adaptation einer Empfehlung der ISTH-Leitlinie

5.4.14. Fragestellung 18

Im Rahmen der Adaptation der ISTH-Leitlinie (11) wurden in den beiden verwendeten Datenbanken insgesamt 103 Ergebnisse gefunden, nach dem Screening nach Title/Abstract blieben noch 9 Ergebnisse für das Volltextscreening, die Ausschlussgründe sind im Flow-Chart Abb. 2 aufgelistet. Zusätzlich wurden von den Expert*innen 8 Veröffentlichungen genannt, davon wurden 2 bereits über die Suche abgedeckt, 2 waren älter als 2018 und wurden bereits in der ISTH-Leitlinie berücksichtigt. Die übrigen 4 der von den Expert*innen vorgeschlagenen Veröffentlichungen wurden zum Volltext-Screening berücksichtigt. Außerdem wurde eine weitere Studie über die Durchsicht der Referenzen der anderen berücksichtigten Veröffentlichungen identifiziert (Sun et al. 2019 (48)) und eine bei der Caplacizumab-Fragestellung berücksichtigte Studie (Scully et al. 2022 (49)) wurde aufgrund einer post-Hoc Analyse zum Thema Rituximab auch unter diesem Aspekt noch einmal bewertet. So wurden am Ende 15 Veröffentlichungen zum Volltext-Screenen berücksichtigt (siehe Abbildung 13). Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

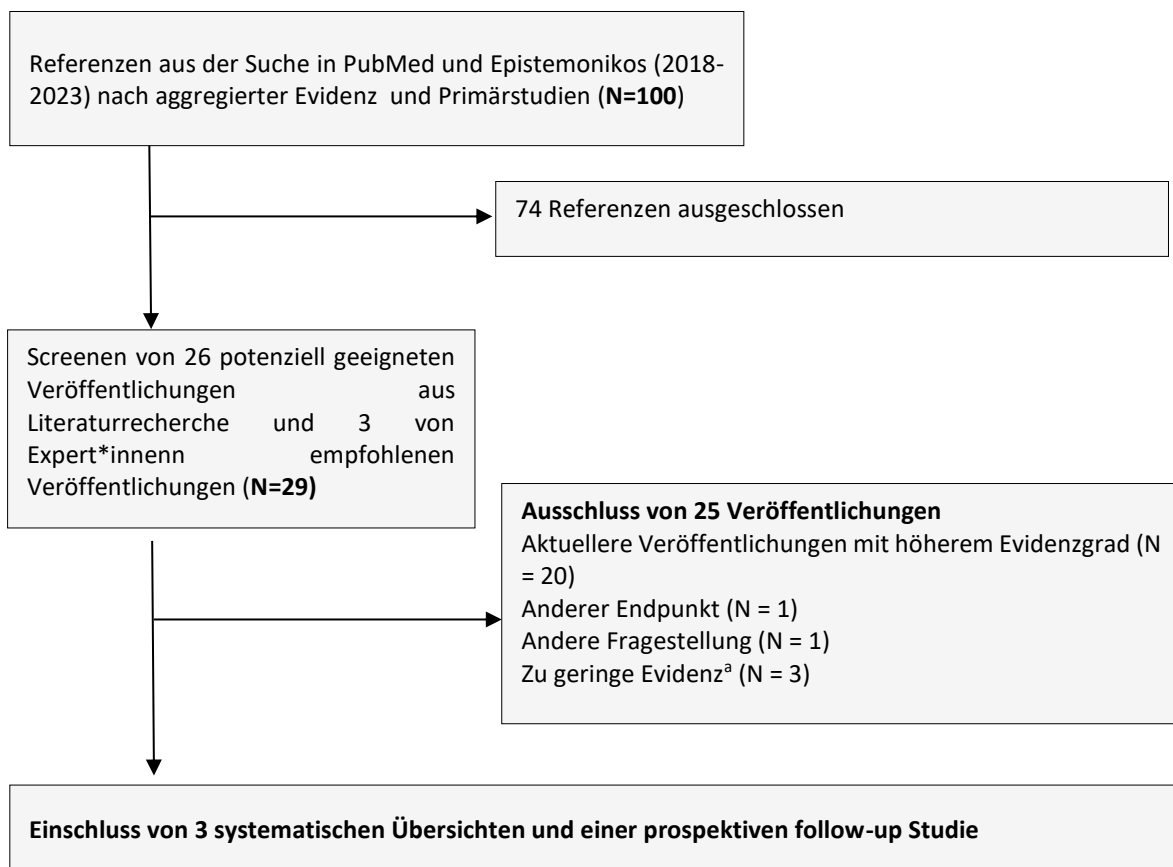


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Rituximab

5.4.15. Fragestellung 19

In der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 253 potenzielle Studien in den Datenbanken PubMed und Epistemonikos gefunden. Im Screening nach Title/Abstract wurden 230 Veröffentlichungen ausgeschlossen. Insgesamt 30 Veröffentlichungen wurden im Volltext-Screening beurteilt, davon 23 aus der primären Suche und weitere 7 aus den Volltexten dieser Studien (über das Review von Okoli et al. 2023 eine weitere Studie; drei weitere Veröffentlichungen aus den Referenzen von Shamseddine et al. 2004 und 3 weitere Veröffentlichungen aus dem Volltext von Shepard et al. 1987). Insgesamt wurden 2 systematische Übersichten (zum Teil mit Meta-Analyse) sowie 6 Primärstudien final ausgewählt. Die größte Primärstudie zum Vergleich von TPE und PI von Rock et al. 1991 wurde nicht separat ausgewertet, da sie bereits in den beiden systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigt wird (siehe Abbildung 14).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

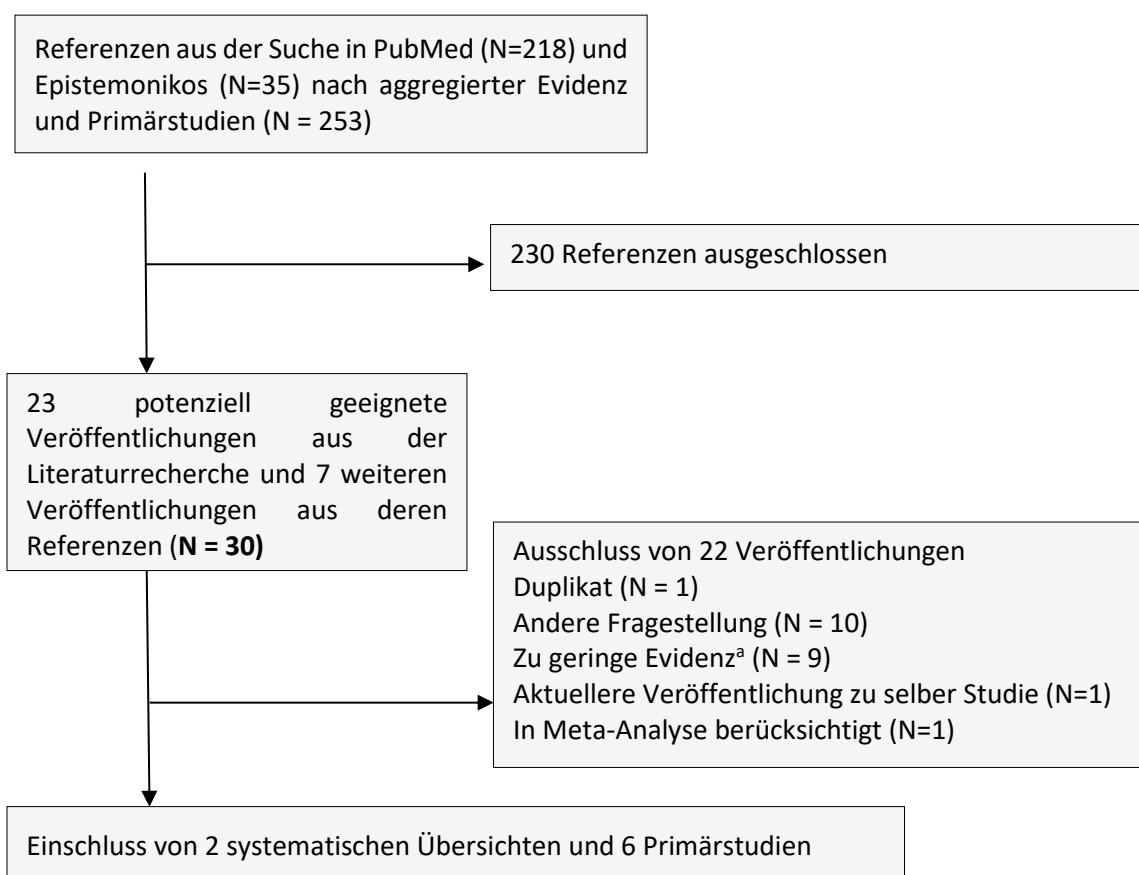


Abbildung 14: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

5.4.16. Fragestellung 20

Über die systematische Literaturrecherche (Suchstrategie Tabelle 8 und Tabelle 9) insgesamt 72 Veröffentlichungen in Epistemonikos und PubMed identifiziert, hiervon wurden 11 im Screening nach Title/Abstract primär ausgewählt. 2 systematische Übersichtsarbeiten und 2 Primärstudien, die die Therapie mit SDP- und FFP-Infusionen bei Patient*innen mit TTP bzw. ohne Einschränkungen der Erkrankungsentität vergleichen, wurden final in der Auswertung inkludiert (siehe Abbildung 14). Eine der berücksichtigten systematischen Übersichtsarbeiten (Brunskill 2007) wurde aus der systematischen Literaturrecherche zur PICO4 (Plasma-Austausch vs. Plasmainfusion) übernommen (siehe Abbildung 15).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

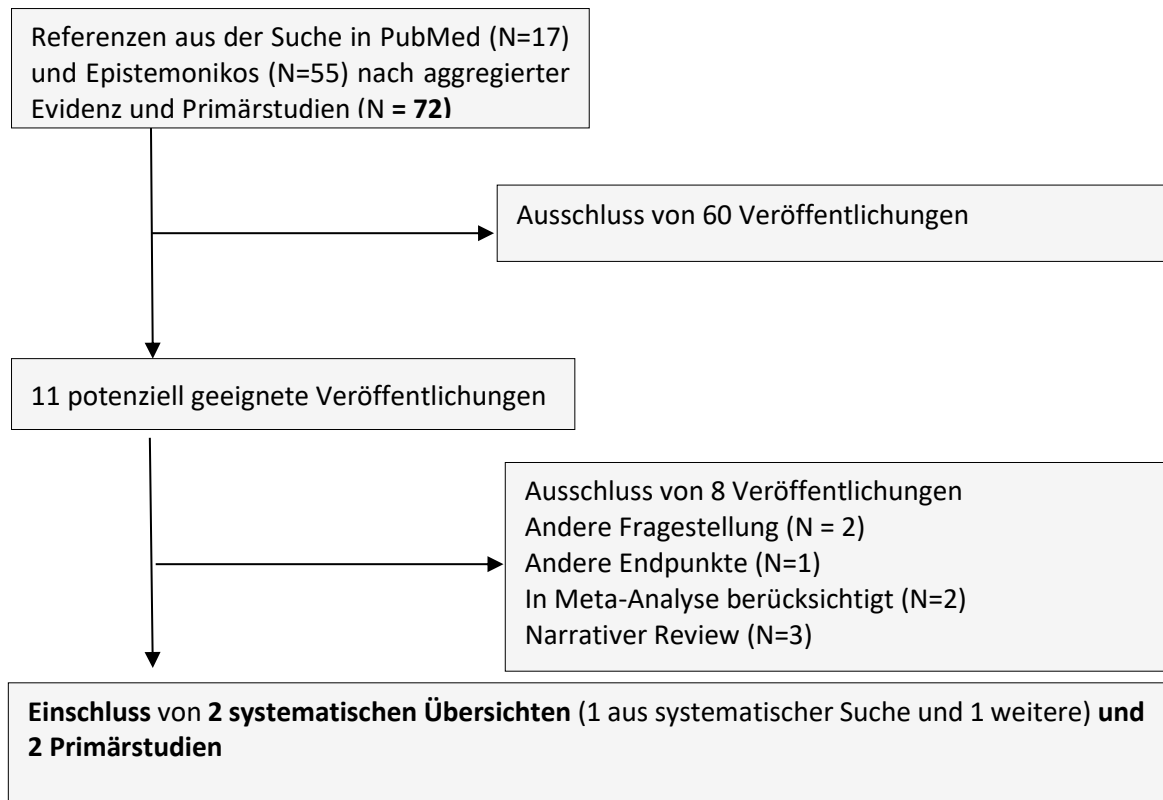


Abbildung 15: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

5.4.17. Fragestellung 21

Rekombinantes ADAMTS13 wurde am 01.08.2024 als Medikament (ADZYNMA®) für die Therapie der kongenitalen Thrombotisch Thrombozytopenischen Purpura (cTTP) durch die EMA auch in Deutschland zugelassen. Dieser Evidenzbericht basiert auf den beiden der Zulassung zugrundeliegenden Studien (50, 51) und dem Beschluss des GBA vom 20. Februar 2025 zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V).

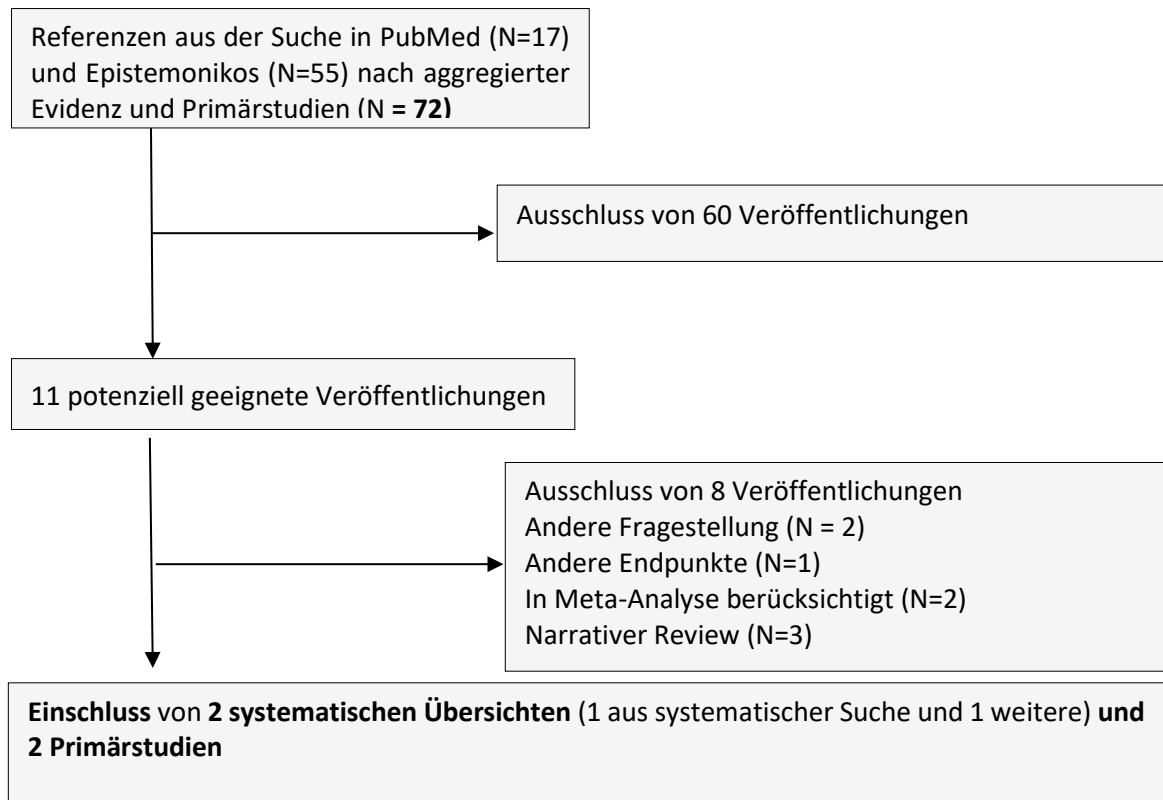


Abbildung 16: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

5.4.18. Fragestellung 22

Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategie wurden 69 Referenzen identifiziert, 9 potenziell relevante Artikel gelesen und eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen (siehe Abbildung 17).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

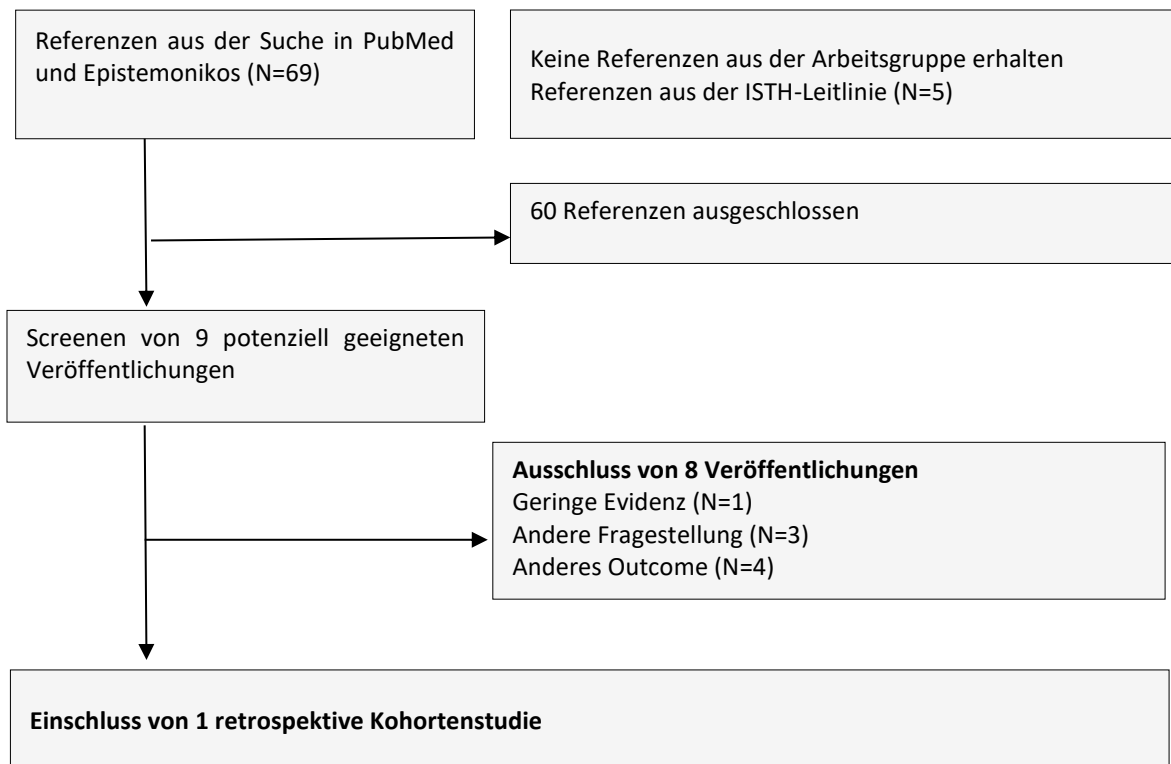


Abbildung 17: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit regelmäßiger Plasmainfusionen bei cTTP-Patient*innen in Remission

5.4.19. Fragestellung 23

Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategie wurden 92 Referenzen identifiziert, 5 Referenzen wurden als Beispielstudien von der Arbeitsgruppe bereitgestellt. Unter den Beispielstudien von der Arbeitsgruppe waren 5 Literaturübersichten, die auch in der systematischen Suche in PubMed gefunden wurden. Diese wurden nicht direkt verwendet, sondern es wurde das Literaturverzeichnis nach Primärstudien durchsucht. Es wurden insgesamt 24 potenziell relevante Artikel gelesen und 5 Querschnittstudien und 1 retrospektive Kohortenstudie mit indirekter Evidenz eingeschlossen (siehe Abbildung 18). Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

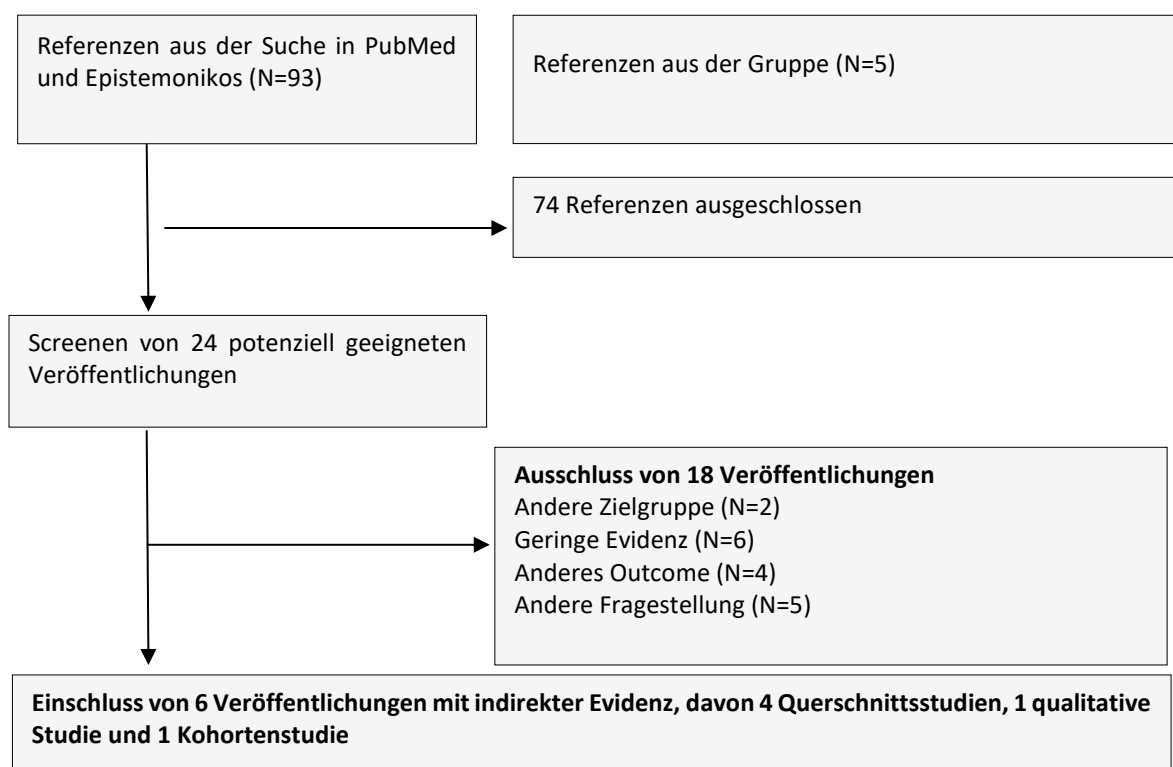


Abbildung 18: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von psychologischer Betreuung bei TTP-Patient*innen in Remission

5.4.20. Fragestellung 24

Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategie und 5 Referenzen aus der Gruppe wurden 785 Referenzen identifiziert, 30 potenziell relevante Artikel gelesen und eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Die 5 Referenzen aus der Gruppe betrafen 3 Literaturübersichten, die in der systematischen Suche nicht gefunden wurden. Diese wurden nicht direkt verwendet, sondern es wurde das Literaturverzeichnis nach Primärstudien durchsucht. Dies betraf ebenso 1 retrospektive Kohortenstudie und 1 Querschnittstudie, die auch in der systematischen Suche gefunden wurde und von denen nur die retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen wurde, da nur diese auf die PICO-Frage Bezug nahm (siehe Abbildung 19).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

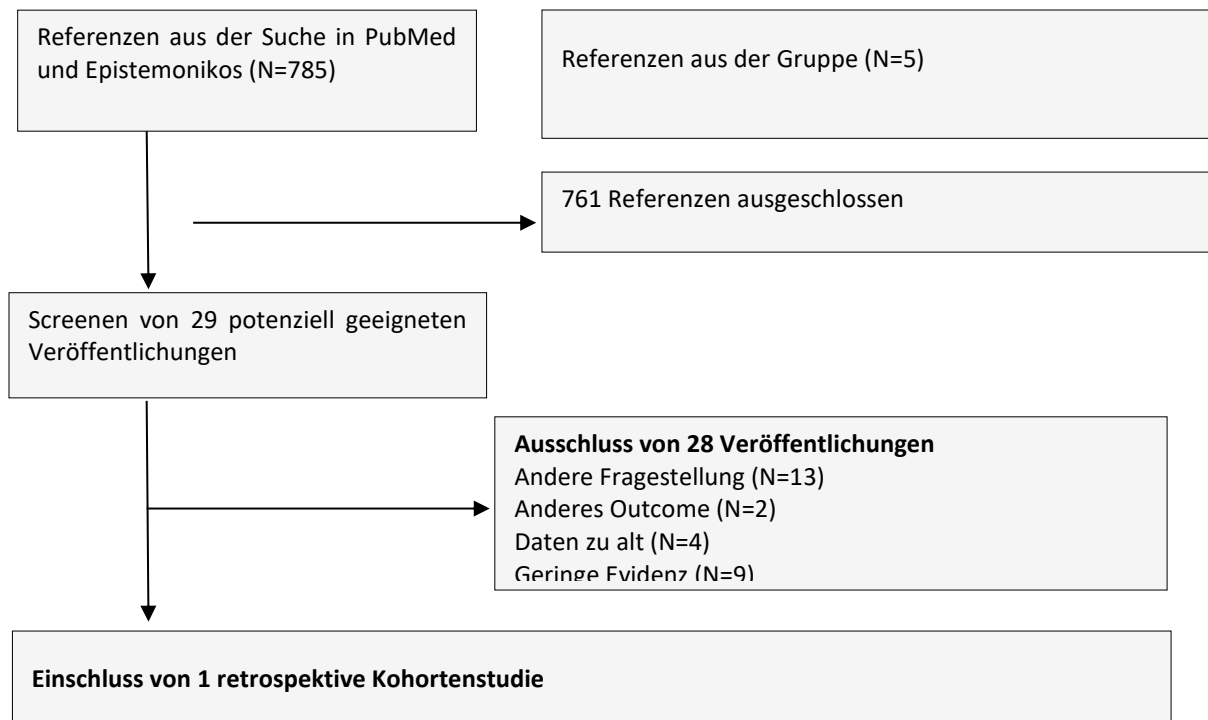


Abbildung 19: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission

5.4.21. Fragestellung 25 bis 27

Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategien wurden 3960 Referenzen identifiziert (darunter auch die bereitgestellten Referenzen aus der Arbeitsgruppe), 132 potenziell relevante Artikel gelesen und 24 Veröffentlichungen, davon 19 Querschnittstudien und 3 retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen (siehe Abbildung 19).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

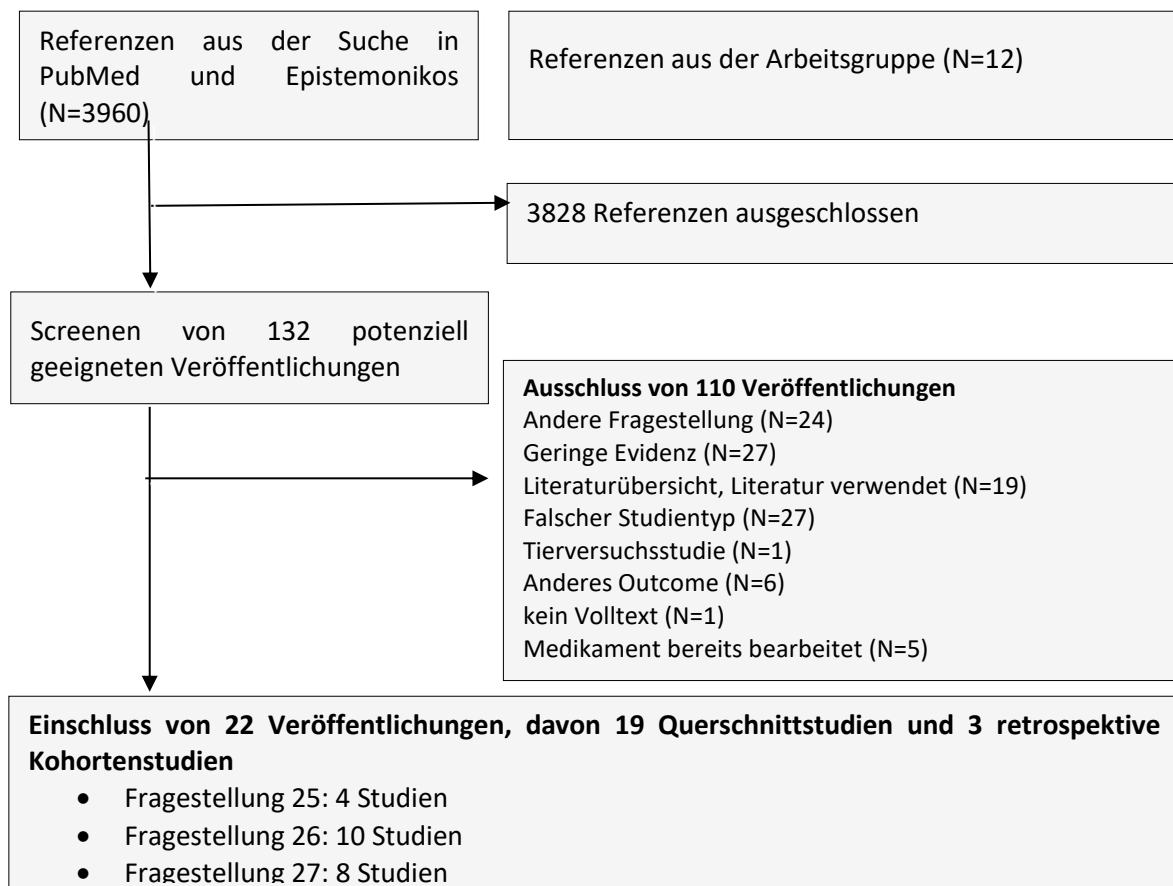


Abbildung 20: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum Risiko bestimmter Medikamente, weiterer Triggerfaktoren und genetischer Faktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

5.4.22. Fragestellung 28

Auf der Grundlage der im Anhang angegebenen Suchstrategie wurden 182 Referenzen identifiziert (darunter auch die bereitgestellte Referenz aus der Arbeitsgruppe), 17 potenziell relevante Artikel gelesen und 4 Veröffentlichungen eingeschlossen, davon 3 Fallserien für die Interventionsgruppe und 1 Metaanalyse für die Kontrollgruppe (siehe Abbildung 21).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

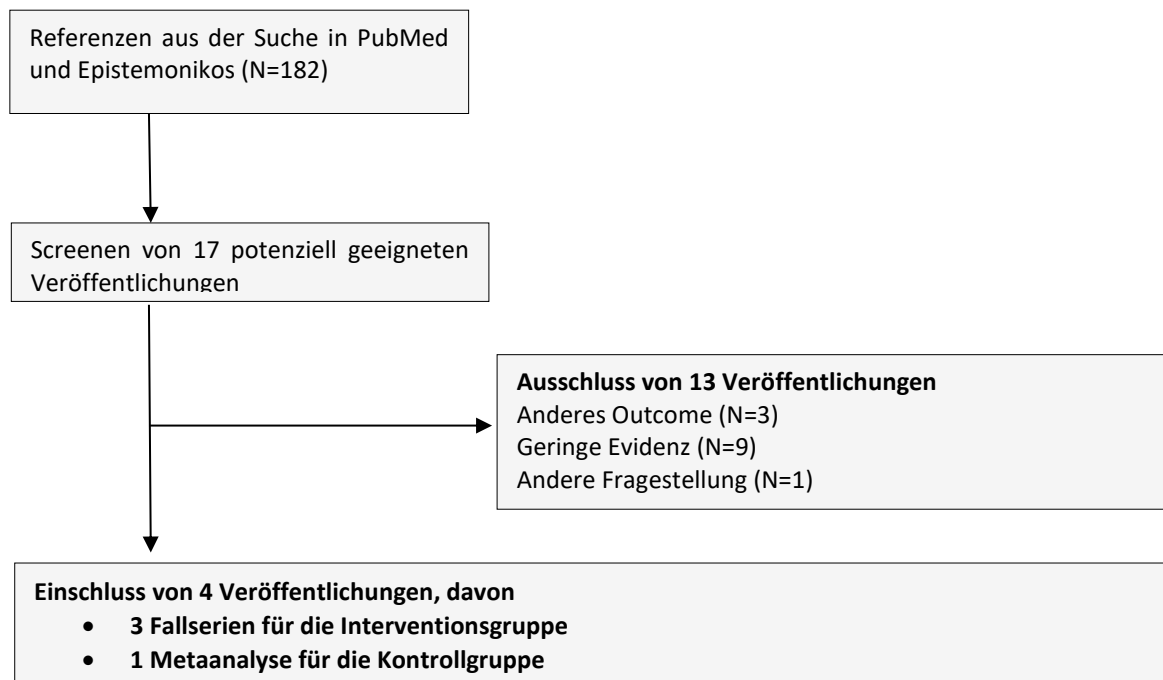


Abbildung 21: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission

5.4.23. Fragestellungen 29 bis 32

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie (siehe systematische Suche) konnten 534 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurden weitere Referenzen zur Verfügung gestellt und zum Teil wurden die Referenzlisten der gefundenen Artikel per Hand durchsucht, sodass zusätzliche 27 Referenzen hinzugefügt wurden. Für alle 561 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 60 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Gesucht wurde die beste verfügbare Evidenz nach den Oxford-Kriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt und die PICO-Kriterien dabei ggf. aufgeweicht, um klinisch relevante Ergebnisse mit Bezug zur Fragestellung der Studien nutzen zu können. Dabei wurden 50 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil sie in einer eingeschlossenen systematischen Übersicht beinhaltet waren, andere Indikationen oder Endpunkte bestanden, es sich lediglich um ein Review und keine aggregierte Evidenz oder Primärevidenz, eine Fallserie oder einen Fallbericht handelte. Es wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen und bewertet. Dabei handelt es sich um 5 systematische Übersichten, 2 Kohortenstudien, 2 Querschnittsstudien und 1 Fallserie. Eine systematische Übersicht (Martin, 2008) und eine Querschnittsstudie (Sanchez-Luceros, 2004) konnten dabei jeweils zwei Fragestellungen zugeordnet werden. Die Auswahl der geeigneten Studien wird in Abbildung 22 zusammenfassend dargestellt. Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

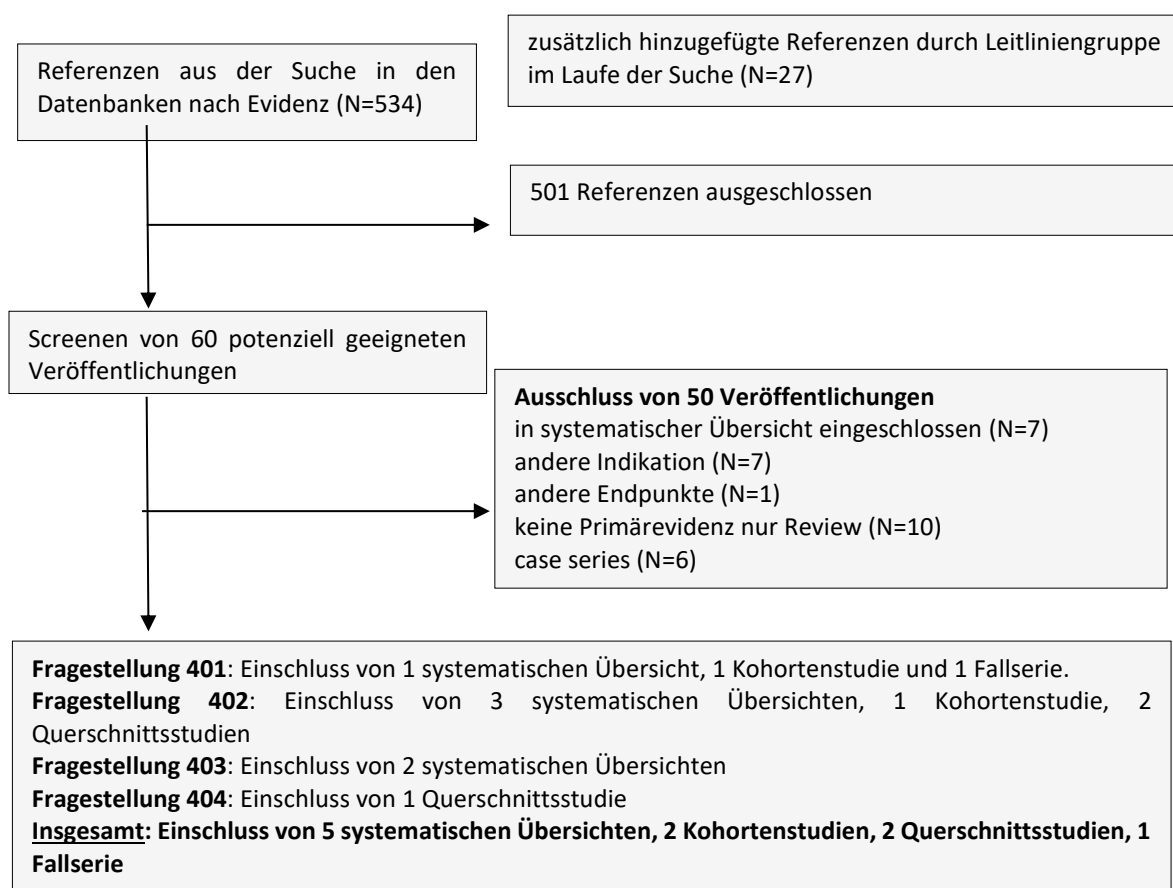


Abbildung 22: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit verschiedener in Good-Clinical Practice-Empfehlungen der ISTH empfohlener Maßnahmen bei schwangeren und postpartalen TTP-Patientinnen

5.4.24. Fragestellung 33

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie konnten 105 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurden keine weiteren Referenzen zur Verfügung gestellt. Für alle 105 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 34 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Gesucht wurde die beste verfügbare Evidenz nach den Oxford-Kriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt und die PICO-Kriterien dabei ggf. aufgeweicht, um klinisch relevante Ergebnisse mit Bezug zur Fragestellung der Studien nutzen zu können. Dabei wurden 31 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil sie keine verwertbaren Angaben zum Einschluss oder zur Differenzierung bei Schwangeren enthielten, ein Ausschlusskriterium der Studie Schwangerschaft war, es sich lediglich um ein Review und keine aggregierte Evidenz oder Primärevidenz handelte, eine andere Indikation bestand oder es sich nur um Fallserien oder Fallberichte handelte. Es wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen und bewertet (siehe Abbildung 22).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

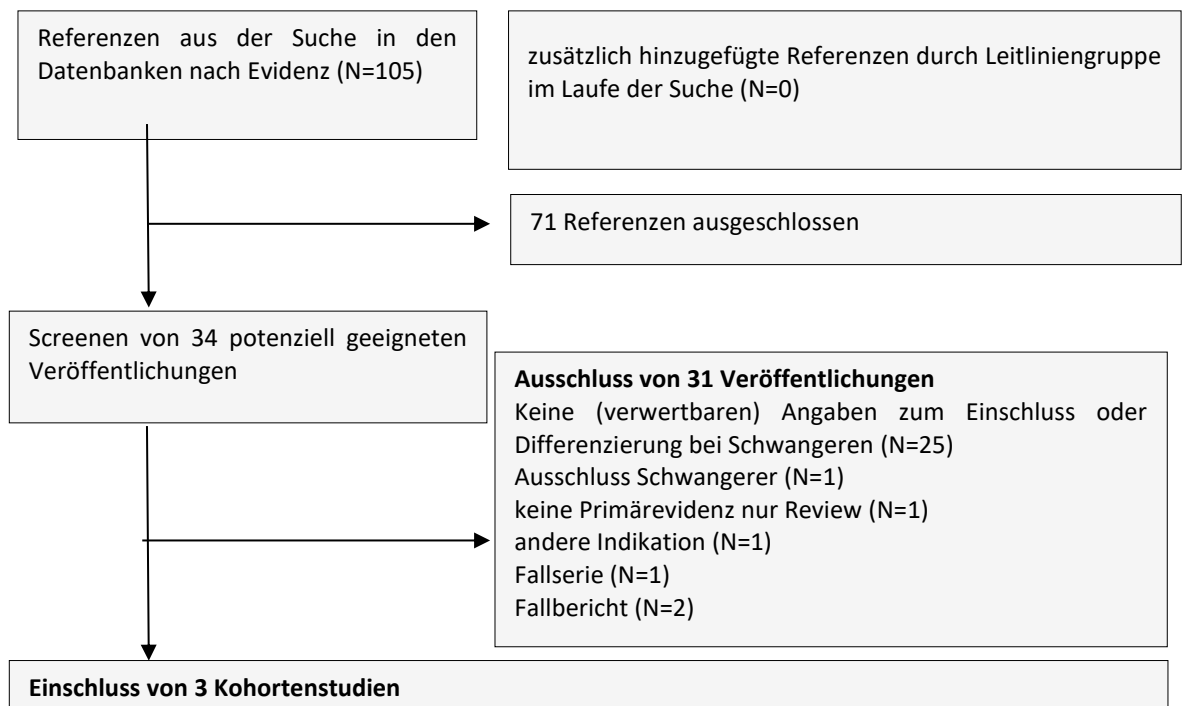


Abbildung 23: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Verwendung von Scores in der Schwangerschaft

5.4.25. Fragestellung 34

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie konnten 412 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurde 1 weitere Referenz zur Verfügung gestellt, sodass zusätzlich 1 Referenzen hinzugefügt wurde. Für alle 413 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 61 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Dabei wurden 58 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil andere Indikationen oder Endpunkte bestanden, es sich lediglich um ein Review und keine aggregierte Evidenz oder Primärevidenz, eine Fallserie oder einen Fallbericht oder eine nicht-evidenzbasierte Leitlinie handelte. Es wurden insgesamt 3 Studien eingeschlossen und bewertet (siehe Abbildung 24).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

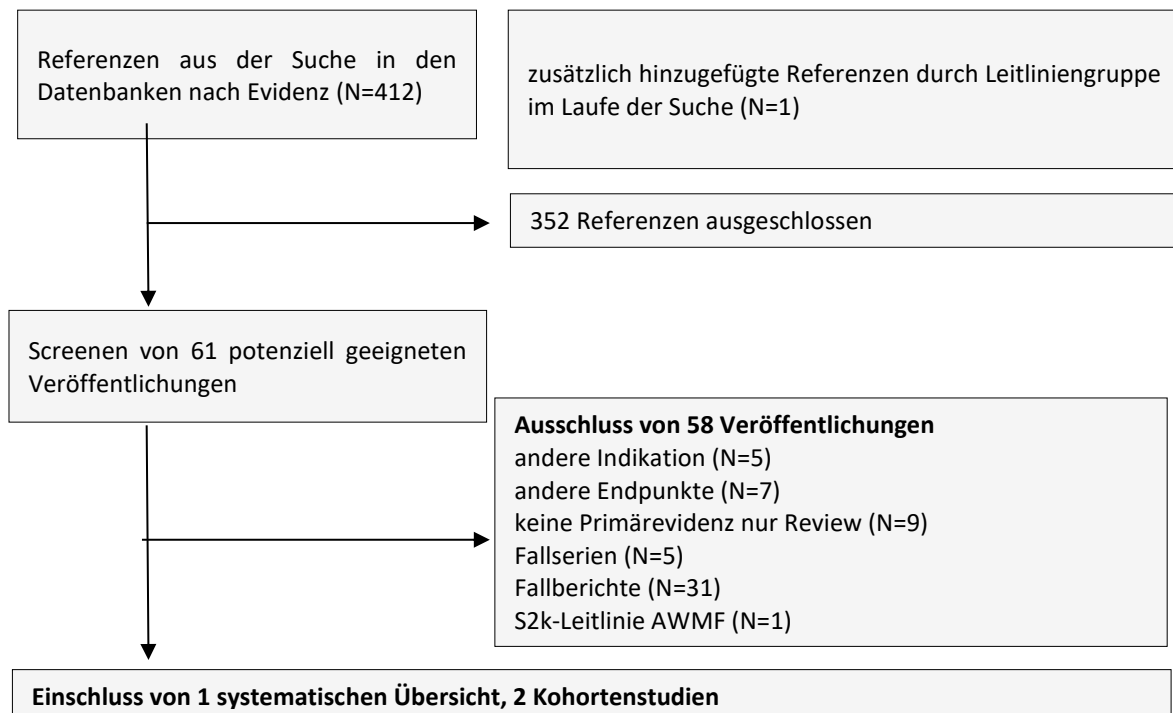


Abbildung 24: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

5.4.26. Fragestellung 35

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie konnten 526 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurden keine weiteren Referenzen zur Verfügung gestellt. Für alle 526 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 22 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Gesucht wurde die beste verfügbare Evidenz nach den Oxford-Kriterien. Dabei wurden 20 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil es sich lediglich um ein Review und keine aggregierte Evidenz oder Primärevidenz, eine Fallserien oder einen Fallbericht handelte oder eine andere Indikation bestand. Es wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen und bewertet. Dabei handelt es sich um 2 Kohortenstudien (siehe Abbildung 23).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

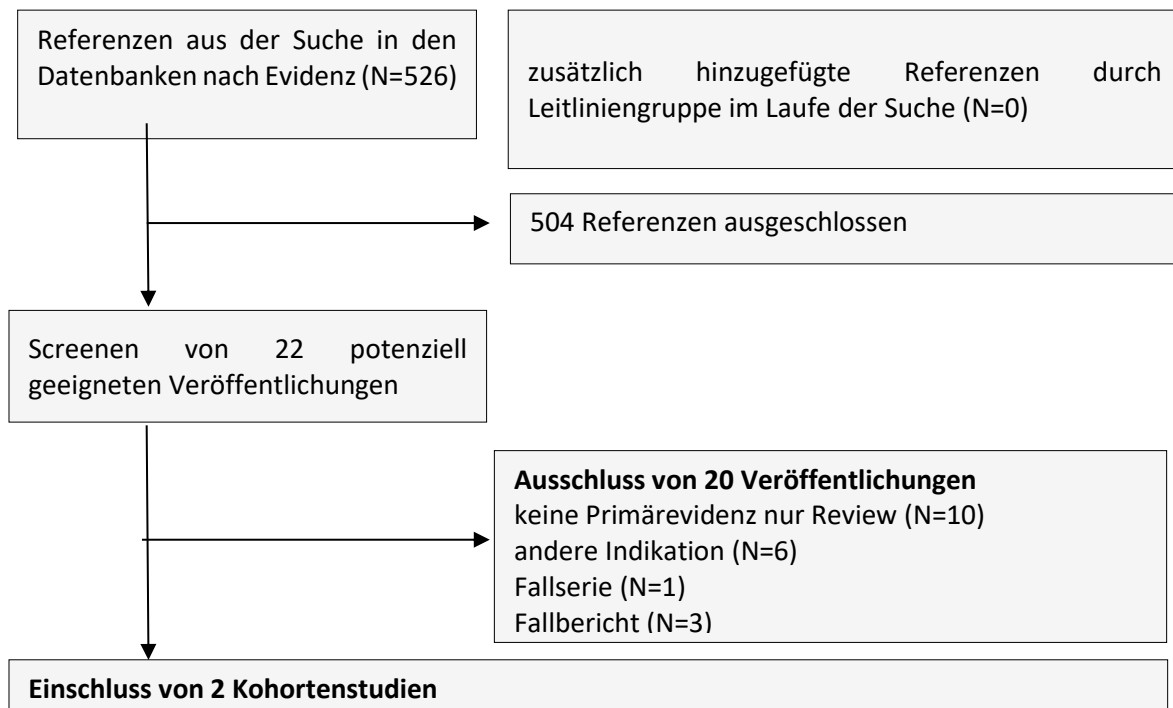


Abbildung 25: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Differentialdiagnose eines TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA

5.4.27. Fragestellungen 36 und 37

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie konnten 166 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurden 3 Referenzen zur Verfügung gestellt. Für alle 169 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 24 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Gesucht wurde die beste verfügbare Evidenz nach den Oxford-Kriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Fragestellungen wurden berücksichtigt und die PICO-Kriterien dabei ggf. aufgeweicht, um klinisch relevante Ergebnisse mit Bezug zur Fragestellung der Studien nutzen zu können. Dabei wurden 18 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil andere Indikationen oder Endpunkte bestanden, es sich lediglich um ein Review und keine aggregierte Evidenz, Primärevidenz oder nur um einen Fallbericht handelte. Es wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen und bewertet. Dabei handelt es sich um 1 systematische Übersichtsarbeit, 1 Fall-Kontrollstudie, 1 Kohortenstudien, 1 Querschnittsstudie und 2 Fallserie (siehe Abbildung 26).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

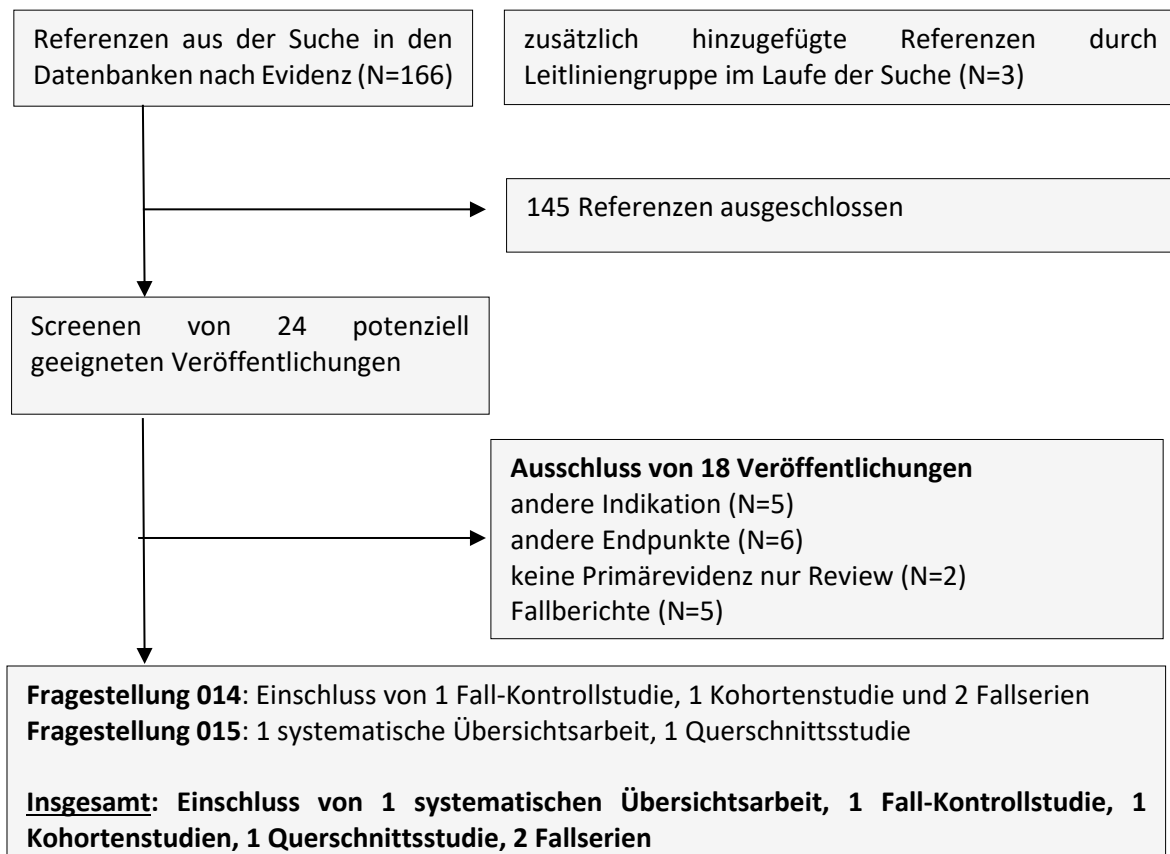


Abbildung 26: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zum präkonzeptionellen und postpartalen Monitoring bei TTP Patientinnen

5.4.28. Fragestellung 38

Auf der Grundlage der beschriebenen Strategie konnten 97 Referenzen identifiziert werden. Von der Gruppe wurden keine Referenzen zur Verfügung gestellt. Für alle 97 Referenzen wurde anhand des Titels und Abstracts geprüft, ob sie potenziell auf die Fragestellungen zutreffen. Insgesamt 44 Arbeiten wurden identifiziert und im Volltext geprüft. Gesucht wurde die beste verfügbare Evidenz nach den Oxford-Kriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt und die PICO-Kriterien dabei ggf. aufgeweicht, um klinisch relevante Ergebnisse mit Bezug zur Fragestellung der Studien nutzen zu können. Dabei wurden 43 Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil bessere oder aktuellere Evidenz verfügbar war oder andere Indikationen oder Endpunkte bestanden. Es wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen und bewertet. Dabei handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Die Auswahl der geeigneten Studien wird in zusammenfassend dargestellt (siehe Abbildung 26).

Eine Liste der eingeschlossenen und der im Volltext geprüften und anschließend ausgeschlossenen Studien befindet sich im Anhang dieses Berichtes unter 5.5 und 5.6.

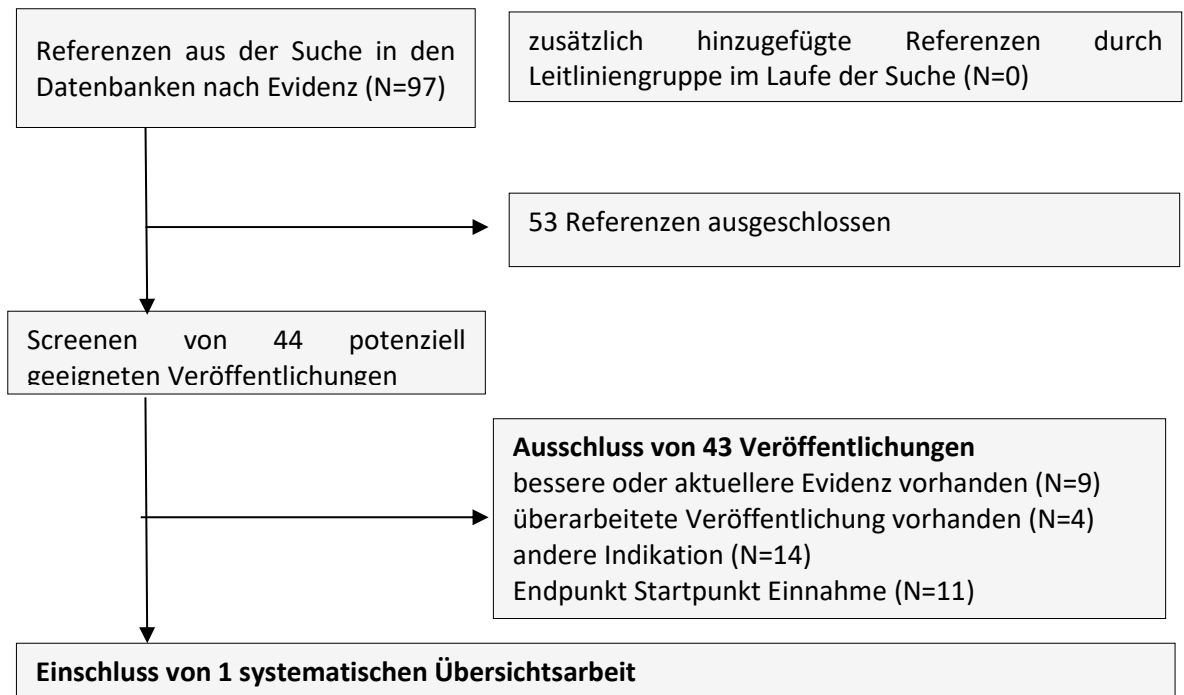


Abbildung 27: Flussdiagramm zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte

5.5. Liste der eingeschlossenen Arbeiten

5.5.1. Evidenzbasierte Leitlinien

NICE. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Technology appraisal guidance [TA667] 2020 [.: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667>].

Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood J, Cranfield T, Gooding R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. British Journal of Haematology. 2023.

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.

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.

5.5.2. Fragestellung 01

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.

Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

John ML, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Hamostaseologie. 2012;32 Suppl 1:S86-9.

Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2010;115(8):1500-11; quiz 662.

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.

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.

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.

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.

5.5.3. Fragestellung 02

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.

5.5.4. Fragestellung 03

Merlen C, Pépin 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.

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.

Tavakoli Shiraji S, Rostami MR, Kamranzadeh Foumani H, Mousavi SA, Vaezi M, Rad S, et al. Clinical Features and Risk Factors of Rezidiv and Mortality in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Patients: A Seven-Year Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2023;17(3):156-66.

Terrell DR, Motto DG, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

5.5.5. Fragestellung 04

Merlen C, Pépin 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.

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.

Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2021;137(25):3563-75.

Terrell DR, Motto DG, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

5.5.6. Fragestellung 05

Chaturvedi S, Antun AG, Farland AM, Woods R, Metjian A, Park YA, et al. Race, rituximab, and Rezidiv in TTP. *Blood*. 2022;140(12):1335-44.

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.

5.5.7. Fragestellung 06

Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

5.5.8. Fragestellung 07

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.

Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11; quiz 662.

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.

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.

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.

5.5.9. Fragestellung 08

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.

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.

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.

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.

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.

5.5.10. Fragestellung 09

Systematische Übersichten

Ma Q, Xu G. New-onset and Rezidiv thrombotic microangiopathy post-COVID-19 vaccination. *J Med Virol.* 2023;95(7):e28946.

Eingeschlossene Studien:

Agbariah N, Bütler V, Wieland A, Andina N, Hammann F, Kremer Hovinga J. Acquired Immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) Following mRNA-based COVID-19 Vaccination (BNT162b2). *Swiss Med Wkly.* 2021;205.

Al Rawahi B, BaTaher H, Jaffer Z, Al-Balushi A, Al-Mazrouqi A, AlBalushi N. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine—a case report. *Res Pract Thromb Haemostasis.* 2021;5(6):e12578. doi:10.1002/rth2.12578

Al-Ahmad M, Al-Rasheed M, Shalaby NAB. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with possible association with AstraZeneca-Oxford COVID-19 vaccine. *eJHaem.* 2021;2(3): 534-536. doi:10.1002/jha2.219

Alislambouli M, Veras Victoria A, Matta J, Yin F. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following Pfizer COVID-19 vaccination. *eJHaem.* 2022;3(1):207-210. doi:10.1002/jha2.342

Ben Saida I, Maatouk I, Toumi R, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following inactivated COVID-19 vaccines: two case reports and a short literature review. *Vaccines.* 2022;10(7):1012. doi:10.3390/vaccines10071012

Buetler VA, Agbariah N, Schild DP, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2: case report and mini-review of the literature. *Front Med.* 2022;9:890661. doi:10.3389/fmed.2022.890661

Chamarti K, Dar K, Reddy A, Gundlapalli A, Mourning D, Bajaj K. Thrombotic thrombocytopenic purpura presentation in an elderly gentleman following COVID vaccine circumstances. *Cureus.* 2021;13(7):e16619. doi:10.7759/cureus.16619

de Bruijn S, Maes MB, De Waele L, Vanhoorelbeke K, Gadisseur A. First report of a de novo iTTP episode associated with an mRNA-based anti-COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemostasis.* 2021;19(8):2014-2018. doi:10.1111/jth.15418

Deucher W, Sukumar S, Cataland SR. Clinical Rezidiv of immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID19 vaccination. *Res Pract Thromb Haemostasis.* 2022;6(1):e12658. doi:10.1002/rth2.12658

Dykes KC, Kessler CM. First report of COVID-19 vaccine induced flare of compensated congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2022;33(1):71-73. doi:10.1097/mbc.0000000000001097

Fang F, Tse B, Pavenski K. Rezidiv of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) possibly triggered by COVID-19 vaccination and/or concurrent COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2022;15(7):e247524. doi:10.1136/bcr-2021-247524

Fenoglio R, Marchisio M, Baffa A, Quattrocchio G, Roccatello D. Semi-selective plasma filtration applied to the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following bnt162b2 administration. *J Nephrol.* 2022;36:229-232. doi:10.1007/s40620-02201402-0

Fenoglio R, Marchisio M, Baffa A, Quattrocchio G, Roccatello D. Semi-selective plasma filtration applied to the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following bnt162b2 administration. *J Nephrol.* 2023;36(1):229-232. doi:10.1007/s40620-02201402-0

Giuffrida G, Condorelli A, Di Giorgio MA, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Haematologica.* 2022;107(4): 1008-1010. doi:10.3324/haematol.2021.279535

Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A, et al. Rezidiv of immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2022;107(11):2661-2666. doi:10.3324/haematol.2022.280702

Güney T, Can F, Akıncı S, Soyer Kösemehmetoğlu Ö, Dilek İ. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after BNT162b2 vaccine. *Turk J Haematol*. 2022;39(1):74-75. doi:10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0537

Hammami E, Lamarque M, Aujoulat O, Debliquis A, Drénou B, Harzallah I. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura after BNT162b2 COVID-19 vaccine: case report and literature review. *Lab Med*. 2022;53(6):e145-e148. doi:10.1093/labmed/lmac016

Innao V, Urso S, Insalaco M, Borraccino A, Consoli U. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura following Pfizer-BioNTech anti-COVID-19 vaccination in a patient healed from lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Thromb Res*. 2022;210:91-93. doi:10.1016/j.thromres.2021.12.029

Karabulut K, Andronikashvili A, Kapici AH. Recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura after mRNA-1273 COVID-19 vaccine administered shortly after COVID-19. *Case Rep Hematol*. 2021;2021:1-4. doi:10.1155/2021/4130138

Kirpalani A, Garabon J, Amos K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura temporally associated with BNT162b2 vaccination in an adolescent successfully treated with caplacizumab. *Br J Haematol*. 2022;196(1):e11-e14. doi:10.1111/bjh.17782

Laverdure E, Sperlich C, Fox S. Refractory immune TTP following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine successfully salvaged with caplacizumab. *J Thromb Haemostasis*. 2022;20(7):1696-1698. doi:10.1111/jth.15751

Lee HP, Selvaratnam V, Rajasuriar JS. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021;14(10):e246049. doi:10.1136/bcr-2021-246049

Lin HC, Huang J, Huang J, et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2023;17(1):38. doi:10.1186/s13256-023-03762-y

Maayan H, Kirgner I, Gutwein O, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemostasis*. 2021;19(9):2314-2317. doi:10.1111/jth.15420

Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other immune-mediated blood disorders following vaccination against SARS-CoV-2. *Haematologica*. 2022;107(4):785-786. doi:10.3324/haematol.2021.279649

Mekheal EM, Millet C, Mekheal N, Ghrewati M, Mechineni A, Maroules M. Coincidental or causal? A case report of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA-1273 Covid-19 vaccination. *Hematol Transfus Cell Therapy*. 2022. doi:10.1016/j.htct.2022.09.1278

Ntelis S, Champ K. Recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura after vaccination with mRNA-1273 COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(4):81-85. doi:10.55729/2000-9666.1073

Osmanodja B, Schreiber A, Schrezenmeier E, Seelow E. First diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura after SARSCoV-2 vaccines—case report. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):411. doi:10.1186/s12882-021-02616-3

Panchal Y, Patel M, Patel M. Thrombotic thrombocytopenic purpura after vaccination against COVID-19—a case report. *Asian J Pharm Clin Res*. 2022:1-3.

Pavenski K. Rezidiv of immune thrombotic thrombocytopenic purpura following vaccination with COVID19 mRNA vaccine. *TH Open*. 2021;5(3):e335-e337. doi:10.1055/s-0041-1732342

Picod A, Rebibou JM, Dossier A, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID-19 vaccination. *Blood*. 2022;139(16):2565-2569. doi:10.1182/blood.2021015149

- Ramanan S, Singh H, Menon P, Patel PM, Parmar V, Malik D. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad6.COVS2.S vaccination. *Cureus*. 2022;14(8):e28592. doi:10.7759/cureus.28592
- Ruhe J, Schnetzke U, Kentouche K, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura after first vaccination dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ann Hematol*. 2022;101(3):717-719. doi:10.1007/s00277-021-04584-y
- 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;214:115-121. doi:10.1016/j.thromres.2022.04.020
- Sissa C, Al-Khaffaf A, Frattini F, et al. Rezidiv of thrombotic thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(4):103145. doi:10.1016/j.transci.2021.103145
- Tso ACY, Ong KH, Sum CLL, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a rare coincidence after COVID-19 mRNA vaccine? *Semin Thromb Hemost*. 2023;49(1):089-091. doi:10.1055/s-00421744301
- Vorster L, Kirk SE, Muscal E, Despotovic JM, Cohen CT, Sartain SE. COVID-19 vaccine (mRNA BNT162b2) and COVID19 infection-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):e29681. doi:10.1002/pbc.29681
- Wang YC, Chen TC, Teng CLJ, Wu CH. ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with plasmapheresis. *Ann Hematol*. 2022;101(5):1123-1124. doi:10.1007/s00277-021-04701-x
- Waqar SHB, Khan AA, Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine. *Int J Hematol*. 2021;114(5):626-629. doi:10.1007/s12185-02103190-y
- Yaghoubi F, Dalil D. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura after AstraZeneca vaccine: a case report. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(Suppl 3):299-302. doi:10.22088/cjim.13.0.299
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVS2-S vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021;49: 441.e3-441.e4. doi:10.1016/j.ajem.2021.05.001
- Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following BNT162b2 mRNA coronavirus disease vaccination in a Japanese patient. *Intern Med*. 2022;61(3): 407-412. doi:10.2169/internalmedicine.8568-21
- Saluja P, Gautam N, Yadala S, Venkata AN. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after COVID-19 vaccination: A systematic review of reported cases. *Thrombosis research*. 2022;214:115-21.

Eingeschlossene Studien:

- Agbariah N., Bütler V.A., Wieland A., Andina N., Hammann F., Kremer Hovinga J.A. Acquired immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) following mRNA-based COVID-19 vaccination (BNT162b2), *Swiss Med. Wkly*. 151 (SUPPL 255) (2021) 20S.
- Al-Ahmad M., Al-Rasheed M., Shalaby N.A.B. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with possible association with AstraZeneca-Oxford COVID-19 vaccine, *EJHaem* 2 (3) (2021) 534–536.
- Alislambouli M., Veras Victoria A., Matta J., Yin F. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following Pfizer COVID-19 vaccination, *eJHaem* 3 (1) (2022) 207–210.
- Chamarti K., Dar K., Reddy A., Gundlapalli A., Mourning D., Bajaj K. Thrombotic thrombocytopenic purpura presentation in an elderly gentleman following COVID vaccine circumstances, *Cureus* 13 (7) (2021), e16619.
- de Bruijn S., Maes M.B., De Waele L., Vanhoorelbeke K., Gadisseur A. First report of a de novo iTTP episode associated with an mRNA-based anti-COVID-19 vaccination, *J. Thromb. Haemost.* 19 (8) (2021) 2014–2018.
- Deucher W., Sukumar S., Cataland S.R. Clinical Rezidiv of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID-19 vaccination, *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 6 (1) (2022).

Dykes K.C., Kessler C.M. First report of COVID-19 vaccine induced flare of compensated congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, *Blood Coagul. Fibrinolysis* 33 (1) (2022) 71–73.

Francisco M.T., Kaufman A.E., Northfelt D., Padnos L., Rosenthal A.C., Andres J., et al. Rezidiv refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) following COVID-19 vaccination, *Blood* 138 (2021) 4218.

Giuffrida G., Condorelli A., Di Giorgio M.A., Markovic U., Sciortino R., Nicolosi D., et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following PfizerBioNTech COVID-19 vaccine, *Haematologica* 107 (4) (2021).

Güney T., Can F., Akıncı S., Soyer K.osemehmetoğlu Ö., Dilek İ. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after BNT162b2 vaccine, *Türk. J. Haematol.* 39 (1) (2022) 74–75.

Innao V., Urso S., Insalaco M., Borraccino A., Consoli U. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura following Pfizer-BioNTech anti-COVID-19 vaccination in a patient healed from lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Thromb. Res.* 210 (2022) 91–93.

Karabulut K., Andronikashvili A., Kapici A.H. Recurrence of thrombotic thrombocytopenic Purpura after mRNA-1273 COVID-19 vaccine administered shortly after COVID-19, *Case Rep. Hematol.* 2021 (2021).

Kirpalani A., Garabon J., Amos K., Patel S., Sharma A.P., Ganesan S.L., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura temporally associated with BNT162b2 vaccination in an adolescent successfully treated with caplacizumab, *Br. J. Haematol.* 196 (1) (2021) e11–e14.

Lee H.P., Selvaratnam V., Rajasuriar J.S. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, *BMJ Case Rep.* 14 (10) (2021).

Maayan H., Kirgner I., Gutwein O., Herzog-Tzafati K., Rahimi-Levene N., Koren-Michowitz M., et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a rare disease associated with BNT162b2 vaccine, *J. Thromb. Haemost.* 19 (9) (2021) 2314–2317.

Osmanodja B., Schreiber A., Schrezenmeier E., Seelow E. First diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine - case report, *BMC Nephrol.* 22 (1) (2021) 411.

Pavenski K. Rezidiv of immune thrombotic thrombocytopenic purpura following vaccination with covid19 mRNA vaccine, *TH Open.* 5 (3) (2021). E335-E7.

Ruhe J., Schnetzke U., Kentouche K., Prims F., Baier M., Herfurth K., et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura after first vaccination dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, *Ann. Hematol.* 101 (3) (2022) 717–719.

Sissa C., Al-Khaffaf A., Frattini F., Gaiardoni R., Mimiola E., Montorsi P., et al. Rezidiv of thrombotic thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine, *Transfus. Apher. Sci.* 60 (4) (2021), 103145.

Wang Y.C., Chen T.C., Teng C.L.J., Wu C.H. ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with plasmapheresis, *Ann. Hematol.* 2021 (2021).

Waqar S.H.B., Khan A.A., Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine, *Int. J. Hematol.* 114 (5) (2021) 626–629.

Yocum A., Simon E.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVS-2 vaccination, *Am. J. Emerg. Med.* 49 (2021), 441.e3–e4.

Yoshida K., Sakaki A., Matsuyama Y., Mushino T., Matsumoto M., Sonoki T., et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following BNT162b2 mRNA coronavirus disease vaccination in a Japanese patient, *Intern. Med.* 61 (3) (2022) 407–412.

Primärstudien

Capecci M, De Leo P, Abbattista M, Mancini I, Agosti P, Biganzoli M, et al. Risk of Rezidiv after SARS-CoV-2 vaccine in the Milan cohort of thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Haematologica.* 2023.

Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A, Calagna M, Grasso S, Duminuco A, et al. Rezidiv of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2022;107(11):2661-6.

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.

Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl 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.

5.5.11. Fragestellung 10

Systematische Übersichten

Khan S, George JN, Nusrat S. Drug-induced thrombotic microangiopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review, 2018-2023. *Am J Hematol*. 2023.

Eingeschlossene Studien:

Ali, Z., Zafar, M. U., Wolfe, Z., Akbar, F., & Lash, B. (2020). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 12(10), e11246. <https://doi.org/10.7759/cureus.11246>

Demirsoy, E. T., Mehtap, O., Atesoglu, E. B., Tarkun, P., Eren, N., Gedük, A., & Hacıhanefioglu, A. (2018). Dasatinib-induced immune mediated-thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 57(2), 222–224. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.003>

Dickey, M. S., Raina, A. J., Gilbar, P. J., Wisniewski, B. L., Collins, J. T., Karki, B., & Nguyen, A. D. (2020). Pembrolizumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 26(5), 1237–1240. <https://doi.org/10.1177/1078155219887212>

Gergi, M., Landry, K. K., Ades, S., Barry, M., Zakai, N. A., & Herrera, D. A. (2020). Nivolumab-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Anal Squamous Cell Carcinoma: A Lesson on Hematologic Toxicity from Immunotherapy. *The oncologist*, 25(12), 1009–1012. <https://doi.org/10.1002/onco.13553>

King, J., de la Cruz, J., & Lutzky, J. (2017). Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Journal for immunotherapy of cancer*, 5, 19. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0224-7>

Lafranchi, A., Springe, D., Rupp, A., Ebnöther, L., & Zschiedrich, S. (2020). Thrombotic thrombocytopenic purpura associated to dual checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *CEN case reports*, 9(3), 289–290. <https://doi.org/10.1007/s13730-020-00454-0>

Lancelot, M., Miller, M. J., Roback, J., & Stowell, S. R. (2021). Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura related to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Transfusion*, 61(1), 322–328. <https://doi.org/10.1111/trf.16117>

Mopuru, R., Chaturvedi, S., & Burkholder, B. M. (2022). Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient Treated with Infliximab for Chronic Uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 30(1), 241–243. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1797117>

Mullally WJ, Cooke FJ, Crosbie IM, Kumar S, Abernethy VE, Jordan EJ, O'Connor M, Horgan AM, Landers R, Naidoo J, Calvert PM. Case Report: Thrombotic-Thrombocytopenic Purpura Following Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy for Metastatic Melanoma. *Front Immunol*. 2022 Apr 20;13:871217. doi: 10.3389/fimmu.2022.871217. PMID: 35514990; PMCID: PMC9067158.

Nelson, D., Kodsí, M., Cockrell, D., Morgan, J., & Key, N. (2022). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Pembrolizumab. *Journal of oncology pharmacy practice : official*

publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 28(4), 979–982.
<https://doi.org/10.1177/10781552211073883>

Youssef, A., Kasso, N., Torloni, A. S., Stanek, M., Dragovich, T., Gimbel, M., & Mahmoud, F. (2018). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura due to Checkpoint Inhibitors. Case reports in hematology, 2018, 2464619. <https://doi.org/10.1155/2018/2464619>

Am J Respir Crit Care Med 202;20:A2906 (Quelle in der Studie nicht genauer beschrieben; Jahr fehlt und konnte über eigene Suche nicht ermittelt werden)

Kundra A, Wang JC. Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;112:103-12.

Berücksichtigte Studien:

Berücksichtigte Studien: Poddar, N., Wang, J.C., 2013. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with interferon treated hepatitis C successfully treated with rituximab. Hematol. Rep. 5 (1), 5–7.

Orvain, C., Augusto, J.-F., Besson, V., Marc, G., Coppo, P., Subra, J.-F., Sayegh, J., 2014. Thrombotic microangiopathy due to acquired ADAMTS13 deficiency in a patient receiving interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Int. Urol. Nephrol. 46, 239–242.

Hepburn, I.S., Schade, R., 2010. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with interferon therapy of hepatitis C. Grand Rounds 10, 1–7.

Kitano, K., Gibo, Y., Kamijo, A., Furuta, K., Oguchi, S., Joshita, S., Takahashi, Y., Ishida, F., Matsumoto, M., 2006. M Uemura and Y Fujimura Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. Haematologica 91 (8 Suppl), ECR34.

Sallée, M., Crétel, E., Jean, R., Chiche, L., Bourlière, M., Poullin, P., et al., 2008. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating interferon therapy in chronic C hepatitis. Gastroenterol. Clin. Biol. 32 (2), 145–146.

Michaux, C., Randrianasolo, D., Vandenhende, M.A., Hessamfar, M., Morlat, P., Bonnet, F., 2013. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with interferon therapy in a HIV and HCV co-infected woman. Revue de Médecine Interne 34 (12), 773–775.

Lambot, F., Hanson, B., Sztern, B., 2010. Thrombotic thrombocytopenic purpura mediated by an ADAMTS13-inhibitor related to a treatment with pegylated-interferon alpha-2a and ribavarine in a patient with chronic hepatitis C. La Presse médicale 39 (11), 1207–1210.

Deutsch, M., Manesis, E.K., Hadziyannis, E., Vassilopoulos, D., Archimandritis, A.J., 2007. Thrombotic thrombocytopenic purpura with fatal outcome in a patient with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon- α /2b. Scand. J. Gastroenterol. 42 (3), 408–409.

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. British journal of haematology. 2022.

Berücksichtigte Studien:

Al-Ahmad M, Al-Rasheed M, Shalaby NAB. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with possible association with AstraZeneca-Oxford COVID-19 vaccine. EJHaem. 2021;18:18–536.

Ali Z, Zafar MU, Wolfe Z, Akbar F, Lash B. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by immune checkpoint Inhibitors: a case report and review of the literature. Cureus. 2020;12(10):e11246.

Bapani S, Epperla N, Kasirye Y, Mercier R, Garcia-Montilla R. ADAMTS13 deficiency and thrombotic thrombocytopenic purpura associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Med Res. 2013;11(2):86–90.

Benmoussa J, Chevenon M, Nandi M, Forlenza TJ, Nfonoyim J. Ibuprofen-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Emerg Med. 2016;34(5):942.e5–7.

Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1773–7.

Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the southern network on adverse reactions (SONAR). *Br J Haematol*. 2013;161(6):896–8.

Bittar PG, Nickolich MS, Onwuemene OA. ASFA category IV becomes category I: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with presumed gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *J Clin Apher*. 2018;33(3):423–6.

Cao LB, Jones C, Movahed A. Low ADAMTS-13 in plavix induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Clin Cases*. 2013;1(1):31–3.

Cavalli G, Sallemi C, Berti A. Aortic thrombosis secondary to clopidogrel-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2014;166(4):470.

Chamarti K, Dar K, Reddy A, Gundlapalli A, Mourning D, Bajaj K. Thrombotic thrombocytopenic purpura presentation in an elderly gentleman following COVID vaccine circumstances. *Cureus*. 2021;13(7):e16619.

Chapin J, Eyler S, Smith R, Tsai HM, Laurence J. Complement factor H mutations are present in ADAMTS13-deficient, ticlopidine-associated thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2013;121(19):4012–3.

Chesini G, West J, Campbell R, Heckart J, Guevara-Hernandez M. Fatal case of acquired Ttp in the setting of long-term Plavix therapy. *Crit Care Med*. 2020;48:247.

Chiang J, Louie JE, Boctor FN. Ticagrelor-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): causal or coincidental? *J Clin Apher*. 2013;28(2):125–6.

de Bruijn S, Maes MB, De Waele L, Vanhoorelbeke K, Gadisseur A. First report of a de novo iTTP episode associated with an mRNA-based anti-COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021;19(8):2014–8.

Demirsoy ET, Mehtap O, Atesoglu EB, Tarkun P, Eren N, Geduk A, et al. Dasatinib-induced immune mediated-thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(2):222–4.

Deutsch M, Manesis EK, Hadziyannis E, Vassilopoulos D, Archimandritis AJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura with fatal outcome in a patient with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-a/2b. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(3):408–9.

Dickey MS, Raina AJ, Gilbar PJ, Wisniowski BL, Collins JT, Karki B, et al. Pembrolizumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(5):1237–40.

Elessa D, Talbot A, Lombion N, Harel S, Galicier L, Veyradier A, et al. Development of thrombotic thrombocytopenic purpura during lenalidomide therapy: three new cases and review of literature. *Br J Haematol*. 2020;188(2):338–40.

Filanovsky K, Sigler E, Shvidel L. Thrombotic thrombocytopenic purpura following terbinafine therapy. *J Clin Apher*. 2015;30(1):58–9.

Gangaraju R, Kim SJ, Dong JF, Swierczek S, Prchal JT. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated interferon alfa-2a use in a patient with polycythemia vera. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(6):757–60.

Gergi M, Landry KK, Ades S, Barry M, Zakai NA, Herrera DA. Nivolumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with anal squamous cell carcinoma: a lesson on hematologic toxicity from immunotherapy. *Oncologist*. 2020;25(12):1009–12.

Gupta N, Yang Y. Influenza vaccine triggering thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Gen Intern Med*. 2015;2:S414.

Gupta R, Wargo KA. Rifampin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1761–2.

Hamad H, Sahu KK, Dunn S, Milla L, Caffery A, Islam N. Rifampin induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ind J Hematol Blood Transfusion*. 2020;36(3):575–7.

Hashmi HR, Diaz-Fuentes G, Jadhav P, Khaja M. Ciprofloxacin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case of successful treatment and review of the literature. *Case Rep Crit Care Print*. 2015;2015:143832.

Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Rabies vaccine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med*. 2014;24(6):428–9.

Karkowski L, Wolf M, Lescamp J, Copperre B, Veyradier A, Ninet J, et al. Clopidogrel induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rev Med Int*. 2011;32(12):762–5.

Kasprak D, Koristek Z, Navratil M, Richterova P, Gumulec J. The next case report of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after influenza vaccination. *Res Pract Thrombosis Haemostasis*. 2017;1(Supplement 1):1304.

Khodor S, Castro M, McNamara C, Chaulagain CP. Clopidogrel-induced refractory thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with rituximab. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016;9(2):76–9.

King J, de la Cruz J, Lutzky J. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer*. 2017;5:19.

Kitano K, Gibo Y, Kamijo A, Furuta K, Oguchi S, Joshita S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. *Haematologica*. 2006;91(8 Suppl):ECR34.

Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, et al. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(5):512–4.

Kozak MT, Rubenstein W, Okwan D, Nassir Y, Friedman K, Gibb D, et al. Durable remission of immune thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of recent pembrolizumab therapy. *J Clin Apher*. 2021;36(2):257–8.

Lafranchi A, Springe D, Rupp A, Ebnoter L, Zschiedrich S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated to dual checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *CEN Case Rep*. 2020;9(3):289–90.

Lambot F, Hanson B, Szttern B. Thrombotic thrombocytopenic purpura mediated by an ADAMTS13-inhibitor related to a treatment with pegylated-interferon alpha-2a and ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Presse Med*. 2010;39(11):1207–10.

Lancelot M, Miller MJ, Roback J, Stowell SR. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura related to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Transfusion*. 2021;61(1):322–8.

Lara JP, Santana Y, Gaddam M, Ali A, Malik S, Khaja M. Diclofenac-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant complement dysregulation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep [Electronic Resource]* 2019;13(1):190.

Lee HP, Selvaratnam V, Rajasuriar JS. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021;14(10):8.

Maayan H, Kirgner I, Gutwein O, Herzog-Tzafati K, Rahimi-Levene N, Koren-Michowitz M, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2314–7.

Mele L, Voso MT, Fianchi L, Leone G, Pagano L. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after bupropion treatment for smoking cessation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(1):77–8.

Mopuru R, Chaturvedi S, Burkholder BM. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient treated with infliximab for chronic uveitis. *Ocular Immunol Inflamm*. 2020;30(1):1–3.

- Orvain C, Augusto JF, Besson V, Marc G, Coppo P, Subra JF, et al. Thrombotic microangiopathy due to acquired ADAMTS13 deficiency in a patient receiving interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):239–42.
- Pantino M, Kamau J, Paul E, Sayoc A, Ernst EB, Lu G, et al. Atezolizumab-induced thrombocytopenic thrombotic purpura. *Am J Resp Crit Care Med Conf*. 2021;203(9):A2906.
- Patel R, Amber KT. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a postoperative patient taking cephalexin responding to plasmapheresis: a case report and review of cephalosporin-induced TTP. *J Clin Apher*. 2016;31(5):473–5.
- Philippe L, Badie J, Faller JP, Krattinger E, Deconinck E, Aubin F. Fatal thrombotic thrombocytopenic purpura in a psoriasis patient treated with ustekinumab and methotrexate. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):495–6.
- Poddar N, Wang JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with interferon treated hepatitis C successfully treated with rituximab. *Hematol Rep*. 2013;5(1):5–7.
- Sallee M, Cretel E, Jean R, Chiche L, Bourliere M, Poullin P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating interferon therapy in chronic C hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(2):145–6.
- Shields MD, Skelton WP, Laber DA, Verbosky M, Ashraf N. A novel case of leflunomide-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Hematol*. 2021;10(3):139–42.
- Sugio Y, Okamura T, Shimoda K, Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, et al. Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with an IgG-type inhibitor to von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Int J Hematol*. 2001;74(3):347–51.
- Syed U, Wahlberg KJ, Douce DR, Sprague JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pazopanib. *Case Rep Hematol Print*. 2018;2018:4327904.
- Tang V, Kumar N, Hsi B, Boka K. There's no ecstasy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Chest*. 2017;152(4 Suppl 1):A239–A40.
- Tazegul G, Ogut TS, Bozoglan H, Dogan O, Yilmaz N, Ulas T, et al. Using plasma exchange to successfully manage thyrotoxicosis in a patient with possible antithyroid drug-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Endocr Regul*. 2017;51(3):153–6.
- Thomas MR, McDonald V, Machin SJ, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(8):762–3.
- Toffa DH, Mehrpouyan S, Rioux-Masse B, Nguyen DK. Lacosamide-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother*. 2017;51(12):1144.
- 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.
- Waqar SHB, Khan AA, Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine. *Int J Hematol*. 2021;114(5):626–9.
- Youssef A, Kasso N, Torloni AS, Stanek M, Dragovich T, Gimbel M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura due to checkpoint inhibitors. *Case Rep Hematol Print*. 2018;2018:2464619.

Primärstudien

- 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.
- 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.

5.5.12. Fragestellung 11

McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bevan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *Br J Haematol.* 2009;144(3):430-3.

5.5.13. Fragestellung 12

Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gotlieb V, Spitalewitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus.* 2021;13(4):e14656.

Regner SR, Lurfald N. A case of TTP temporally associated with cocaine use: Implications for treatment of suspected TTP. *J Clin Apher.* 2019;34(4):510-2.

5.5.14. Fragestellung 13

Soares Ferreira Junior A, Pinheiro Maux 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 Jul;227:34-9.

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 Jul;98(7):E161-E164.

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 Sep;193:53-9.

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.

5.5.15. Fragestellung 14

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.

Moore GW, Meijer D, Griffiths M, Rushen L, Brown A, Budde U, et al. A multi-center evaluation of TECHNOSCREEN(®) ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1686-94.

Pascual C, Nieto JM, Fidalgo T, Seguí IG, Díaz-Ricart M, Docampo MF, et al. Multicentric evaluation of the new HemosIL Acustar(®) chemiluminescence ADAMTS13 activity assay. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(3):485-93

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.

5.5.16. Fragestellung 15

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.

Eingeschlossene Studien :

Tang N, Wang X, Li D, et al. Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients. *Thromb Res* 2018;172:9-13.

Tiscia GL, Ostuni A, Cascavilla N, et al. Validation of PLASMIC score and follow-up data in a cohort of patients with suspected microangiopathies from Southern Italy. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:174-9.

Li A, Khalighi PR, Wu Q, et al. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* 2018;16:164-9.

Bendapudi PK, Upadhyay V, Sun L, et al. Clinical scoring systems in thrombotic microangiopathies. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:540-8.

5. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4:e157-64.

Jajosky R, Floyd M, Thompson T, et al. Validation of the PLASMIC score at a University Medical Center. *Transfus Apher Sci* 2017;56:591-4.

Oliveira DS, Lima TG, Benevides FLN, et al. Plasmic score applicability for the diagnosis of thrombotic microangiopathy associated with ADAMTS13-acquired deficiency in a developing country. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41:119-24.

Yin J, Yu ZQ, Kong DQ, et al. The diagnostic value of PLASMIC score in the discrimination between thrombotic thrombocytopenic purpura and disseminated intravascular coagulation. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2018;39:812-6.

Reddy M, Sakurai S, Park S, et al. Plasmic score in thrombotic microangiopathy may not be discriminatory in many instances. *Blood* 2018;132:2440.

Umit E, Goze H, Baysal M, et al. Plasmic score for the initial evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia (abstract). *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:315.

Ballester MDC, Lopez B, Sanchez JM, et al. Validation of the PLASMIC score for thrombotic microangiopathies in a single university hospital (abstract). *HemaSphere* 2018;2:252-3.

Rollins-Raval MA, Siniard RC, Park YA, et al. PLASMIC score as a screening tool for ADAMTS13 activity test ordering? (abstract). *J Clin Apher* 2018;33:147.

Fianchi L, Criscuolo M, Lancellotti S, et al. Retrospective PLASMIC SCORE application and validation in patients with diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (abstract). *Haematologica* 2017;102:5.

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.

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.

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.

5.5.17. Fragestellung 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 Jul 27;130(4):466-71.

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 Feb;13(2):293-302.

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 Oct;32(5):311-8.

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 Feb 1;69(2):311-318.

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 Jan;104(1):166-75.

Wang XY, Liu XF, Xue F, Liu W, Chen YF, Huang YT, et al. [Clinical characteristics of 83 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 14;41(3):216-21.

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 Jul;36(7):e24547.

5.5.18. Fragestellung 17

Systematische Übersichten

He J, Qi J, Han H, Xu X, Li X, Song X, et al. Efficacy and safety of caplacizumab in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2023;16(5):377-85.

Eingeschlossene Studien:

Scully, M, Cataland, SR, Peyvandi, F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *NEJM* 2019; 380(4):335-346

Peyvandi, F, Scully, M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *NEJM* 2016; 374(6):511-522.

Coppo P, Scully M, De La Rubia J, et al. Caplacizumab induces fast and durable platelet count responses with improved time to complete remission and recurrence-free survival in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hemasphere.* 2020;4:752-753.

Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021;137:1731-40.

Jiménez M, Bobillo S, Pons V, et al. Real-world data with the use of caplacizumab in the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center with homogeneous treatment experience. *Transfusion.* 2022;62(11):2363–2369. DOI:[10.1111/trf.17111](https://doi.org/10.1111/trf.17111)

Izquierdo CP, Mingot-Castellano ME, Kerguelen Fuentes AE, et al. Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6 (24):6219–6227. DOI:[10.1182/bloodadvances.2022008028](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008028)

Prasannan N, Thomas M, Stubbs MJ, et al. Delayed normalisation of ADAMTS13 activity in acute thrombotic thrombocytopenic purpura in the caplacizumab era. *Blood.* 2023. DOI:[10.1182/blood.2022018847](https://doi.org/10.1182/blood.2022018847)

Völker LA, Kaufeld J, Balduin G, et al. Impact of first-line use of caplacizumab on treatment outcomes in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2023;21 (3):559–572. DOI:[10.1016/j.jtha.2022.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.11.010)

Djulfbegovic M, Tong J, Xu A, Yang J, Chen Y, Cuker A, et al. Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Blood advances.* 2023;7(10):2132-42.

Eingeschlossenen Studien:

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016;374:511-22.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;380:335-46.

Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021;137:1731-40.

Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-742

JimenezMM,BobilloS,PerezA,etal.Realworlddatawiththeuseofcaplacizumabinthetreatmentofacquir redthrombotictthrombocytopenicpurpura(aTTP). *Blood*. 2020;136(14-16):14-16.

Chen B, Li X, Xiao D, Raimundo RD, Zhou R, Lei Y. Comparison of the efficacy and safety of caplacizumab versus placebo in thrombotic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. *Ann Transl Med*. 2022;10(12):657.

Eingeschlossene Studien:

Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021;137:1731-40.

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016;374:511-22.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;380:335-46.

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017;15:1448-52.

Primärstudien

Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, Minkue Mi Edou J, De Passos Sousa R, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2810-2822.

5.5.19. Fragestellung 18

Systematische Übersichten

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 Jan-Dec;25:1076029618825309. doi: 10.1177/1076029618825309. PMID: 30808221; PMCID: PMC6714958.

Eingeschlossenen Studien:

Scully M, McDonald V, Cavenagh J, 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):1746-1753.

Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocyto- penic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Refer- ence Center. *Crit Care Med*. 2012;40(1):104-111.

Abdel Karim N, Haider S, Siegrist C, et al. Approach to manage- ment of thrombotic thrombocytopenic purpura at University of Cincinnati. *Adv Hematol*. 2013;2013:195746.

Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent Rezidivs in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;124(2):204-210.

Rinott N, Mashiach T, Horowitz NA, et al. A 14-year experience in the management of patients with acquired immune thrombotic thrombocytopenic purpura in Northern Israel. *Acta Haematol.* 2015;134(3):170-176.

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):3092-3094.

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):2532-2538.

Falter T, Herold S, Weyer-Elberich V, et al. Relapse rate in survivors of acute autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with or without rituximab. *Thromb Haemost.* 2018; 118(10):1743-1751.

Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term Relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-2153.

Primärstudien

Andrew J. Doyle, Matthew J. Stubbs, Tina Dutt, Will Lester, Will Thomas, Joost van Veen, Joannes Hermans, Tanya Cranfield, Quentin A. Hill, Amanda Clark, Catherine Bagot, Steven Austin, John-Paul Westwood, Mari Thomas, Marie Scully; Long-term risk of Relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. *Blood* 2023; 141 (3): 285–294.

Kubo, M., Sakai, K., Yoshii, Y. *et al.* Rituximab prolongs the time to Relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematol* **112**, 764–772 (2020).

Zwicker JJ, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, Hamdan A, Antun AG, Metjian A, Sadler JE; ART Investigators. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood.* 2019 Sep 26;134(13):1106-1109. doi: 10.1182/blood.2019000795. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31331919;

Sun L, Mack J, Li A, Ryu J, Upadhyay VA, Uhl L, Kaufman RM, Stowell CP, Dzik WS, Makar RS, Bendapudi PK. Predictors of Relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2019 May 14;3(9):1512-1518.

Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, Minkue Mi Edou J, De Passos Sousa R, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2022 Dec;20(12):2810-2822.

5.5.20. Fragestellung 19

Systematische Übersichten

Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;2009(1):CD003595. doi: 10.1002/14651858.CD003595.pub2.

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 Feb;17(1):17-35.

Eingeschlossene Studien (in beide Übersichten):

Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Aug 8;325(6):393-7.

Henon P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinical results of a French controlled trial. *Transfusion Science* 1992;13(1):63-72.

Primärstudien

Deng MY, Zhang GS, Zhang Y, Xiao H, Dai CW, Xu YX, Zheng WL, Peng HL, Shen JK. Analysis of clinical and laboratory characteristics in 42 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from a single center in China. *Transfus Apher Sci.* 2013 Dec;49(3):447-52. doi: 10.1016/j.transci.2013.07.026.

Pene F, Vigneau C, Auburtin M, Moreau D, Zahar JR, Coste J, Heshmati F, Mira JP. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2005 Jan;31(1):71-8. doi: 10.1007/s00134-004-2505-0.

Shamseddine A, Saliba T, Aoun E, Chahal A, El-Saghir N, Salem Z, Bazarbachi A, Khalil M, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 24 years of experience at the American University of Beirut Medical Center. *J Clin Apher.* 2004;19(3):119-24.

Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, Veyradier A, Leblanc T, Alberti C, Azoulay E, Le Gall JR, Schlemmer B. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2003 Jan;82(1):27-38.

Darmon M, Azoulay E, Thiery G, Cioldi M, Galicier L, Parquet N, Veyradier A, Le Gall JR, Oksenhendler E, Schlemmer B. Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2127-33.

Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol.* 1994 Jun;87(2):317-20.

5.5.21. Fragestellung 19

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.

5.5.22. Fragestellung 20

Systematische Übersichten

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 Feb;17(1):17-35. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00720.x. PMID: 17266701.

Eingeschlossene Studien:

-Sacher, R., Pehta, J., Zarou, C., Moake, J. & the SDP Study Group (1996) Solvent detergent-treated plasma versus fresh frozen plasma in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. [abstract S252]. *Transfusion*, 36 (Suppl. 95).

Horowitz, M.S. & Pehta, J.C. (1998) SD plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sanguinis*, 74 (Suppl. 1), 231–235.

Kokolo M, Tinmouth A, Fergusson D. Addendum to a Systematic Review of Clinical, Laboratory and Safety Outcomes Associated with Use of Octaplas in Multiple Clinical Indications: Pilot Project [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 May. PMID: 24354035.

Eingeschlossene Studien:

Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33 Suppl 1:S17-21. doi: 10.1007/s00134-007-2875-1. PMID: 17676435.

Vaara I, Nilsson CD. [SD plasma safer than fresh-frozen plasma. Comparative studies show advantages of industrially produced plasma]. [Swedish]. *Lakartidningen.* 2010;107(3):106-107.

Primärstudien

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 Feb;62(2):429-438.

Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, Gross S, Guillemin F, Schneider T. 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 Oct;55(10):2445-51.

5.5.23. Fragestellung 21

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.

Scully M, Knobl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(19):2055-63.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). rADAMTS13 (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP)) vom 20. Februar 2025.

5.5.24. Fragestellung 22

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

5.5.25. Fragestellung 23

Chaturvedi S, Oluwale O, Cataland S, McCrae KR. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res*. 2017;151:51-6.

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.

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.

Holmes S, Podger L, Bottomley C, Rzepa E, Bailey KMA, Chandler F. Survival after acute episodes of immune-mediated 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.

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.

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.

5.5.26. Fragestellung 24

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.

5.5.27. Fragestellung 25

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.

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.

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.

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.

5.5.28. Fragestellung 26

Medikamente

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.

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.

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.

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.

Weitere Triggerfaktoren

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.

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.

Chang JC, Shipstone A, Llenado-Lee MA. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura following cardiovascular surgeries. *Am J Hematol.* 1996;53(1):11-7.

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.

Elliott MA, Nichols WL, Jr., Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(4):421-30.

Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113(1):58-64.

Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):47-51.

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.

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.

Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2002;118(4):1112-9.

Genetische Faktoren

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.

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.

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.

Fidalgo T, Martinho P, Pinto CS, Oliveira AC, Salvado R, Borràs N, et al. Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017;1(1):69-80.

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.

Mancini I, Giacomini E, Pontiggia S, Artoni A, Ferrari B, Pappalardo E, et al. The HLA Variant rs6903608 Is Associated with Disease Onset and Rezidiv of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Caucasians. *J Clin Med*. 2020;9(10).

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.

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.

5.5.29. Fragestellung 27

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.

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.

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.

Fidalgo T, Martinho P, Pinto CS, Oliveira AC, Salvado R, Borràs N, et al. Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017;1(1):69-80.

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.

Mancini I, Giacomini E, Pontiggia S, Artoni A, Ferrari B, Pappalardo E, et al. The HLA Variant rs6903608 Is Associated with Disease Onset and Rezidiv of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Caucasians. *J Clin Med*. 2020;9(10).

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.

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.

5.5.30. Fragestellung 28

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.

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.

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.

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.

Eingeschlossenen Studien:

Scully M, McDonald V, Cavenagh J, 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):1746-1753.

Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012;40(1):104-111.

Abdel Karim N, Haider S, Siegrist C, et al. Approach to management of thrombotic thrombocytopenic purpura at University of Cincinnati. *Adv Hematol*. 2013;2013:195746.

Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent Rezidivs in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;124(2):204-210.

Rinott N, Mashiach T, Horowitz NA, et al. A 14-year experience in the management of patients with acquired immune thrombotic thrombocytopenic purpura in Northern Israel. *Acta Haematol*. 2015;134(3):170-176.

Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016;127(24):3092-3094.

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):2532-2538.

Falter T, Herold S, Weyer-Elberich V, et al. Rezidiv rate in survivors of acute autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with or without rituximab. *Thromb Haemost*. 2018; 118(10):1743-1751.

Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term Rezidivs in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-2153.

5.5.31. Fragestellung 29

Gitanjali Das, BS, Vincent Damotte, PhD, Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS, Carolyn Bevan, MD, Bruce A.C. Cree, MD, Lynn Do, PharmD, Ari J. Green, MD, MAS, Stephen L. Hauser, MD, and Riley Bove, MD, MMSc Rituximab before and during pregnancy A systematic review, and a case series in MS and NMOSD *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e453. doi:10.1212/NXI.0000000000000453

Eingeschlossene Studien:

Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499–1506.

Abisror N, Mekinian A, Brechignac S, Ru"atti A, Carbillon L, Fain O. Ine\$ccacy of plasma exchanges associated to rituximab in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome. *Press Medicale* 2015;44:100–102.

De Cock D, Birmingham L, Watson KD, Kearsley-Fleet L, Symmons DP, Hyrich KL. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:661–663.

Lee EJ, Ahn KH, Hong SC, Lee EH, Park Y, Kim BS. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for di"use large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:526–529.

Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IHH, Bijlsma JWJ. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology* 2011;50:806–808.

Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:821–826.

Burnette BL, Jentoft MA, Porrata LF, Boyce TG, Witzig TE. Single-agent rituximab for primary CNS lymphoma during pregnancy as a bridge to definitive management. *J Clin Oncol* 2014;32:e14–e17.

Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, Haltom R, Ravandi F. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:86–89.

Decker M, Rothermundt C, Rochlitz C. Rituximab plus CHOP for treatment of di"use large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006;7:693–694.

Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the !rst trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72:292–295.

Mandal PK, Dolai TK, Bagchi B, Ghosh MK, Bose S, Bhattacharyya M. B cell suppression in newborn following treatment of pregnant di"use large B-cell lym- phoma patient with rituximab containing regimen. *Indian J Pediatr* 2014;81: 1092–1094.

Perez CA, Amin J, Aguina LM, Cio\$-Lavina M, Santos ES. Primary Mediastinal large B-Cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol* 2012;2012:197347.

Rey J, Coso D, Roger V, et al. Rituximab combined with chemotherapy for lymphoma during pregnancy. *Leuk Res* 2009;33:2008–2009.

Al-Rabadi L, Ayalon R, Bonegio RG, et al. Pregnancy in a patient with primary Membranous nephropathy and circulating anti-PLA2R antibodies: a case report. *Am J Kidney Dis* 2016;67:775–778.

Gall B, Yee A, Berry B, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy- associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32: 1167–1171.

Laliberte KA, Greene MF, Niles JL. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2015;72:2051–2053.

Mariampillai AI, Garrison M, Zervoudakis AA. Rituximab for prevention of recurrent pregnancy related thrombotic thrombocytopenic purpura in high risk patients with previous episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Blood* 2016;128:4940.

Martínez-Martínez MU, Baranda-Cáñido L, González-Amaro R, Pérez-Ramírez O, Abud-Mendoza C. Modified neonatal B-cell repertoire as a consequence of rituximab administration to a pregnant woman. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:405–406.

Ng CT, O'Neil M, Walsh D, Walsh T, Veale DJ. Successful pregnancy after rituximab in a women with recurrent in vitro fertilisation failures and anti-phospholipid antibody positive. *Ir J Med Sci* 2009;178:531–533.

Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn *J Perinatol* 2006;26:252–255.

Ojeda-Urbe M, Alf N, Dahan E, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2013;32:695–700.

Pellkofer H, Suessmair C, Schulze A, Hohlfeld R, Kuempfel T. Course of neuro-myelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. *Mult Scler* 2009;15:1006–1008.

Primärstudien

Smith JB, et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 1;7(4):e734.

Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract.* 2021.

5.5.32. Fragestellung 30

Brown, J., et al. (2022). "Maternal and fetal outcomes of pregnancy occurring after a diagnosis of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura." *Annals of hematology* **101**(10): 2159-2167.

Eingeschlossene Studien:

George JN (2018) TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018(1):548–552

Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS et al (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 124(2):211–219

Abou-Nassar K, Karsh J, Giulivi A, Allan D (2010) Successful prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) Relapse using monthly prophylactic plasma exchanges throughout pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus and a prior history of refractory TTP and recurrent fetal loss. *Transfus Apher Sci* 43(1):29–31

Castella M, Pujol M, Julia A, Massague I, Bueno J, Ramon Grifols J et al (2004) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a review of ten cases. *Vox Sang* 87(4):287–290

Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, Provot F, Tournays A, Wibau B et al (2003) Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 111(2):146–152

Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, Trisolini SM et al (2014) Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 9:193

Gerth J, Schleussner E, Kentouche K, Busch M, Seifert M, Wolf G (2009) Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 101(2):248–251

Kuhne L, Volker LA, Hagmann H, Hagele H, Osterholt T, Eichenauer DA et al (2022) First use of the anti-VWF nano- body caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol* 196(3):e30–e33

Lam K, Martlew V, Walkinshaw S, Alfirevic Z, Howse M (2010) Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 25(7):2378–2380

- Lucania G, Camiolo E, Carmina MG, Fiandaca T, Indovina A, Malato A et al (2014) Multidisciplinary approach in pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood Transfus* 12(Suppl 1):s137–s140
- Marcellini Antonio S, Valencia Castillo S, Diaz Valdes J, Torres Tienza A, Zato Hernandez E, Garcia Mateo A et al (2020) Clinical management and follow-up of Rezidiv immune thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report. *Thromb Res* 194:91–94
- Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, Sparsa L, Haby C, Sibilia J et al (2013) Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 32(5):695–700
- Panaiteanu AM, Stoia R, Ciobanu AM, Demetrian M, Peltecu G (2016) Pregnancy shortly after an acute episode of severe acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 55(3):308–310
- Patrick T, Carlan SJ, Najera JE, Eastwood J (2012) Management of thrombotic thrombocytopenic purpura with autoantibodies to ADAMTS-13 and concurrent preeclampsia in pregnancy: multidisciplinary team approach. *AJP Rep* 2(1):37–38
- Raman R, Yang S, Wu HM, Cataland SR (2011) ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura Rezidiv in pregnancy. *Br J Haematol* 153(2):277–279
- Jiang, Y., et al. (2014). "Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* 123(11): 1674-1680.

Eingeschlossene Studien:

- Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(2): 146-152.
- 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):459-463.
- Gerth J, Schleussner E, Kentouche K, Busch M, Seifert M, Wolf G. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):248-251.
- Lam K, Martlew V, Walkinshaw S, Alfirevic Z, Howse M. Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2378-2380.
- Raman R, Yang S, Wu HM, Cataland SR. ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura Rezidiv in pregnancy. *Br J Haematol.* 2011;153(2):277-279.
- Patrick T, Carlan SJ, Najera JE, Eastwood J. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura with autoantibodies to ADAMTS-13 and concurrent preeclampsia in pregnancy: multidisciplinary team approach. *AJP Rep.* 2012; 2(1):37-38.
- Martin, J. N., Jr., et al. (2008). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 199(2): 98-104.

Eingeschlossene Studien:

- Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:817-20.
- Miner PF, Nutt RL, Thomas ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura occurring in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70:611-7.
- Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:817-20.
- Miner PF, Nutt RL, Thomas ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura occurring in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70:611-7.

Reisfield DR. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1959;14:303-21.

O'Leary JA, Marchetti AA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:214-9.

Reisfield DR. Death from thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1962;19:517-20.

Solomon W, Turner DS, Block C, Posner AC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *JAMA* 1963;184:587-90.

O'Leary JA, Tovell HMM. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Bulletin Sloane Hosp* 1963;6-9.

Castleman BJ, McNeely BU. Case 50- 1966 — case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;275: 1125-33.

Piver MS, Lisker SA, Rowan N, Weber LL, Brody JI, Beizer LH. Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:302-4.

Hill JB, Cooper WM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with corticosteroids and splenectomy. *Arch Intern Med* 1968;122:353-6.

Richardson JH, Smith BT. Thrombotic thrombocytopenic purpura: survival in pregnancy with heparin sodium therapy. *JAMA* 1968;203:176-7.

Tapp E, Geary CG, Dawson DW. Thrombotic microangiopathy with macroscopic infarction. *J Pathol* 1969;97:711-6.

Bernard RP, Bauman AW, Schwartz SI. Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Surg* 1969;169:616-24.

Scharoff JR, Serlin N, Atamer MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case treated with splenectomy and steroids. *Acta Haematol* 1969;41:180-185.

Edmondson WP, Sturgill BC. Clinicopathological conference: Fever, abdominal pain and eclampsia. *Va Med Mon (1918)* 1970;97: 174-85.

Mant MJ, Cauchi MN, Medley G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case with possible immune etiology. *Blood* 1972;40:416-21.

Moon EC, Kitay DZ. Hematologic problems of pregnancy: II. Thrombotic (thrombohemolytic) thrombocytopenia purpura. *J Reprod Med* 1972;9:212-21.

Perel ID, Forgan-Smith WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1972;12:257-62.

Jaffe EA, Nachman RL, Merskey C. Thrombotic thrombocytopenic purpura— coagulation parameters in twelve patients. *Blood* 1973;42:499-507.

Vandewalle A, Kanfer A, Kourilsky O. Oliguric thrombotic microangiopathy during the fifth month of pregnancy. *Br Med J* 1975;2:479.

Barrett C, Marshall JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1975; 46:231-5.

Vilanova JR, Norenberg MD, Stuard ID. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Systemic embolization from nonbacterial thrombotic endocarditis. *N Y State J Med* 1975;75: 2246-8.

Dalal FY, Bennett EJ, Grundy EM, Younes S, Orfei E. Anesthetic considerations in diffuse bleeding diathesis of uncertain origin. *Anesth Analgesia* 1976;55:173-6.

Fuchs WE, George JN, Dotin LN, Sears DA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Occurrence two years apart during late pregnancy in two sisters. *JAMA* 1976;235:2126-7.

Neame PB, Hirsh J, Browman G, Denburg J, D'Souza TJ, Gallus A, Brain MC. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A syndrome of intravascular platelet consumption. *CMAJ* 1976;114:1108-12.

May HV, Harbert GM, Thornton WN. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:452-8.

Fitzgibbons JF, Goodnight SH, Burkhardt JH, Kirk PE. Survival following thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:66s-8s.

Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977;50: 413-7.

Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* 1977;297:1386-9.

Lian EC-Y, Harkness DR, Byrnes JJ, Wallach H, Nunez R. Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma. *Blood* 1979;53:333-8.

Yang C, Nussbaum M, Park H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: Remission after plasma exchange. *Acta Haematol* 1979;62:112-6.

Wurzel JM. TTP lesions in placenta but not fetus. *N Engl J Med* 1979;301:503-4.

Bateman SM, Hilgard P, Gordon-Smith EC. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A possible plasma factor deficiency. *Br Soc Haematol* 1979;20:498-9.

Perkins RP. Thrombocytopenia in obstetric syndromes: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:101-14.

Benson DO, Fitzgibbons JF, Goodnight SH. The visual system in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Ophthalmol* 1980;12: 413-7.

Walker BK, Ballas SK, Martinez J. Plasma infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Arch Intern Med* 1980;140:981-3.

Cuttner J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A ten-year experience. *Blood* 1980;56:302-6.

Rossi EC, del Greco F, Kwaan HC, Lerman BB. Hemodialysis-exchange transfusion for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1980;244:1466-8.

Shinoda A, Kitada H, Suzuki S, et al. Accessible plasma exchange using membrane filters—a successfully treated case of TTP with repeated plasma exchanges. *Artif Organs* 1981;5:248-53.

Atlas M, Barkai G, Menczer J, Houlu N, Lieberman P. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:476-9.

Kitchens CS. Studies of a patient with recurring thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1982;13:259-67.

Holdrinet RSG, DePauw BE, Haanen C. Hormonal dependent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Scand J Haematol* 1983;30:250-6.

Blakowski SA, Zacharski LR, Telfer MC. Pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura with fetal sparing. *Arch Intern Med* 1983;143:2207-8.

Caggiano V, Fernando LP, Schneider JM, Haesslein HC, Watson-Williams EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of fourteen cases—occurrence during pregnancy and response to plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1983;1:71-85.

Lian E C-Y, Byrnes JJ, Harkness DR. Two successful pregnancies in a woman with chronic thrombotic thrombocytopenic purpura treated by plasma infusion. *Am J Hematol* 1984;16:287-91.

Vandekerckhove F, Noens L, Colardyn F, Thiery M, Delborge W. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:320-2. 56. Davies GE. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy with maternal survival: Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91: 396-8.

Ambrose A, Welham RT, Cefalo RC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:267-72. 58. Natelson EA, White D. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: effect of uterine evacuation. *Obstet Gynecol* 1985;66:54S-6S.

Blitzer JB, Granfortuna JM, Gottlieb AJ, et al. *Am J Hematol* 1987;24:329-39.

Koyama T, Oura Y, Kakishita E, et al. A case report: Successful delivery in a female with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Japan J Med* 1987;26:381-4.

Pinette MG, Vintzileos AM, Ingardia CJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a cause of thrombocytopenia in pregnancy: Literature review. *Am J Perinatol* 1989;6:55-7.

Ezra Y, Mordel N, Sadovsky E, Schenker JG, Eldor A. Successful pregnancies of two patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Gynecol Obstet* 1989;29:359-63.

Koyama T, Suehiro A, Kakishita E, et al. Efficacy of high molecular weight fraction of plasma for the maintenance of pregnancy associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990;35:179-83.

Maina A, Donvito V, Giachino O, Stratta P, Camaschella C. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy with maternal and fetal survival: Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:443-5.

Roberts AW, Gillett EA, Fleming SJ. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: Outcome with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991;6:150-4.

Thorp JM Jr, Wells SR, Bowes WA Jr. The obfuscation continues: Severe preeclampsia versus thrombotic thrombocytopenic purpura. *N C Med J* 1991;52:126-8.

Khoo US, Dickens P, Cheung ANY. Rapid death from thrombotic thrombocytopenic purpura following cesarean section. *Forensic Sci Int* 1992;54:75-80.

Permezel M, Lee N, Corry J. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:278-80.

Wiznitzer A, Mazor M, Leiberman JR, Varlevie Y, Gurman G, Glezerman M. Familial occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in two sisters during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:20-1.

Uslu M, Guzelmeric K, Asut I. Familial thrombotic thrombocytopenic purpura imitating HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) in two sisters during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 699- 700.

Alqadah F, Zebeib MA, Awidi AS. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy in two sisters. *Postgrad Med J* 1993;69:229-31.

Rozdzinski E, Hertenstein B, Schmeiser T, Seifried E, Kurrle E, Heimpel H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy with maternal and fetal survival: Case report. *Ann Hematol* 1992;64:245-8.

Vianelli N, Gugliotta, Catani L, Baravelli S, Tura S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Rezidiv and pregnancy. *Haematologica* 1993;78:259.

Helou J, Nakhle S, Shoenfeld S, Nasseir T, Shalev E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49:785-9.

Olenich M, Schattner E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Ann Intern Med* 1994;120:845-7.

Hayward CPM, Sutton DMC, Carter WH Jr, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura— hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994;154:982-7.

Mokrzycki MH, Rickles RF, Kaplan AA, Kohn OF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Successful treatment with plasma exchange. *Blood Purif* 1995; 13:271-82.

Puza S, Malee MP. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: A case report. *J Matern Fetal Med* 1996;5:328-32.

Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: Review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:950-6.

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;51:1-6.

Rund D, Schaap T, Gillis S. Intensive plasmapheresis for severe thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term clinical outcome. *J Clin Apheresis* 1997;12:194-5.

Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammie B. Deficient activity of von Willebrand Factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-103.

Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:662-8.

84. Kemp WL, Barnard JJ, Prahlow JA. Death due to thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Am J Forensic Med Pathol* 1999;20:189-98.

Brostrom S, Bergmann OJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A difficult differential diagnosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79: 84-5.

Mastrobattista JM, Ramin SM, Gilstrap LC III. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7:168-71.

Cao L, Morrow M, Lally T, Lin E, deChristopher PJ. Surge of anti-SSA antibody associated with fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *South Med J* 2001; 94:1219-22.

Ranzini AC, Chavez MR, Ghigliotty B, Porcelli M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1133-6.

Proia A, Paesano R, Torcia F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: A case report and a review of the literature. *Ann Hematol* 2002;81:210-4.

Cosmai EM, Puzis L, Tsai H-M, Lian EC-Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and cardiomyopathy in pregnancy reversed by combined plasma exchange and infusion. *Eur J Haematol* 2002;68:239-42.

Obeidat B, MacDougall J, Harding K. Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109: 961-2.

Sivakumaran M, Roland J. Prophylactic treatment with fresh frozen plasma in chronic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;117:480-3.

Richmond JR, Koufogiannis V, Benjamin A, Warner MN. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura and neonatal alloimmune thrombocytopenia in the same pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:533-6.

Ducloy-Bouthors A-S, Caron C, Subtil D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:146-52.

Patnaik MM, Deshpande AK, Nagar VS, Algotar KM. Thrombotic microangiopathies presenting as an obstetric emergency. *J Assoc Physicians India* 2004;52:152-3.

Shamseddine A, Chehal A, Usta I, Salem Z, El-Saghir N, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Report of four cases and literature review. *J Clin Apheresis* 2004;19:5-10.

Soltes L, Schmalfuss IM, Bhatti MT. Cortical blindness due to reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura and pre-eclampsia. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1885-7.

Sherer DM, Sanmugarajah J, Dalloul M, Temkin SM, Thanus J, Abulafia O. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with acquired immunodeficiency syndrome at 28 weeks gestation. *Am J Perinatol* 2005;22:223-5.

Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004;44:1149-58.

Castella M, Pujol M, Julia A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: A review of ten cases. *Vox Sang* 2004;87:287-90.

Scully M, Starke R, Lee R, et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:459-463.

Primärstudien

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; 98:2730–2735.

Sanchez-Luceros, A., et al. (2004). "von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women." *Thrombosis & Haemostasis* 92(6): 1320-1326.

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 Sep;80(9):e140-e142. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20987. Epub 2023 May 12. PMID: 37170814.

5.5.33. Fragestellung 31

Wind, M., et al. (2021). "Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 260: 29-36.

Eingeschlossene Studien:

279 Veröffentlichungen (239 Fallberichte, 24 retrospektive Kohortenstudien, 16 prospektive Kohortenstudien) wurden nicht gelistet

Martin, J. N., Jr., et al. (2008). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 199(2): 98-104.

Eingeschlossene Studien:

Siehe Liste unter Fragestellung 402

5.5.34. Fragestellung 32

Sanchez-Luceros, A., et al. (2004). "von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women." *Thrombosis & Haemostasis* 92(6): 1320-1326.

5.5.35. Fragestellung 33

Fage, N., et al. (2022). "Proteinuria Increases the PLASMIC and French Scores Performance to Predict Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients with Thrombotic Microangiopathy Syndrome." *Kidney Int Rep* 7(2): 221-231

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. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.010

Wynick, C., et al. (2020). "Validation of the PLASMIC score for predicting ADAMTS13 activity <10% in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura in Alberta, Canada." *Thromb Res* 196: 335-339

5.5.36. Fragestellung 34

Martin, J. N., Jr., et al. (2008). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 199(2): 98-104.

Eingeschlossene Studien: nicht getrennt aufgelistet

Keiser, S. D., et al. (2012). "A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome." *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(7): 1059-1063.

Martin, J. N., Jr. and J. M. Tucker (2022). "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* 159(3): 870-874

5.5.37. Fragestellung 35

Béranger, N., et al. (2024). "Management and follow-up of pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura: the French experience." *Blood Adv* 8(1): 183-193.

Delmas, Y., et al. (2015). "Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease." *BMC Pregnancy Childbirth* 15: 137.

5.5.38. Fragestellung 36

Davidesko, S., et al. (2023). "von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura?" *J Thromb Haemost* 21(6): 1623-1629.

Ferrari, B., et al. (2014). "Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study." *Orphanet J Rare Dis* 9: 193.

Raman, R., et al. (2011). "ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura Rezidiv in pregnancy." *Br J Haematol* 153(2): 277-279.

Scully, M., et al. (2006). "Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood Coagul Fibrinolysis* 17(6): 459-463

5.5.39. Fragestellung 37

Martin, J. N., Jr., et al. (2008). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 199(2): 98-104.

Eingeschlossene Studien: siehe Fragestellung 013

Sanchez-Luceros, A., et al. (2004). "von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women." *Thrombosis & Haemostasis* 92(6): 1320-1326.

5.5.40. Fragestellung 38

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).

Eingeschlossene Studien:

Abramovici A, Jauk V, Wetta L, Cantu J, Edwards R, Biggio J, et al. Low-dose aspirin, smoking status, and the risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Perinatology* 2015;32(5):445-50.

Abramovici A, Jauk V, Wetta L, Edwards R, Biggio J, Tita A. Analysis of low-dose aspirin by smoking status for select perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208(1 Suppl 1):S261.

Abramovici A, Jauk V, Wetta L, Edwards R, Biggio J, Tita A. Low- dose aspirin is associated with a reduction in spontaneous preterm birth among non-smokers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208(1 Suppl 1):S260-S261.

Adkins K, Allshouse AA, Metz TD, Heyborne KD. Impact of aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies according to white classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;217(4):465.

Adkins K, Metz T, Heyborne K, Allshouse A. Impact of low-dose aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies: the importance of white classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216(1 Suppl 1):S292.

Allshouse AA, Jessel RH, Heyborne KD. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* 2016;36(6):427-31.

Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi- Bannerman C. Beyond preeclampsia: low dose aspirin reduces spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(1):S10.

Anonymous. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:39-47.

Atallah AN, Taborda WC. ECPPA: the Brazilian low-dose aspirin study in high risk pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 1997; Vol. 16, issue 1:139.

Atallah AN. ECPPA: randomized trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women [abstract]. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50 Suppl 1:3S.

August P, Helseth G, Edersheim TG, Hutson JM, Druzin M. Sustained release, low-dose aspirin ameliorates but does not prevent preeclampsia (PE) in a high risk population. *Proceedings of 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1994 March 15-18; Sydney, Australia. 1994:72.

Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low- dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiology International* 2013;30(1-2):260-79.

Azar R, Turpin D. Effect of antiplatelet therapy in women at high risk for pregnancy-induced hypertension. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1990 October; Perugia, Italy. 1990:257.

Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2011;34(10):1116–20.

Ballerini S, Valcamonico A, Greorini G, Frusca T, Benigni A, Orisio S, et al. Low dose aspirin (ASA) given to prevent preeclampsia only partially inhibits platelet cyclooxygenase activity. *Proceedings of 6th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada. 1988:234.

Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology* 1997;9:262-5.

Bar J, Padoa A, Hod M, Sullivan MH, Kaplan B, Kidron D. Decreased pathological placental findings in aspirin-treated pregnant women at risk of hypertensive complications. *Hypertension in Pregnancy* 1997;16:435-44.

Beaufils M, Uzan S, Breart G, Bazin B, Paris J. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin: results of the epreda trial. *XIth International Congress of Nephrology*; 1990 July 15-20; Tokyo, Japan. 1990:319A.

Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. A controlled trial of prophylactic treatment of preeclampsia: preliminary results. *Archives des Maladies du Coeur* 1984;77:1226-8.

Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre- eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;1:840-2.

Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *New England Journal of Medicine* 1989;321:357-62.

Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:625-9.

Bujold E, NCT02280031. Effect of low dose aspirin on birthweight in twins: the GAP trial. [clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02280031](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02280031) (31 October 2014).

Byaruhanga RN, Chipato T, Rusakaniko S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998;60:129-35.

Cantu J, Biggio J, Jauk V, Edwards R, Owen J, Tita A. Timing of initiation of low-dose aspirin therapy and preeclampsia prevention in high-risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208(1 Suppl 1):S266.

Cantu JA, Jauk VR, Owen J, Biggio JR, Abramovici AR, Edwards RK, et al. Is low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia more efficacious in non-obese women or when initiated early in pregnancy?. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015 Jan;8:1-5.

Cantu JA, Jauk VR, Owen J, Biggio JR, Abramovici AR, Edwards RK, et al. Is low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia more efficacious in non-obese women or when initiated early in pregnancy?. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015;28(10):1128-32.

Caritis NS, NICHD-MFMU Network. Impact of preeclampsia on a subsequent pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178(1 Pt 2):S120.

Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *New England Journal of Medicine* 1998;338:701-5.

Caritis S, Sibai B, Thorn E, McLaughlin S, NICHD-MFM Network. Pregnancy effects of non-proteinuric gestational hypertension (GH). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:376.

Caritis S. Low dose aspirin does not prevent preeclampsia in high risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;176(1 Pt 2):S3.

Carpentier C, Bujold E, Camire B, Tapp S, Boutin A, Demers S. P08.03: Low-dose aspirin for prevention of fetal growth restriction and pre-eclampsia in twins: the GAP pilot randomised trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;50(Suppl 1):178.

Caspi E, Raziel A, Sherman D, Arieli S, Bukovski I, Weintraub Z. Prevention of pregnancy induced hypertension in twins by early administration of low-dose aspirin: a preliminary report. *American Journal of Reproductive Immunology* 1994;31:19-24.

Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L, et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;112:142-4.

CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.

CLASP Collaborative Group. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;102:861-8.

Connealy B, Carreno C, Kase B, Hart L, Blackwell S, Sibai B. A history of prior preeclampsia is a major risk factor for preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208(1 Suppl 1):S264.

Copper R, Hauth J, Cutter G, DuBard M, Goldenberg R. Prerandomization compliance testing may predict pregnancy outcome in a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:414.

Costantine M, Wu Z, Han Y, Saade G, Blackwell S. Population norms underestimate rates of small for gestational age neonates in high risk pregnancies compared to customized growth norms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;204(1 Suppl):S303.

Costantine M, Wu Z, Han Y, Saade G, Blackwell S. Relationship between fetal growth evaluated by a customized versus population approach and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;204(1 Suppl):S303.

Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing group of the antiphospholipid antibody treatment trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;176(5):1099-100.

Cruikshank J, Rotchell Y. The Barbados low-dose aspirin study in pregnancy (BLASP). 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992 November 8-12; Buenos Aires, Argentina. 1992:49.

Davies NJ, Farquharson RG, Walkinshaw SA. Low-dose aspirin and nulliparae. *Lancet* 1991;338:324.

Davies NJ, Gazvani MR, Farquharson RG, Walkinshaw SA. Low-dose aspirin in the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in relatively low-risk nulliparous women. *Hypertension in Pregnancy* 1995;14:49-55.

Davies NJ. A study of low dose aspirin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in primiparous women. *Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction*; 1991 April 30-May 3; The Hague, Netherlands. 1991:183.

de Souza EV, Sass N, Atallah AN, Kular L Jr. Aspirin and calcium to prevent pre eclampsia in chronic hypertension women with abnormal uterine artery doppler ultrasound [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2006;25(Suppl 1):152.

de Souza EV. Aspirin and calcium to prevent preeclampsia in chronic hypertensive women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound [abstract] [Acido acetilalilico associado ao calcio na prevencao da pre-eclampsia em gestantes hipertensas cronicas selecionadas pela dopplervelocimetria das arterias uterinas]. *Revista Brasileira de Ginecologia y Obstetricia* 2006;28(2):136.

Dekker GA. Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertensive disease in angiotensin-sensitive primigravidae. *Prediction and Prevention of Pregnancy-Induced Hypertensive Disorders: a Clinical and Pathophysiologic Study*. [MD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: University Medical School, 1989:91-102.

Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders: a clinical and pathophysiologic study [MD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: University Medical School, 1989.

Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, Pulliam DA, Arheart KL, Sibai BM. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:892-900.

Dixon CL, Marrs C, Costantine MM, Pacheco LD, Saade GR, Chiossi G. Effect of low-dose aspirin on the time of onset of preeclampsia and time of delivery. *American Journal of Perinatology* 2017; Vol. 34, issue 12:1219-26.

Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croatian Medical Journal* 2005;46(5):826-31.

Elder MG, de Swiet M, Sullivan M. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy (golding)/barbados low dose aspirin study in pregnancy (blasp) (rotchell et al.) [Letter; comment]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106(2):180.

Elder MG, de Swiet M, Sullivan M. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy (golding)/barbados low dose aspirin study in pregnancy (blasp) (rotchell et al.) [Letter; comment]. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999;106(2):180.

ERASME collaborative group. Failure of systematic low dose aspirin to prevent preeclampsia in primigravidae. *Hypertension in Pregnancy* 2000;19(Suppl 1):34.

Erdmann M, Paulus WE, Flock F, Herget I, Terinde R, Grab D. Utero and fetoplacental hemodynamic measurements with low dose aspirin [Utero-und fetoplazentae haemodynamische Messungen unter low-dose aspirin]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie* 1999;203(1):18-23.

Essinger S. The use of low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension [Uso do acido acetilsalicilico em baixa dosagem na prevencao da doenca hipertensiva especifica da gestacao (DHEG)]. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* 1992;19(2):58-62.

EudraCT Number: 2012-000622-22. Aspirin for the enhancement of trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000622-22 (first received 10 May 2012).

Euser AG, Metz TD, Allshouse AA, Heyborne K. Low-dose aspirin reduces the incidence of preeclampsia in women with multiple gestations and elevated human chorionic gonadotropin. *Reproductive Sciences* 2015;22(Suppl 1):70A-71A.

Euser AG, Metz TD, Allshouse AA, Heyborne KD. Low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention in twins with elevated human chorionic gonadotropin. *Journal of Perinatology* 2016;36(8):601-5.

Ferrier C, North R, Kincaid-Smith P. Low dose aspirin delays the onset of pre-eclampsia in pregnancies with abnormal uteroplacental circulation. *Proceedings of the 10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1996 August 4-8; Seattle, Washington, USA. 1996:151.

Forrester TE, Jones D, McCaw-Binns A, Palmer-Levy M, Wilks R, Bernard GW, et al. Low-dose aspirin in pregnancy - are there any benefits? [abstract]. *West Indian Medical Journal* 1996;45(2 Suppl):26.

Fratto VM, Ananth CV, Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertension in Pregnancy* 2016;35(2):242-9.

Fratto VM, Ananth CV, Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertension in Pregnancy* 2016;35(2):242-9.

Frusca T, Gregorini G, Ballerini S, Marchesi D, Bruni M. Low dose aspirin in preventing preeclampsia and IUGR. *Proceedings of 6th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada. 1988:232.

Gallery ED, Hawkins M, Ross M, Gyory AZ, Leslie G. Low-dose aspirin in high risk pregnancy. *Proceedings of 9th International Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1994 March 15-18; Sydney, Australia. 1994:71.

Gallery ED, Ross MR, Hawkins M, Leslie GI, Gyory AZ. Low-dose aspirin in high-risk pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 1997;16:229-38.

Goldenberg RL, Hauth JC, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. The effect of low dose aspirin on fetal growth in low risk primiparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:383.

Goldenberg RL, Hauth JC, DuBard MB, Copper RL, Cutter GR. Fetal growth in women using low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia: effect of maternal size. *Journal of Maternal Fetal Medicine* 1995;4:218-24.

Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:293-9.

Grab D, Erdmann M, Paulus W, Oberhoffer R, Lang D. Effects of low dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: a randomized placebo controlled double blind trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;76:38.

Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000;15:19-27.

Griffiths J, Rotchell YE, Cruickshank JK, Philips-Gay M, Stewart A, Farrell B, et al. The Barbados Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a population-based trial in a developing country with excess pre-eclampsia and perinatal mortality [abstract]. *West Indian Medical Journal* 1996;45(2 Suppl):26-7.

Grover V, Sachdeva S, Kumari S. Evaluation of dipyridamole and aspirin in prevention and management of intrauterine growth retardation. *Journal of Perinatal Medicine* 1991;19(2):104.

Rai U, Chakravorty M, Juneja Y. Role of low dose aspirin in PIH.

Handal-Orefice R, Purisch S, Miller R, Gyamfi-Bannerman C, Andrikopoulou M. Aspirin: a potential for reducing intrauterine growth restriction in low-risk women. *Reproductive Sciences* 2018;25(1):100A.

Hauth J, Goldenberg R, Parker C, DuBard M, Copper R, Cutter G. Maternal serum thromboxane B2 reduction vs pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:316.

Hauth J, Goldenberg R, Philips J, Copper R, DuBard M, Cutter G. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia: safety considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:389.

Hauth J, Sibai B, Caritis S, VanDorsten P, Lindheimer M, Klebanoff M, et al. Maternal serum thromboxane B2 concentrations do not predict improved outcomes in high-risk pregnancies in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;179:1193-9.

Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Copper RL, Parker CR. Low-dose aspirin does not alter longitudinal maternal blood pressures. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:377.

Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3rd, Copper RL, DuBard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:1083-93.

Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR, Copper RL, Cutter GR. Maternal serum thromboxane B2 reduction vs pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:578-84.

Hauth JC, Goldenberg RL, Parker R, Philips JB, Copper RL, DuBard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1994;44:97.

Hauth JC, NICHD MFMU Network. Adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a low dose aspirin trial who developed pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178(1 Pt 2):S110.

Hauth JC, NICHD MFMU Network. Maternal serum thromboxane B2 (TxB2) reduction did not predict improved pregnancy outcome in high risk women in a low dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178(1 Pt 2):S110.

Hauth JC, NICHD MFMU Network. Safety of low dose aspirin in high risk patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178(1 Pt 2):S111.

Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J, Alonso I, Silva I, et al. Time dependant effects of low dose aspirin administration on blood pressure in high risk pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2000;19(Suppl 1):81.

Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Uceda R, et al. Administration-time dependent effects of aspirin in women at high risk for preeclampsia. [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2000;19(Suppl 1):35.

Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Silva I, et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999;33(4):1079.

Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Silva I, et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):1016-23.

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojon A, Silva I, Uceda R, et al. Time-dependant effects of low dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 1997;30:589-95.

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time- dependant influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003;41:651-6.

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent effects of low-dose aspirin on blood pressure in women at high risk for preeclampsia [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2002;21(Suppl 1):47.

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent effects of low-dose aspirin on the incidence of complications in women at high risk for preeclampsia [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2002;21(Suppl 1):20.

Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:396-400.

Jamal A, IRCT138812123485N1. The effect of metformine on the uteroplacental circulation in comparison with aspirin in pregnant women with poly cystic ovary syndrome. <http://en.irct.ir/trial/3595> (first received 6 April 2010).

Jamal A, IRCT201011295272N1. The effect of metformine on the uteroplacental circulation in comparison with Aspirin in pregnant women with poly cystic ovary syndrome. <http://en.irct.ir/trial/5621> (first received 29 December 2012).

Jamal A, Milani F, Al-Yasin A. Evaluation of the effect of metformin and aspirin on utero placental circulation of pregnant women with PCOS. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2012;10(3):265-70.

Jamal A, Milani F, Shabani P, Aleyasin A. The effect of metformin on the uteroplacental circulation in comparison with aspirin in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;36(Suppl 1):1.

Jessel R, Allshouse A, Heyborne K. Does low-dose aspirin prevent preterm birth?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;212(1 Suppl 1):S342.

Journal of Obstetrics and Gynaecology of India 1993;883-6.

Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, McFarlane-Anderson N, Smikle M, Forrester T, et al. Anticardiolipin antibodies in jamaican primiparae. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;26(2):122-6.

Kajantie E, Taipale P, Murtoniemi K, Pesonen A-K, Raikkonen K, Laivuori H, et al. The effect of low-dose aspirin on placental growth factor concentration in a high-risk predo cohort. *Reproductive Sciences* 2018;25(1 Suppl):100A.

Kalahroudi MA. The effect of aspirin in prevention of pre eclampsia and its complication in women with abnormal uterine artery doppler ultrasound. <https://en.irct.ir/trial/2718> (first received 24 April 2010).

Khazardoost S, IRCT201203018954N1. Aspirin for prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alfa- feto protein in second trimester screening,a randomised clinical trial. <http://en.irct.ir/trial/9411> (first received 5 June 2012).

Khazardoost S, Mousavi S, Borna S, Hantoushzadeh S, Alavi A, Khezerlou N. Effect of aspirin in prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alpha-fetoprotein. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014; Vol. 27, issue 6:561-5.

Kim HS, Kim KS, Kim TY, Cho JS, Park YW, Song CH. Clinical efficacy of doppler ultrasound for low dose aspirin therapy in high risk pregnancy. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;40(1):71-7.

Kincaid Smith P, North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle BU. Prevention of pre-eclampsia in high risk women with renal disease: a prospective randomized trial of heparin and dipyridamole. *Nephrology* 1995;1:297-300.

Kincaid-Smith P. [personal communication] Trial to evaluate the role of aspirin (60mg) in the prevention of idiopathic intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension in primigravid women with abnormal uterine artery waveforms on Doppler examination at 22-24 weeks gestation. Letter to: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Oxford UK 30 October 1991.

Kyle PM, Buckley D, Kissane J, de Swiet M, Redman CW. The angiotensin sensitivity test and low-dose aspirin are ineffective methods to predict and prevent hypertensive disorders in nulliparous pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:865-72.

Lambers MJ, Groeneveld E, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB, et al. Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with low- dose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy. *Human Reproduction* 2009;24(10):2447-50.

Lambers MJ, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk Cornelis B, Hompes PG. Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2009;92(3):923-9.

Leon MG, Moussa HN, Longo M, Pedroza C, Haidar ZA, Mendez- Figueroa H, et al. Rate of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *American Journal of Perinatology* 2016;33(8):745-50.

Leslie GI, Gallery ED, Arnold JD, Ross MR, Gyory AZ. Neonatal outcome in a randomized controlled trial of low-dose aspirin in high-risk pregnancies. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1995;31:549-52.

Louden KA, Broughton PF, Heptinsall S, Mitchell JR, Symonds EM. Maternal low-dose aspirin spares the neonate. *Proceedings of Silver Jubilee Congress of Obstetrics and Gynaecology*; 1989 July 4-7; London, UK. 1989:9.

Louden KA, Broughton PF, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, et al. A randomized placebo- controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non- pregnant women, in normal pregnancy and in gestational hypertension. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1993;40:186.

Louden KA, Broughton Pipkin F, Heptinstall S, Mitchell JR, Symonds EM. Studies of the effect of low-dose aspirin on thromboxane production and platelet reactivity in normal pregnancy, pregnancy-induced hypertension and neonates. *Proceedings of 1st European Congress on Prostaglandins in Reproduction*; 1988 July 6-9; Vienna, Austria. 1988:30.

Louden KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, et al. A randomized placebo- controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non- pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;99:371-6.

Louden KA, Broughton-Pipkin F, Heptinstall S, Fox SC, Tuohy P, O'Callaghan C, et al. Neonatal platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in whole blood: the effect of maternal low dose aspirin. *British Journal of Obstetrics and*

Louden KA, Broughton-Pipkin F, Heptinstall S, Mitchell RA, Symonds EM. Maternal low-dose aspirin spares neonatal platelets. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;97:1162.

Maher J, Owen J, Hauth J, Goldenberg R, Parker C. Low dose aspirin: effect on fetal urine output. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:332.

Maher JE, Owen J, Hauth J, Goldenberg R, Parker CR Jr, Copper RL. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;169:885-8.

Mathai M. Aspirin for pre-eclampsia. *National Medical Journal of India* 1995;8:23-4.

McCaw-Binns A, Ashley D, Hawkins N, MacGillivray I, Golding J. International variation in the incidence of hypertension in pregnancy among primiparae: the jamaican experience. *10th World Congress of the International Society for the Study*

McCaw-Binns A, Jamaica Low-Dose Aspirin Group. Low dose aspirin in pregnancy - are there any benefits?. *10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1996 August 4-8; Seattle, Washington, USA. 1996:76.

McParland PJ, Pearce JM. Low dose aspirin prevents proteinuric hypertension in women with abnormal uteroplacental waveforms. *Proceedings of Silver Jubilee Congress of Obstetrics and Gynaecology*; 1989 July 4-7; London, UK. 1989:8.

McParland, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5.

Michael CA, Seville P, Wadeisha P, Walters BN. Randomised double blind placebo controlled trial of aspirin in the prevention of pre-eclampsia. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1990 October; Perugia, Italy. 1990:73.

Michael CA, Walters BN. Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia: current evaluation. In: Teoh ES, Ratnam SS, Macnaughton MC editor(s). *Maternal Physiology and Pathology. The Current Status of Gynaecology and Obstetrics Series*. Carnforth: Parthenon Publishing Group Limited, 1992:183-9.

Moore G, Allshouse A, Post A, Galan H, Heyborne K. Early aspirin decreases late-onset preeclampsia (>34 weeks), particularly in women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;210(1 Suppl):S144-5.

Moore GS, Allshouse AA, Post AL, Galan HL, Heyborne KD. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High Risk Aspirin Study. *Journal of Perinatology* 2015;35:328-31.

Moore GS, Allshouse AA, Winn VD, Galan HL, Heyborne KD. Baseline placental growth factor levels for the prediction of benefit from early aspirin prophylaxis for preeclampsia prevention. *Pregnancy Hypertension* 2015;5(4):280-6.

Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook C, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstetrics & Gynecology* 1996;87:74-8.

Mousavi S. Effect of aspirin in prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alpha-fetoprotein. *Journal of Perinatal Medicine* 2015;43(Suppl 1):Abstract no: P-0743.

NCT02301780. Combined multi-marker screening and treatment with aspirin for pre-eclampsia prevention. clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02301780 (first received 26 November 2014).

Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Philips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;35:370-4.

Nicolaides K, ISRCTN13633058. Combined multi-marker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PRE-eclampsia prevention. isrctn.com/ISRCTN13633058 (first received 28 October 2010).

Nieder J, Claus P, Augustin W. Prevention of pre-eclampsia and fetal growth retardation by trapidil. *Zentralblatt fur Gynakologie* 1995;117:23-8.

North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle B, Kincaid-Smith P. Prevention of pre-eclampsia in women with renal disease. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1990 October; Perugia, Italy. 1990:75.

North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle B, Kincaid-Smith P. Prevention of preeclampsia in women with renal disease [abstract]. 26th Annual Meeting of the Australasian Society of Nephrology; 1990 March 14-16; Brisbane, Australia. 1990:9.

North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle B, Oats J, Kincaid-Smith P. Prevention of pre-eclampsia in women with renal disease. *Proceedings of 6th International Congress of the International Society for the study of Hypertension in Pregnancy*; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada. 1988:193.

O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open* 2016;6(6):e011801.

of Hypertension in Pregnancy; 1996 August 4-8; Seattle, Washington, USA. 1996:168.

Ohno M, Girsan A, O'Malley K, Blumenfeld Y, Lyell D, Butwick A, et al. Does low-dose aspirin for preeclampsia prevention increase the risk of antepartum bleeding or placental abruption?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;210(1 Suppl):S189.

- Ohno M, Girsan A, O'Malley K, Blumenfeld Y, Lyell D, Butwick A, et al. Does low-dose aspirin for preeclampsia prevention increase the risk of antepartum bleeding or placental abruption?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;210(1 Suppl):S189.
- Omrani GH, Karimi MM, Zareh F. Prevention of pregnancy- induced hypertension by low dose aspirin. *Iranian Journal of Medical Sciences* 1992;17(3-4):131-6.
- Owen J, Maher J, Hauth J, Goldenberg R, Parker C. The effect of low dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:357.
- Owen J, Maher JE, Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jun;170(6):1841]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;169:907-11.
- Parazzini DF. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993;53:822.
- Parazzini F, Benedetto C, Frusca T, Guaschino S, Romero M. The Italian study on low-dose aspirin for the prevention of pre- eclampsia and intrauterine growth retardation. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1990 October; Perugia, Italy. 1990:32.
- Parazzini F, Bortolus R, Chatenoud L, Restelli S, Benedetto C. Follow-up of children in the Italian Study of Aspirin in Pregnancy. *Lancet* 1994;343:1235.
- Parazzini F, Bortolus R, Chatenoud L, Restelli S, Ricci E, Marozio L, et al. Risk factors for pregnancy-induced hypertension in women at high risk for the condition. *Epidemiology* 1996;7(3):306-8.
- Parazzini F. Multicenter randomized Italian study of low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Journal of Nephrology* 1991;4:127-9.
- Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;217(5):585.e1-585.e5.
- Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspre trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017 [Epub ahead of print].
- Porreco RP, Hickok DE, Williams MA, Krenning C. Low-dose aspirin and hypertension in pregnancy. *Lancet* 1993;341:312.
- Quenby S, Farquharson R, Ramsden G. The obstetric outcome of patients with positive anticardiolipin antibodies: aspirin vs no treatment. *Proceedings of 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecology*; 1992 July 7-10; Manchester, UK. 1992:443.
- Railton A, Davey A. Aspirin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia: effect on plasma prostanoids 6 keto PG1a and TXB2 and clinical outcome of pregnancy. *Proceedings of the 6th International Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada. 1988:60.
- Railton A, Davey DA. Aspirin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia: effect on plasma 6 keto PGF1alpha and TxB2 and clinical outcome of pregnancy. *Proceedings of 1st European Congress on Prostaglandins in Reproduction*; 1988 July 6-9; Vienna, Austria. 1988:48.
- Ramaiya C, Mgya H. Low dose aspirin in prevention of pregnancy-induced hypertension in primigravidae at the uhimbili Medical Centre, Dar Es Salaam. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;76(167):1.
- Ramaiya C, Mgya HN. Low dose aspirin in prevention of pregnancy-induced hypertension in primigravidae at the Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam. *East African Medical Journal* 1995;72:690-3.

Ramaiya CP. Low dosage of aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension (PIH) in primigravidae at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam [MD thesis]. Ethiopia: University of Dar es Salaam, 1992.

Rivas-Echeverria CA, Echeverria Y, Molina L, Novoa D. Synergic use of aspirin, fish oil and vitamins C and E for the prevention of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2000;19:30.

Rogers MS, Fung HY, Hung CY. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension in Pregnancy* 1999;18:165-72.

Rogers MS, Hung C, Arumanayagam M. Platelet angiotensin II receptor status during pregnancy in Chinese women at high risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1996;42:88-94.

Rogov V, Tareeva I, Sidorova S, Androsova S. Prevention of pregnancy complications with acetylsalicylic acid (ASA) and dipyridamol (DP) in women with chronic glomerulonephritis (CGN) and essential hypertension (EH). *Proceedings of 9th International Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 1994 March 15-18; Sydney, Australia. 1994:280.

Rogov VA, Tareeva I, Sidorova S, Androsova SO, Katamadze KT, Nikiforova OV. Prevention of pregnancy complications in glomerulonephritis and hypertension with acetylsalicylic acid and curantyl. *Terapevticheskii Arkhiv* 1993;65:65-8.

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2017; Vol. 377, issue 7:613-22.

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;50(Suppl 1):2.

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017;50(4):492-5.

Rotchell YE, Cruickshank JK, Griffiths J, Phillips G, Stuart A, Ayers S, et al. Results of the Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a population-based trial in a developing country with excess pre-eclampsia (PE) and perinatal mortality. *27th British Congress of Obstetrics & Gynaecology*; 1995 July 4-7; Dublin, Ireland. 1995:31.

Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips G, Griffiths J, Stuart A, Farrell B, et al. Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomized controlled trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:286-92.

Roy UK, Pan S. A study of low dose aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of the Indian Medical Association* 1994;92:188-91.

Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery doppler at 11 - 14 weeks: a randomized controlled study (asap). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017;49:435-41.

Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Mashiach S. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstetrics & Gynecology* 1990;76:742-4.

Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *New England Journal of Medicine* 1989;321:351-6.

Schrocksadel H, Sitte B, Alge A, Stechel-Berger G, Schwegel P, Pastner E, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1992;34:146-50.

Schrocksadel H, Sitte B, Alge A, Stechel-Berger G, Daxenbichler G, Dapunt O. Low-dose aspirin in prevention and therapy of hypertension in pregnancy [Low-dose Aspirin in prophylaxe und therapie des schwangerschaftshochdrucks]. *Gynakologisch Geburtshilfliche Rundschau* 1992;32:90-1.

Seki H, Kuromaki K, Takeda S, Kinoshita K, Satoh K. Trial of prophylactic administration of TXA2 synthetase inhibitor, ozagrel hydrochloride, for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1999;18:157-64.

Senthilhes L, Azria E, Schmitz T. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2017;377(24):2399-400.

Sharma N, Srinivasan KJ, Nadhamuni K, Srinivasan S. Role of aspirin in high pulsatility index of uterine artery: a consort study. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2017 [Epub ahead of print].

Shenoy S, Chandrika D, Pisharody R. RCT of low dose aspirin to prevent the progression of pregnancy induced hypertension grade A to B. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999;52 Suppl 1:28S.

Sibai B, Caritis S, Phillips E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L. Prevention of preeclampsia: low-dose aspirin in nulliparous women: a double-blind, placebo controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:286.

Sibai B, Caritis S, Phillips E, Klebanoff M, Paul R, Witter F, et al. Safety of low-dose aspirin in healthy nulliparous women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Proceedings of 40th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation*; 1993 March; Toronto, Canada. 1993:S102.

Sibai B, Caritis S, Thom E, Shaw K, McNellis D, NICHD-MFM Network. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of epidural and correlation between bleeding time and maternal- neonatal bleeding complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170:293.

Sibai B, Gordon T, Phillips E, McNellis D, Caritis S, Romero R, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Proceedings of 41st Annual Clinical Meeting of The American College of Obstetricians and Gynecologists*; 1993 May 3-6; Washington DC, USA. 1993:2.

Sibai B. Low-dose aspirin (60 mg/d) in pregnancy for the prevention of preeclampsia. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992 November 8-12; Buenos Aires, Argentina 1992. 1992:50.

Sibai B. Low-dose aspirin (60 mg/d) in pregnancy for the prevention of preeclampsia. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992 November 8-12; Buenos Aires, Argentina. 1992:50.

Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1213-8.

Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D, NICHD-MFM Network. Low dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:1533-7.

Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:642-8.

Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, Dos Santos GM, Kulay L Jr, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2014;47(5):419-25.

Stanescu AD, Banica R, Sima RM, Ples L. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. *Journal of Perinatal Medicine* 2015;43(Suppl 1):Abstract no: O-0040.

Stanescu AD, Banica R, Sima RM, Ples L. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. *Journal of Perinatal Medicine* 2018 [epub ahead of print].

Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003;110:475-84.

Subtil D, Quandalle F, Houfflin-Debarge V, Malek Y, Truffert P, Breart G, et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia: what do we learn from a new "negative" trial? [abstract]. *European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;104:179.

Sureau C. Prevention of perinatal consequences of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;41:71-3.

Taipale P, ISRCTN14030412. Prediction and prevention of preeclampsia, intrauterine growth restriction, prenatal stress and fetal programming of child's psychological development (ongoing trial). isrctn.com/ISRCTN14030412 (first received 28 February 2007).

Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard KM. Low-dose aspirin (asa) for preeclampsia prevention among high-risk women by ethnicity and race. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(1 Suppl):S564.

Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard KM. Race and ethnicity varies both efficacy and attributable risk of low-dose aspirin (asa) for preeclampsia prevention among low-risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(1 Suppl):S203.

Trudinger BJ, Cook CM, Connelly AJ, Giles WB, Thompson RS. Aspirin improves fetal weight in placental insufficiency. *Proceedings of 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians*; 1988 February 3-6; Las Vegas, Nevada, USA. 1988:10.

Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, Giles WB, Connelly AJ. Low-dose aspirin improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Lancet* 1988;2:214-5.

Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, Giles WB, Connelly AJ. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;159:681-5.

Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Ailus K, Palosuo T, Ylikorkala O. Low dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2. *Human Reproduction* 1997;12(1):191.

Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2. *Human Reproduction* 1997;12(7):1567-72.

Uzan M, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J, et al. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1990;18 Suppl:116.

Uzan S, Beaufils M, Bazin B, Danays T. Idiopathic recurrent fetal growth retardation and aspirin-dipyridamole therapy [letter]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;160:763-4.

Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427-31.

Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1992;44:12.

Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Paris J. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*; 1990 October; Perugia, Italy. 1990:34.

Uzan S, Beaufils M, Breart G, Uzan M, Paris J. Prevention of intrauterine growth retardation and pre-eclampsia by small doses of aspirin. Results of the French multicenter trial EPREDA and comparison with data in the literature; value of uterine Doppler [Prevention du retard de croissance intra-utérin et de la prééclampsie par des petites doses d'Aspirine: résultats de l'essai multicentrique français EPREDA et comparaison avec les données de la littérature; intérêt du Doppler utérin]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 1992;21(3):315-8.

- Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2002;109:161-7.
- Vainio M, Kujansuu E, Riutta A, Maenpaa J. Effect of ASA on the risk of gestational hypertension and prostanoid synthesis in pregnant women screened by Doppler ultrasound. XXXIV Congress of Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology; 2004 June 12-15; Helsinki, Finland. 2004:21.
- Vainio M, Riutta A, Koivisto AM, Maenpaa J. 9 alpha,11 beta- prostaglandin f2 in pregnancies at high risk for hypertensive disorders of pregnancy, and the effect of acetylsalicylic acid. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 2003;69(1):79-83.
- Vainio M, Riutta A, Koivisto AM, Maenpaa J. Prostacyclin, thromboxane a2 and the effect of low-dose asa in pregnancies at high risk of hypertensive disorders. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:1119-23.
- Vaseie M. The effect of low-dose acetylsalicylic acid (ASA) on control of hypertensive in pregnancy [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2006;25(Suppl 1):148.
- Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100:809-15.
- Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. The effect of 50mg of ASA daily on pregnancy outcome and maternal and newborn prostacyclin and thromboxane. *Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction*; 1991 April 30-May 3; The Hague, Netherlands. 1991:93.
- Vikhlyaeva K, Asymbekova GU, Zerdev VP. Aspirin in profilaxis and treatment of placental insufficiency: lessons from Russian aspirin experience. *Hypertension in Pregnancy* 2000;19(Suppl 1):68.
- Villa P, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;120(1):64-74.
- Villa P, Taipale P, Raikkonen K, Hamalainen E, Pesonen A, Kajantie, E, et al. PREDO trial - acetylsalicylic acid in preventing pre-eclampsia in high-risk women. *Pregnancy Hypertension* 2010;1 Suppl 1:S20.
- Volpicelli T, D'Anto V, Faticato A, Galante L, Civitillo RM, Rappa C, et al. [Trial prospettico sull'uso profilattico dell'aspirina in donne gravide ad alto rischio di preeclampsia]. *Gestosi '99*. 1999:159-60.
- Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low- dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3.
- Wallenburg HC, Dekker GA, Makowitz JW. Reversal of elevated vascular angiotensin II responsiveness in pregnancy by low- dose aspirin. *Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation*; 1987 March 18-21; Georgia, USA. 1987:22.
- Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin- sensitive primigravid women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164:1169-73.
- Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low dose aspirin for prevention of intra uterine growth retardation. *Chinese Medical Journal* 1996;109:238-42.
- Wang Z, Li W. Prevention of growth retardation by low dose aspirin. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology]* 1993;28:492-5.

Wenstrom KD, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard M, Lea C. The effect of low-dose aspirin on the development of preeclampsia in women with elevated hCG. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:376.

Wenstrom KD, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Lea C. The effect of low-dose aspirin on pregnancies complicated by elevated human chorionic gonadotropin levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:1292-6.

Witten FR. [Personal communication] Double-blind, placebo- controlled trial of low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia. Letter to: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Oxford, UK 6 September 1991.

Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspre trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;217(6):685.e1-5.

Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(6):612.e1-612.e6.

Wu J, Yang WW, Shen WH, He Y. Small dosage aspirin in the prevention of hypertension of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Suzhou* 1996;16:551-3.

Yaffe S. [Personal communication] Clinical trial of low dose aspirin (65mg) as a preventative of pre-eclampsia. Letter to: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Oxford, UK 3 December 1991.

Yu CK, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine Doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2003;22:233-9.

Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E, et al. Effect of low dose aspirin treatment on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries - a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *European Journal of Ultrasound* 1997;5:17-30.

5.6. Liste der ausgeschlossenen Arbeiten

5.6.1. Evidenzbasierte Leitlinien

Andere Sprache

[Chinese guideline on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (2022)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;43(1):7-12.

Keine ausreichende Evidenzbasierung

Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(12):630.e1-.e14.

Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685-96.

Pascual-Izquierdo C, Piñera Salmerón P, Temboury Ruiz F, Valcárcel Ferreiras D, Jiménez Hernández S, Salinas Argente R, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical suspicion and basic management in emergency departments - an expert review and consensus statement from the Spanish societies of hematology and hemotherapy (SEHH) and emergency medicine (SEMES). *Emergencias*. 2023;35(1):44-52.

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.

5.6.2. Fragestellungen 01, 02 und 07

Volltext nicht verfügbar

Cruccu V, Parisio E, Pedretti D, Villa A, Confalonieri F. HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) as first clinical manifestation of infection. *Haematologica*. 1994;79(3):277-9.

Falscher Endpunkt

Albalushi S, Zarif A, Karaduman S, Talpeka A, Tran K. Coronavirus and Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *medRxiv*. 2023.

Bakir M, Rebh F, Khan MA. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Metastatic Malignancy-Like Presentation Secondary to Hypervirulent Strain of *Klebsiella pneumoniae*: A Case Series. *Cureus*. 2022;14(8):e28209.

Creager AJ, Brecher ME, Bandarenko N. Thrombotic thrombocytopenic purpura that is refractory to therapeutic plasma exchange in two patients with occult infection. *Transfusion*. 1998;38(5):419-23.

Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and Rezidivs of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher*. 2007;22(1):21-5.

Doevelaar AAN, Bachmann M, Holzer B, Seibert FS, Rohn BJ, Zgoura P, et al. Generation of potentially inhibitory autoantibodies to ADAMTS13 in coronavirus disease 2019. *Sci Rep*. 2023;13(1):10501.

George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. *Blood Adv*. 2018;2(12):1510-6.

Gomez-Segui I, Frances Aracil E, Mingot-Castellano ME, Vara Pampliega M, Goterris Viciado R, Garcia Candel F, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: Results from the Spanish TTP Registry (REPTT). *Br J Haematol*. 2023;203(5):860-71.

Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura--favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol*. 2011;153(4):515-9.

Hussein EA. Idiopathic TTP in the Middle East: Epidemiology and clinical outcomes in infection associated episodes. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(6):102916.

Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(5):249-56.

Illoh OC. Infection as a cause of early Rezidiv in patients recovering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2007;22(4):204-9.

Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e537-e46.

Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Vesely SK, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol*. 2008;141(5):696-707.

Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(5):539-45.

Laghmouchi A, Graça NAG, Voorberg J. Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Front Immunol*. 2021;12:757192.

Malgaj Vrecko M, Ales Rigler A, Veceric-Haler Z. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).

Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):496-502.

Nair JM, Bellevue R, Bertoni M, Dosik H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related complex. A report of two cases. *Ann Intern Med.* 1988;109(3):209-12.

Nosari AM, Landonio G, Caggese L, Cattaneo D, Muti G, Volonterio A. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with HIV infection: report of two cases. *Haematologica.* 1994;79(3):280-2.

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.

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.

Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009: the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(3):268-76.

Stefanescu R, Bassett D, Modarresi R, Santiago F, Fakruddin M, Laurence J. Synergistic interactions between interferon-gamma and TRAIL modulate c-FLIP in endothelial cells, mediating their lineage-specific sensitivity to thrombotic thrombocytopenic purpura plasma-associated apoptosis. *Blood.* 2008;112(2):340-9.

Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2021;137(25):3563-75.

Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl 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.

Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol.* 2015;171(5):695-709.

Yue C, Su J, Fan X, Song L, Jiang W, Xia J, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):225.

Zguro K, Baldassarri M, Fava F, Beligni G, Daga S, Leoncini R, et al. Carriers of ADAMTS13 Rare Variants Are at High Risk of Life-Threatening COVID-19. *Viruses.* 2022;14(6).

Andere Einschlusskriterien

Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, Voskuhl GW, Dezube BJ, Kremer Hovinga JA, et al. Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1129-37.

Campos LMA, Silvia Spadoni M, Michelin CM, Jesus AA, Carneiro JDA, Almeida da Silva CA. Púrpura trombocitopênica trombótica na apresentação de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2013;53(1):123-6.

Douglas KW, Pollock KG, Young D, Catlow J, Green R. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher.* 2010;25(2):47-53.

Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(2):475-95.

Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(11):1154-62.

Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113(1):58-64.

Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):419-27.

Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus*. 2009;18(1):16-21.

Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):399-403.

Li J, Jiang JJ, Wang CY, Jian S, Zhou Y, Ma MS, et al. Clinical features and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a review of 25 cases. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):55.

Merayo-Chalico J, Demichelis-Gómez R, Rajme-López S, Aparicio-Vera L, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, et al. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: a case control study. *Thromb Res*. 2014;134(5):1020-7.

Miller RF, Scully M, Cohen H, Roedling S, Starke R, Edwards SG, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2005;16(8):538-42.

Niv E, Segev A, Ellis MH. Staphylococcus aureus bacteremia as a cause of early Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2000;40(9):1067-70.

Opie J. Haematological complications of HIV infection. *S Afr Med J*. 2012;102(6):465-8.

Pollock KG, Young D, Beattie TJ, Todd WT. Clinical surveillance of thrombotic microangiopathies in Scotland, 2003-2005. *Epidemiol Infect*. 2008;136(1):115-21.

Ramanan AS, Thirumala S, Chandrasekaran V. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a single institution experience. *J Clin Apher*. 1999;14(1):9-13.

Swart L, Schapkaitz E, Mahlangu JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A 5-year tertiary care centre experience. *J Clin Apher*. 2019;34(1):44-50.

Vaughan JL, Fourie J, Naidoo S, Subramony N, Wiggill T, Alli N. Prevalence and causes of thrombocytopenia in an academic state-sector laboratory in Soweto, Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J*. 2015;105(3):215-9.

Nicht TTP-spezifisch

Aljarad S, Alhamid A, Sankari Tarabishi A, Tarabishi AS, Suliman A, Aljarad Z. The impact of helicobacter pylori eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC Hematol*. 2018;18:28.

Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:S267-75.

Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2009-25.

Dahlan R, Sontrop JM, Li L, Ghadieh O, Clark WF. Primary and Secondary Thrombotic Microangiopathy Referred to a Single Plasma Exchange Center for Suspected Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: 2000-2011. *Am J Nephrol*. 2015;41(6):429-37.

Dundas S, Todd WT. Clinical presentation, complications and treatment of infection with verocytotoxin-producing Escherichia coli. Challenges for the clinician. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*. 2000(29):24s-30s.

Radhi M, Carpenter SL. Thrombotic microangiopathies. *ISRN Hematol*. 2012;2012:310596.

Rao TK. Acute renal failure syndromes in human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 1998;18(4):378-95.

Wang Z, Xu H, Gu B, Jin Y, Wang T, Ma J, et al. Flavorubredoxin, a Candidate Trigger Related to Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Screening of the Complete Genome of a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Isolate From an AIDS Case. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:864087.

5.6.3. Fragestellung 03 bis 06

Andere Einschlusskriterien

Agosti P, Mancini I, Gianniello F, Bucciarelli P, Artoni A, Ferrari B, et al. Prevalence of the age-related diseases in older patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med.* 2020;75:79-83.

Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):57-67.

Dervenoulas J, Tsigiotis P, Bollas G, Pappa V, Xiros N, Economopoulos T, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, Rezidiv, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Ann Hematol.* 2000;79(2):66-72.

Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113(1):58-64.

Iqbal S, Zaidi SZ, Motabi IH, Alshehry NF, AlGhamdi MS, Tailor IK. Thrombotic thrombocytopenic purpura - analysis of clinical features, laboratory characteristics and therapeutic outcome of 24 patients treated at a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1494-9.

Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e537-e46.

Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, Yildirim R, Tombak A, Kaya ME, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(3):353-8.

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.

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.

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.

Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology.* 2004;15(2):208-15.

Mingot-Castellano ME, Izquierdo CP, Del Rio Garma J. Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura (REPTT): Data evidence and new developments. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(3):103725.

Nicol KK, Shelton BJ, Knovich MA, Owen J. Overweight individuals are at increased risk for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2003;74(3):170-4.

Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozkan A, Tunalı A. Therapeutic plasma exchange plus corticosteroid for the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura: a single institutional experience in the southern Marmara region of Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):109-15.

Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gotlieb V, Spitalewitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus.* 2021;13(4):e14656.

Ramanan AS, Thirumala S, Chandrasekaran V. Thrombotic thrombocytopenia purpura: a single institution experience. *J Clin Apher.* 1999;14(1):9-13.

Sagheer S, Moiz B, Usman M, Khurshid M. Retrospective review of 25 cases of thrombotic thrombocytopenic purpura in Pakistan. *Ther Apher Dial.* 2012;16(1):97-103.

Schech SD, Brinker A, Shatin D, Burgess M. New-onset and idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence, diagnostic validity, and potential risk factors. *Am J Hematol.* 2006;81(9):657-63.

Sun RX, Xu J, Zhu HD, Yu XZ, Yang J. Clinical presentation and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A case series of 55 patients. *Ther Apher Dial.* 2021;25(1):118-23.

Vural F, Donmez A, Cagırgan S, Tombuloglu M. Local experience with thrombotic thrombocytopenic purpura from the western part of Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2006;34(2):163-9.

Zhan H, Streiff MB, King KE, Segal JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for Rezidiv. *Transfusion.* 2010;50(4):868-74.

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.

Falsche Sprache

Verdu J, Fernandez P, Rivas C, Romero A, Soler S, Verdu JJ. [Clinical-biological analysis of thrombotic thrombocytopenic purpura in the General University Hospital of Alicante during 1983-2006]. *Rev Clin Esp.* 2007;207(5):243-5.

Studentyp (Fallbericht)

Lombardi AM, Fabris R, Berti de Marinis G, Marson P, Navaglia F, Plebani M, et al. Defective ADAMTS13 synthesis as a possible consequence of NASH in an obese patient with recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2014;92(6):497-501.

Nicht TTP-spezifisch

Katsuno T, Ito Y, Kagami S, Kitamura H, Maruyama S, Shimizu A, et al. A nationwide cross-sectional analysis of thrombotic microangiopathy in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(9):789-97.

Volltext nicht verfügbar

El-Husseiny NM, Goubran H, Fahmy HM, Tawfik NM, Moustafa H, Amin SN, et al. Outcome and Rezidiv risks of thrombotic thrombocytopenic purpura: an Egyptian experience. *Postgrad Med J.* 2012;88(1042):433-6.

George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9.

Falscher Endpunkt

Agosti P, Mancini I, Artoni A, Ferrari B, Pontiggia S, Trisolini SM, et al. The features of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura occurring at advanced age. *Thromb Res*. 2020;187:197-201.

Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):743-51.

Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2022;6(3):750-9.

Bugarin-Estrada E, Gómez-De León A, López-García YK, Díaz-Chuc EA, Priesca-Marín JM, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher*. 2018;33(6):645-53.

Cermáková Z, Hrdliková R, Suláková T, Korístka M, Kovárová P, Hrachovinová I. Thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence of congenital form of disease in north Moravia (region Moravia-Silesia). *Prague Med Rep*. 2009;110(3):239-44.

Chang JC, Aly ES. Acute respiratory distress syndrome as a major clinical manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci*. 2001;321(2):124-8.

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.

del Arco A, Martinez MA, Pena JM, Gamallo C, Gonzalez JJ, Barbado FJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus infection: demonstration of p24 antigen in endothelial cells. *Clin Infect Dis*. 1993;17(3):360-3.

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.

Donadelli R, Sinha A, Bagga A, Noris M, Remuzzi G. HUS and TTP: traversing the disease and the age spectrum. *Semin Nephrol*. 2023;43(4):151436.

Elliott MA, Nichols WL, Jr., Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(4):421-30.

Feys HB, Liu F, Dong N, Pareyn I, Vauterin S, Vandeputte N, et al. ADAMTS-13 plasma level determination uncovers antigen absence in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and ethnic differences. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):955-62.

Gandhi K, Aronow WS, Desai H, Amin H, Sharma M, Lai HM, et al. Cardiovascular manifestations in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience. *Clin Cardiol*. 2010;33(4):213-6.

George JN, Terrell DR, Swisher KK, Vesely SK. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apher*. 2008;23(4):129-37.

George JN, Vesely SK, Terrell DR, Deford CC, Reese JA, Al-Nouri ZL, et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):105-12.

George JN. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 2007;22(2):82-91.

Huang F, Li XP, Xu Y, Li XY, Li DR, Hao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a single center retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(5):5351-8.

Jang MJ, Chong SY, Kim IH, Kim JH, Jung CW, Kim JY, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol.* 2011;93(2):163-9.

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.

Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP Rezidiv. *Br J Haematol.* 2008;141(5):651-8.

Joseph A, Joly BS, Picod A, Veyradier A, Coppo P. The Specificities of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Extreme Ages: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(9).

Karimi M, Sabzi A, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical and laboratory patterns of the haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Iran. *Intern Emerg Med.* 2006;1(1):35-9.

Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(8):1500-11; quiz 662.

Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus.* 2009;18(1):16-21.

Lancellotti S, Sacco M, Tardugno M, Ferretti A, De Cristofaro R. Immune and Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Can ADAMTS13 Deficiency Alone Explain the Different Clinical Phenotypes? *J Clin Med.* 2023;12(9).

Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):399-403.

Lombardi AM, Fabris R, Scarda A, Zanato V, Dal Prà C, Scarparo P, et al. Presence of anti-ADAMTS13 antibodies in obesity. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(11):1197-204.

Mancini I, Agosti P, Boscarino M, Ferrari B, Artoni A, Palla R, et al. Lombardy diagnostic and therapeutic network of thrombotic microangiopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):246.

Martino S, Jamme M, Deligny C, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors. *PLoS One.* 2016;11(7):e0156679.

Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):259-72.

Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schönermarck 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.

- Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):131-7.
- 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.
- Natelson EA, White D. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: effect of uterine evacuation. *Obstet Gynecol*. 1985;66(3 Suppl):54s-6s.
- Nusrat S, Beg K, Khan O, Sinha A, George J. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Genes (Basel)*. 2023;14(10).
- 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.
- Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2012;52(7):1530-4.
- 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.
- Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005;106(4):1262-7.
- Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819-26.
- 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.
- Terrell DR, Tolma EL, Stewart LM, Shirley EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura patients' attitudes toward depression management: A qualitative study. *Health Sci Rep*. 2019;2(11):e136.
- Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States--analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol*. 1995;50(2):84-90.
- Tsai HM, Raoufi M, Zhou W, Guinto E, Grafos N, Ranzurmal S, et al. ADAMTS13-binding IgG are present in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2006;95(5):886-92.
- Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, Benjamin S, Hagger D, Machin SJ. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003;121(5):778-85.
- Zanato V, Lombardi AM, Busetto L, Prà CD, Foletto M, Prevedello L, et al. Weight loss reduces anti-ADAMTS13 autoantibodies and improves inflammatory and coagulative parameters in obese patients. *Endocrine*. 2017;56(3):521-7.

5.6.4. Fragestellung 08

Andere Fragestellung

Christidou F, Athanasiadou A, Kalogiannidis P, Natse T, Bamichas G, Salum R, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with grade 2-3 hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. *Ther Apher Dial*. 2003;7(2):259-62.

Hahn T, Alam AR, Lawrence D, Ford L, Baer MR, Bambach B, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. *Transplantation*. 2004;78(10):1515-22.

Häußler KS, Keese M, Weber CF, Geisen C, Miesbach W. Prospective Evaluation of the Pre-, Intra-, and Postoperative Kinetics of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, and Interleukin-6 in Vascular Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620930273.

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.

Sánchez-Luceros A, Farías 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. Andere Fragestellung

Scully M, Neave L. Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100084.

Vegas Villalmanzo B, Cantera Estefanía R, Muñoz Madrid S, Cerrato Salas M, Arnaiz Martín I, Molina Pérez M, et al. Largest comparison between onset and Rezidivs of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura reveals severe neurological involvement and worse analytic parameters at debut. *Ann Hematol*. 2024;103(3):725-7.

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.

Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S216-22.

von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Tjønnfjord GE, Ringen IM, Lämmle B, Waage A, et al. The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1180-3.

Anderes Outcome

Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557-66.

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.

Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2009;69(2):183-98.

Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5 Pt 1):662-8.

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.

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.

Anderer Studientyp

Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):147.

Alijotas-Reig J. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: More light than shade but controversies remain. *Thromb Res*. 2017;156:195-7.

Allford SL, Bird JM, Marks DI. Thrombotic thrombocytopenic purpura following stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(10):1921-6.

Byrnes JJ, Hussein AM. Thrombotic microangiopathic syndromes after bone marrow transplantation. *Cancer Invest*. 1996;14(2):151-7.

Chemnitz J, Fuchs M, Blau W, Hartmann P, Wickenhauser C, Scheid C, et al. Fatal thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare complication following allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2000;79(9):527-9.

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.

Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):950-6.

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.

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.

George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(11):1073-4.

Kentouche K, Voigt A, Schleussner E, Schneppenheim R, Budde U, Beck JF, et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):144-8.

Mastrobattista JM, Ramin SM, Gilstrap LC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000;7(4):168-71.

McLeod BC. Thrombotic microangiopathies in bone marrow and organ transplant patients. *J Clin Apher*. 2002;17(3):118-23.

Miller JM, Jr., Pastorek JG, 2nd. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34(1):64-71.

Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(2):485-97.

Naqvi TA, Baumann MA, Chang JC. Post-operative thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):169-72.

Permezel M, Lee N, Corry J. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992;32(3):278-80.

Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(6):691-9.

Saltzman DJ, Chang JC, Jimenez JC, Carson JG, Abolhoda A, Newman RS, et al. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):119-23.

Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):774-9.

Sridharan M, Hook CC, Leung N, Winters JL, Go RS. Postsurgical thrombotic microangiopathy: Case series and review of the literature. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):307-18.

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.

Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Suehiro A, Okamoto T, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(11):907-11.

von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res.* 2015;135 Suppl 1:S30-3.

Studientyp mit geringerer Evidenz

Bechtel-Walz W, Walz G, Neumann-Haefelin E. Long-Term Therapeutic Plasma Exchange Therapy as Effective Approach to Refractory Primary Acquired Pregnancy-Related Thrombocytopenic Purpura. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):99-100.

Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):750-9.

Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(12):1063-5.

Castellá M, Pujol M, Juliá A, Massague I, Bueno J, Ramón Grifols J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a review of ten cases. *Vox Sang.* 2004;87(4):287-90.

Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(8):1500-11.

Paquette RL, Tran L, Landaw EM. Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):351-7.

Kein Volltext

Pavenski K, Huang S-HS, Patriquin CJ. Predictors of Rezidiv and preventative strategies in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Hematology.* 2021;14:1027 - 40.

Literatur verwendet

Amari Chinchilla K, Vijayan M, Taveras Garcia B, Jim B. Complement-Mediated Disorders in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):155-64.

Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(8):709-19.

Coppo P, Veyradier A. TTP in the setting of pregnancy: The story still has to be written. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2775-7.

Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(6):542-3.

Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci.* 2002;27(1):3-12.

Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(2):475-95.

Eskazan AE, Buyuktas D, Soysal T. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura. *Surg Today.* 2015;45(1):8-16.

Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199-202.

Oliver M, Patriquin CJ, Pavenski K. Predictors of Rezidiv and prophylactic management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(4):103749.

5.6.5. Fragestellung 09

Anderer Risikofaktor (N=7)

Albalushi S, Zarif A, Karaduman S, Talpeka A, Tran K. Coronavirus and Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *medRxiv.* 2023.

Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(11):2009-25.

Feys HB, Liu F, Dong N, Pareyn I, Vauterin S, Vandeputte N, et al. ADAMTS-13 plasma level determination uncovers antigen absence in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and ethnic differences. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):955-62.

Geys L, Roose E, Scroyen I, Rottensteiner H, Tersteeg C, Hoylaerts MF, et al. Platelet rescue by macrophage depletion in obese ADAMTS-13-deficient mice at risk of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):150-63.

Kotbi N, Han B, Cheng D, Odom AE. Opana((R)) ER induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int Med Case Rep J.* 2015;8:97-8.

Mancano MA. Connective tissue disease following hepatitis B vaccination; topiramate-associated fatal heat stroke; ramelteon-induced autoimmune hepatitis; acute oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hosp Pharm.* 2014;49(3):227-31.

Oka S, Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leukemia research reports.* 2017;8:1-3.

Falsche Sprache (N=2)

Bartoszyk NV. судово медична характеристика вогнепальних пошкоджень спричинених мисливськими патронами калібру 8x57 мм що споряджені експансивними кулями з дистанцій 50 м та 100 м та встановлення наявності відкладання хімічних елементів в ділянках ушкоджень

forensic description of caused by 8x57 mm hunting cartridges equipped with expanding bullets shot at 50 m and 100 m and study of chemical elements deposition in the area of damage. 2016;6(3):41-7.

Musil D. Uncommon thrombotic complications after SARS-CoV-2 vaccination. *Vnitřní lékařství*. 2021;67(5):297-302.

Falscher Studientyp (N=37)

Al-Ahmad M, Al-Rasheed M, Shalaby NAB. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with possible association with AstraZeneca-Oxford COVID-19 vaccine. *EJHaem*. 2021;2(3):534-6.

Ben Saida I, Maatouk I, Toumi R, Bouslama E, Ben Ismail H, Ben Salem C, et al. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Inactivated COVID-19 Vaccines: Two Case Reports and a Short Literature Review. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7).

Brodin-Sartorius A, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Cozon G, Villar E, Laville M, et al. Recurrent idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for vaccination in disease Rezidiv? *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):e31-4.

Buetler VA, Agbariah N, Schild DP, Liechti FD, Wieland A, Andina N, et al. Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following mRNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2: Case Report and Mini-Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:890661.

Chamarti K, Dar K, Reddy A, Gundlapalli A, Mourning D, Bajaj K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presentation in an Elderly Gentleman Following COVID Vaccine Circumstances. *Cureus*. 2021;13(7):e16619.

Cui Y, Wei J, Peng X. Case Report: Rabies Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:851316.

Dan C, Sahai A, Dan D, Sahai A, Trehan R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination in a Patient With Multiple Myeloma: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(10):e46784.

Deucher W, Sukumar S, Cataland SR. Clinical Rezidiv of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID-19 vaccination. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(1):e12658.

Dhingra G, Maji M, Mandal S, Vaniyath S, Negi G, Nath UK. COVID 19 infection associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021;52(2):504-7.

Dias PJ, Gopal S. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination. *Anaesthesia*. 2009;64(4):444-6.

Dykes KC, Kessler CM. First report of COVID-19 vaccine induced flare of compensated congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(1):71-3.

Fang F, Tse B, Pavenski K. Rezidiv of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) possibly triggered by COVID-19 vaccination and/or concurrent COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2022;15(7).

Fenoglio R, Marchisio M, Baffa A, Quattrocchio G, Roccatello D. Semi-selective plasma filtration applied to the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following bnt162b2 administration. *J Nephrol*. 2023;36(1):229-32.

Gupta S, Brennan DC. Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine (Prevnar 13)-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. 2016;48(1):262-4.

Hammami E, Lamarque M, Aujoulat O, Deblquis A, Drénou B, Harzallah I. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura After BNT162b2 COVID-19 Vaccine: Case Report and Literature Review. *Lab Med*. 2022;53(6):e145-e8.

Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, et al. [Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(9):663-8.

Herrman E, Ghimire B, Chisti MM. Thrombotic thrombocytopenic purpura following administration of the Moderna booster vaccine. *BMJ Case Rep.* 2022;15(3).

Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(5):249-56.

Karabulut K, Andronikashvili A, Kapici AH. Recurrence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Administered Shortly after COVID-19. *Case Rep Hematol.* 2021;2021:4130138.

Laverdure E, Sperlich C, Fox S. Refractory immune TTP following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine successfully salvaged with caplacizumab. *J Thromb Haemost.* 2022;20(7):1696-8.

Lee HP, Selvaratnam V, Rajasuriar JS. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10).

Lin HC, Huang J, Huang J, Zhang LJ, Yin XW, Yang JC, et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):38.

Maayan H, Kirgner I, Gutwein O, Herzog-Tzarfaty K, Rahimi-Levene N, Koren-Michowitz M, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2314-7.

Mingot-Castellano ME, Butta N, Canaro M, Gómez Del Castillo Solano MDC, Sánchez-González B, Jiménez-Bárcenas R, et al. COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines (Basel).* 2022;10(6).

Osmanodja B, Schreiber A, Schrezenmeier E, Seelow E. First diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine - case report. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):411.

Özcan F, Brinkhoff A, Kiziler F, Bramlage P, Hollenbeck M. Thrombotic thrombocytopenic purpura after vaccination for COVID-19: lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol.* 2023;36(3):647-9.

Patel J, Jahngir MU, Abdulzahir A, Rodriguez I. Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Rare and Life-Threatening Side Effect of Recent BNT-162b2 COVID-19 Vaccination. *HCA Healthc J Med.* 2022;3(6):343-8.

Pavenski K. Rezidiv of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Vaccination with COVID19 mRNA Vaccine. *TH Open.* 2021;5(3):e335-e7.

Ramanan S, Singh H, Menon P, Patel PM, Parmar V, Malik D. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura After Ad6.COVS.2.S Vaccination. *Cureus.* 2022;14(8):e28592.

Sato K, Anayama M, Sumi M, Kobayashi H. [Immune thrombocytopenia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. *Rinsho Ketsueki.* 2021;62(12):1688-93.

Shateri Amiri B, Radkhah H, Taslimi R, Shahbazi Dastjerdi Z, Khadembashiri MM, Gholizadeh Mesgarha M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura following ChAdOx1 nCov-19 vaccination: A case report. *IDCases.* 2023;32:e01795.

Sissa C, Al-Khaffaf A, Frattini F, Gaiardoni R, Mimiola E, Montorsi P, et al. Rezidiv of thrombotic thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(4):103145.

Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Comment on: COVID-19 vaccine (mRNA BNT162b2) and COVID-19 infection-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(12):e29749.

Vorster L, Kirk SE, Muscal E, Despotovic JM, Cohen CT, Sartain SE. COVID-19 vaccine (mRNA BNT162b2) and COVID-19 infection-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(6):e29681.

Wang YC, Chen TC, Teng CJ, Wu CH. ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with plasmapheresis. *Ann Hematol.* 2022;101(5):1123-4.

Waqar SHB, Khan AA, Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine. *Int J Hematol.* 2021;114(5):626-9.

Yocum A, Simon EL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COVS-2 Vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021;49:441.e3-.e4.

Nicht TTP-spezifisch (N=32)

(CDC) CfDCaP. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like illness associated with intravenous Opana ER abuse--Tennessee, 2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(1):1-4.

Alkindi S, Elsadek RA, Pathare AV. Safety Warning for ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine in Patients with Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021059.

Ambruzs JM, Serrell PB, Rahim N, Larsen CP. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury associated with intravenous abuse of an oral extended-release formulation of oxycodone hydrochloride: kidney biopsy findings and report of 3 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):1022-6.

Ashworth I, Thielemans L, Chevassut T. Thrombocytopenia: the good, the bad and the ugly. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(3):214-7.

Ban BH, Verma A, Tudor M, Sethi J. Opana-induced thrombotic microangiopathy masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura. *Oxf Med Case Reports*. 2017;2017(6):omx026.

Blomberg BB, Frasca D. Age effects on mouse and human B cells. *Immunol Res*. 2013;57(1-3):354-60.

Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Immunotherapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2012;38(6):717-27.

Caprioli J, Remuzzi G, Noris M. Thrombotic microangiopathies: from animal models to human disease and cure. *Contrib Nephrol*. 2011;169:337-50.

Chang JC, Hawley HB. Vaccine-Associated Thrombocytopenia and Thrombosis: Venous Endotheliopathy Leading to Venous Combined Micro-Macrothrombosis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11).

Ferrer F, Roldão M, Figueiredo C, Lopes K. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Patient with Homozygous CFHR3/CFHR1 Gene Deletion. *Nephron*. 2022;146(2):185-9.

Florcken A, Kopp J, van Lessen A, Movassaghi K, Takvorian A, Johrens K, et al. Allogeneic partially HLA-matched dendritic cells pulsed with autologous tumor cell lysate as a vaccine in metastatic renal cell cancer: a clinical phase I/II study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(6):1217-27.

Freedman A, Neelapu SS, Nichols C, Robertson MJ, Djulbegovic B, Winter JN, et al. Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(18):3036-43.

Gaofu Q, Jie L, Rongyue C, Xin Y, Dan M, Jie W, et al. Asparaginase display of polypeptides in the periplasm of *Escherichia coli*: potential rapid pepscan technique for antigen epitope mapping. *J Immunol Methods*. 2005;299(1-2):9-19.

Gaofu Q, Jie W, Xin Y, Roque RS, Jingjing L. Expressing and purifying an anti-atherosclerosis polypeptide vaccine in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*. 2004;36(2):198-206.

Gaofu Q, Rongyue C, Dan M, Xiuyun Z, Xuejun W, Jie W, et al. Asparaginase display of human cholesteryl ester transfer protein (CETP) B cell epitopes for inducing high titers of anti-CETP antibodies in vivo. *Protein Pept Lett*. 2006;13(2):149-54.

Haskell RE, Hughes SM, Chiorini JA, Alisky JM, Davidson BL. Viral-mediated delivery of the late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis gene, TPP-1 to the mouse central nervous system. *Gene Ther*. 2003;10(1):34-42.

Huegli RW, Schulte AC, Aschwanden M, Thalhammer C, Kos S, Jacob AL, et al. Effects of percutaneous transluminal angioplasty on muscle BOLD-MRI in patients with peripheral arterial occlusive disease: preliminary results. *Eur Radiol*. 2009;19(2):509-15.

Jalil AT, Abdulhadi MA, Al-Ameer LR, Taher WM, Abdulameer SJ, Abosaooda M, et al. Peptide-Based Therapeutics in Cancer Therapy. *Mol Biotechnol*. 2023.

Jingcheng W, Wenfan C, Jingjing Z, Wenyi Z, Shuqing C, Zhan Z. COVIEdb: A database for potential immune epitopes of coronaviruses. *bioRxiv*. 2020.

Khalaj K, Luna RL, de Franca ME, de Oliveira WH, Peixoto CA, Tayade C. RNA binding protein, tristetraprolin in a murine model of recurrent pregnancy loss. *Oncotarget*. 2016;7(45):72486-502.

Lum LG, Thakur A, Choi M, Deol A, Kondadasula V, Schalk D, et al. Clinical and immune responses to anti-CD3 x anti-EGFR bispecific antibody armed activated T cells (EGFR BATs) in pancreatic cancer patients. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1773201.

Marconato L, Frayssinet P, Rouquet N, Comazzi S, Leone VF, Laganga P, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blinded chemoimmunotherapy clinical trial in a pet dog model of diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(3):668-77.

Norder H, De Palma AM, Selisko B, Costenaro L, Papageorgiou N, Arnan C, et al. Picornavirus non-structural proteins as targets for new anti-virals with broad activity. *Antiviral Res*. 2011;89(3):204-18.

Portelli B, Scabro S, Tonino R, Chersoni E, Santus E, Serra G. Monitoring user opinions and side effects on COVID-19 vaccines in the Twittersphere: Infodemiology Study of Tweets. *Journal of medical Internet research*. 2022;24(5):e35115.

Rüfer A, Wuillemin WA. [The spleen in non-malignant haematological disorders]. *Ther Umsch*. 2013;70(3):157-62.

Wang Q, Yang K, Han B, Sheng B, Yin J, Pu A, et al. Aryl hydrocarbon receptor inhibits inflammation in DSS-induced colitis via the MK2/p-MK2/TTP pathway. *Int J Mol Med*. 2018;41(2):868-76.

Weber J, Boswell W, Smith J, Hersh E, Snively J, Diaz M, et al. Phase 1 trial of intranodal injection of a Melan-A/MART-1 DNA plasmid vaccine in patients with stage IV melanoma. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997)*. 2008;31(2):215-23.

Weller SC, Porterfield L, Davis J, Wilkinson GS, Chen L, Baillargeon J. Incidence of venous thrombotic events and events of special interest in a retrospective cohort of commercially insured US patients. *BMJ open*. 2022;12(2):e054669.

Weller SC, Porterfield L, Davis JW, Wilkinson G, Chen L, Baillargeon J. INCIDENCE OF VENOUS THROMBOTIC EVENTS AND EVENTS OF SPECIAL INTEREST IN A RETROSPECTIVE COHORT OF COMMERCIALY-INSURED US PATIENTS. *medRxiv*. 2021.

Yunxiao S, Zhufang L, Xin Y, Jun L, Qiyan X, Gaofu Q, et al. Construction, expression, purification and immunology effect of an anti-atherosclerosis chimeric enzyme vaccine in *Escherichia coli*. *Protein Pept Lett*. 2008;15(7):745-52.

Zhong R, Ling X, Cao S, Xu J, Zhang B, Zhang X, et al. Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/LuCa) combined with carboplatin/pemetrexed for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without oncogenic drivers. *ESMO Open*. 2022;7(1):100334.

Zhong R, Teng J, Han B, Zhong H. Dendritic cells combining with cytokine-induced killer cells synergize chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(10):1497-502.

Anderes Thema (N=15)

(FISEVI) FPAplGdlleSdS. Clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a 7-day versus 14-day treatment for enterococcal infections 2021 [.: <https://www.epistemonikos.org/documents/b7cf08ea350d75669077d7872bf266d1fbef2fa9>.

(NIAID) NloAaID. Phase I Trial of Smallpox Vaccine 2002 [.: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00046397>.

Debeuf T, Verbeken S, Boelens E, Volkaert B, Malderen E, Michels N, et al. An emotion regulation training in the treatment of obesity in young adolescents: The protocol of a Randomized Controlled Trial. ResearchSquare. 2019.

Eli L, Company. Multiple Subcutaneous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EU Clinical Trials Register. 2009.

Fares N, Evan L, Chelsea M, Veniamin B, Huan W, Shozeb H, et al. Future COVID-19 surges prediction based on SARS-CoV-2 mutations surveillance. bioRxiv. 2022.

Giacomelli PR. Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Anakinra in Patients With Rheumatoid Arthritis and Diabetes: clinicaltrials.gov; 2013 [.: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02236481>].

Inc. AO. A trial in patients with with higher risk myelodysplastic syndrome looking at combining ALX148 and Azacitidine: EU Clinical Trials Register; 2021 [.: <https://www.epistemonikos.org/documents/9b38daad3ecde52316d1ee5c41516b0a45de4f0>].

International Centre for Diarrhoeal Disease Research B. High/Low Dose Vit A in Diarrhea/ALRI in Severe PEM: clinicaltrials.gov; 2006 [.: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00388921>].

Kristan Alexander S, Henri Christian Junior Tsoungui O, Nessma Adil Mahmoud Y, Pierre Marie Ngougoue N. Predicting the impact of COVID-19 vaccination campaigns - a flexible age-dependent, spatially-stratified predictive model, accounting for multiple viral variants and vaccines. medRxiv. 2022.

Lum LG, Choi M, Thakur A, Deol A, Dyson G, Shields A. Clinical responses in advanced pancreatic patients treated with bispecific antibody armed T cells (BATS). Journal for immunotherapy of cancer Conference: 31st annual meeting and associated programs of the society for immunotherapy of cancer, SITC 2016 United states Conference start: 20161109 Conference end: 20161113. 2016;4(no pagination).

Marnie WC. being the change an inner city school builds peace. 2013;95(4):23-7.

Nessma Adil MY, Henri Christian Junior Tsoungui O, Jordan Ngucho Yvan M, Sandy Frank Kwamou N, Loyce K, George K, et al. The impact of COVID-19 vaccination campaigns accounting for antibody-dependent enhancement. bioRxiv. 2021.

Ottawa Hospital Research I. Influenza Vaccine in HIV. clinicaltrials.gov. 2008.

Vienna MUo. Bortezomib in Late Antibody-mediated Kidney Transplant Rejection: clinicaltrials.gov; 2013 [.: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01873157>].

Yoong C, Chee T, Yoke C, Sam I. Low post-pandemic wave SARS-CoV-2 seroprevalence in Kuala Lumpur and Selangor, Malaysia. 2020.

Volltext nicht verfügbar (N=1)

Schieppati F, Russo L, Gamba S, Galimberti E, Giaccherini C, Tartari CJ, et al. Hemostatic Profile and Serological Response of Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Receiving BNT162b2 Vaccine: A Prospective Study. Thromb Haemost. 2023.

Falscher Endpunkt (N=4)

Cines DB, McCrae KR, Zheng XL, Sachais BS, Luning Prak ET, Siegel DL. Antigen and substrate withdrawal in the management of autoimmune thrombotic disorders. Blood. 2012;120(20):4134-42.

Kashiwagi H. Progress in pathophysiological understanding and treatment of thrombocytopenia. Int J Hematol. 2023;117(3):314-5.

Sun S, Urbanus RT, Ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JWM, et al. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. Cells. 2021;10(12).

Xu S, Hong V, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrisette KL, et al. Changes in incidence rates of outcomes of interest in vaccine safety studies during the COVID-19 pandemic. Vaccine. 2022;40(23):3150-8.

Tier-Studie (N=15)

Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107(8):3161-6.

Bonnefoy A, Daenens K, Feys HB, De Vos R, Vandervoort P, Vermeylen J, et al. Thrombospondin-1 controls vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS13. *Blood*. 2006;107(3):955-64.

Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(2):593-603.

Chung DW, Chen J, Ling M, Fu X, Blevins T, Parsons S, et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. *Blood*. 2016;127(5):637-45.

Deforche L, Tersteeg C, Roose E, Vandenbulcke A, Vandeputte N, Pareyn I, et al. Generation of Anti-Murine ADAMTS13 Antibodies and Their Application in a Mouse Model for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160388.

Kopić A, Benamara K, Piskernik C, Plaimauer B, Horling F, Höbarth G, et al. Preclinical assessment of a new recombinant ADAMTS-13 drug product (BAX930) for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1410-9.

Le Besnerais M, Favre J, Denis CV, Mulder P, Martinet J, Nicol L, et al. Assessment of endothelial damage and cardiac injury in a mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1917-30.

Mosbah A, Dhaouadi R, Abdeljelil NB, Guerbej H, Banni M. Multifactorial Screening Reveals New Insight into Early Cadmium Exposure and Garlic Interactions in *Dicentrarchus labrax*. *Biological trace element research*. 2021.

Niiya M, Endo M, Shang D, Zoltick PW, Muvarak NE, Cao W, et al. Correction of ADAMTS13 deficiency by in utero gene transfer of lentiviral vector encoding ADAMTS13 genes. *Mol Ther*. 2009;17(1):34-41.

Ostertag EM, Bdeir K, Kacir S, Thiboutot M, Gulendran G, Yunk L, et al. ADAMTS13 autoantibodies cloned from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: 2. Pathogenicity in an animal model. *Transfusion*. 2016;56(7):1775-85.

Ren G, Hack BK, Minto AW, Cunningham PN, Alexander JJ, Haas M, et al. A complement-dependent model of thrombotic thrombocytopenic purpura induced by antibodies reactive with endothelial cells. *Clin Immunol*. 2002;103(1):43-53.

Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, Plaimauer B, Scheiflinger F, Rottensteiner H, et al. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(11):2336-42.

Trionfini P, Tomasoni S, Galbusera M, Motto D, Longaretti L, Corna D, et al. Adenoviral-mediated gene transfer restores plasma ADAMTS13 antigen and activity in ADAMTS13 knockout mice. *Gene Ther*. 2009;16(11):1373-9.

Verhenne S, Vandeputte N, Pareyn I, Izsvak Z, Rottensteiner H, Deckmyn H, et al. Long-Term Prevention of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in ADAMTS13 Knockout Mice by Sleeping Beauty Transposon-Mediated Gene Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):836-44.

Wan CS, Zhou Y, Yu Y, Peng LJ, Zhao W, Zheng XL. B-cell epitope KT-12 of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7: a novel peptide vaccine candidate. *Microbiol Immunol*. 2011;55(4):247-53.

Studie zu alt (N=6)

Benear JB, Vannatta, J. B., Hosty, T. A., & Hughes, W. L. Contrast-induced seizure associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report. *Archives of internal medicine*. 1985;145(2):363-4.

Dykstra SA, Moxley RA, Janke BH, Nelson EA, Francis DH. Clinical signs and lesions in gnotobiotic pigs inoculated with Shiga-like toxin I from *Escherichia coli*. *Vet Pathol*. 1993;30(5):410-7.

Sanders WE, Jr., Reddick RL, Nichols TC, Brinkhous KM, Read MS. Thrombotic thrombocytopenia induced in dogs and pigs. The role of plasma and platelet vWF in animal models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(6):793-800.

Schmidt P, Meyer H, Hubert P, Hafner A, Andiel E, Grabner A, et al. In-situ hybridization for demonstration of equine herpesvirus type 1 DNA in paraffin wax-embedded tissues and its use in horses with disseminated necrotizing myeloencephalitis. *J Comp Pathol.* 1994;110(3):215-25.

Schreeder MT, Prchal JT. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura by vincristine. *Am J Hematol.* 1983;14(1):75-8.

Schwartz A. Pathology of allergic diseases. *Acta Universitatis Carolinae Medica Monographia.* 1989;129:1-197.

5.6.6. Fragestellung 10

Anderer Risikofaktor (N=68)

Aminimoghaddam S, Afrooz N, Nasiri S, Motaghi Nejad O, Mahmoudzadeh F. A COVID-19 pregnant patient with thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):104.

Bar Meir E, Amital H, Levy Y, Kneller A, Bar-Dayana Y, Shoenfeld Y. Mycoplasma-pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2000;103(2):112-5.

Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 5:S267-75.

Ben Saida I, Maatouk I, Toumi R, Bouslama E, Ben Ismail H, Ben Salem C, et al. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Inactivated COVID-19 Vaccines: Two Case Reports and a Short Literature Review. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7).

Bhasin A, Singal RK, Chaudhary D, Sharma SK, Arora S, Setia R, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Brucella Infection. *J Assoc Physicians India.* 2021;69(10):11-2.

Boteju M, Weeratunga P, Sivashangar A, Chang T. Cytomegalovirus induced refractory TTP in an immunocompetent individual: a case report. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):394.

Brichacek M, Blake P, Kao R. Capnocytophaga canimorsus infection presenting with complete splenic infarction and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *BMC Res Notes.* 2012;5:695.

Caeiro Alves F, Aguiar R, Pessegueiro P, Pires C. Thrombotic microangiopathy associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.

Chamarti K, Dar K, Reddy A, Gundlapalli A, Mourning D, Bajaj K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presentation in an Elderly Gentleman Following COVID Vaccine Circumstances. *Cureus.* 2021;13(7):e16619.

Cohen CT, Zobeck M, Kim TO, Sartain SE, Raffini L, Srivaths L. Adolescent acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: An analysis of the Pediatric Health Information System database. *Thromb Res.* 2023;222:63-7.

Cui Y, Wei J, Peng X. Case Report: Rabies Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022;13:851316.

Dambrosio A, Lorusso V, Quaglia NC, Parisi A, La Salandra G, Virgilio S, et al. Escherichia coli O26 in minced beef: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern. *Int J Food Microbiol.* 2007;118(2):218-22.

De Leonardis F, Koronica R, Daniele RM, Santoro N. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Child Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(7):558-9.

Dias PJ, Gopal S. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination. *Anaesthesia.* 2009;64(4):444-6.

El Khayat SS, Medkouri, G., Etomba, A. M., Zamd, M., Gharbi, M. B., & Ramadani, B. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus: a rare and life-threatening association. *Arab journal of nephrology and transplantation*. 2012;5(2):103-5.

Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(4):421-30.

Erdem F, Kiki I, Gundogdu M, Kaya H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with Brucella infection is highly responsive to combined plasma infusion and antimicrobial therapy. *Med Princ Pract*. 2007;16(4):324-6.

Eskazan AE, Buyuktas D, Soysal T. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura. *Surg Today*. 2015;45(1):8-16.

Evatt BL. HIV Infection and thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2005;4(2):149-53.

Feldman I, Shapiro DS, Ellis R, Friedman R. Differentiating between severe hypertension and thrombocytopenic purpura as the cause of thrombotic microangiopathy in a patient with Castleman disease: a case report and literature review. *Oxf Med Case Reports*. 2023;2023(6):omad059.

Fujii M, Honma M, Iinuma S, Kaneta K, Komatsu S, Sato K, et al. Recalcitrant facial pemphigus vulgaris: correlation of skin lesions with the ratio of antidesmoglein antibodies 1 and 3. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(3):284-7.

Fujino Y, Inoue Y, Onodera M, Kikuchi S, Sato M, Kojika M, et al. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with recurrent acute pancreatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(2):104-8.

George JN, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med*. 2012;41(3 Pt 2):e177-88.

Gopal M, Cohn CD, McEntire MR, Alperin JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and adult onset Still's disease. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):373-6.

Gruszecki AC, Wehrli G, Ragland BD, Reddy VV, Nabell L, Garcia-Hernandez A, et al. Management of a patient with HIV infection-induced anemia and thrombocytopenia who presented with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2002;69(3):228-31.

Gupta S, Brennan DC. Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine (Pneumovax 13)-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. 2016;48(1):262-4.

Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura--favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol*. 2011;153(4):515-9.

Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, et al. [Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(9):663-8.

Illoh OC. Infection as a cause of early Relapse in patients recovering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2007;22(4):204-9.

Iwami D, Harada H, Hotta K, Miura M, Seki T, Togashi M, et al. A case of pregnancy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with a kidney allograft recipient. *Clin Transplant*. 2010;24 Suppl 22:66-9.

Jonsson MK, Hammenfors D, Oppegaard O, Bruserud Ø, Kittang AO. A 35-year-old woman with influenza A-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):469-72.

Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Miyajima H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2002;22(3):122-5.

Kayar Y, Kayar NB, Gangarapu V. Thrombotic thrombocytopenic purpura and focal segmental glomerulosclerosis associated with the use of ecstasy. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(4):230-2.

Kiki I, Gundogdu M, Albayrak B, Bilgiç Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Brucella* infection. *Am J Med Sci*. 2008;335(3):230-2.

Lee HP, Selvaratnam V, Rajasuriar JS. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021;14(10).

Lehmberg K, Hassenpflug WA, Klaassen I, Hillebrand G, Oyen F, Budde U, et al. Inherited Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw Schulman Syndrome) as Differential Diagnosis to Neonatal Septicaemia with Disseminated Intravascular Coagulation - a Case Series. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017;221(1):39-42.

Liatsos GD, Moulakakis A, Ketikoglou I, Klonari S. Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(7):531-4.

Lv F, Zhao Y, Yang XD, Chen HZ, Ren WY, Chen LX, et al. Acute Hepatitis E Induced the First Episode of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: The First Case Report. *Infect Drug Resist*. 2023;16:5149-54.

Malgaj Vrecko M, Ales Rigler A, Veceric-Haler Z. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).

Masoet A, Bassa F, Chothia MY. HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective cohort study during the anti-retroviral therapy era. *J Clin Apher*. 2019;34(4):399-406.

Masuda E, Fukushima K, Hebisawa Y, Tanaka M, Ohta A, Imamura A. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange and antihypertensive therapy in a patient with HIV: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(41):e35469.

Merayo-Chalico J, Demichelis-Gómez R, Rajme-López S, Aparicio-Vera L, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, et al. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: a case control study. *Thromb Res*. 2014;134(5):1020-7.

Mir TH. Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Suspected COVID-19: Hydroxychloroquine Culprit or Just Happenstance? *Turk J Haematol*. 2021;38(2):155-7.

Ohguchi H, Sugawara T, Harigae H. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicated with hypereosinophilic syndrome. *Intern Med*. 2009;48(18):1687-90.

Opie J. Haematological complications of HIV infection. *S Afr Med J*. 2012;102(6):465-8.

Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2012;52(7):1530-4.

Patel J, Jahngir MU, Abdulzahar A, Rodriguez I. Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Rare and Life-Threatening Side Effect of Recent BNT-162b2 COVID-19 Vaccination. *HCA Healthc J Med*. 2022;3(6):343-8.

Proia A, Paesano R, Torcia F, Annino L, Capria S, Ferrari A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature. *Ann Hematol*. 2002;81(4):210-4.

Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gotlieb V, Spitalewitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus*. 2021;13(4):e14656.

Regner SR, Lorfald N. A case of TTP temporally associated with cocaine use: Implications for treatment of suspected DITMA. *J Clin Apher*. 2019;34(4):510-2.

Reiss G, Kunz P, Koin D, Keefe EB. *Escherichia coli* O157:H7 infection in nursing homes: review of literature and report of recent outbreak. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(4):680-4.

Riveiro-Barciela M, Bes M, Quer J, Valcarcel D, Piriz S, Gregori J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura Revisited induced by acute hepatitis E transmitted by cryosupernatant plasma and successfully controlled with ribavirin. *Transfusion*. 2018;58(11):2501-5.

Sato A, Hoshi Y, Onuma M, Sato R, Tsunematsu Y, Isonishi A, et al. A 9-month-old infant with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(1):53-8.

Schwaegermann MK, Hobohm L, Rausch J, Reuter M, Griemert TF, Sivanathan V, et al. COVID-19 as a Potential Trigger for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Reason for an Unusual Treatment: A Case Report. *Hamostaseologie*. 2023;43(3):215-8.

Senhaji O, Faid M, Kalalou I. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by essential oil from *Cinnamomum zeylanicum*. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(2):234-6.

Shamseddine A, Chehal A, Usta I, Salem Z, El-Saghir N, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. *J Clin Apher*. 2004;19(1):5-10.

Singh R, Saunders B, Scopelitis E. Pancreatitis leading to thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Lupus*. 2003;12(2):136-9.

Smeets NJL, Fijnheer R, Sebastian S, De Mast Q. Secondary thrombotic microangiopathy with severely reduced ADAMTS13 activity in a patient with *Capnocytophaga canimorsus* sepsis: a case report. *Transfusion*. 2018;58(10):2426-9.

Takimoto T, Nakao M, Nakajo T, Chinen Y, Kuroda J, Taniwaki M. Acute myocardial infarction as the initial thrombotic event of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(8):948-51.

Talebi T, Fernandez-Castro G, Montero AJ, Stefanovic A, Lian E. A case of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant *Legionella pneumonia*: review of pathogenesis and treatment. *Am J Ther*. 2011;18(5):e180-5.

Tamkus D, Jajeh, A., Osafo, D., Hadad, L., Bhanot, B., & Yogore, M. G., 3rd. Thrombotic microangiopathy syndrome as an AIDS-defining illness: the experience of J. Stroger Hospital of Cook County. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2006;4(2):145–9.

Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):513-20.

Thakur K, Agrawal V, Kass A, Dimarino LM, Dorion RP, Vadakara J. Thrombotic Microangiopathy Secondary to Intravenous Abuse of Opana® ER. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:1623907.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like illness associated with intravenous Opana ER abuse-Tennessee, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(1):1-4.

Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol*. 2015;171(5):695-709.

Walsh LF, Sherbuk JE, Wispelwey B. Pneumococcal induced thrombotic thrombocytopenic purpura with features of purpura fulminans. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1).

Yocum A, Simon EL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COV2-S Vaccination. *The American journal of emergency medicine*. 2021;49:441.e3-.e4.

Zhang J. Identify the influences of systemic lupus erythematosus on acquired ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura using comprehensive bioinformatics analysis. *Lupus*. 2023;9612033231209109.

Falsche Sprache (N=4)

Fukusako T, Yamashita H, Omoto M, Matsuda K, Shinohara K, Fujimura Y. Case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 2007;47(10):635-8.

Kartı SS, Eren N, Sönmez M, Yılmaz M, Çobanoğlu Ü, Kavgacı H, et al. Leiomyosarcoma of the Uterus Presenting with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol*. 2003;20(3):163-5.

Matsuda N, Yoshihara A, Nishikata R, Matsuda T, Endo K, Yamamoto T. [A case of ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: special emphasis on diffusion weighted MRI]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 2006;46(10):693-8.

Suppa M, Di Lallo N, Scarponi V, Orazi V, Maggi B, De Blasiis E, et al. [The Moschcowitz syndrome in emergency department. Case report]. *La Clinica terapeutica*. 2004;155(7-8):321-5.

Falscher Studientyp (N=53)

Alabiso I, Baratelli C, Brizzi MP, Bitossi R, Ottone A, Tampellini M. Acute and fatal thrombocytopenic thrombotic purpura after a single dose of pemetrexed. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1141-3.

Andersohn F, Hagmann FG, Garbe E. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome associated with clopidogrel: report of two new cases. *Heart*. 2004;90(9):e57.

Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, Azarm A. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci*. 2011;16(3):353-7.

Beetari B, Schmidbauer JM, Krevet T, Fischer A, Ruprecht KW. [Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz's disease)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002;219(6):454-7.

Bukhari S, Aslam HM, Awwal TA, Christmas D, Wallach SL. Valacyclovir-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 2020;12(5):e8156.

Cao LB, Jones C, Movahed A. Low ADAMTS-13 in plavix induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Clin Cases*. 2013;1(1):31-3.

Chandok T, Qureshi ZA, Yapor L, Khaja M. Furosemide-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Report of a Rare Case. *Cureus*. 2022;14(6):e25689.

Cheah CY, De Keulenaer B, Leahy MF. Fluoroquinolone-induced immune thrombocytopenia: a report and review. *Intern Med J*. 2009;39(9):619-23.

Chemnitz JM, Schulz A, Salameh A, Scheid C, Müller R, Draube A, et al. [Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz-syndrome) caused by ticlopidine]. *Med Klin (Munich)*. 2000;95(2):96-100.

Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1999;159(3):311-4.

Creager AJ, Brecher ME, Bandarenko N. Thrombotic thrombocytopenic purpura that is refractory to therapeutic plasma exchange in two patients with occult infection. *Transfusion*. 1998;38(5):419-23.

De Filippis S, Moore C, Ezell K, Aggarwal K, Kelkar AH. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2021;13(6):e16035.

Dlott JS, Danielson CFM, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial*. 2004;8(2):102-11.

El-Ghazal R, Podoltsev N, Marks P, Chu E, Saif MW. Mitomycin--C-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: cumulative toxicity of an old drug in a new era. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(2):142-5.

Eskazan AE, Salihoglu A, Gulturk E, Ongoren S, Soysal T. Thrombotic thrombocytopenic purpura after prophylactic cefuroxime axetil administered in relation to a liposuction procedure. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(2):464-7.

Ferrari B, Cairo A, Pontiggia S, Mancini I, Masini L, Peyvandi F. Congenital and acquired ADAMTS13 deficiency: Two mechanisms, one patient. *J Clin Apher*. 2015;30(4):252-6.

Fujita H, Takemura S, Hyo R, Tanaka M, Koharazawa H, Fujisawa S, et al. Pulmonary embolism and thrombotic thrombocytopenic purpura in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1627-9.

Ghumman GM, Fatima H, Johnston TL, Leis R, Khatr V. Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy Managed Conservatively in a Patient of Breast Cancer. *Cureus*. 2022;14(8):e28433.

Hong MJ, Lee HG, Hur M, Kim SY, Cho YH, Yoon SY. Slow, but complete, resolution of mitomycin-induced refractory thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab treatment. *Korean J Hematol*. 2011;46(1):45-8.

Huynh M, Chee K, Lau DHM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1346-8.

Iyoda K, Kato M, Nakagawa T, Kakiuchi Y, Sugiyasu Y, Fujii E, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura developed suddenly during interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 1998;33(4):588-92.

Kanj NA, Mikati ARA, Kfoury Baz EM. Early Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura during therapeutic plasma exchange associated with *Acinetobacter anitratus* bacteremia. *Ther Apher Dial*. 2003;7(1):119-21.

Khan MR, Adhikari G, Khan H, Changezi HU. A case report of absolute thrombocytopenia with ticagrelor. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(4):1-5.

Lopez YP, Gonzalez NS, Villalba NL, Galvan RC, Perez JCR. Prasugrel and Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with ADAMTS13 Activity Deficiency. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2016;3(5):000446.

Lotta LA, Mancini I, Tuana G, Musallam KM, Peyvandi F. Case report: use of thienopyridines in a patient with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):416-8.

Lucchesi A, Carloni S, Cangini D, Frassinetti GL, Casadei Gardini A. Acute oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and results from a cytofluorimetric assay of platelet fibrinogen receptor. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):2061-2.

Mancano MA. Connective tissue disease following hepatitis B vaccination; topiramate-associated fatal heat stroke; ramelteon-induced autoimmune hepatitis; acute oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hosp Pharm*. 2014;49(3):227-31.

Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):664-7.

Martin MG, Whitlatch NL, Shah B, Arepally GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a Jehovah's Witness. *Am J Hematol*. 2007;82(7):679-81.

Mehta N, Saxena A, Niesvizky R. Bortezomib-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.

Mele L, Voso MT, Fianchi L, Leone G, Pagano L. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after bupropion treatment for smoking cessation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(1):77-8.

Moy B, Wang JC, Raffel GD, Marcoux JP. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel: a case report. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1370-2.

Muszkat M, Shapira MY, Svirid S, Linton DM, Caraco Y. Ticlopidine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pharmacotherapy*. 1998;18(6):1352-5.

Ndulue CN, Jisieike-Onuigbo NN, Okwesa NJ, Anyanor A, Ozuemba BC, Osakwe N, et al. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Afr Health Sci*. 2023;23(1):592-5.

Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, et al. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Intern Med*. 2013;52(10):1111-4.

Niu J, Mims MP. Oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and literature review. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):e312-4.

Nwaba A, MacQuillan G, Adams LA, Garas G, Delriviere L, Augustson B, et al. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in orthotopic liver transplant patients: case series of four patients. *Intern Med J*. 2013;43(3):328-33.

- Pogliani EM, Perseghin P, Parma M, Pioltelli P, Corneo G. Defibrotide in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6(2):69-70.
- Qureshi ZA, Altaf F, Khanzada M, Thet A, Espinosa L. Ceftriaxone-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated Successfully With Plasmapheresis and Eculizumab: A Rare Case Report. *Cureus*. 2023;15(11):e48898.
- Ramey C, LePera A. A Possible Case of Nitrofurantoin-Associated Immune Thrombocytopenia in a Healthy 45-Year-Old Caucasian Female. *Cureus*. 2023;15(2):e34654.
- Rawala MS, Naqvi STS, Khan MY, El Toukhy A. A Rare Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Pancreatitis and Clopidogrel. *Am J Case Rep*. 2018;19:1288-91.
- Rivkin A. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by metronidazole vaginal gel. *Pharmacotherapy*. 2007;27(7):1058-61.
- Rubano JA, Chen K, Sullivan B, Vosswinkel JA, Jawa RS. Clopidogrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura following Endovascular Treatment of Spontaneous Carotid Artery Dissection. *Journal of neurological surgery reports*. 2015;76(2):e287-90.
- Selimoğlu MA, Ertekin V, Kiki I, Tan H, Altınkaynak S. Lamivudine and thrombotic thrombocytopenic purpura: cause or coincidence. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(1):82-3.
- Shields MD, Skelton WPT, Laber DA, Verbosky M, Ashraf N. A Novel Case of Leflunomide-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Hematol*. 2021;10(3):139-42.
- Sun RX, Xu J, Zhu HD, Yu XZ, Yang J. Clinical presentation and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A case series of 55 patients. *Ther Apher Dial*. 2021;25(1):118-23.
- Sundram F, Roberts P, Kennedy B, Pavord S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin treatment. *Postgrad Med J*. 2004;80(947):551-2.
- Suzuki Y, Kanazawa K, Kanai R, Tomita H, Saito M, Watanabe N, et al. A case of primary lung squamous cell carcinoma mimicking malignant mesothelioma producing granulocyte colony stimulating factor with chemotherapy (cisplatin and gemcitabine)-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); An autopsy case report. *Lung Cancer*. 2019;136:105-8.
- Takigawa M, Tanaka H, Washiashi H, Onoda T, Ishigami A, Ishii T. Time to Onset of Gemcitabine-induced Thrombotic Microangiopathy in a Japanese Population: A Case Series and Large-scale Pharmacovigilance Analysis. *Cancer Diagn Progn*. 2023;3(1):115-23.
- Ulas A, Silay K, Akinci S, Akinci MB, Sendur MA, Dede DS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura following salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in a patient with a refractory germ cell tumor: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2223-6.
- von Mach MA, Eich A, Weilemann LS, Münzel T. Subacute coronary stent thrombosis in a patient developing clopidogrel associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart*. 2005;91(2):e14.
- Yang CW, Chen YC, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC. Ticlopidine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: two case reports treated with plasma exchange plus steroids. *Ren Fail*. 2001;23(6):851-6.
- Yilmaz VT, Kocak H, Avci AB, Salim O, Ersoy FF, Suleymanlar G. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with everolimus use in a renal transplant patient. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(2):581-4.
- Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl*. 2009(112):S20-4.

Nicht TTP-spezifisch (N=28)

- Agarwal N, Cherascu B. Concomitant acral necrosis and haemolytic uraemic syndrome following ingestion of quinine. *J Postgrad Med*. 2002;48(3):197-8.

Alexandrescu DT, Maddukuri P, Wiernik PH, Dutcher JP. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome associated with high-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic melanoma. *J Immunother*. 2005;28(2):144-7.

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.

Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Garbe E. Proportion of drug-related serious rare blood dyscrasias: estimates from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Am J Hematol*. 2004;77(3):316-8.

Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557-66.

Ben-Amor AF, Trochanov A, Fischer TZ. Cumulative Review of Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, and Hemolytic Uremic Syndrome Reports with Subcutaneous Interferon β -1a. *Adv Ther*. 2015;32(5):445-54.

Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1773-7.

Chan MY, Becker RC. Identification and treatment of arterial thrombophilia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008;10(1):3-11.

Chen YC, Chen HS, Shen CJ, Chang HM, Tsai EM. Delayed postpartum hemorrhage--a rare clinical presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005;21(11):532-5.

Choi MK, Hong JY, Jang JH, Lim HY. TTP-HUS associated with sunitinib. *Cancer Res Treat*. 2008;40(4):211-3.

Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11(2):475-95.

Florcken A, Loew A, Koch M, Gebauer B, Dorken B, Riess H. Severe thrombocytopenia in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie*. 2009;32(11):670-2.

Jamshed S, Kouides P, Sham R, Cramer S. Pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura in the placenta, with emphasis on the snowman sign. *Pediatr Dev Pathol*. 2007;10(6):455-62.

Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):649-71.

Lapointe M, Baillie GM, Bhaskar SS, Richardson MS, Self SE, Baliga PK, et al. Cyclosporine-induced hemolytic uremic syndrome and hemorrhagic colitis following renal transplantation. *Clin Transplant*. 1999;13(6):526-30.

Lee KT, Teoh CS, Chew TK, Goh AS. Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia due to combined vitamin B12 and folate deficiency masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(2):144-7.

López-López L, Rivera-Rodríguez N, Vilá LM. Nitrofurantoin-induced microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopaenia in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.

Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol*. 2022;13:1088031.

Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(5):286-93.

Morton JM, George JN. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(6):523-30.

Pham P-TT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Gritsch HA, Pham P-CT, Eric TM, et al. Inhibitors of ADAMTS13: a potential factor in the cause of thrombotic microangiopathy in a renal allograft recipient. *Transplantation*. 2002;74(8):1077-80.

Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol*. 2015;90(5):406-10.

Rosove MH. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):797-805.

Samson M, Audia S, Leguy V, Berthier S, Janikashvili N, Martin L, et al. Haemolytic-uraemic syndrome during severe lupus nephritis: efficacy of plasma exchange. *Intern Med J*. 2012;42(1):95-8.

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.

Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):395-415.

Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):584-6.

Stavrou E, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic cell transplantation: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(3):e2010033.

van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf*. 2004;27(15):1243-52.

Volltext nicht verfügbar (N=20)

Al Aly Z, Philoctète Ashley JM, Gellens ME, González EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient treated with imatinib mesylate: true association or mere coincidence? *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4):762-8.

Andre P. Intracellular signaling as a potential target for antiplatelet therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2012.

Baliga RS, Wingo CS. Quinine induced HUS-TTP: an unusual presentation. *Am J Med Sci*. 2003;326(6):378-80.

Boctor FN. Tacrolimus (FK506) associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in lung transplant salvage with a plasmapheresis and cyclosporin. *Egypt J Immunol*. 2006;13(2):95-9.

Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Prescrire Int*. 10(52):50-1.

Go O, Naqvi A, Tan A, Amzuta I, Lenox R. The spectrum of thrombotic thrombocytopenic purpura: a clinicopathologic demonstration of tacrolimus-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in a lung transplant patient. *South Med J*. 2008;101(7):744-7.

Hu Y, Yuan M, Lu X. Thrombocytopenia induced by both aspirin and clopidogrel in the same patient. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(3):228-31.

Kamboj J, Wu F, Kamboj R, Suzue K, Khosla P. A rare case of acyclovir-induced thrombocytopenia. *Am J Ther*. 2014;21(5):e159-62.

Laganà A, Trisolini SM, Maglione R, Mahnaz SB, Imperatore S, Vitullo D, et al. True vs. false immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura exacerbations: a clinical case in the caplacizumab era. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023.

Mopuru R, Chaturvedi S, Burkholder BM. Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient Treated with Infliximab for Chronic Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):241-3.

Nazzal M, Safi F, Arma F, Nazzal M, Muzaffar M, Assaly R. Micafungin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Am J Ther*. 2011;18(6):e258-60.

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.

Page EE, Little DJ, Vesely SK, George JN. Quinine-Induced Thrombotic Microangiopathy: A Report of 19 Patients. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(5):686-95.

Pettigrew LC, Williams SC. Antithrombotic drugs for prevention of recurrent stroke. *J Ky Med Assoc*. 2002;100(5):184-93.

Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol*. 2002;107(3):133-44.

Rock G, Porta C, Bobbio-Pallavicini E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000. *Haematologica*. 2000;85(4):410-9.

Shrestha A, Khosla P, Wei Y. Docetaxel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome-related complex in a patient with metastatic prostate cancer? *American journal of therapeutics*. 2011;18(5):e167-71.

Talebi TN, Stefanovic A, Merchan J, Lian E, Silva O. Sunitinib-induced microangiopathic hemolytic anemia with fatal outcome. *Am J Ther*. 2012;19(4):e143-e5.

Yao H, Monge M, Renou M, Lecaque C, Jauréguy M, Presne C, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura due to anti-ADAMTS13 antibodies in multiple myeloma. *Clin Nephrol*. 2014;81(3):210-5.

Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):681-90.

Studien in anderen Reviews enthalten (N=15)

Scully M. A 'needle in a haystack': Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-Association or causality? *Br J Haematol*. 2023;201(4):599-601.

Lara JP, Santana Y, Gaddam M, Ali A, Malik S, Khaja M. Diclofenac-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant complement dysregulation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):190.

Syed U, Wahlberg KJ, Douce DR, Sprague JR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Pazopanib. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:4327904.

Demirsoy ET, Mehtap O, Atesoglu EB, Tarkun P, Eren N, Gedük A, et al. Dasatinib-induced immune mediated-thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(2):222-4.

Gangaraju R, Kim SJ, Dong J-F, Swierczek S, Prchal JT. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated With Pegylated Interferon Alfa-2a Use in a Patient With Polycythemia Vera. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(6):757-60.

King J, de la Cruz J, Lutzky J. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer*. 2017;5:19.

Benmoussa J, Chevenon M, Nandi M, Forlenza TJ, Nfonoyim J. Ibuprofen-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Emerg Med*. 2016;34(5):942.e5-7.

Patel R, Amber KT. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a postoperative patient taking cephalexin responding to plasmapheresis: A case report and review of cephalosporin-induced TTP. *J Clin Apher*. 2016;31(5):473-5.

Oregel KZ, Ramdial J, Glück S. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2013;6:19-22.

Patel TN, Kreindel M, Lincoff AM. Use of ticlopidine and cilostazol after intracoronary drug-eluting stent placement in a patient with previous clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(7):E211-3.

Gupta R, Wargo KA. Rifampin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1761-2.

Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke*. 2004;35(2):533-7.

Baron BW, van Besien K, Hoffman PC, Kohn OF, Rossof AH, Baron JM. Thrombotic thrombocytopenic purpura after cephalosporin administration: a possible relationship. *Transfusion*. 2003;43(9):1317-21.

Paradiso-Hardy FL, Papastergiou J, Lanctôt KL, Cohen EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel: further evaluation. *Can J Cardiol.* 2002;18(7):771-3.

Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med.* 2001;135(12):1047-51.

Falscher Endpunkt (N=44)

Algra A, van Gijn J. Is clopidogrel superior to aspirin in secondary prevention of vascular disease? Current controlled trials in cardiovascular medicine. 2000;1(3):143-5.

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.

Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.

Basker M, Buhler L, Alwayn IP, Appel JZ, 3rd, Cooper DK. Pharmacotherapeutic agents in xenotransplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(4):757-69.

Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(8):709-19.

Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2524-8.

Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327-34.

Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother.* 1998;32(4):428-31.

Chen ZP, Yarosh D, Garcia Y, Tampieri D, Mohr G, Malapetsa A, et al. Relationship between O6-methylguanine-DNA methyltransferase levels and clinical response induced by chloroethylnitrosourea therapy in glioma patients. *Can J Neurol Sci.* 1999;26(2):104-9.

El Sissy MH, El Hafez AA, El Sissy AH. Low incidence of ADAMTS13 missense mutation R1060W in adult Egyptian patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2014;132(1):30-5.

George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007. *Kidney Int Suppl.* 2009(112):S52-4.

Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation.* 1999;68(5):635-41.

Inglot AD, Sobiech KA, Zielińska-Jencylik J, Sypuła A, Majda J, Lorenc M. Development and disappearance of tolerance to induction of interferon and tumor necrosis factor response in athletes treated with natural immunostimulant. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1999;47(4):237-44.

Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Ahn YS. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol.* 2001;112(1):81-90.

Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-46.

Kamiya K, Kurasawa K, Arai S, Maezawa R, Hanaoka R, Kumano K, et al. Rituximab was effective on refractory thrombotic thrombocytopenic purpura but induced a flare of hemophagocytic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):81-5.

- Karimi M, Sabzi A, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical and laboratory patterns of the haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Iran. *Intern Emerg Med*. 2006;1(1):35-9.
- Khodor S, Castro M, McNamara C, Chaulagain CP. Clopidogrel-induced refractory thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with rituximab. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016;9(2):76-9.
- Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
- Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1663-75.
- Lee CH, Chen CL, Lin CC, Yang CH, Cheng YF, Wang MC, et al. Plasma exchange therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients with liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(8):2554-6.
- Lian EC. Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 deficiency and beyond. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):625-32.
- Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res*. 2000;6(4):301-12.
- Mant MJ, Turner AR, Bruce D, Ritchie C, Larratt LM. Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency. *American Journal of Hematology*. 1999;62(1):56-7.
- Mariotte E, Blet A, Galicier L, Darmon M, Parquet N, Lengline E, et al. Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1272-81.
- Mazepa MA, Park YA, Raval JS. Taking Empiricism out of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Current and Future Treatment Strategies. *Transfus Med Rev*. 2019;33(4):248-55.
- Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A role for early vincristine administration. *Journal of Clinical Apheresis*. 1998;13(1):20-2.
- Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(12):630.e1-e14.
- Mori Y, Wada H, Tamaki S, Minami N, Shiku H, Ihara T, et al. Outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999;5(2):110-2.
- Muñoz NG, Ortega S, Solanich X, Cid J, Díaz M, Moreno AB, et al. Diagnosis and clinical management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): a consensus statement from the TTP Catalan group. *Blood Transfus*. 2023.
- Nava Gutierrez W, Garza-Escobar JD, Sandoval-Gonzalez AC, Alonso-Tellez CA. Treatment Challenges of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pediatric Patients From a Low-Income Country. *Cureus*. 2023;15(9):e45540.
- Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan M-F, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of therapy with cyclosporine. *American Journal of Hematology*. 1998;57(1):57-61.
- Roose E, Joly BS. Current and Future Perspectives on ADAMTS13 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):322-36.
- Schech SD, Brinker A, Shatin D, Burgess M. New-onset and idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence, diagnostic validity, and potential risk factors. *Am J Hematol*. 2006;81(9):657-63.
- Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009: the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(3):268-76.
- Shah N, Sarode R. Thrombotic thrombocytopenic purpura-what is new? *J Clin Apher*. 2013;28(1):30-5.

Shamseddine A, Saliba T, Aoun E, Chahal A, El-Saghir N, Salem Z, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 24 years of experience at the American University of Beirut Medical Center. *J Clin Apher.* 2004;19(3):119-24.

Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Jama.* 1999;281(9):806-10.

Sugimoto T, Saigo K, Shin T, Kaneda Y, Manabe N, Narita H, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2005;113(3):198-203.

Terrell DR, Tolma EL, Stewart LM, Shirley EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura patients' attitudes toward depression management: A qualitative study. *Health Sci Rep.* 2019;2(11):e136.

Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, Busca A, Vassallo E, Bonanomi S, et al. Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(9):1005-9.

Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, McGuckin S, Scully M. Rituximab-induced acute and delayed serum sickness in thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of anti-rituximab antibodies. *Br J Haematol.* 2019;184(5):858-61.

Yata Y, Miyagiwa M, Inatsuchi S, Hiraiwa Y, Murakami J, Kato T, et al. Thrombotic thrombocytopenia purpura caused by piperacillin successfully treated with plasma infusion. *Ann Hematol.* 2000;79(10):593-5.

Zhan H, Streiff MB, King KE, Segal JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for Rezidiv. *Transfusion.* 2010;50(4):868-74.

Tier-Studie (N=1)

Makino T, Wakushima H, Okamoto T, Okukubo Y, Deguchi Y, Kano Y. Pharmacokinetic and pharmacological interactions between ticlopidine hydrochloride and Kangen-Karyu - Chinese traditional herbal medicine. *Phytother Res.* 2003;17(9):1021-4.

Studien im Review zu alt (N=3)

Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:407-23.

Majhail NS, Lichtin AE. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura: no clear case for causality. *Cleve Clin J Med.* 2003;70(5):466-70.

Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med.* 2002;53:75-88.

5.6.7. Fragestellung 11

Studententyp (Fallbericht)

Ali MA, Shaheen JS, Khan MA. Acute pancreatitis induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(2):107-9.

Arimoto M, Komiyama Y, Okamae F, Ichibe A, Teranishi S, Tokunaga H, et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura induced by acute pancreatitis. *Int J Gen Med.* 2012;5:307-11.

Daryanani S, Wilde JT. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in association with recurrent pancreatitis. *Clin Lab Haematol.* 1998;20(5):317-8.

Foguem C, Boruchowicz A, Cuingnet P, Kyndt X. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) leading to pseudotumour's autoimmune pancreatitis (AIP): a case report. *Pancreatol.* 2013;13(1):90-4.

Fujino Y, Inoue Y, Onodera M, Kikuchi S, Sato M, Kojika M, et al. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with recurrent acute pancreatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(2):104-8.

Gurjar M, Saigal S, Azim A, Mohindra S, Prasad N, Srivastava G. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Jop*. 2012;13(1):80-2.

Muniz AE, Barbee RW. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) presenting as pancreatitis. *J Emerg Med*. 2003;24(4):407-11.

Piton G, Navellou JC, Morati P, Patry C, Carbonnel F, Capellier G. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe acute pancreatitis in a context of decreased ADAMTS13 activity: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(12):1226-30.

Rawala MS, Naqvi STS, Khan MY, El Toukhy A. A Rare Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Pancreatitis and Clopidogrel. *Am J Case Rep*. 2018;19:1288-91.

Shah J, Mandavdhare HS, Birda CL, Dutta U, Sharma V. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare complication of acute pancreatitis. *JGH Open*. 2019;3(5):435-7.

Singh R, Saunders B, Scopelitis E. Pancreatitis leading to thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Lupus*. 2003;12(2):136-9.

Sravanthi MV, Suma Kumaran S, Sharma N, Bojanapally P. A Rare Case of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Triggered by Acute Pancreatitis. *Cureus*. 2020;12(6):e8477.

Talwalkar JA, Ruymann FW, Marcoux P, Farraye FA. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) as a complication of acute relapsing pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(5):1096-9.

Varadarajulu S, Ramsey WH, Israel RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31(3):243-5.

Wang CH, Jin HF, Liu WG, Guo Y, Liu Z. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(12):3808-13.

Nicht TTP-spezifisch

Adragao F, Nabais I, Reis R, Pereira B, Ramos A. Acute Pancreatitis as a Trigger for Thrombotic Microangiopathy: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(12):e20103.

Jeliazkova P, Noe S, Jost P, Sarkar O, Kuchle C, Schmid RM, et al. Postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a rare cause of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(9):825-7.

Malleshappa P, Chaudhari AP, Aghariya M, Siddiqui A, Ranganath R, Shah AB. Thrombotic microangiopathy as a complication of recurrent pancreatitis. *Indian J Nephrol*. 2011;21(3):215-7.

Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lammle B, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica*. 2007;92(7):936-43.

Anderer Endpunkt

Gaddam S, Pablani L, Chainani V, Kavuda RR, Nagrani T, Abou Rjaili G, et al. Complete recovery of ischemic cardiomyopathy from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2011;5:29-33.

Thachil J. Lessons from acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med*. 2009;20(8):739-43.

Volltext nicht verfügbar

Bergmann IP, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Peter HJ, Schiemann U. Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Med Res*. 2008;13(10):481-2.

Vergara M, Modolell I, Puig-Divi V, Guarner L, Malagelada JR. Acute pancreatitis as a triggering factor for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2215-8.

Studie zu alt

Malka D, Levy P, Bernades P. Thrombotic thrombocytopenic purpura caused by acute pancreatitis in a woman with a pancreas divisum: a case report. *Pancreas*. 1996;12(4):414-6.

Olsen H. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a cause of pancreatitis. Report of a case and review of the literature. *Am J Dig Dis*. 1973;18(3):238-46.

5.6.8. Fragestellung 12

Anderer Risikofaktor

Beris P, Dunand V, Isoz C, Reynard C. Association of thrombotic thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus infection. *Nouvelle revue francaise d'hematologie*. 1990;32(4):277-80.

Chamarti K, Dar K, Reddy A, Gundlapalli A, Mourning D, Bajaj K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presentation in an Elderly Gentleman Following COVID Vaccine Circumstances. *Cureus*. 2021;13(7):e16619.

Volltext nicht verfügbar

Liatsos GD, Moulakakis A, Ketikoglou I, Klonari S. Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(7):531-4.

Nicht TTP-spezifisch

Keung YK, Morgan D, Cobos E. Cocaine-induced microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia simulating thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 1996;72(3):155-6.

Volcy J, Nzerue CM, Oderinde A, Hewan-lowe K. Cocaine-induced acute renal failure, hemolysis, and thrombocytopenia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):E3.

Falscher Endpunkt

Stanton WR, Willis M, Balanda KP. Development of an instrument for monitoring adolescent health issues. *Health Educ Res*. 2000;15(2):181-90.

5.6.9. Fragestellung 13

Anderer Endpunkt

Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol*. 2017;92(4):381-7.

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.

Thomas W, Cutler JA, Moore GW, McDonald V, Hunt BJ. The utility of a fast turnaround ADAMTS13 activity in the diagnosis and exclusion of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2019;184(6):1026-32.

Kim CH, Simmons SC, Wattar SF, Azad A, Pham HP. Potential impact of a delayed ADAMTS13 result in the treatment of thrombotic microangiopathy: an economic analysis. *Vox Sang*. 2020;115(5):433-42.

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.

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.

Renaud A, Caristan A, Seguin A, Agard C, Blonz G, Canet E, et al. Deleterious neurological impact of diagnostic delay in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260196.

Diagnostic uncertainty presented barriers to the timely management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura in the United Kingdom between 2014 and 2019. *J Thromb Haemost*. 2022;20(6):1428-36.

Mancini I, Agosti P, Boscarino M, Ferrari B, Artoni A, Palla R, et al. Lombardy diagnostic and therapeutic network of thrombotic microangiopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):246.

Falsche Indikation

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.

Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gournail 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.

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.

Colling M, Sun L, Upadhyay V, Ryu J, Li A, Uhl L, et al. Deaths and complications associated with the management of acute immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2020;60(4):841-6.

Shi MJ, Gao WB, Huang WF, Zhu JH. [Clinical analysis of 61 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;53(1):210-4.

Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv*. 2020;4(13):3093-101.

Seheult JN, Stram MN, Sevcik J, Kaplan A, Kiss JE. Benchmarking the centralized urgent plasma exchange service for patients admitted with a diagnosis of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at a large healthcare system. *J Clin Apher*. 2021;36(5):678-86.

Andere Population

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.

Umapathi KK, Thavamani A, Puliyl M. Predictors of In-Hospital Mortality in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children in the United States: A Population Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(5):e340-e4.

Shaw RJ, Dutt T. Mind and matter: The neurological complications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2022;197(5):529-38.

Kein Volltext verfügbar

Çeneli Ö, Yılmaz S, Karaselek MA, Çamlı K. Outcome of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Patients: A Single-Center Experience. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):214-5.

Sui J, Zheng L, Zheng XL. ADAMTS13 Biomarkers in Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Arch Pathol Lab Med. 2023;147(8):974-9.

5.6.10. Fragestellung 14

Anderer Endpunkt

Favresse J, Lardinois B, Chatelain B, Jacqmin H, Mullier F. Evaluation of the Fully Automated HemosIL Acustar ADAMTS13 Activity Assay. Thromb Haemost. 2018;118(5):942-4.

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.

Stratmann J, Ward JN, Miesbach W. Evaluation of a rapid turn-over, fully-automated ADAMTS13 activity assay: a method comparison study. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(3):628-31.

Favaloro EJ, Mohammed S, Chapman K, Swanepoel P, Zebeljan D, Sefhore O, et al. A multicenter laboratory assessment of a new automated chemiluminescent assay for ADAMTS13 activity. J Thromb Haemost. 2021;19(2):417-28.

Dimopoulos K, Philips M, Goetze JP. Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura by ADAMTS13 Activity Quantification. J Appl Lab Med. 2022;7(3):637-49.

Singh D, Subhan MO, de Groot R, Vanhoorelbeke K, Zadvydaite 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.

Anderer Vergleich

Studt JD, Böhm M, Budde U, Girma JP, Varadi K, Lämmle B. Measurement of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in plasma: a multicenter comparison of different assay methods. J Thromb Haemost. 2003;1(9):1882-7.

Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lämmle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRET-VWF73 assay: comparison with other assay methods. J Thromb Haemost. 2006;4(5):1146-8.

Knovich MA, Lawson HL, Burke MH, McCoy TP, Owen J. Rapid quantitative assay of ADAMTS13 activity on an automated coagulation analyzer: clinical applications and comparison with immunoblot method. Am J Hematol. 2008;83(8):654-6.

Palla R, Valsecchi C, Bajetta M, Spreafico M, De Cristofaro R, Peyvandi F. Evaluation of assay methods to measure plasma ADAMTS13 activity in thrombotic microangiopathies. Thromb Haemost. 2011;105(2):381-5.

Thouzeau S, Capdenat S, Stépanian A, Coppo P, Veyradier A. Evaluation of a commercial assay for ADAMTS13 activity measurement. Thromb Haemost. 2013;110(4):852-3.

Langley K, Fretwell R, Kitchen S, MacDonald S, Dutt T, Baker P, et al. Multiple centre evaluation study of ADAMTS13 activity and inhibitor assays. Int J Lab Hematol. 2018;40(1):21-5.

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.

Falsche Population

Irsara C, Anliker M, Egger AE, Harasser L, Lhotta K, Feistritz C, et al. Evaluation of two fully automated ADAMTS13 activity assays in comparison to manual FRET assay. Int J Lab Hematol. 2023;45(5):758-65.

Falscher Publikationstyp

Smock KJ. ADAMTS13 testing update: Focus on laboratory aspects of difficult thrombotic thrombocytopenic purpura diagnoses and effects of new therapies. *Int J Lab Hematol.* 2021;43 Suppl 1:103-8.

Cornette M, Devreese KMJ. Tips and tricks based on a concise evaluation of TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay before implementation as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol.* 2024;46(1):169-72.

Kein Volltext verfügbar

Falcinelli E, Baccolo A, Mezzasoma AM, Gresele P. Comparative evaluation of the fully automated HemosIL(®) AcuStar ADAMTS13 activity assay vs. ELISA: possible interference by autoantibodies different from anti ADAMTS-13. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(5):e193-e6.

5.6.11. Fragestellung 15

Anderer Endpunkt

Kim CH, Simmons SC, Williams LA, III, Staley EM, Zheng XL, Pham HP. ADAMTS13 test and/or PLASMIC clinical score in management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost-effective analysis. *Transfusion.* 2017;57(11):2609-18.

Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, Kaufman RM, Stowell C, et al. Utilizing a PLASMIC score-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol.* 2019;186(3):490-8.

Baysal M, Ümit E, Kirkızlar HO, Demir AM. Comparison of Clinical Scoring Systems in the Management of Patients with Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia. *Turk J Haematol.* 2021;38(1):64-8.

Anderer Vergleich

Jang MJ, Chong SY, Kim IH, Kim JH, Jung CW, Kim JY, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol.* 2011;93(2):163-9.

Vucelić D, Miković D, Rajić Z, Savić N, Budisin Z, Antonijević NM, et al. Diagnostic relevance of ADAMTS13 activity: evaluation of 28 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome clinical diagnosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(7-8):466-74.

Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc Guckin S, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol.* 2015;171(5):830-5.

Moosavi H, Ma Y, Miller MJ, Duncan A. Validation of PLASMIC score: an academic medical center case series (2012-present). *Transfusion.* 2020;60(7):1536-43.

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.

Mariotte E, Zafrani L, Fadlallah J, Galicier L, Ghrenassia E, Kerhuel L, et al. Performance of Diagnostic Scores in Thrombotic Microangiopathy Patients in the Intensive Care Unit: A Monocentric Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(11):1427-34.

Martin SD, McGinnis E, Smith TW. Indicators Differentiating Thrombotic Thrombocytopenic Purpura From Other Thrombotic Microangiopathies in a Canadian Apheresis Referral Center. *Am J Clin Pathol.* 2021;156(6):1103-12.

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 ≥ 5 and with the inclusion of neurological symptoms. *Br J Haematol.* 2022;198(1):e1-e3.

Reeves HM, Maitta RW. Comparison of absolute immature platelet count to the PLASMIC score at presentation in predicting ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2022;215:30-6.

Baysal M, Hindilerden F, Ümit EG, Demir AM, Keklik Karadağ F, Saydam G, et al. Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Elderly Patients: The Roles of PLASMIC and French Scores. *Turk J Haematol.* 2023;40(4):251-7.

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.

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.

Orhan B, Özkocaman V, Akdemir Ç, Ersal T, Pınar İ E, Yalçın C, et al. Potential modifications of the PLASMIC scoring system for predicting thrombotic thrombocytopenic purpura: Sometimes, less is more. *Int J Lab Hematol.* 2023;45(5):751-7.

Tau J, Fernando LP, Munoz MC, Poh C, Krishnan VV, Dwyre DM. Evaluation of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies: Lessons learned from a 14-year retrospective study. *Ther Apher Dial.* 2023;27(1):136-45.

Tufano A, Polimeno M, Matani B, Cardillo G, Capasso F, Mormile R, et al. Validation of PLASMIC score in a cohort of patients with suspected thrombotic microangiopathy in an academic medical centre. *Blood Transfus.* 2023;21(4):345-9.

Yilmaz S, Ceneil O, Tekinalp A. Utility of Different Scoring Systems for the Diagnosis of Thrombotic Microangiopathies. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023;33(5):539-43.

Falsche Population

Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):399-403.

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.

Lee CH, Huang YC, Li SS, Hsu YT, Chen YP, Chen TY. Application of PLASMIC Score in Risk Prediction of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Real-World Experience From a Tertiary Medical Center in Taiwan. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:893273.

Liam CCK, Tiao JY, Yap YY, Lee YL, Sathar J, McRae S, et al. Validating lactate dehydrogenase (LDH) as a component of the PLASMIC predictive tool (PLASMIC-LDH). *Blood Res.* 2023;58(1):36-41.

Falscher Publikationstyp

Vyas A, Isaac S, Kaur D, Yadav U. Role of the PLASMIC Score in the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus.* 2023;15(3):e36188.

Kein Volltext verfügbar

Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e148-e9.

5.6.12. Fragestellung 16

Andere Indikation

Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685-96.

Favaloro EJ, Pasalic L, Henry B, Lippi G. Laboratory testing for ADAMTS13: Utility for TTP diagnosis/exclusion and beyond. *Am J Hematol*. 2021;96(8):1049-55.

Lin C, Memon R, Sui J, Zheng XL. Identification of Biomarkers in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presenting with Large and Small Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11(1):29-36.

Pavenski K, Huang SS, Patriquin CJ. Predictors of Relapse and preventative strategies in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(11):1027-40.

Al-Tamimi M, Qiao J, Gardiner EE. The utility of platelet activation biomarkers in thrombotic microangiopathies. *Platelets*. 2022;33(4):503-11.

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.

Sui J, Zheng L, Zheng XL. ADAMTS13 Biomarkers in Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(8):974-9.

Anderer Endpunkt

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.

Li A, Kremer Hovinga JA. Laboratory surveillance of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):82-4.

Oliver M, Patriquin CJ, Pavenski K. Predictors of Relapse and prophylactic management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(4):103749.

Falscher Publikationstyp

Sui J, Zheng L, Zheng XL. ADAMTS13 Biomarkers in Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(8):974-9.

Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. 2017;152(2):424-34.

Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood*. 2018;132(9):903-10.

Blennerhassett R, Curnow J, Pasalic L. Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Narrative Review of Diagnosis and Treatment in Adults. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(3):289-301.

Long B, Bridwell RE, Manchanda S, Gottlieb M. Evaluation and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021;61(6):674-82.

Smock KJ. ADAMTS13 testing update: Focus on laboratory aspects of difficult thrombotic thrombocytopenic purpura diagnoses and effects of new therapies. *Int J Lab Hematol*. 2021;43 Suppl 1:103-8.

Kein Volltext verfügbar

Rock G. Biomarkers of response and prognosis in TTP. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(2):103676.

5.6.13. Fragestellung 17

Aktuellere Veröffentlichungen mit höherer Evidenz:

Völker LA, Kaufeld J, Balduin G, Merkel L, Kühne 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.

Sarode R. Thrombotic thrombocytopenic purpura in caplacizumab era - An individualized approach. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(2):103682.

Picod A, Veyradier A, Coppo P. Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):58-67.

Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv.* 2021;5(8):2137-41.

Caplacizumab for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Aust Prescr.* 2021;44(1):29-30.

Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood advances.* 2020;4(13):3085-92.

Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood advances.* 2020;4(13):3093-101.

Hanlon A, Metjian A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720902904.

CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Caplacizumab. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Caplacizumab (Cablivi — Sanofi-Aventis Canada Inc): Indication: For the treatment of adults with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2020.

CADTH common drug review, Clinical Review Report: Caplacizumab. Clinical Review Report: Caplacizumab (Cablivi): (Sanofi Genzyme, a division of Sanofi-Aventis Canada Inc): Indication: Indicated for the treatment of adults with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppressive therapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2020.

CADTH common drug review, Pharmacoeconomic Review Report: Caplacizumab (Cablivi). Pharmacoeconomic Review Report: Caplacizumab (Cablivi): (Sanofi Genzyme, a division of Sanofi-Aventis Canada Inc): Indication: Indicated for the treatment of adults with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppressive therapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2020.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine.* 2019;380(4):335-46.

Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, Canvin J, Callewaert F, De Winter H. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):537-45.

Poullin P, Bornet C, Veyradier A, Coppo P. Caplacizumab to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drugs Today (Barc).* 2019;55(6):367-76.

Maqsood MH, Rubab K, Maqsood MZ. Clinical Efficacy and Safety Profile of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus.* 2019;11(7):e5263.

Estcourt LJ. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (HERCULES trial). *Transfus Med.* 2019;29(3):146-8.

Pavenski K, Knoebl P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Coppo P, Peyvandi F, et al. Efficacy of Caplacizumab in Patients with ATTP in the Hercules Study According to Initial Immunosuppression Regimen. *Haematologica*. 2020;105(SUPPL 2):S37-None.

Hollifield AL, Arnall JR, Moore DC. Caplacizumab: an anti-von Willebrand factor antibody for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(15):1201-7.

Gómez-Seguí I, Fernández-Zarzoso M, de la Rubia J. A critical evaluation of caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1153-64.

le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(11):1127-34.

Anderes Design

Tse B, Buchholz M, Pavenski K. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab: a Canadian, single-centre, real-world experience. *Platelets*. 2023;34(1):2157807.

Albanell-Fernández M, Monge-Escartín I, Carcelero-San Martín E, Riu Viladoms G, Ruiz-Boy S, Lozano M, et al. Real-world data of the use and experience of caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Case series. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(3):103722.

Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1625-8

Andere Endpunkte

Caplacizumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

Andere Fragestellung

Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(2):479-84.

5.6.14. Fragestellung 18

Zu geringe Evidenz

Maitta RW. Anti-CD20 therapeutic options in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2022;198:225–226. <https://doi.org/10.1111/bjh.18215>

Racine-Brzostek, S.E. and Shi, P.A. (2019), Emerging roles of adjunct therapies in acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *Transfusion*, 59: 2496-2498. <https://doi.org/10.1111/trf.15438>

Andere Fragestellung

Shruti Chaturvedi, Ana G. Antun, Andrew M. Farland, Ryan Woods, Ara Metjian, Yara A. Park, Gustaaf de Ridder, Briana Gibson, Raj S. Kasthuri, Darla K. Liles, Frank Akwaa, Todd Clover, Lisa Baumann Kreuziger, J. Evan Sadler, Meera Sridharan, Ronald S. Go, Keith R. McCrae, Harsh Vardhan Upreti, Angela Liu, Ming Y. Lim, Radhika Gangaraju, X. Long Zheng, Jay S. Raval, Camila Masias, Spero R. Cataland, Andrew Johnson, Elizabeth Davis, Michael D. Evans, Marshall A. Mazepa, for the United States Thrombotic Microangiopathies Consortium; Race, rituximab, and Rezidiv in TTP. *Blood* 2022; 140 (12): 1335–1344. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016640>

Reddy MS, Hofmann S, Shen YM, Nagalla S, Rambally S, Usmani A, Sarode R. Comparison of low fixed dose versus standard-dose rituximab to treat thrombotic thrombocytopenic purpura in the acute phase and preemptively during remission. *Transfus Apher Sci*. 2020 Dec;59(6):102885. doi: 10.1016/j.transci.2020.102885. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32739120.

Artikel nicht in Englischer/Deutscher Sprache

Poullin P. Traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun : un tournant décisif [Treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A decisive turning point]. *Transfus Clin Biol.* 2021 Nov;28(4):380-385. French. doi: 10.1016/j.tracli.2021.08.347. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34464709.

Enthält keine neue Evidenz

Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2023 Mar;117(3):331-340. doi: 10.1007/s12185-023-03552-8. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757521.

Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci.* 2019 Jun;58(3):273-277. doi: 10.1016/j.transci.2019.04.012. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31018909.

Mazepa MA, Park YA, Raval JS. Taking Empiricism out of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Current and Future Treatment Strategies. *Transfus Med Rev.* 2019 Oct;33(4):248-255. doi: 10.1016/j.tmr.2019.06.005. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31645275.

Mazepa MA, Masias C, Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood.* 2019 Aug 1;134(5):415-420. doi: 10.1182/blood.2019000954. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31217190.

5.6.15. Fragestellung 19

Duplikat

Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009 Feb;53(2):259-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18950913.

Zu geringe Evidenz

Okoli S, Jenkins KA, Bojanowski CM. Current Intensive Care Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report and Updated Literature Review. *J Intensive Care Med.* 2023 Jul;38(7):592-597. doi: 10.1177/08850666231171907. Epub 2023 Jun 18. PMID: 37331965.

Warner NC, Vaughan LB, Wenzel RP. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura, a clinical conundrum. *J Clin Apher.* 2017 Dec;32(6):567-570. doi: 10.1002/jca.21514. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27709659.

Yata Y, Miyagiwa M, Inatsuchi S, Hiraiwa Y, Murakami J, Kato T, Takahara T, Watanabe A. Thrombotic thrombocytopenia purpura caused by piperacillin successfully treated with plasma infusion. *Ann Hematol.* 2000 Oct;79(10):593-5. doi: 10.1007/s002770000195. PMID: 11100754.

Ruggenti P, Galbusera M, Cornejo RP, Bellavita P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. *Am J Kidney Dis.* 1993 Mar;21(3):314-8. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80752-9. PMID: 8447309.

Ansell J, Beaser RS, Pechet L. thrombotic thrombocytopenic purpura fails to respond to fresh frozen plasma infusion. *Ann Int Med* 1978;89:647-648.

Shepard KV, Bukowski RM. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol.* 1987 Jul;24(3):178-93. PMID: 3310242.

Kennedy SS, Zacharski LR, Beck JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemost.* 1980;6(4):341-9. doi: 10.1055/s-2007-1005107. PMID: 7194509.

Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review. *Semin Thromb Hemost.* 1980;6(4):350-5. doi: 10.1055/s-2007-1005108. PMID: 7194510.

Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*. 1977 Dec 22;297(25):1386-9. doi: 10.1056/NEJM197712222972507. PMID: 562982.

Andere Fragestellung

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 Sep;193:53-59. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.045. Epub 2020 May 29. PMID: 32521335.

Perumal R, Marais JA, Brown S. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the presence of connective tissue disease and HIV infection: A diagnostic and therapeutic challenge in a resource- constrained setting. *S Afr Med J*. 2016 May 19;106(6). doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10274. PMID: 27245723.

Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, Yildirim R, Tombak A, Kaya ME, Acik DY, Esen R, Hacioglu SK, Sencan M, Kiki I, Tiftik EN, Kuku I, Okan V, Yilmaz M, Demir C, Sari I, Altuntas F, Unal A, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2013 Jun;48(3):353-8. doi: 10.1016/j.transci.2013.04.016. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23602056.

Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, Salvadori MI, Garg AX. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. *Kidney Int Suppl*. 2009 Feb;(112):S50-1. doi: 10.1038/ki.2008.621. Erratum in: *Kidney Int Suppl*. 2009 Jun;75(11):1238. Salvadori, Marina S [corrected to Salvadori, Marina I]. Erratum in: *Kidney Int*. 2009 Jun 1;75(11):1238. PMID: 19180136.

Levandovsky M, Harvey D, Lara P, Wun T. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): a 24-year clinical experience with 178 patients. *J Hematol Oncol*. 2008 Dec 1;1:23. doi: 10.1186/1756-8722-1-23. PMID: 19046460; PMCID: PMC2613392.

Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I, Erkut MA, Eser B, Ozturk A, Kaya E, Cetin M, Keskin A, Unal A. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2007 Feb;36(1):57-67. doi: 10.1016/j.transci.2006.05.014. Epub 2007 Jan 19. PMID: 17240195.

Novitzky N, Thomson J, Abrahams L, du Toit C, McDonald A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with retroviral infection is highly responsive to plasma infusion therapy. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):373-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05325.x. PMID: 15667540.

Barz D, Budde U, Hellstern P. Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thromb Res*. 2002 Oct 31;107 Suppl 1:S23-7. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00148-2. PMID: 12379289.

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;325:398-403.

Aster RH. Plasma therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: sometimes it works, but why? *N Engl J Med* 1985; 312:985-987.

In Meta-Analyse berücksichtigt

Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):393-7. doi: 10.1056/NEJM199108083250604. PMID: 2062330.

Aktuellere Veröffentlichung zu selber Studie

Rock GA. A clinical research project to study plasma exchange and plasma infusion in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Prog Clin Biol Res*. 1982;106:307-15. PMID: 6757947.

5.6.16. Fragestellung 20

Narrativer Review

Marietta M, Franchini M, Bindi ML, Picardi F, Ruggeri M, De Silvestro G. Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus.* 2016 Jul;14(4):277-286. doi: 10.2450/2016.0168-15. Epub 2016 Feb 17. PMID: 27136429; PMCID: PMC4942317.

Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2006 May;90(4):245-54. doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00747.x. PMID: 16635066.

Fontana S, Kremer Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lämmle B, Taleghani BM. Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: review of the literature and the Bern experience in a subgroup of patients with severe acquired ADAMTS-13 deficiency. *Semin Hematol.* 2004 Jan;41(1):48-59. doi: 10.1053/j.seminhematol.2003.10.010. PMID: 14727259.

In systematischer Übersichtsarbeit berücksichtigt

Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33 Suppl 1:S17-21. doi: 10.1007/s00134-007-2875-1. PMID: 17676435.

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. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05478.x. PMID: 9789534.

Andere Fragestellung

Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, Fisher N, Allain JP, Bellamy M, Baglin TP, Kline J, Ala FA, Smith N, Neuberger J, Wreghitt T. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang.* 1998;74 Suppl 1:225-9. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05477.x. PMID: 9789533.

Camazine MN, Karam O, Colvin R, Leteurtre S, Demaret P, Tucci M, Muszynski JA, Stanworth S, Spinella PC; PlasmaTV Investigators. Outcomes Related to the Use of Frozen Plasma or Pooled Solvent/Detergent-Treated Plasma in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 May;18(5):e215-e223. doi: 10.1097/PCC.0000000000001149. PMID: 28350560.

Andere Endpunkte

Bindi ML, Miccoli M, Marietta M, Meacci L, Esposito M, Bisà M, Mozzo R, Mazzoni A, Baggiani A, Scatena F, Filipponi F, Biancofiore G. Solvent detergent vs. fresh frozen plasma in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery: a prospective randomized control study. *Vox Sang.* 2013 Aug;105(2):137-43. doi: 10.1111/vox.12021. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23448618.

5.6.17. Fragestellung 22

Andere Fragestellung

Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* 2012;41(3 Pt 2):e163-76.

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.

Alwan F, Vendramin C, Budde U, Liesner R, Taylor A, Thomas M, et al. Assessing thrombogenesis and treatment response in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *EJHaem.* 2021;2(2):188-95.

Anderer Endpunkt

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.

Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(2):259-72.

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.

Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-900.

Anderes Studiendesign geringer Evidenz

Kentouche K, Budde U, Furlan M, Scharfe V, Schneppenheim R, Zintl F. Remission of thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with compound heterozygous deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease by infusion of solvent/detergent plasma. *Acta Paediatrica*. 2007;91(10):1056-9.

5.6.18. Fragestellung 23

Andere Fragestellung

Alwan F, Mahdi D, Tayabali S, Cipolotti 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.

Falter T, Boschen S, Schepers M, Beutel M, Lackner K, Scharrer I, et al. Influence of Personality, Resilience and Life Conditions on Depression and Anxiety in 104 Patients Having Survived Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med*. 2021;10(2).

Terrell DR, Tolma EL, Stewart LM, Shirley EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura patients' attitudes toward depression management: A qualitative study. *Health Sci Rep*. 2019;2(11):e136.

Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S216-22.

Selvakumar S, Liu A, Chaturvedi S. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Spotlight on long-term outcomes and survivorship. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1137019.

Anderes Studiendesihn mit geringer Evidenz

Zhu H, Liu JY. Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological impairment: A Review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(49):e31851.

Baron Y, Bargemann T, Harten P, Gutschmidt HJ. Thrombocytopenic thrombotic purpura: severe clinic with no CT, minor MRI, but a SPECT correlate. *Eur J Radiol*. 1999;31(1):56-62.

Alesci SR, Schwan V, Miesbach W, Seifried E, Klinger D. Rare bleeding disorders are associated with depression and anxiety. *Hamostaseologie*. 2013;33 Suppl 1:S64-8.

George JN. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: From 1972 to 2022 and Beyond. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(8):926-36.

George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):548-52.

Anderer Endpunkt

Shaw RJ, Dutt T. Mind and matter: The neurological complications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2022;197(5):529-38.

Oladapo A, Ito D, Rodriguez AM, Philpott S, Krupnick R, Allen V, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcomes instrument for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):68.

Falter T, Alber KJ, Scharrer I. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):113-20.

Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle 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.

Alte Daten

Greenberg DB, Carey RW. The cost of surviving thrombotic thrombocytopenic purpura: case report. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(11):477-9.

Andere Zielgruppe

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.

Graciaa S, Adeagbo S, Fong G, Rollins M, McElfresh P, Zerra PE, et al. Clinical features and neurological outcomes in pediatric immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from a large pediatric hematology center. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(12):e29992.

5.6.19. Fragestellung 24

Andere Fragestellung

Doyle AJ, Stubbs MJ, Dutt T, Lester W, Thomas W, van Veen J, et al. Long-term risk of Rezidiv in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. *Blood*. 2023;141(3):285-94.

Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016;127(24):3092-4.

Hie M, Gay J, Galicier L, Provot F, Presne C, Poullin P, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent Rezidivs in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;124(2):204-10.

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.

Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*. 2007;109(7):2815-22.

Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term Rezidivs in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-53.

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.

Bohm M, Betz C, Miesbach W, Krause M, von Auer C, Geiger H, et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol*. 2005;129(5):644-52.

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.

Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):347-59.

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.

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.

Anderer Endpunkt

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.

Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;132(1):66-74.

Alte Daten

Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP Relapse. *Br J Haematol*. 2008;141(5):651-8.

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.

Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016;128(17):2175-8.

Anderes Studiendesign mit geringer Evidenz

Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(8):597-603.

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.

Maitta RW. Anti-CD20 therapeutic options in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2022;198(2):225-6.

Palandri F, Di Pietro C, Ricci F, Tazzari PL, Randi V, Bartoletti D, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Personalized therapy using ADAMTS-13 activity and autoantibodies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12606.

Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, Terrell DR, Aboulfatova K, Dong JF, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2012;97(2):297-303.

Knovich MA, Farland A, Owen J. Long-term management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura using serial plasma ADAMTS13 measurements. *Eur J Haematol*. 2012;88(6):518-25.

van der Veen BS, Besseling R, Hoogendoorn M. Serial ADAMTS13 measurements during initial plasma exchange therapy guide decisions for management of unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015;55(10):2511-5.

Ahmadpoor P, Aglae C, Garo F, Cariou S, Renaud S, Reboul P, et al. Humanized anti CD-20 as an alternative in chronic management of relapsing thrombotic thrombocytopenic microangiopathy resistant to rituximab due to anti chimeric antibody. *Int J Hematol.* 2021;113(3):456-60.

Yin J, Tian H, Kong D, Li Y, Gu C, Wang Z, et al. Bortezomib, a promising alternative for patients with refractory or Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab treatment. *Br J Haematol.* 2022;199(4):619-22.

5.6.20. Fragestellung 25

Studie	Begründung
Chiurciu C, Ruggerenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. <i>Ann Transplant.</i> 2002;7(1):28-33.	Andere Fragestellung
Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2000(2):Cd001246.	Andere Fragestellung
Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. <i>Drug Saf.</i> 1998;19(2):89-98.	Andere Fragestellung
Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, Laurence J. Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signalling cascades. <i>Br J Haematol.</i> 2004;124(2):200-10.	Andere Fragestellung
Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. <i>Hematol Oncol Clin North Am.</i> 1996;10(2):485-97.	Andere Fragestellung
Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with Escherichia coli O157:H7 infection? <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006;24(5):731-42.	Andere Fragestellung
Richey EA, Bennett CL, Kwaan HC, Zakarija A, Banderanko N, Pandey DK, et al. Ticlopidine- and Clopidogrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Final Results from the Surveillance Epidemiology and Risk Factor-TTP Study Group. <i>Blood.</i> 2007;110(11):2089-.	Andere Fragestellung
van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. <i>Drug Saf.</i> 2004;27(15):1243-52.	Andere Fragestellung
Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. <i>Stroke.</i> 2004;35(2):533-7.	Andere Fragestellung
Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). <i>Kidney Int Suppl.</i> 2009(112):S20-4.	Andere Fragestellung
Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. <i>Blood.</i> 2015;125(4):616-8.	Geringe Evidenz
Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular events associated with alpha interferon therapy. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2003;44(3):471-5.	Geringe Evidenz

Andersohn F, Hagmann FG, Garbe E. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome associated with clopidogrel: report of two new cases. <i>Heart</i> . 2004;90(9):e57.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. <i>Ann Intern Med</i> . 1998;128(7):541-4.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated With Ticlopidine in the Setting of Coronary Artery Stents and Stroke Prevention. <i>Archives of Internal Medicine</i> . 1999;159(21):2524-8.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, Pinevich AJ, Green D, Kwaan HC, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. <i>Lancet</i> . 1998;352(9133):1036-7.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. <i>N Engl J Med</i> . 2000;342(24):1773-7.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). <i>Br J Haematol</i> . 2013;161(6):896-8.	Geringe Evidenz
Brooker JZ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>N Engl J Med</i> . 2000;343(16):1192; author reply 3-4.	Geringe Evidenz
Fabris F, Luzzatto G, Sartori MT, Zanella I, Girolami A. A paradoxical side-effect of antiaggregating treatment with ticlopidine: the Moschowitz syndrome. <i>Haematologica</i> . 1999;84(8):760-2.	Geringe Evidenz
Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Lancet</i> . 2000;356(9226):269-70.	Geringe Evidenz
Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. <i>Cancer</i> . 2004;100(12):2664-70.	Geringe Evidenz
Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. <i>Curr Opin Hematol</i> . 2001;8(5):286-93.	Geringe Evidenz
Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lanctôt KL, Cohen EA. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. <i>Cmaj</i> . 2000;163(11):1441-8.	Geringe Evidenz
Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. <i>Jama</i> . 1999;281(9):806-10.	Geringe Evidenz
Veyradier A, Meyer D, Loirat C. Desmopressin, an unexpected link between nocturnal enuresis and inherited thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). <i>J Thromb Haemost</i> . 2006;4(3):700-1.	Geringe Evidenz
Arrambide G. Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on high-dose interferon beta. <i>Mult Scler</i> . 2014;20(13):1788-9.	Literaturübersicht, Literatur verwendet

Diott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. <i>Ther Apher Dial.</i> 2004;8(2):102-11.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Pisoni R, Ruggerenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. <i>Drug Saf.</i> 2001;24(7):491-501.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2009;8(3):257-60.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Ben-Amor AF, Trochanov A, Fischer TZ. Cumulative Review of Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, and Hemolytic Uremic Syndrome Reports with Subcutaneous Interferon β-1a. <i>Adv Ther.</i> 2015;32(5):445-54.	falsches Medikament
Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. <i>Ann Intern Med.</i> 2001;135(12):1047-51.	falsches Medikament
Kundra A, Wang JC. Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2017;112:103-12.	falsches Medikament
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. <i>Blood Adv.</i> 2017;1(10):590-600.	falsches Medikament
Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the BloodCenter of Wisconsin. <i>Am J Hematol.</i> 2015;90(5):406-10.	falsches Medikament

5.6.21. Fragestellung 26

Christidou F, Athanasiadou A, Kalogiannidis P, Natse T, Bamichas G, Salum R, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with grade 2-3 hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. <i>Ther Apher Dial.</i> 2003;7(2):259-62.	Andere Fragestellung
Hahn T, Alam AR, Lawrence D, Ford L, Baer MR, Bambach B, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. <i>Transplantation.</i> 2004;78(10):1515-22.	Andere Fragestellung
Häußler KS, Keese M, Weber CF, Geisen C, Miesbach W. Prospective Evaluation of the Pre-, Intra-, and Postoperative Kinetics of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, and Interleukin-6 in Vascular Surgery. <i>Clin Appl Thromb Hemost.</i> 2020;26:1076029620930273.	Andere Fragestellung
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. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2021;51(1):187-93.	Andere Fragestellung

Sánchez-Luceros A, Farías 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. <i>Thromb Haemost.</i> 2004;92(6):1320-6.	Andere Fragestellung
Scully M, Neave L. Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. <i>Res Pract Thromb Haemost.</i> 2023;7(2):100084.	Andere Fragestellung
Vegas Villalmanzo B, Cantera Estefanía R, Muñoz Madrid S, Cerrato Salas M, Arnaiz Martín I, Molina Pérez M, et al. Largest comparison between onset and Rezidivs of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura reveals severe neurological involvement and worse analytic parameters at debut. <i>Ann Hematol.</i> 2024;103(3):725-7.	Andere Fragestellung
Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. <i>Transfusion.</i> 2004;44(8):1149-58.	Andere Fragestellung
Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. <i>J Thromb Haemost.</i> 2015;13 Suppl 1:S216-22.	Andere Fragestellung
von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Tjønnfjord GE, Ringen IM, Lämmle B, Waage A, et al. The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications. <i>Thromb Haemost.</i> 2014;111(6):1180-3.	Andere Fragestellung
Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2019;14(4):557-66.	Anderes Outcome
Béranger N, Tsatsaris V, Coppo P, Veyradier A, Joly BS. High sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>Hypertension.</i> 2023;80(9):e140-e2.	Anderes Outcome
Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. <i>Drugs.</i> 2009;69(2):183-98.	Anderes Outcome
Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. <i>Obstet Gynecol.</i> 1998;91(5 Pt 1):662-8.	Anderes Outcome
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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2014;9:193.	Anderes Outcome
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. <i>Blood.</i> 2014;124(2):211-9.	Anderes Outcome
Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. <i>J Med Case Rep.</i> 2018;12(1):147.	Falscher Studientyp
Alijotas-Reig J. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: More light than shade but controversies remain. <i>Thromb Res.</i> 2017;156:195-7.	Falscher Studientyp

Allford SL, Bird JM, Marks DI. Thrombotic thrombocytopenic purpura following stem cell transplantation. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2002;43(10):1921-6.	Falscher Studenttyp
Byrnes JJ, Hussein AM. Thrombotic microangiopathic syndromes after bone marrow transplantation. <i>Cancer Invest</i> . 1996;14(2):151-7.	Falscher Studenttyp
Chemnitz J, Fuchs M, Blau W, Hartmann P, Wickenhauser C, Scheid C, et al. Fatal thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare complication following allogeneic stem cell transplantation. <i>Ann Hematol</i> . 2000;79(9):527-9.	Falscher Studenttyp
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. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> . 2003;111(2):146-52.	Falscher Studenttyp
Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 1996;175(4 Pt 1):950-6.	Falscher Studenttyp
Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. <i>Am J Hematol</i> . 1996;51(1):1-6.	Falscher Studenttyp
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. <i>Br J Haematol</i> . 2009;144(5):742-54.	Falscher Studenttyp
George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2004;33(11):1073-4.	Falscher Studenttyp
Kentouche K, Voigt A, Schleussner E, Schneppenheim R, Budde U, Beck JF, et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. <i>Hamostaseologie</i> . 2013;33(2):144-8.	Falscher Studenttyp
Mastrobattista JM, Ramin SM, Gilstrap LC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. <i>Prim Care Update Ob Gyns</i> . 2000;7(4):168-71.	Falscher Studenttyp
McLeod BC. Thrombotic microangiopathies in bone marrow and organ transplant patients. <i>J Clin Apher</i> . 2002;17(3):118-23.	Falscher Studenttyp
Miller JM, Jr., Pastorek JG, 2nd. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. <i>Clin Obstet Gynecol</i> . 1991;34(1):64-71.	Falscher Studenttyp
Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. <i>Hematol Oncol Clin North Am</i> . 1996;10(2):485-97.	Falscher Studenttyp
Naqvi TA, Baumann MA, Chang JC. Post-operative thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. <i>Int J Clin Pract</i> . 2004;58(2):169-72.	Falscher Studenttyp
Permezel M, Lee N, Corry J. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> . 1992;32(3):278-80.	Falscher Studenttyp
Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2005;31(6):691-9.	Falscher Studenttyp
Saltzman DJ, Chang JC, Jimenez JC, Carson JG, Abolhoda A, Newman RS, et al. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura after open heart operations. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2010;89(1):119-23.	Falscher Studenttyp

Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2016;42(7):774-9.	Falscher Studientyp
Sridharan M, Hook CC, Leung N, Winters JL, Go RS. Postsurgical thrombotic microangiopathy: Case series and review of the literature. <i>Eur J Haematol.</i> 2019;103(4):307-18.	Falscher Studientyp
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. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2009;200(4):381.e1-6.	Falscher Studientyp
Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Suehiro A, Okamoto T, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2002;29(11):907-11.	Falscher Studientyp
von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. <i>Thromb Res.</i> 2015;135 Suppl 1:S30-3.	Falscher Studientyp
Bechtel-Walz W, Walz G, Neumann-Haefelin E. Long-Term Therapeutic Plasma Exchange Therapy as Effective Approach to Refractory Primary Acquired Pregnancy-Related Thrombocytopenic Purpura. <i>Ther Apher Dial.</i> 2019;23(1):99-100.	Geringe Evidenz
Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood Adv.</i> 2022;6(3):750-9.	Geringe Evidenz
Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41(12):1063-5.	Geringe Evidenz
Castellá M, Pujol M, Juliá A, Massague I, Bueno J, Ramón Grifols J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a review of ten cases. <i>Vox Sang.</i> 2004;87(4):287-90.	Geringe Evidenz
Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and Rezidiv in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood.</i> 2010;115(8):1500-11.	Geringe Evidenz
Paquette RL, Tran L, Landaw EM. Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 1998;22(4):351-7.	Geringe Evidenz
Pavenski K, Huang S-HS, Patriquin CJ. Predictors of Rezidiv and preventative strategies in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Expert Review of Hematology.</i> 2021;14:1027 - 40.	Kein Volltext
Amari Chinchilla K, Vijayan M, Taveras Garcia B, Jim B. Complement-Mediated Disorders in Pregnancy. <i>Adv Chronic Kidney Dis.</i> 2020;27(2):155-64.	Literatur verwendet
Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2007;40(8):709-19.	Literatur verwendet

Coppo P, Veyradier A. TTP in the setting of pregnancy: The story still has to be written. <i>J Thromb Haemost.</i> 2020;18(10):2775-7.	Literatur verwendet
Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2002;29(6):542-3.	Literatur verwendet
Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. <i>Transfus Apher Sci.</i> 2002;27(1):3-12.	Literatur verwendet
Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. <i>Baillieres Clin Haematol.</i> 1998;11(2):475-95.	Literatur verwendet
Eskazan AE, Buyuktas D, Soysal T. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Surg Today.</i> 2015;45(1):8-16.	Literatur verwendet
Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. <i>Transfus Apher Sci.</i> 2016;54(2):199-202.	Literatur verwendet
Oliver M, Patriquin CJ, Pavenski K. Predictors of Rezidiv and prophylactic management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Transfus Apher Sci.</i> 2023;62(4):103749.	Literatur verwendet

5.6.22. Fragestellung 27

Studie	Begründung
Chiurchiu C, Ruggenenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. <i>Ann Transplant.</i> 2002;7(1):28-33.	Andere Fragestellung
Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2000(2):Cd001246.	Andere Fragestellung
Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. <i>Drug Saf.</i> 1998;19(2):89-98.	Andere Fragestellung
Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, Laurence J. Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signalling cascades. <i>Br J Haematol.</i> 2004;124(2):200-10.	Andere Fragestellung
Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. <i>Hematol Oncol Clin North Am.</i> 1996;10(2):485-97.	Andere Fragestellung
Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with Escherichia coli O157:H7 infection? <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006;24(5):731-42.	Andere Fragestellung
Richey EA, Bennett CL, Kwaan HC, Zakarija A, Banderanko N, Pandey DK, et al. Ticlopidine- and Clopidogrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Final Results from the Surveillance Epidemiology and Risk Factor-TTP Study Group. <i>Blood.</i> 2007;110(11):2089-.	Andere Fragestellung
van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. <i>Drug Saf.</i> 2004;27(15):1243-52.	Andere Fragestellung

Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. <i>Stroke</i> . 2004;35(2):533-7.	Andere Fragestellung
Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). <i>Kidney Int Suppl</i> . 2009(112):S20-4.	Andere Fragestellung
Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. <i>Blood</i> . 2015;125(4):616-8.	Geringe Evidenz
Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular events associated with alpha interferon therapy. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2003;44(3):471-5.	Geringe Evidenz
Andersohn F, Hagmann FG, Garbe E. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome associated with clopidogrel: report of two new cases. <i>Heart</i> . 2004;90(9):e57.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. <i>Ann Intern Med</i> . 1998;128(7):541-4.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated With Ticlopidine in the Setting of Coronary Artery Stents and Stroke Prevention. <i>Archives of Internal Medicine</i> . 1999;159(21):2524-8.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, Pinevich AJ, Green D, Kwaan HC, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. <i>Lancet</i> . 1998;352(9133):1036-7.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. <i>N Engl J Med</i> . 2000;342(24):1773-7.	Geringe Evidenz
Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). <i>Br J Haematol</i> . 2013;161(6):896-8.	Geringe Evidenz
Brooker JZ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>N Engl J Med</i> . 2000;343(16):1192; author reply 3-4.	Geringe Evidenz
Fabris F, Luzzatto G, Sartori MT, Zanella I, Girolami A. A paradoxical side-effect of antiaggregating treatment with ticlopidine: the Moschowitz syndrome. <i>Haematologica</i> . 1999;84(8):760-2.	Geringe Evidenz
Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Lancet</i> . 2000;356(9226):269-70.	Geringe Evidenz
Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. <i>Cancer</i> . 2004;100(12):2664-70.	Geringe Evidenz

Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol. 2001;8(5):286-93.	Geringe Evidenz
Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lancôt KL, Cohen EA. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. Cmaj. 2000;163(11):1441-8.	Geringe Evidenz
Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Jama. 1999;281(9):806-10.	Geringe Evidenz
Veyradier A, Meyer D, Loirat C. Desmopressin, an unexpected link between nocturnal enuresis and inherited thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). J Thromb Haemost. 2006;4(3):700-1.	Geringe Evidenz
Arrambide G. Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on high-dose interferon beta. Mult Scler. 2014;20(13):1788-9.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. Ther Apher Dial. 2004;8(2):102-11.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Pisoni R, Ruggenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. Drug Saf. 2001;24(7):491-501.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(3):257-60.	Literaturübersicht, Literatur verwendet
	Literaturübersicht, Literatur verwendet
Ben-Amor AF, Trochanov A, Fischer TZ. Cumulative Review of Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, and Hemolytic Uremic Syndrome Reports with Subcutaneous Interferon β -1a. Adv Ther. 2015;32(5):445-54.	falsches Medikament
Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. Ann Intern Med. 2001;135(12):1047-51.	falsches Medikament
Kundra A, Wang JC. Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;112:103-12.	falsches Medikament
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.	falsches Medikament
Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the BloodCenter of Wisconsin. Am J Hematol. 2015;90(5):406-10.	falsches Medikament

5.6.23. Fragestellung 28

Studie	Begründung

Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with Rezidivd/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Hematol.</i> 2016;95(11):1751-6.	Anderes Outcome
Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol.</i> 2016;173(5):779-85.	Anderes Outcome
Xie XT, Xiao YY, Zhang Y, Luo ZM, Luo Y. Combination regimens containing daratumumab for initial diagnosed acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2023;55(2):399-405.	Anderes Outcome
Mazepa MA, Raval JS, Moll S, Ma A, Park YA. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in Rezidivd refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol.</i> 2014;164(6):900-2.	Geringe Evidenz
Pandey MR, Vachhani P, Ontiveros EP. Remission of Severe, Rezidivd, and Refractory TTP after Multiple Cycles of Bortezomib. <i>Case Rep Hematol.</i> 2017;2017:9681832.	Geringe Evidenz
van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. <i>Eur J Haematol.</i> 2014;92(1):80-2.	Geringe Evidenz
Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, Shen YM, Sarode R. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. <i>Transfusion.</i> 2014;54(8):2064-7.	Geringe Evidenz
Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. <i>Br J Haematol.</i> 2007;139(3):486-93.	Geringe Evidenz
Itälä M, Remes K. Excellent response of refractory life-threatening thrombotic thrombocytopenic purpura to cyclosporine treatment. <i>Clin Lab Haematol.</i> 2004;26(1):65-7.	Geringe Evidenz
Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, et al. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with Rezidivd/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. <i>Int J Hematol.</i> 2022;116(2):295-301.	Geringe Evidenz
Yilmaz M, Eskazan AE, Unsal A, Taninmis H, Kara E, Cetiner M, et al. Cyclosporin A therapy on idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in the Rezidiv setting: two case reports and a review of the literature. <i>Transfusion.</i> 2013;53(7):1586-93.	Geringe Evidenz
Ahmad HN, Thomas-Dewing RR, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil in a case of Rezidivd, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Eur J Haematol.</i> 2007;78(5):449-52.	Geringe Evidenz
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. <i>Br J Haematol.</i> 2007;136(1):146-9.	Andere Fragestellung

5.6.24. Fragestellung 29 bis 32

In systematischer Übersicht eingeschlossen

Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5):1499-1506.

Ducloy-Bouthors, A. S., et al. (2003). "Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 111(2): 146-152.

Ferrari, B., et al. (2014). "Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study." *Orphanet journal of rare diseases* 9: 193.

Raman, R., et al. (2011). "ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura Rezidiv in pregnancy." *British Journal of Haematology* 153(2): 277-279.

Scully, M., et al. (2006). "Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 17(6): 459-463.

Scully, M., et al. (2014). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes." *Blood* 124(2): 211-219.

Vesely, S. K. (2015). "Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy." *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 13 Suppl 1: S216-222.

Andere Indikation

Bandarenko, N. and M. E. Brecher (1998). "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* 13(3): 133-141.

Bell, W. R., et al. (1991). "Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients." *N Engl J Med* 325(6): 398-403.

Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg A, Ostensen M. Low level of rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):1047–8

Davidesko, S., et al. (2023). "von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura?" *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 21(6): 1623-1629.

Fujimura, Y., et al. (2009). "Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients." *British Journal of Haematology* 144(5): 742-754

Pandey, P. K., et al. (2020). "Role of plasma exchange in management of patients clinically diagnosed of postpartum thrombotic microangiopathies: A retrospective observation from a tertiary health-care center." *Asian J Transfus Sci* 14(2): 142-148.

von Krogh, A. S., et al. (2014). "The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications." *Thrombosis & Haemostasis* 111(6): 1180-1183.

Andere Endpunkte

Sakai, K., et al. (2020). "Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura." *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 18(11): 2929-2941.

Keine Primärevidenz

Fakhouri, F., et al. (2020). "Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group." *Blood* 136(19): 2103-2117.

Ferrari, B. and F. Peyvandi (2020). "How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy." *Blood* 136(19): 2125-2132

Heavner, M. S., et al. (2023). "Caring for two in the ICU: Pharmacologic management of pregnancy-related complications." *Pharmacotherapy*.

Mokrzycki, M. H., et al. (1995). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. Case report and review 241of the literature." *Blood Purification* 13(5): 271-282.

Proia, A., et al. (2002). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature." *Annals of Hematology* 81(4): 210-214.

Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*, 29 (2014), pp. 148-167

Scully, M. (2021). "How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy." *Hematology* 2021(1): 545-551.

Scully, M. and L. Neave (2023). "Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy." *Res Pract Thromb Haemost* 7(2): 100084.

Scully, M., et al. (2012). "Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies." *British Journal of Haematology* 158(3): 323-335.

von Auer, C., et al. (2015). "Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy." *Thrombosis Research* 135 Suppl 1: S30-33.

Fallserien

Caggiano, V., et al. (1983). "Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of fourteen cases—occurrence during pregnancy and response to plasma exchange." *J Clin Apher* 1(2): 71-85.

Castella, M., et al. (2004). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a review of ten cases." *Vox Sanguinis* 87(4): 287-290.

He, Y., et al. (2010). "Clinical study on five cases of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy." *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 50(6): 519-522.

Shamseddine, A., et al. (2004). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review." *Journal of Clinical Apheresis* 19(1): 5-10.

Takahashi, Y., et al. (2000). "Postpartum microangiopathic hemolytic anemia: cases of successful and dismal outcome assisted with plasma therapy." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 89(2): 213-215.

Uğur Bilgin, A., et al. (2014). "Successful management of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy." *Transfus Apher Sci* 50(3): 433-437.

Fallberichte

Anusiyanthan Isaac Mariampillai, M., Michael Garrison, MD, Alice A. Zervoudakis, MD (2016). "Rituximab for Prevention of Recurrent Pregnancy Related Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in High Risk Patients with Previous Episodes of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura during Pregnancy." *Blood* (2016) 128 (22) : 4940.

Arzuaga-Mendez, J., et al. (2021). "Acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura diagnosed during first trimester of pregnancy with excellent outcome after plasma exchange and rituximab, a case report." *Clin Case Rep* 9(3): 1304-1306.

Bechtel-Walz, W., et al. (2019). "Long-Term Therapeutic Plasma Exchange Therapy as Effective Approach to Refractory Primary Acquired Pregnancy-Related Thrombocytopenic Purpura." *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 23(1): 99-100.

Chen, H., et al. (2016). "Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenia purpura: case report and review." *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* 43(2): 300-303.

Chen, M. J., et al. (2002). "Treatment of thrombotic microangiopathy in pregnancy with plasma exchange: a report of two cases." *Journal of the Formosan Medical Association* 101(12): 859-863.

Colquhoun, M., et al. (2022). "Rituximab administration during the second trimester of pregnancy for systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature on rheumatic disease." *Mod Rheumatol Case Rep* 6(2): 173-177.

Epperla, N., et al. (2016). "Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura related to a novel mutation in ADAMTS13 gene and management during pregnancy." *American Journal of Hematology* 91(6): 644-646.

Ezra, Y., et al. (1989). "Successful pregnancies of two patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura." *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 29(4): 359-363.

Gangaraju, R. and G. M. Rodgers (2016). "Upshaw-Schulman syndrome and pregnancy: successful management with plasma infusions." *Annals of Hematology* 95(10): 1745-1746.

Ilter, E., et al. (2007). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy treated with fresh-frozen plasma infusions after plasmapheresis: a case report." *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 18(7): 689-690

Mitranovici, M. I., et al. (2022). "A Race against the Clock: A Case Report and Literature Review Concerning the Importance of ADAMTS13 Testing in Diagnosis and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura during Pregnancy." *Diagnostics (Basel)* 12(7).

Ojeda-Urbe, M., et al. (2013). "Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases." *Clinical Rheumatology* 32(5): 695-700.

Savignano, C., et al. (2015). "Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management." *Transfusion & Apheresis Science* 53(3): 262-268.

Takagi, Y., et al. (2012). "[Successful delivery following treatment with plasma exchange in a female patient with thrombotic thrombocytopenic purpura]." *Rinsho Ketsueki - Japanese Journal of Clinical Hematology* 53(8): 770-773.

Terasaki, T., et al. (2020). "Therapeutic Plasma Exchange Improved Pregnancy-associated Thrombotic Microangiopathy but not the Pregnancy Outcome in Patient with Systemic Lupus

Uchida, A., et al. (2023). "Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report." *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*.

Walker, B. K., et al. (1980). "Plasma infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy." *Archives of Internal Medicine* 140(7): 981-983.

Yamashita, E., et al. (2012). "Successful management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura by monitoring ADAMTS13 activity." *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* 38(3): 567-569.

Yang, C., et al. (1979). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy. Remission after plasma exchange." *Acta Haematologica* 62(2): 112-116.

5.6.25. Fragestellung 33

Keine (verwertbaren) Angaben zum Einschluss oder Differenzierung bei Schwangeren

Baysal, M., et al. (2021). "Comparison of Clinical Scoring Systems in the Management of Patients with Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia." *Turk J Haematol* 38(1): 64-68.

Bendapudi, P. K., et al. (2017). "Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study." *Lancet Haematol* 4(4): e157-e164.

Benhamou, Y., et al. (2012). "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* 97(8): 1181-1186.

Bentley, M. J., et al. (2013). "Performance of a clinical prediction score for thrombotic thrombocytopenic purpura in an independent cohort." *Vox Sang* 105(4): 313-318.

Domingo-González, A., et al. (2021). "Application of the French TMA Reference Center Score and the mortality in TTP Score in de novo and Rezidiv episodes of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at a tertiary care facility in Spain." *J Clin Apher* 36(3): 420-428.

Jajosky, R., et al. (2017). "Validation of the PLASMIC score at a University Medical Center." *Transfus Apher Sci* 56(4): 591-594.

Joseph, A., et al. (2023). "The Specificities of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Extreme Ages: A Narrative Review." *J Clin Med* 12(9).

Lee, C. H., et al. (2022). "Application of PLASMIC Score in Risk Prediction of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Real-World Experience From a Tertiary Medical Center in Taiwan." *Front Med (Lausanne)* 9: 893273.

Lee, J. A., et al. (2023). "A validation and modification of PLASMIC score by adjusting the criteria of mean corpuscular volume and international normalized ratio." *J Clin Apher* 38(5): 582-589.

Li, A., et al. (2018). "External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment." *J Thromb Haemost* 16(1): 164-169

Liam, C. C. K., et al. (2023). "Validating lactate dehydrogenase (LDH) as a component of the PLASMIC predictive tool (PLASMIC-LDH)." *Blood Res* 58(1): 36-41.

Mariotte, E., et al. (2021). "Performance of Diagnostic Scores in Thrombotic Microangiopathy Patients in the Intensive Care Unit: A Monocentric Study." *Thromb Haemost* 121(11): 1427-1434.

Martin, S. D., et al. (2021). "Indicators Differentiating Thrombotic Thrombocytopenic Purpura From Other Thrombotic Microangiopathies in a Canadian Apheresis Referral Center." *Am J Clin Pathol* 156(6): 1103-1112.

Moosavi, H., et al. (2020). "Validation of PLASMIC score: an academic medical center case series (2012-present)." *Transfusion* 60(7): 1536-1543.

Nishimura, N., et al. (2023). "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* 29: 10760296231207629.

Orhan, B., et al. (2023). "Potential modifications of the PLASMIC scoring system for predicting thrombotic thrombocytopenic purpura: Sometimes, less is more." *Int J Lab Hematol* 45(5): 751-757.

Park, S. H., et al. (2023). "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* 43(5): 485-492.

Paydary, K., et al. (2020). "Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis." *Transfusion* 60(9): 2047-2057

Reddy, M. S., et al. (2022). "Performance of the PLASMIC score is improved with a positive score defined as ≥ 5 and with the inclusion of neurological symptoms." *Br J Haematol* 198(1): e1-e3.

Reeves, H. M. and R. W. Maitta (2022). "Comparison of absolute immature platelet count to the PLASMIC score at presentation in predicting ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura." *Thromb Res* 215: 30-36.

Tau, J., et al. (2023). "Evaluation of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies: Lessons learned from a 14-year retrospective study." *Ther Apher Dial* 27(1): 136-145.

Tiscia, G. L., et al. (2018). "Validation of PLASMIC score and follow-up data in a cohort of patients with suspected microangiopathies from Southern Italy." *J Thromb Thrombolysis* 46(2): 174-179

Tufano, A., et al. (2023). "Validation of PLASMIC score in a cohort of patients with suspected thrombotic microangiopathy in an academic medical centre." *Blood Transfus* 21(4): 345-349.

Yilmaz, S., et al. (2023). "Utility of Different Scoring Systems for the Diagnosis of Thrombotic Microangiopathies." *J Coll Physicians Surg Pak* 33(5): 539-543.

Zhao, N., et al. (2020). "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* 35(2): 79-85.

Andere Population (Ausschluss Schwangere)

Andanamala, H., et al. (2023). "A second look at the mortality in thrombotic thrombocytopenic purpura score: An external validation study." *Transfus Med* 33(3): 227-231.

Anderes Design (nicht-systematischer) Review)

Siniard, R. C., et al. (2023). "Challenges in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Expert Rev Hematol* 16(11): 861-869

Andere Indikation:

El-Gamal, R. A., et al. (2020). "Combined Immature Platelet Fraction and Schistocyte Count to Differentiate Pregnancy-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura from Severe Preeclampsia/Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Syndrome (SPE/HELLP)." *Indian J Hematol Blood Transfus* 36(2): 316-323.

Fallserie

Oliveira, D. S., et al. (2019). "Plasmic score applicability for the diagnosis of thrombotic microangiopathy associated with ADAMTS13-acquired deficiency in a developing country." *Hematol Transfus Cell Ther* 41(2): 119-124

Fallberichte

Jiffry, M. Z. M., et al. (2022). "Diagnostic dilemma in a patient presenting with thrombotic microangiopathy in the setting of pregnancy." *Arch Clin Cases* 9(1): 24-28.

Marins, L. R. and M. L. da Rocha Oppermann (2021). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and acquired immunodeficiency syndrome diagnosed in pregnancy: Case report." *J Obstet Gynaecol Res* 47(5): 1898-1902.

5.6.26. Fragestellung 34

Andere Indikation

Brown, J., et al. (2022). "Maternal and fetal outcomes of pregnancy occurring after a diagnosis of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura." *Ann Hematol* 101(10): 2159-2167.

Burns, E. R., et al. (2004). "Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Am J Hematol* 75(1): 18-21

Dashe, J. S., et al. (1998). "The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy." *Obstet Gynecol* 91(5 Pt 1): 662-668.

Neave, L., et al. (2023). "Alterations in the von Willebrand factor/ADAMTS-13 axis in preeclampsia." *J Thromb Haemost*.

Vesely, S. K. (2015). "Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy." *J Thromb Haemost* 13 Suppl 1: S216-222.

Andere Endpunkte

El-Gamal, R. A., et al. (2020). "Combined Immature Platelet Fraction and Schistocyte Count to Differentiate Pregnancy-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura from Severe Preeclampsia/Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Syndrome (SPE/HELLP)." *Indian J Hematol Blood Transfus* 36(2): 316-323.

George, J. N. (2003). "The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome." *Curr Opin Hematol* 10(5): 339-344.

Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, Lenting PJ, Bruinse HW, Silence K, de Groot PG, Fijnheer R. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006 Dec;4(12):2569-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02205.x. Epub 2006 Sep 12. PMID: 16968329.

Issa, A., et al. (2021). "Endocarditis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking preeclampsia: A case report." *Clin Case Rep* 9(7): e04364

Lattuada, A., et al. (2003). "Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome." *Haematologica* 88(9): 1029-1034

McMinn, J. R. and J. N. George (2001). "Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy." *J Clin Apher* 16(4): 202-209.

Stella, C. L., et al. (2009). "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* 200(4): 381.e381-386.

Keine Primärevidenz nur (unsystematische Reviews)

- Bergmann, F. and W. Rath (2015). "The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy." *Dtsch Arztebl Int* 112(47): 795-802.
- Fakhouri, F., et al. (2020). "Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group." *Blood* 136(19): 2103-2117.
- George, J. N., et al. (2015). "Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 644-648.
- Kappler, S., et al. (2014). "Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP)." *Emerg Med Clin North Am* 32(3): 649-671.
- Pourrat, O., et al. (2015). "Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 189: 68-72.
- Scully, M. (2021). "How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021(1): 545-551.
- Scully, M. and L. Neave (2023). "Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy." *Res Pract Thromb Haemost* 7(2): 100084.
- Sibai, B. M., et al. (1994). "Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names?" *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3(4): 436-445
- Townsend, D. M. (2013). "Hematologic complications of pregnancy." *Semin Hematol* 50(3): 222-231

Fallserien

- Delmas, Y., et al. (2015). "Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease." *BMC Pregnancy Childbirth* 15: 137.
- Miodownik, S., et al. (2021). "Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: lessons from a cluster of familial cases." *Am J Obstet Gynecol* 225(2): 177.e171-177.e115.
- Pourrat, O., et al. (2013). "ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome." *Br J Haematol* 163(3): 409-410.
- Ramadan, M. K., et al. (2018). "HELLP Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura or Both: Appraising the Complex Association and Proposing a Stepwise Practical Plan for Differential Diagnosis." *J Hematol* 7(1): 32-37.
- Schwartz, M. L. and W. E. Brenner (1978). "The obfuscation of eclampsia by thrombotic thrombocytopenic purpura." *Am J Obstet Gynecol* 131(1): 18-24.

Fallberichte

- Birkhoelzer, S., et al. (2017). "Diagnostic dilemma: Severe thrombotic microangiopathy in pregnancy." *J Intensive Care Soc* 18(4): 348-351
- Cosmai, E. M., et al. (2002). "Thrombocytopenic purpura and cardiomyopathy in pregnancy reversed by combined plasma exchange and infusion." *Eur J Haematol* 68(4): 239-242.
- Dap, M., et al. (2022). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and severe preeclampsia: a clinical overlap during pregnancy and a possible coexistence." *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 51(7): 102422.
- Diop Ndoye, M., et al. (2006). "[Severe thrombocytopenic thrombotic purpura and pregnancy: a case report]." *Dakar Med* 51(2): 68-71.
- Ehsanipoor, R. M., et al. (2009). "Limitations of ADAMTS-13 activity level in diagnosing thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy." *Clin Appl Thromb Hemost* 15(5): 585-587
- Gallwas, J., et al. (2008). "[Thrombotic thrombocytopenic purpura--a rare and difficult differential diagnosis to HELLP syndrome in late pregnancy]." *Z Geburtshilfe Neonatol* 212(2): 64-66.
- Gasparri, M. L., et al. (2015). "Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy versus imitator of preeclampsia." *Transfusion* 55(10): 2516-2518.

Hsu, H. W., et al. (1995). "Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Budd-Chiari syndrome." *Obstet Gynecol* 85(5 Pt 2): 839-843.

Issa, A., et al. (2021). "Endocarditis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking preeclampsia: A case report." *Clin Case Rep* 9(7): e04364

Jiffry, M. Z. M., et al. (2022). "Diagnostic dilemma in a patient presenting with thrombotic microangiopathy in the setting of pregnancy." *Arch Clin Cases* 9(1): 24-28

Kaiser, C. and W. Distler (1996). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: differential diagnostic problems." *Am J Obstet Gynecol* 175(2): 506-507.

Kaiser, C., et al. (1996). "Case report of clinical and pathophysiological similarities of Moschkowitz disease and HELLP syndrome." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56(2): 101-104.

Kaiser, C., et al. (2012). "Thrombotic thrombocytopenic purpura." *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(10): 2138-2140

Kato, R., et al. (2009). "ADAMTS13 deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy." *Int J Obstet Anesth* 18(1): 73-77

Kemp, W. L., et al. (1999). "Death due to thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: case report with review of thrombotic microangiopathies of pregnancy." *Am J Forensic Med Pathol* 20(2): 189-198.

Mahalati, K., et al. (1999). "Persistent pre-eclampsia post-partum with elevated liver enzymes and hemolytic uremic syndrome." *J Clin Apher* 14(2): 69-78.

Marques, B., et al. (2023). "The Challenging Management of Acute Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy." *Acta Haematol* 146(1): 72-75.

Mousseaux, C., et al. (2020). "Severe HELLP syndrome masquerading as thrombocytopenic thrombotic purpura: a case report." *BMC Nephrol* 21(1): 204.

Mwita, J. C., et al. (2014). "Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Haemolytic Uremic Syndrome and pregnancy." *Pan Afr Med J* 17: 255.

Myers, L. (2010). "Postpartum plasma exchange in a woman with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) vs. hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome (HELLP): a case study." *Nephrol Nurs J* 37(4): 399-402.

Nasa, P., et al. (2011). "Life-threatening postpartum hemolysis, elevated liver functions tests, low platelets syndrome versus thrombocytopenic purpura - Therapeutic plasma exchange is the answer." *Indian J Crit Care Med* 15(2): 126-129.

Navas-Blanco, J. R., et al. (2018). "Multidisciplinary team approach for an atypical presentation of postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura and severe preeclampsia in the Intensive Care Unit." *Saudi J Anaesth* 12(4): 640-642.

Obeidat, B., et al. (2002). "Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe pre-eclampsia." *Bjog* 109(8): 961-962.

Patrick, T., et al. (2012). "Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Autoantibodies to ADAMTS-13 and Concurrent Preeclampsia in Pregnancy: Multidisciplinary Team Approach." *AJP Rep* 2(1): 37-38.

Perel, I. D. and W. R. Forgan-Smith (1972). "Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as eclampsia." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 12(4): 257-262.

Rehberg, J. F., et al. (2006). "Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy." *Obstet Gynecol* 108(3 Pt 2): 817-820.

Staiger, H. J., et al. (1989). "[Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz syndrome) in a patient with EPH gestosis. The pathophysiologic principle of HELLP syndrome? On the question of the identity of the HELLP syndrome with thrombotic thrombocytopenic purpura]." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 49(6): 597-600.

Uslu, M., et al. (1994). "Familial thrombotic thrombocytopenic purpura imitating HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) in two sisters during pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 170(2): 699-700.

Wade, A. N., et al. (2021). "Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome with Severe Thrombocytopenia and Severe ADAMTS13 Activity Deficiency." *Obstet Gynecol* 137(5): 873-876.

Yan, M., et al. (2016). "Thrombocytopenic syndromes in pregnancy." *Obstet Med* 9(1): 15-20.

Zhao, C., et al. (2013). "Delayed visual recovery in pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with bilateral serous retinal detachment." *Doc Ophthalmol* 126(2): 163-169.

S2k-Leitlinie AWMF

AWMF-Leitlinie 015/018 (S2k). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie

5.6.27. Fragestellung 35

Keine Primärevidenz nur Review

Cines, D. B. and L. D. Levine (2017). "Thrombocytopenia in pregnancy." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017(1): 144-151.

Esplin, M. S. and D. W. Branch (1999). "Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy." *Clin Obstet Gynecol* 42(2): 360-367.

Faridi, A. and W. Rath (2001). "[Differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy]." *Zentralbl Gynakol* 123(2): 80-90.

Fogerty, A. E. (2020). "Thrombocytopenia in Pregnancy: Approach to Diagnosis and Management." *Semin Thromb Hemost* 46(3): 256-263.

Gernsheimer, T., et al. (2013). "How I treat thrombocytopenia in pregnancy." *Blood* 121(1): 38-47

Kappler, S., et al. (2014). "Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP)." *Emerg Med Clin North Am* 32(3): 649-671.

Lim, M. Y., et al. (2023). "Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum." *Obstet Gynecol* 141(1): 85-108.

Palta, A. and P. Dhiman (2016). "Thrombocytopenia in pregnancy." *J Obstet Gynaecol* 36(2): 146-152.

Pinette, M. G., et al. (1989). "Thrombotic thrombocytopenic purpura as a cause of thrombocytopenia in pregnancy: literature review." *Am J Perinatol* 6(1): 55-57.

Zununi Vahed, S., et al. (2021). "Thrombotic microangiopathy during pregnancy." *Microvasc Res* 138: 104226.

Andere Indikation

Fage, N., et al. (2022). "Proteinuria Increases the PLASMIC and French Scores Performance to Predict Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients with Thrombotic Microangiopathy Syndrome." *Kidney Int Rep* 7(2): 221-231

Keiser, S. D., et al. (2012). "A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome." *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(7): 1059-1063.

Martin, J. N., Jr. and J. M. Tucker (2022). "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* 159(3): 870-874.

Rottenstreich, A., et al. (2021). "Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age." *J Thromb Thrombolysis* 51(1): 187-193.

Tang, N., et al. (2018). "Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients." *Thromb Res* 172: 9-13.

Wynick, C., et al. (2020). "Validation of the PLASMIC score for predicting ADAMTS13 activity <10% in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura in Alberta, Canada." *Thromb Res* 196: 335-339

Fallserie

Patnaik, M. M., et al. (2004). "Thrombotic microangiopathies presenting as an obstetric emergency." J Assoc Physicians India 52: 152-153.

Fallberichte

Elayoubi, J., et al. (2018). "Microangiopathies in pregnancy." BMJ Case Rep 2018.

Kemp, W. L., et al. (1999). "Death due to thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: case report with review of thrombotic microangiopathies of pregnancy." Am J Forensic Med Pathol 20(2): 189-198.

Koucký, M., et al. (2020). "Thrombotic microangiopathy and pregnancy." Ceska Gynekol 85(1): 18-28.

5.6.28. Fragestellungen 36 und 37

Andere Indikation

He, Y., et al. (2010). "Clinical study on five cases of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy." Aust N Z J Obstet Gynaecol 50(6): 519-522

Jiang, Y., et al. (2014). "Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." Blood 123(11): 1674-1680.

Lattuada, A., et al. (2003). "Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome." Haematologica 88(9): 1029-1034.

Miodownik, S., et al. (2021). "Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: lessons from a cluster of familial cases." Am J Obstet Gynecol 225(2): 177.e171-177.e115.

Vesely, S. K. (2015). "Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy." J Thromb Haemost 13 Suppl 1: S216-222.

Andere Endpunkte

Brown, J., et al. (2022). "Maternal and fetal outcomes of pregnancy occurring after a diagnosis of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura." Ann Hematol 101(10): 2159-2167

Ducloy-Bouthors, A. S., et al. (2003). "Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 111(2): 146-152.

Fujimura, Y., et al. (2009). "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 144(5): 742-754.

Hamroun, A., et al. (2023). "The challenging follow-up of pregnancy in women with known thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience of a preemptive management protocol." J Nephrol 36(9): 2519-2529.

Sakai, K., et al. (2020). "Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura." J Thromb Haemost 18(11): 2929-2941.

Scully, M., et al. (2014). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes." Blood 124(2): 211-219.

Keine Primärevidenz nur Review

Katneni, U. K., et al. (2019). "von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period." J Thromb Haemost 17(3): 429-440.

Fakhouri, F., et al. (2020). "Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group." Blood 136(19): 2103-2117.

Fallberichte

Epperla, N., et al. (2016). "Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura related to a novel mutation in ADAMTS13 gene and management during pregnancy." Am J Hematol 91(6): 644-646.

Gerth, J., et al. (2009). "Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura." Thromb Haemost 101(2): 248-251.

Nonaka, T., et al. (2021). "A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy." *J Obstet Gynaecol Res* 47(5): 1892-1897.

Uchida, A., et al. (2023). "Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report." *J Obstet Gynaecol Res* 49(12): 2969-2974

Yamashita, E., et al. (2012). "Successful management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura by monitoring ADAMTS13 activity." *J Obstet Gynaecol Res* 38(3): 567-569.

5.6.29. Fragestellung 28

Bessere oder aktuellere Evidenz vorhanden

Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.

Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1319-32.

Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;326(12):1192-206.

Imperiale TF, Petrulis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *Jama*. 1991;266(2):260-4.

Lin X, Yong J, Gan M, Tang S, Du J. Impact of low-dose aspirin exposure on obstetrical outcomes: a meta-analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2024;45(1):2344079.

Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(5):407-14.

Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(2):157-69

Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *Bjog*. 2013;120(1):64-74.

Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(7):567-73.

Überarbeitete Veröffentlichung vorhanden

Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *Bmj*. 2001;322(7282):329-33.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):Cd004659.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):Cd004659.

Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695-703.

Andere Indikation

Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(1):81-6

Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):68.

- Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S1126-S44.e17.
- Di Girolamo R, Alameddine S, Khalil A, Santilli F, Rizzo G, Maruotti GM, et al. Clinical practice guidelines on the use of aspirin in pregnancy: Systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;282:64-71
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):Cd006780.
- Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014;9(12):e113715.
- Guerby P, Fillion A, O'Connor S, Bujold E. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(2):101974.
- Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):Cd012852.
- Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Katsaras GN, Pouliakis A, Theodoridis T, Mitsiakos G. Combined Anticoagulant Therapy for Prevention of Preeclampsia and Small for Gestational Age Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2023;40(16):1745-64.
- Landman A, van Limburg Stirum EVJ, de Boer MA, van 't Hooft J, Ket JCF, Leemhuis AG, et al. Long-term health and neurodevelopment in children after antenatal exposure to low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:213-20.
- Liu YH, Zhang YS, Chen JY, Wang ZJ, Liu YX, Li JQ, et al. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5):535-46.
- Ninan K, Ali R, Morfaw F, McDonald SD. Prevention of pre-eclampsia with aspirin: A systematic review of guidelines and evaluation of the quality of recommendation evidence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;161(1):26-39.
- Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-53.
- Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S1222-s36.

Endpunkte Startpunkt Einnahme

- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14.
- Chaemsathong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):437-50.
- Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2021;61(1):e31-e45.
- Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-8.e2

Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-93.e1.

Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):483-9.

Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012;29(7):551-6.

Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491-9.

Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *Am J Perinatol.* 2016;33(8):781-5.

Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.

Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1465-79.

Endpunkt Dosis

Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, et al. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(7):101000.

Hu X, Chen D, Wang H, Lv Y, Wang Y, Gao X, et al. The optimal dosage of aspirin for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: A network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(5):455-64.

Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-20.e6.

Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med.* 2011;57(2):91-5.

Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247782.

5.7. Methodische Bewertungen

5.7.1. Evidenzbasierte Leitlinien

Insgesamt drei Leitlinien der ISTH (11, 13), BSH (15) und NICE-Leitlinienempfehlungen (14) basieren auf einer ab 2019 erfolgten systematischen Evidenzrecherche und wurden nach evidenz- und konsensbasierten Kriterien erstellt, sodass sie zur Adaptation geeignet sind. Diese Leitlinien erhielten mehr als 50 % der möglichen Punkte. Für die Leitlinie der Spanish Apheresis Group (17) wurde das methodische Vorgehen nicht ausreichend detailliert beschrieben, so dass die Erfüllung der AGREE-II Kriterien nicht bestätigt werden konnte (siehe Tabelle 47).

Tabelle 47: Methodische Bewertung der potenziell relevanten, im Volltext bewerteten Leitlinien

Leitlinie	Punkte für Fragen (max. 7 Punkte)								Gesamt (%)
	7	8	9	10	11	12	13	14	

NICE 2020	7 ^a	7	7	6 ^b	7	7	7	7	55 (98,2 %)
ISTH 2020a	5 ^c	7	6 ^d	5 ^e	7	7	7	0 ^f	39 (69,6 %)
ISTH 2020a	5 ^c	7	6 ^d	5 ^e	7	7	7	0 ^f	39 (69,6 %)
BSH 2023	7	2 ^g	4 ^h	3 ^g	5	4 ⁱ	4 ^g	2 ^g	31 (53,4 %)
GEA 2022	2 ^k	2 ^g	1 ^g	2 ^g	2 ^g	2 ^g	1 ^g	1 ^g	13 (23,2 %)

a: Bewertung basiert auf Zulassungsunterlagen, es existieren bisher 2 randomisierte klinische Studien
b: Empfehlungsformulierung erfolgte nach NICE-Leitlinien durch ein Komitee
c: Suchstrategie mit Daten im Anhang erhalten, Suche erfolgte ausschließlich in einer elektronischen Datenbank (Medline)
d: es fehlt eine Beurteilung der Studienqualität der Primärstudien (zusätzlich zur Beschreibung des Studiendesigns)
e: es fehlen die Ergebnisse zum Abstimmungsergebnis
f: es konnten keine Informationen zum Update identifiziert werden
g: allgemeines Vorgehen erfolgt nach AGREE-II, Spezifizierung fehlt
h: methodische Bewertungen und Angaben zum Studiendesign fehlen
i: Evidenz wird beschrieben, Evidenztabelle fehlen
j: bibliographische Suche innerhalb der letzten 10 Jahre ohne nähere Erläuterung
Frage 7: Systematische Evidenzrecherche;
Frage 8: Eindeutige Beschreibung der Einschlusskriterien;
Frage 9: Beschreibung der Stärken und Schwächen der vorliegenden Evidenz;
Frage 10: Beschreibung der Methoden zur Empfehlungsformulierung;
Frage 11: Positive- und Nebenwirkungen wurden in Empfehlungsformulierung berücksichtigt;
Frage 12: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung wird beschrieben;
Frage 13: Externe Begutachtung der Leitlinie;
Frage 14: Vorgehen zur Aktualisierung der Leitlinie wurde festgelegt
BSH: British Society for Haematology; ISTH:
NICE: National Institute for Health and Care Excellence

5.7.2. Fragestellung 01

Tabelle 48: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss von Autoimmunerkrankungen

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Blombery 2016	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Deford 2013	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
John 2012	😞 ^b	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Kremer Hovinga 2010	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Mancini 2019	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Mariotte 2016	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Roriz 2015	😊 ^a	😊	😊	😊	😞		Hoch
Siddiqui 2021	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
a: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe
b: Keine Einschlusskriterien und Untersuchungszeitraum beschrieben

5.7.3. Fragestellung 02

Tabelle 49: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss von Malignomen

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Mariotte 2016	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe							

5.7.4. Fragestellung 03

Tabelle 50: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Alters

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Merlen 2022	😊 ^c	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Reese 2013	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Tavakoli Shiraji 2023	😊 ^e	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Terrell 2011	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus Italien b: anderer prognostischer Faktor (nicht Alter) c: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus Kanada d: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe e: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus Iran f: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA							

5.7.5. Fragestellung 04

Tabelle 51: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Geschlechts

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Merlen 2022	😊 ^c	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Reese 2013	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Tarasco 2021	😊 ^e	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Terrell 2010	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Terrell 2011	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus Italien b: anderer prognostischer Faktor (nicht Alter) c: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus Kanada d: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe e: Einschlusskriterien beschrieben, globale Population f: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA							

5.7.6. Fragestellung 05

Tabelle 52: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss der Ethnie

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Chaturvedi 2022	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	Moderat
Reese 2013	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA, fehlende Kontrollgruppe b: nicht relevant (retrospektive Studie) c: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe d: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA							

5.7.7. Fragestellung 06

Tabelle 53: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des Körpergewichtes

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Deford 2013	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA, fehlende Kontrollgruppe							

5.7.8. Fragestellung 07

Tabelle 54: Methodische Bewertung der Studien zum prognostischen Einfluss des von Infektionen

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Blombery 2016	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Kremer Hovinga 2010	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Mancini 2019	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Mariotte 2016	😊 ^a	😊	😊	😊	😞	😊	Hoch
Morgand 2013	😊 ^b	😊	😊	😞	😞	😊	Hoch
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Einschlusskriterien beschrieben, keine Kontrollgruppe b: Einschlusskriterien beschrieben, Population aus den USA							

5.7.9. Fragestellung 08

Tabelle 55: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Schwangerschaft

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	<u>Gesamt-Rating:</u> <u>Risiko für Bias</u>
Béranger 2024	☹️ ^{a,c}	😊	😊	😊	☹️ ^b	😊	Hoch
Brown 2022	😊 ^a	😊	😊	😊	☹️ ^b	😊	Moderat
Delmas 2015	😊	😊	😊	😊	☹️ ^b	😊	Moderat
Mariotte 2016	☹️ ^{a,c}	😊	😊	😊	☹️ ^b	😊	Hoch
Moatti-Cohen 2012	☹️ ^{a,c}	😊	😊	😊	☹️ ^b	😊	Hoch
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, ☹️: moderates Verzerrungsrisiko, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe b: keine Konfounderadjustierung c: Untersuchung des prognostischen Faktors nur unter TTP-Patient*innen							

5.7.10. Fragestellung 09

Tabelle 56: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Risiko einer Impfung

Studie	PICO	Protokoll	Suche*	Doppelte Auswahl*	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika*	Bewertung VZP*	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität*	Publikationsbias	Einschränkungen
Ma 2023	☹️ ^a	☹️	😊	☹️	☹️	☹️	😊	☹️	k.M	k.M	😊	😊	Moderat
Saluja 2022	☹️ ^a	☹️	😊	😊	☹️	☹️ ^b	😊	☹️	k.M	k.M	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, ☹️: Kriterien sind teilweise erfüllt, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe b: Anzahl der ausgeschlossenen Studien wird ausschließlich im Flowchart genannt VZP: Verzerrungspotenzial * Domäne für die vorliegende Bewertung als kritisch eingestuft													

Tabelle 57: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Impfung

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Capecchi 2023	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	Moderat
Giuffrida 2022	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	Moderat
Picod 2022	😊 ^c	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	Moderat
Tarasco 2022	😊 ^e	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: moderates Verzerrungsrisiko, 😊: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe, nur SARS-CoV-2 Impfungen, 98% der Studienteilnehmer mit iTTP b: keine Fälle beschrieben c: fehlende Kontrollgruppe, nur SARS-CoV-2 Impfungen, 100% der Studienteilnehmer mit iTTP d: nicht alle Patient*innen erhielten eine zweite oder dritte Impfdosis, keine Nennung von Gründen e: fehlende Kontrollgruppe, nur SARS-CoV-2 Impfungen, 100% der Studienteilnehmer mit cTTP f: 86 von 122 angeschriebenen Patient*innen antworten auf die Umfrage, standardisierte Kriterien zur Selektion							

5.7.11. Fragestellung 10

Tabelle 58: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Risiko der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP

Studie	PICO	Protokoll	Suche*	Doppelte Auswahl*	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika*	Bewertung VZP*	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität*	Publikationsbias	Einschränkungen
Khan 2023	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	k.M.	k.M.	😊	😊	Hoch
Kundra 2017	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	k.M.	k.M.	😊	😊	Moderat
Schofield 2022	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	k.M.	k.M.	😊 ^e	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😊: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potenziell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben c: nur im Text erklärt d: Metaanalysen nur deskriptiver Art e: in Diskussion adressiert k.M.: es liegt keine Metaanalyse vor; VZP: Verzerrungspotenzial * Domäne für die vorliegende Bewertung als kritisch eingestuft													

Tabelle 59: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP

Studie	Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Einschluss	Angabe Drop-Out	Vergleichsgruppen (unterschiedliche Exposition)	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verbindung	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Nachweis Zuverlässigkeit der Bewertungsmethoden	Mehrmalige Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Gesamtbeurteilung der Methodik
George 2009	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😞	😊 ^b	😊	😊 ^b	😞	😊	😊	😞	😞	😞	Low
Mariotte 2016	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^b	😊	😊 ^b	😞	😊	😊	😞	😞	😞	Low
😊: Ja, 😞: Keine Aussage möglich/nicht zutreffend, 😞: Nein a: fehlende Kontrollgruppe b: Nicht möglich, da retrospektive Studie c: im Flowchart oder Text beschrieben															

5.7.12. Fragestellung 11

Tabelle 60: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP

Studie	Studienteilnehmer	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
McDonald 2009	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊	😞	😊	Hoch
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe b: Retrospektive Kohortenstudie							

5.7.13. Fragestellung 12

Tabelle 61: Methodische Bewertung der Kohortenstudien zum Risiko von Drogen auf die Entstehung einer TTP

Studie	Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Finschluss	Angabe Drop-Out	Vergleichsgruppen (unterschiedliche Exposition)	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verbindung	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Nachweis Zuverlässigkeit der Bewertungsmethoden	Mehrmalige Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Gesamtbeurteilung der Methodik
Rama-chandran 2021	😊	😬 ^a	😞	😬 ^b	😬	😬 ^b	😊	😬 ^b	😞	😊	😊	😞	😞	😞	Low
😊: Ja, 😬: Keine Aussage möglich/nicht zutreffend, 😞: Nein a: fehlende Kontrollgruppe b: Nicht möglich, da retrospektive Studie c: im Flowchart oder Text beschrieben															

5.7.14. Fragestellung 13

Tabelle 62: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur zeitnahen ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung im Vergleich zu einer verzögerten ADAMTS13-Aktivitätsbestimmung bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

Studie	Klare Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Angabe Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Einschluss	Angabe Drop-Out	Vergleich nach Länge Exposition	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verblindung	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Nachweis Zuverlässigkeit der Bewertungsmethoden	Mehrmalige Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Gesamtbeurteilung der Methodik
Ferreira Junior, 2023	😊	😊	😊	😞 ^c	😞 ^b	😞 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😊	😊	Akzeptabel*
Mahmoud, 2023	😊	😊	😊	😞 ^c	😞 ^b	😞 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😊	😊	Akzeptabel*
Van de Louw, 2021	😊	😊	😊	😞 ^c	😞 ^b	😞 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😊	😊	Akzeptabel*
Sawler, 2020	😊	😊	😊	😞 ^c	😊	😞 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😞 ^a	😊	Niedrig*
😊: Ja, 😞: Keine Aussage möglich/nicht zutreffend, 😞: Nein a: Laut Autoren wurden Confounder nicht gänzlich berücksichtigt (univariate Analyse) b: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart und/oder narrativ im Text c: Retrospektiv nicht anwendbar *: Studien mit retrospektiven Design können höchstens die Gesamtbeurteilung „Akzeptabel“ erhalten (7)															

5.7.15. Fragestellung 14

Tabelle 63: Methodische Bewertung von Kohortenstudien zum Vergleich laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13 bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA

Studie	Verzerrungsrisiko				Anwendbarkeit		
	Patient*innen-selektion	Indextest	Referenz-standard	Flow und Timing	Patient*innen-selektion	Indextest	Referenz-standard
Beranger 2021	😞 ^a	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊 ^b	😊 ^c
Moore 2020	😞 ^a	😊 ^e	😊 ^f	😊	😊	😊 ^e	😊 ^f
Pascual 2021	😊	😊 ^b	😊 ^g	😞 ^h	😊	😊 ^b	😊 ^g
Stephenson 2023	😞 ⁱ	😊 ^e	😊 ^j	😊 ^d	😊	😊 ^e	😊 ^d

: geringes Risiko der Verzerrung : unklares Risiko der Verzerrung : hohes Risiko der Verzerrung a: Fehlende Angabe von Ein-, und Ausschlusskriterien b: HemosIL® AcuStar c: FRETTS-VWF73 assay d: Studie umfasste zwei Sequenzen, eine retrospektive und eine prospektive Evaluation, wobei zeitliche Abfolge und Durchführungen ausreichend beschrieben wurden. e: TECHNOSCREEN® f: TECHNOZYM® ELISA assay, FRETTS-VWF73 assay g: FRETTS-VWF73 assay, TECHNOZYM® ELISA assay, DG-EIA ADAMTS13 assay h: Zeitpunkt und Abfolge der Testungen wird nicht ausreichend erläutert i: Hohe Drop-Out-Rate (37,5%) j: TECHNOZYM® ELISA assay, HemosIL® AcuStar

5.7.16. Fragestellung 15

Tabelle 64: Methodische Bewertung der systematischen Übersicht zur diagnostischen Güte des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Statistische Auswertung (Metaanalyse)	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Paydary 2020	^a	^b	^c	^e		^d	^e	^f			^g	^h	Moderat
: niedriges Verzerrungsrisiko, : Kriterien sind teilweise erfüllt, : hohes Verzerrungsrisiko a: keine PICO-Frage aus Text oder Supplements extrahierbar b: keine Angabe eines Protokolls, Suchstrategie im Text erläutert c: Suchstrategie in 3 Datenbanken, zusätzliche Analyse von Bibliografien und Abstracts verschiedener Fachgesellschaften d: Anzahl wird im Flowchart dargestellt und Ausschlussgründe werden im Text erläutert, keine Angabe von Referenzen e: narrative Beschreibung im Text und teilweise zusammenfassend in Tabelle 2 f: Auswahl der Studien durch lediglich einen Reviewer g: Bewertung des VZP anhand der QUADAS-2-Kriterien h: Bei Vorliegen von Heterogenität untersuchten die Autoren deren Ursachen und diskutierten deren Auswirkungen auf die Überprüfungsergebnisse und führten ggf. weitere Analysen durch i: Angabe von Interessenkonflikten und Finanzierungsquellen im Text angegeben VZP: Verzerrungspotenzial; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie													

5.7.17. Fragestellung 16

Tabelle 65: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zum Schema zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Studie	Klare Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Angabe Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Finschluss	Angabe Drop-Out	Vergleich nach Länge Exposition	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Nachweis Zuverlässigkeit der Bewertungsmethoden	Mehrmalige Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Gesamtbeurteilung der Methodik
Benhamou, 2015	😊	😊	😊	😞	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😊 ^e	😊	😊	Hoch
Alwan, 2017	😊	😊	😊	😞	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😊	😊 ^d	😞	Niedrig
Brazelton, 2017	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😊	😊	😊	Akzeptabel*
Staley, 2019	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😞	😊	Akzeptabel*
Xu, 2022	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😊	😊	😊	Akzeptabel*
Wang, 2020	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😞	😊 ^d	😞	Niedrig
Liu, 2023	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊 ^c	😊	😞	😞	😊	😊	😊 ^e	😊	😊	Akzeptabel*
😊: Ja, 😞: Keine Aussage möglich/nicht zutreffend, 😞: Nein a: Laut Autoren wurden Confounder nicht gänzlich berücksichtigt (univariate Analyse) b: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart und/oder narrativ im Text c: Retrospektiv nicht anwendbar d: Nicht aus Text extrahierbar e: Untersuchter Parameter wurde nur einmalig bewertet, andere Daten mehrfach. *: Studien mit retrospektiven Design können höchstens die Gesamtbeurteilung „Akzeptabel“ erhalten (52)															

5.7.18. Fragestellung 17

Tabelle 66: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichten zur Wirksamkeit von Caplacizumab

AMSTAR-Kriterien	Chen 2022	Djulgovic 2023	He 2023
PICO	+	+	+
Protokoll/Planung	_ ^a	+	_ ^a
Ausführliche Suche	+	+	o ^b
Auswahl und Extraktion doppelt	+	+	+
Referenzen (auch Ausschluss)	o ^c	o ^c	o ^c
Studiencharakteristika	+	+	+

Bewertung Verzerrungsrisiko	+	+	+
Finanzierungsquellen Studien	_ ^d	_ ^d	_ ^d
Statistische Auswertung	+	+	+
Berücksichtigung Verzerrungsrisiko	+	+	+
Heterogenität	+	o	o
Berücksichtigung Publikationsbias	o ^f	_ ^d	_ ^d
Interessenskonflikt	+	o ^e	o ^e
Ergebnis/ Qualität	Moderate Einschränkungen	Moderate Einschränkungen	Moderate Einschränkungen
Geringe Einschränkung: +; Moderate Einschränkung: o; Hohe Einschränkung: -; Unklar: ? a: keine Angabe eines Protokolls mit Festlegung der Kriterien vor Beginn der Meta-Analyse b: Suchstrategie in 3 Datenbanken c: Beschreibung der Ausschlussgründe im Flowchart, keine Referenzen d: keine Angabe e: Autoren erhielten teilweise Honorare von Sanofi, Interessenkonflikte werden verneint f: Egger's chart für ein outcome			

Tabelle 67: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudie zur Wirksamkeit von Caplacizumab

Kriterium	Einschränkung
Klare Fragestellung	++
Vergleichbare Ausgangspopulation	+
Anwesenheit Teilnehmender nachvollziehbar	++
Abbruchquote	++
Expositionsstatus lost-to-follow-up	+
Klare Endpunkte	++
Verblindete Auswertung	-
Störfaktoren	-
Konfidenzintervalle	-
Ergebnis	Akzeptable Qualität
Hohe Qualität: ++; Akzeptabel: +; Inakzeptabel: -	

5.7.19. Fragestellung 18

Tabelle 68: Methodische Bewertung der systematischen Übersicht zur Wirksamkeit von Rituximab

AMSTAR-Kriterien	Owattanapanich 2019
PICO	+
Protokoll/Planung	_ ^a

Ausführliche Suche	o ^b
Auswahl und Extraktion doppelt	+
Referenzen (auch Ausschluss)	o ^c
Studiencharakteristika	+
Bewertung Verzerrungsrisiko	- ^d
Finanzierungsquellen Studien	- ^e
Statistische Auswertung	+
Berücksichtigung Verzerrungsrisiko	o ^f
Heterogenität	+
Berücksichtigung Publikationsbias	- ^g
Interessenskonflikt	+
Ergebnis/ Qualität	hohe Einschränkung
Geringe Einschränkung: +, Moderate Einschränkung: o, Hohe Einschränkung: -, Unklar: ? a: keine Angabe eines Protokolls mit Festlegung der Kriterien vor Beginn der Meta-Analyse b: Suchstrategie in 2 Datenbanken, zusätzliche Analyse der in den Ergebnissen verwendeten Referenzen c: Beschreibung der Ausschlussgründe im Flowchart, keine Referenzen d: keine RoB Analyse e: keine Angabe f: keine Bewertung nach valider Methode g: keine Berücksichtigung da < 10 Studien	

Tabelle 69: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit von Rituximab

Kriterium	Doyle 2023	Kubo 2020	Zwicker 2019	Sun 2019	Scully 2023
Klare Fragestellung	++	++	+	++	++
Vergleichbare Ausgangspopulation	-	+	-	++	+
Anwesenheit Teilnehmender nachvollziehbar	-	++	+	+	++
Abbruchquote	-	++	+	+	++
Expositionsstatus lost-to-follow-up	?	?	?	-	+
Klare Endpunkte	++	++	++	+	++
Verblindete Auswertung	?	?	?	?	?
Störfaktoren	-	+	-	+	-
Konfidenzintervalle	-	+	-	+	-
Methodische Einschränkungen	hoch	moderat	moderat	moderat	moderat
Hohe Qualität: ++, Akzeptabel: +, Inakzeptabel: -, keine Aussage möglich: ?					

5.7.20. Fragestellung 19

Tabelle 70: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Finanzierungsquellen	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Interessenskonflikt	Einschränkungen
Michae I 2009	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^e	😊	😊 ^d	😊	Gering
Brunski II 2007	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊	k. M.	k. M.	😊 ^a	😊 ^a	😊	Moderat
😊: Verzerrungsrisiko gering; 😊: Verzerrungsrisiko unklar; 😊: Verzerrungsrisiko hoch a: nicht beschrieben b: im Text allgemein kritisch diskutiert, aber nicht für die einzelnen Studien angegeben, kein Bewertungs-Tool angegeben c: nur Angabe der Studiencharakteristika, keine Angaben der Patient*innencharakteristika (Geschlecht, Alter etc.) d: Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden e: Verzerrungspotenzial wird nur allgemein beschrieben VZP: Verzerrungspotenzial															

Tabelle 71: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

Studie	Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Einschluss	Angabe Drop-Out	Vergleichsgruppen (unterschiedliche Exposition)	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verblindung	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Einschränkungen der methodischen Qualität
Deng 2013	☹️ ^{a,i}	😊 ^{b,e}	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v.	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	☹️	☹️	Hoch ^{c,d}
Darmon 2006	😊 ⁱ	😊 ^b	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v.	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	😊	😊	Moderat ^d
Pene 2005	😊 ⁱ	😊 ^b	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v.	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	☹️	😊	Moderat ^{d,h}
Shamseddine 2004	😊 ⁱ	😊 ^b	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	😊	☹️	hoch ^{d,i}
Coppo 2003	😊	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	😊	☹️	gering
Novitzky 1994	😊	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	n.v. ^d	n.v. ^d	😊	😊	☹️	Moderat

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; ☹️: Verzerrungsrisiko hoch
 n.v.: Frage im Zusammenhang nicht verwertbar
 a: andere Fragestellung
 b: verschiedene Begleiterkrankungen/ Auslöser
 c: gesuchte Intervention (PI) erfolgte nur bei Ablehnung der Standardtherapie (PE) (vor 2000)
 d: retrospektive Studie
 e: Ausgangspopulation in China
 f: Patient*innen mit TMA (inkl. TTP und HUS)
 h: schwere Erkrankungen wurden bevorzugt mit Plasma-Austausch behandelt
 i: Fragestellung sehr allgemein formuliert

5.7.21. Fragestellung 20

Tabelle 72: Methodische Bewertung von Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Finanzierungsquellen	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Interessenskonflikt	Einschränkungen
Brunskill I 2007	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊 ^b	😊 ^b	😊 ^a	😊	Moderat
Kokolo 2011	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^e	😊	😊	k.M	😊	k.M	😊 ^a	😊	Moderat

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch
 a: nicht beschrieben
 b: im Text allgemein kritisch diskutiert, aber nicht graphisch zusammengefasst
 c: nur Angabe der Studiencharakteristika, keine Angaben der Patient*innencharakteristika (Geschlecht, Alter etc.)
 d: breite Suche, in dessen Ergebnisse kleine Studien gefunden wurden
 e: eine Studie (Flesland 2007) gibt keine Patient*innencharakteristika an
 VZP: Verzerrungspotenzial; k.M.: keine Meta-Analyse

5.7.22. Fragestellung 21

Tabelle 73: Methodische Bewertung der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung/Einschränkungen der methodischen Qualität
Scully 2024	😊 ^a	😊 ^a	😞 ^b	😞 ^b	😊 ^c	😞 ^d	Hoch

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch
 a: keine detaillierte Beschreibung
 b: keine Verblindung (nicht möglich aufgrund verschiedener Volumina)
 c: es wurde eine große Anzahl von Endpunkten geplant, aber nicht alle wurden in der Zwischenauswertung berichtet
 d: Ergebnisse basieren auf einer geplanten Zwischenauswertung, aufgrund seltener Erkrankung ist Power nicht ausreichend zum statistischen Testen

Tabelle 74: Methodische Bewertung der Dosisfindungs-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP

Studie	Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebnis bei Einschluss	Angabe Drop-Out	Vergleichsgruppen (unterschiedliche Exposition)	Endpunkte	Verbindung/Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verblindung	Zuverlässige Bewertungsmethoden	Berücksichtigung Confounder	Angabe von Konfidenzintervallen	Einschränkungen der methodischen Qualität
Scully 2017	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^b	😊	⚡	⚡	gering
😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; ☹️: Verzerrungsrisiko hoch n.v.: Frage im Zusammenhang nicht verwertbar a: es erfolgten keine Vergleiche zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Dosierungen b: prospektive Dosis-Findungsstudie, Validierung der Ergebnisse über objektive Laborparameter													

5.7.23. Fragestellung 22

Tabelle 75: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission

Studie	Klare Fragestellung	Auswahl der Teilnehmenden	Bewertung	Confounding	Statistische Analyse	Gesamtbewertung	Einschränkungen
Sakai 2021	😊	😊 ^a	😊	☹️ ^b	😊	😊	Moderat
a: die zwei untersuchten Gruppen unterschieden sich in mehr als ihrer Behandlung (die Interventionsgruppe hatte im Durchschnitt eine geringere Thrombozytenzahl und höhere Kreatininwerte) b: keine Konfounderadjustierung							

5.7.24. Fragestellung 23

Tabelle 76: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie	Klare Fragestellung	Auswahl der Teilnehmenden	Bewertung	Confounding	Statistische Analyse	Gesamtbewertung	Einschränkungen
Falter 2017	😊	😊	😊 ^a	😞 ^b	😞 ^c	😊	Moderat
Kelley 2022	😊	😞 ^d	😞 ^{a,e}	😞 ^b	😞 ^c	😊 ^f	Hoch
Han 2015	😊	😊 ^g	😊 ^e	😞 ^b	😞 ^c	😊	Hoch
Riva 2020	😊	😊 ^g	😊 ^{a,e}	😞 ^b	😞 ^c	😊	Hoch
Chaturvedi 2017	😊	😊 ^g	😊 ^a	😞 ^b	😞 ^c	😊	Hoch
Holmes 2021	😊	😊	😊	😞 ^b	😞 ^c	😊	Moderat

a: Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet
b: keine Konfounderadjustierung
c: keine Konfidenzintervalle angegeben
d: die zwei untersuchten Gruppen unterschieden sich in mehr als ihrer Behandlung
e: keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome
f: Nicht sicher, ob eine Assoziation zwischen Exposition und Outcome vorliegt
g: keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben

5.7.25. Fragestellung 24

Tabelle 77: Methodische Bewertung von Studien zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie	Klare Fragestellung	Auswahl der Teilnehmenden	Bewertung	Confounding	Statistische Analyse	Gesamtbewertung	Einschränkungen
Schieppati 2020	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊	😊	Moderat

a: Die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, wird nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt.
b: Für den vorgeplanten Endpunkt Rezidiv wurde adjustiert

5.7.26. Fragestellung 25 bis 27

Tabelle 78: Methodische Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Relevanz von Medikamenten, weiteren Trigger- und genetischer Faktoren bei TTP-Patient*innen nach einem akuten Schub

Studie	Studien-teilnehmer	Studien-abbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studien Confounding	Statistische Analyse und Bericht-erstellung	Gesamt-Rating: Risiko für Bias
Medikamente							
Bennett 2007	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Jacob 2012	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Niinomi 2020	😊 ^a	☹️ ^b	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Tsai 2000	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Weitere Triggerfaktoren							
Béranger 2024	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Brown 2022	😊 ^a	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Chang 1996	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Delmas 2015	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Elliott 2003	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Fuge 2001	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Iacopino 1999	😊 ^e	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Mariotte 2016	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Moatti-Cohen 2012	☹️ ^{a,d}	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Hoch
Ruutu 2002	😊	😊	😊	😊	😊	😊	Gering
Genetische Faktoren							
Camilleri 2008	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Camilleri 2012	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Coppo 2010	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Fidalgo 2017	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
John 2012	😊	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	Moderat
Mancini 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	Gering

Scully 2009	😊	😊	😊	😊	😞 ^d	😊	Moderat
von Krogh 2016	😊	😊	😊	😊	😞 ^d	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: moderates Verzerrungsrisiko, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: fehlende Kontrollgruppe b: Retrospektive Kohortenstudie c: keine Konfounderadjustierung d: Untersuchung des prognostischen Faktors nur unter TTP-Patient*innen e: Untersuchung des Auftretens von Thrombotischen Mikroangiopathien und nicht speziell von TTP							

5.7.27. Fragestellung 28

Tabelle 79: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission

Übersicht	Klare Fragestellung	Auswahl der Teilnehmenden	Bewertung	Confounding	Statistische Analyse	Gesamtbewertung	Einschränkungen
Doyle 2022	😊	😞 ^a	😞 ^b	😞 ^c	😞 ^d	😊	Hoch
Cataland 2008	😊	😞 ^a	😞 ^b	😞 ^c	😞 ^d	😊	Hoch
Comparon 2023	😊	😞 ^a	😞 ^b	😞 ^c	😞 ^d	😊	Hoch
a: Die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, wird nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt. b: keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome c: keine Konfounderadjustierung d: keine Konfidenzintervalle angegeben							

5.7.28. Fragestellung 29

Tabelle 80: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft

Übersicht	PICO	Review-	Erläuterung Auswahl	Erläuterung	doppelte Studienselktion	Doppelte	Liste ausgeschlossene	Beschreibung	Bewertung Risk of Bias	Angaben zu Finanzierungsquelle	Meta-Analyse-	Meta-Analyse- Risk	Diskussion Risk of	Diskussion	Quantitative Analyse	Angabe	Gesamtbeurteilung
Das, 2018	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😊	😊 ^b	😊	😞 ^a	😞 ^a	k. M	k. M	😊	😊	k. M	😊	moderat
😊: Ja 😞: teilweise Ja 😞: Nein a: nicht beschrieben b: list of citations available upon request k.M.-keine Meta-Analyse																	

Tabelle 81: Methodische Bewertung eingeschlossenen Kohortenstudien zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft

Studie	klare Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Angabe Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebniss bei Einschreibung	Angabe drop-out	Vergleich nach Länge Exposition	klare Endpunkte	Verblindung Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verblindung	zuverlässige Bewertungsmethode	Nachweise Zuverlässigkeit der Bewertungsmethode	mehrfache Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Konfidenzintervalle angegeben	Gesamtbeurteilung
Smith 2020	😊	😊 ^d	😊 ^f	😊	😊 ^e	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^e	😊	😊	moderat
Perrotta 2021	😊	😊 ^d	😊	😊	😊 ^e	😊 ^e	😊	😊 ^g	😊 ^g	😊 ^h	😊 ⁱ	😊 ^e	😊	😊 ^j	niedrig
😊: Ja 😊: keine Aussage möglich/ nicht zutreffend 😞: Nein a: nichtzutreffend da Fallserie b: nicht weiter beschrieben c: Informationen wurden aus Krankenakten gewonnen d: keine direkte Vergleichsgruppe, sondern epidemiologische Daten e: retrospektiv nicht anwendbar f: kleine, inhomogene Population mit co-exposures, sinnvolle Aufteilung des Expositionszeitpunkts g: Informationen wurden aus herausgegebenen Krankenakten gewonnen und Exposition initial durch Angaben der Mutter erfasst h: Exposition aufgrund von unterschiedlichen Einflussfaktoren nicht exakt bestimmbar, nur Expositionszeitpunkt nachvollziehbar i: fehlende Krankenakten in 6 von 19 Fällen, hier nur Angaben der Mutter verwendet j: keine Konfidenzintervalle bestimmt															

5.7.29. Fragestellung 30

Tabelle 82: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen

Übersicht	PICO	Review-Bericht/Protokoll	Erläuterung Auswahl	Erläuterung Suchstrategie	doppelte Studienselektion	Doppelte Datenextraktion	Liste ausgeschlossene Studien	Studiencharakteristika	Bewertung Risk of Bias	Angaben zu Finanzierungsquellen	Meta-Analyse-Methode	Meta-Analyse- Risk of Bias	Diskussion Risk of Bias	Diskussion Heterogenität	Publication Bias	Angabe Interessenskonflikte	Gesamtbeurteilung
Brown 2022	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊 ^b	😊 ^b	k.M.	k.M.	😊	😊	k.M.	😊	moderat
Jiang 2014	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊 ^b	😊	😊 ^d	😊 ^b	k.M.	k.M.	😊	😊	k.M.	😊	moderat
Martin 2008	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊 ^b	😊 ^e	😊 ^b	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊 ^b	niedrig
😊: Ja 😊: teilweise Ja 😊: Nein a: kein Suchzeitraum angegeben b: nicht angegeben c: nur teilweise für Registry angegeben d: publication bias bei case reports zum Thema TTP-Rezidiv in Schwangerschaft nicht zu vermeiden e: eingeschlossene Studien nur zusammenfassend beschrieben k.M.-keine Meta-Analyse																	

Tabelle 83: Methodische Bewertung eingeschlossener Kohortenstudien zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen

Studie	klare Fragestellung	Auswahl	Angabe	Berücksichtigung pot. Ergebnisse	Angabe drop-out	Vergleich nach Länge	klare Endpunkte	Verblindung	Berücksichtigung falls	zuverlässige	Nachweise	Zuverlässigkeit der	mehrfache Bewertung Exzitation	Berücksichtigung Confounder	Konfidenzintervalle	Gesamtbeurteilung
Jiang 2014	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^a	😊 ^a	😊	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^b	😊 ^b	😊	😊 ^b	moderat
Béranger 2023	😊	😊	😊 ^a	😊	😊 ^a	😊 ^a	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^d	😊 ^b	😊	moderat
Sanchez-Luceros 2004	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^a	😊 ^a	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	hoch
Mannucci 2001	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^a	😊 ^a	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	hoch
😊: Ja 😊: keine Aussage möglich/ nicht zutreffend 😊: Nein a: kein Verlauf der Teilnehmer, nur einmalige Messung b: nicht beschrieben																

c: zum Teil nur durch Patientinnenbefragung
d: nicht anwendbar
n.a.- nicht anwendbar

5.7.30. Fragestellung 31

Tabelle 84: : Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen

Übersicht	PICO	Protokoll	Erläuterung Auswahl	Erläuterung Suchstrategie	doppelte Studienselektion	Doppelte Datenextraktion	Liste ausgeschlossener Studien	Studiencharakteristika	Bewertung Risk of Bias	Finanzierungsquellen	Meta-Analyse-Methode	Meta-Analyse- Risk of Bias	Diskussion Risk of Bias	Diskussion Heterogenität	Publication Bias	Angabe Interessenkonflikte	Gesamtbeurteilung
Wind 2021	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😊	😞 ^a	😊 ^b	😞 ^a	😞 ^a	😊	😞 ^c	😊	😊	😊 ^c	😊	moderat
Martin 2008	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😞 ^a	😊 ^d	😞 ^a	😞 ^a	😊	😞 ^a	😞 ^a	😊	😞 ^a	😞 ^a	niedrig
😊: Ja 😊: teilweise Ja 😞: Nein a: nicht beschrieben b: keine Details wie weitere Einflussfaktoren der eingeschlossenen Studien beschrieben c: keine Analyse zu möglichem Einfluss des risk of bias/ publications bias durchgeführt d: eingeschlossene Studien nur zusammenfassend beschrieben																	

5.7.31. Fragestellung 32

Tabelle 85: Methodische Bewertung eingeschlossener Kohortenstudien zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen

Studie	klare Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Angabe Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung pot. Ergebniss bei Einschreibung	Angabe drop-out	Vergleich nach Länge Exposition	klare Endpunkte	Verblindung Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende	zuverlässige Bewertungsmethode	Nachweise Zuverlässigkeit der Bewertungsmethode	mehrfache Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Konfidenzintervalle angeben	Gesamtbeurteilung
Sanchez-Luceros 2004	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	hoch
😊: Ja 😊: keine Aussage möglich/ nicht zutreffend 😞: Nein a: kein Verlauf der Teilnehmer, nur einmalige Messung b: nicht anwendbar aufgrund des Studiendesign															

5.7.32. Fragestellung 33

Tabelle 86: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Kohortenstudien zur Zuverlässigkeit der Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft

Studie	Teilnahme an der Studie	Studienabbruch	Messung des prognostischen F (Fragestellung 011) aktors	Messung des Ergebnisses	Studie Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamtbeurteilung
Fage 2022	☹️ ^a	☺️ ^b	☺️	☹️ ^c	☺️	☺️	niedrig
Tang 2018	☺️ ^d	☺️ ^b	☺️	☺️	☺️	☺️	moderat
Wynick 2020	☺️ ^e	☺️ ^b	☺️	☺️	☺️ ^e	☺️	moderat
☺️: geringes Risiko der Verzerrung ☺️: mäßiges Risiko der Verzerrung ☹️: hohes Risiko der Verzerrung a: keine schwangere Patientin mit TTP-Diagnose/ ADAMTS13 <10% in der Kohorte enthalten b: lediglich retrospektive Erhebung c: bei nur ca. 30 % der Patientinnen wurde ein ADAMTS13-Assay durchgeführt d: Kohorte bestand ausschließlich aus chinesischen Patient*innen e: kein Vergleich oder weitergehende Beschreibung der Untergruppe mit Schwangeren							

5.7.33. Fragestellung 34

Tabelle 87: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

Übersicht	PICO	Review-Bericht/Protokoll	Erläuterung Auswahl	Erläuterung Suchstrategie	doppelte Studienselektion	Doppelte Datenextraktion	Liste ausgeschlossene Studien	Beschreibung eingeschlossener Studien	Bewertung Risk of Bias	Angaben zu Finanzierungsquellen	Meta-Analyse-Methode	Meta-Analyse- Risk of Bias	Diskussion Risk of Bias	Diskussion Heterogenität	Quantitative Analyse – Publication Bias	Angabe Interessenkonflikte	Gesamtbeurteilung
Martin 2008	☺️	☺️	☺️	☺️	☺️	☹️ ^a	☹️ ^a	☺️ ^b	☹️ ^a	☹️ ^a	☺️	☹️ ^a	☹️ ^a	☺️	☹️ ^a	☹️ ^a	niedrig
☺️: Ja ☺️: teilweise Ja ☹️: Nein a: nicht angegeben b: eingeschlossene Studien nur zusammenfassend beschrieben																	

Tabelle 88: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

Studie	Teilnahme an der Studie	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studie Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamtbeurteilung
Martin, 2022	😊	😊	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^c	😊	moderat
Keiser, 2012	😊 ^d	😊	😊	😊 ^b	😊 ^e	😊	moderat

😊: geringes Risiko der Verzerrung 😊: mäßiges Risiko der Verzerrung 😞: hohes Risiko der Verzerrung
 a: TTP und aHUS zusammen beschrieben
 b: keine Testung mit ADAMTS13 (bei allen Patient*innen) durchgeführt
 c: heterogene Behandlung
 d: Studienlimitationen da Design einer Fall-Kontrollstudie
 e: fehlende Diskussion der möglichen Confounder wie zum Beispiel ethnische Zugehörigkeit

5.7.34. Fragestellung 35

Tabelle 89: Methodische Bewertung von eingeschlossenen Primärstudien zur Differentialdiagnose eines TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA

Studie	Teilnahme an der Studie	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studie Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamtbeurteilung
Béranger 2024	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊	moderat
Delmas 2015	😊	😊	😊 ^{c,c}	😊 ^{c,d}	😊	😊 ^e	moderat

😊: geringes Risiko der Verzerrung 😊: mäßiges Risiko der Verzerrung 😞: hohes Risiko der Verzerrung
 a: TMA-Patientinnen, keine reine Thrombozytopenie
 b: keine Angaben zur konkreten Thrombozytenzahl
 c: Erhebung des Outcomes nur in der Gruppe der TTP-Patientinnen
 d: heterogene Therapie der Patientinnen
 e: zu geringe Fallzahlen, sodass statistische Auswertung nicht möglich
 TMA: Thrombotic microangiopathy

5.7.35. Fragestellung 36

Tabelle 90: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien zum präkonzeptionellen Monitoring bei TTP-Patientinnen

Studie	Teilnahme an der Studie	Studienabbruch	Messung des prognostischen Faktors	Messung des Ergebnisses	Studie Confounding	Statistische Analyse und Berichterstattung	Gesamtbeurteilung

Davidesko 2023	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	moderat
Ferrari 2014	😊 ^c	😊	😊 ^d	😊	😊	😊 ^e	moderat
Raman 2011	😊 ^{a,f}	😊 ^g	😊 ^h	😊	😞 ^h	😞 ^e	niedrig
Scully 2006	😊 ^{a,f}	😊 ^g	😊 ^h	😊	😞 ^h	😞 ^e	niedrig

😊: geringes Risiko der Verzerrung 😊: mäßiges Risiko der Verzerrung 😞: hohes Risiko der Verzerrung
 a: nur cTTP-Patientinnen
 b: Ausschluss von 17/71 (24%) Schwangerschaften bei Schwangerschaftsverlust
 c: nur iTTP-Patientinnen
 d: Messung im ersten Trimenon und keine genaue Zeitangabe
 e: geringer Stichprobenumfang macht viele Schätzungen unzuverlässig
 f: heterogene Fallserie, mit unterschiedlichen Behandlungen und Therapiezeitpunkten
 g: nichtzutreffend auf Fallserie
 h: die ADMATS-13 Aktivität vor der Schwangerschaft ist in der Fallserie nicht einziger Faktor mit Einfluss auf das Ergebnis, keine Kontrollgruppe
 iTTP: acquired thrombotische thrombozytopenische Purpura, cTTP: hereditary thrombotische thrombozytopenische Purpura

5.7.36. Fragestellung 37

Tabelle 91: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zum präpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen

Übersicht	PICO	Review-Bericht/Protokoll	Erläuterung Auswahl	Erläuterung Suchstrategie	doppelte Studienselektion	Doppelte Datenextraktion	Liste ausgeschlossene Studien	Beschreibung eingeschlossener Studien	Bewertung Risk of Bias	Angaben zu Finanzierungsquellen	Meta-Analyse-Methode	Meta-Analyse- Risk of Bias	Diskussion Risk of Bias	Diskussion Heterogenität	Quantitative Analyse – Publication Bias	Angabe Interessenkonflikte	Gesamtbeurteilung
Martin 2008	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😞 ^a	😊 ^b	😞 ^a	😞 ^a	😊	😞 ^a	😞 ^a	😊	😞 ^a	😞 ^a	niedrig

😊: Ja 😊: teilweise Ja 😞: Nein
 a: nicht angegeben
 b: eingeschlossene Studien nur zusammenfassend beschrieben

Tabelle 92: Methodische Bewertung der eingeschlossenen Querschnittsstudie zum präpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen

Studie	klare Fragestellung	Auswahl Ausgangspopulation	Angabe Teilnehmeranfragen	Berücksichtigung Ergebniss bei Einschreibung	Angabe drop-out	Vergleich nach Länge Exposition	klare Endpunkte	Verblindung Bewertung	Berücksichtigung falls fehlende Verblindung	zuverlässige Bewertungsmethode	Nachweise Zuverlässigkeit der	mehrfache Bewertung Exposition	Berücksichtigung Confounder	Konfidenzintervalle angegeben	Gesamtbeurteilung
Sanchez-Luceros 2004	😊	😞 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^c	😊	😊	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	moderat
😊: Ja 😞: keine Aussage möglich/ nichtzutreffend 😞: Nein a: Indirektheit zum Vergleich des Nutzens von TTP-Patientinnen b: kein Verlauf der Teilnehmerinnen, nur einmalige Messung c: nicht anwendbar aufgrund des Studiendesign															

5.7.37. Fragestellung 38

Tabelle 93: Methodische Bewertung der eingeschlossenen systematischen Übersicht zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Übersicht	PICO	Review-	Erläuterung Auswahl	Erläuterung	doppelte Studienselektion	Doppelte	Liste ausgeschlossene	Beschreibung	Bewertung Risk of	Angaben zu Finanzierungsquelle	Meta-Analyse-	Meta-Analyse- Risk	Diskussion Risk of	Diskussion	Quantitative Analyse	Angabe	Gesamtbeurteilung
Duley, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	hoch
😊: Ja 😞: teilweise Ja 😞: Nein																	

5.8. Evidenztabellen

5.8.1. Evidenzbasierte Leitlinien

Zur Wirksamkeit von **Caplacizumab** liegen bedingte und starke Empfehlungen von NICE 2020 (14), der BSH 2023 (15) und der ISTH 2020 (11) vor, welche auf moderater Qualität der Evidenz auf teilweise randomisierten Studien basieren (siehe Tabelle 94).

Zur Wirksamkeit von **Rituximab** liegen bedingte der ISTH 2020 (11) vor, welche auf sehr geringer Qualität der Evidenz nach GRADE basiert (siehe Tabelle 95).

Die Fragestellungen der ISTH-Leitlinie umfasst den Vergleich von **Plasma-Austausch** mit und ohne Kortikosteroide bei Patient*innen mit akuter iTTP und Rezidiv (Empfehlungen 1 und 3). Ein Vergleich der Wirksamkeit eines Plasma-Austausches mit einer Plasmainfusion im akuten Schub wird nicht diskutiert. Die BSH 2023 (15) empfiehlt die Therapie mit Plasma-Austausch. Plasmainfusionen bei einer akuten iTTP nur als Überbrückungsmaßnahme, im Falle einer Verzögerung des Transportes in ein geeignetes Zentrum und nicht-Verfügbarkeit eines Plasma-Austausches unter Beachtung von kardialer Belastbarkeit und Volumenstatus der Patient*innen (siehe Tabelle 96). Die ISTH 2020 (11) empfiehlt kein bestimmtes Plasmapräparat, auch in den zugehörigen Good Practical Statements (GPS) (20) wird auf Expert*innenkonsens lediglich die Verwendung von cryoprecipitate-poor plasma (CCP) oder FFP oder SDP empfohlen, eine systematische Literaturrecherche zu dem Thema erfolgte hier nicht. Die britische Leitlinie BSH 2023 (15) gibt evidenzbasiert eine starke Empfehlung für die Verwendung von SDP (OctaplasLG®) als Standardpräparat für den therapeutischen Plasma-Austausch, da hierdurch transfusionsassoziierte allergische Reaktionen sowie eine Virustransmission reduziert werden sollen, bei vergleichbarer Effektivität der Therapie von TTP-Patient*innen (siehe Tabelle 96).

Zusätzlich werden Good-Clinical-Practice-Empfehlungen zur Behandlung von TTP-Patientinnen in der Schwangerschaft zusammengefasst, auf Grundlage derer eine systematische Suche erfolgte (siehe Tabelle 97).

Tabelle 94: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating an acute episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in adults, and in young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg. Treatment should be started and supervised by physicians experienced in managing thrombotic microangiopathies.	NICE 2020 (14)	strong	(not summarized)
Caplacizumab should be initiated on confirmation of acute iTTP and for up to 30 days following completion of PEX. In patients who remain severely ADAMTS13 deficient (<20 IU/dL) caplacizumab therapy may be continued. (1A)	BSH 2023 (15), S. 552	strong	1A (53-59) Ref. 36-66
For patients with iTTP experiencing an acute event (first event or Rezidiv), the panel suggests using caplacizumab over not using caplacizumab.	ISTH 2020 (11), S. 3	conditional	GRADE: moderate quality evidence (54, 55, 60)
BSH: British Society for Haematology; ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; iTTP: immune-mediated TTP; NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar; PEX: plasma exchange; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura			

Tabelle 95: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit von Rituximab bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
For patients with iTTP experiencing their first acute event, the panel suggests the addition of rituximab to corticosteroids and TPE over corticosteroids and TPE alone. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence.)	ISTH 2020 (11), S.3	Conditional	GRADE: very low quality evidence (61-64)
For patients with iTTP who are in remission, but still have low plasma ADAMTS13 activity with no clinical signs/symptoms, the panel suggests the use of rituximab over nonuse of rituximab for prophylaxis evidence.)	ISTH 2020 (11), S.3	conditional	GRADE: very low quality evidence (61-64)
ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; iTTP: immune-mediated TTP; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura			

Tabelle 96: Evidenztabelle mit evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches bei TTP-Patient*innen

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
For patients with iTTP experiencing a first acute event, the panel recommends the addition of corticosteroids to therapeutic plasma exchange (TPE) over TPE alone.	ISTH 2020 (11), recommendation 1, S.2	strong	very low certainty evidence (65, 66)
For patients with iTTP experiencing a Rezidiv, the panel recommends addition of corticosteroids to TPE over TPE alone.	ISTH 2020 (11), recommendation, S. 3 3	strong	very low certainty evidence (65)
PEX, with OctaplasLG should be started with 1.5 PV exchanges, and reassessed daily, reducing to 1.0 V when the clinical picture and laboratory tests are stabilising.	BSH 2023 (15), recommendation 3, S. 552	strong	1A (67, 68)
Intensification in frequency and or volume of PEX procedures should be considered in life-threatening cases.	BSH 2023 (15), recommendation 4, S. 552	strong	1B (67, 68)
Daily PEX should stop when the platelet count is sustained $>150 \times 10^9/L$.	BSH 2023 (15), recommendation 5, S. 552	strong	2B (67, 68)
BSH: British Society for Haematology; ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; iTTP: immune-mediated TTP; NICE: National Institute for Health and Care Excellence, n.z.: nicht zuordenbar; PEX: plasma exchange; PV: plasma volume; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura			

Tabelle 97: Evidenztabelle zu konsensbasierten Leitlinienempfehlungen bei schwangeren TTP-Patientinnen

Empfehlung	Quelle (Leitlinie, Seite)	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad (Literatur)
“Patients treated with rituximab are usually asked to wait for 6 to 12 months following rituximab administration before trying to conceive; normalization of CD19 lymphocyte levels and undetectable serum rituximab levels are often used as the evidence of “drug washout”.“... “Nevertheless, women should be informed that the evidence about the safety and efficacy of rituximab in pregnancy is extremely limited and inconclusive.”	ISTH 2020 (20), statement 25, S. 6	moderat	GCP
“Pregnant women with a history of TTP are usually closely monitored by a hematologist and an obstetrician with experience in maternal fetal medicine/perinatology. The panel supports the involvement of clinicians with expertise in TTP in the care of pregnant women with a history of TTP. Complete blood counts are usually monitored at least monthly. Plasma ADAMTS13 activity is usually monitored monthly or every 2 to 3 months at least.”	ISTH 2020 (20), statement 26, S. 6	moderat	GCP
“TTP presenting in pregnancy generally merits a transfer to a more specialized center with hematologist, obstetrician, and transfusion medicine specialists, and TPE capabilities, for comprehensive and definitive care. As in the case of TTP in nonpregnant patients, daily TPE is generally needed as soon as possible with FFP, or cryopoor plasma, or SD plasma as a replacement fluid. The volume of replacement fluid is usually 1.0 to 1.5 times of patient's plasma volume (ie, 40-60 mL/kg) every 24 hours.”	ISTH 2020 (20), statement 27, S. 6	moderat	GCP
“Women with a history of TTP require close monitoring by a hematologist with experience in TTP and maternal fetal medicine throughout pregnancy. Their risk of Rezidiv is generally considered to be high if they enter pregnancy with plasma ADAMTS13 activity below the normal range. If plasma ADAMTS13 activity falls significantly (eg, usually < 30 IU/ dL or 30% of normal) even in the absence of clinical signs/symptoms, TPE and corticosteroids (or azathioprine) are often considered. It is a good practice to monitor ADAMTS13 activity throughout pregnancy and during the postpartum period. Induction of labor at 36 to 37 weeks’ gestation is commonly suggested. In the absence of other obstetrical indications for cesarean section, vaginal delivery is considered a preferred method of delivery in pregnant women with a history of TTP. This statement also applies to women with a history of either cTTP or iTTP.”	ISTH 2020 (20), statement 28, S. 6	moderat	GCP
ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; iTTP: immune-mediated TTP; PEX: plasma exchange; PV: plasma volume; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura			

5.8.2. Fragestellung 01

Studiencharakteristika

Es konnten fünf Studien eingeschlossen werden: 5 Querschnittstudien (Blombery 2016, John 2012, Mancini 2019, Roriz 2019, Siddiqui 2021) und 3 retrospektive Kohortenstudien (Deford 2013, Kremer Hovinga 2010, Mariotte 2016), wobei Deford 2013 und Kremer Hovinga 2010 auf Daten des Oklahoma-Registers basieren und Mariotte 2016 und Roriz 2015 auf sich evtl. überschneidenden französischen Daten. Die Studien decken einen Zeitraum von 1995 bis März 2020 ab. Es wurden zwischen 57 und 772 klinischen Patient*innenfälle untersucht (siehe Tabelle 98).

Blombery 2016 beschreibt 57 Patient*innen, bei denen 72 Episoden von TTP auftreten. Die Männer-Frauen-Relation liegt 1:2,8 und das mediane Alter bei 38 Jahren.

Die Studie von Deford 2013 untersucht eine Stichprobe aus 57 TTP-Patient*innen. Es wird nicht explizit zwischen cTTP und iTTP unterschieden. Der Frauenanteil unter den Patient*innen lag bei 79% und das mediane Alter bei 39 Jahren (9-71 Jahre).

John 2012 beschreibt eine Querschnittstudie mit 76 iTTP-Patient*innen. Eine genaue Beschreibung der Einschlusskriterien für Patient*innen fehlt (z.B. wie wird eine TTP definiert). 86,8% der eingeschlossenen Patient*innen sind weiblich.

Bei Kremer Hovinga werden 282 Patient*innen beschrieben, von denen 60 an einer TTP leiden. Der Frauenanteil beträgt 82%. Im Median liegt das Alter bei 41 Jahren mit einer Range von 9 bis 72 Jahren.

In der Querschnittstudie von Mancini 2019 werden 302 iTTP-Patient*innen eingeschlossen. Es wurde eine Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern von 76,5 % zu 23,5 % beobachtet. Das mediane Alter lag bei 40 Jahren (IQR: 30-50 Jahre).

Bei Mariotte 2016 wurden 772 TTP-Patient*innen eingeschlossen, 585 Fälle wurden als iTTP beschrieben, 166 Fälle als erworbene TTP mit unbekannter Ursache und 21 Fälle als vererbte TTP. Unter allen 772 Patient*innen lag der Anteil der Frauen bei 68 %. Das mediane Alter lag bei 43 Jahren (IQR: 32-59). Die Studie von Roriz 2019 betrachtet 261 iTTP-Episoden, von denen 67% bei Frauen auftreten. Das mediane Alter bei TTP-Diagnose liegt bei 37 Jahren mit einer Spanne von 14 bis 93 Jahren. Siddiqui 2021 untersucht 69 iTTP-Fälle bei Kindern hinsichtlich des Auftretens von Autoimmunerkrankungen. Das mediane Alter liegt bei 11 Jahren und der Anteil an Mädchen mit iTTP liegt bei 69,6%. Außer in der Studie von John 2012 wurde in allen Studien neben klinischen Zeichen die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung als diagnostisches Instrument eingesetzt. Eine TTP wurde festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Deford 2013 berichtet keine Kontrollgruppe, setzt jedoch die Prävalenz von SLE in der Studienpopulation ins Verhältnis zur Prävalenz für SLE in der Allgemeinbevölkerung. Ähnlich geht John 2012 vor, allerdings wird der Vergleich hier nicht nur für SLE vorgenommen, sondern für alle untersuchten Autoimmunerkrankungen. Auch Mancini 2019 vergleicht die Prävalenz für Autoimmunkrankheiten mit der europäischen Referenz-Bevölkerung.

Bei Mariotte 2016 wird keine Kontrollgruppe berichtet und die Population nur deskriptiv beschrieben. Dasselbe trifft auf die Studien von Blombery 2016, Kremer Hovinga 2010, Roriz 2015 und Siddiqui 2021 zu.

Ergebnisse

Autoimmunerkrankungen allgemein

Bei Mancini 2019 liegt die Prävalenz einer Autoimmunerkrankung gemeinsam mit dem Vorliegen einer iTTP bei 19,9 %, während die der europäischen Vergleichsbevölkerung bei nur 4-5 % liegt. Besonders häufig sind Patient*innen von autoimmuner Thyreoiditis (32 %) und systemischem Lupus erythematodes (SLE) (13%) betroffen. Mariotte 2016 berichtet, dass 11,3% der TTP-Patient*innen auch an einer Autoimmunkrankheit leiden. Unter den Patient*innen mit einer immun-vermittelten TTP (iTTP) liegt dieser Anteil etwas höher bei rund 14 % (81/585). Bei Patient*innen mit einer erworbenen TTP unbekannten Ursprungs liegt die Prävalenz bei 4 %. 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 bis 15 %) ausgegangen werden, welches deutlich über der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung in Europa liegt (siehe Abbildung 28).

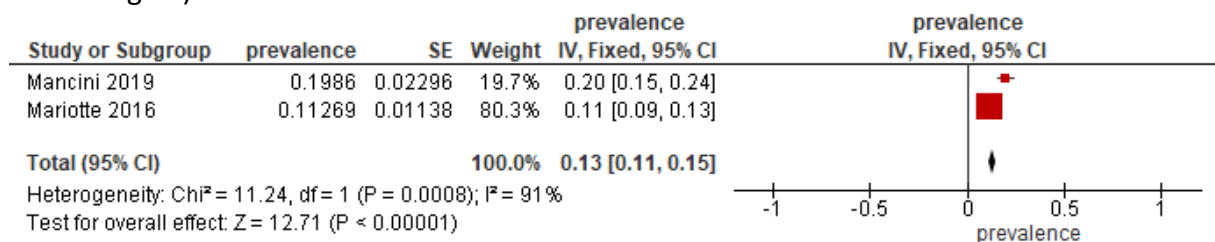


Abbildung 28: Prävalenz einer Autoimmunerkrankung zusätzlich zu einer TTP-Diagnose

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) in der Studie wird für beide Studien der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Bezogen auf die Zielgröße Autoimmunerkrankungen berichtet Deford 2013 eine SLE-Prävalenz bei Diagnose der TTP von 7 %. Im Follow-up Zeitraum steigt die Prävalenz einer SLE unter TTP-Patient*innen auf 12 %. Damit liegen beide Werte weit oberhalb der erwarteten Referenzprävalenz von 0,3% ($p < 0,001$). Blombery 2016 beschreibt eine Prävalenz von SLE gemeinsam mit einer TTP von 7 % während bei John 2012 von einer Prävalenz von 6,5 % ausgegangen wird und festgestellt wird, dass diese höher ist als in der Referenzbevölkerung (Prävalenz von 0,025; $p < 0,001$). Französische Registerdaten berichten eine Prävalenz eines SLE vor oder zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose von 6,8 % (siehe Abbildung 29).

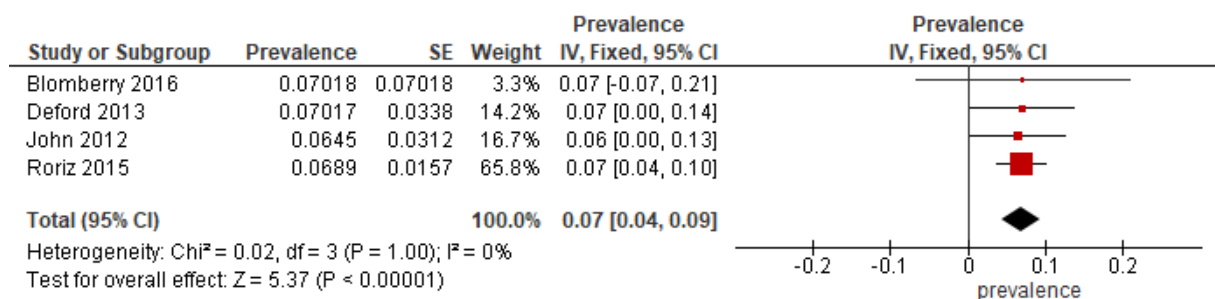


Abbildung 29: Prävalenz eines systemischen Lupus erythematodes vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse aus den genannten 4 Studien mit Diagnosen von 451 TTP-Patient*innen ergibt sich daraus eine gepoolte Wahrscheinlichkeit für eine SLE-Diagnose

im Voraus zur oder zur Zeit der TTP-Diagnose von 7% (95% KI 4-9 %). Die von Deford 2013 angegebene Referenzprävalenz von 2,5 % wird damit deutlich überschritten.

Im Nachbeobachtungszeitraum zeigen bei Deford 2013 11,6% der TTP-Überlebenden einen SLE, bei Roriz 2015 wird bei über 2,7 % der TTP-Patient*innen ein SLE festgestellt (siehe Abbildung 30). Beide Werte sind höher als die von Deford 2013 angenommene SLE-Prävalenz von 2,5 % in der Vergleichsbevölkerung.

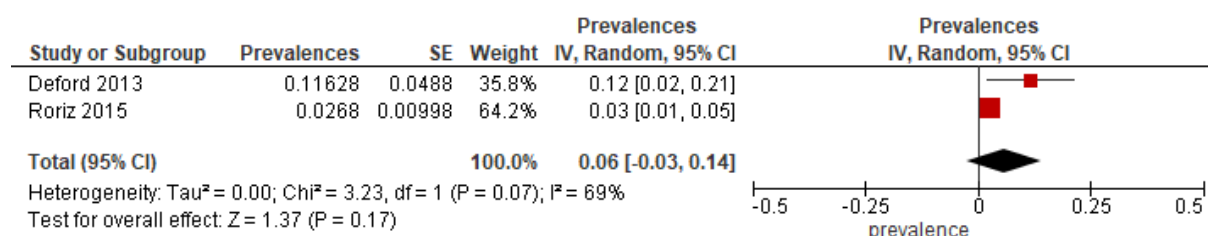


Abbildung 30: Prävalenz eines SLE im Follow-up-Zeitraum nach einer TTP-Erstmanifestation

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien Blombery 2016, Deford 2013, John 2012, Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet. Bei Kremer Hovinga 2010 findet aufgrund unzureichender Präzision eine zusätzliche Abwertung auf 4- statt.

Sjögren-Syndrom

Bei Blombery 2016 sind 3,5% der TTP-Patient*innen bei Erstdiagnose gleichzeitig am Sjögren-Syndrom erkrankt. John 2012 und Kremer Hovinga 2010 berichten eine Prävalenz von 1,5% respektive 1,7%. Sowohl die Prävalenzen in diesen Studien als auch die zusammenfassende Prävalenz der Ergebnisse aus 4 Studien (2,0 %; 95 %-KI 1 bis 3 %) (siehe Abbildung 31) liegen nicht relevant über der von John 2012 genannten Prävalenz in der Referenzbevölkerung von 1,75%. Roriz 2015 stellt in der Studienpopulation eine Prävalenz des Sjögren-Syndroms von 2,3 % fest.

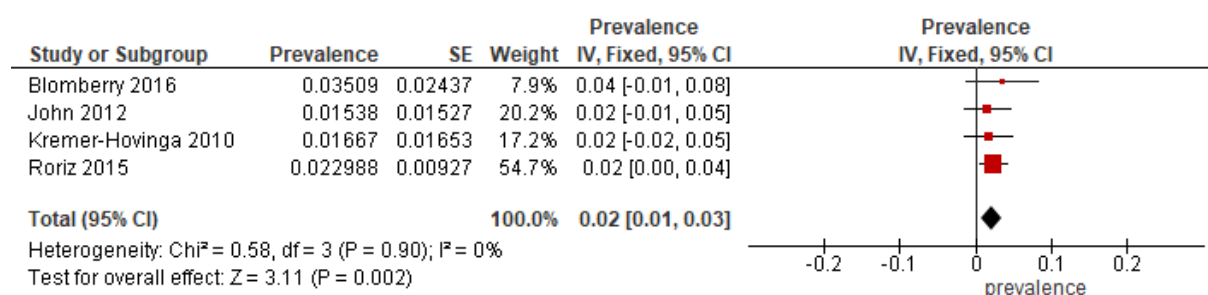


Abbildung 31: Prävalenz eines Sjögren-Syndroms vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Als einzige Studie beobachtet Roriz 2015 die Prävalenz für das Sjögren-Syndrom bei TTP-Patient*innen im Follow-up bei 1 von 261 Patient*innen.

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien Blombery 2016, John 2012, Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet. Bei Kremer Hovinga 2010 findet aufgrund unzureichender Präzision eine zusätzliche Abwertung auf 4- statt.

Hashimoto-Thyreoiditis

Die Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis wird bei John 2012 in 23,5% der TTP-Fälle beschrieben, während sie bei Roriz 2015 eine Prävalenz von 7,5% besitzt.

John 2012 findet relevante Unterschiede zwischen der Prävalenz der Hashimoto-Thyreoiditis in der Population der TTP-Patient*innen im Vergleich zur Referenzbevölkerung für die Erkrankungen (Prävalenz in Referenzbevölkerung von 0,7%).

Zusammenfasst ergibt sich bei substantiellen Unterschieden zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien eine Prävalenz für Hashimoto-Thyreoiditis bei TTP-Patient*innen von 2 % (95% KI 0 bis 3 %) (siehe Abbildung 32).

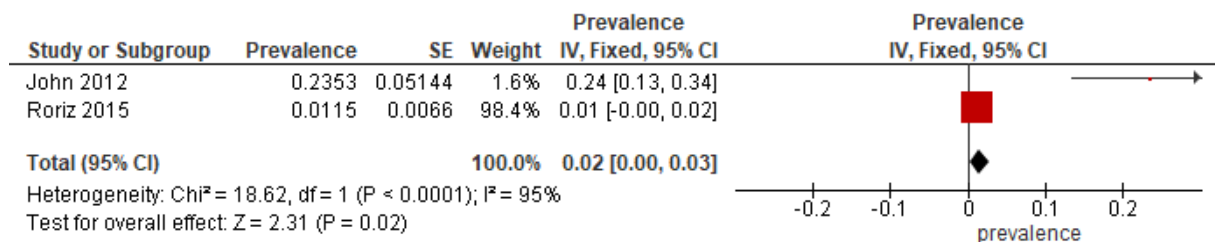


Abbildung 32: Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Im Follow-up-Zeitraum stellt Roriz 2015 eine Prävalenz von 0.8% (2 von 261 Patient*innen) für die Hashimoto-Thyreoiditis bei Überlebenden mit TTP fest.

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien John 2012 und Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD)

In der Referenzbevölkerung besitzt die chronisch-entzündliche Darmerkrankung laut John 2012 eine Prävalenz von 0,8%. Für Patient*innen mit TTP wird in derselben Veröffentlichung eine Prävalenz von 1,6% festgestellt. Roriz 2015 beschreibt eine Prävalenz von 0,8 %. Gepoolt ergibt sich eine Prävalenz von 1% (95 %-KI 0-2%) (siehe Abbildung 33).

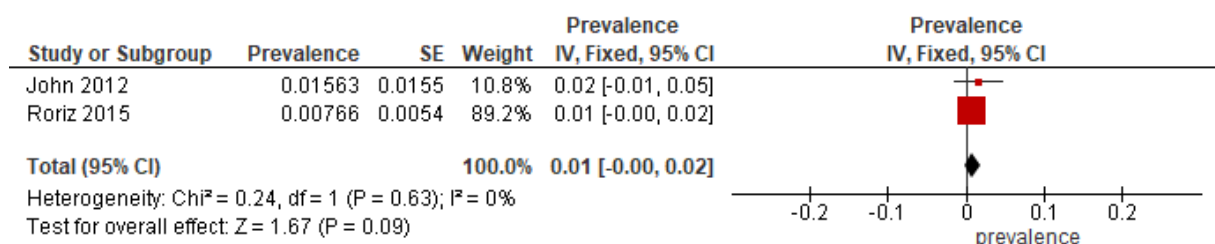


Abbildung 33: Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Nach einem überstandenen TTP-Erstschub wird im nachfolgenden Beobachtungszeitraum von Roriz 2015 eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung bei einer TTP-Patient*in.

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien John 2012 und Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Mischkollagenose (MCTD, „Mixed connective tissue disease“)

Mischkollagenosen besitzen unter TTP-Patient*innen bei Erstdiagnose in der Veröffentlichung von Blombery 2016 eine Prävalenz von 3,5%. Roriz 2015 beschreibt diese mit 1,1%.

Kombiniert man die Prävalenzen aus beiden Studien ergibt sich eine Prävalenz für Mischkollagenosen von 1 % (95% KI 0-3%) (siehe Abbildung 34).

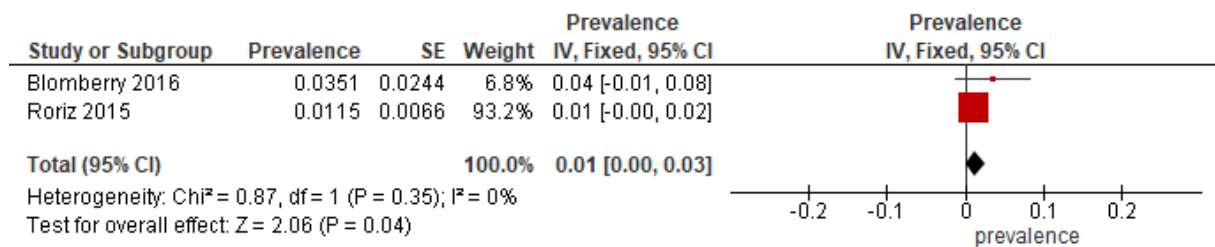


Abbildung 34: Prävalenz von Mischkollagenosen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Es wurden keine Werte angegeben für Patient*innen im Follow-up-Zeitraum. Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien Blomberry 2016 und Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Psoriasis

John 2012 berichtet eine Prävalenz von 9,4% für das Vorliegen einer Psoriasis bei Patient*innen mit TTP. Roriz 2015 berichtet von einer Psoriasis bei 1 von 261 Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnose. Laut John 2012 liegt die Prävalenz in der Vergleichsbevölkerung bei 2,5%.

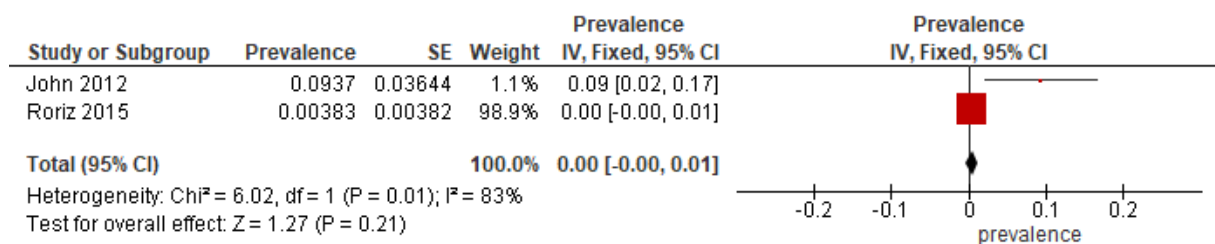


Abbildung 35: Prävalenz von Psoriasis vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Zusammengefasst liegt eine Prävalenz für Psoriasis bei Patient*innen mit TTP-Diagnose bei 0 % (95% KI 0 bis 1%) und ist nicht höher als in der Vergleichspopulation (siehe Abbildung 35). Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien John 2012 und Roriz 2015 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Multiple Sklerose

In der Umfrage von John 2012 gibt kein*e Patient*in an, an einer Multiplen Sklerose zu leiden. Bei Roriz liegt die Prävalenz für ein Vorliegen einer Multiplen Sklerose bei TTP bei 1 von 261 Patient*innen, sodass zusammenfassend von einer sehr geringen Prävalenz von Multipler Sklerose ausgegangen werden kann (siehe Abbildung 36). In der Referenzbevölkerung wird laut John 2012 eine Prävalenz von 0,15% angenommen.

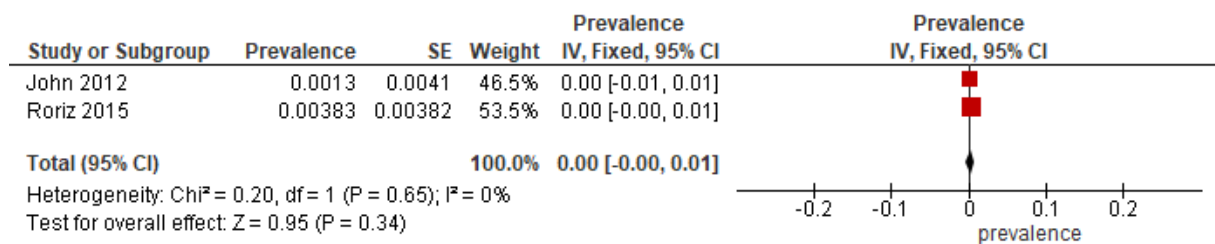


Abbildung 36: Prävalenz von Multipler Sklerose vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose

Wie schon zuvor werden beide Studien aus denselben Gründen (Indirektheit und Studienlimitationen) auf Evidenzgrad 4 abgewertet.

Typ-1-Diabetes

Roriz 2015 ist die einzige Studie, die auch TTP-Patient*innen mit Diabetes Typ 1 aufführt. Bei TTP-Diagnose litten 2 der 261 betroffenen Patient*innen ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes. Im Follow-up-Zeitraum blieb diese Prävalenz gleich. Die Studie wurde aus Gründen der Indirektheit und Studienlimitationen auf Evidenzgrad 4 abgewertet.

Andere Autoimmunerkrankungen

Daneben werden in den eingeschlossenen Studien eine Vielzahl weiterer Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit einer TTP beschrieben. Diese werden allerdings jeweils nur in einer Studie aufgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind diese in der untenstehenden Abbildung (siehe Abbildung 37) aufgeführt.

Die Prävalenzen für die Autoimmunerkrankungen reichen von 1,7% bei Morbus Bechterew (John 2012, „Ankylosing spondylitis“) bis zu 6,3% bei Immunthrombozytopenie (ITP) (John 2012). Bei John 2012 werden zusätzlich zu den Prävalenzen in der Studienpopulation auch Prävalenzen für die aufgeführten Erkrankungen in der Referenzbevölkerung angegeben. Dabei liegen die Prävalenzen in der Studienpopulation für Immunthrombozytopenie („ITP“, 6,3 %) und Zöliakie („Coeliac disease“, 3,1 %) über den dazugehörigen Prävalenzen in der Referenzbevölkerung (0,02 % bzw. 0,2 %).

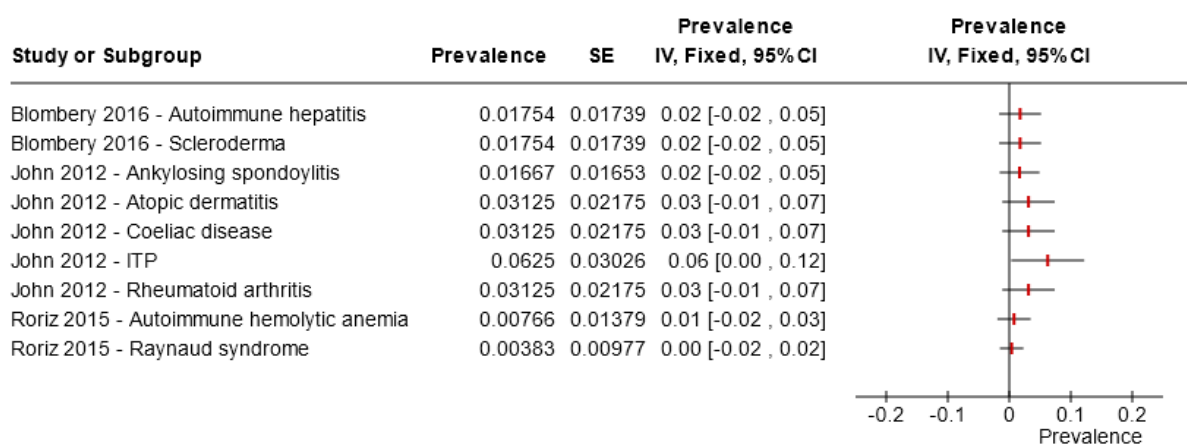


Abbildung 37: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen vor oder zeitgleich mit einer TTP-Diagnose; ITP=Immunthrombozytopenie

Roriz 2015 beschreibt außerdem noch drei weitere Autoimmunerkrankungen im Follow-up (siehe Abbildung 38), die in den obigen Abschnitten pro Erkrankung noch nicht aufgeführt wurden.

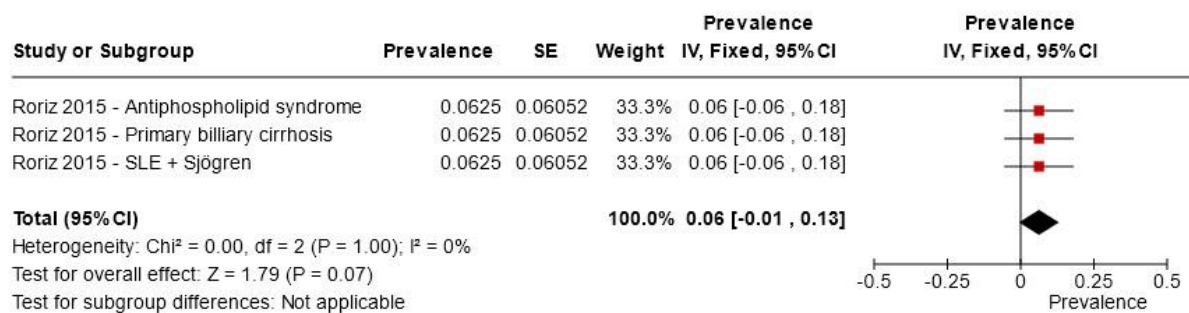


Abbildung 38: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen im Follow-up-Zeitraum nach einer TTP-Erstmanifestation

Der Evidenzgrad der Studien Blombery 2016, John 2012 und Roriz 2015 wurde aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen auf 4 abgewertet.

Autoimmunerkrankungen zusätzlich zur TTP-Diagnose bei Kindern

Bei Kindern mit iTTP beobachtet Siddiqui 2021 in unterschiedlichen Altersgruppen verschiedene Prävalenzen: iTTP-Patient*innen zwischen 0 und 8 Jahren haben nur 9,5% (95 %-KI 0 bis 22 %) der Fälle auch eine Autoimmunerkrankung (in den berichteten Fällen SLE). Kinder zwischen 9 und 17 Jahren sind mit 25% häufiger betroffen (in 20,8% liegt ein SLE vor) (siehe Abbildung 39).

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studie Siddiqui 2021 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

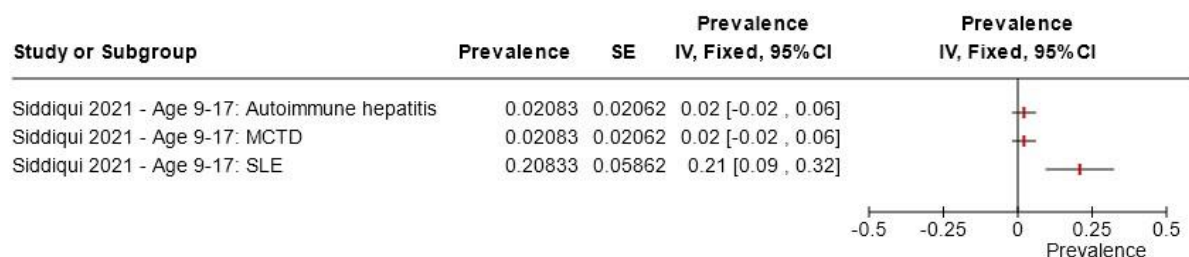


Abbildung 39: Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen bei Kindern mit iTTP zwischen 9 und 17 Jahren; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease; SLE: Systemischer Lupus Erythematoses

Tabelle 98: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entstehung einer TTP (

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Blombery 2016 (69) Cross-sectional study Data from 06/2009 to 10/2014 Australian TTP/TMA Registry	n(TTP patients with ADAMTS13 <10%)=57 Clinical episodes: 72 72% (52/72 episodes) were first presentations of TTP 28% (20/72 episodes) were Rezidivs Median age at time of initial episode: 38 years Male:Female ratio of 1:2,8 Ethnicity: - European: n=42/57 - Asian (incl. Indian subcontinent): n=7/57 - Polynesian/Micronesian (incl. Maori): n=2/57 - African: n=1/57 - Middle Eastern: n=5/57 - Unknown: n=18/57	Patients with TTP with ADAMTS13 activity <10%	No control	Prevalence of co-morbidities (autoimmune diseases)	Prevalence of autoimmune disease with TTP diagnosis: 18%; n=10 patients out of 57 - Systemic lupus erythematosus: n=4/57 (7.0%) - Mixed connective tissue disease: n=2/57 (3.5%) - Sjogren syndrome: n=2/57 - Autoimmune hepatitis: n=1/57 - Scleroderma: n=1/57	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Of the 57 patients with documented ADAMTS13<10%, 10 (18%) had a history of autoimmune disease (systemic lupus erythematosus (4), mixed connective tissue disease (2), Sjogren syndrome (2), autoimmune hepatitis (1) and scleroderma (1)). No patient had active malignancy. One episode occurred in pregnancy (initially diagnosed as HELLP syndrome), and one episode occurred in a patient taking cyclosporin. [...] We present a description and analysis of the data from the first 5 years (2009–2014) of the Australian TTP registry. These data highlight the heterogeneity with which TTP is currently diagnosed and managed in the participating centres throughout Australia. This variability may be the result of a historically relatively weak evidence						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
base for many interventions in TTP as well as a lack of national guidelines. However, despite the lack of local guidelines, our data identify areas in which patterns of practice appear to deviate from current guidelines available as well as expert opinion on the diagnosis and management of TTP and therefore potential areas for targeting improvements in practice at participating centres.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Studienlimitationen zur Untersuchung des Vorkommens von Autoimmunerkrankungen bei Patient*innen mit einer TTP. 18% der Studien Patient*innen litten neben der TTP auch an einer anderen Autoimmunerkrankung. Dabei wurden der systemische Lupus erythematodos und Mischkollagenosen („mixed connective tissue disease“) am häufigsten berichtet. Abwertung erfolgt aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen (v.a. fehlende Kontrollgruppe und Konfounderadjustierung).						
Deford 2013 (70) Retrospective cohort study Data from 1995 to 2011 Oklahoma TTP–HUS Registry	n(TTP patients with ADAMTS13 <10%)=57 Median age at time of initial episode: 39 years (range, 9 to 71 years) Female: 45 patients (79%) TTP classification • Idiopathic: 46/57 patients • Postpartum: 3/57 patients • Bloody diarrhea: 2/57 patients • Previous diagnosis of SLE: 4/57 patients • Systemic infection: 2/57 patients	Patients with TTP	NHANES III (1988-1994) as US reference population	Prevalence of SLE	Prevalence of SLE before and after recovery from TTP Pre-TTP (7%; n=4 patients out of 57) vs. 0,3 % (p<0,001) post-TTP (12%; n=5 patients out of 43 TTP survivors) vs. 0.3 % (p<0,001)	4 Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our cohort of 57 consecutive patients who had TTP associated with severe acquired ADAMTS13 deficiency and who survived their initial acute episode provided the opportunity to document long-term outcomes. [...] [I]ncreased mortality following recovery from TTP may be						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
related to risk factors for poor health outcomes that occur in people who have TTP associated with acquired severe ADAMTS13 deficiency. These patients have significant race and gender disparities with an increased relative frequency of blacks and women, similar to the demographics for SLE. Eight (14%) of the 57 survivors were diagnosed with SLE before or after their initial diagnosis of TTP; 3 of these 8 patients have died. An increased frequency of autoimmune disorders among patients with TTP associated with acquired severe ADAMTS13 deficiency has been previously reported." Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie mit 57 TTP-Patient*innen und hohen Studienlimitationen, von denen 7% auch die Diagnose SLE haben. Im Follow-up-Zeitraum bekommen 4 zusätzliche Patient*innen die Diagnose SLE während 3 der vormals diagnostizierten Patient*innen versterben. Die Studie zeigt eine höhere Prävalenz von SLE in der TTP-Population im Vergleich zur US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung (0,3 %). Abwertung aufgrund von Indirektheit da ein Vergleich von Fällen (TTP-Patient*innen) mit Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung und keine Konfounderadjustierung erfolgte.						
John 2012 (71) Cross-sectional study Germany	n(iTTP)=76 patients (sample size will vary for individual questions because not every patient answered every question) <u>Demographics in TTP group:</u> Female: n=66; 86,8% Male: n=10; 13,2% <u>Definition of TTP:</u> Not described	Patients with iTTP	General population	Prevalence of co-occurring immunologic disorders	Prevalences of: • Hashimoto's thyroiditis (n=68) ○ 23,5% (16/68) vs. 0,7%, p<0,001 • Systemic lupus erythematosus (SLE) (n=62) ○ 6,5% (4/62) vs. 0,025%, p<0,001 • Immune thrombocytopenic purpura (ITP) (n=64) ○ 6,3% (4/64) vs. 0,02%, p<0,001 • Psoriasis vulgaris (n=64) ○ 9,4% (n=6/64) vs. 2,5%, p=0,005 • Coeliac disease (n=64) ○ 3,1% (n=2/64) vs. 0,2%, p=0,007 • Multiple sclerosis (n=63) ○ 0% (n=0/63) vs. 0,15%, p=1 • Sjögren's syndrome (n=65) ○ 1,5% (n=1/65) vs. 1,75%, p=1 • Ankylosing spondylitis (n=60) ○ 1,7% (n=1/60) vs. 0,86%, p=0,404	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					• Atopic dermatitis (n=64) ○ 3,1% (n=2/64) vs. 2%, p=0,367 • Rheumatoid arthritis (n=64) ○ 3,1% (n=2/64) vs. 1%, p=0,135 • Chronic inflammatory bowel disease (IBD) (n=64) ○ 1,6% (n=1/64) vs. 0,8%, p=0,402 • Allergies (n=65) ○ 46,3% (n=39/65 → <i>the calculated prevalence based on the absolute values given is 60%; since it is not possible to determine whether the absolute or relative values given in the study are incorrect, allergies are not considered in the subsequent assessments</i>) vs. 40%, p=0,314	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our findings confirm the well-known association of TTP with SLE. We also suggest a strong association of TTP with Hashimoto’s thyroiditis. Regarding Hashimoto’s thyroiditis and celiac disease, an HLA-based association seems unlikely. The reported association of ITP and celiac disease may have been a major factor influencing the high prevalence of these two diseases. However, this fact does not explain the occurrence of these diseases in idiopathic TTP. It is most likely that the significant accumulation of psoriasis in our patient group is a misleading effect caused by the small sample size. Nevertheless, a yet unknown association cannot be excluded. Our findings confirm the mentioned tendency of autoimmune diseases to co-occur in one individual and argue once more for a genetic susceptibility in idiopathic TTP as well as in autoimmune disorders.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit 76 deutschen iTTP-Patient*innen und hohen Studienlimitationen, die nach weiteren Autoimmunerkrankungen befragt wurden. Auf Basis der Befragung zeigt sich eine deutliche Häufung von gewissen Autoimmunerkrankungen bei TTP-Patient*innen im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. Es wurde jedoch leider nur eine kleine Stichprobe befragt und es ist nicht dokumentiert, in						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
welchem Zeitraum die Befragung stattfand. Auch gingen die Autoren nicht auf die Einschlusskriterien für die Studienpopulation ein. Abwertung aufgrund von Indirektheit da ein Vergleich von Fällen (TTP-Patient*innen) mit Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung und keine Konfounderadjustierung erfolgte.						
Kremer Hovinga 2010 (72) Retrospective cohort study Data from 11/1995 to 12/2008 Oklahoma TTP-HUS Registry	n=282 Median age: 41 years (range, 9 to 72 years) Female: 82% Black ethnicity: 35%	Patients with TTP with ADAMTS13 activity <10% (n=60)	No control	Prevalence of comorbidities (autoimmune diseases)	Prevalence of autoimmune disease at the time of initial TTP diagnosis: 5%; n=3/60 • Systemic lupus erythematosus: n=2 • Sjögren syndrome: n=1	4- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision, Indirektheit und Studienlimitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Among the 60 patients with ADAMTS13 activity<10%, 46 (77%) were in the idiopathic category: 3 patients who presented postpartum, 2 who presented with bloody diarrhea, and 3 who had previously established diagnoses of additional autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus, 2; Sjögren syndrome, 1) had clinical courses typical of TTP. In 6 (10%) patients, the clinical features that had initially suggested the diagnosis of TTP were subsequently attributed to an alternative disorder: acute graft-versus-host disease and aspergillus sepsis in 1 after HSCT, documented systemic infection in 4, and systemic malignancy in 1. [...] Patients with a clinical diagnosis of TTP are heterogeneous and have different outcomes. In some patients, the clinical features that had initially supported the diagnosis of TTP were subsequently attributed to another disorder; these patients had poor survival. In all patients and also in patients defined as having idiopathic TTP, survival rates did not change across 20 years. The survival rate of our patients with idiopathic TTP, 80%, was similar to the survival rates of 70% to 79% reported in the initial descriptions of PEX 18 to 28 years ago.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Studienlimitationen zur Untersuchung des Auftretens von Autoimmunerkrankungen bei der Erstdiagnose einer TTP. Dabei wurde bei 5% der beschriebenen Patient*innen (3/60 Patient*innen) eine Autoimmunkrankheit mit der TTP-Diagnose in Verbindung gebracht. 2/3 litten an einem SLE, 1/3 am Sjögren Syndrom. Die Abwertung aufgrund unzureichender Präzision bei kleinen Ereignis- und Fallzahlen.						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Mancini 2019 (73) Cross-sectional study Data 01/2002 to 11/2015 Milan TTP Registry	n=302 patients <u>Demographics in TTP group:</u> Female: n=231; 76,5% Male: n=71; 23,5% Median age at first TTP episode: 40 years (IQR: 30-50 years)	iTTP patients (ADAMTS13 activity level <10%)	Prevalence in Europe	Prevalence of co-morbidities (autoimmune diseases)	• 36% of patients (n=109) reported co-morbidities • 60 patients (19,9% of all patients with co-morbidities) reported Autoimmune disease (higher prevalence compared to estimated prevalence in Europe of around 4-5%) ○ autoimmune thyroiditis (32%) ○ systemic lupus erythematosus (13%) ○ gastrointestinal autoimmune disorders (7%) ○ Sjogren's syndrome (2%) ○ mixed/undifferentiated connective tissue disease (7%) ○ myasthenia gravis (3%) ○ other autoimmune (18%) ○ combination of autoimmune disorders (18%)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Twenty per cent of our TTP patients presented one or more concomitant autoimmune disorders. This figure is higher than the overall prevalence of autoimmune diseases in the general population, which has been estimated to be around 4 to 5% in European population-based studies. An increased frequency of autoimmune disorders among patients with acquired TTP has been previously reported, supporting the widely accepted concept of a common aetiologic pathway, either genetic or environmental, to such disorders.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Studienlimitationen zur Untersuchung des Vorkommens von Autoimmunerkrankungen bei Patient*innen mit TTP-Diagnose. Die Studie beschreibt eine höhere Prävalenz für Autoimmunerkrankungen bei TTP-Patient*innen verglichen mit der europäischen Allgemeinbevölkerung. Die am häufigsten einzeln berichteten Autoimmunerkrankungen waren die autoimmune Thyroiditis und der systemische Lupus

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
erythematodus. In 18% der Fälle lagen mehrere Autoimmunerkrankungen vor. Abwertung aufgrund von Indirektheit da ein Vergleich von Fällen (TTP-Patient*innen) mit Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung und keine Konfounderadjustierung erfolgte.						
Mariotte 2016 (30) Retrospective cohort study Data from 1999 to 2013 French national registry for thrombotic microangiopathy	n=772 n(idiopathic TTP)=378 n(non-idiopathic TTP)=394 n(iTTP)=585 n(iTTP of unknown cause)=166 n(cTTP)=21 Age: 43 years (range 18–82; IQR: 32-59) Sex: ratio of women to men: 2:1 (female/male: 525 (68%)/247 (32%)) Ethnicity: - white (680 [88%] patients, including 100 [15%] people from north Africa) - Afro-Caribbean (92 [12%] patients) <u>Measurements taken:</u> - ADAMTS13 activity - anti-ADAMTS13 IgG	Autoimmune TTP	Acquired TTP of unknown causes	Autoimmune diseases (mainly lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Gougerot-Sjögren syndrome, for which diagnosis was validated by internists)	Prevalence of autoimmune disease: 87 of 772 (11,3%) Patients with autoimmune TTP (iTTP; n=585/772 [76%]): 81 patients (14%) with autoimmune disease Acquired TTP of unknown cause (n=166/772 [22%]): 6 patients reported (4%)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	- ADAMTS13 gene mutations - clinical data for correlation with ADAMTS13 phenotype and genotype <u>Inclusion criteria:</u> - Adult-onset thrombotic microangiopathy (age 18 years and up) who had severe ADAMTS13 deficiency at presentation - No missing data - Participate in follow-up examinations					

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „These features of idiopathic disease were also shown in non-idiopathic cases associated with autoimmune diseases. These results emphasise the strong autoimmune background of thrombotic thrombocytopenic purpura either as an independent autoimmune disease specifically targeted against ADAMTS13 (idiopathic presentation) or as a part of combined autoimmune diseases; consequently, patients with autoimmune disease might be the best candidates for immunomodulator therapy. By contrast, patients with non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura associated with either sepsis, cancer, transplantation, drugs, or HIV infection had features distinct from idiopathic and autoimmune disease-associated thrombotic thrombocytopenic purpura.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Registerstudie mit 772 Studienteilnehmern aus dem französischen Register für Thrombotische Mikroangiopathien und hohen Studienlimitationen. Bei insgesamt 87 Patient*innen wurde ein Zusammenhang zwischen der bestehenden Autoimmunerkrankung und dem Auftreten einer TTP beobachtet (81 mit autoimmune TTP, 4 mit erworbener TTP unbekannter Genese). Die Studie umfasst einen langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren und

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
verwendet strenge Einschlusskriterien und eine genaue Definition einer TTP. Die Studie umfasst eine relativ hohe Anzahl von Patient*innen, aber es erfolgte kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe laut Fragestellung (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit).						
Roriz 2015 (74) Cross-sectional study Data from 10/2000 to 05/2009 registry of the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (http://www.cnrmat.fr)	n=261 episodes of iTTP Female: n=175/261; 67% Median age at TTP diagnosis: 37 years (range: 14-93 years) Ethnicity: - Caucasian: n=226/261 (86,6%) - Afro-Caribbean: n=28/261 (10,7%) - Asian: n=7/261 (2,7%)	iTTP cases (ADAMTS13 activity level <10%)	No control	Prevalence of co-morbidities (autoimmune diseases)	Prevalence of autoimmune disease before or at the time of TTP diagnosis: 15,3%; n=40/261 - Systemic lupus erythematosus: n=18/261 (6.9%) - Sjögren syndrome: n=6/261 (2.3 %) - Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): n=3/261 (1.1%) - Mixed connective tissue disorder: n=3/261 - Type 1 diabetes mellitus: n=2/261 - Inflammatory bowel disease: n=2/261 - Raynaud syndrome: n=2/261 - Psoriasis: n=1/261 - Multiple sclerosis: n=1/261 - Autoimmune hemolytic anemia: n=1/261 Prevalence of autoimmune disease after TTP diagnosis: 6,1%; n=16/261 - Systemic lupus erythematosus: n=7/261 - Sjögren syndrome: n=1/261 - SLE + Sjögren syndrome: n=1/261	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					• Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): n=2/261 • Type 1 diabetes mellitus: n=2/261 • Inflammatory bowel disease: n=1/261 • Antiphospholipid syndrome: n=1/261 • Primary biliary cirrhosis: n=1/261 Frequency of autoimmune disorder diagnosis in TTP patients: 21.5% (56/261) vs. 10% frequency in the general population	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In total, 56 patients presented 60 cases of an autoimmune disorder in association with TTP, 9 years before TTP diagnosis (median; min: 2 yr, max: 32 yr) (26 cases), at the time of TTP diagnosis (17 cases) or during follow-up (17 cases). [...] Four patients who had a history of autoimmune disorder before TTP diagnosis developed another autoimmune disorder after TTP. In total, 21.5% of patients developed 1 or more autoimmune disorders. [...] In total, 60 cases of autoimmune disorder were diagnosed in 56 of our patients; the calculated frequency (21.5%) is greater than the 10% frequency of autoimmune disorder diagnosis in the general population. SLE and Sjögren syndrome were the 2 most frequently diagnosed autoimmune diseases in association with TTP, and their features were apparently otherwise typical in terms of demographic data, clinical presentation, and prognosis (not shown). [...] It should be emphasized that autoimmune manifestations may be masked by therapeutical interventions for TTP. Indeed, TPE, steroids, or other immunomodulators may attenuate clinical features of autoimmunity and decrease the serum levels of autoantibodies. Therefore, as for ADAMTS13 activity and anti-ADAMTS13 antibodies, clinical and biological features of autoimmunity should be assessed before treatment is started.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Querschnittstudie beschreibt die Häufigkeit mit der TTP-Patient*innen vor, zeitgleich zur und nach der Erstdiagnose von TTP eine Autoimmunerkrankung aufweisen. Dabei kommen der Systemische Lupus Erythematoses und das Sjögren Syndrom am häufigsten vor. Es erfolgte kein Vergleich laut Fragestellung und es erfolgt deshalb eine Abwertung.						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Siddiqui 2021 (75) Case series Data from 2001 to 03/2020 Data Source: case reports and case series in MEDLINE and PubMed and Oklahoma TTP-HUS Registry	N=84 articles n(iTTP children)=69 patients n(iTTP children in age group 0-8 years)=21 patients n(iTTP children in age group 9-17 years)=48 patients n(cTTP children)=98 patients Demographics of iTTP children - Median age in age group 0-8 years: 3 years - Median age in age group 9-17 years: 13 years - Gender (female) in group 0-8 years: 9 (43%) - Gender (female) in group 9-17 years: 39 (81%)	Children (<18 years) with iTTP	No control	Prevalence of co-morbidities (autoimmune diseases)	iTTP children with additional autoimmune disorder observed: - Age group 0-8 years: n=2/21 patients (9,5%) (both with SLE) - Age group 9-17 years: n=12/48 patients (25%) (10 cases with SLE (20,8%), 2 cases with other autoimmune disease (1 mixed connective disease, 1 autoimmune hepatitis; 4,2%)) (no indication of autoimmune disorders in cTTP children)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „TTP is caused by a severe deficiency of the plasma protease, A disintegrin and Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13). Measurement of ADAMTS13 activity is becoming easily accessible. A common presentation of hereditary TTP is neonatal severe hemolysis and hyperbilirubinemia. However, the median age of diagnosis is not until 5.5 years. Plasma is effective treatment for exacerbations and for prophylaxis. Plasma may be replaced by recombinant ADAMTS13 when it becomes available. Acquired TTP is more frequent in older children, in whom it is more common in girls and is commonly associated with systemic lupus erythematosus.“

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Fallserien beschreiben TTP-Patient*innen unter 18 Jahren. Bei Kindern mit iTTP tritt die Erkrankung in der Altersgruppe von 9-17 Jahren mit einer Häufigkeit von 25% gemeinsam mit einer anderen Autoimmunerkrankung auf (meistens mit SLE (21%)). In der Altersgruppe von 0-8 Jahren tritt in nur 10% gleichzeitig SLE und iTTP auf. Es erfolgte kein Vergleich laut Fragestellung, daher Abwertung auf Evidenzgrad 4.						
ADAMTS13=vWF cleaving protease, "a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13"; HELLP=Life-threatening pregnancy complication, "Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets"; HIV=Human immunodeficiency virus; HLA=Human leukocyte antigen; HSCT=Hematopoietic stem cell transplantation; HUS=Haemolytic Uremic Syndrome; IBD=Inflammatory bowel disease; IgG=Immunoglobulin G antibody; IQR=Interquartile range; ITP=Immune thrombocytopenic purpura; N=Number of publications; n=Number of patients; NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey; PEX=Plasma exchange; SLE=Systemic lupus erythematosus; TMA=Thrombotic microangiopathy; (a/h/i)TTP=(acquired/hereditary/(auto-)immune) Thrombotic thrombocytopenic purpura						

5.8.3. Fragestellung 02

Studiencharakteristika

Es konnte eine Studie eingeschlossen werden: 1 retrospektive Kohortenstudie (Mariotte 2016). Die Studie deckt einen Zeitraum von 1999 bis 2013 ab. Es wurden 772 klinische Patient*innenfälle untersucht (siehe Tabelle 99).

Es konnten keine Studien gefunden und eingeschlossen werden, die sich speziell mit dem Thema Melanome befassen. Weder aus der Arbeitsgruppe 1 noch aus der Arbeitsgruppe 4 wurde hierzu Referenz-Literatur zur Verfügung gestellt.

Bei Mariotte 2016 wurden 772 TTP-Patient*innen eingeschlossen, 585 Fälle wurden als iTTP beschrieben, 166 Fälle als erworbene TTP mit unbekannter Ursache und 21 Fälle als vererbte TTP. Unter allen 772 Patient*innen lag der Anteil der Frauen bei 68%. Das mediane Alter lag bei 43 Jahren (IQR: 32-59). Die Studie berücksichtigt zur Diagnostik der TTP neben klinischen Zeichen auch die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung. Eine TTP wurde nur dann festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Mariotte 2016 berichtet keine Kontrollgruppe und beschreibt die Population nur deskriptiv.

Ergebnisse

Von Mariotte 2016 wird beschrieben, dass 9,2% der TTP-Patient*innen auch an einer Krebserkrankung leiden. Unter den Patient*innen mit einer immun-vermittelten TTP (iTTP) liegt dieser Anteil bei 4%, während bei Patient*innen mit einer erworbenen TTP mit unbekanntem Ursprung die Prävalenz bei 27% liegt. Von Mariotte 2016 wird beschrieben, dass 9,2% der TTP-Patient*innen auch an einer Krebserkrankung leiden. Unter den Patient*innen mit einer immun-vermittelten TTP (iTTP) liegt dieser Anteil bei 4%, während bei Patient*innen mit einer erworbenen TTP mit unbekanntem Ursprung die Prävalenz bei 27% liegt (siehe Abbildung 40).

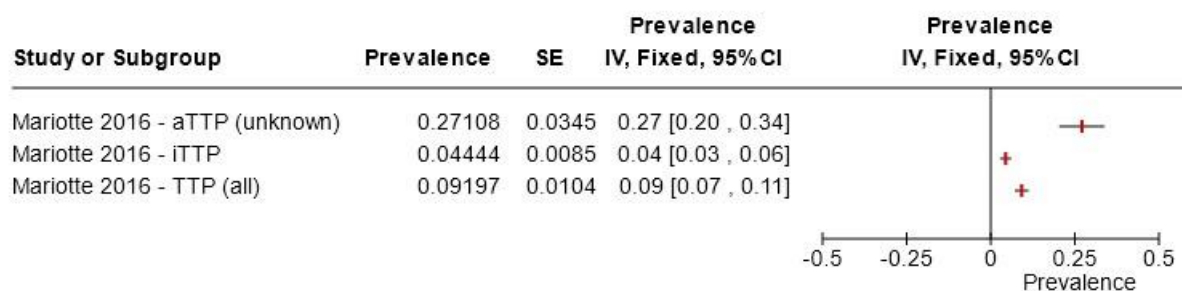


Abbildung 40: Prävalenz eines Malignoms zusätzlich zu einer TTP-Diagnose

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet.

Tabelle 99: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Malignomerkrankungen auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Mariotte 2016 (30) Retrospective cohort study Data from 1999 to 2013 Data source: French national registry for thrombotic microangiopathy	n=772 n(idiopathic TTP)=378 n(non-idiopathic TTP)=394 n(iTTP)=585 n(iTTP of unknown cause)=166 n(cTTP)=21 Age: 43 years (range 18–82; IQR: 32-59) Sex: ratio of women to men: 2:1 (female/male: 525 (68%)/247 (32%)) Ethnicity: • white (680 [88%] patients, including 100 [15%] people from north Africa) • Afro-Caribbean (92 [12%] patients) <u>Measurements taken:</u> • ADAMTS13 activity • anti-ADAMTS13 IgG • ADAMTS13 gene mutations • clinical data for correlation with ADAMTS13 phenotype and genotype	Patients with TTP (iTTP and acquired TTP of unknown cause)	No control	Prevalence of co- morbidities (cancer)	Prevalence of cancer: • 71 of 772 (9,2%) • Patients with autoimmune TTP (iTTP; n=585 [76%]): 26 patients reported (4%) cancer • Acquired TTP of unknown cause (n=166 [22%]): 45 patients reported (27%) cancer	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien- limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	<u>Inclusion criteria:</u> • Adult-onset thrombotic microangiopathy (age ≥ 18 years) who had severe ADAMTS13 deficiency at presentation • No missing data • Participate in follow-up examinations					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In patients with autoimmune disease, the repartition of idiopathic versus non-idiopathic disease with associated clinical contexts is by contrast with that for acquired disease, for which no autoimmunity against ADAMTS13 could be biologically identified. Indeed, in patients with acquired disease of unknown cause, cancer-associated thrombotic thrombocytopenic purpura was the most frequent form, and idiopathic disease represented only a fifth of cases; infections and bone-marrow or organ transplantation were relatively frequent associated conditions, whereas HIV infection, autoimmune diseases, and drugs were less frequent, and no patients were pregnant. Patients with non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura associated with either sepsis, cancer, transplantation, drugs, or HIV infection had features distinct from idiopathic and autoimmune disease-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a sex ratio of 1, an older median age (about 50 years), and an unexplained cause for ADAMTS13 deficiency in almost half of cases.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Registerstudie mit 772 Studienteilnehmer*innen aus dem französischen Register für Thrombotische Mikroangiopathien. Bei insgesamt 71 Patient*innen wurde ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Krebserkrankung und dem Auftreten einer TTP beobachtet. Die Studie umfasst einen langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren und verwendet strenge Einschlusskriterien und eine genaue Definition einer TTP. Die Studie umfasst eine relativ hohe Anzahl von Patient*innen, aber es erfolgte kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe laut Fragestellung (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). ADAMTS13=vWF cleaving protease, “a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13”; HIV=Human immunodeficiency virus; IgG=Immunoglobulin G antibody; IQR=Interquartile range; n=Number of patients; (a/h/i)TTP=(acquired/hereditary/(auto-)immune) Thrombotic thrombocytopenic purpura						

5.8.4. Fragestellung 03

Studiencharakteristika

Es konnten vier Studien eingeschlossen werden: 4 Querschnittstudien (Merlen 2022, Tavakoli Shiraji 2023, Reese 2013, Terrell 2011), wobei die Studien von Teese 2013 und Terrell 2011 auf Daten des Oklahoma-Registers basieren und daher Terrell 2011 nur ergänzend extrahiert wurde. Die Studien decken einen Zeitraum von 13. November 1995 bis 31. Dezember 2019 ab. Es wurden zwischen 79 und 846 klinische Patient*innenfälle untersucht. Addiert man die Studienpopulationen aller vier aus drei Veröffentlichungen (ohne Terrell 2011), konnten 3401726 TTP-Patient*innen eingeschlossen werden (siehe Tabelle 100).

Die Studie von Merlen 2022 untersucht eine Stichprobe aus 846 Patient*innen mit einer TMA, die später weiter diagnostisch eingeteilt wurde. Bei 147 der 846 Patient*innen (17%) konnte eine TTP festgestellt werden, wobei bei nur 145 der Patient*innen ein ADAMTS13-Defizit <10% diagnostiziert werden konnte. 82% der 846 Patient*innen wird eine TMA attestiert, die keine TTP ist. Bei 6 Patient*innen konnte die Erkrankung nicht genauer spezifiziert werden. Es wird nicht explizit zwischen cTTP und iTTP unterschieden. Der Frauenanteil unter den Patient*innen lag bei 62% und das mediane Alter bei 49 Jahren (IQR 35-63).

Reese 2013 nutzt Daten eines TTP-Registers und erstellt eine systematische Übersicht aus 24 Berichten. Die Registerdaten enthalten 333 Patient*innenfälle, bei 312 wird eine ADAMTS13-Aktivitäts-Messung durchgeführt. Von den 312 Fällen wurde bei 74 Patient*innen eine TTP diagnostiziert (73 Erwachsene, 1 Kind). Über die systematische Übersichtsarbeit können 78 Kinder unter 18 Jahren mit einer TTP eingeschlossen werden. Mit dem Kind aus dem Register ergibt sich eine Stichprobe für Personen <18 Jahren von 79 Patient*innen.

In der retrospektiven Kohortenstudie von Tavakoli Shiraji 2023 werden 114 TTP-Patient*innen eingeschlossen. Es wurde eine Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern von 70% zu 30% beobachtet. Das mediane Alter lag bei 34 Jahren.

In allen Studien wurde neben klinischen Zeichen die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung als diagnostisches Instrument eingesetzt. Eine TTP wurde nur dann festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Merlen 2022 vergleicht die Charakteristika von Patient*innen mit einer TTP mit denen von Patient*innen, die eine TMA haben und bei denen eine TTP ausgeschlossen wurde. Es wurden dabei vor allem Unterschiede in den Populationen hinsichtlich Geschlechtes und Alter untersucht und Inzidenz- und Prävalenzwerte berechnet. Auch Terrell 2011 vergleicht die TTP-Population mit einer Kohorte, die an einer TMA, aber nicht an einer TTP leidet. Dabei wird die Verteilung nach Ethnie, Blutgruppe, Alter und Geschlecht untersucht.

Reese 2013 vergleicht die Inzidenzen, demographischen Charakteristika und das klinische Bild einer erworbenen TTP zwischen Erwachsenen und Kindern.

Bei Tavakoli Shiraji 2023 wird keine Kontrollgruppe berichtet, allerdings liegt hier der Fokus vor allem auf der Beschreibung, wie viele Patient*innen ein TTP-Rezidiv erleiden.

Ein Vergleich der Inzidenz zwischen verschiedenen Altersgruppen erfolgte nur in den Studien von Reese 2013 und Terrell 2011 (beide auf Grundlage teilweise überschneidender Daten des Oklahoma-Registers), während Merlen 2022 den Altersbereich beschreibt, in welchem die meisten TTP-Fälle auftraten. Tavakoli Shiraji vergleicht das Alter von Patient*innen mit und ohne Rezidiv.

Ergebnisse

Bezogen auf die Zielgröße Alter berichtet Merlen 2022 ein medianes Alter bei TTP-Patient*innen von 51,5 Jahren bei einer Jahresinzidenz von 1,8/1 Millionen. Die Nicht-TTP

TMA-Patient*innen haben ein Median Alter von 56 Jahren. Zudem wird eine Alters-spezifische Inzidenz je Geschlecht angegeben. Bei Frauen liegt der höchste Inzidenzwert in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren (Inzidenz: 4,0/1 Millionen pro Jahr). Bei Männern liegt er Peak bei 60 bis 69 Jahren mit 3,4/1 Millionen pro Jahr. Reese 2013 stellt fest, dass die Inzidenz einer TTP bei Erwachsenen 30-fach größer (IRR 31,6; 95%KI 14,7 bis 68,1) ist als die von Kindern. Exakte Werte werden hier nicht genannt. Aus der Alters- und Geschlechts-Verteilung wurde festgestellt, dass in der Population der 73 Erwachsenen der Altersgipfel bei Frauen in der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren lag, während dieser bei Männern bei 40 bis 49 Jahren lag.

Tavakoli Shiraji 2023 beschreibt eine TTP-Population von 114 Patient*innen mit einem medianen Alter von 34 Jahren. Davon erleiden 27 Patient*innen mindestens ein TTP-Rezidiv. Das mediane Alter von Patient*innen, die ein Rezidiv erleiden 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 jüngeres Alter haben als Patient*innen ohne Rezidiv ($p=0,034$).

Terrell 2011 ermittelt, dass in der Altersgruppe von 16 bis 65 Jahren der ADAMTS13-Mangel größer ist als für Patient*innen über 65 Jahren (OR 3,14, 95% CI 1,24-7,95) ohne Unterschiede der <16 und über 65-Jährigen.

Tabelle 100: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien um prognostischen Einfluss des Alters auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Merlen 2022 (76) Cross-sectional study Data from 04/2012 to 12/ 2019 Data Source: systems from the CHUSJ (The Centre hospitalier universitaire Sainte- Justine, Montreal, Canada)	n(TMA; not specified whether TTP or non-TTP TMA)=846 patients n(non-TTP TMA)=693/846 patients (82%) n(non-categorizable)=6/846 patients (0,7%) n(confirmed TTP)=147/846 patients (17%) n(confirmed TTP with severe ADAMTS13 deficiency)=145/147 (99%) 118 patients with TTP and 666 patients with non-TTP TMA had their first TMA episode during study period <u>Demographics in TTP group:</u> Females: 62% Age (median): 49 years (IQR 35-63) (details in "Hauptergebnisse") <u>Definition of TTP:</u> TMA with ADAMTS13 deficiency with activity level <10%	Patients with TTP diagnosis	Patients with non- TTP TMA diagnosis	Demographics, incidence, prevalence	Detailed demographic results: - Age distribution profiles for non-TTP and TTP males show a biphasic trend with a small peak in childhood and a main peak around 65 years of age - Adult females were predominantly counted in both non-TTP and TTP with a tendency to be younger than adult males - No significant difference between females and males median ages Mean annual incidence for the period 2012–2019: - total TMAs: 12.0 (95% CI 7.4–16.6; median age = 56 years) - non-TTP TMA: 10.2 (95% CI 5.9–14.4; median age = 56 years) - TTP: 1.8 (95% CI 1.3–2.4, median age = 51.5 years) Age-specific annual incidence of TTP according to gender: <u>Females:</u> peak incidence observed in the age group 40–49 years (4.0 cases per million females per year; 95% CI 2.0–5.9)	3

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					• <u>Males</u>: peak incidence observed in the age group 60–69 years (3.4 per million males per year; 95% CI 1.1–5.6)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In our study, the median age of non-TTP patients and TTP patients, who had no previous history of TMA was 56 years and 51 years respectively. We found a male–female ratio of 1:1.4 comparable to the ratio of 1:1.6 reported by a Canadian apheresis referral center (British Columbia) in patients with TTP. In their study, Martin et al., found a median age at first presentation of 51 years, which corroborates our findings and suggest that differences in median age of patients with TTP between studies is due to demographic differences across countries. The predominance of females remained overall true when stratifying by age group, especially between the ages of 20 to 49 years. Indeed, the incidence was more than twofold higher in the age group of 30–39 years for females with non-TTP TMA and more than fourfold higher in the age group of 20–29 years for females with TTP compared to males. The clear trend for a higher incidence in females in the group of childbearing age was expected because pregnancy is a known risk factor of TMA.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie zu 846 Patient*innen, bei denen die ADAMTS13-Aktivität gemessen wurde mit insgesamt 147 bestätigten TTP-Patient*innen. Die Studie zeigt eine klare Dominanz von Patientinnen in der Studienpopulation (sowohl der TTP-, als auch non-TTP-Patient*innen) und stellt errechnete Inzidenzen und Prävalenzen (unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht) dar. Bei Frauen liegt der höchste Inzidenzwert bei einem Alter zwischen 40 und 49 Jahren, bei Männern liegt dieser Wert bei 60 bis 69 Jahren, ein Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen erfolgte nicht. Die Studie weist moderate Studienlimitationen auf.						
Reese 2013 (77) Cross-sectional study and systematic review Data from 01/1996 to 12/2012	Systematic review (children with TTP) N=24 reports n=79 patients (age<18 years) • More females than males • More older children (ages 9–17 years) than younger children (ages 0–8 years) • Children’s race not assessed due to availability	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%): adults (>18 years)	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%): adults (<18 years)	Incidence, demographic features, clinical features	Cohort study: the <u>standardized incidence rate</u> is more than 30-fold higher (31.65; 95%CI 16.7 to 68.1) in adults compared to children: • adults: IR: 2.35 (95 CI 1.84 to 3.00) • children: IR: 0.098 (95%CI 0.003 to 0.543) per 10⁶ person years over a 17 year period The <u>age and gender distribution</u> for 73 adult patients with ADAMTS13 activity <10% shows peak for female patients in age group	3

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Oklahoma TTP–HUS Registry	Cohort study (children and adults with TTP) n(patients overall (non-TTP specific; PEX requested))=333 n(patients with ADAMTS13 measurement)=312 n(TTP based on ADAMTS13 activity <10%)=73 adults + 1 child • Death reported for one child • Death from the initial episode of TTP appeared to be less in children, other clinical features were similar • Severe renal failure was uncommon among the reported children (4 children with severe renal failure: 2 with typical clinical features of diarrhea-associated HUS (with evidence for E. coli O157:H7), 1 with previous kidney transplant for Denys–Drash syndrome, 1 with serum creatinine of 3.8 mg/dl requiring dialysis				30 to 39 and peak for male patients in age group 40 to 49	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The standardized annual incidence rate of TTP in children was 0.09×10^6 children per year, 3% of the incidence rate among adults (2.88×10^6 adults per year). Among the 79 children who were identified (one from the Oklahoma Registry, 55 from published reports, 23 from the						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
reference laboratory), TTP appeared to be more common among females, similar to the relative increased frequency of women among adults with TTP, and more common in older children. [...] Although TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency in children is rare, it appears to be the same disorder that occurs in adults and to require similar management. Children who recover from their initial episode of TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency require the same long-term follow-up that is required for adults, to be alert for Rezidiv episodes and for other autoimmune disorders, such as SLE." Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie und Literaturrecherche zur Untersuchung der Inzidenz und klinischen Faktoren bei erwachsenen TTP-Patient*innen und Kindern mit TTP-Diagnose. Beide Populationen zeigen ähnliche Charakteristika. Es existieren moderate Studienlimitationen und eine Antwort auf die klinische Fragestellung kann indirekt abgeleitet werden. Patientinnen waren zum Zeitpunkt des TTP-Schubs am häufigsten zwischen 30 und 39 Jahre alt. Bei Männern wurde eine TTP am häufigsten zwischen 40 und 49 Jahren diagnostiziert. Es erfolgte kein Vergleich zwischen verschiedenen Altersklassen.						
Tavakoli Shiraji 2023 (78) Cross-sectional study Data from 2010 to 2017 Data Source: Shariati Hospital, Tehran, Iran	n=114 patients Female/Male=80/34 (70%/30%) Age (mean)=39,3 years (±14,99 years) Age (median)=34 years First manifestations: - Hematologic symptoms - Thrombocytopenia (n=37) - Anemia (n=27) - Neurologic symptoms - Cerebrovascular accidents (n=15) - Intracranial hemorrhage (n=9) Treatment - Corticosteroids (dosage 1mg/kg/d)	Patients with TTP (confirmed by ADAMTS13 activity <10%)	No control	Demographic findings, clinical data, laboratory data., incidences	Rezidiv - n=27 patients (23,6%) during the next 3 years from diagnosis - Median time to occurrence of Rezidiv: 12,44 months (range 4-48) 83,3% of patients had at least one Rezidiv - Patients in the Rezidiv group significantly have lower ages: 32 (IQR 19) vs. 34 (IQR 17) years (P=0.034)	3

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
	• With neurological manifestation: additional corticosteroids • PEX (after three days; thereafter every other day) • Rituximab administered for high-risk patients • Median treatment duration=11.5 days Outcome • Number of PEX sessions significantly increased if patient is treated with Rituximab • Patients expected disease Rezidiv after every prominent event, which greatly reduced their quality of life					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „114 patients (80 females, 34 males) with a mean age of 39.3 ± 14.99 years were included. Hematologic and neurologic symptoms were the most common manifestations. Abnormal laboratory findings at the presentation included thrombocytopenia, anemia, and elevated LDH. All patients were treated with plasma exchange, and 75.5% of them had a response to treatment, while the 3-year Rezidiv and mortality rate was 23.6 and 26.3%. Lower platelet count was a predictor of disease Rezidiv. Age, hematological, or neurological initial presentation were associated with TTP mortality. Based on the largest study of TTP patients ever in Iran, the demographic and clinical characteristics of Iranian TTP patients are similar to other existing reports. Knowledge of the risk factors for TTP Rezidiv and mortality could be useful to alert hematologists for prompt therapeutic actions when necessary.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie mit insgesamt 114 TTP-Patient*innen mit Untersuchung von demographischen und klinischen Faktoren. Es existieren moderate Studienlimitationen mit dem Risiko von Berichtsverzerrungen. Im Median waren Patient*innen mit Rezidiv etwas jünger als Patient*innen ohne Rezidiv (32 vs. 34 Jahre).						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Terrell 2011 (79) Cross-sectional study Data from 11/1995 to 12/2009 Oklahoma TTP–HUS Registry	n(with ADAMTS13 measurement)=281 patients n(ADAMTS13 activity level <10%)=65 patients (23%) n(ADAMTS13 activity level <10% and ADAMTS13 inhibitor present)=55 patients (85%) Race-ethnicity distribution in the total population: 281 patients: • White: 203 (72%) • Black: 58 (21%) • Other: 20 (7%) (11 Native-Americans, 4 Hispanic non-blacks, 3 Asians, 2 patients were biracial (1 black/Native-American, 1 black/white) Race-ethnicity distribution in the iTTP population: 65 patients: • White: 39 (60%) • Black: 23 (35%) • Native-Americans: 3 (5%) <u>Demographics:</u> • Female: 192/281 patients (68%) • Age:	Patients with iTTP (“severe ADAMTS1 3 deficiency ”; ADAMTS1 3 activity level <10%)	Patients with non- TTP TMA (ADAMTS1 3 activity level >10%)	ADAMTS13 deficiency, race-ethnicity, absolute neutrophil counts	• ADAMTS13 deficiency among patients with TTP was greater ○ for people aged 16-65 vs. >65 (adjusted OR 3,14; 95% CI 1,24 – 7,95) • no difference between people <16 vs. >65 years (OR 1.01; 95 %CI 0.11 to 9.71)	2

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	○ <16 years: 13 patients ○ 16–65 years: 205 patients ○ >65 years: 63 patients					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, our data demonstrate that blood group O is an independent risk factor for TTP associated with severe ADAMTS13 deficiency, suggesting a hypothesis that higher levels of normal VWF multimers may provide partial protection against microvascular thrombosis caused by pathologic ultra-large VWF multimers. These observations provide a basis for further investigations on the mechanisms of VWF-mediated microvascular thrombosis in patients with TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Kohortenstudie analysiert die Zusammenhänge zwischen einer TTP bzw. TMA mit ADAMTS13 Aktivitäts-Level unter bzw. über 10% und anderen Faktoren (Blutgruppe, Ethnie, Geschlecht, Alter). Dabei tritt eine TTP häufiger bei Personen zwischen 16 und 65 Jahren auf. Die Studie weist nur moderate Studienlimitationen auf, weshalb der Evidenzgrad nicht herabgestuft wurde. CI=confidence interval; DI-TTP=drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV= human immunodeficiency virus; HSA=human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N=number of publications; n=number of patients; NSCLC=non-small-cell lung cancer; TMA=thrombotic microangiopathy; (a)TTP=(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX=plasma exchange						

5.8.5. Fragestellung 04

Studiencharakteristika

Es konnten fünf Querschnittstudien eingeschlossen werden (Merlen 2022, Reese 2013, Tarasco 2021, Terrell 2010, Terrell 2011), wobei 3 Studien auf Daten des Oklahoma-Registers basieren (Reese 2012, Terrell 2010 und 2011). Die Studien decken einen Zeitraum von 1. Januar 1989 bis 31. Dezember 2019 ab. Es wurden zwischen 87 und 846 147 klinischen Patient*innen mit TTP untersucht. Addiert man die Studienpopulationen aller Veröffentlichungen, konnten 1963 340 TTP Patient*innen eingeschlossen werden (siehe Tabelle 101).

Die Studie von Merlen 2022 untersucht eine Stichprobe aus 846 Patient*innen mit einer TMA, die später weiter diagnostisch eingeteilt wurde. Bei 147 der 846 Patient*innen (17%) konnte eine TTP festgestellt werden, wobei bei nur 145 der Patient*innen ein ADAMTS13-Defizit <10% diagnostiziert werden konnte. 82% der 846 Patient*innen wird eine TMA attestiert, die keine TTP ist. Bei 6 Patient*innen konnte die Erkrankung nicht genauer spezifiziert werden. Es wird nicht explizit zwischen cTTP und iTTP unterschieden. Der Frauenanteil unter den Patient*innen lag bei 62% und das Median Alter bei 49 Jahren (IQR 35-63).

Reese 2013 nutzt Daten eines TTP-Registers und erstellt eine systematische Übersicht aus 24 Berichten. Die Registerdaten enthalten 333 Patient*innenfälle, bei 312 wird eine ADAMTS13-Aktivitäts-Messung durchgeführt. Von den 312 Fällen wurde bei 74 Patient*innen eine TTP diagnostiziert (73 Erwachsene, 1 Kind). Über die systematische Übersichtsarbeit können 78 Kinder unter 18 Jahren mit einer TTP eingeschlossen werden. Mit dem Kind aus dem Register ergibt sich eine Stichprobe für Personen <18 Jahren von 79 Patient*innen.

In der prospektiven Kohortenstudie von Tarasco 2021 werden 87 cTTP-Patient*innen eingeschlossen. Es wurde ein Frauenanteil von 47% gemessen. Das Median Alter bei Diagnose lag bei 18 Jahren (Range: 0-70 Jahren), während es bei Disease Onset bei 4,6 Jahren (Range 0-70 Jahren) lag.

Terrell 2010 schloss 335 Patient*innen mit einer ADAMTS13-Aktivität <10% ein. 51% der Studienteilnehmenden waren Frauen. Bei Terrell 2011 wurden zunächst 281 Patient*innen eingeschlossen, die eine ADAMTS13-Messung erhalten haben. Von diesen 281 Fällen konnte bei 65 Patient*innen (23%) eine TTP diagnostiziert werden. Von diesen wiederum war bei 55 Patient*innen auch ein ADAMTS13 Inhibitor messbar. Unter allen 281 Patient*innen lag der Anteil der Frauen bei 68%. Beide Studien werden hier ergänzend dargestellt, da sich die Patient*innen mit denen aus Reese 2013 überschneiden.

In allen Studien wurde neben klinischen Zeichen die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung als diagnostisches Instrument eingesetzt. Eine TTP wurde nur dann festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Marlen 2022 vergleicht die Charakteristika von Patient*innen mit einer TTP mit denen von Patient*innen, die eine TMA haben und bei denen eine TTP ausgeschlossen wurde. Es wurden dabei vor allem Unterschiede in den Populationen hinsichtlich Geschlechtes und Alter untersucht und Inzidenz- und Prävalenzwerte berechnet. Auch Terrell 2011 vergleicht die TTP-Population mit einer Kohorte, die an einer TMA, aber nicht an einer TTP leidet. Dabei wird die Verteilung nach Ethnie, Blutgruppe, Alter und Geschlecht untersucht.

Reese 2013 vergleicht die Inzidenzen, demographischen Charakteristika und das klinische Bild einer erworbenen TTP zwischen Erwachsenen und Kindern.

Die Studien von Tarasco 2021 und Terrell 2010 weisen keine Kontrollgruppen auf, allerdings liegt bei Tarasco 2021 der Fokus auf der Beschreibung von Patient*innenfällen mit cTTP, während in den anderen Studien eine iTTP untersucht wird (falls nicht anders angegeben).

Ergebnisse

Bezogen auf die Zielgröße Geschlecht berichtet Merlen 2022 einen Frauenanteil der Gesamtpopulation von 62%. Die Jahresinzidenz bei Frauen lag höher als die von Männern (2,2/1 Mio. (95% CI 1,3-3,0) bzw. 1,5/1 Mio. (95% CI 0,9-2,1); $p=0,001$). Außerdem ist die Jahresprävalenz für eine TTP für Frauen größer als von Männern (5,6/1 Mio. (95% CI 3,4-7,8) bzw. 3,0 (95% CI 1,7-4,2). Zudem konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz von Frauen zwischen 2012 und 2019 kontinuierlich zunahm, während sie für Männer ab dem Jahr 2014 gleichblieb.

Reese 2013 stellt fest, dass die Inzidenz einer TTP bei Frauen 3-mal so hoch ist, wie die von Männern (IRR 3.19; 95%KI 2,65 bis 3,85).

Tarasco 2021 beschreibt eine cTTP-Population von 87 Patient*innen, darunter 41 Frauen (47%). Der Frauenanteil ist nicht kleiner als der Anteil der Männer. Gleichzeitig ist die Inzidenz der Frauen größer als die der Männer.

Tabelle 101: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss des Geschlechts auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Merlen 2022 (76) Cross-sectional study Data from 04/2012 to 12/2019 CHUSJ (The Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada)	n(TMA; not specified whether TTP or non-TTP TMA)=846 patients n(non-TTP TMA)=693/846 patients (82%) n(non-categorizable)=6/846 patients (0,7%) n(confirmed TTP)=147/846 patients (17%) n(confirmed TTP with severe ADAMTS13 deficiency)=145/147 (99%) 118 patients with TTP and 666 patients with non-TTP TMA had their first TMA episode during study period <u>Demographics in TTP group:</u> Females: 62% Age (median): 49 years (IQR 35-63) (details in "Hauptergebnisse") <u>Definition of TTP:</u> TMA with ADAMTS13 deficiency with activity level <10%	Patients with TTP diagnosis	Patients with non- TTP TMA diagnosis	Demographics, incidence, prevalence	Detailed demographic results: - Adult females were predominantly counted in both non-TTP and TTP with a tendency to be younger than adult males - No significant difference between females and males median ages Age-specific annual incidence of TTP according to gender: - Incidence of TTP significantly higher in females (2.2, 95% CI 1.3–3.0) compared to males (1.5, 95% CI 0.9–2.1) (p = 0.001) <u>Females:</u> peak incidence observed in the age group 40–49 years (4.0 cases per million females per year; 95% CI 2.0–5.9) <u>Males:</u> peak incidence observed in the age group 60–69 years (3.4 per million males per year; 95% CI 1.1–5.6) Mean annual TTP prevalence (per million population) of TTP over the study period: <u>Total population:</u> 4.3 cases (95% CI 2.7–5.9) <u>Female:</u> 5.6 (95% CI 3.4–7.8) <u>Male:</u> 3.0 (95% CI 1.7–4.2)	3

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					Prevalence of TTP steadily increased among females from 2012 to 2019 in contrast with males for whom TTP prevalence plateaued from 2014.	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In our study, the median age of non-TTP patients and TTP patients, who had no previous history of TMA was 56 years and 51 years respectively. We found a male–female ratio of 1:1.4 comparable to the ratio of 1:1.6 reported by a Canadian apheresis referral center (British Columbia) in patients with TTP. In their study, Martin et al., found a median age at first presentation of 51 years, which corroborates our findings and suggest that differences in median age of patients with TTP between studies is due to demographic differences across countries. The predominance of females remained overall true when stratifying by age group, especially between the ages of 20 to 49 years. Indeed, the incidence was more than twofold higher in the age group of 30–39 years for females with non-TTP TMA and more than fourfold higher in the age group of 20–29 years for females with TTP compared to males. The clear trend for a higher incidence in females in the group of childbearing age was expected because pregnancy is a known risk factor of TMA.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige Studie mit insgesamt 147 bestätigten TTP-Patient*innen. Die Studie zeigt eine klare Dominanz von Patientinnen in der Studienpopulation (sowohl der TTP-, als auch non-TTP-Patient*innen) und stellt errechnete Inzidenzen und Prävalenzen (unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht) dar. Bei Frauen liegt der höchste Inzidenzwert bei einem Alter zwischen 40 und 49 Jahren, bei Männern liegt dieser Wert bei 60 bis 69 Jahren. Die Studie weist moderate Studienlimitationen auf und kann direkt zur Beantwortung der klinisch relevanten Fragestellung beitragen.						
Reese 2013 (77) Cross-sectional study and systematic review Data from 01/1996 to 12/2012 Oklahoma TTP–HUS Registry	Systematic review (children with TTP) N=24 reports n=79 patients (age<18 years) - More females than males - More older children (ages 9–17 years) than younger children (ages 0–8 years) - Children’s race not assessed due to availability	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%): adults (>18 years)	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%): adults (<18 years)	Incidence, demographic features, clinical features	Cohort study: For patients with ADAMTS13 activity <10%, the <u>standardized incidence rate</u> is more than threefold higher in women compared to men (IRR 3.19; 95%CI 2.65 to 3.85) - Women: 3.27 (95%CI 2.97 to 3.57) - Men: 1.02 (95%CI 0.86 to 1.19) per 10⁶ person years over a 17 year period The <u>age and gender distribution</u> for 73 adult patients with ADAMTS13 activity	2

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
	Cohort study (children and adults with TTP) n(patients overall (non-TTP specific; PEX requested))=333 n(patients with ADAMTS13 measurement)=312 n(TTP based on ADAMTS13 activity <10%)=73 adults + 1 child				<10% shows peak for female patients in age group 30 to 39 and peak for male patients in age group 40 to 49	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The standardized annual incidence rate of TTP in children was 0.09×10^6 children per year, 3% of the incidence rate among adults (2.88×10^6 adults per year). Among the 79 children who were identified (one from the Oklahoma Registry, 55 from published reports, 23 from the reference laboratory), TTP appeared to be more common among females, similar to the relative increased frequency of women among adults with TTP, and more common in older children. [...] Although TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency in children is rare, it appears to be the same disorder that occurs in adults and to require similar management. Children who recover from their initial episode of TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency require the same long-term follow-up that is required for adults, to be alert for Rezidiv episodes and for other autoimmune disorders, such as SLE.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie und Literaturrecherche zur Untersuchung der Inzidenz und klinischen Faktoren bei erwachsenen TTP-Patient*innen und Kindern mit TTP-Diagnose. Beide Populationen zeigen ähnliche Charakteristika. Es existieren moderate Studienlimitationen und eine Antwort auf die klinische Fragestellung kann indirekt abgeleitet werden. Die Studie beschreibt eine höhere Inzidenz für TTP bei Frauen als bei Männern. Patientinnen waren zum Zeitpunkt des TTP-Schubs am häufigsten zwischen 30 und 39 Jahre alt. Bei Männern wurde eine TTP am häufigsten zwischen 40 und 49 Jahren diagnostiziert.						
Tarasco 2021 (80) Cross-sectional study Data until 08/2018 Data Source: Hereditary TTP	n=87 patients Female: 41/87 patients (47%) → not significantly higher to males <u>Age:</u> Median age of overt disease onset: 4.6 years (range: 0-70 years)	Patients with diagnosed cTTP	No control	Effect of age at enrollment, sex, use of prophylaxis, follow-up time on TTP episodes	Incidence rate by age groups <10 years: 1,18 (95% CI, 0,88-1,55) 10-20 years: 0,35 (95% CI, 0,23-0,5) 20-30 years: 0,28 (95% CI, 0,17-0,43) 30-40 years: 0,26 (95% CI, 0,15-0,42) >40 years: 0,14 (95% CI, 0,0,08-0,23)	2-

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Registry (www.ttpregistry.net)	- Median age of diagnosis: 18 years (range: 0-70 years) - Median age at enrollment into the registry: 26 years (range: 1,2-75 years) - Median age at last follow-up: 32 years (range: 2,1-79 years) <u>Ethnicity:</u> - White: 75/87 patients (86%) - Asian: 6/87 patients (6,9%) - Hispanic: 3/87 patients (3,4%) - Other: 3/87 patients (3,4%)				- Increasing age reduced the incidence of TTP episodes by a factor of 0.71 (95% CI, 0.56-0.90) per decade - Higher annual incidence in female patients attributable to overall younger age (21 years [range 1.2-68] vs 31 years [range 1.7-75] in male subjects; P=0.028)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, the Hereditary TTP Registry has provided for the first time prospective data of 87 confirmed cTTP patients. The overall annual incidence rate of acute episodes was considerably lower than the annual bleeding rate in patients with hemophilia,36,37 another inherited disorder originally treated with plasma infusions. This data needs to be taken into account when designing prophylaxis and treatment studies with recombinant ADAMTS13. The efficacy of currently used prophylaxis regimens (infusion of 10-15 mL plasma/kg every 2-3 weeks) is often insufficient to prevent acute episodes. This was particularly true for young children and women. Once recombinant ADAMTS13 becomes available38 and regular home treatment will become possible, the decision to treat patients with cTTP prophylactically will be less difficult, and applied doses will likely be more efficient than the current volume-wise limited plasma regimens.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Einarmige Kohortenstudie, die Charakteristika von cTTP Patient*innen und Verläufen untersucht. Bezüglich des Geschlechts wurden etwas mehr Fälle von Männern mit cTTP berichtet. Bei einer iTTP ist das Geschlechterverhältnis genau entgegengesetzt.						
Terrell 2010 (81) Cross-sectional study	n=335 patients Female: 51% <u>Ethnicity:</u> - White: 80% - Black: 8%	patients with ADAMTS13 activity <10% and	No control	Capturing associated conditions, potential etiologies	Gender distribution varies by age (percent of women): <65 years: 48.1 – 51.8% 65–74 years: 54.4% >75 years: 63.5%	3 (Herabstufung aufgrund von Indirektheit)

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
Data from 01/1989 to 12/2009 Oklahoma TTP– HUS Registry	Other: 12%	quinine-associated etiology, other drug-associated, bloody diarrhea prodrome, previous diagnosis of autoimmune disorders other than SLE, idiopathic			Findings: - Predominance of women across most of the clinical categories - Categories with no significant gender and/or race disparities probably because of heterogeneity (HSCT, non-quinine drug-associated, pregnancy/postpartum) - Patients with quinine-associated TTP-HUS, 96% were women and 96% were white - Patients with TTP preceded by prodrome of bloody diarrhea, 77% were women and 97% were white	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We compared the gender and race of 335 patients enrolled in the Oklahoma TTP-HUS Registry across 21 years for their first episode of TTP or HUS to appropriate control groups. The relative frequency of women and white race among patients with TTP-HUS associated with a bloody diarrhea prodrome and the relative frequency of women with quinine-associated TTP-HUS were significantly greater than their control populations. The relative frequency of women and black race among patients with idiopathic TTP and TTP associated with severe ADAMTS13 deficiency was significantly greater than their control populations. The relative frequency of black race among patients who had systemic lupus erythematosus (SLE) preceding TTP was significantly greater than among a population of patients with SLE, and the relative frequency of black race among patients with other autoimmune disorders preceding TTP was significantly greater than their control population. No significant gender or race disparities were present among patients with hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy, TTP associated with pregnancy, or TTP associated with drugs other than quinine. The validity of these observations is supported by the enrollment of all consecutive patients across 21 years from a defined geographic region, without selection or referral bias.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die vorliegende Kohortenstudie auf Basis des Oklahoma TTP-HUS Registers beschreibt Charakteristika von TTP-Patient*innen und Diagnosen. Es zeigt sich in vielen Bereichen eine Dominanz des weiblichen Geschlechts. Aufgrund der Definition von TTP auf dem sehr granularen Level erfolgt eine Herabstufung der Evidenz aufgrund von Indirektheit.

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Terrell 2011 (79) Cross-sectional study Data from 11/1995 to 12/2009 Oklahoma TTP– HUS Registry	n(with ADAMTS13 measurement)=281 patients n(ADAMTS13 activity level <10%)=65 patients (23%) n(ADAMTS13 activity level <10% and ADAMTS13 inhibitor present)=55 patients (85%) Race-ethnicity distribution in the total population: 281 patients: • White: 203 (72%) • Black: 58 (21%) • Other: 20 (7%) (11 Native-Americans, 4 Hispanic non-blacks, 3 Asians, 2 patients were biracial (1 black/Native-American, 1 black/white) Race-ethnicity distribution in the iTTP population: 65 patients: • White: 39 (60%) • Black: 23 (35%) • Native-Americans: 3 (5%) <u>Demographics:</u> • Female: 192/281 patients (68%)	Patients with iTTP ("severe ADAMTS13 deficiency"; ADAMTS13 activity level <10%)	Patients with non- TTP TMA (ADAMTS1 3 activity level >10%)	ADAMTS13 deficiency, race-ethnicity, absolute neutrophil counts	• Racial-ethnic distribution was different between patients with (60% white, 35% black, 5% other race- ethnicity) and without severe ADAMTS13 deficiency (76% white, 16% black, 8% other race-ethnicity) (P = 0.003) • ADAMTS13 deficiency among patients with TTP was greater ○ for females as compared to males (adjusted OR 2,66; 95% CI 1,28 – 5,54), and •	2

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	- Age: <16 years: 13 patients 16–65 years: 205 patients >65 years: 63 patients					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, our data demonstrate that blood group O is an independent risk factor for TTP associated with severe ADAMTS13 deficiency, suggesting a hypothesis that higher levels of normal VWF multimers may provide partial protection against microvascular thrombosis caused by pathologic ultra-large VWF multimers. These observations provide a basis for further investigations on the mechanisms of VWF-mediated microvascular thrombosis in patients with TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Kohortenstudie analysiert die Zusammenhänge zwischen einer TTP bzw. TMA mit ADAMTS13 Aktivitäts-Level unter bzw. über 10% und anderen Faktoren (Blutgruppe, Ethnie, Geschlecht, Alter). Dabei tritt eine TTP häufiger bei Frauen, Personen mit Blutgruppe O, Personen mit schwarzer Ethnie und Personen zwischen 16 und 65 Jahren auf. Die Studie weist nur moderate Studienlimitationen auf, weshalb der Evidenzgrad nicht herabgestuft wurde. CI=confidence interval; DI-TTP=drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV= human immunodeficiency virus; HSA=human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N=number of publications; n=number of patients; NSCLC=non-small-cell lung cancer; TMA=thrombotic microangiopathy; (a)TTP=(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX=plasma exchange						

5.8.6. Fragestellung 05

Studiencharakteristika

Es konnten eine Querschnittstudie (Reese 2013) und eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen werden (Chaturvedi 2022). Die Studien decken einen Zeitraum von 1995 bis 2020 ab. Es wurden zwischen 333 und 645 klinischen Patient*innenfälle mit iTTP untersucht, wobei die Patient*innen aus Reese 2013 vermutlich in die Studie von Chaturvedi 2011 eingehen. Addiert man die Studienpopulationen aller Veröffentlichungen, konnten 1056 Patient*innen eingeschlossen werden (siehe Tabelle 102).

Die Studie von Chaturvedi 2022 untersucht eine Stichprobe aus 645 iTTP-Patient*innen mit 1049 Episoden. Insgesamt waren 71% der Studienteilnehmenden weiblich. Reese 2013 nutzt Daten des Oklahoma TTP-Registers und erstellt eine systematische Übersicht aus 24 Berichten. Die Registerdaten enthalten 333 Patient*innenfälle, bei 312 wird eine ADAMTS13-Aktivitäts-Messung durchgeführt. Von den 312 Fällen wurde bei 74 US-amerikanischen Patient*innen eine TTP diagnostiziert (73 Erwachsene, 1 Kind). Über die systematische Übersichtsarbeit können 78 Kinder unter 18 Jahren mit einer TTP eingeschlossen werden. Mit dem Kind aus dem Register ergibt sich eine Stichprobe für Personen <18 Jahren von 79 Patient*innen.

In allen Studien wurde neben klinischen Zeichen die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung als diagnostisches Instrument eingesetzt. Eine TTP wurde nur dann festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Chaturvedi 2022 beschreibt die Charakteristika und Outcome einer iTTP-Population. Es wird insbesondere untersucht, welchen Einfluss Alter, Geschlecht, Ethnie und verschiedene Therapieoptionen (Rituximab) auf das Überleben, den Therapieerfolg und Rezidiv-freies Überleben und TTP-Rezidiv allgemein haben.

Reese 2013 vergleicht die Inzidenzen, demographischen Charakteristika und das klinische Bild einer erworbenen TTP zwischen Erwachsenen und Kindern.

Ergebnisse

Bezogen auf die Zielgröße Ethnie sind 57,8% der Studienteilnehmenden von Chaturvedi 2022 der schwarzen Ethnie zuzuordnen. 36,6% zählen zur weißen Ethnie, die verbleibenden 5,6% zu anderen Gruppen. Beim Überleben und Therapieerfolg ist kein Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen feststellbar. Jedoch bei dem Risiko ein TTP-Rezidiv zu erleiden ist die Zugehörigkeit zur schwarzen Ethnie der stärkste Prediktor (HR 1,6 (1,16-2,21)).

Reese 2013 stellt fest, dass die Inzidenz einer TTP für Personen mit schwarzer Ethnie 7-mal so hoch ist, wie die von Personen einer anderen ethnischen Gruppe (IRR 7,09; 95%KI 6,05 bis 9,77).

Tabelle 102: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss der Ethnie auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Chaturvedi 2022 (82) Retrospective cohort study Data from 1995 to 2020 Data Source: United States Thrombotic Microangiopathies (USTMA) Consortium iTTP Registry	n(patients)=645 n(episodes)=1049 Median age at time of episodes: 44 years <u>Ethnicity:</u> - Black: 373 patients (57,8%), 651 episodes (62%) - White: 236 patients (36,6%), 354 episodes (33,7%) - Other/unknown: 36 patients (5,6%), 44 episodes (4,2%)	Patients with iTTP	No control	Acute iTTP-associated death; Rezidiv-free survival	Death 35/1049 patients (3,3%) - No significant effect of race Rezidiv - Rezidivs occurred in 218/645 patients (35%) - In Black patients: 150/373 (40%) - In White patients: 62/236 (26%) - In other/unknown race: 6/36 (17%) - Strongest predictor for Rezidiv: black race (compared to white race): HR 1,6 (1,16-2,21), P=0,0039	3
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In the largest multicenter study of iTTP in the United States, we identify for the first time an important racial disparity in iTTP outcomes between Black and White patients. Black race is associated with higher Rezidiv risk, even after adjusting for treatment with rituximab and selection bias. Although treatment with rituximab delays Rezidiv in de novo iTTP, Black patients had shorter RFS than White patients regardless of treatment. Importantly, in Rezidiv iTTP, rituximab significantly improved RFS in White but not in Black patients. This suggests that in Rezidiv iTTP, Black patients in particular are more likely to have a much shorterlived response to rituximab and benefit from closer monitoring and consideration of alternative immunosuppressive therapies.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Studie vergleicht verschiedene Patient*innen-Outcomes von 645 iTTP-Patient*innen mit 1308 Episoden nach Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie. Dabei wird ein starker Zusammenhang festgestellt zwischen dem Wiederauftreten eines iTTP-Schubes und Personen mit schwarzer Ethnie. Die anderen Ergebnisse sind für die Beantwortung der gestellten Forschungsfrage nur indirekt relevant.						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Reese 2013 (77) Cross-sectional study and systematic review Data from 01/ 1996 to 12/2012 Oklahoma TTP– HUS Registry	Systematic review (children with TTP) N=24 reports n=79 patients (age<18 years) • More females than males • More older children (ages 9–17 years) than younger children (ages 0–8 years) • Children's race not assessed due to availability Cohort study (children and adults with TTP) n(patients overall (non-TTP specific; PEX requested))=333 n(patients with ADAMTS13 measurement)=312 n(TTP based on ADAMTS13 activity <10%)=73 adults + 1 child	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%); adults (>18 years)	TTP patients (ADAMTS13 activity level <10%); adults (<18 years)	Incidence, demographic features, clinical features	Cohort study: For patients with ADAMTS13 activity <10%, the <u>standardized incidence rate</u> is more than sevenfold (IRR 7.09; 95%CI 6.05 to 8.31) higher in • blacks (8,78; 95 %CI 7,79 to 9,77) vs. • non-blacks (1,24; 94 %CI 1,10 to 1,38) per 1.000.000 person years over 1 17-year period Among the 47 non-black patients with ADAMTS13 activity <10%, 45 were white and two were Native American	2

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The standardized annual incidence rate of TTP in children was 0.09×10^6 children per year, 3% of the incidence rate among adults (2.88×10^6 adults per year). Among the 79 children who were identified (one from the Oklahoma Registry, 55 from published reports, 23 from the reference laboratory), TTP appeared to be more common among females, similar to the relative increased frequency of women among adults with TTP, and more common in older children. [...] Although TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency in children is rare, it appears to be the same disorder that occurs in adults and to require similar management. Children who recover from their initial episode of TTP associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency require the same long-term follow-up that is required for adults, to be alert for Rezidiv episodes and for other autoimmune disorders, such as SLE.”

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie und Literaturrecherche zur Untersuchung der Inzidenz und klinischen Faktoren bei erwachsenen TTP-Patient*innen und Kindern mit TTP-Diagnose unter Einschluss von 26 Schwarzen und 47 Nicht-Schwarzen US-amerikanischen TTP-Patient*innen. Es wurden deutlich höhere Inzidenzraten in der schwarzen Bevölkerung berechnet. Es existieren moderate Studienlimitationen.						
CI=confidence interval; DI-TTP=drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV= human immunodeficiency virus; HSA=human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N=number of publications; n=number of patients; NSCLC=non-small-cell lung cancer; TMA=thrombotic microangiopathy; (a)TTP=(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; (i)TTP=(immune-mediated) thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX=plasma exchange						

5.8.7. Fragestellung 06

Studiencharakteristika

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie (Deford 2013) eingeschlossen. Diese deckt den Zeitraum von 1995 bis 2011 ab. Es wurden 57 Patient*innenfälle eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 39 Jahren und einem Anteil von 79% Frauen (siehe Tabelle 103).

Exposition und Kontrollgruppen

Deford 2013 untersucht die Studienpopulation hinsichtlich demographischer Faktoren und klinischen Ausprägungen. Es war keine Kontrollgruppe vorhanden. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen TTP und dem erhöhten Körpergewicht wurde der BMI-Wert verwendet.

Ergebnisse

Patient*innen mit einer TTP, die ihre erste Episode überlebt haben, zeigen einen höheren BMI-Wert als die herangezogene US-amerikanische Vergleichsbevölkerung. Ein großer Anteil der TTP-Patient*innen (ca. 28 %) im Vergleich zu ca. 8 % in der alter-, geschlechts- und race-vergleichbaren US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung wiesen einen BMI von über 40kg/m² auf. Im Follow-up Zeitraum ist dieser Unterschied zwischen TTP-Population und Vergleichspopulation nicht mehr vorhanden.

Tabelle 103: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss des Körpergewichtes auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Deford 2013 (70) Retrospective cohort study Data from 1995 to 2011 The Oklahoma TTP–HUS Registry	n(TTP patients with ADAMTS13 <10%)=57 Median age at time of initial episode: 39 years (range, 9 to 71 years) Female: 45 patients (79%) Ethnicity: Black: 21 patients (37%) TTP classification • Idiopathic: 46/57 patients • Postpartum: 3/57 patients • Bloody diarrhea: 2/57 patients • Previous diagnosis of SLE: 4/57 patients • Systemic infection: 2/57 patients	Patients with TTP	No control	Demographics, characteristic of TTP, ADAMTS13 activity, clinical conditions	BMI • BMI was significantly greater than the expected US values ($P<0,001$) (especially for BMI>35) ○ BMI <18,5: 6% of TTP patients vs. 6% in US general population ○ BMI 18,5-24: 19% vs. 31% ○ BMI 25-29: 19% vs. 28% ○ BMI 30-34: 16% vs. 18% ○ BMI 35-40: 12% vs. 9.5% ○ BMI >40: 28% vs. 8% • Patients' BMI during follow-up was not different from initial values (n=52; median follow-up, 5,7 years; range, 0,2 to 16,5 years; $P=0,922$). Rezidiv • Patients with 1 to 4 Rezidivs (median: 1 Rezidiv): 21/57 patients (37%)	3
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ The prevalence of obesity, particularly morbid obesity (BMI >40kg/m ²), was significantly increased among our patients at the time of their initial diagnosis of TTP. Obesity is a principal risk factor for cardiovascular disease, including hypertension, ³¹ and is associated with increased all-cause mortality. ^{17,31-33} The prevalence of hypertension was increased among our patients who survived their initial episode of TTP. Even though we attempted to control for the age, race, gender, and BMI differences of our patients, these demographic factors as well as additional unknown factors may have contributed to the observed poor health outcomes of our patients. [...] Recognition of increased morbidity and mortality among patients following recovery suggests that TTP may, in some patients, be more of a chronic disorder rather than a disorder of acute episodes and complete recovery. These observations						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
suggest that recovery from an acute episode of TTP is not a conclusion of care, but rather the beginning of a requirement for long-term health care. The occurrence of obesity, hypertension, depression, and SLE in these patients highlights issues of public health and primary care in addition to the need for investigation to understand the continuing health problems associated with TTP survivorship.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Studie analysiert Daten des Oklahoma TTP-HUS Registers und beschreibt die Charakteristika von 57 TTP-Patient*innen zwischen 1995 und 2011. Dabei zeigt sich, dass Patient*innen mit einer TTP-Diagnose höhere BMI-Werte im Vergleich zur US-amerikanischen Bevölkerung aufweisen. BMI=Body-mass index; CI=confidence interval; DI-TTP=drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV=human immunodeficiency virus; HSA=human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N=number of publications; n=number of patients; NSCLC=non-small-cell lung cancer; TMA=thrombotic microangiopathy; (a)TTP=(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX=plasma exchange; SLE=Systemic lupus erythematosus						

5.8.8. Fragestellung 07

Studiencharakteristika

Es konnten fünf Studien eingeschlossen werden: 2 Querschnittstudien (Blombery 2016, Mancini 2019), 2 retrospektive Kohortenstudien (Kremer Hovinga 2010, Mariotte 2016) und 1 prospektive Kohortenstudien (Morgand 2013). Die Studien decken einen Zeitraum von 1995 bis November 2015 ab. Es wurden zwischen 57 und 772 klinische Patient*innenfälle untersucht. Addiert man die Studienpopulationen aller Veröffentlichungen, konnten 1693 Patient*innen eingeschlossen werden. Es wurden explizit 72 Episoden beschrieben (siehe Tabelle 104).

Blombery 2016 beschreibt 57 Patient*innen, bei denen 72 Episoden von TTP auftreten. Die Männer-Frauen-Relation liegt 1:2,8 und das mediane Alter bei 38 Jahren. Bei Kremer Hovinga werden 282 Patient*innen beschrieben, von denen 60 an einer TTP leiden. Der Frauenanteil beträgt 82%. Im Median liegt das Alter bei 41 Jahren mit einer Range von 9 bis 72 Jahren. In der Querschnittstudie von Mancini 2019 werden 302 iTTP-Patient*innen eingeschlossen. Es wurde eine Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern von 76,5% zu 23,5% beobachtet. Das mediane Alter lag bei 40 Jahren (IQR: 30-50 Jahre). Bei Mariotte 2016 wurden 772 TTP-Patient*innen eingeschlossen, 585 Fälle wurden als iTTP beschrieben, 166 Fälle als erworbene TTP mit unbekannter Ursache und 21 Fälle als vererbte TTP. Unter allen 772 Patient*innen lag der Anteil der Frauen bei 68%. Das mediane Alter lag bei 43 Jahren (IQR: 32-59). Morgand 2013 untersucht 280 iTTP-Patient*innen. 69% der Studienpopulation sind Frauen. Das mediane Alter ist 38 Jahre (Range: 27-51). In allen Studien wurde neben klinischen Zeichen die ADAMTS13-Aktivitäts-Messung als diagnostisches Instrument eingesetzt. Eine TTP wurde nur dann festgestellt, wenn das ADAMTS13-Level unter 10% lag.

Exposition und Kontrollgruppen

Mancini 2019 vergleicht die Prävalenz für Autoimmunkrankheiten in der Stichprobe mit der europäischen Referenz-Bevölkerung. Bei Blombery 2016, Kremer Hovinga 2010, Mariotte 2016 und Morgand 2013 werden keine Kontrollgruppen berichtet und die Population nur deskriptiv beschrieben.

Ergebnisse

In der Studie von Mancini 2019 stellen Infektionen den häufigsten Trigger für TTP-Episoden dar (27%). Dabei wurde festgestellt, dass Infektionen besonders oft mit Rezidiv assoziiert werden (30,6% als Trigger für Rezidiv vs. 23,5% als Trigger von de-novo TTP-Schüben).

Kremer Hovinga 2010 berichtet eine Prävalenz von Infektionen zum Zeitpunkt einer TTP-Diagnose von 8,3%. Dabei entfallen 6,7% der Infektionen auf solche, die nicht weiter spezifiziert sind und 1,7% auf HIV-Infektionen.

Mariotte 2016 berichtet, dass 15,3% der TTP-Patient*innen zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose auch an einer Infektion leiden. 12,2% entfallen hierbei auf nicht näher spezifizierte Infektionen, während 3,1% der Fälle mit einer HIV-Infektion assoziiert sind. Unter den Patient*innen mit einer immun-vermittelten TTP (iTTP) liegt der Anteil der TTP-Patient*innen mit nicht näher beschriebenen Infektionen bei 11% und mit HIV bei 2%. Bei Patient*innen mit einer erworbenen TTP mit unbekanntem Ursprung liegt die Prävalenz für nicht näher beschriebene Infektionen bei 19%, für HIV bei 7%. Bei Morgand 2013 weisen 40,7% der TTP-Patient*innen gleichzeitig mit der TTP-Diagnose auch eine Infektion auf. Fieber trat dabei häufiger mit Infektionen auf als unabhängig davon (67% vs. 19,9%; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 46).

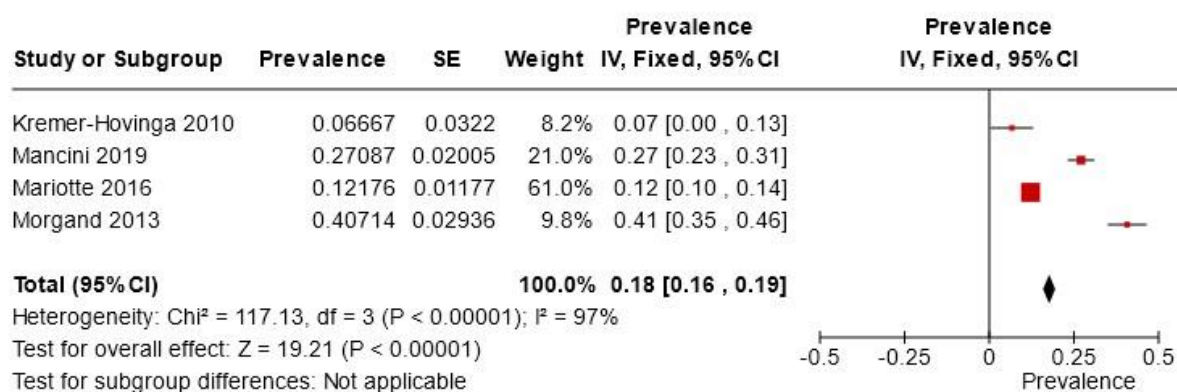


Abbildung 41: Prävalenz von Infektionen (nicht genauer beschrieben) bei Patient*innen mit TTP-Diagnose ohne Unterscheidung eines TTP-Subtyps (wie z.B: iTTP, iTTP ohne bekannten Ursprung)

Die gepoolte Prävalenz von Infektionen bei einer TTP kann mit 18% beschrieben werden (95% KI 16-19%) (siehe Abbildung 48). Bei einer HIV-Infektion liegt diese unter Berücksichtigung der Studien von Kremer Hovinga 2010 und Mariotte 2016 bei 3% (95% KI 2-4%).

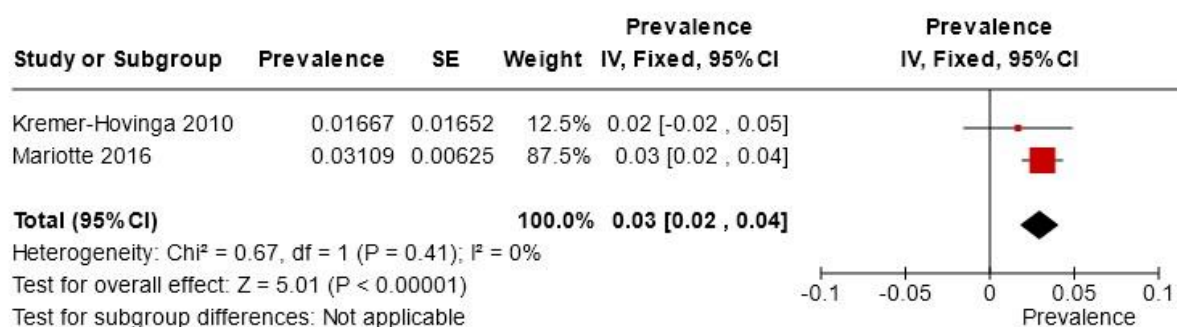


Abbildung 42: Prävalenz von HIV bei Patient*innen mit TTP-Diagnose ohne Unterscheidung eines TTP-Subtyps (wie z.B: iTTP, iTTP ohne bekannten Ursprung)

Bei Blombery 2016 wird untersucht, ob bei den berichteten Fällen von TTP mit Infektionen eine virale oder bakterielle Infektion vorliegt. Insgesamt liegt die Prävalenz von Infektionen in der Studienpopulation bei 18,1%. Auf virale Infektionen (Virus nicht näher bestimmt) entfallen 15,3% der Infektionen, während in 2,8% der Fälle die Infektion bakteriellen Ursprungs zu sein scheint (siehe Abbildung 49).

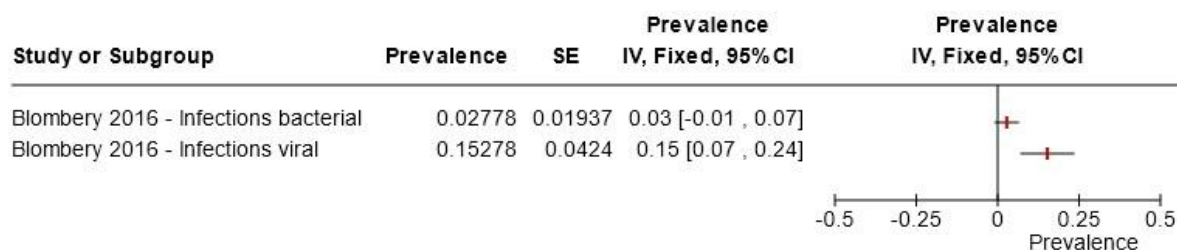


Abbildung 43: Prävalenz von bakteriellen und viralen Infektionen bei TTP-Diagnosen

Aufgrund der hohen methodischen Limitationen und des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (Indirektheit) wird für die Studien Blombery 2016, Mancini 2019 und Mariotte 2016 der Evidenzgrad aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit auf 4 abgewertet. Bei Kremer Hovinga 2010 findet aufgrund unzureichender Präzision eine zusätzliche Abwertung auf 4- statt. Morgand 2013 wird aufgrund von Studienlimitationen um eine Stufe auf Evidenzgrad 2- abgewertet.

Tabelle 104: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Infektionen auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Blombery 2016 (69) Cross-sectional study Data from June 2009 to October 2014 Data Source: Australian TTP/TMA Registry	n(TTP patients with ADAMTS13 <10%)=57 Clinical episodes: 72 72% (52/72 episodes) were first presentations of TTP 28% (20/72 episodes) were Rezidivs Median age at time of initial episode: 38 years Male:Female ratio of 1:2,8 Ethnicity: - European: n=42/57 - Asian (incl. Indian subcontinent): n=7/57 - Polynesian/Micronesian (incl. Maori): n=2/57 - African: n=1/57 - Middle Eastern: n=5/57 - Unknown: n=18/57	Patients with TTP with ADAMTS13 activity <10%	No control	Prevalence of co-morbidities (infections)	Occurrence of infectious precipitants with TTP diagnosis: 18%; 13 episodes out of 72 - Non-specific "viral" infection: 11/72 episodes - Bacterial: 2/72 episodes (1 episode with vancomycin-resistant enterococcus (VRE), 1 episode with infected knee joint replacement)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Of the 57 patients with documented ADAMTS13<10%, 10 (18%) had a history of autoimmune disease (systemic lupus erythematosus (4), mixed connective tissue disease (2), Sjogren syndrome (2), autoimmune hepatitis (1) and scleroderma (1)). No patient had active malignancy. One episode occurred in pregnancy (initially diagnosed as HELLP syndrome), and one episode occurred in a patient taking cyclosporin. [...] We present a description and analysis of the data from the first 5 years (2009–2014) of the Australian TTP registry. These data highlight the heterogeneity with which TTP is currently diagnosed and managed in the participating centres throughout Australia. This variability may be the result of a historically relatively weak evidence						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
base for many interventions in TTP as well as a lack of national guidelines. However, despite the lack of local guidelines, our data identify areas in which patterns of practice appear to deviate from current guidelines available as well as expert opinion on the diagnosis and management of TTP and therefore potential areas for targeting improvements in practice at participating centres.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Studienlimitationen zur Untersuchung des Auftretens von Infektionen bei Patient*innen mit einem TTP-Schub. In 18% der beobachteten Episoden traten neben der TTP auch Infektionen auf. 11 der 13 beobachteten Infektionen waren viralen Ursprungs, während nur 2 durch Bakterien verursacht wurden. Abwertung aufgrund von Indirektheit da ein Vergleich mit einer Kontrollpopulation fehlt.						
Kremer Hovinga 2010 (72) Retrospective cohort study Data from November 13, 1995 to December 31, 2008 Data Source: The Oklahoma TTP–HUS Registry	n=282 n(TTP patients with ADAMTS13 <10%)=60 Median age: 41 years (range, 9 to 72 years) Female: 82% Black ethnicity: 35%	Patients with TTP and ADAMTS13 activity <10%	No control	Prevalence of co-morbidities (infections)	Infections at time of initial TTP diagnosis: 8,3%; n=5/60 - Prevalence of systemic infection (not further specified) at the time of initial TTP diagnosis: 6,7%; n=4/60 - Prevalence of HIV (“systemic malignancy”) at the time of initial TTP diagnosis: 1,7%; n=1/60	4- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision, Indirektheit und Studienlimitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Among the 60 patients with ADAMTS13 activity<10%, 46 (77%) were in the idiopathic category: 3 patients who presented postpartum, 2 who presented with bloody diarrhea, and 3 who had previously established diagnoses of additional autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus, 2; Sjögren syndrome, 1) had clinical courses typical of TTP. In 6 (10%) patients, the clinical features that had initially suggested the diagnosis of TTP were subsequently attributed to an alternative disorder: acute graft-versus-host disease and aspergillus sepsis in 1 after HSCT, documented systemic infection in 4, and systemic malignancy in 1. [...] Patients with a clinical diagnosis of TTP are heterogeneous and have different outcomes. In some patients, the clinical features that had initially supported the diagnosis of TTP were subsequently attributed to another disorder; these patients had poor survival. In all patients and also in patients defined as having idiopathic TTP, survival rates did not change across 20 years. The survival rate of our patients with idiopathic TTP, 80%, was similar to the survival rates of 70% to 79% reported in the initial descriptions of PEX 18 to 28 years ago.”						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Studienlimitationen zur Untersuchung des Auftretens von Infektionen bei der Erstdiagnose einer TTP. In 6,7% der beobachteten Fälle (4/60 Patient*innen) wurde eine systemische Infektion mit der TTP-Diagnose in Verbindung gebracht. Nur 1,7% der TTP-Patient*innen (1/60 Patient*innen) hatte gleichzeitig eine HIV-Infektion. Die Abwertung aufgrund von Indirektheit erfolgt wegen des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe.						
Mancini 2019 (73) Cross-sectional study Data from January 2002 to November 2015 Data Source: Milan TTP Registry	n=302 patients <u>Demographics in TTP group:</u> Female: n=231; 76,5% Male: n=71; 23,5% Median age at first TTP episode: 40 years (IQR: 30-50 years)	iTTP patients (ADAMTS13 activity level <10%): adults and children	No control	Infections prior to TTP episode	- Most frequent trigger for acute episode were infections (27% of events; n=133/491 events) - Infections appeared more frequent as trigger for Rezidiv (30,6%; n=76/248 events) as compared to first episode (23,5%; n=57/243 events)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Sixty-one per cent of acute TTP events were not preceded by any potential triggering condition occurred or drug taken in the previous 3 months, at least among those specifically asked for in our clinical questionnaire or spontaneously reported by patients or referring physicians. Conversely, approximately 27% of TTP episodes were preceded by infections. This observation is not novel, as TTP onset has often been described in association with infections.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie zur Untersuchung des Vorkommens von Autoimmunerkrankungen bei Patient*innen mit TTP-Diagnose. Gleichzeitig wird berichtet, dass Infektionen häufig (bei 27 % aller Ereignisse) als Trigger für einen aktuellen TTP-Schub identifiziert wurden. Die Häufigkeit von Infektionen vor einem Rezidiv (30,6 %) ist höher als vor einem ersten Schub (23,5 %). Die Evidenz wird abgewertet, da eine Vergleichsgruppe laut Fragestellung fehlt.						
Mariotte 2016 (30)	n=772 n(idiopathic TTP)=378 n(non-idopathic TTP)=394	Patients with TTP (iTTP and acquired TTP of	No control	Prevalence of infections at time of TTP diagnosis	Patients with infections: Overall 118/772 patients reported (15,3%)	4 Abwertung aufgrund von

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Retrospective cohort study Data from 1999 to 2013 Data source: French national registry for thrombotic microangiopathy	n(iTTP)=585 n(iTTP of unknown cause)=166 n(cTTP)=21 Age: 43 years (range 18–82; IQR: 32-59) Sex: ratio of women to men: 2:1 (female/male: 525 (68%)/247 (32%)) Ethnicity: - white (680 [88%] patients, including 100 [15%] people from north Africa) - Afro-Caribbean (92 [12%] patients) <u>Measurements taken:</u> - ADAMTS13 activity - anti-ADAMTS13 IgG - ADAMTS13 gene mutations - clinical data for correlation with ADAMTS13 phenotype and genotype	unknown cause)			○ n=94/772 with “infections” (12,2%) ○ n=24/772 with “HIV” (3,1%) • Autoimmune TTP (iTTP; n=585 [76%]) ○ n=63/585 with “infections” (11%) ○ n=13/585 with “HIV” (2%) • Acquired TTP of unknown cause (n=166 [22%]) ○ n=31/166 with “infections” (19%) ○ n=11/166 with “HIV” (7%)	Indirektheit und Studien-limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	<u>Inclusion criteria:</u> - Adult-onset thrombotic microangiopathy (age 18 years and up) who had severe ADAMTS13 deficiency at presentation - No missing data Participate in follow-up examinations					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In patients with autoimmune disease, the repartition of idiopathic versus non-idiopathic disease with associated clinical contexts is by contrast with that for acquired disease, for which no autoimmunity against ADAMTS13 could be biologically identified. Indeed, in patients with acquired disease of unknown cause, cancer-associated thrombotic thrombocytopenic purpura was the most frequent form, and idiopathic disease represented only a fifth of cases; infections and bone-marrow or organ transplantation were relatively frequent associated conditions, whereas HIV infection, autoimmune diseases, and drugs were less frequent, and no patients were pregnant. Patients with non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura associated with either sepsis, cancer, transplantation, drugs, or HIV infection had features distinct from idiopathic and autoimmune disease-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a sex ratio of 1, an older median age (about 50 years), and an unexplained cause for ADAMTS13 deficiency in almost half of cases.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Registerstudie mit 772 Studienteilnehmenden aus dem französischen Register für Thrombotische Mikroangiopathien. Bei insgesamt 118 Patient*innen wurde ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Infektion (HIV und nicht näher beschriebene) und dem Auftreten einer TTP beobachtet. Die Studie umfasst einen langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren und verwendet strenge Einschlusskriterien und eine genaue Definition einer TTP. Abwertung aufgrund hoher Studienlimitationen.						
Morgand 2013 (83) Prospective cohort study	n(iTTP)=280 patients n(not infectious event at time of iTTP diagnosis)=166 patients	infection at time of iTTP diagnosis or two weeks prior	not infectious event at time of	Prevalence of infections at time of TTP diagnosis	Fever: more frequent with infection: 77 (67%) vs. 33 (19,9%), (p<0,001) No differences were shown between people with vs. without infectious event for	2- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Data from October 2000 to June 2009 Data Source: registry of the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (http://www.cnrmat.fr)	Demographics infectious iTTP patients: • Age (years): 38 (range: 27-51) • Sex (female): n=79 (69%) • Ethnicity (Caucasian): n=73 (64%) • Autoimmune Disease: n=19 (16,7%) Demographics non-infectious iTTP patients: • Age (years): 36 (range: 26-48) • Sex (female): n=112 (67,4%) • Ethnicity (Caucasian): n=129 (77,7%) • Autoimmune Disease: n=47 (28,3%)	n=114 patients (40,7%) At time of diagnosis, microbial agents were evaluated for 34 cases: ○ n(Escherichia coli; including 4 cases of shigatoxin-producing Escherichia coli)=19 ○ n(Streptococcus pneumoniae)=4 ○ n(Coagulase negative Staphylococcus)=2 ○ n(Streptococcus sp)=2 following microbial agents only	iTTP diagnosis n=166 patients (59.3 %)	Course of the disease	• Exacerbation: 53/114 (7 died) vs. 87/166 (13 died) (p=0.3) • Day 30 death rate: 9/114 (7.9 %) vs. 17/166 (10.2 %) (p=0.65) • Rezidivs: 21/114 (18.4 %) vs. 32/166 (19.2 %)	

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
		appeared in 1 sample: Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis, Acinetobacter baumannii, Streptococcus B, Actinomyces, Cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, we report evidence that infections are frequently associated with TTP and may be involved as initiating factors in the occurrence of a TTP episode as well as in disease exacerbations, hence highlighting the importance of early detection and treatments of such events. We also identified TLR-9 gene polymorphisms as new candidate genetic risk factors for acquired TTP in HLA DRB1*11-negative patients. The possible relationship between infections and TTP occurrence in patients with particular TLR-9 polymorphisms requires further investigations. As we cannot exclude the possibility that the +1174 dimorphism behaves as a closely linked genetic marker to a yet-to-be-defined causative locus or as a SNP tag accounting for some functionally relevant variations lying within or outside the TLR-9 gene, further functional investigations are required.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Kohortenstudie untersucht die Unterschiede von iTTP-Patient*innen mit und ohne Infektion zum Zeitpunkt der TTP-Diagnose. Insgesamt zeigen 40,7% der iTTP-Patient*innen Symptome einer Infektion. Dabei tritt Fieber häufiger bei Patient*innen mit Infektionen auf als bei Patient*innen ohne Infektionen.						
ADAMTS13=vWF cleaving protease, “a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13”; HELLP=Life-threatening pregnancy complication, “Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets”; HIV=Human immunodeficiency virus; HLA=Human leukocyte antigen; HLA DRB1*11=Human leukocyte antigen class II histocompatibility, D related beta 1 chain allele 11; HUS=Haemolytic Uremic Syndrome; IgG=Immunoglobulin G antibody; IQR=Interquartile range; n=Number of patients; PEX=Plasma exchange; SNP=Single nucleotide polymorphisms; TLR=Toll-like receptor; TMA=Thrombotic microangiopathy; (a/h/i)TTP=(acquired/hereditary/(auto-)immune) Thrombotic thrombocytopenic purpura						

5.8.9. Fragestellung 08

Studiencharakteristika

Es wurden 5 Querschnittstudien aus den USA (Brown 2022) und dem französischen TMA-Register mit verschiedenen Auswertungen von Frauen im gebärfähigen Alter der Jahre 2008-2009 (Delmas 2015), 2000 bis 2010 (Moatti-Cohen 2012), (1999 bis 2013 (Mariotte 2016) und 2000 bis 2020 (Beranger 2024) mit einer TTP-Diagnose ausgewertet. Es ist davon auszugehen, dass die französischen Studien Daten von Frauen mehrfach auswerten, so dass Daten von bis zu 669 TTP Patientinnen im gebärfähigen Alter in die Auswertung eingehen.

In den Veröffentlichungen wurden überwiegend Fälle vorgestellt, bei denen die Patientinnen nach der Konfrontation mit den Triggerfaktor Schwangerschaft erstmalig an TTP erkrankten, beziehungsweise bei der Diagnose TTP diesen Triggerfaktor aufwiesen. Nur Brown 2022 (84) untersuchte die Rezidivrate unter Schwangeren mit der Diagnose TTP.

Da keine der eingeschlossenen Studien eine Kontrollgruppe untersuchte, wurde nach Studien gesucht, die das allgemeine Risiko an einer TTP zu erkranken, untersuchten. Hierzu wurden 3 retrospektive Kohortenstudien aus den Jahren 2013 bis 2019 gefunden (Mariotte 2016, Reese 2013, Staley 2019). In jeder dieser Studien wurden die Fälle des Auftretens von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr berechnet. Mit Hilfe dieser indirekten Kontrollgruppen konnte das relative Risiko des Auftretens einer TTP bei Konfrontation mit dem Triggerfaktor Schwangerschaft berechnet werden (siehe Tabelle 105).

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad lag für Brown 2022 und Delmas 2015 bei 3- und für Béranger 2024, Mariotte 2016 und Moatti-Cohen 2012 bei 4. Die Bewertung basiert auf Einschränkungen bei den Studienlimitationen (keine Konfounderadjustierung, teilweise fehlende Kontrollgruppen) und der Indirektheit (fehlende Kontrollgruppen ohne Schwangerschaft) (siehe Tabelle 105).

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Häufigkeit des erstmaligen Auftretens einer TTP nach der Konfrontation mit dem Triggerfaktor Schwangerschaft bei zuvor nicht an TTP erkrankten Patient*innen vor.

Kontrollgruppe:

In den Studien Mariotte 2016, Reese 2013 und Staley 2019 wurde über das Auftreten von TTP pro eine Millionen Menschen pro Jahr berichtet. Es wurde eine Inzidenz von 13, 2.88 beziehungsweise 3.5 pro eine Million Menschen pro Jahr berichtet. Zusammenfassend kann mit substanzieller Heterogenität von einer Auftretensrate von 5.45 (95%KI 0.79 bis 10.11) TTP-Fällen pro eine Million Menschen pro Jahr ausgegangen werden (siehe Abbildung 44Abbildung 44: Fälle von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr).

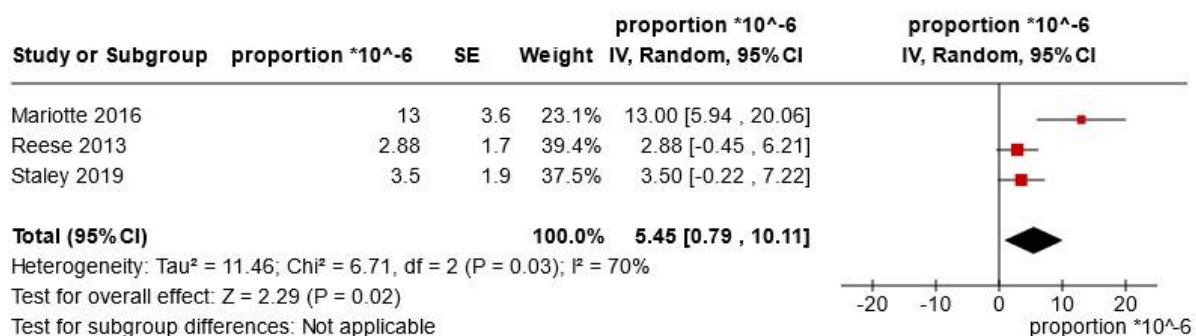


Abbildung 44: Fälle von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr

Schwangerschaft:

Prävalenz von TTP unter Schwangeren:

In der Studie Delmas 2015 (85) wurde über das Auftreten einer TTP unter geburtshilflich behandelten Patientinnen auf Grundlage von Daten von 8908 Patientinnen berichtet. Delmas et al. konnten eine Erkrankungsrate von 0,1% (95 %-KI 0 bis 0,1%) beobachten.

Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patientinnen:

In der Studie Brown 2022 (84) wurde über das Auftreten eines TTP-Rezidivs unter schwangeren TTP-Patientinnen auf Grundlage von Daten von 102 TTP-Patientinnen berichtet mit 14 Schwangerschaften. Brown et al. konnten eine Rezidivrate von bei 64% (95%KI 39 bis 89%) der Schwangerschaften beobachten.

Prävalenz des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patientinnen:

Insgesamt 3 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patientinnen. In den Studien wurde eine Schwangerschaft bei zwischen 15 und 19% der Patientinnen als möglicher auslösender Faktor diagnostiziert. Da Informationen der Frauen mehrfach verwendet wurden, sollen die Ergebnisse der Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit (Beranger 2024) verwendet werden und es kann von einer Prävalenz einer schwangerschaftsinduzierten TTP unter TTP-Patientinnen im gebärfähigen Alter von 19% (95%KI 16 bis 22%) ausgegangen werden.

Tabelle 105: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Studien zum prognostischen Einfluss von Schwangerschaften auf die Entstehung einer TTP

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika					
Delmas 2015 (86) cross- sectional study France 2008-2009	<u>Einschlusskriterien:</u> - patients hospitalized in the obstetrical unit of Hospital Pellegrin <u>Ausschlusskriterien:</u> - ITP - congenital thrombocytopenia - massive bleeding - acute leukemia - paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - Evans syndrome	8908 deliveries - patients with platelet count $\leq 75\text{g/L}$ (N=79) 4 patients with TTP (ADAMTS13 activity level $< 10\%$) mean age (range): 27,5y (22-35y)	pregnancy-induced TTP vs. no TTP		prevalence of obstetrical TTP among all deliveries in one center	pregnancy-induced TTP: 4/8908 (0.1%, 95%KI 0.00001 to 0.001) of all pregnant women 4/50 (8 %) patients with platelet count $\leq 75\text{g/L}$ and available values of ADAMTS13 median gestation age (range): 31,75 weeks (28-35w)	3
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „Clinicians should be aware of TTP in cases of early onset or severe thrombocytopenia during pregnancy, even if platelets normalize after delivery or if there is only mild haemolysis. In a tertiary obstetrical unit, The TTP incidence was more frequent than expected“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 8908 Schwangeren, von denen 79 mindestens eine schwere Thrombozytopenie und 4 eine TTP entwickelten.							
Béranger 2024 (87) cross- sectional study France	<u>Einschlusskriterien:</u> - enrolled in the French Registry for TMA - TTP diagnosis - women - age 17 to 45y	567 women of childbearing age with TTP 108 patients with obstetrical-TTP	pregnancy-induced TTP vs. other causes of TTP		prevalence of obstetrical-onset TTP among TTP patients	108/567 (19.05%, 95%KI 0.158 to 0.194) women with pregnancy-/postpartum-/after abortion-onset TTP	4 Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
01/2000- 09/2020	<u>Ausschlusskriterien:</u> - diagnosis other than TTP - men - age < 17y or > 45y - pregnancy after TTP diagnosis	- mean age (range): 28y (17 to 44 y) - mean gestation age (range): 30w (5w to 4w postpartum)					
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „Pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and life-threatening disease of which diagnosis and anagement requires experienced multidisciplinary teams.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 567 TTP Patientinnen, welche bei 108 Patientinnen nach der Schwangerschaft einsetzte. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patientinnen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren). Abwertung aufgrund von Indirektheit (fehlende Kontrollgruppe).							
Brown 2022 (88) cross-sectional study USA	<u>Einschlusskriterien:</u> - iTTP diagnosis at age 15 to 45y - female <u>Ausschlusskriterien:</u> - pregnancy during first episode of TTP	102 female patients of childbearing age in the registry 14 pregnancies recorded after initial diagnosis	pregnancy-induced Rezidiv vs. no rezidiv		maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with a prior history of iTTP	Rezidiv occurred in 9/14 (64.29%, 95%KI 0.392 to 0.894) pregnancies, 5 Rezidiv in 2 women	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, pregnancy following a diagnosis of iTTP is associated with high rates of Rezidiv and fetal loss as well as preeclampsia. ADAMTS13 monitoring and prophylactic therapy can improve outcomes.“							

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika					
Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 102 Patientinnen mit iTTP, von denen 14 schwanger wurden und 9 Rezidiv auftraten. Abwertung aufgrund von Indirektheit (fehlende Kontrollgruppe).							
Mariotte 2016 (30) cross- sectional study France 1999-2013	<u>Einschlusskriterien:</u> - enrolled in the French Reference Center for TMA - adult-onset TMA - TTP diagnosis (severe ADAMTS13 deficiency) <u>Ausschlusskriterien:</u> - missing data - lost to follow-up	N=772 387 women of childbearing age - mean age (SD): 43.8y (15.9y) 68% female	Pregnancy-induced TTP vs. other causes	prevalence of obstetrical-onset TTP among TTP patients	62/387 (16.02%, 95%KI 0.124 to 0.197) were pregnant	4 Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „As previously reported by our group and others, the present results underline that pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura is a very specific form characterised by both a rate of Upshaw-Schulman syndrome that is roughly 14-times higher than that observed globally in adult-onset disease, and by a cluster of genetic mutations of <i>ADAMTS13</i> (high frequency of p.Arg1060Trp mutation) distinct from those observed in child-onset disease.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 387 Patientinnen mit neu eingesetzter iTTP im gebärfähigen Alter, von denen bei 62 die Schwangerschaft eine mögliche Ursache der TTP ist. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren) und Abwertung aufgrund von Indirektheit (fehlende Kontrollgruppe).							
Moatti-Cohen 2012 (89) cross- sectional study France	<u>Einschlusskriterien:</u> - adult-onset TTP - women < 45y - TTP associated with pregnancy/postpartum	- N=592 417 (70.4%) female 280 (47.3%) female < 45y	Pregnancy-induced TTP vs. other causes	identify all women who were pregnant at their initial TTP presentation	42/280 (15%, 95%KI 0.11 to 0.19) women of childbearing age were pregnant at their initial TTP presentation	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
2000-2010	<u>Ausschlusskriterien:</u> - childhood-onset TTP - men - women > 45y - TTP not associated with pregnancy/postpartum	42 women with TTP associated with pregnancy/postpartum (ADAMTS13 deficiency, (activity < 10%)) - mean age (range): 29y (18-44y)					
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, the results of the present study emphasize that pregnancy-onset TTP defines a specific subgroup of patients among female adulthood-onset TTP patients who are related to a severe ADAMTS13 deficiency.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 280 TTP-Patientinnen, bei denen die TTP im erwachsenen- und gebärfähigen Alter einsetzte. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren). Abwertung aufgrund von Indirektheit (fehlende Kontrollgruppe). TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura, DIC: disseminated intravascular coagulation, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, TMA: Thrombotic Microangiopathies, HUS: hemolytic uremic syndrome							

5.8.10. Fragestellung 09

Es wurden 2 systematische Übersichten (Ma 2023, Saluja 2022), 3 prospektive Kohortenstudien (Capecchi 2023, Giuffrida 2022, Picod 2022) und 1 Querschnittstudie (Tarasco 2022) inkludiert (siehe Tabelle 106 und Tabelle 107).

Studiencharakteristika

Alle eingeschlossenen Studien zusammengekommen decken einen Zeitraum von Mitte Januar 2021 bis Mai 2023 ab und untersuchen den Zusammenhang zwischen einer Covid-19-Impfung und dem Erstauftreten bzw. Rezidiv einer TTP, wobei systematische Übersichtsarbeiten Daten zwischen 2021 und 2023 einschließen.

In den systematischen Übersichten konnten einmal 64 und einmal 27 klinische Patient*innenfälle eingeschlossen werden. Zusammengekommen wurden 91 Patient*innen eingeschlossen. Eine weitere Beschreibung des TTP-Typs wird nicht vorgenommen. Es wurden nur Patient*innen eingeschlossen, die im Zusammenhang mit einer Impfung eine neue TTP oder ein Rezidiv entwickeln.

Die prospektiven Kohortenstudien beschreiben insgesamt 91 Patient*innenfälle, wovon 90 Patient*innen an einer bekannten iTTP leiden und ein Patient eine cTTP Diagnose besitzt. In der Querschnittstudie von Tarasco 2022 werden ausschließlich cTTP Patient*innen befragt und 86 Antworten können in die Studie eingeschlossen werden.

In den systematischen Übersichten (Ma 2023, Saluja 2022) liegt ein vergleichbarer Anteil an weiblichen (etwas über 50%) und männlichen Teilnehmenden vor und das mittlere Alter liegt um die 50 Jahre.

Bei Capecchi 2023 liegt der Altersdurchschnitt ebenfalls bei 50 Jahren, während der Frauenanteil bei über 75 % liegt. Giuffrida 2022 berichtet über Patient*innen mit einem Median-Alter von 47 Jahren, während dasselbe in der Querschnittstudie nach Tarasco 2022 bei 40,2 Jahren liegt. Bei letztgenannter Studie liegt der Anteil an weiblichen Teilnehmerinnen bei 60,5%.

Exposition und Kontrollgruppen

In beiden systematischen Übersichten wurde am häufigsten mRNA-Impfstoff geimpft (insgesamt 74 Fälle). 14 Fälle wurden mit Adenovirus Vektor Impfstoff und 3 Fälle mit inaktivierten Virus-Impfstoffen geimpft.

Bei Capecchi 2023 erhielten alle 49 Proband*innen den mRNA Impfstoff BNT162b2 Comirnaty von Pfizer-BioNTech. Giuffrida 2022 schließt 32 Patient*innen ein, alle wurden mit einem mRNA-Impfstoff immunisiert, während 30 mit BNT162b2 Comirnaty von Pfizer-BioNTech und nur 2 mit mRNA-1273 von Moderna geimpft wurden.

Tarasco 2022 beschreibt insgesamt 61 Patient*innen, die mit einem mRNA-Impfstoff geimpft wurden (BNT162b2 von Pfizer-BioNTech: n=50; mRNA-1273 von Moderna: n=11). Außerdem erhielt ein Patient den Impfstoff Ad26.COVS.2 von Janssen/Johnson-Johnson. Bei 3 Patient*innen konnte nicht festgestellt werden, welcher Impfstoff verabreicht wurde.

Ergebnisse

Ziel der systematischen Übersichten von Ma 2023 und Saluja 2022 war die Beschreibung der klinischen Charakteristika von Patient*innenfällen mit TTP (und aHUS) nach einer COVID-19-Impfung. Auf eine mögliche Ursache-Wirkungsbeziehung wird nicht eingegangen. Ma 2023

fiel auf, dass Frauen häufiger nach der ersten mRNA-COVID-19-Impfdosis Symptome entwickelten. Zusammengefasst sind 69,2% der beschriebenen Fälle de-novo TTPs.

Capecchi 2023 vergleicht bei 49 TTP-Patient*innen die ADAMTS13-Aktivität vor der Impfung mit Werten nach der 1. und 2. Impfung und konnte bei 48 geimpften iTTP-Patient*innen kein klinisches TTP-Rezidiv nach Verabreichung des Pfizer-BioNTech mRNA-COVID-19-Impfstoffs beobachten, ein Patient hat jedoch nach der ersten Impfung und ein weiterer nach der zweiten Impfung stark erniedrigte ADAMTS13-Werte (1,36 %/Monat). Weiterhin konnten keine Abweichungen in den gemessenen Parametern (u.a. ADAMTS13 Aktivität, Protein C, FVIII:C, Thrombozytenzahl) zwischen den Studienteilnehmenden zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten festgestellt werden.

Bei Giuffrida 2022 trat bei vier Patient*innen von 32 iTTP-Patient*innen mit einer Pfizer-BioNTech Impfung ein klinisches TTP-Rezidiv auf (drei davon nach der zweiten Dosis, einer nach der dritten Dosis). Ein weiterer Patient erlitt nach der zweiten Dosis mit dem Vakzin von Pfizer-BioNTech ein TTP-Rezidiv ohne klinische Symptome. Im Median trat das Rezidiv 15 Tage nach der letzten Impfung auf. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass die Impfung evtl. der Trigger gewesen sein könnte, aber nicht die kausale Ursache.

Picod 2022 beschreibt 10 iTTP Episoden in Frankreich von Dezember 2020 bis November 2021 innerhalb von 30 Tagen nach einer COVID-19-Impfung. Diese Anzahl lag unter der erwarteten Anzahl von Episoden ohne Impfung. Dabei konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Unter allen bei Tarasco 2022 befragten 86 Patient*innen konnte nur ein möglicher Fall im Zusammenhang mit einer COVID-19 Impfung berichtet werden (0,7% aller verabreichten Impfungen). Bei diesem Fall ist unklar, ob die Impfung wirklich den Auslöser darstellt, da der Gesundheitszustand des Patienten auch auf andere Gründe hindeutet. Von 12 Patient*innen mit einer COVID-19-Infektion erlitten 3 ein akutes TTP-Rezidiv (25%). Somit zeigt die Impfung ein geringeres Risiko für TTP-Rezidiv als die COVID-19-Infektion.

Tabelle 106: Evidenztabelle zu eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss der Impfungen auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
Ma 2023 (21) Systematic review Search before May 12, 2023	N=42 On 84 TMA cases post-COVID-19 vaccination including 64 TTP patients 17 cases with aHUS 3 as unclassified TMA Age: 49,5 years (95% CI, 14-84) Female/Male: 35/29 cases (female = 54,7%)	mRNA vaccine: n=51 (79,7%) Adenovirus vector vaccine: n=10 (15,6%) Inactivated vaccines: n=3 (4,7%)	No control	Vaccines associated with onset of TTP	- Females are more likely to develop symptoms after the first dose (67.7 %) compared to men, who need a higher amount of doses (63.0 % after second dose) 71,1% of TTP patients developed symptoms after 7 days 87,5% of patients received plasma exchange - Over 90% of patient had a positive treatment outcome 5 patients died during hospitalization 4/5 patients after the first vaccination 3/5 patients experienced cardiovascular issues 44/64 (68,8%) patients presented with de-novo TTP 20/64 (31,2%) patients suffered a TTP Rezidiv	keine Bewertung da keine Antwort auf Frage (Herabstufung aufgrund der methodischen Bewertung nach AMSTAR) (s. Kapitel „Methodische Bewertung“)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The present study provided a comprehensive description concerning the clinical characteristics of TTP and aHUS post-COVID-19 vaccination. We proposed several hypotheses, including complement dysfunction, neutrophil activation, and the generation of pathogenic autoantibodies caused by molecular mimicry, to explain the mechanism of endothelial cell injury and the initiation of coagulation. In conclusion, more clinical cases deserve to be reported and further clinical studies are required to help us improve our understanding of the clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of TMA associated with COVID-19 vaccination.“						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematischer Review, der aus 42 Veröffentlichungen 64 Fälle von TTP nach einer COVID-19-Impfung beschreibt. 79,7% der Fälle traten nach einer Verabreichung von einem mRNA Impfstoff auf. Bei Frauen tritt eine TTP im Zusammenhang mit der Impfung häufiger nach der ersten verabreichten Impfung auf, während bei fast 2/3 der männlichen Betroffenen eine TTP erst nach der zweiten Dosis in Erscheinung tritt. Bei einem Großteil der beschriebenen Fälle wird eine TTP zum ersten Mal diagnostiziert. Es fehlt eine Gruppe ohne Impfung, so dass eine Angabe von Inzidenzen nicht möglich ist. Daher wurde der Evidenzgrad nicht bewertet.						
Saluja 2022 (22) Systematic review Search until March 6, 2023 Databases: PubMed, Embase, Ebsco	N=23 n=27 TTP-Fälle nach einer COVID-19-Impfung Age: 50,0 years (95% CI, 42,4-57,6) Female/Male: 14/13 cases (female = 51,9%)	mRNA vaccine: n=23 (85,2%) Adenovirus vector vaccine: n=4 (14,8%)	No control	Vaccines associated with onset of TTP	- Onset of TTP symptoms on average 13,4 days post-vaccination 19/27 (70,4%) patients presented with de-novo TTP - Mean age: 51,3 years 8/27 (29,6%) patients suffered a TTP Rezidiv - iTTP: 7 cases - cTTP: 1 case 23 cases associated with mRNA vaccination - n=19 with BNT162b2 (after first dose: n=12 (3 male, 9 female); after second dose: n=7 (5 male, 2 female)) - n=4 with mRNA-1273 (after first dose: n=2 (all male); after second dose: n=2 (1 male, 1 female)) - n=4 with adenoviral vaccines (Ad26.COV2-S: n=1; ChAdOx1 nCoV-19: n=3) - Symptoms: - Mucocutaneous bleeding (n=20)	keine Bewertung da keine Antwort auf Frage (Herabstufung aufgrund der methodischen Bewertung nach AMSTAR) (s. Kapitel „Methodische Bewertung“)

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					○ Neurological symptoms (n=15) • ADAMTS13 activity level was measured between 0% and <12% • Treatment: ○ iTTP patients: ▪ All, except one, patients received plasma exchange and steroids ▪ Caplacizumab: n=12 ▪ Rituximab: n=17 ○ cTTP: human plasma infusion: n=1 • 1 patient experienced a Rezidiv within 30 days • 1 patient died during hospitalization with cardiovascular events	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our review underscores the importance of in-depth anamnesis before vaccination and provides a descriptive overview of the reported TTP cases post-COVID-19 immunization. In addition, further research is needed to determine epitope similarities, if any, between ADAMTS13 and SARS-CoV-2 vaccine antigens, and to identify specific demographic or laboratory parameters that can predict TTP-occurrence and/or severity after COVID-19 vaccination. That said, comparing the number of TTP cases to the number of vaccine doses administered and outcomes of patients who develop TTP, we firmly believe that the ” benefits of receiving the COVID-19 vaccine outweigh risks, especially in immunocompromised patients, albeit with a need for closer surveillance.

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematischer Review, der aus 23 Veröffentlichungen 27 Fälle von TTP nach einer COVID-19-Impfung beschreibt. Männer und Frauen sind nahezu gleich oft betroffen. Bei Frauen tritt eine TTP im Zusammenhang mit der ersten mRNA-Impfung etwas häufiger auf. Eine TTP wird insgesamt häufiger nach der ersten Verabreichung beschrieben (16-mal im Vgl. zu 9-mal nach der zweiten Dosis; in 2 Fällen liegt keine Information vor). In ca. 70% der beschriebenen Fälle wird eine TTP zum ersten Mal diagnostiziert.

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
CI=Confidence interval; COVID-19=Coronavirus disease; mRNA=messenger RNA; N: number of publications; n=number of patients; SARS-CoV-2=Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TTP=Thrombotic thrombocytopenic purpura; cTTP=Congenital Thrombotic thrombocytopenic purpura; iTTP=immune-mediated Thrombotic thrombocytopenic purpura						

Tabelle 107: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Primärstudien zum Einfluss einer Impfung auf die Entstehung einer TTP (Fragestellung 009)

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Capecchi 2023 (23) Prospective cohort study (single-center) with pre-Post Design vaccination between March and May 2021 Location: Milan, Italy	n=49 TTP-Patients Female: n=37 (75,5%) Age: 50 years (IQR, 40-59 years) Median TTP-episodes: 1 (range: 1 to 7) Time from last TTP episode to first vaccine dose: 5 (range: 3 to 9) years Time from last rituximab to 1st vaccine dose: median: 6 (IQR 4 to 12) months iTTP: n=48 (98,0%) 21 iTTP patients were treated with immunosuppressive	Time after COVID-19 vaccinations with mRNA BNT162b2-Comirnaty vaccine (n=49) T1 (1 week after the first and before the second dose) T2 (at least 1 week after and within 1 month from	T0 blood values (within-subject design) T0 (1 week before the first dose)	Rezidiv rate under COVID-19 vaccination Safety of COVID-19 mRNA vaccination for patients with a history of TTP	<u>T0 – iTTP patients (n=48):</u> - all in clinical remission - Median ADAMTS13 plasma level: 62% (IQR, 34-87%) 5 patients (10%) with ADAMTS13 activity <20% 2 patients (4%) with ADAMTS13 activity <10% 9 patients (19%) with ADAMTS13 activity between 20% and 45% - All other patients were above 45% ADAMTS13 activity level <u>T1 – iTTP patients (n=48):</u> - ADAMTS13 activity levels were stable 2 patients with significant ADAMTS13 level decrease (from	2- Abstufung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	drugs in the 12 months prior to the study	the second dose)			28% to <3% without clinical Rezidiv; from 101% to 82%), no anti-ADAMTS13 antibodies <u>T2 – iTTP patients:</u> ○ ADAMTS13 activity levels were stable ○ 1 patient with ADAMTS13 Rezidiv with plasma levels <10%, but no clinical TTP Rezidiv ● cTTP: n=1 (2,0%) ○ Patient in remission, no signs for Rezidiv after either vaccination ● No statistical difference at the three time points for: ○ ADAMTS13 level ○ FVIII:C, VWF:Ag, D-dimer plasma levels ○ Protein C plasma level ○ White blood cells or platelet count ○ Anti-spike antibodies ○ Rezidiv rate: 1.36 % per month	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, the results of our study prospectively evaluating the effect of anti-SARS-CoV-2 vaccination on the risk of Rezidiv in a large cohort of patients with TTP in Milan showed a lower than reported Rezidiv rate (1.36% vs. 2.6%) with an observed/expected incidence rate ratio of 0.52, confirming the safety of mRNA-based anti-SARS-CoV-2 vaccination in TTP patients. [...] [T]he association of TTP Rezidiv with any kind of mRNA vaccination is negligible, [...] Based on our results, patients with TTP may safely receive the anti-SARS-CoV-2 vaccination. However, due to the reported cases of

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
TTP Rezidiv after vaccination, it is of pivotal importance to carefully evaluate the platelet count and ADAMTS13 levels before and after the vaccination, with more strictly monitoring for patients with lower levels at baseline." Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie, die das klinische Vorliegen eines TTP Rezidivs und die Veränderung von hämostatischen und ADAMTS13 Parametern zu drei Zeitpunkten im Zusammenhang mit einer mRNA COVID-19-Impfung untersucht (T0: vor der ersten COVID-19-Impfung, T1: nach der ersten und vor der zweiten COVID-19-Impfung, T2: nach der zweiten COVID-19-Impfung). Es konnte in keinem Fall ein klinisches TTP Rezidiv beobachtet werden, aber es trat ein ADAMTS13 Rezidiv in der Beobachtungsperiode auf (1,36 %/Monat). Bei keinem der gemessenen Parameter konnten Unterschiede zu den drei unterschiedlichen Messzeitpunkten festgestellt werden. Die Qualität der Evidenz wurde wegen der fehlenden Ergebnisse in der Vergleichsgruppe wegen Studienlimitationen herabgestuft.						
Giuffrida 2022 (24) Prospective cohort study (single-center) mRNA COVID-19 vaccination between February 2021 and January 2022 Location: Catania, Italy	n=32 iTTP patients Age: 47 years (median) Median ADAMTS13 activity: 48.5% <u>Inclusion criteria:</u> - Patients with history of iTTP - At least one mRNA COVID-19 vaccination administered between February 2021 and January 2022 <u>Study participants:</u> - n=21 with ADAMTS13 >40% (biochemical and clinical remission)	≥ 1 mRNA COVID-19 vaccination (Pfizer-BioNTech or Moderna) - n(Pfizer-BioNTech)=30 (93,8%) - n(Moderna)=2 (6,3%)	prior to vaccination	Rezidiv rate under COVID-19 vaccination Safety of COVID-19 mRNA vaccination for patients with a history of iTTP	<u>Rezidiv:</u> - post-vaccination, within 8 months following the first vaccine dose (range, 1-11 months): n=5 at a median time interval of 15 days (range, 7-25 days) - clinical Rezidiv: 4/32 (12.5 %) - biochemical Rezidiv: 1 (3 %) (no signs of anemia and thrombocytopenia) - vs. biochemical Rezidiv prior to vaccination: 7 (21.9 %) 3 patients with clinical symptoms and one patient without clinical symptoms after second vaccination 1 patient with clinical symptoms after third vaccination - Temporal relationship between vaccination and TTP Rezidiv suggests that vaccination was the trigger of the Rezidiv, but not necessarily the cause	2- Aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	- n=3 with ADAMTS13 20-40% (clinical remission and partial biochemical response) - n=8 with ADAMTS13 <20% (clinical remission and biochemical Rezidiv)					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ We evaluated after mRNA COVID-19 vaccination 32 adult patients previously diagnosed with iTTP by means of weekly monitoring of complete blood count and ADAMTS13 testing. Thirty of 32 patients received at least one dose of Pfizer-BioNTech, the remaining two received Moderna. A total of five patients, all vaccinated with Pfizer-BioNTech, had a biochemical Rezidiv at a median post-vaccination time of 15 days following the second or third vaccine dose, presenting without measurable ADAMTS13 activity and a median antiADAMTS13 autoantibody value of 34 U/mL. Four of five cases had concomitant clinical Rezidiv and were treated with corticosteroids alone or daily sessions of plasma exchange and caplacizumab, while one patient was closely monitored with ADAMTS13 with no onset of anemia and thrombocytopenia. Although the benefits of vaccination exceed its potential risks, clinicians should be aware that iTTP Rezidiv might follow COVID-19 vaccination. Therefore, laboratory and clinical monitoring of iTTP patients should be done in the first post-vaccination month, in order to promptly diagnose and treat any Rezidiv.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie, die das klinische Vorliegen eines TTP Rezidivs und die Veränderung von hämostatischen und ADAMTS13 Parametern in wöchentlichen Kontrollen im Zusammenhang mit einer mRNA COVID-19-Impfung untersucht. Bei vier Patient*innen mit Pfizer-BioNTech Impfung kam es zum klinischen TTP Rezidiv, bei einem weiteren Proband*innen mit demselben Impfstoff wurde bei TTP Rezidiv aufgrund der gemessenen Blutparameter bestimmt. Keiner der beiden Patient*innen, die mit dem Moderna-Vakzin geimpft wurden, erlitten ein TTP Rezidiv. Es wird vermutet, dass die Impfung ein Auslöser für das TTP-Rezidiv ist. Die Qualität der Evidenz wurde wegen der eingeschränkten Vergleichbarkeit zur Zeit vor der Impfung wegen Studienlimitationen herabgestuft.						
Picod 2022 (90) Prospective cohort study	People with COVID-109 vaccinations	COVID-19 vaccination	expected number of cases, (estimated by	iTTP occurring in the 30 days following vaccination	<u>iTTP episodes:</u> n=10 (7 new-onset iTTP episodes and 3 Rezidivs)	2- Abwertung aufgrund fehlender Bezugsgröße

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
12/2020 bis 11/2021 French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies December 2020 and November 2021			considering the theoretical incidence of iTTP in France as well as the duration of postvaccin ation follow-up truncated at 30 days for all vaccinatio ns carried out)		cases appear to be very similar to iTTP episodes occurring outside the specific context of vaccination • median age:57 years • presenting symptoms:mostly neurologic (n = 7; 70%). • Cardiac involvement (troponin elevation): n=7 patients (70%) • N=3 patients (30%) had a history of systemic autoimmune disease. • clinical probability of severe ADAMTS13 deficiency was high in most patients according to the French score, with severe thrombocytopenia and no/mild renal impairment • TTP diagnosis was confirmed by measuring ADAMTS13 activity in all patients. 6 observations of new-onset iTTP following COVID-19 vaccination are below the expected incidence in the vaccinated population, making the causal link unlikely (6 observed vs 8 expected cases, $\chi^2 = 0.5$, $p>0.05$).	(Anzahl der Impfungen)
Schlussfolgerung der Autoren: “To conclude, there is no argument to date for a causal role of vaccination in the development of autoantibodies targeting ADAMTS13 and leading to iTTP. Nonetheless, vaccination could likely represent the trigger of endothelial aggression, leading to a clinical episode of iTTP in predisposed patients with a severe, so far undiagnosed, ADAMTS13 deficiency.”						

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie, welche alle iTTP-Fälle innerhalb von 30 Tagen nach einer COVID-19 Impfung erfasst und die Häufigkeit des Auftretens nach einer Impfung mit dem zufälligen Auftreten (ohne Impfung) vergleicht. Es wurden 7 neu auftretende Fälle und 3 Rezidive beobachtet. Alle iTTP Episoden nach der Impfung waren mit Episoden ohne Impfung vergleichbar. Es konnte keine erhöhte Inzidenz einer iTTP in Folge der Impfung nachgewiesen werden. Es erfolgt eine Abwertung des Evidenzlevels, da die Größe der Grundgesamtheit nicht berichtet wird und daher keine Häufigkeiten berechnet werden können.						
Tarasco 2022 (25) Cross-sectional study Survey of adult cTTP patients in the International Hereditary TTP Registry Survey ran from mid-January 2022 until mid-February 2022	n=86 h TTP patients Age: 40,24 years (median) (range 18,22-75,86) Female: 60,5% (n=52) Male: 39,5% (n=34) <u>Inclusion criteria:</u> - Patients with cTTP - Patients listed in International cTTP Registry <u>Study participants:</u> 86/122 responses (response rate = 70,5%) - Ethnicity: - Caucasians: n=46 (53.5%) - Asians: n=30 (34.8%) - Patients not vaccinated: n=21 (24,4%)	SARS-CoV-2 vaccination (n=65, 75.6 %), 14 with a booster = 139 vaccine shots	not vaccinated (n=21)	Rezidiv rate under COVID-19 vaccination Safety of COVID-19 mRNA vaccination for patients with a history of cTTP	<u>Acute cTTP Rezidiv</u> after (second dose of) vaccination: n=1 (0,7% of total amount of doses) - Patient on regular plasma prophylaxis - Prior cerebrovascular infarctions 3 days after second BNT162b2 dose: stroke → debatable whether vaccination triggered the Rezidiv or severe congenital ADAMTS13 deficiency and cTTP 6 weeks after second BNT162b2 dose: transient ischemic attack <u>Acute cTTP Rezidiv</u> (moderate to severe episodes) <u>after COVID-19 infection:</u> n=3/12 (25%) - Without COVID-19 vaccination: n=2 - With COVID-19 vaccination: n=1 <u>COVID-19 infection (n=12):</u> - n=6/65 (9.2 %) of vaccinated with 1 COVID-19 triggered cTTP episode)	3

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	• Patients partially vaccinated n=2 (2,3%) • Patients fully vaccinated n=63 (73,3%) ○ Of which are boosted: n=14 (n=22,2%) • Patients vaccinated with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech): n=50 • Patients vaccinated with mRNA- 1273 (Moderna): n=11 • Patients vaccinated with Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson-Johnson): n=1 • Patients where the product was not retrievable: n=3				• n=6/21 (28.6 % %) of not vaccinated with 2 cTTP triggered episode • Outpatient treatment: 10 (83 %) • Hospital admission: 12 (17 %)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Of 122 adult cTTP patients invited to participate, 86 (70.5%) responded. Sixty- five had been vaccinated (75.6%), of which 14 had received in addition a booster, resulting in 139 individual vaccine shots. Although vaccinations in patients on plasma prophylaxis were done within 1 week of the last plasma infusion, all 23 patients treated with plasma on demand were vaccinated without prior plasma infusions. One patient on uninterrupted weekly plasma infusions presented within 3 days from his second vaccination with neurological symptoms and computed tomography scan 9 days later showed subacute ischemic/hemorrhagic frontal lobe infarction. A second male patient developed acute myocarditis after his second dose of mRNA1273 vaccine. Twelve (14%) patients had COVID- 19, associated with an acute cTTP episode in three of them: one patient had a transient ischemic attack, one a stroke, and a pregnant woman was hospitalized to intensify plasma treatment. The risk of an acute episode triggered by COVID- 19 seems higher than following vaccination in cTTP patients, who can be safely vaccinated against SARS- CoV- 2.“

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit 86 erwachsenen cTTP-Studienteilnehmer*innen von denen 65 Patient*innen insgesamt 139 COVID-19-Impfdosen verabreicht bekamen. Unter allen befragten Patient*innen konnte nur ein möglicher Fall im Zusammenhang mit der Impfung berichtet werden (0,7% aller verabreichten Impfungen). Bei diesem Fall ist unklar, ob die Impfung wirklich den Auslöser darstellt, da der Gesundheitszustand des Patienten auch auf andere Gründe hindeutet. Von 12 Patient*innen mit einer COVID-19-Infektion erlitten 3 ein akutes TTP-Rezidiv (25%). Somit zeigt die Impfung ein geringeres Risiko für TTP-Rezidiv als die COVID-19-Infektion.						
CI=Confidence interval; COVID-19=Coronavirus disease; mRNA=messenger RNA; N: number of publications; n=number of patients; SARS-CoV-2=Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TTP=Thrombotic thrombocytopenic purpura; cTTP=Congenital/ Hereditary Thrombotic thrombocytopenic purpura; iTTP=immune-mediated Thrombotic thrombocytopenic purpura						

5.8.11. Fragestellung 10

Es wurden 3 systematische Übersichten (Khan 2023, Kundra 2017, Schofield 2022) und zwei zusätzliche retrospektive Kohortenstudien (George 2009, Mariotte 2016) eingeschlossen (siehe Tabelle 108 und Tabelle 109).

Studiencharakteristika

Alle eingeschlossenen Studien zusammengekommen decken einen Zeitraum von 1989 bis 2023 ab, wobei systematische Übersichtsarbeiten Daten zwischen 1993 und 2023 einschließen. In den systematischen Übersichten konnten zwischen 9 und 90 klinische Patient*innenfälle eingeschlossen werden. Zusammengekommen wurden 216 Patient*innen eingeschlossen.

Systematische Übersichten

Khan 2023 unterscheidet bei seiner Suche nicht zwischen den unterschiedlichen Formen der TTP. Nur bei der Beschreibung des Falls von TTP im Zusammenhang mit der Einnahme von Dasatinib wird darauf eingegangen, dass wahrscheinlich eine erworbene, immunvermittelte TTP vorliegt. Bei Kundra 2017 konnten 8 Fälle von TTP beschrieben werden, 6 davon mit dem Vorliegen eines ADAMTS13 Inhibitors. In diesen Fällen wird das Vorliegen einer immunvermittelten TTP vermutet. Schofield 2022 berücksichtigt nur Fälle immunvermittelter TTP und schließt sowohl de novo TTP sowie TTP Rezidiv ein. Im Detail liegt jedoch nur ein Bericht zu einem TTP Rezidiv vor, alle übrigen 89 Fälle beschreiben eine de novo TTP.

Primärstudien

In der Studie nach Mariotte 2016 wurden 585 Fälle von immunvermittelter TTP eingeschlossen, die dadurch definiert waren, dass Anti-ADAMTS13 IgG im Verlauf der Beobachtung (z.B. auch im Falle von Rezidiv) nachgewiesen werden konnte. In 21 Fällen wurde von einer hereditären TTP ausgegangen, da hier die ADAMTS13 Aktivität erniedrigt war, gleichzeitig keine Anti-ADAMTS13 Antikörper zu finden waren und eine genetische Untersuchung eine entsprechende Mutation bestätigte. Für die verbliebenen 166 Fälle konnte keine definitive Einschätzung abgegeben werden und diese wurde demnach als TTP unbekannten Ursprungs beschrieben.

George 2009 unterscheidet zunächst nicht in cTTP oder iTTP, sondern beschreibt die aufgetretene TTP im Zusammenhang mit anderen klinischen Bildern (z.B. mit Schwangerschaft, Allogener Stammzellentransplantation oder Medikamenteneinnahme). Bei 47 Fällen wird initial von einer medikamenten-assoziierten TTP ausgegangen, die wiederum in chronisch (20 Fälle) und akut (27 Fälle) untergliedert wird. Bei der akuten TTP geht der Autor von einer immunvermittelten TTP aus. Die chronische TTP wird auf eine Dosis-abhängige Toxizität zurückgeführt. Daneben wurden Pharmakovigilanzdaten analysiert. Hier wurden Stichproben zwischen 148 und 737 Einträgen untersucht. Insgesamt wurden 885 Datenpunkte in der Analyse verwendet.

In den klinischen Patient*innenfällen kann in den Studien, bei denen die Information vorliegt, von einem ähnlichen Verhältnis zwischen Männern und Frauen ausgegangen werden (einmal 51%, einmal 52% Frauenanteil). Das Alter der Studienteilnehmer*innen wird im Durchschnitt (Median) einmal mit 54 Jahren und einmal mit 47 Jahren berichtet.

Exposition und Kontrollgruppen

Nur Schofield 2022 untersucht eine allgemeine Exposition zu Medikamenten, während drei Übersichten sich auf Interferon (Kundra 2017) beschränken. Bei Khan 2023 werden 5 Immun-

Checkpoint-Inhibitoren (oder Kombinationen) und Medikamente mit einem möglichen kausalen Zusammenhang zur Entstehung von TTP (Infliximab, Dasatinib) eingeschlossen. Keine der systematischen Übersichten ermöglicht einen Vergleich zwischen einer Expositions- und Kontrollgruppe, da keine Kontrollgruppe vorhanden ist.

Ergebnisse

Die systematischen Übersichten beschreiben mögliche Assoziationen einer TTP mit einer allgemeinen Medikamenteneinnahme (Schofield 2022, George 2009, Mariotte 2016), Ticlopidine und Clopidogrel (Schofield 2022, Mariotte 2016) und eine wahrscheinliche Assoziation einer TTP mit Infliximab und Dasatinib (Khan 2023). Für Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird eine wahrscheinliche oder mögliche Assoziation festgestellt (Khan 2023). Bei Interferonen konnte in einer Studie kein kausaler Zusammenhang mit der Entstehung von TTP hergestellt werden (Kundra 2017). Zu berücksichtigen ist, dass die systematischen Übersichten vor allem Daten zu immunvermittelter TTP betrachten.

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse aus den TTP-Registern aus Frankreich (Mariotte 2016) und Oklahoma (George 2009) lässt auf eine möglicherweise medikamenteninduzierte TTP bei 7 % (95 %-KI 0 bis 17 %) aller TTP-Patient*innen schließen (siehe Abbildung 45). Wenn die Daten der beiden Studien gepoolt betrachtet werden, lässt sich hieraus keine weitere sinnvolle Unterscheidung der unterschiedlichen Formen einer TTP vornehmen, da die beiden Autoren eine zu heterogene Definition nutzen.

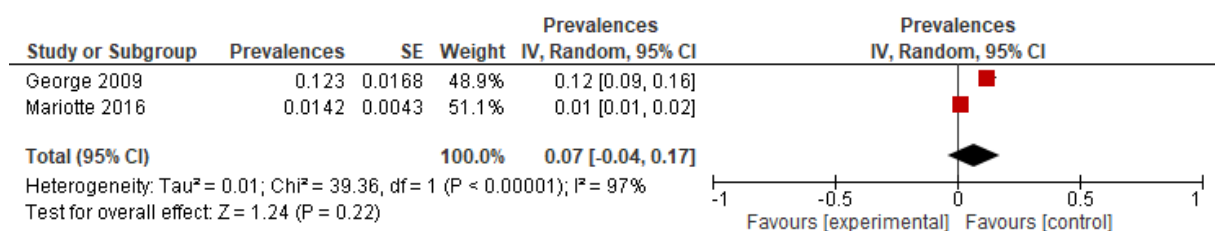


Abbildung 45: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz einer medikamenteninduzierten TTP bei Patient*innen mit TTP

Tabelle 108: Evidenztabelle zu eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Khan 2023 (26) Systematic review Search 2018 to 2023	<u>Probable association of drugs with episodes of TTP (n=2):</u> Infliximab (n=1, 57-year old women) Dasatinib (n=1, 37-year-old man with chronic myeloid leukemia) <u>Probable or possible causal association between TTP and Immune checkpoint inhibitors (ICI) (N=10):</u> Ipilimumab/ Nivolumab (5 reports: 3 women, 2 men between 42 and 68 years with melanoma or renal cancer) Pembrolizumab (1 60-year women with NSCLC, 1 63 year old men with urothelial cancer) Atezolizumab 1 78-year old men with bladder cancer)	Drugs: Infliximab (infusions every 4 wks for > 1 year) Dasatinib (daily for 15 months) ICI: (N=10, 5 ICIs): Ipilimumab/ Nivolumab (9 days to 24 wks) Pembro-lizumab (17/18 wks) Atezolizumab (27 wks)	No control	Drugs associated with onset of TTP Probability of causal association	<u>Probable causal association with TTP:</u> Infliximab • After initial diagnosis of TTP infliximab was stopped and treatment started with plasma exchange, prednisone, rituximab → treatment successful • Uveitis recurred 8 months later: treated with two infusions of infliximab Rezidiv • at a 4-week interval (under platelet monitoring). Six days after second infusion: asymptomatic thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia, ADAMTS13 activity was 26% → Infliximab discontinued and treated with plasma exchange, prednisone, and rituximab → platelet count normalized in 12 days; ADAMTS13 activity returned to 100% in 6 weeks • Recurrence of severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia following restarting infliximab is strong clinical evidence for recurrent TTP Dasatinib	3 (Herabstufung aufgrund der methodischen Bewertung nach AMSTAR) (s. Kapitel „Methodische Bewertung“)

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					• Daily dasatinib for 15 months when TTP diagnosed → treated with plasma exchange and prednisone, recovering in 2 weeks. Prednisone continued for 3 months • Two weeks after recovery from TTP, dasatinib was restarted → One month after prednisone was stopped platelet count decreased to 100 000/μL, but asymptomatic, other laboratory values normal, ADAMTS13 activity 15% → Dasatinib stopped; no treatment for TTP → One month later ADAMTS13 activity was normal <u>ICIs with probable or possible causal association with TTP:</u> • episodes of TTP occurred from 9 days to 24 weeks after beginning ICI treatment • severe ADAMTS13 deficiency (< 3%–9 %) • ADAMTS13 inhibitor activity was measured in five patients; all were increased (0.6–3.7 Bethesda units). • ICIs were discontinued and were not resumed following recovery from TTP	

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „This experience with drug-induced SLE supports the concept that DITMA may occur following prolonged exposure to the causative drug. The Scholfield report's designation of “Unlikely” for both infliximab and dasatinib was probably because of the prolonged preceding exposure to these drugs. We accept that the occurrence of DI-TTP remains uncertain, that there is no definite evidence supporting the occurrence of DI-TTP. Certainly, we will require additional reports with definite or probable evidence.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Anhand je eines Fallberichts wird ein wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Infliximab und Dasatinib und dem Auftreten einer TTP beschrieben. Außerdem werden 10 Fälle von TTP im Zusammenhang mit der Einnahme von Immun-Checkpoint-Inhibitoren aufgeführt. Hier wird von einem wahrscheinlichen oder zumindest möglichen kausalen Zusammenhang ausgegangen. Aufgrund der geringen Stichprobe und des hohen Risikos bei Fallberichten für Beobachtungs- und Berichtsverzerrungen liegen deutliche Studienlimitationen vor.						
Kundra 2017 (27) Systematic review Search from 1993 to 07/2018	n=68 Age: 47 years (95% CI, 44-50) Male/female(where available): 30/33 cases [female = 52%] Incidence was highest in patients with CML followed by MS and HCV	Interferon (4 to 120 months)	No control	Evidence for interferon induced TTP	- Non-specific interferon mediated immune response crossreacting to produce ADAMTS 13 inhibitors and mechanisms of complement activation from endothelial injury are the probable pathways for interferon induced thrombotic microangiopathy - Evidence for a causal relationship to onset of TTP was not presented	3 (Herabstufung aufgrund der methodischen Bewertung nach AMSTAR) (s. Kapitel „Methodische Bewertung“)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „While interferon may have a myelosuppressive effect causing gradual onset thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy, a possible fatal complication should be considered in the differential diagnosis. Once recognized, early institution of appropriate treatment results in favorable patient outcome. Finally, while interferons may have diminishing clinical applications, interferon induced thrombotic microangiopathy has provided us with valuable lessons in understanding immune mediated responses which in turn have far reaching applications in immunomodulating therapeutics.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Studie setzt den Fokus auf Interferon-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie, wovon die TTP eine Ausprägung ist. Trotzdem liegt hier ein Selection bias vor, denn es wurden nur in der beschriebenen Analyse 2 konkrete Studien im Zusammenhang mit TTP aufgezählt. Damit lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse nicht spezifisch auf die TTP angewendet werden sollten, sondern für den Überbegriff der thrombotischen Mikroangiopathie gelten. Weiterhin reicht der Zeitraum der analysierten Studien von 1993 bis 2016, wodurch zwar zum einen die Studienpopulation erhöht						

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
werden konnte, aber ein Zeitraum gewählt wurde in dem sich die Definition und Diagnostik der TTP stark gewandelt hat. Der bestehende Informationsbias erschwert es zusätzlich die Ergebnisse auf den heutigen Standard der TTP zu übertragen. Beweise für einen kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von TTP wurden nicht vorgelegt						
Schofield 2022 (28) Systematic review and Pharmacovigilance Analysis Search until 11/2021	Systematic review N=57 reports n=90 patients Female: 51% Age: 54 years (25-89) <u>Inclusion criteria:</u> Case reports from patients with confirmed immune- mediated TTP with a medication reported as a trigger for the disease <u>Exclusion criteria:</u> Case reports from patients with congenital TTP ADAMTS13 activity not reported Pharmacovigilance Analysis: Sources: FDA (n=30), MHRA (n=117), HC (n=27), EMA (N=563)	Medication reported to be the trigger for TTP Drug exposure duration: 24 days (median; range: 1 day to 13 years)	No control	Number of reports of drug- induced TTP by medication Number of participants with definite, probable, possible, and unlikely drug- induced TTP.	Systematic review: 70 out of 90 cases were classified as possible drug-induced TTP (DI-TTP) No evidence for a drug to be the definite or probably cause of DI-TTP No studies assessing drug-dependent antibody inhibition of ADAMTS13 activity The substances reported at least 5 times with possible level of evidence of association with TTP are: • Ticlopidine (32 cases) • Clopidogrel (6 cases) The substances reported 4 times with possible level of evidence of association with TTP are: • Ipilimumab • Nivolumab • COVID-19 vaccine BNT162b2 For the remaining 30 substances either a possible level of evidence was reported 4 times or less or only an unlikely level of evidence of an association with TTP was described.	2 (Herabstufung aufgrund der methodischen Bewertung nach AMSTAR) (s. Kapitel „Methodische Bewertung“)

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	<u>Inclusion criterion:</u> drug reported as potential cause of TTP <u>Exclusion criterion:</u> drug used for TTP treatment				Pharmacovigilance Analysis: 613 different drugs were reported, only Clopidogrel was reported consistently in all four databases	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In summary, we have not found strong evidence for any drug causing TTP; this may reassure clinicians and patients who are hesitant to start medication. There have been significant advances in diagnosing TTP through ADAMTS13 testing and developing novel targeted therapies such as caplacizumab. Consequently, clinicians are required to have confidence in diagnosing and treating TTP. Therefore, it is imperative to keep an open mind and record essential information in a standardised working framework when DI-TTP is suspected, so that causative links with new and existing drugs can be identified.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersicht auf der Grundlage von 57 Veröffentlichungen mit insgesamt 90 TTP-Patient*innen. Es existieren jedoch schwerwiegende Studienlimitationen mit einem hohen Risiko bei Fallberichten für Beobachtungs- und Berichtsverzerrungen. Es wurde kein Medikament als eindeutig oder wahrscheinlich mit der Entwicklung einer TTP in Verbindung stehend bewertet. Das häufigste Auftreten von TTP mit einem Medikament wurde im Zusammenhang mit Ticlopidin und Clopidogrel beobachtet. CI=Confidence interval; DI-TTP=Drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV= Human Immunodeficiency Virus; HSA=Human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N: number of publications; n=number of patients; NSCLC=Non-small-cell lung cancer; TTP=Thrombotic thrombocytopenic purpura						

Tabelle 109: Evidenztabelle zu eingeschlossenen Primärstudien zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP (Fragestellung 02)

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
George 2009 (29)	n(total)=382 n(Drug-associated)=47	Drugs: Quinine Mitomycin	No control	Drugs associated with onset of TTP	<u>Drug associated TTP (n=47)</u> Acute TTP (n=27)	3

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Retrospective cohort study Data from 1989 to 2007 Data source: The Oklahoma TTP-HUS Registry (USA)	n(Allogeneic stem cell transplant)=23 n(Pregnant/postpartum)=26 n(Bloody diarrhea prodrome)=27 n(Additional or alternative disorder)=99 n(Idiopathic)=140 Inclusion: plasma exchange treatment for TTP or HUS				- Characteristic: acute onset, systemic, presumably immune-mediated - Main drug: Quinine (23/27 patients (88%); over 90% were women, over 90% were white) Chronic TTP (n=20) - Characteristic: Gradual onset, presumably dose-dependent toxicity principally affecting the kidney - Main drug: Mitomycin (11/20 patients (55%)) - The etiology of TTP in patients who do not have severe ADAMTS13 deficiency was not evaluated	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Clinical categories related to associated conditions and potential etiologies provide a structure for describing pathogenesis of the acquired syndromes. (1) Following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a disorder primarily affecting kidneys described as transplantation-associated thrombotic microangiopathy. (2) Pregnancy- associated; pregnancy is a prominent risk factor for the development of TTP. (3) Drug-associated; acute, immune-mediated systemic syndromes and also dose-dependent renal toxicity. (4) Bloody diarrhea prodrome, suggesting an enteric infectious etiology. (5) Presence of an additional autoimmune disorder. (6) Idiopathic. A severe deficiency of ADAMTS13 activity contributes to the pathogenesis of many idiopathic patients and also some patients who present during pregnancy, with bloody diarrhea, or who have additional autoimmune disorders.”

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Schlussfolgerung der Begutachterin: Aus allen 382 in der Studie eingeschlossenen Patient*innen wurde bei 235 eine ADAMTS13 Aktivität getestet. Bei ca. 15% der Patient*innen wurde ein schweres ADAMTS13 Defizit festgestellt. Bei den 47 Fällen der Medikamenten-assoziierten TTP kann unterschieden werden zwischen einem akuten (n=27) und einem chronischen (n=20) Auftreten. Ersteres wurde in 88% der Fälle durch Chinin ausgelöst, während bei zweiterem in 55% der Fälle eine Assoziation mit Mitomycin hergestellt wurde. Es wurde nicht beschrieben, ob die ADAMTS13 Aktivität der Patient*innen mit einer Medikament-assoziierten TTP reduziert war.						
Mariotte 2016 (30) Retrospective cohort study Data from 1999 to 2013 Data source: French national registry for thrombotic microangiopathy	n=772 (378 with idiopathic TTP, 394 with non-idiopathic TTP) Age: 43 years (range 18–82) Sex: ratio of women to men: 2:1 Ethnicity: - white (680 [88%] patients, including 100 [15%] people from north Africa) - Afro-Caribbean (92 [12%] patients) <u>Measurements taken:</u> - ADAMTS13 activity - anti-ADAMTS13 IgG - ADAMTS13 gene mutations	Drugs: Ticlopidine Clopidogrel	No control	Drugs associated with onset of TTP	<u>Drug association</u> - n=11 Autoimmune TTP (n=585 [76%]): 6 patients reported (1%) → All cases ticlopidine associated Acquired TTP of unknown cause (n=166 [22%]): 5 patients reported (3%) → 1 case associated with ticlopidine and 4 cases associated with clopidogrel	

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	- clinical data for correlation with ADAMTS13 phenotype and genotype <u>Inclusion criteria:</u> - Adult-onset thrombotic microangiopathy (age 18 years and up) who had severe ADAMTS13 deficiency at presentation - No missing data - Participate in follow-up examinations <u>Exclusion criteria:</u> - Cancer - Organ graft - HIV infection					

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our findings are important because they show a prevalence of thrombotic thrombocytopenic purpura of 13 cases per million people; higher than that reported in previous studies. We identified three subsets of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura as a function of the mechanism for severe ADAMTS13 deficiency: acquired autoimmune disease due to anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies, acquired disease of unknown cause, and inherited disease due to ADAMTS13 gene mutations (Upshaw-Schulman syndrome). Additionally, at presentation, half of thrombotic thrombocytopenic purpura cases were idiopathic and half were non-idiopathic associated with another clinical situation. Finally, our study provides a link between the mechanism

Referenz Studientyp Zeitraum und Ort	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
for ADAMTS13 deficiency and the inaugural presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura: idiopathic diseases were mostly autoimmune, whereas non-idiopathic disease more heterogeneous. Obstetrical episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura were the most remarkable because of their very high rate of Upshaw-Schulman syndrome (a third of all pregnant women and almost half of first pregnancy-associated cases).” Schlussfolgerung der Begutachterin: Registerstudie mit 772 Studienteilnehmer*innen aus dem französischen Register für Thrombotische Mikroangiopathien. Bei insgesamt 11 Patient*innen wurde ein Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme (Ticlopidin, Clopidogrel) und Auftreten einer TTP beobachtet. Die Studie umfasst einen langen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren und verwendet strenge Einschlusskriterien und eine genaue Definition einer TTP. CI=Confidence interval; DI-TTP=Drug-induced TTP; EMA=European Medicines Agency; FDA=U.S. Food and Drug Administration; HC=Health Canada; HIV= Human Immunodeficiency Virus; HSA=Human serum album; ICI=immune checkpoint inhibitor; MHRA= Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); N: number of publications; n=number of patients; NSCLC=Non-small-cell lung cancer; TTP=Thrombotic thrombocytopenic purpura						

5.8.12. Fragestellung 11

Es wurde 1 retrospektive Kohortenstudie (McDonald 2009) inkludiert (siehe Tabelle 110).

Studiencharakteristika

Die retrospektive Kohortenstudie umfasst sieben TTP-Patient*innen aus dem englischen TTP-Register zwischen Januar 2004 und Dezember 2007, die nach der Diagnose einer akuten Pankreatitis auch eine TTP entwickelten. Die genaue Ausprägung der TTP blieb dabei unberücksichtigt. Es wurden 5 Fälle von männlichen Patient*innen und 2 Fälle von Patientinnen berichtet. Das Alter entsprach im Median 27 Jahren (Range: 22-64 Jahre).

Exposition und Kontrollgruppen

In der Studie nach McDonald 2009 war keine Kontrollgruppe explizit genannt. Es wird jedoch in der Veröffentlichung von durchschnittlich ca. 50 neuen TTP-Fällen pro Jahr ausgegangen, die im Register aufgenommen werden. Alle in der Studie eingeschlossenen Patient*innen zeigten klinische Symptome einer akuten Pankreatitis, bevor sie Zeichen einer TTP entwickelten und mit derselben diagnostiziert wurden.

Ergebnisse

Alle Patient*innen der Kohortenstudie erlitten im zeitlichen Zusammenhang (im Durchschnitt 3 Tage) mit einer akuten Pankreatitis eine TTP. Die Patient*innen zeigten dabei unterschiedliche klassische Symptome einer TTP. Das diagnostische Kriterium der ADAMTS13-Aktivität lag im Median bei 49% (Range: 22-87%). Alle Patient*innen sprachen positiv auf die gewählte Therapie an und es konnten keine renalen, kardialen oder neurologischen Langzeitfolgen beobachtet werden. Auch konnten keine Rückfälle während des Follow-Up-Zeitraums (Median: 14 Monate, Range: 9-44 Monate) festgestellt werden. Da heute zur Diagnostik einer TTP strengere ADAMTS13-Aktivitäts-Level gelten, zeigen die in der Studie vorgestellten Patient*innenfälle keine Hinweise für eine TTP und ein Zusammenhang zwischen einer akuten Pankreatitis und einer TTP sollte deshalb nicht alleine mit der vorliegenden Kohortenstudie begründet werden (daher erfolgte eine Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit).

Tabelle 110: Evidenztabelle zu Studien zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
McDonald 2009 (91) Case serie Search from January 2004 and December 2007 South East England TTP registry, UK	n=7 patients with "pancreatitis immediately prior to TTP" (3% of patients) Age: 27 years (22-64 years) Female/Male: 5/2 cases (female = 28,6 %) Ethnicity: 6 Caucasian, 1 Asian • Diagnosis of pancreatitis: clinical symptoms, elevated serum amylase, in three cases also ultrasound exam • Etiology of pancreatitis: ○ Idiopathic: 5 cases ○ Gall stones: 1 case ○ Alcohol: 1 case • No patient developed severe pancreatitis or multi-organ failure • Median time from presentation with pancreatitis to the development of laboratory or clinical	Patients with pancreatitis prior to TTP: n=7	No control	Acute pancreatitis associated with onset of TTP	• Unlikely that pancreatitis is a clinical manifestation of TTP because on admission, the patients had no signs of TTP • When TTP was diagnosed, disease markers for pancreatitis improved • ADAMTS13 activity with pancreatitis ○ Only moderate reduction of ADAMTS13 activity (median: 49%, range: 22%-87%) ○ In none of the cases an inhibitor for ADAMTS13 is present ○ No correlation between severity of pancreatitis or TTP and ADAMTS13 activity level • Patients usually respond to daily single volume plasma exchange and adjunctive treatment with steroids does not appear to affect remission rates	4- Fallserie mit Indirektheit

Referenz Studientyp Suchzeitraum	Studienteilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	features of TTP was 3 days (range 2–6 days) • No Rezidivs with a median follow-up period of 14 months (range 9–44 months) • No patients with long-term renal, cardiac or neurological sequelae					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We report seven TTP cases precipitated by pancreatitis. The patients were admitted with acute pancreatitis and at that time had no clinical or laboratory features of TTP. The median time to develop TTP after pancreatitis was 3 d. The patients had moderately reduced ADAMTS13 activity (mean activity 49%; normal range 66–126%) with no evidence of anti-ADAMTS13 inhibitory autoantibodies. The median number of plasma exchanges to remission was 10 (range 7–14) and no additional treatment with immunosuppression was required to maintain remission. There have been no Rezidivs to date. [...] The mechanism for this association is likely to be multifactorial but in most cases does not involve antibodymediated inhibition of ADAMTS13.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive einarmige Kohortenstudie (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen) mit sieben Patient*innenfällen von TTP nachdem eine akute Pankreatitis diagnostiziert wurde. Zu Beginn der Veröffentlichung wird angemerkt, dass nur 3% aller TTP- Fälle im verwendeten Register im zeitlichen Zusammenhang einer akuten Pankreatitis auftraten. Die ADAMTS13-Aktivität der berichteten Fälle lag im Median bei 49% und gleichzeitig konnte kein Inhibitor nachgewiesen werden. Nach der von der Arbeitsgruppe festgelegten Definition einer TTP würde somit in keinem der Patient*innenfälle eine TTP vorliegen (daher Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit). Die Feststellung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer akuten Pankreatitis und einer TTP kann deshalb angezweifelt werden.						
d=days; n=number of patients; TTP=Thrombotic thrombocytopenic purpura; UK=United Kingdom						

5.8.13. Fragestellung 12

Studiencharakteristika

Es wurde eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie (Ramachandran 2021) und ein Fallbericht (Regner 2019) eingeschlossen (siehe Tabelle 111). Die Kohortenstudie deckt den Zeitraum von 2014 bis 2020 ab. In der Kohortenstudie wurden 11 Patient*innenfälle eingeschlossen und 10 mit erworbener TTP ausgewertet. Das mediane Alter lag bei 44 Jahren und der Anteil von Frauen bei 64%. Der Fallbericht beschreibt eine Patientin im Alter von 33 Jahren, im West Virginia University Hospital, Morgantown, West Virginia, USA.

Exposition und Kontrollgruppen

Ramachandran 2021 vergleicht eine Studienpopulation mit Drogenabusus in der Vergangenheit mit einer Studienpopulation ohne diese Erfahrung hinsichtlich TTP Exazerbation und Rezidiv; in jeder Studienpopulation sind 5 Patient*innenfälle eingeschlossen.

Regner 2019 präsentiert den Fall einer Patientin, die sich mit TTP-Symptomatik nach der Einnahme von Drogen vorstellt. Es war keine TTP-Vorgeschichte bekannt.

Ergebnisse

Patient*innen mit einer Vorgeschichte von Drogenmissbrauch zeigen eine höhere TTP Exazerbationsrate als solche ohne diese Vorgeschichte (80% vs. 60%; RR 1,33; 95 % KI 0,58-3,09). Ein Rezidiv wurde bei Patient*innen mit einer Vorgeschichte von Drogenmissbrauch in 40% der Fälle beobachtet, während für Patient*innen ohne Drogenabusus in der Vergangenheit kein Rezidiv dokumentiert wurde (RR 5,0; 95 % KI 0,3 -83,7).

Es wurde nicht beschrieben welcher Patient welche Drogen in Kombination eingenommen hat, so dass auch mögliche Interaktionen nicht genauer betrachtet werden können.

Bei der im Fallbericht beschriebenen Patientin konnten Kokain, Methamphetamine und Opiate im Urin nachgewiesen werden. Eine detailliertere Betrachtung der einzelnen Drogen wurde auch hier nicht vorgenommen. Da kein ADAMTS13 Inhibitor nachgewiesen werden konnte und die Patientin sich nach der TPE schnell erholte, wird vermutet, dass bei der Patientin eine hereditäre TTP vorliegt. Eine ADAMTS13 Sequenzierung wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 111: Evidenztabelle zu vergleichenden Studien zum Einfluss von Drogen auf die Entstehung einer TTP

Referenz Studientyp Zeit/Ort	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Ramachandran 2021 (31) Retrospective cohort study USA Brookdale University Hospital and Medical Center (BUHMC) Admission 2014 to 2020	insgesamt	Drug Abuse: (n=5): positive for the drug screen including cannabinoids (n=3), opiates (n=2), benzodiazepines (n=1), PCP (n=1), and methadone (n=1).	No drug abuse (n=5)	TTP Exacerbation Rezidiv	patients with history of drug abuse vs. no drug abuse): TTP exacerbation: 4/5 (80 %) vs. 3/5 (60 %) Rezidiv: 2/5 (40 %) vs. 0/5 (0 %)	4
	n=11 - cTTP: n=1 - iTTP: n=10 - Median age: 44 years - Female: 64 % - Ethnicity: 72 % African Americans <u>Inclusion criteria:</u> - Clinical manifestations: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) and/or neurological manifestations, fever, acute kidney injury - Lab results: hemolytic anemia, thrombocytopenia, elevated lactate dehydrogenase level (LDH), schistocytes on peripheral smear, negative Coomb's test, normal prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) - ADAMTS13 activity level <10% <u>Exclusion of:</u> hemolytic uremic syndrome (HUS), disseminated intravascular coagulation (DIC) and other causes of thrombotic microangiopathies (TMA), such as HELLP syndrome, Evans syndrome, and eclampsia					

Referenz Studientyp Zeit/Ort	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We observed a high incidence of acute kidney injury and high TTP exacerbation rates among patients with morbid obesity and a history of substance abuse. TTP is a rare disease and there is a paucity of data on the relationship of TTP with obesity and drug abuse. This relationship should be further investigated by doing retrospective and prospective studies with larger patient populations. In addition, patients diagnosed with TTP should be counseled for weight loss in case they have obesity (BMI> 30 kg/m2) and also be screened and counseled for substance abuse. These interventions might decrease the chance of having TTP exacerbations.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Studie schließt klar andere Krankheitsbilder als das der TTP aus und berichtet für Patient*innen mit iTTP mit und ohne Drogenkonsum die Häufigkeit von Exacerbation und Rezidiv. Es kann aus diesem Grund nicht eindeutig eine Droge als Auslöser für TTP identifiziert werden.						
Regner 2019 (32) Case report	n=1 Age: 33 years Gender: female Ethnicity: African-American History of recreational drug abuse	intravenous cocaine 3 days prior to presentation: Patient's drug test positive for: cocaine, methamphetamines, opiates	No control	Diagnosis of TTP after drug abuse (Reduced AMAMTS13 level after cocaine consumption)	Patient with reduced ADAMTS13 levels without inhibitor present <u>Treatment regimen:</u> • 1.5x plasma volume exchange within 12 hours of admission for 3 days • then one treatment of 1x plasma volume until remission platelets were >150 k for 48 hours	5

Referenz Studientyp Zeit/Ort	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
					→ total of four treatments of plasma exchange • high dose of steroids 125 mg methylprednisolone daily transitioned to an extended oral prednisone taper for 2 months upon discharge • ADAMTS13 level returned at <5% with no detectable inhibitor	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Even at our own institution, there was varying opinions on the likelihood of TTP given her known use of cocaine 1 day prior to the onset of symptoms and lack of cancer, pregnancy, or sepsis. Of the reviewed case reports of cocaine induced MAHA that at presentation mimicked TTP only 2/5 of the patients were treated with plasma exchange therapy. Of these cases however only one had a documented ADAMTS13 level, which was within normal limits.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Patientin zeigt eine stark reduzierte ADAMTS13 Aktivität, was die Diagnose TTP neben den anderen Zeichen unterstützt. In vielen historischen Berichten wird TMA noch nicht genauer getrennt oder zwischen TTP und HUS unterschieden, sodass Berichte wie der vorliegende einen wertvollen Beitrag leisten. Auch wenn die Kausalität zwischen Drogenkonsum und Auftreten der TTP anhand der Daten nicht als gesichert eingestuft werden kann, liefert der Bericht wichtige Erkenntnisse.

5.8.14. Fragestellung 13

Charakteristika der Einzelstudien

Für die Schlüsselfrage 1 konnten drei retrospektive Kohortenstudien (Sawler 2020, Van de Louw 2021, Mahmoud 2023) und eine retrospektive Querschnittstudie (Ferreira Junior 2023) auf der Basis von Daten von insgesamt 4112 Patient*innen aus USA und Kanada in die Evidenztabelle eingeschlossen und entsprechend einem oder mehreren der definierten Endpunkte. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zum geplanten Vergleich, so dass die Evidenz aller Studien aufgrund von Indirektheit abgewertet wurde.

Die Studien untersuchten insgesamt den Zeitraum von 2005 bis 2019. Sie wurden in der USA und Kanada retrospektiv auf Basis von Registerdaten durchgeführt. Bei den Arbeiten von Junior et al. 2023 und Mahmoud et al. 2023 wurde die Datenbank National Inpatient Sample database (NIS) für die retrospektive Analyse herangezogen, während bei Van de Louw et al., 2021 die IBM® MarketScan® database genutzt wurde. Die Daten von Sawler et al., 2020 wurden multizentrisch mithilfe der institutseigenen Datenbanken des Foothills Medical Centre (FMC) in Calgary und dem University of Alberta Hospital (UAH) in Edmonton erhoben.

Ergebnisse

Mortalität

Ergebnisse zur Mortalität liegen für 4 Studien mit insgesamt 4112 Patient*innen vor. Alle Studien zeigen eine geringere Sterblichkeit bei einem zeitnahen Therapiebeginn (siehe Abbildung 46).

Ferreira Junior 2023 zeigte, dass unabhängig von der Zuweisungsart ein verzögerter Therapiebeginn mit $TPE \geq 2$ Tagen sowohl in der Interventionsgruppe (IG) als auch in der Kontrollgruppe (KG) mit schlechteren Outcomes und einer höheren Sterblichkeit assoziiert war (IG: OR = 1,69 [95% CI: 1,12-2,55] und KG: OR = 4,95 [95% CI: 1,12-21,88]) (Soares Ferreira Junior 2023). Ebenso konnte Mahmoud 2023 zeigen, dass eine Verzögerung der Therapie > 2 Tage unabhängig mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert war (adjustierte OR = 1.615 [95% CI: 1,220– 2,138], $p = ,001$).

Van de Louw 2021 konnte ein höheres Überleben in der Interventionsgruppe ($TPE \leq 2$ Tage) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($TPE > 2$ Tagen) zeigen (TPE bei Ersteinlieferung auf ICU: HR = 0,284 [95% CI: 0,112-0,717], $p = 0,008$) und (TPE an Tag 1: HR = 0,449 [95% CI: 0,275-0,907]).

Sawler 2020 konnte zeigen, dass ein verspäteter Beginn des (TPE) zwischen 8 – 24 Stunden keine erhöhte Sterblichkeit bei Patient*innen mit bestätigter TTP (aHR = 0,63 [95% CI: 0,08-4,83]) zeigte. Jedoch war ein Beginn des therapeutischen Plasma-Austausches > 24 Stunden mit einer erhöhten Sterblichkeit (aHR 1,40 [95% CI: 0,08,4,83]) sowie einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von dem Eintreten von thrombotischen Ereignissen (aHR 2,9 [95% CI: 0,6-12,8]) assoziiert.

Im Vergleich zwischen einer zeitnahen Bestimmung und einer späteren Bestimmung konnte ein Vorteil für Patient*innen mit einer zeitnahen Bestimmung (RR 0,48; 95 %-KI 0,31 bis 0,74) mit geringer Heterogenität ($I^2=30\%$) zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien gezeigt werden.

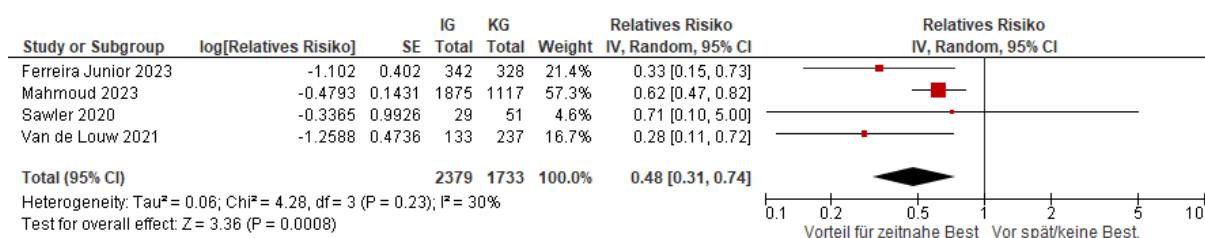


Abbildung 46: Vergleich der Wirksamkeit einer zeitnahen gegenüber einer späten Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA auf die Sterblichkeit

Rezidiv

Es liegen keine Ergebnisse zur Wirksamkeit auf die Entstehung von Rezidiven vor.

Verlauf

Ergebnisse zum Verlauf liegen aus einer Studie mit insgesamt 1195 Patient*innen vor, von denen 342 Patient*innen innerhalb von 2 Tagen einer TPE zugeführt wurden und 328 zu einem späteren Zeitpunkt eine Versorgung mit TPE erhalten haben. Im Vergleich zwischen einer zeitnahen Bestimmung und einer späteren Bestimmung konnte ein Vorteil für Patient*innen mit einer zeitnahen Bestimmung für den Endpunkt Verlauf gezeigt werden:

- Thrombosis: OR = 0,34 [95% CI: 0,14-0,81]*
- PRBC Transfusion: OR = 0,59 [95% CI: 0,39-0,89]*

*Hauptergebnis zum Vergleich zeitnahe vs. späte Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Angegeben sind berechnete Inverse)

Die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Studien machen insgesamt und studienübergreifend deutlich, dass ein verspäteter Beginn der Therapie einer akuten TTP durch TPE mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist. Die geringe Heterogenität ($I^2=30\%$) der Ergebnisse lässt vermuten, dass auch zukünftige Arbeiten mit der gleichen Fragestellung auf ähnliche Ergebnisse treffen werden. Da der frühzeitige Einsatz der TPE maßgeblich durch den Zeitpunkt der Diagnosefindung bestimmt wird, kann indirekt für die Schlüsselfrage 1 gesagt werden, dass eine frühzeitige und schnelle ADAMTS13-Aktivitätsmessung zu einer schnelleren Diagnosesicherung und damit frühzeitigerem Beginn der Therapie genutzt werden sollte. Die Ergebnisse der Schlüsselfrage 1 konnten somit zugunsten einer frühen ADAMTS13-Aktivitätsmessung (≤ 72 h) bei Verdacht auf Vorliegen einer TTP beantwortet werden.

Tabelle 112: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEbM 2011)/
Studientyp	insgesamt							
Soares Ferreira Junior 2023 (36) Retrospective cross-sectional study Sample (NIS), Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) USA (2016-2019)	n= 1195 Inclusion criteria: cases with suspected TTP as a primary (principal reason for hospital admission) or secondary diagnosis using validated ICD-10 diagnosis codes for both thrombotic microangiopathy (TMA - M31.1) and TPE			Cases admitted through ED (n=793) Time to TPE within 1 day (n=217 directly admitted, n=125 transfers)	Cases transferred from other hospitals (n=402) Time to TPE >2 days (n=243 directly admitted, n=85 transferred)	Primary: Time to TPE Secondary: Composite (of the following outcomes): Mortality Thrombosis Major Bleeding PRBC Transfusion	patients admitted through ED vs. these transferred to other hospitals: <u>Time to TPE:</u> no significant differences shown: 2,78 [95% CI: 2,35-3,22] vs. 2,64 [95% CI: 2,01-3,27] days, p = 0.7111) <u>Mortality:</u> No difference shown (OR 1.11; 95 %CI 0.71 to 1.74) <u>Major bleeding:</u> No difference shown (OR 1.12; 95 %CI 0.83 to 1.51) <u>Thrombosis:</u> No difference shown (OR 0.79; 95 %CI 0.49 to 1.28) <u>PRBC transfusion:</u> No difference shown (OR 95 %CI 0.79 to 1.34) Patients admitted through ED (Time to TPE > 1 days vs. < 1 day): Risk increased for composite outcome, mortality and thrombosis by time higher risk at > 2 days compared to < 1 day:	3-entspricht GRADE: geringe Qualität der Evidenz Herabstufung aufgrund von Indirektheit
Pro Arm								
Admitted through ED (n = 793) Mean Age: 48,8 ± 17,2 Female: 531 (67%) Male: 262 (33%)	Transferred from other hospitals (n = 402) Mean Age: 48,6 ± 17,5 Female: 280 (69,7%) Male: 122 (30,3%)							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEbM 2011)/
	insgesamt							
							<u>Mortality</u>: OR = 3,01 [95% CI 1,36-6,57]* p = 0,0056 <u>Composite</u>: OR = 1,68 [95% CI: 1,11-2,54] p = 0,0150 <u>Thrombosis</u>: OR = 2,97 [95% CI: 1,23-7,17] p = 0,0156 <u>PRBC Transfusion</u>: OR = 1,69 [95% CI: 1,12-2,55] p = 0,0120 Transferred patients (Time to TPE > 1 days vs. < 1 day): Risk increased by time highest risk vs. < 1 day: <u>Mortality</u>: 2 days: OR = 4,95 [95% CI: 1,12-21,88] p = 0,0350 <u>Composite: 2 days</u>: OR = 3,00 [95% CI: 1,31-6,89] p = 0,0096 <u>Thrombosis</u>: OR = 2 days: 3,39 [95% CI: 1,05-10,99] p = 0,0416 <u>PRBC Transfusion</u>: > 2 days: OR = 2.25 [95% CI: 1.20-4.19] p = 0,0111 <u>Major Bleeding</u>: OR = 2 days: 2,61 [95% CI: 1,04-6,52] p =0,0404	

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEBM 2011)/
Studientyp	insgesamt						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: <i>“In our large database analysis of suspected TTP cases assessing outcomes based on admission source and time to TPE, we had the following principal findings: 1) The mean time to TPE, regardless of admission source, was >2 days. When ED cases were analyzed separately, worse outcomes were found in cases that received TPE after >2 days. When transferred cases were analyzed separately, worse outcomes were found in cases that received TPE after >1 day. Furthermore, longer time to TPE was associated with worse outcomes. Future prospective studies should assess the optimal time to TPE and evaluate strategies to decrease initial time to TPE.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 1195 Fällen mit Verdacht auf TTP. Es wurde eine mögliche Assoziation zwischen Art der Krankenhauseinlieferung (Direkte Vorstellung in Notaufnahme vs. Transfer von einem anderen Krankenhaus) sowie der Zeit bis zum Therapiebeginn mittels TPE auf die Sterblichkeit und das Auftreten von Komplikationen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass es zwischen den Gruppen keinen Unterschied in der Zeit bis zum Therapiebeginn gab. In einer weiteren Analyse innerhalb der Interventions-, und Kontrollgruppe wurden confounderadjustierte Assoziationen zwischen der Zeit bis zum Therapeutischen Plasma-Austausch (TPE) (<1 Tag, 1 Tag, 2 Tage und >2 Tage) und den sekundären Outcomes Sterblichkeit, schweren Blutungen und Thrombose untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine längere Zeit bis zum Therapiebeginn durch TPE in beiden Gruppen mit schlechteren Outcomes verbunden war. Es gab keine Aussage über weitere medikamentöse Therapien, sodass hier eventuelle Confounder-Effekte bestehen können. Eine weitere Abstufung der Evidenz erfolgte aufgrund von Indirektheit, da die Vergleiche nicht exakt mit den in Tabelle 1 geplanten Vergleichen übereinstimmten.							
Van de Louw 2021 (35) USA Retrospective cohort study (2005-2014)	n= 1096 Median age: 46 [IQR 35-55] Female: 70% Inclusion criteria: Adults (>18 years of age) with hospital admission associated with a diagnosis code of TMA and procedure code of TPE Exclusion criteria:		Early TPE (≤ 2 Days) On day of admission: n = 133 One day: n = 183 Two days: n = 80 Unknown: n = 463	First TPE > 2 days > 2 Days: n = 237	Mortality	Mortalität (n=132 (12.0 %): First TPE at ICU admission vs. KG: Benefit shown for IG:HR = 0,284 [95% CI: 0,112-0,717]*, p = 0,008 First TPE on day 1 vs. KG: Benefit shown for IG:HR = 0,449 [95% CI: 0,275-0,907], p = 0,02 First TPE on day 2 vs. KG: no difference shown: HR 0.776 (95 %CI 0.377-1.598), p=0.49	4 entspricht GRADE: sehr geringe Qualität der Evidenz Herabstufung aufgrund von Studienlimi

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEBM 2011)/	
	insgesamt							
	Patients with diagnosis of hemolytic and uremic syndrome were excluded						tationen und Indirektheit	
	Pro Arm							
	Deceased (n = 132) Median Age [IQR]: 52 [42-58] Females: 86 [65,2%]							Alive (n = 964) Median Age [IQR]: 45 [35-54] Females: 683 [70,9%]
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: <i>“In this large cohort of 1096 adults with TTP treated over a 10-year period in the pre-cabapacizumab era, survival improved over time. Protective factors were first TPE at ICU admission or within one day after ICU admission and rituximab administration, therefore early TPE and rituximab were associated with improved survival suggesting their incorporation to the standard of care for TTP. Studies to evaluate emerging TTP therapies should add the drug to be tested to early TPE, first-line steroids, and rituximab. Control patients would need to be recruited synchronously, as survival improves over time.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie mit confounderadjustierten Ergebnissen unter Einschluss von 1096 Fällen. Das Ziel dieser Studie bestand darin, eine große, hochwertige Datenbank (Marketscan) von TTP-Patient*innen zu analysieren, die zwischen 2005 und 2014 in der Zeit vor Cabapacizumab behandelt wurden, um die Auswirkungen der Zeit bis zur ersten TPE und des Einsatzes von Rituximab auf die Sterblichkeit zu bewerten. Es wurde gezeigt, dass der frühzeitige Beginn (1. Tag) von TPE und Einsatz von Rituximab mit einem verbesserten Überleben verbunden waren. Aufgrund einer Selektionsbias, bzw. Indirektheit der Population (Nur Patient*innen <65 Jahre) sowie des Vergleiches und teilweise unvollständigen Datensätzen wurde die Studie im Evidenzgrad um zwei Stufen von 3 auf 4 herabgestuft.								

Mahmoud 2023 (33) USA <i>National In patient Sample (NIS) database (2012-2019)</i>	n= 2992 Median Age: 49 [18-90] Females: 66,3% Males: 33,7% Age Groups: • 18-39: n = 999 • 40-59: n = 851 • ≥60: n = 1142 Inclusion criteria: • TTP patients aged ≥ 18 years who underwent TPE during their hospital stay (used ICD-9 & ICD-10 Codes for identification) Exclusion criteria: • Patients who did not have data on the day of initiation of TPE		<2 days delay from admission to starting TPE	≥2 days delay from admission to starting TPE	Primary: Time from admission to TPE Secondary: In-hospital Mortality	<u>Mortalität:</u> In all age groups a ≥2 days delay from admission to starting TPE was independently associated with higher in-hospital mortality: adjusted OR = 1.615 (95% CI: 1,220– 2,138)*, p = 0,001 compared to the 18–39 age group, the ≥60 age group had a 1.65-fold odds of having a delay of ≥2 days from admission to starting TPE: adjusted OR = 1,649 [95% CI: 1,321–2,058], p = <0,001 The ≥60 age group was associated with higher mortality compared to 18-39 age group: adjusted OR = 3,202 [95% CI: 2,087–4,912], p = <0.001	3 entspricht GRADE: geringe Qualität der Evidenz

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEBM 2011)/
Studientyp	insgesamt						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: <i>“In summary, this study sheds light on the clinical challenges in TTP management in the elderly population. Older patients with TTP have a higher likelihood of treatment delay and have worse in-hospital outcomes. Treatment delay was also independently associated with higher mortality and may mitigate the benefit of new emerging therapies like caplacizumab. Clinicians should be aware of the peculiar nature of TTP in the elderly population to increase suspicion of the disease and shorten time to diagnosis and treatment initiation. Future research is warranted to identify sensitive.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie mit confounderadjustierten Ergebnissen (multivariate Analyse) unter Einschluss von 2992 Fällen mit TTP und einer Therapie durch TPE. Es wurde untersucht, welche Auswirkung das Alter auf Behandlungsverzögerungen und der damit verbundenen Mortalität hat. Um die Ergebnisse zu ermitteln, wurde retrospektiv die National Inpatient Sample (NIS)-Datenbank für den Zeitraum 2012–2019 analysiert. Es wurden alle Patient*innen im Alter von ≥ 18 Jahren mit der Diagnose TTP, die sich während ihres Krankenhausaufenthalts einer TPE unterzogen, identifiziert. Es wurden ICD-9- und ICD-10-Codes verwendet, um TTP, TPE, Komorbiditäten und unerwünschte Krankenhausergebnisse zu identifizieren. Das Alter wurde in drei Gruppen (18–39, 40–59 und ≥ 60) eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass bei älteren Patient*innen (≥ 60 Jahre) mit TTP die Wahrscheinlichkeit einer Behandlungsverzögerung (≥ 2 Tage) höher ist. Eine Verzögerung der Behandlung war auch unabhängig vom Alter mit einer höheren Mortalität verbunden.							
Sawler 2020 (34) <i>Retrospective cohort study</i> Canada <i>(January 2008 – December 2018)</i>	n = 190 (patients with suspected TTP) Median Age, years: 48,3 [34,8-59,4] Male: 52 (32%) Confirmed TTP (ADAMTS13<10%): n = 61 Inclusion criteria: - All adults aged ≥ 18 years who had a suspected diagnosis of TTP and received TPE - Patient discharged for a diagnosis of TTP but did not receive plasma exchange	2 % (1 Lost to follow up) at median of 4,6 years	Early plasma exchange <8 hrs (n=29)	Delayed plasma exchange: > 8h (n=51) or >24 hrs	Time from diagnosis of suspected TTP to initiation of plasma exchange Association of delay with increased risk of mortality	Mortality: <u>Early vs. late plasma exchange:</u> no differences in early deaths shown: 2(7 %) vs. 2 (4 %) No association between delayed plasma exchange was shown: between 8 and 24 h from the time of suspected TTP diagnosis vs. IG: aHR 0.63, 95% CI 0.08–4.83 >24 h vs. ID: aHR 1.40, 95% CI 0.20–9.79*	4 entspricht GRADE: sehr geringe Qualität der Evidenz Herabstufung aufgrund von geringer Präzision

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (IG vs. KG)	Evidenzgrad (CEBM 2011)/ und Indirektheit
	insgesamt							
	Pro Arm							
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: <i>“In conclusion, while our provincial TTP mortality rate is in keeping with published literature, we report a significant delay in the initiation of plasma exchange beyond the recommended 4–8 hour window in a real-world setting. Delays > 24 h was associated with a clinically significantly higher risk of death and thrombotic complications, albeit not statistically significant likely due to type II error and confounding. Institutional pathways and quality improvement initiatives are important for improving future processes of care.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie mit multivariater Analyse unter Einschluss von 190 Fällen mit Verdacht auf TTP und 80 bestätigten Fällen. Es konnte kein Einfluss eines späteren Einsatzes des therapeutischen Plasma-Austausches (TPE) auf die Mortalität bei Patient*innen mit bestätigter TTP gezeigt werden, obwohl das Risiko sowohl für die Mortalität als auch das Auftreten schwerwiegender thromboembolischer Ereignisse bei Patient*innen mit bestätigter TTP und einer Therapieverzögerung >24 Stunden erhöht war. Jedoch konnte in der Studie aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreicht werden (daher Abstufung aufgrund geringer Präzision). Eine weitere Abstufung erfolgte aufgrund von Indirektheit, da der Vergleich nicht der konkreten Fragestellung entsprach. *Hauptergebnis zum Vergleich zeitnahe vs. späte Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Angabe(n) sind berechnete Inverse) CI = Confidence Interval; ED = Emergency Department; ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICU = Intensive care unit; IQR: Interquartile range; HR = Hazard ratio; Hospital LOS = Hospital length of stay OR = Odds Ratio; PRBC = Packed Red Blood Cell; TPE = Therapeutic Plasma Exchange; TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura								

5.8.15. Fragestellung 14

Studiencharakteristika

Es konnten zwei retrospektive Kohortenstudien (Moore 2020, Pascual 2021) sowie zwei „Mixed-Design“-Studien mit sowohl retrospektiver als auch prospektiver Datenerhebung (Beranger 2021, Stephenson 2023) zur Testgüte verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit V.a. auf TTP/TMA identifiziert werden. Auf Basis der Daten von insgesamt 780 analysierten Plasmaproben aus Frankreich, Spanien und Portugal konnten mit den Arbeiten von Beranger 2020 und Pascual 2021 Ergebnisse zum HemosIL® AcuStar-Assay in die Evidenztabelle eingeschlossen werden (siehe Tabelle 112).

Auf Basis der Daten von insgesamt 300 analysierten Plasmaproben aus England, Deutschland, der Niederlande und Australien konnten mit den multizentrischen Arbeiten von Moore 2020 und Stephenson 2023 Ergebnisse zum Technoscreen®-Assay in die Evidenztabelle eingeschlossen werden.

Die Kohortenstudie von Beranger 2021 untersuchte mithilfe retrospektiver sowie prospektiver Datenerhebung die Verwendung eines automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunoassays (HemosIL® AcuStar) zur Diagnose und Verlaufskontrolle der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (TTP). Die in Frankreich durchgeführte Studie umfasste eine retrospektive und eine prospektive Bewertung des Assays und basiert auf Daten von 539 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA. Die Leistung des Assays wurde hinsichtlich Präzision sowie diagnostischer Testgüte bewertet, insbesondere im Bereich niedriger ADAMTS13-Aktivität (< 25 IU/dL), und mit einem etablierten Referenzverfahren (FRETs-VWF73) verglichen.

In einer weiteren Studie von Pascual 2021 verglichen die Autor*innen in ihrer multizentrischen Studie das HemosIL® AcuStar-Verfahren mit einem hausinternen FRETs-VWF73-Assay sowie zwei kommerziellen ELISA-Assays: dem TECHNOZYM® ADAMTS13-Aktivitätsassay und dem DG-EIA ADAMTS13-Aktivitätsassay. Dazu wurden 241 gefrorene Plasmaproben mit bekannten ADAMTS13-Aktivitätsspiegeln verwendet. Die Übereinstimmung zwischen den Methoden wurde anhand von zwei ADAMTS13-Cut-off-Werten bewertet: < 10 % (der klinisch akzeptierte Cut-Off-Wert zur Bestätigung der TTP-Diagnose) und < 5 %.

Eine weitere multizentrische Studie von Moore 2020 untersuchte die Effektivität des TECHNOSCREEN® ADAMTS13 Aktivitätstests als Screening-Tool zur frühzeitigen Erkennung/Ausschluss einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP). Hierzu wurden Plasmaproben von 220 Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA in drei Referenzzentren getestet. Das Screening-Testergebnis wurde als binäre Daten interpretiert, wobei die ADAMTS-13-Aktivität über oder unter dem klinischen Schwellenwert von $0,1$ IU/mL lag.

In einer weiteren multizentrischen Studie von Stephenson 2023 wurde die Wirksamkeit des Technoscreen® ADAMTS13-Aktivitätsassays (ein semiquantitativer Durchfluss-Screening-Assay) an vier verschiedenen Referenzzentren im Vergleich zur aktuellen Standardpraxis quantitativer Assays (ELISA oder chemilumineszenz HemosIL® AcuStar) zur Diagnose/Ausschluss von TTP untersucht.

Ergebnisse

Sensitivität (HemosIL® AcuStar)

Ergebnisse für die Sensitivität des automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunoassays (HemosIL® AcuStar) wurden in der Arbeit von Beranger 2021 auf

Basis der Daten von 539 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der HemosIL® AcuStar zeigte eine Sensitivität von 90,1 % (95 % - KI: 84 bis 95).

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie von Pascual 2021 auf Basis der Daten von weiteren 241 Patient*innen gestützt. Auch hier zeigte der Test bei unterschiedlichen Cut-off-Werten (<10 % ADAMT13-Aktivität; <5 % ADAMTS13-Aktivität) eine hohe Sensitivität von 100 % (95 % - KI: 94,1 bis 100); 100 % (95 % - KI: 91,4 bis 100).

Zusammengefasst zeigte der HemosIL® AcuStar auf Basis der Daten von insgesamt 780 analysierten Plasmaproben eine Sensitivität von 93 % (95 % - KI: 88 bis 96).

Sensitivität (Technoscreen®)

Ergebnisse für die Sensitivität des semiquantitativen Durchfluss-Tests für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) wurden in der Arbeit von Moore 2020 auf Basis der Daten von 220 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der Technoscreen® zeigte eine Sensitivität von 88,7 % (95% - KI: 77,4 bis 94,7).

In einer weiteren multizentrischen Studie von Stephenson 2023 wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. Auf Basis der Daten von 80 analysierten Plasmaproben zeigte der Technoscreen® - Test hier eine Sensitivität von 100 % (95 % - KI: 84 bis 100).

Zusammengefasst zeigte der Technoscreen®-Assay auf Basis der Daten von insgesamt 300 analysierten Plasmaproben eine Sensitivität von 92 % (95 % - KI: 83 bis 97).

Spezifität (HemosIL® AcuStar)

Ergebnisse für die Spezifität des automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunoassays (HemosIL® AcuStar) wurden in der Arbeit von Beranger 2021 auf Basis der Daten von 539 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der HemosIL® AcuStar zeigte eine Spezifität von 99,7 %.

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie von Pascual 2021 auf Basis der Daten von weiteren 241 Patient*innen gestützt. Auch hier zeigte der Test bei unterschiedlichen Cut-off-Werten (<10 % ADAMT13-Aktivität; <5 % ADAMTS13-Aktivität) eine hohe Spezifität von 94,6 % (95 % - KI: 90,2 bis 97,1); 97,4 % (95 % - KI: 93,8 bis 99,0).

Zusammengefasst zeigte der HemosIL® AcuStar auf Basis der Daten von insgesamt 780 analysierten Plasmaproben eine Spezifität von 98 % (95 % - KI: 97 bis 99).

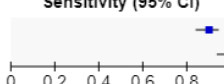
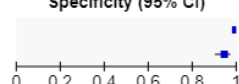
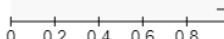
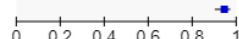
Spezifität (Technoscreen®)

Ergebnisse für die Spezifität des semiquantitativen Durchfluss-Tests für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) wurden in der Arbeit von Moore 2020 auf Basis der Daten von 220 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der Technoscreen® zeigte eine Spezifität von 90,4 % (95 % - KI: 85,0 bis 94,0).

In einer weiteren multizentrischen Studie von Stephenson 2023 wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. Auf Basis der Daten von 80 analysierten Plasmaproben zeigte der Technoscreen®-Test eine Spezifität von 90 % (95 % - KI: 80 bis 95).

Zusammengefasst zeigte der Technoscreen®-Assay auf Basis der Daten von insgesamt 300 analysierten Plasmaproben eine Spezifität von 90 % (95 % - KI: 86 bis 94) (siehe Abbildung 47).

HemosIL® AcuStar

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Beranger 2021	128	1	14	396	0.90 [0.84, 0.95]	1.00 [0.99, 1.00]		
Pascual 2021	56	10	0	175	1.00 [0.94, 1.00]	0.95 [0.90, 0.97]		

Technoscreen®

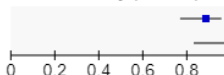
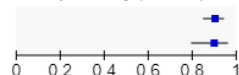
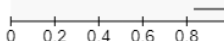
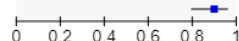
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Moore 2020	47	16	6	151	0.89 [0.77, 0.96]	0.90 [0.85, 0.94]		
Stephenson 2023	20	6	0	54	1.00 [0.83, 1.00]	0.90 [0.79, 0.96]		

Abbildung 47: Sensitivität und Spezifität sowie Anzahl der richtig positiven (TP) und negativen (TN) sowie falsch positiven (FP) und negativen (FN) Werte der untersuchten Tests. Positiver prädiktiver Wert (HemosIL® AcuStar)

Ergebnisse für den positiven prädiktiven Wert des automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunoassays (HemosIL® AcuStar) wurden in der Arbeit von Beranger 2021 auf Basis der Daten von 539 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der HemosIL® AcuStar zeigte einen positiv prädiktiven Wert von 99,2 %. Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie von Pascual 2021 auf Basis der Daten von weiteren 241 Patient*innen gestützt. Auch hier zeigte der Test bei unterschiedlichen Cut-off-Werten (<10 % ADAMTS13-Aktivität; <5 % ADAMTS13-Aktivität) einen moderaten (84,8 %; 95 % - KI: 76,2 bis 93,5) bis hohen (91,1 %; 95 % - KI: 83,6 bis 98,5) PPV.

Positiver prädiktiver Wert (Technoscreen®)

Ergebnisse für den positiv prädiktiven Wert des semiquantitativen Durchfluss-Tests für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) wurden in der Arbeit von Moore 2020 auf Basis der Daten von 220 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der Technoscreen® zeigte einen niedrigen PPV von 74,6 % (95 % - KI: 62,7 bis 83,7). Diese Ergebnisse wurden durch die multizentrische Studie von Stephenson 2023 gestützt. Auf Basis der Daten von insgesamt 80 analysierten Plasmaproben zeigte der Technoscreen®-Test ebenfalls einen niedrigen PPV von 77 % (95 % - KI: 58 bis 89).

Negativer prädiktiver Wert (HemosIL® AcuStar)

Ergebnisse für den negativen prädiktiven Wert des automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunoassays (HemosIL® AcuStar) wurden in der Arbeit von Beranger 2021 auf Basis der Daten von 539 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der HemosIL® AcuStar zeigte eine Sensitivität von 96,6 %. Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie von Pascual 2021 auf Basis der Daten von weiteren 241 Patient*innen gestützt. Auch hier zeigte der Test bei unterschiedlichen Cut-off-Werten (<10 % ADAMTS13-Aktivität; <5 % ADAMTS13-Aktivität) einen sehr hohen NPV von 100 % (95 % - KI: 100 bis 100); 100 % (95 % - KI: 100 bis 100).

Negativer prädiktiver Wert (Technoscreen®)

Ergebnisse für den negativ prädiktiven Wert des semiquantitativen Durchfluss-Tests für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) wurden in der Arbeit von Moore 2020 auf Basis der Daten von 220 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit V.a. TTP/TMA berichtet. Der Technoscreen® zeigte einen NPV von 96,2 % (95 % - KI: 91,9 bis 98,2). Diese Ergebnisse wurden durch die multizentrische Studie von Stephenson 2023 gestützt. Auf Basis der Daten von insgesamt 80 analysierten Plasmaproben zeigte der Technoscreen®-Test ebenfalls einen niedrigen NPV von 100 % (95 % - KI: 93 bis 100).

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Primärstudien (HemosIL® AcuStar)

Die Ergebnisse von Beranger 2021 und Pascual 2021 zeigten auf Basis der Daten von insgesamt 780 Patient*innen für den HemosIL® AcuStar eine gute diagnostische Güte und eine gute

Robustheit im niedrigen Bereich der nachweisbaren ADAMTS13-Aktivität. Bei einer berichteten Sensitivität von 90,1 % lieferte das Testverfahren in der Studie von Beranger 2021 gelegentlich falsch negative ($n = 14$) sowie eine sehr geringe Anzahl an falsch-positiven Ergebnisse ($n = 1$). Diese Ergebnisse konnten in Pascual 2021 jedoch nicht reproduziert werden. Hier zeigte der HemosIL® AcuStar bei einer berichteten Sensitivität von 100 % keine falsch-negativen Ergebnisse und somit eine sehr gute Leistung. Im Vergleich berichtet Pascual 2021 jedoch von einer höheren Zahl an falsch-positiven Ergebnissen für den Cut-Off-Wert <10 % ($n = 10$). Für den niedrigeren Cut-off-Wert von <5 % wurden hingegen weniger falsch-positive Ergebnisse identifiziert ($n = 5$).

Zusammengefasst zeigte der HemosIL® AcuStar auf Basis der Daten von 780 analysierten Plasmaproben eine Sensitivität von 93 % (95 % - KI: 88 bis 96) und eine Spezifität von 98 % (95 % - KI: 97 bis 99).

Der Vergleich mit den Referenzverfahren war zufriedenstellend. Insgesamt wird der HemosIL® AcuStar ADAMTS-13-Aktivitätstest als zuverlässig und einfach durchzuführen angesehen, mit potenziellem Nutzen für die TTP-Diagnose und –Überwachung (siehe Tabelle 112).

[Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Primärstudien \(Technoscreen®\)](#)

Die Studie von Stephenson 2023 zeigte für den semiquantitativen Durchfluss-Test für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) eine hohe Sensitivität (100 %) und einen hohen negativen prädiktiven Wert (100 %), was mit den berichteten Ergebnissen von Moore 2020 (Sensitivität 90,4 %; NPV: 96,2 %) übereinstimmt.

Zusammengefasst zeigte der Technoscreen® auf Basis der Daten von 300 analysierten Plasmaproben eine Sensitivität von 92 % (95 % - KI: 83 bis 97) und eine Spezifität von 90 % (95 % - KI: 86 bis 94).

Der Technoscreen® zeigte in der Arbeit von Moore 2020 eine geringe Anzahl von sowohl falsch-negativen ($n = 6$) als auch eine höhere Zahl an falsch-positiven Ergebnissen ($n = 16$). In der Arbeit von Stephenson 2023 zeigte das Testverfahren dahingegen keine falsch-negativen Ergebnisse ($n = 0$), jedoch ebenfalls eine geringe Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen ($n = 6$).

Die hohe Sensitivität und geringe falsch-negativ-Rate scheinen die robustesten Merkmale des Technoscreen®-Assays zu sein und unterstützen seine vorgeschlagene Rolle als Screening-Test. Herauszustellen ist, dass die Spezifität und der positive prädiktive Wert der Studie von Stephenson 2023 von der verwendeten Kit-Chargennummer abhingen. Aus diesem Grund betonen die Autor*innen die Wichtigkeit, die Bestätigung mithilfe eines quantitativen Assays durchzuführen. Außerdem schlagen die Autor*innen vor, vor der Anwendung bei Patient*innentests jede Charge mittels eines quantitativen Assays auf ihre angemessene Funktionsfähigkeit zu überprüfen (siehe Tabelle 113).

Tabelle 113: Evidenztabelle der Primärstudien zu den Testgütekriterien verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
Beranger 2021 (92) <i>Cohort study, retrospective & prospective evaluation (France)</i> January 2015 – April 2020	N = 539 Congenital TTP: n = 18 aTTP at initial acute phase: n = 92 iTTP during follow-up: n = 236 Retrospective evaluation: n = 316 samples stored at -80°C between January 1, 2015, and December 31, 2019, in the biobank of the French National Reference Center for TMA Prospective evaluation: n = 223 either fresh or frozen at -80°C for a maximum of 3 days <10 IU/dL: N = 142 ≥ 10IU/dL: N = 397	0 %	Measuring ADAMTS13 activity with HemosIL® AcuStar ADAMTS13 activity assay n=129 with ADAMTS13 activity <10 IU7dL (test positive)	Measuring ADAMTS13 activity with Flouresence resonance energy transfer (FRETs)-VWF73 assay n=142 with ADAMTS13 activity <10 IU7dL (real positive)	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	<u>Diagnostic performance of HemosIL® AcuStar for acute phase TTP (ADAMTS13 <10%):</u> <u>Sensitivity:</u> 90.1 % (95 %CI 84.0 to 95.0) <u>Specificity:</u> 99.7 % (95 %CI: 99.0 to 100) <u>PPV:</u> 99.2 % <u>NPV:</u> 96.6 % FN:14 FP: 1 TP: 128 TN: 396	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>“The HemosIL AcuStar ADAMTS13 activity assay is a fast, reliable, automated technique well adapted as a first-line ADAMTS13 activity assay for TTP diagnosis and follow-up.”</i>							
Zusammenfassende Beurteilung: Kohortenstudie, welche die Anwendung eines automatisierten chemilumineszenten ADAMTS13-Aktivitätsimmunassays (HemosIL® AcuStar) zur Diagnose und Verlaufskontrolle der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) bei Patient*innen mit TMA hinsichtlich seiner Testgüte untersuchte. Die Studie umfasste eine retrospektive und eine prospektive Bewertung und evaluierte insgesamt 539 zentrifugierte Plasmaproben. Die Ergebnisse zeigten eine exzellente technische Leistung des Assays und eine gute Robustheit im Bereich niedriger nachweisbarer ADAMTS13-Aktivitäten (<10%), was den Einsatz des Assays zur therapiegesteuerten Überwachung unterstützen könnte. Der Vergleich mit dem Referenzstandard des FRETS-VWF73-Assay war zufriedenstellend. Aufgrund von Indirektheit erfolgte eine Abwertung im Evidenzgrad.							
Moore 2020 (93) <i>Multicentric retrospective cohort study</i> (United Kingdom, Netherlands, Germany) August 2018 - September 2019	N = 220 Site 1: n = 83 Females: n = 62 (74,7%) Age median (Range): 50 (0-85) TTP: n = 54 Site 2: n = 93 Females: n = 59 (63,4%) Age median (Range): 46 (1-81) No data available: n = 1 TTP: n = 52	0%	Measuring ADAMTS13 activity with TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay Into categories 0 IU/ml (test positive) or 0,1, 0.4 and 0.8 IU/ml (test negative)	Measuring ADAMTS13 activity with Technozym® ADAMTS13 activity ELISA assay Measuring ADAMTS13 activity with Fluorescence resonance energy transfer (FRETS)-VWF73 assay	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay: <u>Sensitivity:</u> 88.7 % (95 % CI: 77.4 to 94.7) <u>Specificity:</u> 90.4 % (95 % CI: 85.0 to 94.0) <u>NPV:</u> 96.2 % (95 % CI: 91.9 to 98.2) <u>PPV:</u> 74.6 % (95 % CI: 62.7 to 83.7) FN: 6 FP: 16 TP: 47 TN: 151	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
	Site 3: n = 44 Females: n = 32 (72,2%) Age median (Range): 52 (16- 89) TTP: n = 7						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>"The Technoscreen assay appears to be a reliable screening test for ADAMTS13 activity to exclude TTP in routine clinical practice. However, the assay falsely identified ADAMTS13 deficiency in many cases, partially batch related, which mandates confirmation with a quantitative assay, as well as initial assessment of kits as 'fit for purpose' prior to use for patient testing."</i> Zusammenfassende Beurteilung: Multizentrische, retrospektive Kohortenstudie, welche die Leistungsfähigkeit des Technoscreen®-ADAMTS13-Aktivitätstests zur Diagnose bzw. Ausschluss von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) im Vergleich zu den aktuellen Standardmethoden, die quantitative Assays wie ELISA oder FRETs-VWF73-Assays umfassen. Insgesamt wurden 220 Patient*innenproben analysiert und berichtet, dass der Technoscreen®- ADAMTS13-Aktivitätstests eine hohe Sensitivität und negativ prädiktiven Wert für das Vorliegen einer ADAMTS13-Defizienz aufwies. Allerdings zeigte der Test eine niedrige Spezifität und positiv prädiktiven Wert, insbesondere bei einer Charge von Reagenzien. Aufgrund von Indirektheit erfolgte eine Abwertung im Evidenzgrad.							
Pascual 2021 (94) <i>Multicentric retrospective cohort study (Spain, Portugal)</i>	N = 241 Healthy donor samples: n = 42 (17,4 %) iTTP diagnosis samples: n = 42 (17.4 %) iTTP follow-up samples: n = 71 (29.4 %) cTTP samples: n = 7 (2,9 %) HUS samples: n = 16 (6,7 %)	0%	Measuring ADAMTS13 activity with HemosIL® AcuStar ADAMTS13 activity assay at cut-off ADAMTS13 activity value: < 10 % Measuring ADAMTS13 activity with HemosIL®	Measuring ADAMTS13 activity with Technozym® ADAMTS13 activity ELISA assay Measuring ADAMTS13 activity with DG-EIA ADAMTS13	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	HemosIL® AcuStar with cut-off ADAMTS13 activity value < 10%: Sensitivity: 100 % (95 % CI: 92.1 to 100) Specificity: 94.6 % (95 % CI: 90.2 to 97.1) PPV: 84.8 % (95 % CI: 76.2 to 93.5)	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
January 2008 – December 2018	Other TMA samples: n = 91 (37.8 %) Unknown diagnosis: n = 2 (0.8 %) <u>Inclusion criteria:</u> Sample selection and inclusion were based on a pre-established distribution of ADAMTS13 activity levels in three clinical ranges: 0%-10%, 10%-40%, and >40% and an internal validation which found that normal samples ranged between 40% and 124% of activity for FRETs and ELISA techniques.		AcuStar ADAMTS13 activity assay at cut-off ADAMTS13 activity value: < 5 %	activity ELISA assay Measuring ADAMTS13 activity with Flouresence resonance energy transfer (FRETs)-VWF73 assay		NPV: 100 % (95 % CI: 100 to 100) FN: 0 FP: 10 TP: 56 TN: 175 <u>HemosIL® AcuStar with cut-off ADAMTS13 activity value < 5 %:</u> Sensitivity: 100 % (95 % CI: 91.4 to 100) Specificity: 97.4 % (95 % CI: 93.8 to 99.0) PPV: 91.1 % (95 % CI: 83.6 to 98.5) NPV: 100 % (95 % CI: 100 to 100) FN: 0 FP: 5 TP: 51 TN: 185	

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>“In conclusion, HemosIL® AcuStar is highly sensitive to detect patients with ADAMTS13 values below 10% or below 5% in comparison with standard tests allowing for no false negative cases. However, this technic could underestimate ADAMTS13 activity values in some samples. A large prospective validation study is needed to corroborate its utility in clinical practice.”</i>							
Zusammenfassende Beurteilung: Multizentrische, retrospektive Kohortenstudie, in welcher die Testgüte des neuen HemosIL® AcuStar chemilumineszenz-ADAMTS13-Aktivitätstests bewertet wurde. Auf Basis der Daten von 241 analysierten Plasmaproben zeigte die Studie eine hohe Übereinstimmung der Testgüte des HemosIL® AcuStar-Tests mit anderen Referenzstandards bei der Erkennung von Patient*innen mit ADAMTS13-Werten unter 10% und unter 5%. Aufgrund von Indirektheit erfolgte eine Abwertung im Evidenzgrad.							
Stephenso n 2023 (95) Multicentri c cohort study with retrospecti ve and prospective evaluation (Australia) April 2021 – September 2022	N = 80 Initial 128 samples excluding one possibly compromised batch and other test failures, results of 80 samples were analysed Patients with TTP (<10 IU/dL ADAMTS1): n = 23 <u>Exclusion criteria:</u> Control failure or test failures control reading was invalid and/or flow- through issues occurred and these results were considered invalidated and excluded from	N = 48 (37,5%)	Measuring ADAMTS13 activity with TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay	Measuring ADAMTS13 activity with Technozym® ADAMTS13 activity ELISA assay or measuring ADAMTS13 activity with chemiluminsece nce HemosIL® AcuStar ADAMTS13 activity assay	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	<u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay (Site A, all kit lots):</u> Sensitivity: 100 % (95 % CI: 57 to 100) Specificity: 67 % (95 % CI: 50 to 80) PPV: 31 % (95 % CI: 14 to 55) NPV: 100 % (95 % CI: 50 to 100) <u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay (Site B,C,D, restrict to lots SA85B00.01, SA12C00.01 and SA21C00.01):</u> Sensitivity: 100 % (95 % CI: 82 to 100)	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitation en und Indirektheit

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
	further assessment of assay performance					Specificity: 94 % (95 % CI: 84 to 98) PPV: 86 % (95 % CI: 65 to 95) NPV: 100 % (95 % CI: 91 to 100) TECHNOSCREEN® <u>ADAMTS13 activity test</u> <u>(all sites) (restrict to lots</u> <u>SA85B00.01, SA12C00.01</u> <u>and SA21C00.01):</u> Sensitivity: 100 % (95 % CI: 84 to 100) Specificity: 90 % (95 % CI: 80 to 95) PPV: 77 % (95 % CI: 58 to 89) NPV: 100 % (95 % CI: 93 to 100) FN: 0 FP: 6 TP: 20 TN: 54	

Referenz Studien- typ	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Indextest	Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>“Where rapid quantitative assays such as the AcuStar® assay (<40 min to test result) are available, these should be performed. Our study assessed whether Technoscreen® could be alternatively employed in laboratories without access to quantitative assays. An advantage of the screening method is that it does not require any special laboratory equipment [...]. We also highlight unexpected findings of discrepant results between kits, suggesting underlying quality issues (lot batch differences or potential reagent degradation). Thus, the manufacturer needs to improve internal quality control processes, or to assess for potential conditions that cause reagent degradation, or laboratories need to validate each lot as fit for purpose before using for patient testing. Otherwise, these results support previously published findings that Technoscreen® has high sensitivity and NPV, with strong interobserver reliability for positive results as compared to severe ADAMTS13 deficiency quantified by standard of care testing. Using the Technoscreen® assay to rapidly and reliably exclude a TTP diagnosis in patients with clinically intermediate to high likelihood of TTP therefore has potential to reduce use of empiric TPE/caplacizumab and associated risks of iatrogenic harm and resource wastage. As indicated by the manufacturer, all test results suggestive of TTP (i.e., values of 0 IU/dL using Technoscreen), must be verified by quantitative assay. Finally, given test limitations and costs of additional testing, we would suggest use of the Technoclone® only in laboratories that do not have easy or timely access to quantitative testing.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Kohortenstudie, welche die Anwendung eines semiquantitativen Durchfluss-Tests für die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität (Technoscreen®) zur Diagnose und Verlaufskontrolle der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) hinsichtlich seiner Testgüte untersuchte. Die Studie umfasste eine retrospektive und eine prospektive Bewertung und evaluierte insgesamt 80 zentrifugierte Plasmaproben. Die Studie berichtet Ergebnisse einer hohen Sensitivität (100%) und eines hohen negativen prädiktiven Wertes (100%). Diese scheinen die robustesten Merkmale des Technoscreen®-Assays zu sein und unterstützen seine vorgeschlagene Rolle als Screening-Test. Aufgrund der hohen Drop-Out-Rate von ca. 38% erfolgte aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit eine Abwertung im Evidenzgrad.							
iTTP: Angeborene Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; CeBM: Centre of evidence based medicine; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; FN: False negative; FP: False positive; FRETs: Fluorescence resonance energy transfer; HUS: hemolytic uremic syndrome; IU/dL: International units per deciliter; NPV: negativ prädiktiver Wert; PPV: positiv prädiktiver Wert; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TN: True negative; TP: True positive TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; V.a.: Verdacht auf.							

5.8.16. Fragestellung 15

Charakteristika der systematischen Übersichtsarbeit

Es wurde eine systematische Übersicht (Paydary 2020) identifiziert, welche eine Suche bis Oktober 2019 beinhaltet hat. Die systematische Übersicht von Paydary 2020 untersucht die Testgütekriterien des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA. Die systematische Übersicht von Paydary 2020 validiert die Anwendung des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP mittels Meta-Analyse von 13 Primärstudien (11 Kohorten- und 2 Fall-Kontroll-Studien). Es wurden Sensitivität, Spezifität, positiver Prädiktiver Wert und negativer Prädiktiver Wert des PLASMIC-Scores untersucht. Diese wurden jeweils spezifisch für 2 Cut-Off Werte des PLASMIC-Scores untersucht. Es wurden die Testgütekriterien für einen PLASMIC-Score von ≥ 5 und ein PLASMIC-Score von ≥ 6 untersucht und miteinander verglichen.

Ergebnisse

Sensitivität

Die systematische Übersicht von Paydary 2020 konnte auf Basis der Daten von 13 ausgewählten Studien und insgesamt 970 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA Ergebnisse zur Sensitivität des PLASMIC-Scores berichten. Für die Sensitivität des PLASMIC-Scores mit einem Cut-off Wert von ≥ 6 konnte im Vergleich zum PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 5 eine höhere Sensitivität für einen Cut-off Wert von ≥ 6 gezeigt werden (0,99 [95%KI: 0,91 – 1,00] vs. 0,85 [95%KI: 0,67 – 0,94]).

Spezifität

Die systematische Übersicht von Paydary 2020 konnte auf Basis der Daten von 13 ausgewählten Studien und insgesamt 970 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA Ergebnisse zur Spezifität des PLASMIC-Scores berichten. Für die Spezifität des PLASMIC-Scores mit einem Cut-off Wert ≥ 6 konnte im Vergleich zum PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 5 eine höhere Spezifität für einen Cut-off Wert ≥ 6 gezeigt werden (0,89 [95%KI: 0,81 – 0,94]) vs. (0,57 [95%KI: 0,041 – 0,72]).

Positiver prädiktiver Wert

Die systematische Übersicht von Paydary 2020 konnte auf Basis der Daten von 13 ausgewählten Studien und insgesamt 970 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert des PLASMIC-Scores berichten. Der PPV variiert in Abhängigkeit von der Krankheitsprävalenz. Bei einer medianen Krankheitsprävalenz von 35% konnte für den PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 6 im Vergleich zum PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 5 ein höherer PPV für einen Cut-off Wert ≥ 6 gezeigt werden (0,81 [95%KI: 0,78 – 0,84]) vs. (0,56 [95%KI: 0,49 – 0,62]).

Negativer prädiktiver Wert

Die systematische Übersicht von Paydary 2020 konnte auf Basis der Daten von 13 ausgewählten Studien und insgesamt 970 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA Ergebnisse zum negativen prädiktiven Wert des PLASMIC-Scores berichten. Der NPV variiert in Abhängigkeit von der Krankheitsprävalenz. Bei einer medianen Krankheitsprävalenz von 35% konnte für den PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 5 im Vergleich zum PLASMIC-Score mit einem Cut-off Wert von ≥ 6 ein höherer NPV für einen Cut-off Wert ≥ 5 gezeigt werden (0,99 [95%KI: 0,92 – 1,00] vs. 0,92 [95%KI: 0,82 – 0,97]).

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der systematischen Übersicht

Die 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 prädiktivem Wert (PPV) und negativem prädiktivem Wert (NPV). Bei einem Cut-off-Wert von ≥ 5 (kombinierte hohe und mittlere PLASMIC-Punktzahlen) betrug die Sensitivität 0,99 und die Spezifität 0,57. Ein höherer Cut-off-Wert von ≥ 6 (nur hohe PLASMIC-Punktzahlen) führte zu einer Verbesserung der Spezifität (0,89), jedoch auf Kosten von einer Reduktion der Sensitivität (0,85). Die Autor*innen weisen zudem in ihrer Arbeit auf eine erhebliche Heterogenität der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien hin.

Zusammenfassend zeigt der PLASMIC-Score unterschiedliche Testgüte bei verschiedenen Cut-off-Werten. Ein niedrigerer Cut-off von ≥ 5 weist eine hohe Sensitivität auf, während ein höherer Cut-off von ≥ 6 die Spezifität verbessert, aber die Sensitivität verringert. Der PPV und NPV variieren in Abhängigkeit von der Krankheitsprävalenz. Bei einem Cut-off von ≥ 5 und einer medianen Krankheitsprävalenz von 35% betragen die geschätzten PPV und NPV des PLASMIC-Scores 0,56 bzw. 0,99. Bei einem Cut-off von ≥ 6 sind die entsprechenden Werte 0,81 und 0,92 (siehe Tabelle 114).

Tabelle 114: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse zu den Testgütekriterien des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TMA/TTP

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention /Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Paidary 2020 <i>(37)</i> <i>Systematic Review & Meta-Analysis</i> <i>Search until 10/2019</i>	N = 13 studies conducted in six countries (11 retrospective cohort studies and 2 case-control studies) Collectively enrolled patients N=970 of which 330 were diagnosed with TTP (median disease prevalence = 35%) Sample size ranged from 8 to 150 Prevalence of TTP ranged from 9% to 72% (one study included only patients with TTP and thus had a prevalence of 100%) Inclusion criteria: - Studies of adult patients with suspected TTP, who were evaluated by both the PLASMIC score and a reference standard against which the PLASMIC score could be compared. - The reference standard was required to include measurement of ADAMTS13 activity, with or without additional criteria. Exclusion criteria:		PLASMIC score ≥ 5	PLASMIC score ≥ 6	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	PLASMIC score ≥ 5: Sensitivity: 0.99 (95% CI: 0.91 to 1.00) Specificity: 0.57 (95% CI: 0.41 to 0.72) PPV at median disease prevalence (35%): 0.56 (95% CI: 0.49 to 0.62) NPV at median disease prevalence (35%): 0.99 (95% CI: 0.92 to 1.00) PLASMIC score ≥ 6: Sensitivity: 0.85 (95% CI: 0.67 to 0.94) Specificity: 0.89 (95% CI: 0.81 to 0.94) PPV at median disease prevalence (35%): 0.81 (95% CI: 0.78 to 0.84) NPV at median disease prevalence (35%): 0.92 (95% CI: 0.82 to 0.97)	1- aufgrund von Inkonsistenz

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention /Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
	Studies that did not calculate or report PLASMIC scores, did not include measurement of ADAMTS13 activity, or did not enroll adults were excluded						
	Pro Arm						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: „Our systematic review and meta-analysis on the diagnostic accuracy of the PLASMIC score in adults with suspected TTP showed that a PLASMIC score threshold of ≥ 5 is associated with high sensitivity and NPV suggesting that it may serve as a simple means of ruling out TTP and excluding the need for TPE at the bedside. However, further prospective assessment is required given the potentially dire consequences of withholding TPE in patients with TTP.” Zusammenfassende Beurteilung: Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse auf Grundlage von 13 Studien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. in der fehlenden systematischen Beschreibung einer PICO-Suchstrategie sowie eines Protokolls). Weiterhin erfolgte die Auswahl der Studien nur durch einen Reviewer - daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen. Die Arbeit basiert auf Grundlage einer breit angelegten Suchstrategie zur diagnostischen Güte des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem Evidenzgrad 1- bewertet.							
NPV: Negative predictive value; PPV: Positive predictive Value; TMA: Thrombotic microangiopathy; TPE: Therapeutic plasma exchange; TTP: Thrombotic-thrombocytopenic purpura							

Charakteristika der Primärstudien

Es wurden drei retrospektive Kohortenstudien mit prognostischen Fragestellungen zu verschiedenen TTP-Scores (PLASMIC-, French-, Bentley- und modifizierter PLASMIC-Score bzw. modifizierter French-Score) identifiziert. Fage 2022 untersuchte bei 134 Patient*innen den PLASMIC-Score und den French-Score im Vergleich zu modifizierten Scores in einer französischen Kohorte, wobei für die modifizierten Scores ein zusätzlicher Punkt für das Vorliegen einer Proteinurie hinzugefügt wurde. Der Cut-off für die Proteinurie wurde auf $<1,2$ g/g festgelegt.

Die retrospektive Kohortenstudie von Wynick 2020 untersuchte in einer kanadischen Kohorte mit 163 Patient*innen die Genauigkeit des PLASMIC Scores und des Bentley-Scores bei der Identifizierung einer schweren ADAMTS13-Defizienz bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA im Vergleich zur ihrer klinischen Präsentation.

In der Arbeit von Park 2023 wurde retrospektiv die Vorhersageleistung verschiedener Scores (French-, Bentley-, PLASMIC- und modifizierter PLASMIC-Score) bei Patient*innen mit V.a. TMA hinsichtlich des Vorliegens eines schweren ADAMTS13 Mangels ($<10\%$) und damit dem Vorliegen einer TTP validiert und miteinander verglichen (siehe Tabelle 115).

Ergebnisse

Sensitivität

Ergebnisse für die Sensitivität wurden in der Arbeit Fage 2022 auf Basis der Daten aus einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet. Wenn in hohe (Score ≥ 7) und niedrige-mittlere Risikogruppen (Score ≤ 6) unterteilt wurde, sagte der modifizierte PLASMIC-Score im Vergleich zum Standard-Plasmic-Score mit Cut-off-Werten von ≥ 6 bzw. ≤ 5 das Vorliegen einer TTP mit ähnlicher Sensitivität voraus (0,70 [95%KI: 0,42 – 0,98] vs. 0,80 [95%KI: 0,55 – 1,00], $p = 0,32$). Wenn in hohe (Score = 3) und niedrige (Score ≤ 2) Risikogruppen unterteilt wurde, zeigte der modifizierte French-Score im Vergleich zum Standard-French-Score mit Cut-Off-Werten von = 2 bzw. ≤ 1 ebenfalls eine ähnliche Sensitivität (0,50 [95%KI: 0,19 – 0,81] vs. 0,70 [95%KI: 0,42 – 0,98], $p = 0,16$).

In der Arbeit von Wynick 2020 wurden Ergebnisse auf Basis der Daten von 117 Patient*innen zur Sensitivität berichtet. Unter Verwendung eines Hochrisiko-PLASMIC-Score-Grenzwerts (≥ 6) zur Vorhersage eines schweren ADAMTS13-Mangels betrug die Sensitivität 81,7% (95%KI: 71,0 – 91,5). Bei Verwendung eines Grenzwerts für den PLASMIC-Score im Bereich von intermediärem Risiko (≥ 5) verbesserte sich die Sensitivität auf 0,967 (95%KI: 0,921 – 1,00). Unter Verwendung der beiden verschiedenen Grenzwerte waren die C-Statistiken ähnlich (0,80 – 0,82). Für den Hochrisiko-Bentley-Score (>30) wurde eine geringe Sensitivität von 0,297 (95%KI: 0,15 – 0,445) berichtet. Im Vergleich verbesserte sich die Sensitivität bei Verwendung eines niedrigeren Cut-off-Wertes des Bentley-Scores (≥ 20) auf 0,595 (95%KI: 0,436 – 0,753).

Park 2023 berichtete Ergebnisse zur Sensitivität verschiedener Scores auf Basis der Daten von 145 Patient*innen. Der PLASMIC-Score mit einem Grenzwert von >5 zeigte im Vergleich zum French-, bzw. Bentley Score eine höhere Sensitivität (0,818 vs. 0,727 bzw. 0,046), während der modifizierte PLASMIC-Score, der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase (LDH) zum oberen Normalwert einschloss, eine gleich hohe Sensitivität aufweisen konnte (0,818). Park wies darauf hin, dass das Alter der Patient*innen einen Einfluss auf die Sensitivität hatte.

Spezifität

Ergebnisse für die Spezifität wurden in der Arbeit von Fage 2022 auf Basis der Daten aus einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet. Wenn in hohe (Score ≥ 7) und niedrige-mittlere

Risikogruppen unterteilt wurde, sagte der modifizierte PLASMIC-Score im Vergleich zum Standard-Score die TTP mit einer höheren Spezifität voraus (0,82 [95%KI: 0,76 – 0,89] vs. 0,53 [95%KI: 0,44 – 0,62], $p < 0,001$). Wenn in hohe (Score = 3) und niedrige Risikogruppen unterteilt wurde, zeigte der modifizierte French-Score im Vergleich zum Standard-Score ebenfalls eine höhere Spezifität (0,96 [95%KI: 0,93 – 0,99] vs. 0,84 [95%KI: 0,77 – 0,90], $p < 0,001$).

In der Arbeit von Wynick 2020 wurden Ergebnisse auf Basis der Daten von 117 Patient*innen zur Spezifität berichtet. Unter Verwendung eines Hochrisiko-PLASMIC-Score-Grenzwerts (≥ 6) zur Vorhersage eines schweren ADAMTS13-Mangels betrug die Sensitivität 0,714 (95%KI: 0,596 – 0,833). Bei Verwendung eines Grenzwerts für den PLASMIC-Score im Bereich von intermediärem Risiko (≥ 5) verschlechterte sich die Spezifität hingegen auf 0,375 (95%KI: 0,248 – 0,502).

Für den Hochrisiko-Bentley-Score (>30) wurde eine hohe Spezifität von 0,98 (95%KI: 0,94 – 1,00) berichtet. Im Vergleich verringerte sich die Spezifität bei Verwendung eines niedrigeren Cut-off-Wertes des Bentley-Scores (≥ 20) gering auf 0,939 (95%KI: 0,872 – 1,00).

Park 2023 berichtete Ergebnisse zur Spezifität verschiedener Scores auf Basis der Daten von 145 Patient*innen. Der PLASMIC-Score zeigte im direkten Vergleich zum French-Score eine höhere Spezifität (0,822 vs. 0,545). Die höchste Spezifität wies der Bentley-Score auf (0,980) während der modifizierte PLASMIC-Score, der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase (LDH) zum oberen Normalwert einschloss, die zweithöchste Spezifität der untersuchten Scores aufweisen konnte (0,970).

Positiver prädiktiver Wert

Ergebnisse für den positiven prädiktiven Wert wurden in der Arbeit von Fage 2022 auf Basis der Daten aus einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet. Wenn in hohe (Score ≥ 7) und niedrige-mittlere Risikogruppen unterteilt wurde, zeigte der modifizierte PLASMIC-Score im Vergleich zum Standard-Score einen besseren PPV (0,24 [95%KI: 0,09 – 0,40] vs. 0,12 [95%KI: 0,04 – 0,20], $p = 0,015$). Wenn in hohe (Score = 3) und niedrige Risikogruppen unterteilt wurde, zeigte der modifizierte French-Score (im Vergleich zum Standard-Score) ebenfalls einen höheren PPV (0,50 [95%KI: 0,19 – 0,81] vs. 0,26 [0,09 – 0,42], $p = 0,046$).

In der Arbeit von Wynick 2020 wurden Ergebnisse auf Basis der Daten von 117 Patient*innen zur Sensitivität berichtet. Unter Verwendung eines Hochrisiko-PLASMIC-Score-Grenzwerts (≥ 6) zur Vorhersage eines schweren ADAMTS13-Mangels betrug der PPV 0,754 (95%KI: 0,649 – 0,859). Bei Verwendung eines Grenzwerts für den PLASMIC-Score im Bereich von intermediärem Risiko (≥ 5) verschlechterte sich der PPV auf 0,624 (95%KI: 0,525 – 0,722). Für den Hochrisiko-Bentley-Score (>30) betrug der berichtete PPV 0,917 (95%KI: 0,76 – 1,00). Im Vergleich verringerte sich der PPV bei Verwendung eines niedrigeren Cut-off-Wertes des Bentley-Scores (≥ 20) gering auf 0,88 (95%KI: 0,753 – 1,00).

Park 2023 berichtete Ergebnisse zum PPV verschiedener Scores auf Basis der Daten von 145 Patient*innen. Der PLASMIC-Score zeigte im direkten Vergleich zum French-, bzw. Bentley-Score den höchsten PPV (0,667 vs. 0,41 bzw. 0,50). Der modifizierte PLASMIC-Score, der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase (LDH) zum oberen Normalwert einschloss, wies einen höheren PPV auf als der Standard-PLASMIC-Score (0,923 vs. 0,667).

Negativer prädiktiver Wert

Ergebnisse für die Spezifität wurden in der Arbeit von Fage 2022 auf Basis der Daten aus einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet. Wenn in hohe (Score ≥ 7) und niedrige-mittlere Risikogruppen unterteilt wurde, zeigten der modifizierte PLASMIC-Score und Standard-Score einen vergleichbaren negativen prädiktiven Wert (0,97 [95%KI: 0,94 – 1,00] vs. 0,97 [95%KI: 0,93 – 1,00], $p = 0,94$). Wenn in hohe (Score = 3) und niedrige Risikogruppen unterteilt wurde,

zeigte der modifizierte French-Score (im Vergleich zum Standard-Score) ebenfalls einen vergleichbaren NPV (0,96 [95%KI: 0,93 – 0,99] vs. 0,97 [95%KI: 0,94 – 1,00], $p = 0,28$).

In der Arbeit von Wynick 2020 wurden Ergebnisse auf Basis der Daten von 117 Patient*innen zur Sensitivität berichtet. Unter Verwendung eines Hochrisiko-PLASMIC-Score-Grenzwerts (≥ 6) zur Vorhersage eines schweren ADAMTS13-Mangels betrug der NPV 0,784 (95%KI: 0,671 – 0,897). Bei Verwendung eines Grenzwerts für den PLASMIC-Score im Bereich von intermediärem Risiko (≥ 5) verbesserte sich der NPV auf 0,913 (95%KI: 0,793 – 1,00). Für den Hochrisiko-Bentley-Score (> 30) betrug der berichtete NPV 0,649 (95%KI: 0,54 – 0,757). Im Vergleich verbesserte sich der NPV bei Verwendung eines niedrigeren Cut-off-Wertes des Bentley-Scores (≥ 20) gering auf 0,754 (95%KI: 0,646 – 0,862).

Park 2023 berichtete Ergebnisse zum NPV verschiedener Scores auf Basis der Daten von 145 Patient*innen. Auch hier zeigte der PLASMIC-Score im direkten Vergleich zum French-, bzw. Bentley-Score den höchsten NPV (0,912 vs. 0,821 bzw. 0,702). Der modifizierte PLASMIC-Score, der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase (LDH) zum oberen Normalwert einschloss, zeigte einen ähnlichen NPV wie der Standard-PLASMIC-Score (0,925 vs. 0,921).

Area under the Curve

Ergebnisse für die AUC im Vergleich von modifizierten zu den Standard-Scores wurden von Fage 2022 aus einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet. Es konnte gezeigt werden, dass die AUC des PLASMIC-Scores 0,65 [95%KI: 0,46 – 0,84], $p = 0,12$ betrug. Die AUC des modifizierten PLASMIC-Scores lag im Vergleich bei 0,76 [95%KI: 0,59 – 0,92], $p = 0,006$, was höher war, als die AUC des standardisierten PLASMIC-Scores ($p = 0,003$). In derselben Studie hatte der modifizierte French-Score eine höhere AUC von 0,81 [95%KI: 0,67 – 0,96], $p = 0,001$ als der standardisierte French-Score. Hier lag die AUC bei 0,72 [95%KI: 0,51 – 0,93], $p = 0,02$, wobei jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte ($p = 0,069$).

Park 2023 berichtete Ergebnisse zur AUC verschiedener Scores auf Basis der Daten von 145 Patient*innen. Der PLASMIC-Score zeigte im Vergleich zum French- und Bentley-Score einen höheren AUC-Wert (0,820 vs. 0,636 bzw. 0,513). Der modifizierte PLASMIC-Score wies einen AUC-Wert von 0,937 für die Vorhersage der TMA-Positivität auf, welcher damit höher war als der AUC-Wert des Standard-PLASMIC-Scores.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Primärstudien

Die Ergebnisse aus der Arbeit von Fage 2022 lassen sich wie folgt zusammenfassen: die Unterteilung in hohe (Score ≥ 6 bzw. ≥ 7) und niedrige Risikogruppen (≤ 5 bzw. ≤ 6) ergab ähnliche Sensitivität für den modifizierten PLASMIC-Score (70% [42–98] vs. 0,80 [0,55 – 1,00], $p = 0,32$), aber bessere Spezifität (0,82 [0,76 – 0,89] vs. 0,53 [0,44 – 0,62], $p < 0,001$), höheres PPV (0,24 [0,09 – 0,40] vs. 0,12 [0,04 – 0,20], $p = 0,015$) und vergleichbares NPV (0,97 [0,94 – 1,00] vs. 0,97 [0,93 – 1,00], $p = 0,94$) im Vergleich zum Standard-Score. Die Verwendung des ursprünglichen Schwellenwerts für Hochrisiko Patient*innen (Score ≥ 6) führte zu schlechterer Leistung.

Bei der Unterscheidung in hohe (Score = 3) und niedrige Risikogruppen (Score ≤ 2) zeigte der modifizierte French-Score ähnliche Sensitivität (0,50 [0,19 – 0,81] vs. 0,70 [0,42 – 0,98], $p = 0,16$), bessere Spezifität (0,96 [0,93 – 0,99] vs. 0,84 [0,77 – 0,90], $p < 0,001$), höheres PPV (0,50 [0,19 – 0,81] vs. 0,26 [0,09 – 0,42], $p = 0,046$) und vergleichbares NPV (0,96 [0,93 – 0,99] vs. 0,97 [0,94 – 1,00], $p = 0,28$) im Vergleich zum Standard-Score (Score = 2 bzw. ≤ 1). Die Verwendung des ursprünglichen Schwellenwerts für Hochrisiko Patient*innen (Score = 2) führte auch hier zu einer schlechteren Leistung.

Für die Arbeit von Wynick 2020 lässt sich zusammenfassend sagen, dass unter Verwendung eines höheren Cut-Off-Wertes (≥ 6) für den PLASMIC-Score die Sensitivität 0,817, die Spezifität 0,714, der PPV 0,754 und der NPV 0,784 betrugen. Durch die Verwendung eines niedrigeren

Grenzwerts für den PLASMIC-Score im Bereich von intermediärem Risiko (≥ 5) verbesserte sich die Sensitivität auf 0,967, dies geschah jedoch auf Kosten einer reduzierten Spezifität von 0,375. Ähnliche Ergebnisse wurden für den PPV und NPV berichtet. Hier verbesserte sich der NPV auf 0,913 während der PPV auf 0,624 abfiel. Im Vergleich zum PLASMIC-Score wiesen die beiden Grenzwerte des Bentley-Scores (≥ 30 ; > 20) eine niedrigere Sensitivität (0,297 ; 0,595) auf, die durch eine höhere Spezifität (0,98 ; 0,939) und einen höheren PPV (0,917 ; 0,88) ausgeglichen wurden.

Für die Arbeit von Park 2023 lässt sich Folgendes zusammenfassend sagen: der PLASMIC-Score wies eine höhere Sensitivität (0,818), einen höheren NPV (0,912) und einen höheren PPV (0,667) als der French- (0,727, 0,821, 0,41) und Bentley-Score auf (0,046, 0,702, 0,50). Der PLASMIC-Score zeigte auch eine höhere Spezifität als der French-Score (0,822 vs. 0,545). Der modifizierte PLASMIC-Score (Cut-off-Wert > 6), der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase zum oberen Normalwert einschloss, erhöhte im Vergleich zum Standard-PLASMIC-Score die Spezifität und den PPV auf 0,97, bzw. 0,923.

Zusammenfassend zeigte Park 2023, dass die Leistung des PLASMIC-Scores der der beiden anderen bestehenden Scores (French- und Bentley-Score) überlegen ist. Die vergleichsweise niedrige Spezifität und PPV des PLASMIC-Scores können durch die Verwendung des modifizierten PLASMIC-Scores (Cut-off-Wert > 6), der das LDH/ULN-Verhältnis einschließt, verbessert werden (siehe Tabelle 115).

Tabelle 115: Evidenztabelle zu den Primärstudien zu den Testgütekriterien des PLASMIC-Scores bei Patient*innen mit V.a. TMA/TTP

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
Fage 2022 (38) <i>Retrospective cohort study</i> (France) January 2008 - December 2019	N = 134 Females: N = 103 (76,9%) Patients with TTP: N = 10 (7,5%) <u>Inclusion criteria:</u> TMA syndrome defined as: anemia (<12g/dL in females and 13g/dL in males), thrombocytopenia (≤150g/L), schistocytosis (≥0,5%) an decreased haptoglobin level (≤ 0,4g/L) ≥ 18 years old All data for PLASMIC Score, French Score and Proteinuria		High PLASMIC score ≥ 6 High French score ≥ 2	high modified PLASMIC score ≥ 7 (+1 point when proteinuria was <1.2 g/g of creatininuria) High modified French score ≥ 3 (+1 point when proteinuria was <1.2 g/g of creatininuria)	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV) Area under the curve (AUC)	<u>PLASMIC score ≥ 6:</u> <u>Sensitivity:</u> 0.80 [95%CI: 0.55 to 1.0], p = 0.32 <u>Specificity:</u> 0.53 [95%CI: 0.44 to 0.62], p <0.001 <u>PPV:</u> 0.12 (95% CI: 0.04 to 0.20), p = 0.015 <u>NPV:</u> 0.97 (95% CI: 0.93 to 1.00), p = 0.94 <u>AUC:</u> 0.65 [95%CI: 0.46 to 0.84], p = 0.12 <u>Modified PLASMIC score ≥ 7:</u> <u>Sensitivity:</u> 0.70 [95%CI: 0.42 to 0.98], p = 0.32 <u>Specificity:</u> 0.82 [95%CI: 0.76 to 0.89], p <0.001 <u>PPV:</u> 0.24 (95% CI: 0.09 to 0.40), p = 0.015 <u>NPV:</u> 0.97 (95% CI: 0.94 to 1.00), p = 0.94 <u>AUC:</u> 0.76 [95%CI: 0.59 to 0.92], p = 0.006 <u>French score = 2:</u>	2-

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
						<u>Sensitivity</u>: 0.70 [95%CI: 0.42 to 0.98], p = 0.16 <u>Specificity</u>: 0.84 [95%CI: 0.77 to 0.90], p <0.001 <u>PPV</u>: 0.26 (95% CI: 0.09 to 0.42), p = 0.046 <u>NPV</u>: 0.97 (95% CI: 0.94 to 1.00), p = 0.28 <u>AUC</u>: 0.72 [95%CI: 0.51 to 0.93], p = 0.02 <u>Modified French score = 3:</u> <u>Sensitivity</u>: 0.50 [95%CI: 0.19 to 0.81], p = 0.16 <u>Specificity</u>: 0.96 [95%CI: 0.93 to 0.99], p <0.001 <u>PPV</u>: 0.50 (95% CI: 0.19 to 0.81), p = 0.046 <u>NPV</u>: 0.96 (95% CI: 0.93 to 0.99), p = 0.28 <u>AUC</u>: 0.81 [95%CI: 0.67 to 0.96], p = 0.01	

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>“In conclusion, we have revealed that PLASMIC and French scores are not effective tools for assisting in TTP diagnosis when applied to an unselected TMA population with a low TTP prevalence. The inclusion of proteinuria level in the scores may improve their performance, especially specificity, PPV, and positive likelihood ratio.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 134 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA und dem Vergleich verschiedener Scores, Grenzwerte und modifizierten Scores zu ihrer jeweiligen Testgüte und Vorhersagequalität einer TTP in einer unselektierten Kohorte mit niedriger TTP-Prävalenz. Es wurde gezeigt, dass der PLASMIC- und French-Score keine effektiven Werkzeuge zur Unterstützung bei der TTP-Diagnose sind, wenn sie auf eine unselektierte TMA-Population mit einer geringen TTP-Prävalenz angewendet werden. Die Einbeziehung eines modifizierten Scores, welcher das Vorliegen einer Proteinurie mit berücksichtigt, könnte die Testgüte verbessern, insbesondere hinsichtlich Spezifität und PPV. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Studiendesigns und aufgrund nicht konsistent angewandter Referenzstandards (als Referenzstandard wurde ein ADAMTS13-Assay nur bei 40/134 Patient*innen mit Verdacht auf TTP durchgeführt) und damit schwerwiegenden Studienlimitationen mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.							
Park 2023 (39) <i>Retrospective cohort study (Korea)</i> January 2014 - September 2022	N = 145 TMA positive (= ADAMTS13 activity <10%): N = 44 (30.3%) Females: N = 74 (51%) Inclusion criteria: patients suspected of having TMA owing to the presence of schistocytes in the blood smear and thrombocytopenia who underwent ADAMTS13 activity tests		PLASMIC score (PLASMIC-S) (>5) French score (FTMA-S) Bentley score (B-S)	Modified PLASMIC score (LDH) (>6)	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV) Area under the curve (AUC)	PLASMIC-Score (PLASMIC-S): <u>Sensitivity:</u> 0.818 [95%CI: 0.673 to 0.918] <u>Specificity:</u> 0.822 [95%CI: 0.733 to 0.891] <u>NPV:</u> 0.912 [95%CI: 0.834 to 0.961] <u>PPV:</u> 0.667 [95%CI: 0.525 to 0.789] <u>AUC:</u> 0.820 [95%CI: 0.748 to 0.879] French-Score (FTMA-S): <u>Sensitivity:</u> 0.727 [95%CI: 0.572 to 0.850] <u>Specificity:</u> 0.545 [95%CI: 0.442 to 0.644] <u>NPV:</u> 0.821 [95%CI: 0.708 to 0.904] <u>PPV:</u> 0.410 [95%CI: 0.300 to 0.527] <u>AUC:</u> 0.636 [95%CI: 0.552 to 0.714]	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
						<u>Bentley-Score (B-S):</u> <u>Sensitivity:</u> 0.046 [95%CI: 0.007 to 0.155] <u>Specificity:</u> 0.980 [95%CI: 0.930 to 0.997] <u>NPV:</u> 0.702 [95%CI: 0.619 to 0.776] <u>PPV:</u> 0.500 [95%CI: 0.083 to 0.917] <u>AUC:</u> 0.513 [95%CI: 0.428 to 0.597] <u>Modified PLASMIC-Score (>6):</u> <u>Sensitivity:</u> 0.819 [95%CI: 0.673 to 0.918] <u>Specificity:</u> 0.970 [95%CI: 0.916 to 0.993] <u>NPV:</u> 0.925 [95%CI: 0.857 to 0.967] <u>PPV:</u> 0.923 [95%CI: 0.791 to 0.983] <u>AUC:</u> 0.937 [95%CI: 0.885 to 0.971]	
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>"In conclusion, our study showed that the performance of the PLASMIC-S is superior to that of the other two existing scoring systems (FTMA-S and B-S), and the relatively low specificity, PPV, and accuracy of the PLASMIC-S can be improved by using the modified PLASMIC-S, which includes the LDH/ULN ratio. High TMA risk determined by the PLASMIC-S may predict a good prognosis and treatment response to TPE. The PLASMIC-S therefore is the preferred scoring system for the detection of patients with TMA and for prognosis before confirmation of ADAMTS13 activity test results."</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 145 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA und dem Vergleich verschiedener Scores und Grenzwerte zu ihrer jeweiligen Testgüte und Vorhersagequalität einer TTP. Aufgrund der Studienpopulation, welche aus der asiatischen Bevölkerung rekrutiert wurde, wurde aufgrund von Indirektheit um 1 Stufe abgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass der PLASMIC-Score im Vergleich zu den beiden anderen bestehenden Bewertungssystemen (FTMA-S und B-S) überlegen ist. Die vergleichsweise niedrige Spezifität, der PPV und die Genauigkeit des PLASMIC-Scores können durch die Verwendung des modifizierten PLASMIC-Scores, der das LDH/ULN-Verhältnis einschließt, verbessert werden. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit der Studienpopulation zur Fragestellung mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.							

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Wynick 2020 (40) <i>Retrospective cohort study (Canada)</i> January 2008 – December 2018	N = 117 Patients with TTP: N = 62 Females: N = 81 (69%) Age median (IQR): 49.2 (36,3 – 59,8) - All patients complete data elements for PLASMIC score, 73% (n=85) data for Bentley score Inclusion criteria: - Patients with suspected TTP defined as (1) MAHA (laboratory evidence of hemolytic anemia plus schistocytes) and (2) thrombocytopenia (platelet count < 150,000/μL) and (3) absence of other obvious causes of TMA such as disseminated intravascular coagulopathy (DIC) and malignant hypertension - ADAMTS13 activity available ≥ 18 years old		- PLAS MIC score ≥ 6 * - PLAS MIC score ≥ 5 * - Bentley Score > 30 * - Bentley Score > 20 * - Clinical gestalt	- PLASMI C score <6 ** - PLASMI C score <5 ** - Bentley score ≤ 30 ** - Bentley score ≤ 20 **	Sensitivity Specificity Positive predictive value (PPV) Negative predictive value (NPV)	<u>PLASMIC score ≥ 6:</u> Sensitivity: 0.817 [95%CI: 0.710 to 0.915] Specificity: 0.714 [95%CI: 0.596 to 0.833] PPV: 0.754 [95%CI: 0.649 to 0.859] NPV: 0.784 [95%CI: 0.671 to 0.897] <u>PLASMIC score ≥ 5:</u> Sensitivity: 0.967 [95%CI: 0.921 to 1.00] Specificity: 0.375 [95%CI: 0.248 to 0.502] PPV: 0.624 [95%CI: 0.525 to 0.722] NPV: 0.913 [95%CI: 0.793 to 1.00] <u>Bentley Score > 30:</u> Sensitivity: 0.297 [95%CI: 0.15 to 0.445] Specificity: 0.98 [95%CI: 0.94 to 1.00] PPV: 0.917 [95%CI: 0.76 to 1.00] NPV: 0.649 [95%CI: 0.54 to 0.757] <u>Bentley Score > 20:</u> Sensitivity: 0.595 [95%CI: 0.436 to 0.753] Specificity: 0.939 [95%CI: 0.872 to 1.00]	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt						
						PPV: 0.88 [95%CI: 0.752 to 1.00] NPV: 0.754 [95%CI: 0.646 to 0.862] Clinical gestalt: Sensitivity: 0.817 [95%CI: 0.719 to 0.915] Specificity: 0.161 [95%CI: 0.065 to 0.257] PPV: 0.51 [95%CI: 0.41 to 0.61] NPV: 0.45 [95%CI: 0.232 to 0.668]	
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>“In our large cohort, a high-risk PLASMIC score as well as an intermediate-high risk Bentley score successfully predicted patients with severe ADAMTS13 deficiency in a Canadian TMA population, with similar sensitivity and improved specificity compared to clinical gestalt. Integration of this scoring system into institutional clinical pathways should be considered to supplement clinician judgment and reduce costs.”</i> Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 117 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA und dem Vergleich verschiedener Scores und Grenzwerte zu ihrer jeweiligen Testgüte und Vorhersagequalität einer TTP. Die Studie zeigte, dass sowohl der PLASMIC- als auch der Bentley-Score insgesamt eine gute Trennschärfe bei der Identifizierung eines schweren ADAMTS13-Mangels in einer kanadischen TMA-Population im Vergleich zur klinischen Gestalt aufweisen konnten. Da nur bei einem Teil der Studienpopulation der Bentley-Score erhoben wurde, wurde die Qualität der Evidenz aufgrund von hohen Studienlimitationen mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.							
*Exposition: erhöhtes Risiko für einen schweren ADAMTS13-Mangels ($\leq 10\%$) und Vorliegen einer Thrombotisch thrombozytopenischen Purpura: PLASMIC-Score: ≥ 6 Bentley Score: >30, French Score: $=2$ **Kontrolle: niedrigeres Risiko für einen schweren ADAMTS13-Mangels ($\leq 10\%$) und Vorliegen einer Thrombotisch thrombozytopenischen Purpura: PLASMIC-Score: < 6, Bentley Score: ≤ 30, French Score: ≤ 1							
ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13 AUC: Area under the curve; B-S: Bentley score; CI: Confidence interval; FTMA-S: French thrombotic microangiopathy score; TMA: Thrombotic microangiopathy; TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; V.a.: Verdacht auf;							

5.8.17. Fragestellung 16

Charakteristika der Einzelstudien

Zusammenfassend wurden 7 Studien für die Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 4 identifiziert. Dabei handelt es sich um 5 monozentrische, retrospektive Kohortenstudien sowie um zwei multizentrische, prospektive Kohortenstudien. Die Studien wurden insgesamt im Zeitraum von 2000 bis 2021 in Frankreich (Benhamou 2015), den USA (Brazelton 2017, Staley 2019), England (Alwan 2017) und China (Wang 2020, Xu, 2022, Liu 2023) durchgeführt und schließen insgesamt 820 Patient*innen ein. Das mittlere Alter der Patient*innen lag zwischen 41 (Staley 2019) und 50 (Liu 2023) Jahren, zwischen 50,4 % (Benhamou 2015) und 72,6 % (Alwan 2017) der Studienpopulationen waren Frauen (siehe Tabelle 116).

Exposition

Es wird der prognostische Wert von **Troponin-I/T** (Alwan 2017, Benhamou 2015, Brazelton 2017, Liu 2023, Staley 2019, Xu 2022), **Bilirubin** (Brazelton 2017, Liu 2023, Staley 2019, Xu 2022), **D-Dimere** (Liu 2023, Staley 2019, Wang 2020), **LDH** (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020, Xu 2022), **Hämoglobin** (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020, Xu 2022), **Retikulozyten** (Benhamou 2015), **Thrombozytenzahl** (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Wang 2020, Xu 2022), **Kreatinin** (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Xu 2022), **aPTT** (Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020), **Fibrinogen** (Staley 2019, Liu 2023), sowie der **GCS** (Alwan 2017, Liu 2023, Wang 2020) untersucht.

Für **Troponin-I/T** wurden Patient*innen mit einem hohen und niedrigen **Troponin-I/T-Wert** verglichen (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Liu 2023). Als Grenzwerte wurden 0,25µg/L (Benhamou 2015) genannt.

Für das **Bilirubin** wurden Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Bilirubinwerte zwischen diesen verglichen (Brazelton 2017, Liu 2023, Staley 2019, Xu 2022). Als Grenzwert wurde ein Gesamtbilirubin $\geq 72.74 \mu\text{mol/L}$ (Liu 2023) angegeben.

Für die **D-Dimere** wurden Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Laborparameter zwischen beiden Gruppen verglichen (Liu 2023, Staley 2019, Wang 2020). Als Grenzwert wurden D-Dimere $\geq 4.17 \text{ mg/L}$ angegeben (Liu 2023). Für die **LDH** wurden Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die LDH-Werte zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020, Xu 2022).

Für das **Hämoglobin** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Hämoglobinwerte zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020, Xu 2022).

Für die **Retikulozyten** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Retikulozytenwerte zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Benhamou 2015).

Für die **Thrombozytenzahl** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Anzahl der

Thrombozyten zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Wang 2020, Xu 2022).

Für das **Kreatinin** wurden Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Kreatinin-Werte zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Benhamou 2015, Brazelton 2017, Staley 2019, Xu 2022).

Für die **aPTT** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Laborparameter zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Staley 2019, Liu 2023, Wang 2020).

Für das **Fibrinogen** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die Fibrinogenwerte zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Staley 2019, Liu 2023).

Für die **GCS** wurden die Patient*innen hinsichtlich des Outcomes für den Endpunkt Mortalität in zwei Gruppen eingeteilt (verstorben vs. überlebt) und die GCS-Scores zwischen beiden Gruppen verglichen. Es wurden keine Grenzwerte angegeben (Alwan 2017, Liu 2023, Wang 2020).

Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Kohortenstudien machen insgesamt und studienübergreifend deutlich, dass eine Vielzahl von klinischen und laborchemischen Parametern mit einer erhöhten Mortalität bzw. einem besseren Überleben bei Patient*innen mit TTP assoziiert sind und eine Aussage über die Prognose der TTP tätigen könnten. Die Mortalität wurde in allen Studien berichtet und lag zwischen 11 % (Alwan 2017) und 31,5 % (Liu 2023).

Zu den weiteren geplanten Endpunkten (Rezidiv, Therapieverlauf) konnte keine weitere Evidenz aus den Studien extrahiert werden. Lediglich Staley 2019 (45) berichtet eine Assoziation zwischen der Normalisierung der Platelet Anzahl innerhalb von 7 Tagen und der Remission.

Troponin-I

Die Arbeiten von Alwan 2017, Brazelton 2017, Benhamou 2015, Staley 2019 und Liu 2023 mit insgesamt 655 Patient*innen konnten zeigen, dass in den Patient*innenpopulationen mit iTTP eine erhöhte Troponin-I-Konzentration mit einer erhöhten Mortalität einherging. Dabei basieren die Ergebnisse von Brazelton 2017, Benhamou 2015 und Liu 2023 mit insgesamt 290 Patient*innen auf konfounderadjustierten Analysen und zeigen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei erhöhten Troponin-I-Werten bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP (OR = 2,57 [95 %-KI: 1,73 bis 3,83]) (siehe Abbildung 54). Diese Ergebnisse werden zusätzlich durch Staley 2019 gestützt, welche deutlich höhere Werte für die verstorbenen Patient*innen (n=9/73) im Vergleich zu Patient*innen in Remission (n=64/73) sowohl zum Aufnahmezeitpunkt in der Notaufnahme (3,3ng/mL [0,8 bis 19,7] vs. 0,4 [0,1 bis 1,0]), (p = 0,008) als auch vor Therapiebeginn mittels TPE (0,9ng/mL [0,1 bis 9,7] vs. 0,1ng/mL [0,1 bis 0,4]), (p = 0,01) berichten.

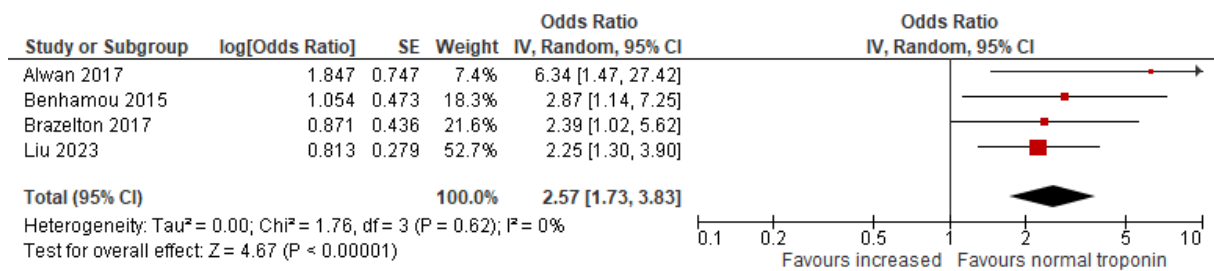


Abbildung 48: Prognostischer Wert von Troponin-I auf die Mortalität von Patient*innen mit V.a. TTP

Bilirubin

Ergebnisse zum Bilirubin berichteten 4 Studien mit insgesamt 308 Patient*innen. Liu 2023 konnte in seiner Arbeit bei konfounderadjustierter Analyse darstellen, dass ein erhöhtes Gesamtbilirubin von $\geq 72.74 \mu\text{mol/L}$ das Risiko des Versterbens erhöht (OR = 2.254 [95%-KI: 1,146 bis 3,421]) und das Bilirubin damit ebenfalls einen validen Prädiktor für die Prognose bei TTP Patient*innen darstellen könnte.

Xu 2022 konnte ebenfalls zum einen bei einer nicht adjustierten Analyse zeigen, dass erhöhte Bilirubinwerte bei Krankenhauseinweisung (OR = 1,02 [95%-KI: 1,004 bis 1,037]) als auch bei einer konfounderadjustierten Analyse nach Plasma-Austausch (OR = 1,085 [95%-KI: 1,019 bis 1,155]) mit einem erhöhten Risiko des Versterbens verbunden waren. Zusammengefasst konnte ein erhöhtes Risiko bei Patient*innen mit erhöhten Bilirubinwerten gezeigt werden (OR 1,09; 95 %-KI 1,03 bis 1,16) (siehe Abbildung 49).

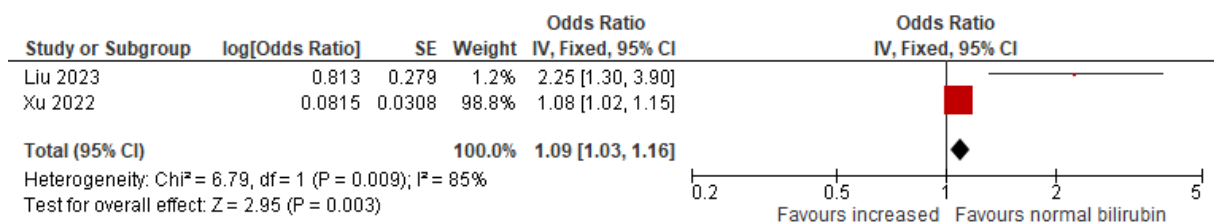


Abbildung 49: Prognostischer Wert von Bilirubin auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Sowohl Staley 2019 (verstorben ($n=9/73$): $2,9\text{mg/dL}$ [1,4 bis 10,2] vs. überlebt ($n=64/73$) $2,3\text{mg/dL}$ [1,8 bis 2,8]), als auch Brazelton 2017 (verstorben ($n=11/68$): $4,1 \pm 3,4$ [0,8 bis 10,4] vs. überlebt ($n=57/68$): $3,4 \pm 3,0$ [0,5 bis 20,5]) zeigten höhere Bilirubin-Werte bei Verstorbenen im Vergleich zu überlebenden Patient*innen, auch wenn kein Unterschied nachgewiesen werden konnte.

D-Dimer

Ergebnisse zu den D-Dimeren liegen aus 3 Studien (Liu 2023, Wang 2020, Staley 2019) mit insgesamt 249 Patient*innen vor. Alle drei Studien zeigten höhere mittlere D-Dimer-Werte bei Patient*innen mit TTP, welche im Verlauf der Erkrankung verstorben Patient*innen sind im Vergleich zu denen, welche die Erkrankungsepisode überlebt haben.

Liu 2023 konnte nach konfounderadjustierter Analyse zeigen, dass ein D-Dimer-Wert von $\geq 4,17\text{mg/L}$ mit einem erhöhtem Risiko des Versterbens bei TTP Patient*innen verbunden war (OR = 3,466 [95%-KI: 1,959 bis 4,993]). Ein erhöhtes Risiko bei hohen D-Dimer-Werten wurde ebenfalls in weiteren Studien berichtet (Staley 2019, Wang 2020). Während Staley 2019 keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen ($n=9/73$) ($7,083\text{mg/L}$ [0,708 bis 11,871]) gegenüber der Gruppe der Überlebenden ($n=64/73$) ($2,026\text{mg/L}$ [1,370 bis 3,497]) feststellen konnte ($p=0,09$), zeigte Wang 2020, dass die D-Dimere in Patient*innen, die im Verlauf verstorben sind im Vergleich zu denen, welche die Erkrankungsepisode überlebt haben, signifikant erhöht waren (verstorben ($n=50/87$): $2,11\text{mg/L}$ [IQR: 1,05 bis 3,91] vs.

überlebt (n=37/87): 0,54mg/L [IQR: 0,3 bis 0,74]), (p < 0,001). Für die Studien von Staley 2019 und Wang 2020 wurden keine konfounderadjustierten Ergebnisse berichtet.

LDH

Ergebnisse zur LDH wurden in 6 Studien mit insgesamt 528 Patient*innen berichtet. Staley 2019 zeigte in ihrer Arbeit nach konfounderadjustierter Analyse, dass eine verzögerte Normalisierung erhöhter LDH-Werte nach 5 Tagen (Δ LDH* (D5-D0)) mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war (HR = 2,93 [95%-KI: 2,9 bis 2,93]). Brazelton 2017 konnte nach multivariater Analyse erhöhte LDH-Werte zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung bringen (OR = 1,00 [95%-KI: 1,00 bis 1,00]). Auch Xu 2022 zeigte in einer nicht adjustierten Analyse keinen Unterschied zwischen den Gruppen (OR = 1,001 [95%-KI: 1 bis 1,002]). Erhöhte LDH-Werte nach therapeutischem Plasma-Austausch zeigten jedoch in der Studie von Xu 2022 eine gering erhöhte Sterblichkeit (OR = 1,004 [95%-KI: 1,002 bis 1,006]). Die Ergebnisse dieser drei Studien konnten aufgrund der hohen Inkonsistenz der Ergebnisse nicht zusammengefasst werden (siehe Abbildung 50).

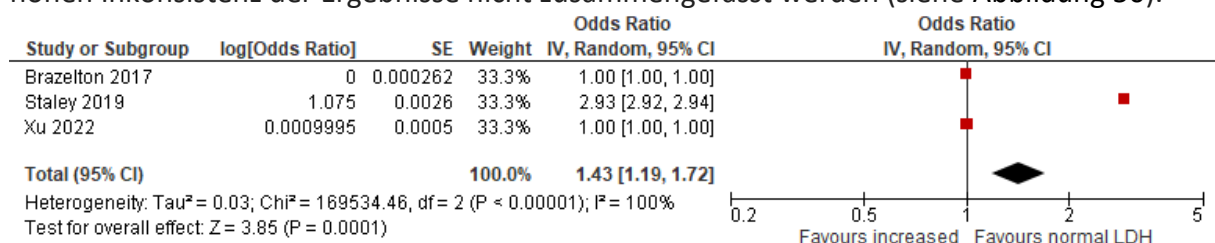


Abbildung 50: Prognostischer Wert von LDH auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP

In weiteren Studien von Benhamou 2015 (449,91 IU/L $\pm$ 353,93 vs. 323,84 $\pm$ 179,96 IU/L*), Wang 2020 (mean: 1482,0 U/L [848,0 bis 2027,0] vs. 733 [424,0 bis 1473,0]) und Liu 2023 (mean: 1945,83 IU/L $\pm$ 169,27 vs. 1362,58 $\pm$ 158,09 IU/L) traten höhere Werte bei verstorbenen Patient*innen auf. Aufgrund der fehlenden Angabe der Standardabweichung in einer Studie konnten ausschließlich mittlere Differenzen für 2 Studien ermittelt werden (siehe Abbildung 51).

*: Werte nach Umrechnung auf IU/L

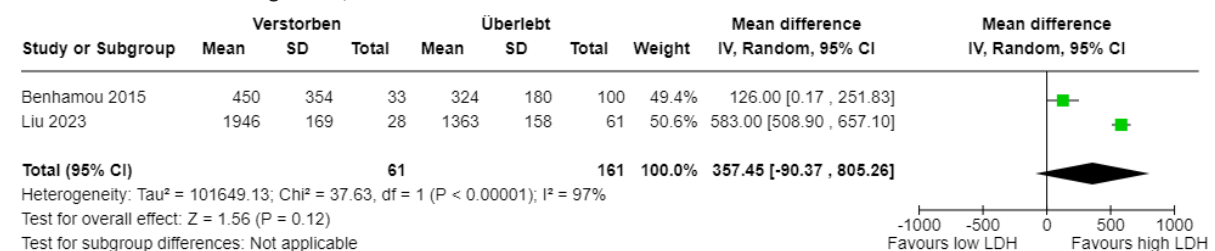


Abbildung 51: Prognostischer Wert von LDH (IU/L) auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP (Vergleich der Messwerte)

Zusammenfassend konnte studienübergreifend festgestellt werden, dass Patient*innen mit V.a. TTP, die im Verlauf der Erkrankungsepisode verstorben sind, im Vergleich zu den Überlebenden, erhöhte LDH-Werte aufwiesen.

*Differenz der LDH-Werte von Tag 5 nach Krankenhauseinweisung zum Tag der Krankenhauseinweisung.

Hämoglobin

Ergebnisse zum Hämoglobin wurden in 6 Studien mit insgesamt 528 Patient*innen berichtet. In 5 der 6 Studien konnten keine Unterschiede festgestellt werden, wobei vier Studien über geringere Werte bei verstorbenen Patient*innen berichteten. Bei einer Studie (Wang 2020) konnte ein Unterschied festgestellt werden:

- In der Studie von Wang 2020 wurde gezeigt, dass die Hämoglobinwerte innerhalb der High-Risk-Gruppe (verstorben; thromboembolische Ereignisse; keine Remission bei Entlassung) niedriger waren als in der Low-Risk-Gruppe (komplette Remission) (High-risk (n=50/87): 1,0g/dL [62,0 bis 86,6] vs. Low-risk (n=37/87): 5,0g/dL [66,0 bis 106,0]), (p = 0,029).
- Benhamou 2015: (verstorben (n= 33/133): 7,8g/dL $\pm$ 2,1 vs. überlebt (n=100/133): 8,1g/dL $\pm$ 1,9), (p = 0,46),
- Liu 2023: (verstorben (n=28/89): 78,34g/L $\pm$ 13,31 vs. überlebt (n=61/89): 82,96g/L $\pm$ 15,70), (p = 0,289),
- Xu 2022: (verstorben (n=21/78): 65g/L [52,5 bis 72,5] vs. überlebt (n=57/78): 70g/L [56,5 bis 92]), (p = 0,112).

Im Unterschied dazu berichteten zwei weitere Studien höhere Werte bei verstorbenen Patient*innen:

- Brazelton 2017: (verstorben (n=11/68): 9,6g/dL $\pm$ 2,6 [4,9 bis 13,0] vs. überlebt (n=57/68): 9,2g/dL $\pm$ 2,2 [4,9 bis 14,7], (p = 0,46),
- Staley 2019: (verstorben (n=9/73): 9,8g/dL [6,8 bis 11] vs. überlebt (n=64/73): 8,6g/dL [8 bis 9,4], (p = 0,49)

Keine der genannten Studien wies für das Hämoglobin Ergebnisse nach konfounderadjustierter Analyse auf.

Retikulozyten

Ergebnisse zu den Retikulozyten wurde in einer prospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 133 Patient*innen berichtet. Benhamou 2015 konnte in seiner Arbeit nach nicht-adjustierter Analyse keinen Unterschied in Retikulozytenzahl zwischen den Gruppen feststellen: (verstorben (n=33/100): 188 ± 106 vs. überlebt (n=100/133): 191 ± 106).

Thrombozytenzahl

Zur Thrombozytenzahl wurden in 5 Studien mit insgesamt 439 Patient*innen Ergebnisse berichtet. Vier Studien konnten keinen Unterschied in der Thrombozytenzahl zwischen Überlebenden und Verstorbenen feststellen.

3 Studien berichteten ausschließlich nicht-adjustierten Ergebnisse mit geringfügig geringeren Thrombozytenzahlen unter verstorbenen Patient*innen:

- Benhamou 2015: (verstorben (n=33/100): $18 \times 10^9/L^{-1} \pm 23$ vs. überlebt (n=100/133): $20 \times 10^9/L^{-1} \pm 21$), (p = 0,13),
- Brazelton 2017: (verstorben (n=11/68): $15,8 \times 10^9/L \pm 9,1$ [9,0 bis 33,9] vs. überlebt (n=57/68): $17,1 \times 10^9/L \pm 12,5$ [4,0 bis 66,0]), (p = 0,79),
- Wang 2020: (verstorben (n=50/87): $12,0 \times 10^9/L$ [IQR: 7,2 bis 23,2] vs. überlebt (n=37/87): $12,0 \times 10^9/L$ [IQR: 7,0 bis 25,0]), (p = 0,904).

Bei der Studie von Xu 2022 lagen konfounderadjustierte Ergebnisse vor, die ebenfalls keinen Unterschied feststellen konnten (OR = 0,982 [95%-KI: 0,957 bis 1,009]).

Staley 2019 konnte ihrer Arbeit Ergebnisse aus einer univariaten Analyse berichten. Sie konnte zeigen, dass Patient*innen ohne Normalisierung der Thrombozytenzahl ($\geq 150 \times 10^9/L$) innerhalb von 7 Tagen nach Plasma-Austausch häufiger verstarben (Keine Normalisierung < 7

Tage = 8/24 Patient*innen verstorben vs. Normalisierung < 7 Tage: 0/48 Patient*innen verstorben) (RR 33,3 (95 %-KI 2 bis 554); $p < 0,001$).

Kreatinin

Ergebnisse für das Kreatinin konnten in 4 Studien mit insgesamt 352 Patient*innen berichtet werden, wobei verstorbene Patient*innen höhere Kreatininwerte als Überlebende aufwiesen. Sowohl Brazelton 2017 (OR = 2,46 [95%-KI: 0,70 bis 8,65]) als auch Xu 2022 (OR = 1,020 [95%-KI: 0,993 bis 1,048]) konnten in multivariaten Analysen keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (siehe Abbildung 52).

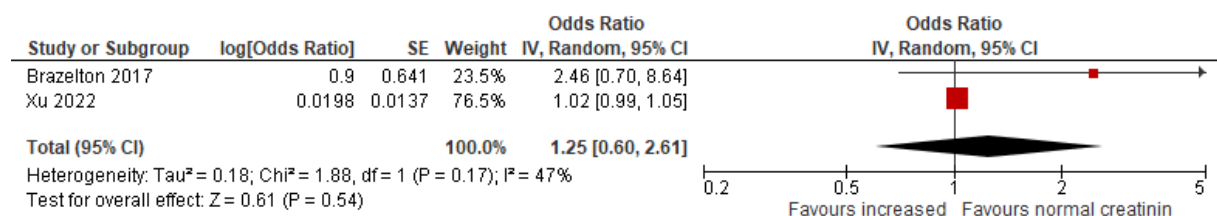


Abbildung 52: Prognostischer Wert von Kreatinin auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Zwei Studien konnte zeigen, dass die Kreatininkonzentration bei verstorbenen Patient*innen über der von Überlebenden lag. Lediglich Benhamou 2015 zeigte in seiner Studie, dass bei Patient*innen, welche im Verlauf verstorben sind, im Vergleich zu Patient*innen die überlebt haben, höhere Kreatininwerte (verstorben ($n=33/133$): $153 \mu\text{mol/L} \pm 83$ vs. überlebt ($n=100/133$): $107 \mu\text{mol/L} \pm 89$) beobachtet wurden ($p < 0,001$). In der Studie von Staley 2019 wurde bei nicht-adjustierter Analyse ebenfalls kein Unterschied berichtet (verstorben ($n=9/73$): $1,7 \text{ mg/dL}$ [1 bis 3,6] vs. überlebt ($n=64/73$): $1,2 \text{ mg/dL}$ [1,1 bis 1,5]).

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wurden aus 3 Studien mit insgesamt 249 Patient*innen Ergebnisse berichtet. Staley 2019 konnte in ihrer Arbeit nach konfounderadjustierter Analyse ein erhöhtes Risiko des Versterbens bei Patient*innen berichten, welche eine längere aktivierte partielle Thromboplastinzeit hatten, als bei Patient*innen die innerhalb des Referenzbereiches lagen (HR = 2,03 [95%-KI: 1,91 bis 2,16]). Die beiden weiteren Studien bestätigten dieses Ergebnis, auch wenn keine Unterschiede gezeigt werden konnten:

- Liu 2023 (verstorben ($n=28/89$): $39,91 \text{ s} \pm 6,20$ vs. überlebt ($n=61/89$): $29,92 \text{ s} \pm 5,73$) ($p=0,463$)
- Wang 2020 (verstorben ($n=50/87$): $29,9 \text{ s}$ [27,6 bis 34,5] vs. überlebt ($n=37/87$): $28,8 \text{ s}$ [27,0 bis 31,0]) ($p=0,112$)

Fibrinogen

Ergebnisse für das Fibrinogen wurden in 2 Studien mit insgesamt 162 Patient*innen berichtet. Staley 2019 konnte nach konfounderadjustierter Analyse zeigen, dass erhöhte Fibrinogenwerte mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patient*innen mit TTP einherging (HR = 1,90 [95%-KI: 1,89 bis 1,91]).

Die zweite Studie von Liu 2023 bestätigte dieses Ergebnis, auch wenn kein Unterschied zwischen den Gruppen (Remission vs. Todesfall) festgestellt werden konnte (verstorben ($n=28/89$): $2,83 \text{ g/L} \pm 0,59$ vs. überlebt ($n=61/89$): $2,69 \text{ g/L} \pm 0,51$), ($p = 0,256$).

Glasgow coma scale (GCS)

Ergebnisse für die Glasgow coma scale wurden in 3 Studien mit insgesamt 468 Patient*innen berichtet. Sowohl die Studie von Wang 2020 als auch Alwan 2017 berichten, dass Patient*innen mit einer GCS ≤ 12 bzw. ≤ 14 zum Zeitpunkt der Vorstellung im Krankenhaus ein erhöhtes Risiko hatten, im Verlauf des Aufenthaltes zu versterben oder einem hohen Risiko unterliegen (siehe Abbildung 53). Bei keiner der Studien lagen adjustierte Ergebnisse vor. Diese Ergebnisse werden in Liu 2023 bestätigt, welche deutlich geringere Werte für verstorbene Patient*innen ($7,35 \pm 1,61$) im Vergleich zu Patient*innen in Remission ($12,00 \pm 2,34$) berichten ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 53).

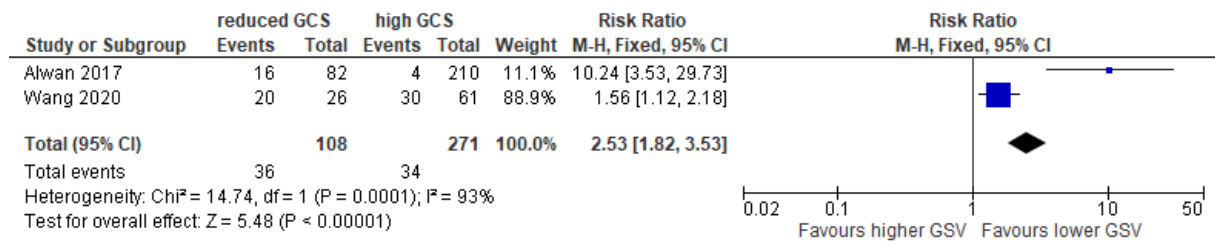


Abbildung 53: Prognostischer Wert des Glasgow-Coma-Scale (GCS) auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Tabelle 116: Evidenztabelle zum prognostischen Wert laborchemischer und klinischer Parameter bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Benhamou 2015 (42) Prospective cohort study France Oktober 2000 – Dezember 2011	n = 133 of 380 Age (years) = 48 ± 17 Female (%): 89 (67%) Inclusion criteria: - Patients with a diagnosis of acquired idiopathic TTP and available frozen serum on diagnosis for cTnl measurement were considered for the present study Exclusion criteria: - Patients with idiopathic TMA associated with detectable ADAMTS13 activity > 20% - Patients with now available frozen serum for cTnl assessment	64 %	Troponin -I > 0.25 µg /L (n=55) High LDH High Serum creatinine High Reticulocyte counts Low Platelet counts	Troponin -I < 0.25 µg /L (n=78) Low LDH Low Serum creatinine Normal Reticulocyte counts Normal Platelet counts	Mortality Treatment refractoriness Composite (Mortality and/or treatment refractoriness)	Mortality: 47/380 (12,4 %) cTnl: a cTnl level of > 0.25 µg/L⁻¹ was the only independent variable associated with death: OR = 2.87 (95% CI: 1.13 to 7.22)* (p = 0.024) LDH: : higher in patients who died (n=33) compared to survivors (n=100): 7.3 ± 4.8 vs. 4.8 ± 2.6 (p < 0.001) Serum creatinine (µmol/L): : higher in patients who died (n=33) compared to survivors (n=100): 153 ± 83 vs. 107 ± 89 (p < 0,001) Reticulocyte counts: <u>no</u> difference shown 178 ± 100 vs. 199 ± 109 (p = 0.43)	2- Herabstufung aufgrund von Studienlimitationen
	Pro Arm						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Expositio n	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt							
	Non-survivors (n = 33) Age (years): 54 ± 18 Female (%): 23 (70%)	Survivors (n = 100) Age (years): 46 ± 17 Female (%): 66 (66%)						
				Low Hemoglo bin	Normal Hemoglo bin		- Platelet counts (x10⁹ L⁻¹): <u>no difference shown</u>: 17 ± 15 vs. 22 ± 25 (p = 0.26) - Hemoglobin g/dL⁻¹: <u>no difference shown</u>: 7.9 ± 1.7 vs. 8.1 ± 2.1 (p = 0.71) Composite of death and/or refractoriness: cTnl: cTnl level remained the only independent factor associated with death <u>and</u> treatment refractoriness: OR = 3.03 (95% CI: 1.27–7.3)* (p = 0.01)	

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: "In conclusion, we report here that serum cTnI is a reliable marker with which to assess cardiac involvement in patients with acquired TTP on diagnosis, and to identify, early in the course of the disease, patients with a higher risk for death and refractoriness. On the basis of our experience, we suggest that cTnI should be systematically assessed in all patients with a diagnosis of TTP. A cTnI value of $> 0.25 \mu\text{g/L}^{-1}$ should prompt consideration of close monitoring in intensive care units and more intensive treatments that will require evaluation in prospective trials." Zusammenfassende Beurteilung: Multizentrische prospektive Kohortenstudie, die unter Einschluss von insgesamt 133 Patient*innen den prognostischen Wert einer initialen Bestimmung des kardialen Troponinwertes (cTnI), des LDH-Wertes, der Retikulozytenzahl, der Thrombozytenzahl, des Serumkreatinin-Wertes und des Hämoglobin-Wertes bei TTP in Bezug auf die Mortalität und den Therapieverlauf untersuchte. Sowohl für den LDH-Wert, die Retikulozytenzahl, die Thrombozytenzahl, den Serumkreatinin-Wert und den Hämoglobin-Wert konnte für den Endpunkt Mortalität keine Unterschiede gezeigt werden. In der multivariaten Analyse mit konfounderadjustierten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes cTnI $> 0.25 \mu\text{g/L}^{-1}$ mit einem erhöhten Risiko für Sterblichkeit sowie einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie assoziiert war. Im direkten Vergleich zwischen Patient*innen, welche oberhalb des Grenzwertes von cTnI $> 0.25 \mu\text{g/L}^{-1}$ lagen zu den Patient*innen, die unterhalb des Grenzwertes lagen konnte gezeigt werden, dass die Gruppe oberhalb des Grenzwertes ebenfalls höhere LDH- und Serumkreatinin-Werte aufwies. Für die Retikulozytenzahl, die Thrombozytenzahl und den Hämoglobinwert konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Aufgrund der sehr hohen Drop-Out-Rate erfolgte wegen Studienlimitationen eine Abstufung im Evidenzgrad.							
Alwan 2017 (41) Multicentric prospective cohort study UK TTP registry (2009-2016)	n = 312 episodes in 292 patients For the whole cohort (n = 312), the median ADAMTS13 activity at presentation was <5% (range, <5%-18%) Inclusion criteria: - Acute presentations of TTP - Only immune-mediated TTP episodes have been considered with congenital TTP - All blood samples were from the initial	None	raised troponin GCS ≤ 14	normal troponin GCS >14	Primary: - Mortality Secondary: - Anti-ADAMTS13 IgG antibody level - ADAMTS13 antigen level	Mortality: 32/312 (10,3 %) Patients with a cardiac troponin measurement above the local normal range (68%, n=198) had a sixfold increase in mortality of (n=24, 12.1%), compared with those with troponin levels within the normal range (n=94) where mortality was 2.0% (n=2) (OR ^c 6.34; 95 %CI 1.47 to 27.44; p = 0.04) Reduced GCS at presentation (GCS score ≤ 14) in 28% (=82) of patients	3- Herabstufung aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad								
Studientyp	insgesamt															
	presentation and taken before the first plasma exchange Exclusion criteria: • All other thrombotic microangiopathies were excluded • Patients without complete Data and Samples were excluded					• Troponin at presentation • GCS at presentation	at presentation was associated with a ninefold increase in mortality rate (20% vs 2.2% ; RR 10.24; 95 %CI 3.53 to 29.7; p = 0.0001)									
	Pro Arm <table><tr><td>Died (n = 32)</td><td>Survived (n = 280)</td></tr><tr><td>Age (range): 51 (22-88)</td><td>Age (range): 46 (11-85)</td></tr><tr><td>Female (%): 20 (63%)</td><td>Female (%): 192 (69%)</td></tr><tr><td>Rezidiv TTP (%): 2 (6.3%)</td><td>Rezidiv TTP (%): 37 (13.2%)</td></tr></table>		Died (n = 32)	Survived (n = 280)	Age (range): 51 (22-88)	Age (range): 46 (11-85)	Female (%) : 20 (63%)	Female (%) : 192 (69%)	Rezidiv TTP (%) : 2 (6.3%)	Rezidiv TTP (%) : 37 (13.2%)						
Died (n = 32)	Survived (n = 280)															
Age (range): 51 (22-88)	Age (range): 46 (11-85)															
Female (%) : 20 (63%)	Female (%) : 192 (69%)															
Rezidiv TTP (%) : 2 (6.3%)	Rezidiv TTP (%) : 37 (13.2%)															

Schlussfolgerung der Autoren der Studie: *In conclusion, we report that increasing anti-ADAMTS13 IgG antibodies are associated with increased mortality in acute TTP; furthermore, ADAMTS13 antigen levels provide an additional correlate with clinical outcome. Raised cardiac troponin and reduced GCS score are valuable markers of poor prognosis and should be used accordingly in routine clinical practice allowing intensification of therapy in higher risk patients with potential for improved outcomes.*

Zusammenfassende Beurteilung: Multizentrische, (24 Zentren) prospektive Kohortenstudie mit einer Anzahl von 284 Patient*innen und insgesamt 312 Krankheitsepisoden einer iTTP. Es wurden 292 Patient*innen mit insgesamt 312 Krankheitsepisoden in die Studie eingeschlossen und die Daten ausgewertet. Keiner der 292 Patient*innen bzw. keine der 312 Krankheitsepisoden wurde im Verlauf der Studie ausgeschlossen. Die eingeschlossenen

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Studienteilnehmer*innen hatten bei Vorstellung eine mittlere ADAMTS13-Aktivität von <5%. Es wurden die Konzentrationen der Anti-ADAMTS13-IgG-Antikörper sowie des ADAMTS13-Antigens von Patient*innen verglichen, die eine Erkrankungsepisode überlebt haben, und solchen, die im Verlauf der Erkrankungsepisode verstorben sind. Weiterhin wurden eine Bestimmung der Troponinkonzentration sowie eine Erhebung der GCS bei Vorstellung durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer akuten iTTP mit einer bei Vorstellung höheren Anti-ADAMTS13-IgG-Antikörper Konzentration sowie einer niedrigeren ADAMTS13-Antigenkonzentration eine erhöhte Mortalität haben. Es wurde außerdem gezeigt, dass eine GCS von <14 und eine Troponinkonzentration oberhalb des Normbereichs bei Vorstellung mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert waren. Die Studie beinhaltet weder adjustierte Ergebnisse noch Konfidenzintervalle. Aufgrund von Studienlimitationen erfolgte eine Abstufung im Evidenzgrad.							
Brazelton 2016 (43) Monocentric retrospective cohort study USA January 2003 – March 2013	n = 68 patients with 88 admissions Inclusion criteria: - This cohort includes patients experiencing their first episode or an exacerbation, or a Rezidiv of iTTP. Exclusion criteria: - If final diagnosis was determined to be an alternative TMA - Patients who were treated prior to sample drawn with plasma infusion and/or TPE - Patients in remission	0%	High initial Troponin I High Creatinin High LDH Low Platelet counts Low Hemoglobin High Total bilirubin	Lower initial Troponin I Low Creatinin Low LDH Normal Platelet counts Normal Hemoglobin Normal Total bilirubin	In-hospital Mortality Levels of cardiac biomarkers in the two groups	Mortality: 11/68 (16,2 %) Troponin I – Initial^b : OR = 2.39 (95% CI: 1.02 to 5.63)* (p = 0.046) LDH^a (IU/L): <u>no difference shown</u> OR = 1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)* (p = 0.82) Creatinine^a mg(dL): <u>no difference shown</u> OR = 2.46 (95% CI: 0.70 to 8.65)* (p = 0.16) Troponin I .- Peak in the first 24-h after measurement: OR = 1.83 (95% CI: 1.05 to 3.84) (p = 0.032) Troponin I - Overall Peak: OR = 2,17 (95% CI: 1.23 to 3.84) (p = 0.008)	3- Herabstufung aufgrund von Indirektheit in Studienpopulation
	Pro Arm						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Expositio n	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
	insgesamt							
	Survivors (n=57) Age, mean in years (range): 41.6 ± 15.8 (18-84) Female Sex: 34 (59%)	Non-Survivors (n=11) Age, mean in years (range): 49.9 ± 8.4 (33-58) Female Sex: 8 (73%)						

Schlussfolgerung der Autoren der Studie: *"In conclusion, our data confirm recent reports from Europe suggesting that serum markers of cardiac damage are predictive of mortality in patients with TTP [...] Our analysis demonstrated that TTP non-survivors had significantly higher levels of troponin I [...] increasing age, worsening renal function (elevated serum creatinine and reduced eGFR), and increased troponin I serum levels were significantly associated with mortality in our univariate analysis, as were CK, and CK-MB. We propose that the abnormal laboratory parameters correlate with the cumulative burden of microvascular thrombosis. On multivariate analysis, however, only troponin I remained significantly associated with death."*

Zusammenfassende Beurteilung: Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 68 Patient*innen mit TTP. Es wurde versucht nach klinischen oder laborchemischen Parametern zu suchen, welche im Zusammenhang mit einer erhöhtem Sterblichkeit stehen. Es wurden die Daten aller Patient*innen überprüft, die über einen Zeitraum von 10 Jahren in der Einrichtung der Autor*innen mit erworbener TTP stationär behandelt wurden. Folgende Daten wurden erhoben und gesammelt: demografische Daten, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Kreatinin, Laktatdehydrogenase, Transaminasen, Gesamtbilirubin und Kreatinkinase (CK), CK-MB und Troponin. Überlebende und Nichtüberlebende wurden in Bezug auf die genannten Parameter verglichen. Nichtüberlebende Patient*innen hatten eine schlechtere Nierenfunktion und höhere Kreatinin, CK-, CK-MB- und Troponin-I-Werte (univariate Analyse). Bei multivariaten Analysen zeigte jedoch nur das erhöhte Troponin I eine Assoziation hinsichtlich einer erhöhten Mortalität. Es erfolgte eine Abstufung im Evidenzgrad aufgrund einer Indirektheit der Population (77.9% der Population waren afro-amerikanischer Herkunft).

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Staley 2019 (45) Monocentric retrospective cohort study USA April 2006-December 2017	N = 73 (73 unique patients with confirmed diagnosis of iTTP selected from a total of 142 admissions.) Median age: 41 years (32-52) Sex: Female: 41 (56%) Male: 32 (44%) Ethnicity: African American: 56 (76.7%) Inclusion criteria: - This cohort includes patients experiencing their first episode or an exacerbation, or a Rezidiv. Exclusion criteria: - If final diagnosis was determined to be an alternative TMA - Patients who were treated prior to sample drawn with plasma infusion and/or TPE - Patients in remission	49%	High Troponin Prolonged aPTT High D-dimer High Fibrinogen High creatinine Normal total bilirubin Low platelet counts Low hemoglobin High LDH	Low Troponin Normal aPTT Low D-dimer Normal Fibrinogen Normal creatinine High total bilirubin Normal platelet counts Normal hemoglobin Low LDH	Mortality Exacerbation Clinical Remission Rezidiv	<u>Mortality: 9/73 (12.3 %)</u> Prolonged aPTT HR = 2.03 (95% CI: 1.91 to 2.16)* (p = 0.02) Increased fibrinogen HR = 1,9 (95% CI: 1.89 to 1.91)* (p = 0.03) ΔLDH (D5-D0) HR = 2.93 (95% CI: 2.9 to 2.93)* (p = 0.04) Troponin levels (ng/dL): higher in patients who died compared to survivors at ED : 3.3 (0.8 to 197) vs. 0.4 (0.1 to 1.0) (p = 0.008) after being admitted to hospital prior to TPE: 0.9 (0.1 to 97) vs. 0.1 (0.1 to 0.4) (p = 0.01) An inability to normalize platelet count within seven days after TPE (platelet count of $\geq 150 \times 10^9/L$) was significantly associated with in patient mortality (p < 0,001) Platelet counts ($\times 10^9/L$): no difference shown: 15.5 (7.9 to 24) vs. 12.8 (11 to 15) (p = 0.55) D-dimer levels (mg/L): no difference shown: 7.083 (0.708 to 11.871) vs. 2.062 (1.370 to 3.497) (p = 0.09)	3- Herabstufung im Evidenzgrad aufgrund von Indirektheit der Studienpopulation

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011), Evidenzgrad
	insgesamt							
	Pro Arm							
	Died (n=9)	Survived (n=64)						
							Fibrinogen levels (mg/dL): <u>no difference shown:</u> 488 (353 to 804) vs. 421 (398 to 480) (p = 0.18) Creatinine levels (mg/dL): <u>no difference shown:</u> 1.7 (1 to 3.6) vs. 1.2 (1.1 to 1.5) (p = 0.15) Total bilirubin levels (mg/dL): <u>no difference shown:</u> 2.9 (1.4 to 10.2) vs. 2.3 (1.8 to 2.8) (p = 0.49) Hemoglobin levels (g/dL): <u>no difference shown:</u> 9.8 (6.8 to 11) vs. 8.6 (8 to 9.4) (p = 0.49) Clinical remission: 64/73 (87.5%) the normalization of platelet counts (<u>x10⁹/L</u>) within seven days was found to be the significant prognostic factor for remission (p <0.001)	

Schlussfolgerung der Autoren der Studie: *"In summary, our study further demonstrates the utility of several clinical and laboratory markers including aPTT, fibrinogen, troponin, the rate of platelet and LDH normalization, and total protein/albumin etc. for predicting outcome in patients with iTTP. Moreover, we identified several novel biomarkers related to inflammation (e.g., VWF, HNP1-3, and histone/DNA complexes) and innate immunity (e.g., Bb and sC5b-9) that may be used to assess disease severity and predict long-term outcome in patients with iTTP. Our findings may help stratify patients who may benefit from more intensive care and management including twice daily TPE, early rituximab, and eculizumab etc. to reduce in-hospital mortality and long-term complications."*

Zusammenfassende Beurteilung: Monozentrische prospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 73 Patient*innen mit einer bestätigten akuten immunogenen Thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (Erstmanifestation, Exacerbation, klinischer Remission oder Rückfall), welche alle einen TPE als Primärtherapie erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Laborparametern eine Aussage über das Outcome von Patient*innen mit einer iTTP treffen können. Während eine fehlende Normalisierung der Thrombozytenanzahl innerhalb von 5 Tagen sowie erhöhte Troponinkonzentrationen bei Vorstellung mit erhöhtem Risiko des Versterbens assoziiert waren, war eine Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von 7 Tagen mit dem Outcome

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
der klinischen Remission verbunden. In der multivariaten Analyse mit konfounderadjustierten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte aPTT bei Vorstellung, erhöhtes Fibrinogen bei Vorstellung sowie erhöhte LDH-Werte am 5. Tag nach TPE-Behandlung ein statistisch erhöhtes Risiko für ein Versterben der Patient*innen zeigten. Es erfolgte eine Abstufung im Evidenzgrad aufgrund einer Indirektheit der Population (76.7% der Population waren afro-amerikanischer Herkunft).							
Xu 2022 (47) Monocentric retrospective cohort study China (2013-2020)	n = 78 Inclusion criteria: - Fever, hematuria, neurological involvement, or other TTP manifestations - acute peripheral thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) but no other identifiable cause - decreased ADAMTS13 activity level ($<10\%$) - positive anti-ADAMTS13 autoantibodies - failure of platelet response after 4–7 days of TPE - a clinical deterioration in a patient receiving standard therapy Exclusion criteria: - age below 18 or above 85 years - pregnancy	0%	High biomarker levels on admission High Total bilirubin High hs-cTnT Low Platelet counts	low biomarker levels on admission Low Total bilirubin Low hs-cTnT Normal Platelet counts	Mortality Laboratory biomarker levels at admission Laboratory biomarker levels post TPE	Mortality after therapeutic plasma exchange (TPE): T-Bil (U/L) : <u>higher in patients who died (n=21) compared to survivors (n=57):</u> OR = 1.085 (95% CI : 1.019 to 1.155)* (p = 0.011) PLT ($\times 10^9/L$) = <u>no difference shown:</u> OR = 0.982 (95% CI: 0.957 to 1.009)* (p = .0190) Creatinin ($\mu\text{mol/L}$): <u>no difference shown:</u> OR = 1.020 (95% CI: 0.993 to 1.048)* (p = 0.155) Hs-cTnT: <u>higher in patients who died (n=21) compared to survivors (n=57):</u> OR = 1.023 (95% CI: 1.001 to 1.046) (p = 0.04) LDH (U/L): <u>higher in patients who died (n=21) compared to survivors (n=57):</u> OR = 1.004 (95% CI: 1.002 to 1.006) (p < 0.001)	3- Herabstufung im Evidenzgrad aufgrund von Indirektheit

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad										
Studientyp	insgesamt																
	- hematological or other malignancies - post medical history of congestive heart failure, coronary heart disease, or peripheral arterial disease - pulmonary embolism or deep vein thrombosis - severe renal (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) or hepatic (Child-Pugh class B or C) dysfunction - psychological disease (including history of schizophrenia or depression) - recent cerebral vascular disease within 3 months <table><tr><th colspan="2">Pro Arm</th></tr><tr><td>Died (n = 21)</td><td>Survived (n = 57)</td></tr><tr><td>Age: 52.38 ± 12.85</td><td>Age: 43.21 ± 14.16</td></tr><tr><td>Male: 10 (47.6%)</td><td>Male: 26 (45.6%)</td></tr><tr><td>Female: 11 (52.4%)</td><td>Female: 31 (54.4%)</td></tr></table>	Pro Arm		Died (n = 21)	Survived (n = 57)	Age: 52.38 ± 12.85	Age: 43.21 ± 14.16	Male: 10 (47.6%)	Male: 26 (45.6%)	Female: 11 (52.4%)	Female: 31 (54.4%)					On-admission: T-Bil (µmol/L): <u>higher in patients who died (n=21) compared to survivors (n=57):</u> OR = 1.02 (95% CI: 1.004-1.037) (p = 0.014) hs-cTnT: <u>higher in patients who died (n=21) compared to survivors (n=57):</u> OR = 1.004 (95% CI: 1 to 1.007) (p = 0.031) LDH (U/L): <u>no difference shown:</u> OR 1.001 (95% CI: 1 to 1.002) (p = 0.015) Hemoglobin (g/L): <u>no difference shown:</u> 65 (52.5 to 72.5) vs. 70 (56.5 to 92) (p = 0.112)	
Pro Arm																	
Died (n = 21)	Survived (n = 57)																
Age: 52.38 ± 12.85	Age: 43.21 ± 14.16																
Male: 10 (47.6%)	Male: 26 (45.6%)																
Female: 11 (52.4%)	Female: 31 (54.4%)																

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Schlussfolgerung der Autoren der Studie: <i>"In this study, we found that AAR, hs-cTnT, and NT-proBNP were increased in TTP patients with in-hospital mortality compared to those in survived patients. Multivariate analyses showed that all these biomarkers were independently associated with the risk of death during hospitalization. Among them, AAR had the highest odds for death and may serve as a potential indicator for risk stratification in patients with TTP. In conclusion, our results suggest that increased post-TPE cardiac markers were associated with death in TTP. AAR is a strong predictor for mortality and may be used for risk stratification in future TTP management."</i> Zusammenfassende Beurteilung: Monozentrische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 78 Patient*innen (2013-2020) mit einer bestätigten refraktären thrombotisch thrombozytopenischen Purpura. Keiner der 78 Patient*innen wurde aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden die Konzentrationen von Laborparametern und insbesondere kardialen Markern von Patient*innen verglichen, die die Erkrankungsepisode überlebt haben, und solchen, die im Verlauf der Erkrankungsepisode verstorben sind. Es wurden die Laborparameter bei Einlieferung sowie nach Behandlung mittels TPE ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass bei den verstorbenen Patient*innen von den in Tabelle 1 zu untersuchenden Parametern hs- cTnT, LDH und Gesamtbilirubin (T-Bil) sowohl bei zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme als auch nach TPE im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht und mit einem erhöhtem Risiko des Versterbens verbunden waren. Bei der multivariaten Analysen zeigte jedoch nur das erhöhte Gesamtbilirubin (T-Bil) eine Assoziation hinsichtlich einer erhöhten Mortalität. Für die Thrombozytenzahl und das Serumkreatinin konnte kein Unterschied gezeigt werden. Es besteht eine Indirektheit der Population (asiatische Bevölkerung) weshalb eine Abstufung im Evidenzgrad erfolgte.							
Wang 2020 (46) Single-center observational cohort study China	N = 87 out of 135 admissions Age (mean): 43.6 ± 17.7 Male: 29 (33.3%) Inclusion criteria: - TTP diagnosed on the basis of clinical presentations - TTP confirmed by severe ADAMTS13 deficiency (activity <10%). Exclusion criteria: - Patients with suspected TMA that was no associated with TPP	35.6 %	High Risk Low Hemoglobin High D-Dimer High LDH Low platelet counts Prolonged aPTT	Low-Risk Normal hemoglobin Normal D-Dimer Low LDH Normal platelet counts Normal aPTT	Primary: Prognosis: High Risk (in hospital death, Major thromboembolic events, Failure to achieve remission at discharge) vs. low risk	High risk prognosis^d: 50/87 (57,5%) Hemoglobin (g/dL), median (IQR): <u>lower in in high-risk group (n=50) compared to low-risk group (n=37)</u> 1.0 (62.0 to 86.8) vs 5.0 (66.0 to 106.0) (p = 0.029) D-Dimer (mg/L), median (IQR): <u>higher in high-risk group (n=50) compared to low-risk group (n=37)</u> 2.11mg/L (1.05 to 3.91) vs. 0.54mg/L (0.3 to 0.74) (p = <0.001)	4 Herabstufung aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt							
(January 1, 2012 – November 30, 2018)	Missing baseline data required for statistical analysis			Low GCS score	High GCS score	(complete remission)	LDH (U/L), median (IQR): <u>higher in high-risk group (n=50) compared to low risk-group (n=37)</u> 1482.0 (848.0 to 2027.0) vs. 733.0 (424.0 to 1473.0) (p = 0.002) Glasgow Coma Scale score, n (%): <u>more high risk patients (EG) presented with GCS of <13</u> GCS 13-15: 30 (60%) vs. 31 (83.8%) GCS 9-12: 13 (26.0%) vs. 6 (16.2%) GCS <9: 7 (14.0%) vs. 0 (0%) (p = 0.015) Platelet counts (10 ⁹ /L), median (IQR): <u>no difference shown</u> 12.0 (7.2 to 23.2) vs. 12.0 (7.0 to 25.0) (p = 0.904) aPTT (s), median (IQR): <u>no difference shown</u> 29.9 (27.6 to 34.5) vs. 28.8 (27.0 to 31.0) (p = 0.112)	
	Pro Arm							
	High Risk n = 50 Age (mean): 49.06 ± 17.69 Male: 16 (32%)	Low Risk n = 37 Age (mean): 36 ± 15 Male: 13 (35.1%)						

Schlussfolgerung der Autoren der Studie: *“In general, the present study found that the D-dimer level exhibited a good predictive ability for prognosis in patients with TTP. These findings may aid in the development of new and intensive treatment strategies for remission among high-risk patients. However, external validation is necessary to confirm the generalizability of our approach across populations and treatment practices.”*

Zusammenfassende Beurteilung: Monozentrische prospektive Kohortenstudie, welche 87 Patient*innen mit TTP im Zeitraum von Januar 2012 – November 2018 untersuchte. Die Patient*innen wurden in High-Risk- und Low-Risk-Gruppen eingeteilt. Die High-Risk-Gruppe enthielt Patient*innen die während dem

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEBM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Untersuchungszeitraum während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, ein thromboembolisches Ereignis erlitten haben oder keine Remission bei Entlassung erreicht haben. Die Low-Risk-Gruppe enthielt Patient*innen die zum Zeitpunkt der Entlassung eine komplette Remission erreicht haben. Es wurden Laborparameter zwischen den Gruppen verglichen, um ihren Vorhersagewert für die Prognose einer TTP zu identifizieren. Es wurde gezeigt, dass sich die beiden Gruppen in mehreren Laborparametern unterschieden: Die Patient*innen der High-Risk-Gruppe wiesen sowohl niedrigere Hämoglobinwerte als auch höhere D-Dimer- und LDH-Werte auf als die Low-Risk-Gruppe. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die High-Risk-Gruppe im Vergleich zur Low-Risk-Gruppe eine verlängerte aPTT hatte und ein größerer Anteil der Gruppenkohorte einen GCS-Score von 13 oder niedriger aufwies. Für die Thrombozytenzahl konnte kein Unterschied festgestellt werden. Es erfolgte eine Abwertung im Evidenzgrad aufgrund von Indirektheit der Population (asiatische Bevölkerung) sowie eine weitere Abstufung aufgrund von Studienlimitationen (es lagen keine adjustierten Ergebnisse sowie Effektschätzer und Konfidenzintervalle vor).							
Liu 2023 (44) Single-center retrospective cohort study China March 2018 – December 2021	n = 89 Inclusion criteria: the individuals who met the following conditions were diagnosed with TTP: - typical "triad syndrome" or "pentad syndrome" of TTP - notable decline in plasma ADAMTS13 activity (< 10%) - typical changes in blood biochemical indicators and blood cell counts Exclusion criteria: - those with disseminated intravascular coagulation (DIC) or hemolytic uremic	0%	high total bilirubin (TBIL) high D-dimers high troponin, high LDH Low GCS low hemoglobin prolonged aPTT	low total bilirubin (TBIL) low D-dimers low troponin low LDH High GCS normal hemoglobin normal aPTT	Mortality remission	Mortality: 28/89 (31.5%) TBIL $\geq 72.74 \mu\text{mol/L}$: OR = 2.254 (95% CI: 1.146 to 3.421)* (p = 0.038) D-D $\geq 4.17 \text{ mg/L}$: OR = 3.466 (95% CI: 1.959 to 4.993)* (p = 0.003) Troponin I (ng/mL): <u>higher in patients who died (n=28) compared to survivors (n=61):</u> 0.86 ± 0.15 vs. 0.20 ± 0.07 (p < 0.001) LDH (IU/L): <u>higher in patients who died (n=28) compared to survivors (n=61)</u> $1,945.83 \pm 169.27$ vs. $1,362.58 \pm 158.09$ (p < 0.001) GCS score at entering the room: <u>lower in patients who died (n=28)</u>	3- Herabstufung aufgrund von Indirektheit

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
	syndrome (HUS) were excluded					compared to survivors (n=61): 7.35 ± 1.61 vs. 12.00 ± 2.34 ($p < 0.001$) Fibrinogen (g/L): <u>no difference shown:</u> 2.83 ± 0.59 vs. 2.69 ± 0.51 ($p = 0.256$) Hemoglobin (g/L): <u>no difference shown:</u> 78.34 ± 14.31 vs. 82.06 ± 15.70 ($p = 0.289$) aPTT (s): <u>no difference shown:</u> 30.91 ± 6.20 vs. 29.92 ± 5.73 ($p = 0.463$)	
	Pro Arm						
	Death group n = 29 Male: 9 Female: 19 Age: $49.37 \pm 10,35$	Remission group n = 61 Male: 17 Female: 44 Age: 51.22 ± 9.84					

Schlussfolgerung der Autoren der Studie: “The aim of the study was to investigate the levels of a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13), total bilirubin (TBIL), and D-dimer (D-D) in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and their values for predicting the prognosis. In summary, TBIL, D-D, ADAMTS13, PLASMIC score, and absence of PEx are considered to be influencing factors for the prognosis of TTP, among which TBIL, D-D, and ADAMTS13 are highly valuable in predicting the prognosis of TTP.”

Zusammenfassende Beurteilung: Retrospektive Kohortenstudie mit konfounderadjustierten multivariaten Ergebnissen. Im Zeitraum von März 2018-Dezember 2022 wurden 89 Fälle von Patient*innen mit TTP untersucht. Ziel war es, die Konzentrationen von ADAMTS13, Gesamtbilirubin und D-Dimer bei TTP auf ihren Vorhersagewert der Prognose für eine TTP zu prüfen. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhtes Gesamtbilirubin und erhöhte D-Dimere Risikofaktoren sind, welche die Prognose der TTP negativ beeinflussen und sowohl Gesamtbilirubin als auch D-Dimere äußerst wertvoll für die Prognose der TTP sind. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sowohl die Troponin-I-Werte als auch die LDH-Werte in der Gruppe der Verstorbenen erhöht war. Ebenfalls zeigte sich ein Unterschied in der GCS bei Vorstellung. Sie war bei den Verstorbenen niedriger als bei den Überlebenden. Für das Fibrinogen, die aPTT und das

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Exposition	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Exposition vs. Kontrolle)	Bemerkung (CEbM 2011)/ Evidenzgrad
Studientyp	insgesamt						
Hämoglobin konnte kein Unterschied gezeigt werden. Eine Indirektheit der Population (asiatische Bevölkerung) ist zu beachten, weshalb eine Abstufung im Evidenzgrad vorgenommen wurde.							
AAR: AST/ALT ratio; ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aPTT: Activated partial thromboplastin time; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; CI: confidence interval; CK: creatine kinase; CRP: C-reaction protein; D-D: D-dimers; ED: Emergency department; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ; GCS: Glasgow coma scale; HR: Hazard ratio; hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T; INR: International normalized ratio; iTTP: immune thrombotic thrombocytopenic purpura; LDH: Lactate dehydrogenase; ΔLDH (D5-D0): Lactate dehydrogenase difference (Day 5 to Day 0); NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; OR: Odds ratio; PE: Plasma exchange; PEx: Plasma exchange; PLT: Platelets T-BIL: total bilirubin; TMA: Thrombotic microangiopathy; TPE: Therapeutic plasma exchange; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; WBC: White blood cell *: Adjusted results from multivariate analysis; ^a : On admission; ^b : First available result, ^c : self-calculated, ^d : in hospital death, major thromboembolic event or failure to achieve remission at discharge							

5.8.18. Fragestellung 17

Es konnten drei systematische Übersichten (96-98) (siehe Tabelle 117) und eine Langzeitanalyse auf Grundlage der HERCULES-Studie (49) eingeschlossen werden (siehe Tabelle 118).

Chen 2022 fassen die Ergebnisse von 2 RCTs und einer retrospektiven Kohortenstudie mit einer Gesamtzahl von 416 Patient*innen zusammen, wobei es zu Einschränkungen der Bewertung kommt, da in diesen Daten das Kollektiv der Phase II TITAN Studie doppelt berücksichtigt wird (Chen et al. sprechen von 4 Studien). Es konnte gezeigt werden, dass unter Caplacizumab eine geringere Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl (gewichtete mittlere Differenz [WMD] -1,18, 95% KI: -2.55 to 0.19) und Dauer der TPE (WMD -2.79, 95%-KI: -4.44 to -1.50) erreicht werden. Für die Endpunkte Mortalität, Rezidiv und schwere thrombotische Ereignisse konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Die aktuellste der 3 Studien ist von 2021. Chen 2022 empfehlen die Caplacizumab Gabe.

Djulfegovic 2023 haben im Vergleich zu Chen et al. 2022 zusätzlich zwei retrospektive Beobachtungsstudien berücksichtigt und kommen so auf eine Zahl von insgesamt 632 Patient*innen, wobei Subgruppen-Analysen in Abhängigkeit vom Studientyp durchgeführt wurden. Dies führt in Bezug auf die Normalisierung der Thrombozytenzahl und TPE genauso zu einer Reduktion der Dauer, die Mortalität bleibt auch hier nicht verändert, das Ergebnis zum Rezidiv deutet hier jedoch auf eine Erhöhung des Risikos in der Caplacizumab Gruppe hin. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die unterschiedliche Auswertung der Daten nach einer Änderung der Definitionen mit Einteilung in Exacerbation (klinischer Rückfall innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der TPE) und Rezidiv (klinischer Rückfall > 30 Tage nach Beendigung der TPE) zurückzuführen. Djulfegovic 2023 stellen deshalb die ISTH-Empfehlung zur Gabe von Caplacizumab bei allen TTP-Patient*innen, auch unter Berücksichtigung der Kosten, in Frage.

Die systematische Übersicht von **He 2023** umfasst zusätzlich 4 aktuelle retrospektive Beobachtungsstudien und hat insgesamt die größte Patient*innenzahl (n = 1119). Durch Sichtung dieser aktuellen Studien kann im Vergleich zu den anderen beiden Meta-Analysen in Bezug auf den Endpunkt Mortalität eine Reduktion in der Caplacizumab Gruppe festgestellt werden. Der Endpunkt Rezidiv-Risiko bleibt erhöht, die Zeit der Erholung der Thrombozytenzahl und TPE bleiben unverändert reduziert. Das erhöhte Rezidiv Risiko führen He 2023 auf den Wirkmechanismus von Caplacizumab zurück, das weder die Erkrankung selbst therapiert noch einen Rückfall verhindern kann, weshalb die Wichtigkeit des Monitorings der ADAMTS13-Aktivität betont wird. In Bezug auf Thrombosen können sie keine Änderung des Risikos durch Caplacizumab-Gabe feststellen. He 2023 empfehlen die Caplacizumab Gabe.

Gesamt mortalität: Chen 2022 konnten unter Berücksichtigung von 3 Studien (davon 2 RCTs) zwischen Caplacizumab und Kontrollgruppe keinen Unterschied feststellen (RR 0.56, 95% KI: 0.18 to 1.72). Die Anzahl der Todesfälle lag bei insgesamt N = 12 (N IG/CG = 7/5). Das Ergebnis wurde bei geringer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 22,7\%$) mittels fixed-effects model berechnet.

Djulfegovic 2023 können im Vergleich von 2 RCTs mit 220 Patient*innen mit insgesamt einem Todesfall in der Caplacizumab Gruppe und 5 Todesfällen in der Kontrollgruppe keine Reduktion der Mortalität durch Caplacizumab feststellen (RR 0.21; 95% KI, 0.05-1.74). Im Vergleich der 3 Beobachtungsstudien mit n = 412 Patient*innen mit 6 Todesfällen in der Caplacizumab-Gruppe und 13 Todesfällen in der Kontrollgruppe konnte ebenso keine

Reduktion der Mortalität festgestellt werden, die Subgruppenanalysen bestätigen einander (RR 0.62; 95% KI, 0.07-4.41). Es konnte eine geringe Heterogenität zwischen den RCTs festgestellt werden ($I^2 = 0,0\%$) und eine moderate Heterogenität zwischen den Beobachtungsstudien ($I^2 = 46,3\%$).

He 2023 können unter Berücksichtigung von insgesamt 8 Studien, davon zusätzlich vier aktuellen retrospektiven Beobachtungsstudien, und einer Gesamtzahl von 1119 Patient*innen eine Reduktion (RR 0.38, 95% KI: 0.19–0.75) in Bezug auf die Mortalität durch die Gabe von Caplacizumab feststellen (Todesfälle Gesamt (IG/CG) n = 45 (11/34)). Ohne Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0\%$) konnte hier ein Vorteil von Caplacizumab in Bezug auf die Gesamtmortalität gezeigt werden.

Rezidiv: Chen 2022 berichten von 3 Studien (davon 2 RCTs) zum Endpunkt Rezidiv, wobei es sich bei 2 der verwendeten Studien um die Phase II TITAN Studie handelt, weshalb das Patient*innenkollektiv doppelt ausgewertet wurde und die Ergebnisse somit nur stark limitiert gewertet werden können. Dabei konnte bei bedeutsamer Heterogenität ($I^2 = 78.3\%$) kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (RR 0.68, 95% KI: 0.13 to 3.49). Djulbegovic 2023 weisen im Vergleich der beiden RCTs (n= 220) mit insgesamt 17 Fällen in der Caplacizumab- und 3 Fällen in der Kontroll-Gruppe ein erhöhtes Risiko eines Rezidiv in der Caplacizumab-Gruppe nach (RR 3.81; 95% KI, 1.58-14.28), während in den Beobachtungsstudien nur eine Studie den Endpunkt beschreibt (n Gesamt = 18; 1 Ereignis pro Gruppe). Es wurde keine Heterogenität der beiden RCTs festgestellt ($I^2 = 0,0\%$).

Auch He 2023 stellen unter Berücksichtigung von 2 RCTs und 3 retrospektiven Beobachtungsstudien mit einer Gesamtzahl von 509 Patient*innen, 33 Ereignissen in der Caplacizumab und 10 Ereignissen in der Kontrollgruppe, ein erhöhtes Rezidiv-Risiko der Interventionsgruppe fest (RR 2.47, 95% KI 1.24-4.90), bei geringer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 27\%$)

Allerdings verwendet die Meta-Analyse dabei die Rezidiv-Definition von Cuker et al. 2021, die sich von den älteren Definitionen der verwendeten Studien unterscheidet und daher zu sachlich falschen Ergebnissen führt. So wären nach der neuen Definition von Cuker et al. 2021 in der HERCULES-Studie 6 von 6 der Rezidiv in der Caplacizumab-Gruppe als Exacerbation gewertet worden, ebenso in der TITAN-Studie bei 7 von 11 Patient*innen mit Rezidiven.

Thrombosen/thromboembolische Ereignisse: Chen 2022 stellen unter Berücksichtigung der 3 Studien mit moderater Heterogenität ($I^2 = 43.4\%$) keinen Unterschied in Bezug auf thromboembolische Ereignisse zwischen den Gruppen fest (RR 1.01, 95% KI: 0.65 to 1.57). Djulbegovic 2023 beschreiben bei separater Auswertung von 2 RCTs (RR 1.02, 95% KI 0.40-2.63, no heterogeneity) und zwei Beobachtungsstudien (RR 1.07, 95% KI: 0.57-2.03, no heterogeneity) keinen Unterschied in Bezug auf Thrombosen zwischen den Gruppen.

He 2023 verwenden beim Endpunkt Thrombosen 4 Studien ohne Heterogenität ($I^2 = 0\%$) mit einer Gesamtzahl von N = 610 Patient*innen (23 Ereignisse in der Caplacizumab- und 30 Ereignisse in der Kontrollgruppe) und stellt keinen Unterschied zwischen den Gruppen fest (RR 1.06, 95% KI: 0.62–1.79).

Thrombozyten-Erholungszeit: Chen 2022 wertet die Daten von 3 Studien mit bedeutsamer Heterogenität ($I^2 = 69.9\%$) aus und stellt eine Verkürzung der Thrombozyten-Erholungszeit (definiert als Thrombozytenzahl > 150 000 /mm oder höher ohne TPE) fest (WMD –1.18, 95% KI: –2.55 to 0.19).

Djulbegovic 2023 stellt sowohl im Vergleich der beiden RCTs als auch im Vergleich der Beobachtungsstudien eine kürzere Zeit der Thrombozytenerholung fest. Im Falle der RCTs liegt das Ergebnis trotz unterschiedlicher Definitionen der Studien (Scully 2019 (HERCULES): ab

Caplacizumab/Placebo Gabe, Thrombozytenzahl $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, mit Beendigung der TPE innerhalb von 5 Tagen; Peyvandi et al. 2016 (TITAN): zweiter Tag in Folge mit Thrombozytenzahl $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ ohne Nachweis von Heterogenität ($I^2 = 0,0\%$) bei einer Verkürzung um 0,7 Tage (95% KI, 0.4-0.9) in der Caplacizumab Gruppe (Median time Caplacizumab/Placebo = 2.8/3.7 Tage). Die Beobachtungsstudien zeigen im Vergleich eine bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 89,5\%$), wobei die Definition von Jimenez et al. 2020 (Barcelona) mit der von Peyvandi et al. 2016 (TITAN) übereinstimmt, während Dutt et al. 2021 (UK) und Coppo et al. 2020 (France) die Definition einer Thrombozytenzahl $> 150\ 000/\mu\text{l}$ verwenden. Das Ergebnis der Beobachtungsstudien liegt in einer Verkürzung von im Mittel 4.8 Tagen (Median time IG/CG = 4.3/ 8 days, 95% KI, 1.8-7.9).

Auch He 2023 beschreiben unter Berücksichtigung aller 8 Studien ($n = 1119$) eine Verkürzung der Thrombozyten-Erholungszeit (MD = 2.31, 95% KI: -3.86 to -0.77) mit einer durchschnittlichen Erholung von 6.3 Tagen in der Caplacizumab-Gruppe und 8.6 Tagen in der Kontroll-Gruppe, wobei eine bedeutsame Heterogenität ($I^2=95\%$) festgestellt wurde, deren Ursache trotz Subgruppen-Analyse, Meta-Regression und Sensitivitätsanalyse nicht gefunden werden konnte.

Dauer des TPE: Chen 2022 fassen die Ergebnisse von zwei Studien zusammen, die den Endpunkt darstellen, und kommt so auf eine verkürzte Dauer des TPE (WMD -2.97, 95% KI: -4.44 to -1.50) bei geringer Heterogenität ($I^2=8.2\%$).

Djulfbegovic 2023 kommen unter Berücksichtigung aller Studien zum selben Schluss mit einer durchschnittlichen Verkürzung der Dauer in der Caplacizumab-Gruppe um 3.6 Tage (Mean time IG/CG = 6.6/10.6 days) bei den RCTs (95% KI, 3.4-3.8) und 6.6 Tagen (mean time IG/CG = 7.3/12.7 days) bei den Beobachtungsstudien (95% KI, 1.4-11.8), wobei keine Heterogenität zwischen den RCTs ($I^2 = 0.0\%$) und eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Beobachtungsstudien ($I^2=94,3\%$) festgestellt wurde.

He 2023 fassen die Ergebnisse der 8 verwendeten Studien (Tabelle 4) zusammen und kommen bei bedeutsamer Heterogenität ($I^2= 87\%$) ungeklärter Quelle zu dem gleichen Ergebnis einer kürzeren Dauer des TPE (MD = 4.61, 95% KI: -6.20 to -3.02), bei einer durchschnittlichen Dauer von 8.2 Tagen in der Interventionsgruppe und 13 Tagen in der Kontrollgruppe.

Tabelle 117: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen zur Fragestellung der Therapie einer akuten iTTP mit Caplacizumab

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Chen 2022 (96) Search until 03/2022	Inclusion criteria: (I) those >18 years old who meet the TPP diagnostic criteria; (II) the experimental group was treated with caplacizumab, and the control group was treated with blank control (III) primary outcome measures were efficacy and safety; and (IV) RCT. exclusion criteria: (I) in vitro and animal experiments (II) studies involving too few samples (i.e., samples sizes of less than 10 cases in each group); and (III) grey journal literature.	3 RCTs und 1 retrospektive Kohortenstudien (Dutt et al. 2021) n (IG/CG) = 416 (228/188) Scully M et al. (2019) n IG/CG = 72/73, age median = 45/47, Female = 49/51, ADAMTS13 activity < 10% (%) = 58(81)/ 81(89), Follow-up days = 28 Dutt T et al (2021): n IG/CG = 85/39, age median = 46/45, Female = 56/31, ADAMTS13 activity <10% (%) = 84(99)/ 39(100), Follow-up days = 80 Peyvandi F et al. (2016) n IG/CG = 36/39, age median = 41/42, Female = 24/20, ADAMTS13 activity <10% (%) =	IG: Caplacizumab (fixed dose 10mg for 30 days (Peyvandi 2016 + 2017, Scully 2019) or 32 Days (Dutt 2021)) CG: Placebo (Peyvandi 2016 + 2017, Scully 2019), historical standard of care regimes (Dutt 2021)	Primary: Platelet counts normalization time (platelet count of 150,000/mm or higher without PE following intravenous administration of the study drug) Additional: Days of PE length of hospital stay Rezidiv (Different definitions -> new decrease in the platelet count after initial normalization of the platelet count (Scully et al. 2019),	All-cause Mortality (N=3): No difference shown (12 Deaths 7 vs. 5, RR 0.56, 95% CI: 0.18 to 1.72) with low heterogeneity between studies ($I^2=22.7\%$) Rezidiv (N=2): no differences shown (RR 0.68, 95% CI: 0.13 to 3.49) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=78.3\%$) Major thromboembolic events (N=3): no differences shown (RR 1.01, 95% CI: 0.65 to 1.57) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=43.4\%$) Platelet counts normalization time (N=3): shorter in IG (WMD -1.18, 95% CI: -2.55 to 0.19) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=69.9\%$) Time of PE (N=2):	2 Aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		28/1.4 ± 0.6, Follow-up days = 30 Peyvandi F et al. (2017) n IG/CG = 35/37, Age median = k.A., Female = 49/k.A., ADAMTS13 activity <10% = k.A., follow-up days = k.A.		-> a new episode of thrombocytopenia (where a new episode was defined as one that occurred more than 30 days after the last daily PE session) (Peyvandi et al. 2016) -> recurrence and worsening during treatment (Peyvandi et al. 2017)) mortality major thrombotic events	shorter in IG: WMD -2.97 (95% CI: -4.44 to -1.50) with low heterogeneity between studies ($I^2=8.2\%$)	

Schlussfolgerungen der Autoren:

- Caplacizumab provided significant benefits in patients with TTP.
- No increase in TTP-related death, re-examination, or major thrombotic events
- proportion of refractory cases in the Caplacizumab group was significantly lower than that in the control group
- Caplacizumab is a safe and feasible treatment for newly diagnosed TTP patients and should be initiated as soon as possible
- In the future, we look forward to more multi-center, high-quality, and larger- sample clinical studies to further validate our findings

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (Fehlen eines Protokolls, keine Angabe der Ausschlussreferenzen, keine Angabe der Finanzierungsquellen der Studien) auf Basis von 3 Studien (laut Autor*innen 4 Studien, das Patient*innenkollektiv der Phase II

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
TITAN Studie Peyvandi 2016 und 2017 wird doppelt ausgewertet – daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitation), laut Autor*innen alle RCTs (Dutt et al. 2021 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie – daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen), mit insgesamt 416 Patient*innen mit diagnostizierter TTP. Die Heterogenität in Bezug auf die Endpunkte Rezidiv (hier wurden 3 unterschiedliche Definitionen genutzt) und platelet counts normalization time ist substantiell (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).						
Djulgovic 2023 (97) Search to 07/ 2021	<u>Including:</u> nonpregnant adults (aged ≥18 years) with an acute episode of iTTP RCTs and nonrandomized observational studies that compared SOC with or without Caplacizumab. Children and adults if >90% of the studied population were adults. Not restrict to English language. >1 report on the same study if it reported additional outcomes or extended follow-up	2 high-quality RCTs (low risk of bias): HERKULES (2019) TITAN (2016) 3 nonrandomized retrospective observational studies (high risk of bias): France (2021), United Kingdom (2021), Barcelona (2020) n=632 (N RCTs = 220, N obs.St. = 412) Age Mean (y) Capla/SOC: HERKULES: 45/47 TITAN: 41/42 France: 45/43 UK: 46/45 (in Tabelle in Analyse vertauscht angegeben)	standard of care (SOC) with or without caplacizumab for the treatment of iTTP <u>CG:</u> Standard of care (SOC) treatment -> therapeutic plasma exchange (TPE), corticosteroids, and rituximab IG: SOC + Caplacizumab	<u>Primary efficacy outcome</u> : all-cause mortality Primary safety outcome: treatment-emergent bleeding <u>Secondary:</u> platelet count recovery, iTTP exacerbation or Rezidiv (clinical recurrence within or after 30 days of TPE cessation, respectively), refractory iTTP, duration of TPE,	All-cause Mortality: <u>RCTs (N=2):</u> no difference shown RR (0.21; 95% CI, 0.05-1.74) with no heterogeneity between studies (I ² = 0.0%) <u>Obs.St. (N=3):</u> no difference shown: RR (0.62; 95% CI, 0.07-4.41) with moderate heterogeneity between studies (I ² = 46.3%) Any Bleeding: <u>RCTs (N=2):</u> Increased in IG: RR (1.37; 95% CI, 1.06-1.77) with no heterogeneity between studies (I ² = 0.0%) <u>obs.St. (N=2):</u> higher risk of any bleeding in IG: RR (7.10; 95% CI, 0.90-56.14) with no heterogeneity between studies (I ² = 0.0%) major bleeding: <u>RCTs (N=2)</u> no difference shown: RR (1.73; 95% CI, 0.39-7.07) with no heterogeneity between studies (I ² = 0.0%) <u>obs. St.(N=1):</u>	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	not published in the original trial. <u>Excluding:</u> case reports, case series, and single-arm studies without a comparator group known congenital TTP	Barcelona: 43/41 Female (%) Capla/SOC: H.: 68/70 T.: 67/51 F.: 70/70 UK.: 66/80 B.: 89/67 Non-White (%) Capla/SOC: H.: 31/19 T.: 11/13 F.: 18/17 UK: 33/ k.A. B.: k.A./k.A. Neuro involvement on presentation (%) Capla/SOC: H.: 8/7 T.: k.A./k.A. F.: 61/62 UK: 66/74 B.[17]: 33/66		hospital length of stay (LOS), treatment-emergent thrombosis treatment-emergent bleeding (any bleeding, major and intracranial bleeding) event rates for binary out- comes and means or medians for continuous outcomes	only the Barcelona study reported major bleeding (0 events in both arms) intracranial bleeding: <u>RCTs (N=2)</u> no difference shown RR (1.04; 95% CI, 0.15-7.25) with no heterogeneity between studies ($I^2 = 0.0\%$) No observational studies reported intracranial bleeding. ITTP Rezidiv: <u>RCTs (N=2):</u> higher in IG: RR (3.81; 95% CI, 1.58-14.28) with no heterogeneity between studies ($I^2 = 0.0\%$) <u>obs.St.(N=1):</u> Barcelona 1 p. each arm Time to platelet count: (differently defined) <u>RCT (N=2):</u> time to response: shorter by 0.7 days in IG (95% CI, 0.4-0.9) with no heterogeneity between studies ($I^2 = 0.0\%$) <u>obs. St.(N=3):</u> time to response shorter in IG by an average of 4.8 days (95% CI, 1.8-7.9) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=89.5\%$)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					Duration of TPE: <u>RCTs (N=2):</u> shorter in IG with an average of 3.6 fewer days (95% CI, 3.4-3.8) of TPE with no heterogeneity between studies ($I^2 = 0.0\%$) <u>obs.St.(N=3):</u> in IG by 6.6 fewer days (95% CI, 1.4-11.8) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=94.3\%$) Thrombosis: no significant difference <u>RCTs (N=2):</u> RR 1.02 (95% CI 0.40-2.63) with no heterogeneity <u>obs. St. (N=2):</u> 1.07(95% CI: 0.57-2.03), with no heterogeneity	

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:

- frontline Caplacizumab does not significantly reduce all-cause mortality compared with SOC alone.
- appears to reduce risk of refractory disease, shorten time to response, and improve exacerbation rates
- increased Rezidiv rate and bleeding risk.
- this analysis questions the ISTH conditional recommendation to use frontline Caplacizumab in all patients presenting with acute iTTP.
- Future studies should report outcomes at extended follow-up and avoid using composite outcomes.

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. Unstimmigkeiten bei der Angabe der Referenzen, Fehlen der Ausschlussreferenzen, unklarer Einfluss durch Finanzierung und Interessenskonflikt, keine Diskussion Publikations Bias) unter Einschluss von 5 Studien, davon 2 RCTs und 3 retrospektive Beobachtungsstudien (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), mit insgesamt 632 Patient*innen mit akuter iTTP. Im Unterschied zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten konnte keine Reduzierung in Bezug auf den Endpunkt all-cause Mortality durch die Intervention mit Caplacizumab gezeigt werden, der Unterschied wird durch die Autor*innen ausführlich diskutiert. Die Heterogenität bei den kontinuierlichen Merkmalen wurde mittels des random-effect-models berücksichtigt, jedoch nicht hinsichtlich jedes Endpunktes diskutiert (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
He 2023 (98) Search until 03/ 2023	Included: Diagnosed iTTP on the basis of ADAMTS13-activity <10% or clinical presentation Most adults Children who received exactly one TPE treatment Caplacizumab as Intervention and Control group received placebo or SOC Original study = clinical study Primary outcomes included efficacy and safety Excluded: Single-arm studies and case reports	Participants: Hospitalized patients with iTTP n=1119 Patients (N=8 studies) Peyvandi et al. (2016) : RCT, MC, first-line therapie, no children, n Capla/SOC = 36/39, female (%) = 24 (67)/ 20 (51), mean age = 41/42, white ethnicity = 32 (89)/ 34 (87), first event = 24 (67)/ 27 (69) Scully et al. (2019) : RCT, MC, first-line, children included, n Capla/ SOC = 72/73, Female (%) = 49 (68)/ 51 (70), mean age = 45/47, white ethn. = 47 (65)/ 50 (68), first event = 48 (67)/ 34 (47) Coppo et al. (2020): Retros. Observational study, MC, first-line, Children k.A., n Capla/SOC = 90/180, Female (%) = 63 (70)/ 127 (71), mean age =	IG: Caplacizumab CG: Placebo or Standart of care (SOC) SOC = TPE, Rituximab, Corticosteroids	All-cause mortality Exacerbation Rezidiv Refractory Time-to-platelet-count-recovery Length of TPE Length of hospital stay Bleeding thrombosis	reduction in mortality (N=8, n=1145) RR 0.38, 95% CI: 0.19–0.75) with no heterogeneity ($I^2=0\%$) reduction in exacerbation (N=7, n=1021) (RR 0.29, 95% CI: 0.14–0.61) with substantial heterogeneity ($I^2=83\%$), source might be Völker et al. increased risk of Rezidiv (N=5, n=509) (RR 2.47, 95% CI 1.24-4.90), with low heterogeneity ($I^2=27\%$) reduction in refractory (N=5, n=745) (RR 0.50, 95% CI: 0.31–0.81) with moderate heterogeneity ($I^2=36\%$) shorter time-to-platelet-count- recovery (N=8, n=1125)(MD – 2.31, 95% CI: –3.86 to –0.77), with substantial heterogeneity ($I^2=95\%$), unknown source shorter time of TPE (N=8, n=1106) (MD – 4.61, 95% CI: –6.20 to –3.02), with substantial heterogeneity ($I^2= 87\%$), source unknown Thrombosis: no significant differences (N=4, n=610) RR 1.06 (95% CI: 0.62–1.79) with no heterogeneity ($I^2 = 0\%$)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		45/43, white ethn. = 74 (82)/ 149 83), First event k.a. Dutt et al. (2021): Retros. Obs. St., MC, first-line, Children included, n capla/SOC = 85/39, Female (%) = 56 (66)/ 31(79), mean age = 46/45, white ethn. = 57(67)/k.A., first event k.A. Jimenez et al. (2022): Retros. Obs. St., single center, first-line, Children k.A., n capla/SOC = 10/20, Female (%) = 9(90)/ 14(70), mean age = 43/40, white ethn. K.A., first event k.A. Izquierdo et al. (2022): Retros. Obs. St., MC, first/second-line, children k.A., n capla/SOC = 77/78, Female (%) = 58(75)/ 61(78), mean age = 47/47, white ethn. K.A., first event k.A.				

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		Prasannan et al. (2023): Retrospect. Observ. Study, single center, first-line, children k.A., n capla/SOC = 64/50, female (%) = 42(66)/37(74), mean age = 47/45, white ethn. = 31(48)/28(56), first event = 59(92)/46(92) Völker et al. (2023): Retrospect. Observ. Study, MC, first/second-line, no children, n capla/SOC = 110/96, female (%) = 77(68)/79(66), mean age = 46/46, white ethn. = 102(93)/98(82), first event = 83(73)/63(53)				
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Caplacizumab is an effective treatment for patients with iTTP, especially in reducing all-cause mortality, exacerbations, refractoriness, and the time-to-platelet-count-recovery. Although the risk of bleeding may be increased, it is generally modest and manageable." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. Mangel eines vorab festgelegten Protokolls, Umfang der Suchstrategie, Angabe von ausgeschlossenen Referenzen, moderatem Interessenskonflikt, keine Diskussion Publikations Bias) unter Berücksichtigung von 8 Studien, davon 2 RCTs und 5 retrospektive Beobachtungsstudien, mit insgesamt 1119 Patient*innen mit diagnostizierter iTTP (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Die Heterogenität der Ergebnisse bei Inkonsistenz der Studien wurde immer beachtet und die Ursache wenn möglich ermittelt und bei der Auswertung berücksichtigt, jedoch konnte in 3 Fällen von hoher Heterogenität die Ursache nicht oder nur unsicher festgestellt werden (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)						
MC = multiple centers, SOC = standard of care, PE = plasma exchange, TPE = therapeutic plasma exchange, Obs. St. = observational study, RCT = randomized controlled study, IG = intervention group, CG = control group, k.A. = keine Angabe, N = number of studies, n = number of participants						

Tabelle 118: Evidenztabelle zu einer ergänzenden Kohortenstudie zur Fragestellung der Therapie einer akuten iTTP mit Caplacizumab

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95%-KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Scully 2022 (49) multinational, RCT 10/ 2016 – 10/2020	Patient*innen aus der HERKULES Studie (Scully et al. 2019) Analysis population 1 (= overall intention-to- observe (ITO) population: All patients enrolled in post-HERKULES. → Subset: Analysis population 2 (Efficacy ITO population): Patients in the ITO population who had not experienced iTTP exacerbation or Rezidiv during the HERCULES trial or before the beginning of post-HERCULES Analysis population 3 (Recurrence population): All patients in the overall ITO population who experienced ≥1 iTTP	1. overall ITO- population: N (IG/CG) = 104 (75/29), 93 patients completed study 2. Efficacy ITO population: N (IG/CG) = 78 (49/29) 3. Recurrence population: N (IG/CG) = 19 (13/7) 4. Repeat-use population: N = 9 Baseline- Charakteristika HERKULES Studie: Median age IG/CG: 45/48 Female n (%) IG/CG: 51(68)/23(79)	IG: caplacizumab + TPE + Immunsuppression CG: placebo + TPE + Immunsuppression 1.ITO-population IG: received caplacizumab during HERCULES (either double- blind or open- label because of iTTP exacerbation) CG: never received caplacizumab during HERCULES (placebo only) 2. Efficacy ITO population:	Adverse events (AEs) treatment- emergent AEs (TEAEs): from the first ad- ministration of caplacizumab up to 30 days after the last administra- tion of caplacizumab serious adverse events (SAEs): All recurrences Episode resolved/resolving Duration of iTTP (platelet count ≥150 × 10⁹/L with subsequent stop of	1. ITO-population: ≥1 Recurrence: N = 19/104 (18 Rezidiv, 1 Exacerbation; 6 second recurrences, all Rezidivs) IG: 11/75 patients (15%); CG: 8/29 patients (28%) ≥1 AE: N = 94/104 (during the overall post-HERCULES study period): IG: 68/75 patients (91%) CG: 26/29 patients (90%) ≥1 thromboembolic event: N = 5/104 IG: 2/75 (3%) -> 1 ischemic stroke, 1 TIA CG: 3/29 (10%) -> 1 AMI, 1 venous embolism, 1 Renal infarct SAEs: N = 44/104 IG: 28/75 patients (37%), CG: 16/29 patients (55%) 2. Efficacy ITO-population: TTP-related event: N =15/78 IG: 4/49 (Rezidiv)	2- Abwertung aufgrund geringer Präzision

	recurrence during post-HERCULES → Subset: Analysis population 4 (Repeat-use population): Any patients treated at least twice with caplacizumab, because they either received caplacizumab in HERCULES (double-blind or open-label for iTTP exacerbation) and again in post-HERCULES, or treated with caplacizumab for two or more recurrent episodes in post-HERCULES	White ethn. IG/CG (%): 52(69)/21(72)	IG: Randomized to Intervention-Group in Herkules CG: Randomized to control-group in HERKULES 3. Recurrence population: n (IG/CG) = 19 (13/7) (one patient in both groups) IG: treated with Caplacizumab in post-Herkules CG: not treated with Caplacizumab in post-Herkules	daily TPE within 5 days) Duration of TPE Hospital stay	CG: 11/29 (8 x Recurrence, 3 x ≥1 major thromboembolic event excluding TTP, 1 x death) 3. Recurrence population Platelet counts normalization time (Duration of iTTP): First Recurrence IG: 7 days, CG: 10 days Second Recurrence (all received Caplacizumab): 5.5 days Duration of TPE: IG: 5 days, CG: 5.5 days	
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Long-term follow-up supports the safety and efficacy of caplacizumab for iTTP and its repeated use for recurrences.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive follow-up Studie auf Basis der HERKULES Studie von Scully et al. 2019 zur Untersuchung der Langzeitwirkung von Caplacizumab, mit insgesamt 104 Patient*innen. Insgesamt ist die Evidenz der post-HERKULES Studie als niedrig anzusehen, aufgrund der kleinen Test-Population mit einer noch niedrigeren Ereigniszahl ist die Präzision der Studie gering, zudem fehlt eine statistische Analyse der Ergebnisse (daher Abwertung aufgrund von geringer Präzision). Außerdem erschwert die Heterogenität der Therapiefade die Auswertung der Ergebnisse. Das Evidenzlevel wurde deshalb von 3 auf 3- abgestuft. Trotzdem unterstützen die Ergebnisse die bisherige Evidenz zur Sicherheit von Caplacizumab. In Bezug auf Langzeit-Folgen kann im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein Nachteil von Caplacizumab festgestellt werden. TIA = Transient ischemic attack; AMI = Acute myocardial infarction						

5.8.19. Fragestellung 18

In der Evidenztabelle werden die Ergebnisse von Owattanapanich et al. 2019 (99) dargestellt. In Bezug auf die Mortalität zeigte sich ebenso ein niedrigeres Risiko in der Rituximab Gruppe (OR: 0,41, 95% KI: 0,18-0,91) bei sehr geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2 = 0\%$). In Bezug auf den Endpunkt Rezidiv-Rate zeigte sich bei moderater Heterogenität ($I^2 = 43\%$) der Ergebnisse der Einzelstudien eine niedrigere Anzahl in der Rituximab Gruppe (OR 0,4, 95% KI: 0,19-0,85) in einem follow-up Zeitraum von 1 bis 4 Jahren (siehe Tabelle 119).

Tabelle 119: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen zur Therapie einer akuten iTTP mit Rituximab

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Owattanapanich 2019 (99) Data published before December 11, 2018	Inclusion: randomized-controlled or cohort studies comparing the efficacies of rituximab and conventional therapy for TTP treatment Exclusion: (1) reviews, or meta-analyses, or commentaries; (2) reports irrelevant to TTP; (3) articles irrelevant to a comparison between rituximab and conventional treatments; and/or (4) publications with no primary end points	9 eligible studies (5 prospective cohort studies and 4 retrospective cohort studies) n (IG/CG) = 570 patients (280/290) Charakteristika sind in Tabelle 11 zusammengefasst	IG: Rituximab CG: conventional treatment	Rezidiv Rate after remission mortality rate	Rezidiv rate (N=6): significantly lower in rituximab group (odds ratio [OR]: 0.40, 95% CI: 0.19-0.85, P = 0.02) with moderate heterogeneity between studies ($I^2 = 43\%$), 1-4 years follow-up mortality rate (N=8): significantly lower in Rituximab group during the follow-up (OR: 0.41, 95% CI: 0.18-0.91, P = 0.03) with no heterogeneity between studies ($I^2 = 0\%$)	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitation, Inkonsistenz
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Rituximab provided a high efficacy to prevent Rezidivs in cases of newly diagnosed acquired TTP. Additionally, its effectiveness with the subgroup of patients with Rezidiv/refractory TTP was demonstrated through the provision of good outcomes."						

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit hoher Einschränkung der methodischen Qualität (u.a. kein Protokoll, kein RoB, keine Berücksichtigung Publikationsbias) mit Einschluss von 9 Beobachtungsstudien und einer Gesamtzahl von 570 Patient*innen. Da ausschließlich Beobachtungsstudien berücksichtigt wurden, wird das Evidenzlevel von 1 auf 2 abgestuft. Aufgrund des unterschiedlich hohen Gebrauchs von Steroiden und zusätzlichen Therapien (cyclosporin, cyclophosphamide, vincristin, u.a.) und einer möglichen Verfälschung der Daten in 3 Studien durch einen längeren follow-up Zeitraum der Kontrollgruppe (historische Kontrolle, Hie et al. [31], Rinott et al. [32], Jestin et al. [36]) wird der Evidenzgrad um eine weitere Stufe auf 3 herabgesetzt (Inkonsistenz).

complete Remission: platelet count of $\geq 150 \times 10^9/L$ and a sustained response for ≥ 30 days after plasma exchange was stopped.

Rezidiv: recurrence of an acute episode of TTP after remission (s.o.)

N = number of studies, n = number of participants

Tabelle 120: Evidenztabelle zu Evidenz aus Primärstudien zur Therapie einer akuten iTTP mit Rituximab

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Doyle 2023 (100) Cases registered: 01.01.2009 – 31.12.2017	Data from the UK TTP registry: minimum of 3 years of follow-up per patient	retrospective study n = 443 Patients no Rezidiv: 315 Patients (70%) Rezidiv: 128 Patients (30%), 307 reported Rezidivs Clinical Rezidiv ^g : 42 Patients (33%), 107 Rezidivs ADAMTS13 Rezidiv ^h : 56 Patients (44%), 200 Rezidivs Both Types: 30 Patients (23%)	Intervention: Acute presentations and clinical Rezidivs ^g : plasma exchange using solvent detergent fresh frozen plasma until platelet counts were sustained at $>150 \times 10^9/L$. Steroids per local practice by treating clinicians ADAMTS13 Rezidivs ^h were treated with	primary outcome: frequency and type of Rezidiv during long-term follow-up of iTTP secondary outcomes: (1) the time from acute presentation to first Rezidiv, (2) new symptom burden in those with an ADAMTS13 Rezidiv ^h preceding treatment, and (3) hemolytic markers, ADAMTS13 activity, and CD19 ⁺ B-lymphocyte levels before and after receiving anti-CD20	Rezidiv rate (ADAMTS13 and clinical Rezidivs ^g) after the acute presentation episode: no significant difference between the 2 groups at 10- year follow-up (log-rank test, P = 0.39) Rezidiv frequency: frequent disease Rezidivs ⁱ N = 28 out of 443 (6% of total cohort); n RTX treatment at acute presentation = 16 (57%) infrequent disease Rezidivs ^j n = 103 out of 443 (23%), n RTX treatment at acute presentation = 60 (58%) ADAMTS13 Level: s.o., keine Vergleichsgruppe	3- Abwertung aufgrund von Studienlimi- tationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
			preemptive rituximab when activity levels were <20% Rituximab: clinicians' choice, dosing strategies reported. acute presentation episodes or clinical Rezidivs^g: 375 mg/m² once or twice weekly for a total of 4 to 8 doses was used. ADAMTS13 Rezidivs^h: fixed dose of 200 g or 500 mg, or a dose of 375 mg/m² once weekly for 4 weeks. Kontrollgruppe: no Rituximab was given during the acute presentation episode	treatment for ADAMTS13 Rezidiv ^h		

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskrit erien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: We demonstrated that after treatment for acute presentation, there was no difference in long-term Rezidiv risk whether rituximab was given or not. Our results demonstrate the efficacy of anti-CD20 treatment in iTTP in treating ADAMTS13 Rezidiv in the long term, confirming data from other cohorts. A strategy of repeated anti-CD20 therapy to treat recurrent ADAMTS13 Rezidivs appears to be a long-term therapeutic option in patients with iTTP with a decreased risk of progression to clinical Rezidiv and hospitalization. Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Vergleichsgruppe oder keine Angaben zur Vergleichsgruppe, keine Konfounderadjustierung, keine Konfidenzintervalle), unter Einschluss von 443 Patient*innen. Es wurden in Bezug auf das Outcome first Rezidiv keine Angabe zu den Patient*innengruppen gemacht, die Rituximab in der akuten Phase erhalten oder nicht erhalten haben. Beim outcome Rezidiv-Frequenz wird kein genauer Vergleich in Bezug auf die RTX Therapie gemacht. Bei der Rezidiv Anzahl mit Einteilung in vor und nach 2012 ist eine multifaktorielle Genese anzunehmen, es besteht keine Evidenz für die RTX Therapie alleine.						
Kubo 2020 (101) retrospektiv e Kohortenstu die January 2006 – December 2018	Inclusion: diagnosed iTTP with severely deficient ADAMTS13 activity (less than 10% of normal) and detectable ADAMTS13 inhibitor. Exclusion: secondary TTP associated with medications or various underlying	episodes n (IG/CG) = 169 (65/104) patients n (IG/CG) = 156 (58/98) IG: 65 episodes with Rezidiv or resistance to conventional treatment, 58 first episodes, 7 Rezidiv episodes CG: 104 episodes, 96 first episodes, 8 Rezidiv episodes Median Age (IG/CG): 49/59, Female: 39/55,	IG: Rituximab median time to start: 8 days from beginning of TPE. 375 mg/m ² CG: conventional treatment	Rezidiv (Rate, time to Rezidiv, Rezidiv-free survival) Death n TTP-related death TTP-unrelated death	Rezidivs Rate (follow-up period median 3.9 years) IG: 8 of 65 episodes (12.3%) CG: 17 of 104 episodes (16.4%) P = 0.51 time to Rezidiv IG (n=8): 2.9 Jahre ([1.0–4.5] years) CG(n=17): 1.2 Jahre ([0.2–3.5] years) P = 0.01 Rezidiv-free survival 2 years [1.5-3.5 years] after TTP bouts: significantly higher in the RTX-group (P = 0.02) 5 years: no difference between the groups (P = 0.31) Death(n):	3

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	conditions such as autoimmune diseases, malignancy, and pregnancy, under 12 years old, missing data about outcome or treatment, short observation period of less than 30 days, patients who received their first rituximab administration less than 5 days from the start of TPE	ADAMTS13-Level: both groups <0.5%, ADAMTS13-inhibitor titer at initial diagnostic: 4.4/2.1 BU/ml Unterschiede zwischen den Gruppen: Age (RTX group younger, P = 0.04), Total Bilirubin at initial Diagnostic (RTX-group higher, p<0.01), ADAMTS13-inhibitor titer at initial diagnostic (RTX group higher, p<0.01), maximum ADAMTS13 inhibitor titer values (RTX group much higher, p<0.01), TPE therapie (RTX group more frequently, p=0.03), pulse corticosteroids therapie (RTX group more frequently, p <0.01)			IG: 2/58 (3%) CG: 8/98 (8%) P=0.32 TTP-related death, n (%) IG: 0/58 (0%) CG: 1/98 (1%) P= 1 TTP-unrelated death, n (%) IG: 2/58 (3%) CG: 7/98 (7%) 0.49 (SAEs: 1 Person with respiratory distress after Rituximab infusion)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, rituximab prolongs the time to Rezidiv in iTTP but does not reduce Rezidiv rates in the long term. Because late Rezidivs are common in rituximab-treated patients, long-term follow-up after acute episodes is required. It has been reported that ADAMTS13 activity during clinical remission is a useful predictor of Rezidiv. Further research is required to determine whether rituximab can effectively prevent Rezidiv in asymptomatic patients with severe ADAMTS13 deficiency during clinical remission."

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskrit erien	Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie von moderater methodischer Qualität unter Berücksichtigung von insgesamt 156 Patient*innen mit 169 Episoden einer iTTP. Zwischen den beobachteten Gruppen gab es ein paar Unterschiede, die Einfluss auf das Ergebnis genommen haben könnten. Zudem wurde als Limitation die Möglichkeit eines publication bias (aufgrund des retrospektiven Designs) von den Autor*innen erwägt. Insgesamt sind die erhobenen Daten nachvollziehbar dargestellt und über valide statistische Methoden ausgewertet. Deshalb wurde das Evidenzlevel 3 (aufgrund des Studiendesigns) beibehalten.						
Zwicker 2019 (102)	Inclusion: ≥18 years, with evidence of TTP: platelet count < 80 × 10 ⁹ /L for new diagnosis or <120 × 10 ⁹ /L for Rezidiv; red cell fragmentation , an elevated lactate dehydrogenase; ADAMTS13 activity <10%. Exclusion: ADAMTS 13 activity > 10%, Patient declined participation,	prospective, multicenter, single-arm, phase 2 trial, at 4 university hospitals. N = 19 patients (1 patient later diagnosed with congenital TTP and not included in the analyses, 1 patient was taken off study at day 8 with a platelet count of 9 x 10 ⁹ /L after receiving only 1 dose of rituximab and was switched to an alternative regimen (full-dose rituximab, vincristine, and twice-daily plasma exchange)) Female N=12, the median age = 49 years median body mass index = 33.5 kg/m ² .	Intervention: Rituximab 100 mg every 5 to 9 days for 4 weeks. Rituximab immediately after plasma exchange (goal: at least a 20-hour time interval between exchanges) Prednisone 1 mg/kg daily until response and slowly tapered.	primary endpoint: composite outcome of exacerbation ^a or refractory TTP ^c	median time to treatment response ^b : 5 days cumulative incidence of exacerbation ^a and refractory TTP ^c at 30 days: 12.5% no cases of primary refractory TTP 2 episodes of exacerbations (required reinitiation of plasma exchange) Rezidiv: N = 3 (2 years of follow-up, only 1 recurrence within 12 months) Normalization of ADAMTS13 (defined as levels ≥60%): 72% (13/18), median response 36 days, partial response (levels ≥30%): N = 3, N =2 patients whose ADAMTS13 activity levels remained <5%, overall response rate (complete and partial response): 89%	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskrit erien	Charakteristika				
	Current participation in other trials, Exceeded allowable number of plasma exchange prior to enrollment, Diagnosis of cancer, Pregnancy, Unable to provide consent, Lack of insurance, Unable to complete followup at study hospital, Age < 18, Rituximab within previous year, Severe hypertension (SBP >180, DBP>120),	Seven patients during initial diagnosis of TTP, 11 Rezidiv. Baseline ADAMTS13 activity: undetectable (all but 1 subject, who had an activity of 1.7% with 13.1 inhibitor units.)				

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	Congenital TTP, HIV positive, History of Hepatitis B, Limited life expectancy					
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Consistent with findings of other trials evaluating the efficacy of low-dose rituximab in the treatment of autoimmune cytopenias, the results of this phase 2 study of low-dose rituximab when administered in conjunction with plasma exchange and steroids demonstrated encouraging activity for the treatment of acquired TTP. Low-dose rituximab has clear advantages, including shortened infusion time and lower cost, but whether there is a toxicity benefit is less clear. Low-dose rituximab in combination with plasma exchange achieved high rates of initial response coupled with sustained reduction in CD19 lymphocyte populations, but comparative studies are needed to establish whether rituximab dosing influences long-term durability of response." Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive multi-center single-arm Studie von moderater methodischer Qualität mit einer Teilnehmerzahl von 19 Patient*innen. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wird das Evidenzlevel von 4 auf 5 runtergestuft. Die Studie ist zudem eher als Indirekte Inzidenz zu werten, bei der Fragestellung von der Wirksamkeit von low-Dose Rituximab. Zusätzlich ist bei der Auswertung der Daten nicht konsequent beschrieben, aus welcher Teilnehmerzahl die Ereignisse eingetroffen sind (Es waren zwei Patient*innen aus der Studie ausgeschieden, wovon einer nicht in der Analyse berechnet wurde). Zudem wurde keine statistische Analyse durchgeführt.						
Sun 2019 [40] Kohortenstudie, Multicenter 08.01.2004 - 31.03.2017	<u>Inclusion:</u> (≥18 years presenting with thrombocytopenia (< 150x 10 ⁹ platelets/L), schistocytosis, and 1 of the following: an	n = 124 patients with iTTP median follow-up period : 20.6 months. 104 patients first presentation, 20 Rezidiv presentation n Female IG/CG: 42/44 Median Age: 41/43	IG: RTX, N=60 CG: No RTX, N = 64	Rezidiv ^f (Number, time to first Rezidiv)	Days to platelet Normalization^d IG: 6 CG: 4 IG: lower platelet count on day 4 (P < 0.001), and a greater number of TPE procedures required to achieve remission ^e (P < 0.0001) Rezidiv:	3- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	ADAMTS13 activity ≤ 10 % or ADAMTS13 activity 10% to 20% with a positive inhibitor titer by Bethesda assay and/or detectable anti-ADAMTS13 immunoglobulin G present in the plasma <u>Exclusion:</u> ADAMTS13 assay was sent as an outpatient, known source of interference with the ADAMTS13 assay, if they had a secondary cause of TMA	n White ethn.: 34/33 ADAMTS13 activity: undetectable both groups platelets (x10 ⁹ /l): 15/17 Treatment: n TPE IG/CG: 60/60 n steroids: 58/56 n second-line drug: 8/0			1 year: RTX protected from Rezidiv ^f (P = 0.01) 5 years: no significant difference between treated and untreated (P = 0.45) Median time to Rezidiv^f IG: 3.71 years (IQR, 1.75-4.9) CG: 1.33 years (IQR, 0.43-2.35)	
Zusammenfassende Beurteilung						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskrit erien	Charakteristika				
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "RTX administration is associated with reduction in risk for Rezidiv in iTTP, but this effect fades over time. Patients may benefit from retreatment or maintenance therapy with RTX."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie von moderater methodischer Qualität unter Einschluss von 124 Patient*innen mit akuter iTTP (first event/Rezidiv). Die Haupt-Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen stimmen überein. Die Zahlen sind überwiegend nachvollziehbar dargestellt und es erfolgten statistische Analysen. Einschränkungen sind das retrospektive Design, fehlende eindeutige Beschreibung der vorab festgelegten Outcomes, sowie die lost to follow-up Patient*innen (N=15, nicht näher beschrieben).						
Scully 2022 (49) prospektive Kohortenstu die 10/2016 – 10/2020	Patient*innen aus der HERKULES Studie (Scully et al. 2019) → Subset: Analysis population 2 (Efficacy ITO population): Patients in the ITO population who had not experienced iTTP exacerbation or Rezidiv during the HERCULES trial or before the beginning of	Efficacy ITO population: N (IG/CG) = 78 (33/45) IG (N=33): N Capla = 21/33 N Placebo = 12/33 CG (N=45): N Capla = 28/45 N Placebo = 17/45 RTX use in Caplacizumab group (N=49) vs. Placebo group (N=29): IG: Capla (21/49 [43%]) vs. Placebo (12/29 [41%]) Baseline-Charakteristika HERKULES Studie: Median age IG/CG: 45/48 Female n (%) IG/CG: 51(68)/23(79) White ethn. IG/CG (%): 52(69)/21(72)	IG: RTX use in HERKULES CG: No RTX use in HERKULES	Recurrence	Recurrence N=12 IG: 4/33 (12%) CG: 8/45 (18%) recurrences (patients randomized to caplacizumab): IG: 10% (2/21) CG: 7% (2/27) recurrences (patients randomized to placebo): IG: 17% (2/12) CG: 35% (6/17) Death: 1 patient who never received Capla nor RTX died after recurrence	3

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenz- grad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	post- HERCULES					

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Although the role of rituximab was not a prestated goal of this study, we investigated the potential contribution of rituximab use to recurrence rates.” “In post-HERCULES, among patients randomized to placebo in HERCULES (and who did not have an exacerbation during HERCULES), the rate of recurrence was lower in patients who received rituximab in HERCULES (17%) versus those who had not (35%). However, among patients randomized to caplacizumab, recurrence rates were similar regardless of prior rituximab use. Because prior rituximab use in HERCULES was similar in both groups (43% in the caplacizumab group vs. 41% in the placebo group), it is possible that the recurrence rate of 8% among patients randomized to caplacizumab versus 28% in those randomized to placebo was influenced by the higher proportion of prophylactic rituximab use in the caplacizumab group (22%) compared with the placebo group (14%) during post-HERCULES.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive Kohortenstudien von moderater methodischer Qualität, in der als post Hoc Analyse von 78 Patient*innen Daten zu Rituximab ausgewertet wurden.

a Exacerbation: recurrent TTP ≤ 30 days after treatment response

b treatment response: 2 consecutive days with a platelet count $\geq 150 \times 10^9/L$

c refractory TTP: failure at day 28 to achieve a treatment response or a failure to achieve a durable treatment response by day 60

d platelet counts recovery: $\geq 150 \times 10^9$ platelets/L for 2 consecutive days

e Remission: stable recovery of platelet count and absence of clinical symptoms for 30 consecutive days after discontinuation of TPE

f Rezidiv: recurrence of iTTP after 30 consecutive days without TPE

g clinical Rezidiv: platelet count of $< 150 \times 10^9/L$ attributable to TTP requiring emergency treatment

h ADAMTS13 Rezidiv, defined as an ADAMTS13 activity level of $< 20\%$ without thrombocytopenia

i frequent disease Rezidivs: time between treatments was < 2 years (ie, Rezidiv episode ≥ 0.5 per year)

j infrequent disease Rezidivs: time between treatments was > 2 years (ie, Rezidiv episode < 0.5 per year)

RTX: Rituximab

5.8.20. Fragestellung 19

Systematische Übersichten

Die beiden systematischen Übersichtsarbeiten von Michael 2009 und Brunskill 2007 mit geringen bzw. moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität vergleichen jeweils die 2 selben RCTs zur Fragestellung Plasmainfusion im Vergleich zu Plasma-Austausch bei Patient*innen mit TTP unter Berücksichtigung von 140 bzw. 141 Patient*innen (siehe Tabelle 121).

Mortalität

Beide Übersichtsarbeiten gelangen bei der Auswertung zu demselben Schluss: Ein verbessertes Überleben durch PE im Vergleich zu PI (Michael 2009: RR 0.52, 95%-KI 0.30 bis 0.91 bei sehr geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($I^2=0\%$); Brunskill 2007: RR 0.31, 95%-KI 0.12 bis 0.79, Heterogenität unklar).

Therapieversagen/ -ansprechen

Michael 2009 werten zudem die Ergebnisse zum Therapieversagen aus und stellen nach 2 Wochen ein geringeres Risiko in der PE-Gruppe fest (RR 0.68 95%-KI 0.51 bis 0.90, bei sehr geringer Heterogenität ($I^2=0\%$)), jedoch keinen Unterschied nach einem Monat (RR 0.67, 95%-KI 0.41 bis 1.07, bei sehr geringer Heterogenität ($I^2=0\%$)). Auch Brunskill et al. 2007 stellen nach 7 PE-Einheiten ein besseres Therapieansprechen in der PE-Gruppe fest (RR 1.85, 95% CI 1.06 bis 3.21).

Rezidiv

Zum Endpunkt Rezidiv stellten Michael 2009 in der Auswertung der 2 RCTs keinen Unterschied zwischen den Gruppen fest (RR 2.94, 95% KI 0.87 bis 9.96, sehr geringe Heterogenität $I^2=0\%$).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse wird nur in einer Studie (Rock 1991) beschrieben und von Brunskill et al. 2007 ohne Unterschied zwischen den Gruppen ausgewertet (RR 0.98 95%-KI 0.85 bis 1.12).

Tabelle 121: Evidenztabelle der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention : Plasma- Austausch) vs. Kontrolle (CG: Plasmasinfusion))	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Michael 2009 (103) Systematic Search from 1966 to 2008	Einschluss: previously healthy patients, all ages, fulfilling the diagnostic criteria for TTP ^b Ausschluss: Patients with septicaemia, known CKD, collagen or vascular disorders, pre-existing malignant hypertension	Meta-Analyse, N = 2 RCTs n = 140 patients Rock et al. 1991 n (IG/CG)=102; Sex (M/F): 35/67 Mean age: 40.5 years (SD 14.3) Henon 1992 n (IG/CG)= 38 (19/19) Males/age: 14, median 35 years (range: 19-62) Females/age: 25, median 39 years (range: 18-57)	IG^h: PE with FFP plus APT (n=70) CG^h: PI with FFP plus APT (n=70)	failure of remission ^a at < 2 weeks failure of remission ^a rate at one month all-cause mortality, Rezidiv rate (follow up period > two months):	Mortality^h: (N=2 studies, n=140) significantly lower in the PE group (PE 14/70 (20%) vs. PI 27/70 (38.6%)), RR 0.52, 95%-CI 0.30 to 0.91. no heterogeneity (I ² =0%) Failure of remission at < 2 weeks^h: (N=2, n=140) significantly lower in the PE group (PE 33/70 (47.1 %) vs. PI 50/70(71.4 %)), RR 0.68 95%- CI 0.51 to 0.90, no heterogeneity (I ² =0%) Failure of remission at one month^h: (N=2, n=72) not significantly different between control and treatment groups (PE 12/30 (40 %) vs. PI 27/42 (67.5 %)), RR 0.67, 95%-CI 0.41 to 1.07, no heterogeneity (I ² =0%) Rezidiv^h: (N=2, n=99) not significantly different between control and treatment groups (PE 12/56 vs .PI 3/43), RR 2.94, 95% CI 0.87 to 9.96. no heterogeneity (I ² =0%)	1- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention : Plasma- Austausch) vs. Kontrolle (CG: Plamsinfusion))	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Results of this review suggest, for patients with TTP early use of PE with FFP remains as the primary treatment of choice and alternative therapies confer no additional benefit but increased risk.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Systemtische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Therapie der TTP mit einer systematischen Suche bis 2008 mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (unklarer Einfluss von Verzerrungspotenzial) unter Einschluss von zwei randomisierten Studien mit insgesamt 140 Patient*innen zum Vergleich der Therapien Plasmapherese mit FFP und Plasmainfusion. Es wurde für die Endpunkte „Fehlende Remission nach < 2 Wochen“ und „Gesamtmortalität“ ein Vorteil durch die Plasmapherese mit FFP gezeigt, die Endpunkte „Fehlende Remission nach einem Monat“ und „Rezidiv-Rate“ zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmung, es wurde eine geringe Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien festgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien und Studienteilnehmer*innen und der lange zurückliegenden Suche (Indirektheit aufgrund von weiteren Therapieänderungen) wurde die Qualität der Evidenz von 1 auf 1-.						
Brunskill 2007 (104) - Systematic Search until 05/2005	Einschluss: - Patients of any age with TTP^d - A randomized study with a concurrent control group - Comparison of PE (all doses, schedules and replacement fluids) with either PI - Presentation of results from a relevant clinical and/or	systematic review N = 2 Studien n = 141 Rock et al. 1991; Henon 1992	IG: PE CG: PI adjunctive treatment: aspirin and dipyridamole n (IG/CG) Rock et al.: 102 (51/51) n (IG/CG) Henon et al.: 39 (20/19)	mortality, response to treatment, time to resolution of the presenting signs of TTP, adverse events' quality of life.	Mortality^e: (N=2, n=141) after seven PE treatment episodes: significant reduction in patients receiving PE compared with patients receiving plasma infusion (PE 5/71 (7.0 %) vs. PI 16/70 (22.9 %)), RR 0.31, 95%-CI 0.12 to 0.79, heterogeneity unclear. additional times (4 episodes, 6 month): death rates were not significant higher in the PI treatment arms. Henon et al. 1992: deaths after four treatment episodes (n=39): PE 2 out of 20 (10%); PI 0 out of 19; RR 4.76, 95% CI 0.24 to 93.19; deaths after 7 treatment episodes (n=39): PE 3 out of 20 (15%); PI 8 out of 19 (43%)	2 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention : Plasma- Austausch) vs. Kontrolle (CG: Plasmasinfusion))	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	laboratory outcome. Ausschluss: secondary publications of an included study, non- randomized trial, absence of an intervention comparison relevant to the review				Rock et al. 1991: deaths after 7 treatment episodes (n=102): PE 2 out of 51 (4%); PI 8 out of 51 (16%); deaths at 6 months (n=102): PE 11 out of 51 (22%); PI 10 out of 20 (50%)^e; RR 0.58, 95% CI 0.31 to 1.09 Response^e: (N=2; n=141) responding to treatment was significant higher at each time-point for patients treated with PE. probability of responding after seven treatment episodes was almost twice as likely following PE when compared with PI (RR 1.85, 95% CI 1.06 to 3.21). heterogeneity unclear. Adverse events^{c,h}: (N=1) Rock et al. 1991: The numbers experiencing an adverse event were similar between the treatment groups; n (PI/PE)=102 (46/45); RR 0.98 95%-CI 0.85 to 1.12	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “With the exception of the outcome mortality in the two trials comparing PE with PI, there was no opportunity for meta-analysis; [...] Mortality was significantly reduced in patients treated with PE than in those treated with PI, the risk after seven PE treatments being approximately one- third the risk after PI treatment. [...] PE appeared to be more effective than PI, although the differences in one study (Henon, 1992) were not as marked as those for the larger study (Rock et al., 1991). [...] The review emphasizes a number of issues that should be borne in mind when considering its results. [...]” Issues: diversity between participants/studies, unclear methodological quality of studies, small sample size of studies/comparison groups. Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage randomisierter Studien zur Therapie der TTP mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (kein Protokoll, keine Angabe der Patient*innencharakteristika, keine einzelne Bewertung der Studien in Bezug auf Verzerrungspotenzial, Heterogenität und Publikations-Bias) unter Einschluss von derselben RCTs und 140 Patient*innen wie in Michael 2009 zum Vergleich der						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention : Plasma- Austausch) vs. Kontrolle (CG: Plasmainfusion))	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Therapien Plasmapherese mit FFP und Plasmainfusion. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmung. Es wurde für den Endpunkt Mortalität ein Vorteil für die Therapie mit PE festgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien und Studienteilnehmer*innen, der lange zurückliegenden Suche sowie unterschiedlichen Definitionen von Therapieansprechen wurde die Qualität der Evidenz von 1 auf 2 herabgestuft.						
APT: antiplatelet therapy; CG: Control group; CI: Confidence interval; CKD: chronic kidney disease; FFP: Fresh Frozen Plasma; IG: Intervention group; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; PI: Plasma Infusion; PE: Plasma Exchange; RR: Relative risk; TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura a: remission: “[...] defined by the study investigators. This was usually improvement of platelet count > 150 x 10 ⁹ /L for three consecutive days with or without resolution of haemolysis and normalisation of serum creatinine.” b: “TTP was defined as acute onset of central nervous system abnormalities in association with thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia, fever, and renal impairment (with a variable range of severity).” c: Rock et al. 1991: “nausea (41), hypotension (35), hives (35), increase in pulse and/or respiration (27), chills (17), dizziness (10), oedema (9) bleeding (8) and seizures (8:4 per treatment group)” d: definitions by the included studies: 1. Rock et al. 1991: “Thrombocytopenia (platelet count <100 x 10 ⁹ /L, microangiopathic haemolytic anaemia (indicated by red cell fragmentation on a peripheral blood film) and no identifiable cause for thrombocytopenia and/or microangiopathic haemolytic anaemia (e.g. disseminated intravascular coagulation, carcinoma or eclampsia)” 2. Henon et al. 1992: “Haemolytic anaemia with schistocytosis and negative Coombs-test, thrombocytopenic purpura, normal bone marrow, neurological symptoms and renal impairment” e: “Patients who failed PI crossed-over to the PE arm after the first cycle of treatment – at 6 months follow up, there were three study groups (PE alone, PI alone and PI 1 PE). Results are presented within this systematic review for the PE-only and PI-only treatment arms.” f: Individual study definitions of response g: “Cause of death was reported for nine patients only. Where reported, cause of death was stated to be as a result of disease in four patients and treatment (type not specified) in four in the study by Henon (1992), and as a result of treatment (PE) for one patient in the study by Rock et al. (1991).” h: RR und 95%-CI wurden gemäß der Fragestellung (IG: Plasma-Austausch, CG: Plasmainfusion) zur besseren Vergleichbarkeit neu berechnet						

Primärstudien

Es wurden insgesamt **6 retrospektive Kohortenstudien** zur PICO-Frage 4 mit geringen bis hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von insgesamt **245** Patient*innen beurteilt.

Mortalität

3 der 6 Primärstudien zeigen im Hinblick auf den Endpunkt **Mortalität** einen **Vorteil für die Therapie mit Plasma-Austausch**: Deng 2013 (RR 0.12, 95%-KI 0.04 bis 0.36), Darmon 2006 (RR 0.04, 95%-KI 0.00 bis 0.71); Pene 2005 (HR=0.232 (RR 0.37 95%-KI 0.19 bis 0.73)), während die **2 Studien** von Coppo 2003 und Novitzky 1994 beim Vergleich von PI und PE unter Einsatz etwa gleich großer Plasmavolumina **keinen Unterschied der Mortalität** feststellen (RR 0.79, 95%-KI 0.21 bis 3.06, RR 1.11, 95%-KI 0.39 bis 3.19).

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse der in den systematischen Übersichten eingeschlossenen randomisierten Studien von Henon 1992 und Rock 1991 sowie der 5 retrospektiven Kohortenstudien konnte eine deutlich geringere Mortalität in der Gruppe mit Plasma-Austausch festgestellt werden (RR 0,41; 95 %KI 0,23 bis 0,74) bei moderater Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, aber ohne Unterschiede zwischen den Subgruppen (RCTs vs. retrospektive Kohortenstudien) festgestellt werden (siehe Abbildung 54).

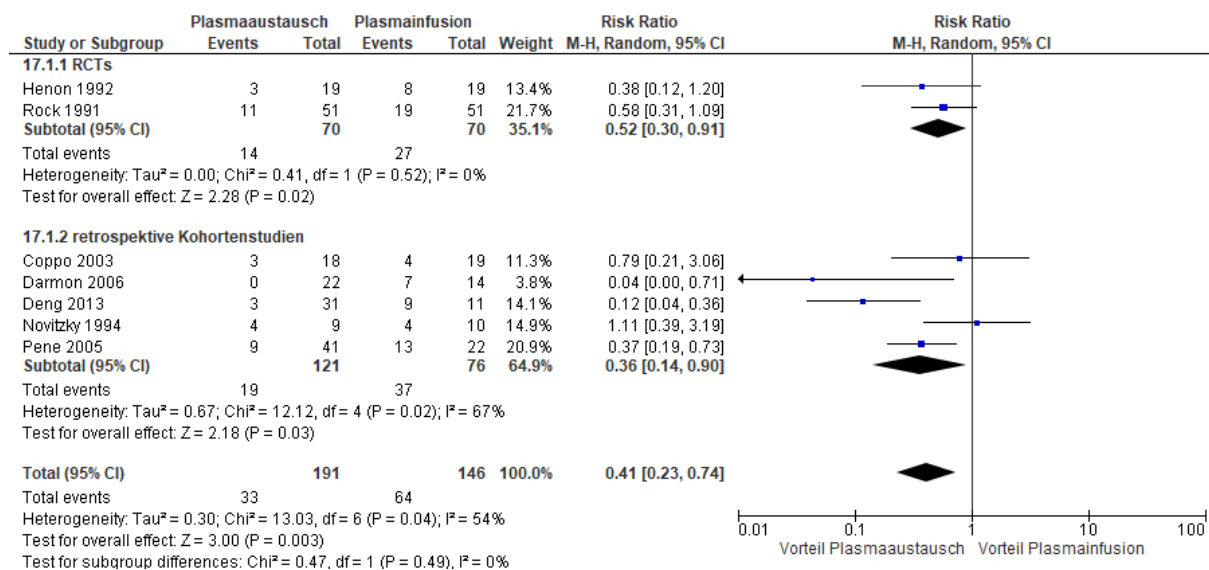


Abbildung 54: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der **Mortalität** bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP

Die Subgruppenanalyse zum Vergleich der Mortalität in Abhängigkeit der Menge des verabreichten Plasmavolumens in den beiden Therapiegruppen (Gleiches Volumen/ Größeres Volumen Plasma-Austausch) zeigt beim Zusammenfassen von 3 Studien (2 retrospektive Kohortenstudien, ein RCT) mit vergleichbaren Plasmavolumina in beiden Therapiearmen keinen Unterschied zwischen den Gruppen bei sehr geringer Heterogenität (RR 0,71; 95 %-KI 0,36 bis 1,39, I²=0%). Ein geringer Vorteil für den Plasma-Austausch zeigt sich beim Vergleich von 3 Studien (2 retrospektive Kohortenstudien, ein RCT) mit einem größeren Plasmavolumen beim Plasma-Austausch im Vergleich zur Plasmainfusion, bei moderater Heterogenität zwischen den Studien (RR 0.28, 95%-KI 0.08 bis 1.03). Zusammengerechnet zeigt sich auch hier insgesamt ein Vorteil für die Therapie mit therapeutischem Plasma-Austausch (RR 0.51, 95%-KI 0.28 bis 0.93) bei moderater Heterogenität zwischen den Einzelstudien und Subgruppen (I²=34 bzw. 35,4%) (siehe Abbildung 55).

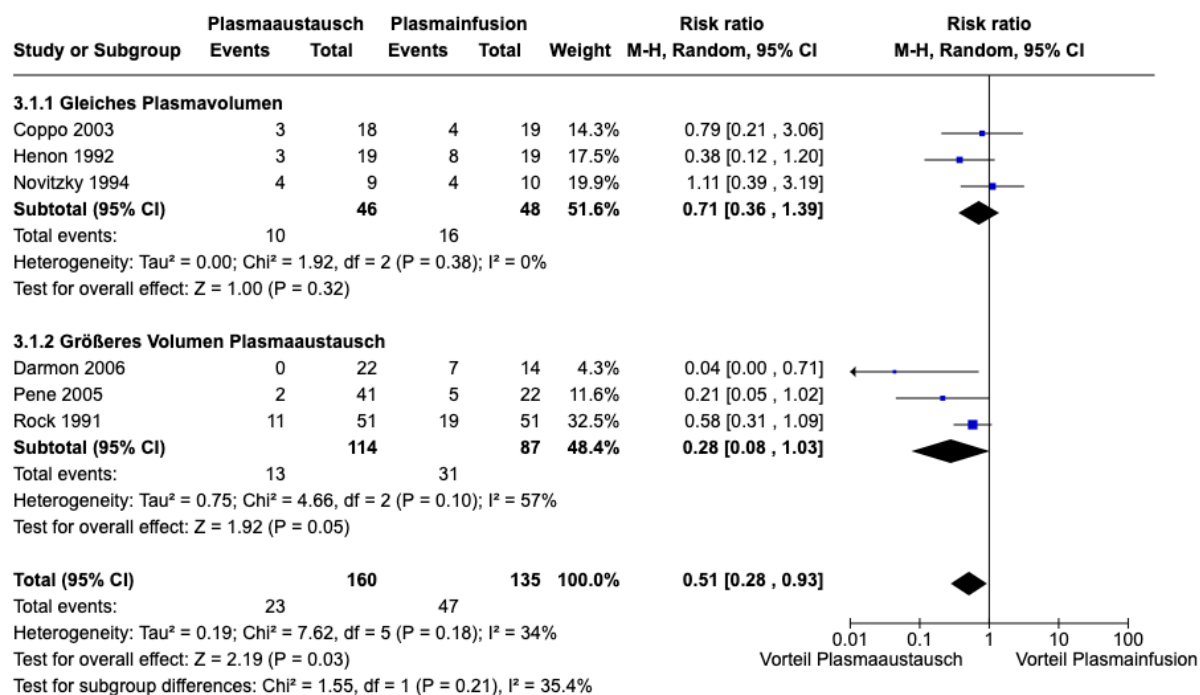


Abbildung 55: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der Mortalität bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion in Abhängigkeit zum Plasmavolumen bei Patient*innen mit akuter iTTP

Therapieansprechen (Response/Remission)

Die Studien definieren das Therapieansprechen (Response/Remission) unterschiedlich: während Novitzky 1994 den LDH-Wert sowie die Thrombozytenzahl $> 50 \times 10^9/l$ an zwei aufeinanderfolgenden Tagen berücksichtigt, sprechen Shamseddine 2004 und Rock 1991 ab einer Thrombozytenzahl von $> 150 \times 10^9/l$ von einem Response. Deng 2013 gibt keine genaue Definition an, Coppo 2003 und Henon 1992 sprechen nur allgemein von einer Verbesserung von Klinik und Thrombozytenzahl.

Die in Abbildung 56 dargestellte Meta-Analyse der beiden RCTs als Subgruppe zeigt für den Endpunkt Therapieansprechen einen Vorteil für die Therapie mit Plasma-Austausch im Vergleich zur Therapie mit Plasmainfusion (RR 1.85, 95%-KI 1.21 bis 2.83), bei sehr geringer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$), während die Meta-Analyse der 4 retrospektiven Kohortenstudien als Subgruppe bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=73\%$) keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigt (RR 1.15, 95%-KI 0.72 bis 1.85). Zusammengerechnet ergibt sich hieraus ein geringer Vorteil für die Therapie mit Plasma-Austausch (RR 1.37, 95%-KI 0.89 bis 2.09) bei bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien ($I^2=76\%$) und moderater Heterogenität der Subgruppen ($I^2=53,3\%$) (siehe Abbildung 56).

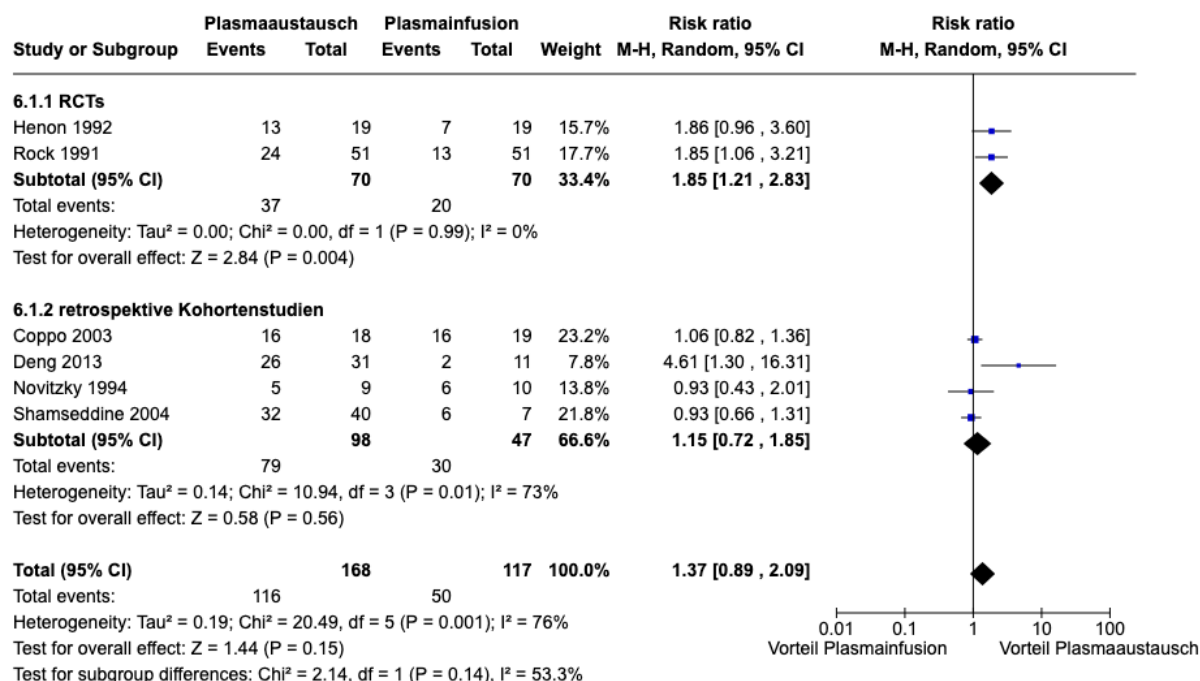


Abbildung 56: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich des Therapieansprechens bei Therapie mit Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** zeigten Coppo 2003 einen Vorteil für die PE-Gruppe (RR 0.41, 95%-KI 0.18 bis 0.91), 8 von 19 Patient*innen mussten von der high-dose PI Gruppe zum Plasma-Austausch wechseln, davon 6 aufgrund einer Volumenüberladung. Auch bei Novitzky 1994 erlitten 5 von 10 Patient*innen der **PI-Gruppe eine Volumenüberladung**, davon reagierten 3 auf Schleifendiuretika, während 2 ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten. Rock 1991 zeigen dagegen in ihrer RCT keinen Unterschied zwischen den Gruppen (RR 0.98, 95%-KI 0.85 bis 1.12).

Eine Meta-Analyse der beiden Studien von Coppo 2003 und Rock 1991 ergibt bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Subgruppen (RCT/retrospektive Kohortenstudie, $I^2=77,6\%$) keinen Vorteil für eine Gruppe (RR 0.67, 95%-KI 0.23 bis 1.97). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Einzelstudien können sich zum einen durch die verschiedenen großen Volumina in den Therapiegruppen, zum anderen durch Berücksichtigung unterschiedlicher Ereignisse, erklären (siehe Abbildung 57).

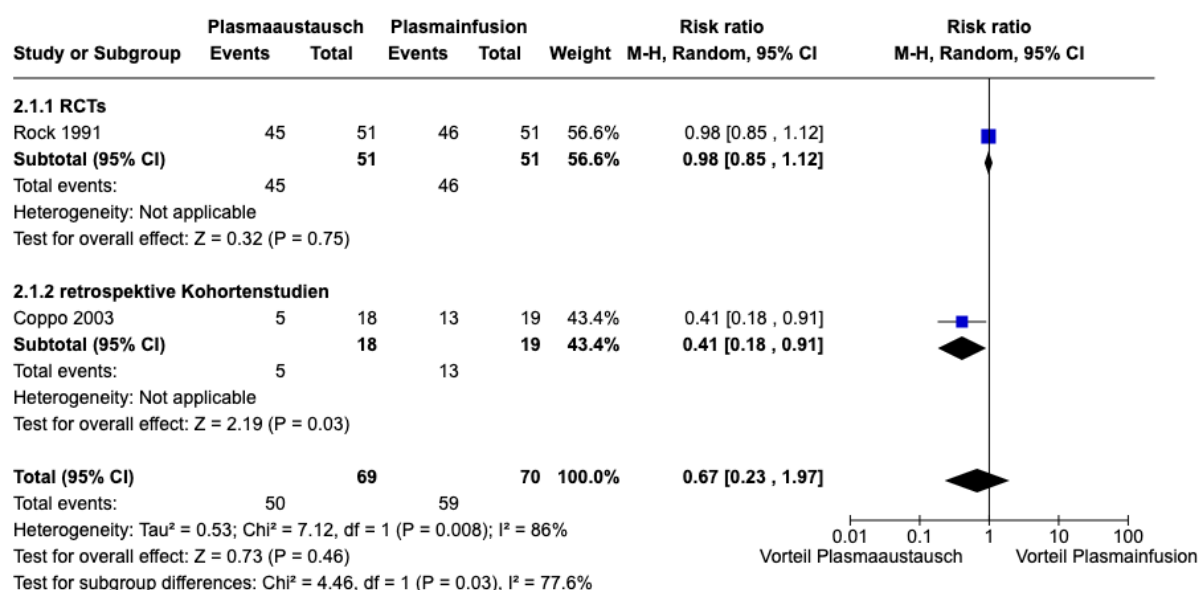


Abbildung 57: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der schweren unerwünschten Ereignisse bei Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP

Rezidiv

Für das **Rezidiv Risiko** zeigte eine von drei Studien (Shamseddine et al. 2004) einen Vorteil für die Therapie mit Plasma-Austausch (PE 8 von 40 (20%) vs. PI 4 von 7 (57.1%); RR 0.35, 95% KI 0.14 bis 0.85), wobei es hier aufgrund des retrospektiven Designs, der unterschiedlichen Gruppengrößen und der insgesamt kleinen Patient*innenzahl in der PI-Kohorte zu Verzerrungen gekommen sein kann. Die anderen zwei Studien, die diesen Endpunkt berücksichtigten (Coppo 2003, Novitzky 1994), zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (RR 1.06, 95% KI 0.24 bis 4.57; RR 1.20, 95% KI 0.25 bis 5.71).

Insgesamt zeigt eine zusammenfassende Meta-Analyse (siehe Abbildung 58) der 2 in den systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigten Studien (Rock 1991, Henon 1992) sowie der 3 retrospektiven Kohortenstudien (Coppo 2003, Novitzky 1994, Shamseddine 2004) bei bedeutsamer Heterogenität sowohl zwischen den Einzelstudien ($I^2=61\%$) als auch zwischen den Subgruppen ($I^2=75.3\%$) keinen Unterschied der Rezidivhäufigkeit zwischen der Therapie mit Plasma-Austausch und Plasmainfusion (RR 1.09, 95% KI 0.39 bis 3.03). In der Subgruppen-Analyse zeigten sowohl die beiden RCTs (RR 2.94, 95% KI 0.87 bis 9.96, sehr geringe Heterogenität $I^2=0\%$) als auch die 3 retrospektiven Kohortenstudien (RR 0.63, 95% KI 0.26 bis 1.51, moderate Heterogenität $I^2=31\%$) keinen Unterschied im Rezidiv-Risiko zwischen den Gruppen.

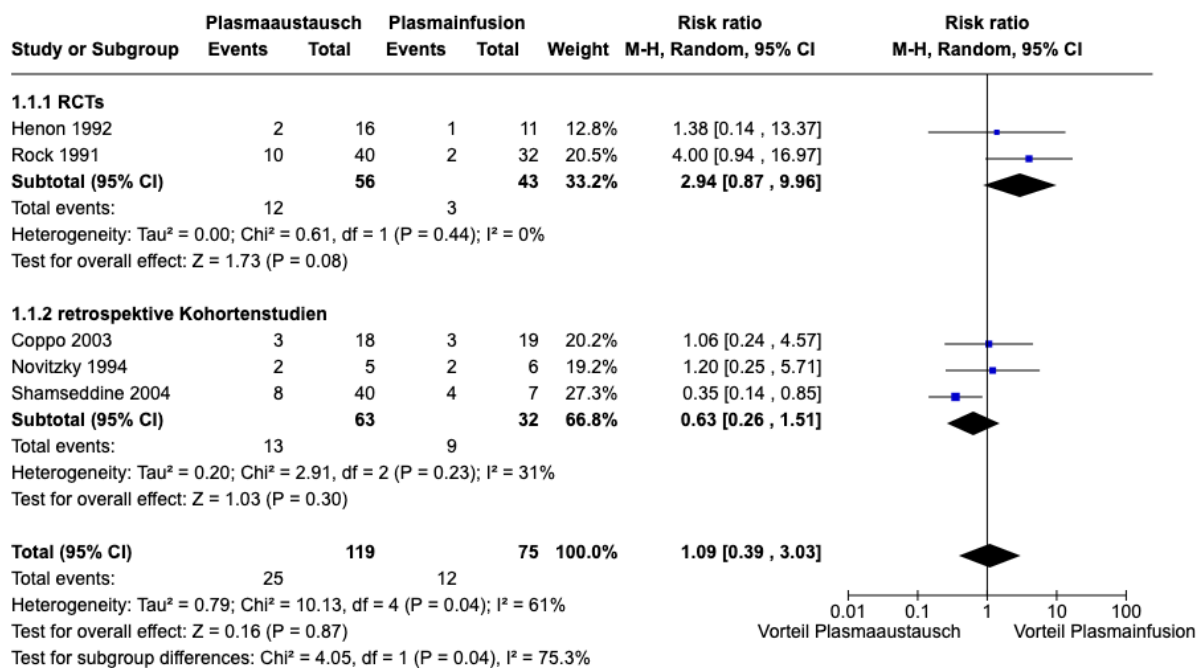


Abbildung 58: Metaanalyse zur Zusammenfassung aller Ergebnisse zum Vergleich der *Rezidivhäufigkeit* bei Therapie mit Plasma-Austausch und Plasmainfusion bei Patient*innen mit akuter iTTP

Tabelle 122: Evidenztabelle der Primärstudien zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Deng 2013 (105) 01/1998 – 10/2010	Einschluss: diagnostic criteria based on: (1)thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) without other identifiable causes; (2) a negative Coombs' test and hemolytic anemia with schistocytes on the peripheral blood smear; (3)patients who fulfilled the criteria for TTP on presentation and through their clinical course Ausschluss: Other thrombotic microangiopathies (including DIC, cancer, preeclampsia)	retrospektive Kohortenstudie , single Center in China n=42 TTP Patient*innen (34 patients (81%) with the triad of TTP ^a). acquired autoimmunological abnormalities: 31%; no familial TTP Sex: 29 females, 13 males median age: 39 years (range 22–71) Plasma ADAMTS 13 activity: determined in 22 patients. severe ADAMTS 13 deficiency	IG: n=31 plasma exchange (once daily, replace fluid FFP) treatment was continued until the platelet count recovered to over $100 \times 10^9/L$. CG: n=11 plasma infusion (mean daily volume of 900 milliliter (range 200–2700 mL)) All patients received glucocorticoids as adjunctive treatment.	to evaluate the clinical features, laboratory parameters and therapeutic outcomes of TTP patients	Mortality^s: overall mortality: (n=42) 12 of 42 (28.6%) PE: (n=31) 3 of 31 died (9.7%); 1 cerebral hemorrhage, 2 multiorgan failure) PI: (n=11) 9 of 11 (81.8%) patients died from TTP progression. RR 0.12, 95%-CI 0.04 to 0.36 Complete Remission^{b,s}: significant better in the PE group. PE: (n=31) 26 of 31 patients (83.9%) PI: (n=11) 2 of 11 (18.2%) RR 4.61, 95%-CI 1.30 to 16.31 mean of TPE: 6; mean cumulative TPE volume: 32.000 ml (12.000 to 56.000 ml); 2 unresponsive cases treated with vincristine and intravenous immunoglobulin; no main plasma exchange - associated complications were found.	3- Abwertung aufgrund von Studienlimit ationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		(activity < 10%): n=4 of 22 patients (18.2%) moderate decrease: n=9 of 22 (40.9%) normal ADAMTS 13 activity (>40%): n=9 of 22 (40.9%)				

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Plasma exchange remains the only treatment for TTP."

Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive single-center Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (Fragestellung sehr allgemein gefasst, keine Angabe von Outcomes, keine Berücksichtigung von Confoundern) unter Einschluss von n=42 Patient*innen. Die Fragestellung der PICO (PE vs. PI) wurde nur nebensächlich analysiert und war nicht die explizite Frage der Studie, es erfolgte keine randomisierte Zuteilung der Therapien (Therapie nach Patient*innenwunsch). Im Hinblick auf die Mortalität (PI: 81,8% vs. PE: 9,7%) scheint der Vorteil auf Seiten der Therapie mit Plasmapherese zu liegen. Eine Definition der Remission ist nicht angegeben, jedoch scheint auch hier die Therapie mit Plasmapherese vorteilhaft (PI: 18,2% vs. PE: 83,9%).

Darmon 2006 (106) 01/2000 – 06/2003	Einschluss: acute thrombocytopenia ^c or microangiopathic hemolytic anemia ^d with no identifiable cause Ausschluss: Patients with an ambiguous diagnosis of TMA ^e	3-yr single- center cohort study, France n=36 patients with TMA (No congenital) causatives: microbiologically documented infection n=14;	IG: n=14 patients received PE. CG: n=22 patients received PI switched from PI to PE ^f : n=10 (pulmonary edema n=3, TMA	causes, outcomes, prognostic factors, and daily organ- failure score changes in adults with TMA requir- ing ICU admission.	Mortality^g: (n=36) PE was associated with a statistically significant decrease in hospital mortality (0/22 vs. 7/14 deaths; p < 0.001, RR 0.04, 95%-CI 0.00 to 0.71). 7 of 36 (19.4%) patients died within 30 days after admission, all receiving PI (unexplained fatal cardiac arrest within the first 24 hrs n=2); multiorgan failure n=5) Plasma volume: amount of plasma: larger with PE than with PI; fluid balance was easier to maintain in the PE group.	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		allogeneic transplantation n=7; concomitant or subsequent systemic disease n=7; HIV-positive n=6; drug-induced TMA n=5; pregnant n=2; cancer n=2; no causative factors n=10 median age: 41.1 yrs (IQR 33–49) female-to-male-ratio: 2:1 median creatinine clearance: 55.2 mL/min (IQR 28.8 – 75.4),	exacerbation n=7) Steroids: n=31 patients (86.1%), high-dose PI: daily infusions of large volumes (25–30 mL/kg) of solvent/detergent-treated plasma in four to eight fractionated doses until complete remission. PE: Apheresis (60 mL/kg) daily until complete remission		Exacerbation^h: 10 of 36 patients (27.8%), (most often during weaning from plasma therapy) no significant difference between groups PE: 2 out of 15 (13.3%) ^g PI: 8 out of 22 (36.4%) (p=0.06; RR 0.37 95%-CI 0.09 to 1.49)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Plasma exchange may be associated with faster resolution of organ failure and with improved survival for patients with TMA requiring ICU admission. [...] In summary, we believe that the sub- set of TMA patients requiring ICU admission should be treated with PE unless the symptoms indicate HUS. This position may need reappraisal if fast assays for ADAMTS13 activity become routinely available.”

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie zur Auswertung von Ursachen, Endpunkten und Prognostischen Faktoren bei Patient*innen mit TMA (Abzüge wegen Indirektheit) auf ICU, auch unter dem Aspekt der verschiedenen Therapie mit PI oder PE, mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (retrospektive Studie, Patient*innen mit unterschiedlichen Auslösern der Erkrankung) unter Einschluss von n=36 Patient*innen mit TMA. In der Auswertung der Ergebnisse wird die Patient*innenanzahl, die PE erhielt, mit 14 oder 15 Patient*innen beziffert. In Bezug auf den Endpunkt Mortalität zeigt die Studie einen Vorteil für die Therapie mit PE im Vergleich zur PI (p<0.001).						
Pene 2005 (107) 01/1998 – 06/2001	Einschluss: Adult patients (>15 years old) with thrombotic microangiopathies^j hospitalized in the medical ICUs of 14 university hospitals between January 1998 and June 2001 Clinical Severity Score: high-risk patients; total score of ≥6 or with a renal or neurologic score of 2, (severe renal and/or neurologic failure) Ausschluss: patients with ambiguous diagnosis ^j	retrospective multicenter study; 14 French university hospital medical ICUs. n=63 . TTP: n=19 HUS: n=18 combined neurologic and renal failures: n=26 Age (years): 48±17; Gender F/M 38/25;	IG: n=41 Plasma Exchange (primarily oder secondarily) CG: n= 22 No Plasma Exchange (Plasma Infusion n=21; no Plasma therapy n=1) PE: plasmapheresis of 1 to 2 plasma volumes daily, with partial or total compensation by FFP secondarily PE n=1 (switched from plasma infusion to plasma exchange because of	Mortality, Plasma volume	Mortality^s (n=63): 22 of 63 (35%); n=7 (11%) died within 72 h of admission PE: 2 of 41 No PE: 5 of 22 90-day mortality rate (Kaplan-Meier survival curves): 22% (9 of 41) in the PE group vs. 59% (13 of 22) in the no-PE group (log-rank P=0.0008). The use of plasma exchange was significantly associated with survival (RR 0.37 95%-CI 0.19 to 0.73) major cause of death: multiorgan failure (n=11); unexplained sudden cardiac arrest n=6 Plasma volume: patients treated PE received a significantly higher volume of plasma than those treated with plasma infusion only (105±40 vs 65±28 ml/kg, P = 0.008).	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	.	Renal function: creatinine clearance 43±36 ml/min (heterogeneous, normal to anuric acute renal failure) SAPS II: 45±26 (seriously ill population) triggering factor (e.g. infection, drug administration): identified in n=42 patients (66%).	neurologic deterioration) patients with severe neurologic symptoms or oliguric acute renal failure were most likely treated with plasma exchange. adjuvant second-line treatments (in case of autoimmune diseases, ineffective plasma treatment or to prevent Rezidiv; n=33): corticosteroids (n=32), antiplatelet agents (n=13), immunosuppressive drugs such as vincristin (n=6) or			

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			cyclophosphamide (n=2), doxycycline (n=7), intravenous immunoglobulins (n=3), splenectomy (n=2), prostaglandins (n=1).			
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Thrombotic microangiopathies with severe organ dysfunctions leading to hospitalization in the intensive care unit are associated with high mortality. Neurologic impairment appears to be the main adverse prognostic factor correlated to mortality, and the study confirms the importance of plasma exchange in the treatment of high-risk patients.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie zur Auswertung von Endpunkten und Prognostischen Faktoren bei Patient*innen mit TMA (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit) auf ICU, auch unter dem Aspekt der verschiedenen Therapie mit oder ohne PE, mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (retrospektive Studie, Patient*innen mit unterschiedlichen Auslösern der Erkrankung, Patient*innen mit schwererer Erkrankung erhielten vorzugsweise PE, unterschiedliche Therapiegruppengrößen) unter Einschluss von n=63 Patient*innen mit TMA aus 14 Krankenhäusern. Im Rahmen der Studie kann es durch Einschluss nur der schwerer erkrankten Patient*innen sowie durch bevorzugte Therapie der schwereren Fälle mit PE (keine Randomisierung, Therapieentscheidung lag bei Behandelnden) zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein. In Bezug auf den Endpunkt Mortalität zeigt die Studie einen Vorteil für die Therapie mit PE im Vergleich zur Therapie ohne PE (p=0.001).						
Shamseddine 2004 (108) 1980 - 2003	Einschluss: suspected diagnosis of TTP ^k and absence of an identifiable cause (DIC, carcinoma, eclampsia);	restrospektive Kohortenstudie (single center; American University of Beirut Medical Center, Lebanon) n= 47	IG: n=40 (85%) PE CG: n=7 FFP infusion PE:	Mortality; Refractory/Response ^l ; Complete Remission ^m ; Rezidiv ⁿ	Mortality (n=47): overall mortality rate over 24 years: 21.3%. Response^s (n=47): complete response ^l n=38 (81%) no difference between groups; 32/40 (80%) PE vs. 6/7 (85%) PI; RR 0.93, 95%-CI 0.66 to 1.31	3- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	patients with thrombocytopenia and microangiopathic hemolysis are diagnosed as TTP until proven otherwise Ausschluss: Patients with subsequent change in diagnosis to drug-induced thrombocytopenia, malignant hypertension, subacute DIC, and others	All with anemia and thrombocytopenia; 83% neurological symptoms; 61.7% fever; 34% renal impairment. Sex: n=27 (57%) females. mean age: 37.7 years (range 1-85) mean hemoglobin level at presentation: 8.67 ± 2 g/dl mean platelet count: 24.88 ± 20.53 x 10⁹/l causatives: n=3 (6%) systemic lupus erythematosus; exposure to	apheresis once daily; mean: 10.43 days (range 2-49); exchange volume: 1.0-1.5 times of the calculated plasma volume (50-80 ml/kg); frequency of plasma exchange tapered to 1-3 exchanges per week when the platelet count normalized. Adjuvant agents: steroids n=44 (93.6%), vincristine n=29 (61.7%), antiplatelet agents n=9 (19.1%), anticoagulation agents n=5 (10.6%), intravenous		Refractory (n=47): refractory to all therapy n=9 (19%) (passed away after the first episode) PE: 8 of 40 (20%) vs. PI 1 of 7 (14.3%) Rezidiv^{n.s} (n=47): 12 of 38 (from complete remission; 31.6%) Rezidiv and responded to treatment. 8 of 40 (20%) PE vs. 4 of 7 PI (57.1%) Patients who did not receive plasma exchange were significantly more likely to Rezidiv (P = 0.032; RR 0.35, 95% KI 0.14 to 0.85). Second Rezidiv (n=6): The type of therapy previously received did not influence the risk of the second Rezidiv.	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
		drugs (ticlopidine) n=1 (2%); n=4 (8.5%) pregnant at presentation	immunoglobulins n=2 (4.3%). splenectomy n=1 (2.1%)			

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The majority of our patients underwent therapeutic plasma exchange. Our results are in agreement with the literature. Although there was no statistical significance when comparing response to treatment after the first episode, a first Rezidiv was more likely in patients who did not undergo therapeutic plasma exchange (P =0.032).“

Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (Fragestellung sehr allgemein formuliert, keine klare Angabe der Endpunkte, retrospektive Studie, Vergleichsgruppen unterschiedlich groß, keine Angabe von Konfidenzintervallen) zur Analyse der Erfahrungen der Institution mit TTP Patient*innen und dem Vergleich dieser mit der Literatur unter Einschluss von n=47 Patient*innen mit TTP über 24 Jahre. Nur 7 von 47 Patient*innen wurden mit Plasmainfusion therapiert, weshalb die Ergebnisse bei kleiner Anzahl verfälscht sein können (Abzüge wegen schwerer Studienlimitationen). Zudem ist die Altersvarianz der eingeschlossenen Patient*innen sehr groß, was möglicherweise für einen unklaren Anteil an Patient*innen mit congenitaler TTP spricht. Allein die Ergebnisse für den gesuchten Endpunkt Rezidiv zeigen einen Vorteil für die Patient*innen, die mit Plasma-Austausch behandelt wurden. Es wurden keine Konfidenzintervalle angegeben. Ein Einfluss von Confoundern wurde von den Autor*innen diskutiert, die große Zeitspanne der berücksichtigten Fälle sowie das retrospektive Design und die teilweise Datenerhebung über Befragungen der Behandelnden können zu Verzerrungen geführt haben.

Coppo 2003 (109) 1989 – 2001	Einschluss: adult (>18 yr) patients; Hôpital Saint-Louis (Paris, France); 1989 to 2001; admitted TTP/HUS (acute thrombocytopenia	retrospektive Kohortenstudie; single center; France n=37 Sex: women/men 25/12	IG: n=18 therapeutic plasma exchange; Fluid replacement with daily 30 mL/kg solvent/detergen t-treated plasma	duration of platelet counts below 150 x 10 ⁹ /L and LDH levels over 190 U/L; daily volumes of plasma administered and the duration of treatment before	Mortality^s (n=37): PE: 3 of 18 patients died (multiorgan failure related refractory ^a to TTP/HUS n=2; fatal exacerbation n=1) PI: 4 of 19 patients died after start of therapy (multiorgan failure related to TTP/HUS n=2; refractory ^a TTP/HUS despite switch to PE and additional treatment n=1, gastrointestinal hemorrhage after complete remission ^o n=1)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	defined as a platelet count $<100 \times 10^9/L$, microangiopathic hemolytic anemia with presence of schistocytes and a negative Coomb test, without identifiable cause like eclampsia, disseminated intravascular coagulation (normal plasma fibrinogen), valvular and/or vascular prosthesis, or disseminated carcinoma Ausschluss: Patients with TTP/HUS whose outcome directly depended on underlying diseases with poor prognosis, and usually nonresponsive to	median age: 39 years (range 19–71 yr) Associated medical conditions: n= 19 (microbiologically infections n=14, systemic lupus erythematosus n=5, postpartum n=1, drug intake n=3; in 3 patients, 2 or 3 medical conditions were associated. acute renal involvement: n=27 (only proteinuria n=5)	infusion associated with 15 mL/kg 4% albumin and 15 mL/kg hydroxyethylamidon until complete remission^o, then progressively tapered and stopped. CG: n=19 high-dose plasma infusion (25–30 mL/kg per day) with solvent/detergent-treated plasma in 4 fractionated doses; after 2 consecutive days of complete remission^o gradual stepwise reduction. Patients were switched to	withdrawal of plasma dose; complete remission^o, Rezidiv^p, and mortality rates; therapy-related complications.	mortality did not significantly differ ($p=0.94$, RR 0.79, 95%-KI 0.21 bis 3.06); in both groups, death occurred within the first 30 days. within the first 3 days for 50% of patients. Complete Remission^{o,s}: PE: 16 of 18 patients reached complete remission PI: 16 of 19 patients reached complete remission. no significant difference between groups ($p = 0.95$, RR 1.06, 95%-CI 0.82 to 1.36) Platelet count recovery: PI: Median time to platelet count recovery: 8 days (range 1–27 d) PE: Median time to platelet count recovery 12 days (range 2–162 d) no statistically significant difference between the 2 groups ($p = 0.2$) Rezidiv^{p,s} (n=37) PE: 3 of 18 patients Rezidiv (median of 14 days) PI: 3 of 19 patients experienced a first Rezidiv (13 days–25 months; median, 9 mo) following complete remission.; 1 related to pregnancy no significant difference between groups ($p=0.71$; RR 1.06, 95% CI 0.24 to 4.57) AEs^s (n=37): significantly lower rate of complications in PE group than in Pi group (5 of 18 vs. 13 of 19 episodes; $p=0.03$; RR 0.41, 95%-CI 0.18 to 0.91) (PE: catheter infection n=2, catheter thrombosis n=1, collapse during therapeutic plasma exchange	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	conventional treatment (bone marrow or peripheral hematopoietic stem cell transplantation, metastatic carcinoma, CDC stage C human immuno- deficiency virus [HIV] disease)		therapeutic plasma exchange if complete remission could not be reached, or if patients experienced fluid overload. additive treatments: both groups: Steroids and acetylsalicylate Patients with refractory TTP/HUS: intra-venous immunoglobulins (IVIG) (0.5 g/kg per day, 5 days) associated with immunosuppressive drugs, such as vincristine and/or cyclophosphamide; Hemoglobin levels of >8 g/dL were maintained		n=1, hydroxyethylamidon allergy n=1; PI: fluid over- load n= 8 , overload proteinuria n= 5) PI: 8 of 19 patients were switched to therapeutic plasma exchange (persistent moderate thrombocytopenia n=1, unresponsiveness to high-dose plasma infusion treatment n=, fluid overload n=6); of these 8 patients 7 had improved or even recovered platelet count with only plasma infusion; one died due to refractoriness despite additional therapies. Plasma Volume: Median duration of high-dose plasma treatment was comparable in the 2 groups (p=0.74). Daily plasma dose was slightly higher in the TPE group than in the HD-PI group (p < 0.02).	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			with red blood cells (RBC) infusion.			
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results suggest that high-dose plasma infusion (25–30 mL/kg per day) is an efficient treatment of TTP/HUS in an emergency, especially when therapeutic plasma exchange is not available, since neither complete remission and mortality rates, nor median duration of clinical and biologic abnormalities are worsened. Moreover, high-dose plasma infusion may reduce the duration of central catheter use, which may prevent complications such as thrombosis or infections (23). However, high-dose plasma infusion may be rapidly hampered by fluid overload, and may thus require a switch to therapeutic plasma exchange until complete remission. Other side effects such as transient proteinuria may also be observed in prolonged high-dose plasma infusion treatment. Therefore, the occurrence of proteinuria or the exacerbation of preexisting proteinuria during high-dose plasma infusion treatment may not systematically indicate a renal manifestation of TTP/HUS, and should not warrant a renal biopsy." [...] "...it is important to consider that in these patients [switched from PI to PE], the sequential treatment consisting of high-dose plasma infusion and then therapeutic plasma exchange led finally to complete remission in all cases. This suggests that high-dose plasma infusion used as first-line therapy did not alter complete remission rates, and that far from being opposed, high-dose plasma infusion and therapeutic plasma exchange may be considered as complementary treatments for TTP/HUS."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Angabe von Konfidenzintervallen) zum Vergleich von high-dose plasma Infusion (25–30 mL/kg/Tag) und therapeutischem Plasma-Austausch unter Einschluss von n=37 Patient*innen mit TTP/HUS (Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es wurden in den Endpunkten Mortalität, Thrombozytenzahl Erholung und Rezidiv keine Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt. Dieser Unterschied im Vergleich zu anderen Studien liegt möglicherweise an den hohen Plasmavolumina, die auch bei der Therapie mit Plasmainfusion verabreicht wurden. Im Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde ein Vorteil für die Therapie mit Plasma-Austausch gezeigt. Hauptproblematik durch die Plasmainfusion war eine Volumenüberladung, die einen Wechsel der Therapiegruppe nötig machte. Alle Patient*innen (mit Ausnahme eines therapierefraktären Falles, der verstarb), die initial mit PI behandelt wurden und aus unterschiedlichen Gründen mit PE weiter behandelt werden mussten, erreichten eine komplette Remission.						
Novitzky 1994 (110) 1984 – 1991	Einschluss: patients who fulfilled the diagnostic criteria for TTP	retrospektive Kohortenstudie; Groote Schuur (GSH) and Tygerberg (TBH) teaching	IG: n=10 PE (daily 2 litre) until a complete response ^r has been achieved. No further	Response ^r to therapy	Mortality^s: 11 of 20 patients remain alive at a median follow-up of 287 weeks. No difference between groups. PE (n=9): 4 of 9 died of progressive disease (median of 11d from initiation of therapy)	3- Abwertung aufgrund von unzureichen der Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		hospitals; Western Cape region, South Africa n=20 Sex Female/Male: 18/2 Age Median (years): 39 (14- 49) Associated medical conditions: Pregnancy n=3; Hormonal contraception n=2; Familial n=1; Myxoedema n=1; Intracranial bleed n=2	plasma was then exchanged. CG: n=10 cryoprecipitate- poor FFP (25 ml/kg) in three divided doses over 72 h. Continued in case of stable or improved LDH/platelet count indication for switch to PE: inability to improve peripheral hematology or deliver appropriate volumes of plasma because of fluid overload additive Therapies: acetylsalicylate dipyridamole 8- hourly and		PI (n=10): 4 of 10 died (3 after proceeded to PE). median survival 8 d. RR 1.11, 95%-KI 0.39 bis 3.19 1 of 10 died within 8 h of presentation (disease progression; status epilepticus; pulmonary haemorrhage and adult respiratory distress syndrome) and was included for the survival analysis only as initial infusional therapy had not been considered sufficient (5ml/kg). Response^{r,s}: No difference between groups (PE 5/9 vs. PI 6/10,RR 0.93, 95%-CI 0.43 to 2.01) Rezidiv:^s No difference between groups (PE 2/5 vs. PI 2/6); RR 1.20, 95% CI 0.25 to 5.71 Plasma Volume: PE: Median (ml/kg) 166 PI: Median (ml/kg) 190 AEs: PI: Fluid overload n=5 of 10; renal failure with required haemodialysis n=2; responding to loop- acting diuretics n=3	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
			prednisone Vincristine only as salvage therapy to four unresponsive individuals. Haemoglobin was maintained above 11 g/dl by red cell infusions.			

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „this retrospective study in two groups of patients well matched for disease severity and receiving equal volumes of plasma by infusion or exchange established that, under these circumstances, both options are equally effective in inducing response and, in the long term, result in equivalent survival.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (Keine genaue Angabe der Endpunkte, keine Konfidenzintervalle, keine Diskussion zu Confoundern) zum Vergleich der Therapie mit Plasmainfusion oder Plasma-Austausch mit gleichen Volumina bei Patient*innen mit TTP unter Einschluss von n=20 Patient*innen (Abzug wegen unzureichender Präzision). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Response und Rezidiv festgestellt. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse kam es in der Plasmainfusion-Gruppe bei 5 von 10 Patient*innen zu einer Volumenüberladung, weitere unerwünschte Ereignisse sind jedoch nicht mit Unterscheidung der einzelnen Gruppen beschrieben (Abzug wegen Inkonsistenz).

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; APT: antiplatelet therapy; CG: Control group; CI: Confidence interval; CKD: chronic kidney disease; FFP: Fresh Frozen Plasma; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ICU: intensive care unit; IG: Intervention group; IQR: interquartile range; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; PI: Plasma Infusion; PE: Plasma Exchange; RR: Relative risk; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; TMA: thrombotische Mikroangiopathie; TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura

a: hemolytic anemia, thrombocytopenia and neurologic abnormalities

b: keine Definition von complete/partial remission angegeben

c: defined as a platelet count < 100 G/L

d: indicated by the presence of schistocytes and a negative Coomb's test

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
e: malaria; eclampsia; HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and a low platelet count); severe antiphospholipid- antibody syndrome; disseminated intravascular coagulation (normal plasma fibrinogen); valvular and/or vascular prosthesis; disseminated carcinoma, with or without renal function abnormalities or neurologic symptoms f: Patients were switched to therapeutic PE if complete remission could not be reached or if fluid overload occurred. g: Abzüge wegen Inkonsistenz, Ergebnisse werden teils für n=14 Patient*innen, teils für n=15 Patient*innen in PE-Gruppe angegeben. h: exacerbation defined as worsening of clinical and/or laboratory test abnormalities after an initial improvement but within 4 weeks of TMA onset. i: eclampsia or HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), history of bone marrow transplantation, end-stage cancer. j: diagnosed through the association of hemolytic schistocytic anemia and thrombocytopenia, without any clinically apparent alternative explanation to these hematological disorders, regardless of renal or neurologic abnormalities k: diagnosed by its clinical presentation (thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurological involvement, renal abnormalities, fever); Thrombocytopenia was defined as a platelet count below 100-109/dl. Microangiopathic hemolytic anemia was defined by the presence of red cell fragmentation on peripheral blood smear, high bilirubin and LDH serum levels. Renal failure was defined as creatinine levels >1.4 mg/dl, blood urea levels >50 mg/dl, and/or proteinuria as defined by the normal ranges of our laboratory. Fever was defined as a body temperature above 38.5°C. l: platelet count greater than 150 x 109/l and a significant decrease in the serum LDH level m: absence of signs and symptoms and normal complete blood count for four consecutive weeks n: recurrence of signs and symptoms of TTP after a month of stable remission. o: defined as total reversal of clinical manifestations and thrombocytopenia. p: defined as the reappearance of clinical disturbances and/or thrombocytopenia after 7 consecutive days of complete remission q: Patients with platelet counts < 20 x 109/L after 3 days of therapeutic plasma exchange r: defined as a 50% reduction in serum LDH levels combined with two consecutive daily platelet counts of 50 x 10 ⁹ /l. s: RR und 95%-CI wurden gemäß der Fragestellung (IG: Plasma-Austausch, CG: Plasmainfusion) zur besseren Vergleichbarkeit neu berechnet						

5.8.21. Fragestellung 20

Die Evidenz aus 2 systematischen Übersichtsarbeiten und 2 Primärstudien wird in Tabelle 123 dargestellt. Im folgenden Abschnitt werden die Charakteristika der inkludierten Evidenz sowie die Ergebnisse zu den harten Endpunkten Mortalität, Rezidiv-Risiko und schwere unerwünschte Ereignisse zusammengefasst.

Charakteristika

In diesen Evidenzbericht wurden 2 systematische Übersichten (Bruskill 2007, Kokolo 2011) eingeschlossen (siehe Tabelle 123).

Die Übersichtsarbeit von Bruskill 2007 basiert auf einer systematischen Suche bis Mai 2005 und umfasst 2 RCTs zur gesuchten Fragestellung unter Einschluss von 43 Patient*innen. Bei den inkludierten Studien handelt es sich um 90 RCTs aus den USA, Sacher 1996 inkludieren insgesamt 25, Horowitz & Pehta 1998 insgesamt 18 Patient*innen mit akuter TTP.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Kokolo et al. 2011 (als Update der Handlungsempfehlung der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) zur Fragestellung der Anwendung von Octaplas bei verschiedenen klinischen Indikationen) werden insgesamt 2 andere Studien zum Vergleich von SDP und FFP ohne Einschränkungen des Erkrankungsbildes ausgewertet, wobei durch die Autor*innen keine statistische Zusammenfassung der Daten erfolgte. Kokolo 2011 basiert auf einer Suche für die Jahre 2007 bis 2010, es wurden die schwedische prospektive Kohortenstudie Studie von Vaara 2010 mit 1272 Patient*innen (intensivpflichtig 54%, mit thorakalen Erkrankungen 40%) und die internationale Hämovigilanzstudie von Flesland 2007 eingeschlossen. Die hier außerdem inkludierte Studie von Scully et al. 2007 vergleicht SDP mit Cryoprecipitate-poor Plasma (CPP) und wurde deshalb in diesem Evidenzbericht nicht berücksichtigt. Die ältere Version der Handlungsempfehlung der CADTH wurde als Evidenz nicht berücksichtigt, da es sich bei den hier verwendeten Studien fast ausschließlich um Evidenz mit kleiner Anzahl transfundierter Einheiten, häufig ohne passende Vergleichsgruppe oder unter Berücksichtigung anderer Endpunkte, handelt.

Es wurden insgesamt 2 Primärstudien aus den Jahren 2015 und 2022 berücksichtigt, die den Vergleich der Therapien mit SDP und FFP in Bezug auf Effektivität und Sicherheit bei Patient*innen mit TTP umfassen. Die prospektive Kohortenstudie von McRae 2022 behandelt sowohl Daten zum Vergleich von SDP und FFP bei n=20 Patient*innen mit TTP als auch bei 40 Patient*innen mit orthotoper Lebertransplantation (OLT), es wurden ausschließlich die Daten der TTP-Kohorte berücksichtigt. Die retrospektive Kohortenstudie von Toussaint-Hacquard 2015 schließt 108 Patient*innen mit akuter TTP zum Vergleich von SDP- und FFP-Infusionen ein.

Ergebnisse

Mortalität

Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität berichtet die systematische Übersichtsarbeit von Bruskill 2007 unter Berücksichtigung von 2 Studien mit insgesamt 43 Patient*innen. Bei geringer Heterogenität zeigt sich **kein Unterschied zwischen den Gruppen** (RR 1.37, 95%-KI 0.36 bis 5.18, $I^2=22\%$). Diese Ergebnisse werden durch die zusätzlich identifizierten Primärstudien mit insgesamt 128 Patient*innen bestätigt, sowohl die Studie von McRae 2022 als auch die Studie von Toussaint-Hacquard 2015 zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen (RR 3.00 95%-KI 0.14 bis 65.90 bzw. RR 0.78, 95%-KI 0.22 bis 2.80).

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Therapien von Patient*innen im akuten TTP-Schub mit SDP- oder FFP-Plasmainfusionen unter Berücksichtigung von N=4 Studien wird in Abbildung

59 dargestellt, es zeigt sich zusammengerechnet bei geringer Heterogenität kein Unterschied zwischen den Gruppen (RR 1.09, 95%-KI 0.53 bis 2.26, $I^2=0\%$) (siehe Abbildung 59).

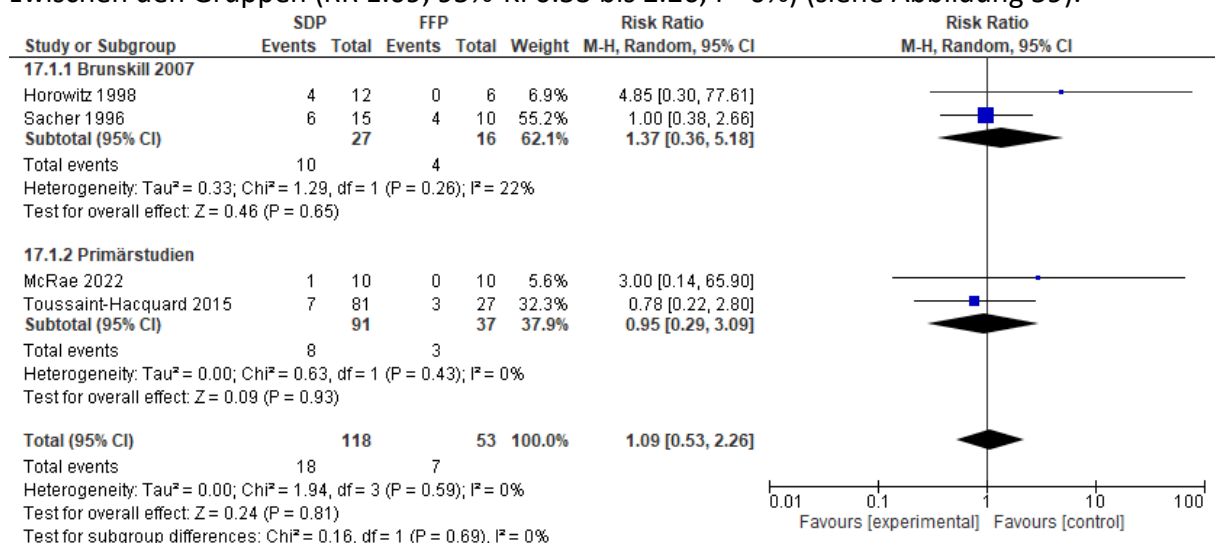


Abbildung 59: Vergleich der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität beim Vergleich von SDP- und FFP-Plasmainfusionen bei TTP-Patient*innen im akuten Schub

Rezidiv

In der systematischen Übersicht von Brunskill 2007 werden Ergebnisse aus 2 Studien zum Endpunkt Rezidiv berichtet, ohne dass ein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden konnte, auch die retrospektive Kohortenstudie von Toussaint-Hacquard 2015 zeigt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (RR 0.59, 95%-KI 0.22 bis 1.59).

McRae 2022 dokumentieren keinen Rezidiv sowohl nach der Therapie mit SDP als auch FFP.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu schweren unerwünschten Ereignissen bei SDP- oder FFP-Infusionen sind heterogen. Unerwünschte Ereignisse werden in beiden systematischen Übersichten berichtet. Die von Kokolo 2011 eingeschlossene prospektive Kohortenstudie von Vaara 2010 unter Einschluss von 1272 Patient*innen verschiedener Erkrankungsentitäten (intensivpflichtig 54%, mit thorakalen Erkrankungen 40%), die eine Plasmatransfusion erhalten haben, zeigt weniger Transfusionsreaktionen in der SDP Gruppe (Octaplas) als in der FFP Gruppe (RR 0.01, 95%-KI 0.00 bis 0.18). Die internationale Hämovigilanzstudie von Flesland 2007 (Angabe pro 100 000 Einwohner*innen, alle Erkrankungsentitäten) konnte keinen Unterschied zwischen Ländern mit unterschiedlichen Therapieregimen feststellen, berichtet aber ebenfalls weniger schwere immunologische Reaktionen in Norwegen (Octaplas) im Vergleich zu Ländern mit FFP-Infusionen. Die systematische Übersichtsarbeit von Brunskill 2007 zeigt unter Berücksichtigung einer Studie mit 25 Patient*innen keinen Unterschied bei der Behandlung von TTP-Patient*innen (je 0.6 Ereignisse pro Patient*in in beiden Therapiearmen).

In 2 Primärstudien wird der Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse berücksichtigt. McRae 2022 dokumentieren bei den 20 TTP-Patient*innen keine Transfusionsreaktionen und keine thromboembolischen oder neurologischen Ereignisse, Blutungsereignisse traten etwas seltener in der SDP-Gruppe im Vergleich zur FFP-Gruppe auf (7 Ereignisse bei 3 von 10 Patient*innen vs. 12 Ereignisse bei 6 von 10 Patient*innen). Die Studie von Toussaint-Hacquard 2015 zeigt bei der Behandlung von TTP-Patient*innen hingegen deutlich weniger schwere unerwünschte Ereignisse in der SDP-Gruppe im Vergleich zu FFP (RR 0,29; 95%-KI 0,12 bis 0,73).

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad wurde mit 2 (Brunskill 2007), 2- (Kokolo 2011) und 3- (McRae 2022, Toussant-Hacquard 2015) bewertet (siehe Tabelle 123).

Für die systematischen Übersichten erfolgte eine Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von

- Studienlimitationen aufgrund fehlender Genauigkeit der Dokumentation in den Studien und in der systematischen Übersicht (Abwertung von 1 auf 1-) bzw. dem Einschluss nicht-randomisierter Studien ohne Konfounderadjustierung (Abwertung von 1 auf 2),
- Indirektheit aufgrund unterschiedlicher Definition der Endpunkte und dem Einschluss von anderen Patient*innengruppen und
- Unzureichender Präzision bei kleinen Patient*innen- und Ereigniszahlen.

Tabelle 123: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten und ergänzenden Primärstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Brunskill 2007 (104) Search until 05/2005	Einschluss: Patients of any age with TTP (as defined by diagnostic criteria stated within the study); A randomized study with a concurrent control group; Comparison of PE (all doses, schedules and replacement fluids) with either PI or another schedule of PE; Presentation of results from a relevant clinical and/or laboratory outcome. Ausschluss: secondary publications of an included study; non-randomized trial; and absence of an intervention comparison relevant to the review	systematische Übersichtsarbeit N=2 RCTs n=43 inkludierte Studien: Sacher et al. 1996 (TTP with Intermittent or initial onset); Horowitz & Pehta 1998 (Acute TTP) United States	IG: PE SDP (n=27) vs. CG: PE FFP (n=16)	Mortality; Remission ^a ; Rezidiv Number of Treatment Episodes; Platelet counts at 12 month; Adverse Events;	Mortality (N=2, n=43): SDP: 10 of 27 (37%) vs. FFP: 4 of 16 (25%) RR 1.37, 95%-CI 0.36 to 5.18; (I ² =22%) The cause of death was reported in one study (Horowitz et al. 1998) and stated as not being related to treatment with SDP. Remission^a: Horowitz et al. 1998 (n=18): SDP 7/12 (58%) vs. FFP 6/6 (100%); RR 0.62, 95%-CI 0.37 to 1.03, kein Unterschied zwischen den Gruppen. Rezidiv: Sacher 1996 ^d : SDP (n=15) 0.2 vs. FFP (n=10) 0.1 mean number of Rezidivs per patient. Horowitz 1998 ^c : SDP (n=12) 0.3± 0.6 vs. FFP (n=6) 0.2± 0.4 mean number of Rezidivs per patient. Number of Treatment Episodes/patient: little difference in mean number of treatment episodes per patient and total volume of plasma exchanged between the treatment arms; both quantities were greatest in the SDP treatment arms in both studies. Sacher et al.: SDP (n=15) 10.3 vs. FFP (n=10) 9.7 treatment episodes ^e . Horowitz et al.: SDP (n=12) 10.1 (±7.0) vs. FFP (n=6) 10.7	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und unzureichender Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					(±11.9) treatment episodes. Mean difference -0.60, 95%-CI -10.91 to 9.71. Platelet counts at 12 month: Sacher et al.: SDP (n=15) 72 K vs. FFP (n=10) 141 K mean rise in platelet count. ^e Adverse Events: Sacher et al.: Occurance of at least one adverse event per patient by 12 month: SDP (n=15) 0.6 vs. FFP (n=10) 0.6 events per patient. ^e No details was provided as to the adverse events experienced by patients in these trials.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Two studies compared SDP with FFP (Sacher et al., 1996; Horowitz et al., 1998). Neither study reported the type of SDP used. Both studies were undertaken in the United States and one of the studies formed part of the licence application for SDP in the United States (Horowitz et al., 1998). [...] Neither study recorded the type of adjunctive therapy administered. Outcome data were not pooled across these studies as how the outcomes were measured and the time-points for measurement of these outcomes differed across the studies. [...] In the trials comparing different replacement fluids, there was no consistent effect on mortality across the treatment groups.[...] There were few similarities between the studies comparing different replacement fluids to make any recommendations of the efficacy of one replacement fluid over any other. [...] Different ways of denoting response, remission, success or failure of treatment or TTP score were used by the included trials. These variations both precluded the statistical pooling of data in a meta-analysis and limited any comparison of the efficacy of treatment either between the studies or for each study from baseline to the end of treatment. Further, for the outcomes mortality and adverse events, the studies did not fully report events or differentiate between those events (adverse or death) that were as a result of the treatment and those that arose from TTP or any accompanying conditions. This makes it difficult to ascertain whether adverse events or death was a result of the treatment (catheter or plasma related) or TTP itself. This distinction is important when considering the benefit to risk ratio of an intervention.

A second key issue is that the methodological quality of the included studies was difficult to define, given the lack of detailed reporting of the methodology. Although it may be difficult to blind participants and clinicians to treatment allocation in trials comparing different replacement fluids, the blinding of outcome assessors should be undertaken to improve the rigour of the findings. Third, concerns about the validity of the data should be noted. The sample sizes of the included studies were small. Although this shows the rarity of the incidence of TTP, it also reduces confidence in the overall study findings. [...] Data were presented in abstract form only in one study (Sacher et al., 1996), thus limiting the amount of data reported and peer reviewed. [...] The results of this review do not challenge the findings from studies comparing PE with PI that there is superiority of PE over PI (Rock et al., 1991; Shepard et al., 1991), nor do they offer any answers as to the relative efficacy of the different replacement fluids for PE.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 2 RCTs mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (kein Protokoll, keine Patient*innencharakteristika) ohne zusammenfassende Metaanalysen unter Einschluss von 43 Patient*innen zum Vergleich von SDP und FFP als Austauschflüssigkeiten beim

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
therapeutischen Plasma-Austausch. Die Autor*innen diskutieren im Text ausführlich die Einschränkungen der Studien und begründen schlüssig, warum keine zusammenfassende statistische Analyse der beiden Studien erfolgte. Die Autor*innen kritisieren die Limitierung der Studien im Hinblick auf Anzahl, Studiengrößen und Dokumentation der Daten (daher Abwertung der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen) sowie mangelnde Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Definitionen der Endpunkte (Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision). Insgesamt konnte in Bezug auf die harten Endpunkte Mortalität, Rezidivrisiko und unerwünschte Ereignisse kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.						
Kokolo 2011 (111) 2007-2010 Includes studies: Vaara: late 2006 – December 2008 Flesland: 1999 – 2005	Einschluss: acute thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), intensive care, thorax conditions, and mixed populations. randomized controlled trials (RCTs) and observational studies evaluating Octaplas. Ausschluss: Abstracts, Case reports or case series consisting of a sample size of fewer than five patients	systematische Übersichtsarbeit N=3 In Bezug auf die Fragestellung berücksichtigt: N=2 Vaara et al. 2010 [Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.]; prospektive Kohortenstudie (n = 1272); Schweden. Charakteristika: intensive care patients (54%), patients with thoracic conditions (40%), and other patients (6%).	Vaara 2010: IG: Octaplas (a pooled solvent/ detergent-treated, virus-inactivated blood product) Infusion (2,621 units, n=811 patients) CG: FFP or wet plasma Infusion (1,135 units; n=461 patients) Flesland 2007: IG: Octaplas Infusion (Norway) CG: FFP Infusion (other countries)	effectiveness and safety of Octaplas for all indications	SAEs: Vaara 2010: >Adverse Transfusion Reaction significant less transfusion reactions in SDP group than in FFP group. 0 of 2.621 Octaplas- (n = 811 patients) vs. 19 of 1.135 FFP/thawed plasma-transfusions (8 mild, 6 moderate, and 5 severe) not due to infection (n = 461 patients) RR 0.01, 95%-CI 0.00 to 0.18 per infusion Flesland 2007: >immunological reaction no significant difference between groups 1 serious reaction due to Octaplas (2.5/100.000 transfusions in Norway) vs. 3.7 (Denmark) and 5.6/100.000 (United Kingdom) reactions due to transfusions of FFP. >TRALI no significant difference between groups No TRALI reportedly due to Octaplas transfusion, compared with 4.0 TRALIs per 100.000 FFP transfusions..	2- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
		Flesland,2007 (112) multinationale Hämovigilanz-Studie; from five European countries: Denmark (1999-2003), Norway (2004-2005), Sweden (2004), United Kingdom (2004), Finland (2004-2005).				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „While no differences in bleeding, infections, and other adverse transfusion reactions in patients receiving Octaplas and FFP were identified, the quality of the evidence in this systematic review update provides limited opportunities to assess differences in clinically important outcomes in patients receiving Octaplas as opposed to standard FP/FFP. More well- designed RCTs are required to determine the effectiveness and safety of Octaplas as compared with standard FFP..“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Update eines systematischen Reviews im Auftrag der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) zur Fragestellung der Sicherheit und Effektivität von Plasmainfusionen mit Octaplas im Vergleich zu anderen Plasmen (insb. FFP) unabhängig von der Art der Erkrankung bei Anwendung mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. Es wurden insgesamt nur zwei der drei inkludierten Studien des Reviews in der Analyse berücksichtigt, die FFP als Vergleichsgruppe verwendeten. Aufgrund von Indirektheit (Berücksichtigung nicht ausschließlich von TTP Patient*innen in den Studien) wurde um eine Kategorie abgewertet. Eine weitere Abwertung basiert auf dem Einschluss nicht-randomisierter Studien mit fehlender Konfounderadjustierung der Ergebnisse.						
McRae 2022 (113) prospektive Kohorten-studie	Einschluss: ≥ 18 years, diagnosed with TTP. Ausschluss: history of severe hypersensitivity reaction to plasma-	TTP: n=20 Rezidiv TTP (%): SDP: 2 (20); FFP: 3 (30) Age:	IG: SDP (Octaplas) n = 10 CG: FFP n = 10	dates of admission and discharge, ICU and hospital length of stay, transfusion reactions, hyperfibrinolysis, bleeding and thrombotic events,	Mortality: SDP: 1 of 10 (from complications of their multiple comorbidities, FFP: 0 of 10 no significant difference between groups (RR 3.00 95%-CI 0.14 to 65.90) Rezidiv:	3- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	derived products, deficiency in IgA with documented antibodies against IgA, and in the case of SDP patients, history of severe protein S deficiency	SDP: mean 42.6 years; FFP: mean 47.1 years Sex, male (%) : SDP: 3 (30); FFP: 6 (60)		and outcome on hospital discharge. Laboratory data collected include hemoglobin, hematocrit, platelet count, liver function tests, lactate dehydrogenase (LDH), and creatinine. specific data including number of plasma exchange procedures, ADAMTS13 activity levels, adverse effects including neurological changes and transfusion of other blood products were also collected.	no TTP Rezidivs after treatment in either group. SAEs no transfusion reactions at any point throughout admission. >Bleeding: no significant difference between groups. SDP: 0.43 events/patient (7 events, n=3/10) vs. FFP: 0.5 events/patient (12 events, n=6/10); p = 0.38. primary types of bleeding: petechiae and hematomas, gastrointestinal bleeding, hemoptysis, hematuria. >thromboembolic events/Neurologie: No thromboembolic events or neurological changes during or after plasmapheresis. platelet count: significantly improved within the control and SDP groups from admission to discharge, but no significant differences between groups (p = 0.31). LDH levels improved between admission and discharge for both groups (70% decrease in the control group, p < .001, and 80% decrease in the SDP group, p = .001). number of plasmapheresis procedures: no significant difference between groups. SDP (n=10) mean 4.4 ± 1.9, median 4, IQR [3–6] vs. FFP (n=10) mean 6.4 ± 3.5, median 4, IQR [4–9]. MD-2.00, 95%-CI -4.47 to 0.47.	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In accordance with previous studies reported in the literature, we conclude that SDP is at least as safe as FFP in the management of OLT and TTP patients and offers a pathogen-reduced plasma option. However, our study also revealed improved safety in the form of decreased creatinine levels and reduced total transfusions in patients who received SDP. In light of these findings, we believe further studies are needed to assess the potential for improved patient outcomes in the setting of SDP transfusion as compared to FFP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Angabe von Verblindung, keine Diskussion von Confoundern) unter Einschluss von n=20 Patient*innen mit TTP zum Vergleich der Therapie mit SDP oder FFP beim therapeutischen Plasma-Austausch. Die Gesamtzahl der Patient*innen ist klein und die Kontrollgruppe wurde retrospektiv analysiert, was möglicherweise zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben kann (Abwertung um eine Kategorie aufgrund von unzureichender Präzision). Insgesamt zeigen sich in der TTP-Kohorte keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien. Der Zeitraum in dem die Behandlungen stattgefunden haben, wurde nicht näher angegeben.						
Toussaint-Hacquard 2015 (114) January 2005 – June 2010	Einschluss: acquired idiopathic TTP ⁱ in adults (at least 18 years old) treated with PE; Only initial episodes were included; episodes treated with one plasma preparation only. Ausschluss: other thrombotic microangiopathies (solid organ or hematopoietic stem cell transplant, cancer and chemotherapy, HELLP syndrome, active systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis, human immunodeficiency virus infection)	retrospektive Kohortenstudie; France n= 108 Age: SDP: 39.4 yrs qFFP: 40.7 yrs Sex, female (%): SDP: 59 (72.8); qFFP: 18 (66.7) ADAMTS13 activity (% activity): SDP: 0.7 (62.4) qFFP: 1.0 (65.0)	IG: n=81 treated with SDP CG: n=27 treated with quarantine fresh-frozen plasma (qFFP).	primary endpoint: time to platelet (PLT) count recovery. Mortality; Rezidiv ^f ; Flare-up ^g ; Response/Remission ^h	Mortality: no significant difference between groups. (before platelet count recovery) SDP: 7 of 81 patients (8.6%); qFFP: 3 of 27 patients (11.1%); p=0.71; RR 0.78, 95%-CI 0.22 to 2.80 Rezidiv^f: no significant difference between groups. SDP: 9 of 73 (12.3%); qFFP: 5 of 24 (20.8%); p=0.30; RR 0.59, 95%-CI 0.22 to 1.59 Exacerbation (Flare-up^g): no significant difference between groups. SDP: 40 of 81 (49.4%); qFFP: 16 of 27 (61.5%); p=0.28; RR 0.80; 95%-CI 0.55 to 1.17 SAEs: significantly less Adverse reactions during PE in the S/D plasma group than in the qFFP group.	3- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	ciency virus infection, and severe sepsis.)				SDP: 7 of 81 (8.6%); qFFP: 8 of 27 (29.6%); p = 0.006; RR 0.29; 95%-CI 0.12 to 0.73 SDP: Allergic reaction/vasovagal syncope (1), vomit (1), convulsions (1), transfusion-related acute lung injury suspicion (1), pulmonary edema (1), and undefined (2). qFFP: Toxidermia (1), hypothermia/pain/shiver (1), immunoallergic episode with fever (1), and undefined (5). Remission at 12 month^h: no significant difference between groups. SDP: 28 of 81 (34.6%); qFFP: 7 of 27 (25.9%); p=0.41; RR 1.33 95%-CI 0.66 to 2.70 Time to platelet count recovery: no significant difference between groups. median 15 days vs. 19 days; p=0.126. There was a significant interaction between type of plasma and age, and for patients less than 40 years old, the use of S/D plasma was associated with a shorter time to PLT count recovery versus qFFP (median, 13 [95% CI 9 to 16] days vs. 20 [95% CI 16 to 64] days, respectively; p=0.004)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "As evidenced by the lack of adverse events in either cohort and similar clinical outcomes, we conclude that SDP is comparable in safety and effectiveness to FFP in OLT and TTP patients. Further studies are needed to evaluate the potential for improved safety with SDP."						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von n=108 Patient*innen zum Vergleich der Therapie von Patient*innen mit iTTP mit SDP oder FFP beim therapeutischen Plasma-Austausch. Das retrospektive Studiendesign und geringe Größe von Interventions- und Kontrollgruppe schränken die Qualität der Evidenz ein (Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision). Weitere Einschränkungen konnten nicht festgestellt werden. In Bezug auf die harten Endpunkte Mortalität und Rezidiv zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, für die schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein Vorteil für die Therapie mit SDP.						
APT: antiplatelet therapy; CG: Control group; CI: Confidence interval; CKD: chronic kidney disease; FFP: Fresh Frozen Plasma; FP24: Frozen Plasma 24 hours; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes and low PLT count; IG: Intervention group; IQR: Interquartilsabstand; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; PI: Plasma Infusion; PE: Plasma Exchange; qFFP: quarantine fresh-frozen plasma; RR: Relative risk; SAEs: Severe Adverse Events; SD: Standardabweichung; SDP= Solvent Detergent Plasma; TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura; TRALI: transfusion-related acute lung injury; yrs: Jahre						
a: Remission rate defined as >8 days since last PE/infusion, platelet counts >150 000 mm ⁻³ , and serum LDH level <1.5 times normal						
c: “Rezidiv rate = a drop in platelet count to <100 000 mm ⁻³ or an increase in LDH level to >1.5 times normal in a patient in remission or a clinical condition of patient requiring reinstitution of plasma therapy”						
d: Reported but not defined						
e: keine Angabe von Standartabweichung						
f: “Rezidiv was defined as the recurrence of neurologic manifestations and/or of thrombocytopenia (<100 x 10 ⁹ /L for at least 2 days) without any other identifiable cause, after sustained remission achievement.”						
g: “Flare-up was defined as an exacerbation of the disease characterized by the occurrence or recurrence of neurologic manifestations and/or a recurrence of thrombocytopenia (<100 x 10 ⁹ /L at least 2 days) and/or a worsening of thrombocytopenia without any other identifiable cause, before the achievement of a sustained remission.”						
h: “Sustained remission was a complete response that persisted for more than 30 consecutive days from the first day of PLT count recovery (this period of time included the maintenance treatment with PE). A complete response consisted in the disappearance of neurologic manifestations if initially present and a complete PLT count recovery (150 x 10 ⁹ /L) for at least 2 consecutive days.”						
i: “The criteria included the presence of antiglobulin test–negative microangiopathic hemolytic anemia (schistocytes detected with examination of peripheral blood smear), acute thrombocytopenia (<150 x 10 ⁹ /L), and severe ADAMTS13 deficiency (defined as ADAMTS13 activity <10%) associated with anti-ADAMTS13 autoantibodies.”						
j: “FFP is defined as plasma separated and frozen from single donor within 8 hours of collection, and FP24 is defined as plasma collected, separated, and frozen within 24 hours of collection. SDP is a pooled plasma product developed to improve the safety profile of plasma.”						

5.8.22. Fragestellung 21

Studiencharakteristika

Es liegt eine Zulassung für rADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP vor, welche durch die EMA (European Medicine Agency) geprüft wurde. Diese basiert auf einer geplanten Interimsanalyse einer randomisierten Cross-over-Studie (Scully 2024) (50) und der Dosisfindungsstudie (Phase 1) (Scully 2017) (51). Es fehlen noch die finalen Ergebnisse aus Scully 2024 sowie einer laufenden Nachbeobachtungsstudie (NCT04683003). Daher werden alle neu verfügbare Informationen von der EMA jährlich überprüft (115). Zusätzlich wurden Ergebnisse der Nutzenbewertung des GBA vom 20. Februar 2025 extrahiert.

Dosisfindungsstudie

In der multizentrisch durchgeführten prospektiven unverblindeten Dosis-Eskalationsstudie (Scully 2017), welche in den Jahren 2014 bis 2016 durchgeführt wurde, wurde erstmals die Sicherheit des rekombinanten ADAMTS13 am Menschen überprüft. Unter Berücksichtigung von immunogenetischer Toleranz und Pharmakokinetik konnte so bei 13 Patient*innen mit schwerer kongenitaler TTP und ADAMTS13-Defizienz eine Dosierung für folgende Studien etabliert werden. Hierzu erfolgte eine individuelle Anpassung zu Dosierungen 5, 20 oder 40 IE/kg Körpergewicht, wobei eine internationale Einheit einer ADAMTS13-Aktivität in 1ml Plasma entspricht. Dosiserhöhungen erfolgten nach kurzzeitiger Überwachung der Sicherheit und eine unabhängige Kontrolle durch ein Data Monitoring Committee (siehe Tabelle 124).

Randomisierte Cross-over-Studie

Prophylaxe

In der anschließenden multizentrisch durchgeführten unverblindeten randomisierten Cross-over-Studie (Scully 2024, NCT03393975) wurden die Sicherheit und Effektivität von rekombinantem ADAMTS13 (BAX 930) in der prophylaktischen und Akutphase-Therapie von schwerer kongenitaler TTP überprüft. In einer Prophylaxe-Studie wurden 48 Patient*innen in 2 Phasen über jeweils 6 Monate entweder zuerst mit rekombinantem ADAMTS13 und anschließend mit Standardtherapie (Phase 1) oder aber erst mit Standardtherapie und anschließend mit rekombinantem ADAMTS13 (Phase 2) behandelt. Die anschließenden 6 Monate dienten der längeren Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem ADAMTS13 und alle Patient*innen erhielten eine Prophylaxe mit rekombinantem ADAMTS13 (Phase 3). Es werden Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse für den Zeitraum vom 13.10.2017 bis zum 12.08.2022 ausgewertet, nachdem 32 Patient*innen die Studie beendet hatten. Bis Ende Mai 2024 sollte die Datenerhebung für die Studie beendet sein. Primärer Endpunkt bei prophylaktischer Behandlung ist die Anzahl an akuten TTP-Ereignissen bei Patient*innen (siehe Tabelle 124).

Therapie

In einer randomisierten Studie wurden die rekombinante ADAMTS13- mit Standardtherapie verglichen. Patient*innen mit erfolgreich therapierten Schüben konnten im Anschluss der Prophylaxe-Kohorte beitreten (siehe Tabelle 124).

Nachbeobachtungsstudie

Aktuell läuft seit dem 14.04.2021 eine follow-up Studie (NCT04683003) von Scully 2024, um Nebenwirkungen und Langzeiteffekte durch die Therapie mit rADAMTS13 zu erfassen, geplantes Studienende ist der 16.03.2027. Hier sollen ca. 77 cTTP-Patient*innen mit rADAMTS13 behandelt werden. Dies betrifft 57 Patient*innen, welche in vorhergehenden Studien (Scully 2017 oder Scully 2024) behandelt wurden und mindestens 20 bisher nicht mit rADAMTS13 behandelte Patient*innen. Dabei soll rADAMTS13 sowohl in der Prophylaxe als auch im akuten Schub eingesetzt werden (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683003>).

Ergebnisse zu dieser Studie liegen noch nicht vor. Der geplante primäre Endpunkt umfasst behandlungsbedingte und schwere unerwünschte Nebenwirkungen, sekundäre Endpunkte umfassen das Auftreten von TTP-Ereignissen, Zeit bis zum Behandlungserfolg, Nebenwirkungen, Lebensqualität und Kosten.

Ergebnisse

Dosisfindungsstudie

In Scully 2017 erhielten 15 Patient*innen mit cTTP die höchste individuelle verträgliche Dosis von 5 (n=3), 20 (n=3) oder 40 (n=9) IE rADAMTS13 pro kg Körpergewicht, wobei die höchste Dosierung von 40IE einer ADAMTS13-Konzentration entsprechen sollte, die durch einen einfach-volumen Plasma-Austausch erreicht wird. Alle Patient*innen schlossen die Studie ab. Es zeigte sich in allen Kohorten unter Betrachtung der ADAMTS13-Aktivität im Plasma eine Pharmakokinetik, die den Berechnungen entspricht und vergleichbar ist mit der durch Plasmainfusionen. Zudem wurde keine Bildung von Anti-ADAMTS13-Antikörpern beobachtet, es kam zu keinem Rezidiv bei moderatem Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH) um 5-10% innerhalb der ersten 48 Stunden. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen festgestellt, bei Betrachtung der Thrombozytenzahl zeigte sich in allen Kohorten ein steigender Trend (siehe Tabelle 124).

Randomisierte Cross-over-Studie

In der randomisierten Cross-over Studie wurden insgesamt 48 Patient*innen mit kongenitaler TTP eingeschlossen, von denen 32 die Studie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse abgeschlossen hatten. 14 Patient*innen nahmen weiter regulär an der Studie teil, 2 Patient*innen mussten aufgrund einer schweren allergischen Reaktion auf Plasmainfusionen bzw. Bestätigung einer iTTP nachträglich ausgeschlossen werden.

Prophylaxe

Zusammenfassend konnte zwar kein Vorteil für die Interventionsgruppe gezeigt werden, aber alle Ereignisse traten in der Gruppe mit rADAMTS13 seltener auf. So zeigte sich für 32 Patient*innen eine insgesamt sehr geringere Anzahl akuter TTP Schübe für rADAMTS13 und Standardtherapie (0 vs 1 Ereignis, mittlere jährliche Ereignisrate 0,05). Auch subakute TTP-Ereignisse traten unter rADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie seltener auf (0 vs. 5 Ereignisse bei Patient*innen, mittlere jährliche Ereignisrate 0,25), in der 3. Periode (beide Gruppen rADAMTS13) kam es zu 2 Ereignissen bei 2 Patient*innen (mittlere jährliche Ereignisrate 0,07).

Für die ADAMTS13-Aktivität zeigte sich eine höhere Aktivität unter rADAMTS13 mit einem mittleren Maximum von 101% nach rADAMTS13 und 19 % nach Standardtherapie. Die mittlere Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität von $\geq 10\%$ betrug unter rADAMTS13 5,2 Tage (95%-KI 4,9 bis 5,5) im Vergleich zu 1,7 Tagen (95 %-KI 1,2 bis 2,2) mit Standardtherapie.

Die mittlere Thrombozytenzahl lag bei der Therapie mit rADAMTS13 bei $256 \times 10^9/\text{Liter}$ (95 %-KI 121 bis 391) verglichen mit $239 \times 10^9/\text{Liter}$ (95 %-KI, 113 bis 364) mit Standardtherapie, es zeigten sich mit 0,74 vs. 1.73 und signifikant weniger Thrombozytopenien unter Therapie mit rADAMTS13 (RR 0,4, 95%-KI 0,3 bis 0,7).

Bei Betrachtung der Nierenfunktion konnte zwischen den Therapiearmen kein Unterschied in der Anzahl der Anstiege der Serumkreatinin-Level über das 1,5-fache vom Ausgangswert (RR 1,3, 95 %-KI 0,2 bis 7,8) gezeigt werden. Auch für das Auftreten neurologischer Symptome zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RR 0,6; 95 %-KI 0,3 bis 1,2).

Schwere unerwünschte Ereignisse deren Ursache die Studienleitenden in der Therapie sahen traten mit rADAMTS13 bei 0 von 45 Patient*innen im Vergleich zu 1 von 44 (2 %) Patient*innen mit Standardtherapie auf. Es kam zu keinen Todesfällen durch schwere unerwünschte

Ereignisse unter den Therapien, ein Studienabbruch war bei 0 von 45 Patient*innen mit rADAMTS13 nötig verglichen mit 1 von 44 Patient*innen (2 %) unter Standardtherapie, eine Unterbrechung der Prophylaxe durch therapiebedingte Nebenwirkungen musste bei 0 von 45 Patient*innen mit rADAMTS13 im Vergleich zu 7 von 44 (16%) Patient*innen mit Standardtherapie erfolgen.

Therapie

Es wurden 7 akute TTP-Schübe bei 6 Patient*innen behandelt (davon ein Ereignis während der Prophylaxe mit Standardtherapie). Eine Stunde nach Infusion konnte eine mittlere ADAMTS13-Aktivität von 1,14 IU/ml mit rADAMTS13 und 0,18 IU/ml mit Standardtherapie gemessen werden. Die Thrombozytenzahl zeigte in beiden Therapiearmen einen steigenden Trend, es kam zu keinen schweren unerwünschten Ereignissen (siehe Tabelle 124).

Fachinformation

Die Zulassung von ADZYNMA® als rekombinanter ADAMTS13 erfolgte am 01.08.2024. Laut Fachinformation kann das Medikament als Enzyzersatztherapie bei Kindern und Erwachsenen (alle Altersgruppen) mit kongenitaler TTP zur Behandlung eines ADMATS13-Mangels eingesetzt werden. Hierbei wird für den akuten Schub eine bedarfsgerechte Anpassung der Dosis von 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1, 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2. Und 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der akuten Episode empfohlen. Die prophylaktische Therapie kann mit 40 I.E./kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen fortgeführt werden und bei Bedarf auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich erhöht werden (115).

Tabelle 124: Evidenztabelle zur Wirksamkeit von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit cTTP

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Scully 2017 (51) NCT 02216084 30.09.2014- 22.02.2016	Einschluss: severe congenital ADAMTS13 deficiency (baseline plasma ADAMTS13 activity < 6%) confirmed by genetic testing, ages 12 to 65 years, and the absence of severe TTP symptoms at the time of screening (stable laboratory parameters: platelet count >100 × 109/L; lactate dehydrogenase [LDH] <3 times the upper limit of normal) Ausschluss: end organ damage (e.g. stroke, heart, renal disease, or abnormal liver	prospective, open-label, multicenter, first- in-human dose escalation study n= 15 Sex n (%): 47 % males Age: 16 to 41 (median 30) Age at diagnosis: < 1 to 36 (median 16) years Race n (%): White 12 (80) Asian 2 (13) Black 1 (7)	IG: rADAMTS13 K1: 5U/kg, n =3 K2: 20U/kg, n=3 K3: 40U/kg, n=9 (The 40 U/kg dose has been calculated to correspond to doses of ADAMTS13 typically administered during single- volume plasma exchange sessions) Infusion-rate: 2 to 4 mL/minute (300 U/mL)	Safety (immunogenicity, tolerability) pharmaco-kinetics (clinical assess- ment, hematology, serum chemistry, urinalysis, coagulation tests, antibodies against ADAMTS13 or CHO cell protein, viral serology, cardiac troponin, D- dimers, and seromarkers for brain or renal impairment) Adverse Events	ADAMTS13-activity (FRETS-VWF73, n=15): dose-related increases (geometric mean of IR 0.0232 (U/mL·kg/U), mean terminal half-life 59.2 hours, initial half-life 17.0 hours) K1: quantifiable for 24 hours K2: quantifiable for 240 hours K3: quantifiable for the full 288-hour study period ADAMTS13-Antigen (n=15): predose (baseline): low (0.003 to 0.031 U/mL), but quantifiable in all but 2 patients (1 patient each in the 5 and 40 U/kg dose cohorts). Postdose: quantifiable in all samples up to the last collection at 288 hours postdose. Higher than baseline (predose) values. Pharmacokinetic parameter estimates for ADAMTS13-Ag were comparable to ADAMTS13- activity; no major differences between adolescents and adults. Antibodies (n=15): Anti-ADAMTS13 neutralizing antibody: less than 0.6 BU/mL (all cohorts; times at screening, infusion predose, and study completion, day 28 ± 3 days). No anti-CHO protein- and anti-ADAMTS13 binding antibodies at all times.	4

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	function tests); medical history or presence of functional neutralizing ADAMTS-13- inhibitor at screening; a medical history of immunological or autoimmune disorders; significant neurological events				Rezidiv (n=15): No acute manifestations of cTTP. modest LDH-decrease (5% to 10%) relative to baseline in the first 48 hours postinfusion in all dosing cohorts. Platelet count (n=15): Increasing trend in the platelet count up to 6 days after infusion in all dosing cohorts. Adverse Events (n=15): well tolerated in all 15 patients. No serious AEs, no anaphylaxis or other allergic manifestations.	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, BAX 930 [= rADAMTS13] appeared to be safe and well-tolerated over a dose range of 5 to 40 U/kg in patients with cTTP, and there was no evidence of an immune response to BAX 930 after a single infusion. The activity PK parameters were comparable to those estimated from FFP studies and demonstrated approximate dose proportionality with respect to C_{max} and AUC. Finally, there was evidence for BAX 930 activity in vivo, including effects on VWF multimers, platelet count, and serum LDH. These data provide the basis for proceeding to a phase 3 pivotal study in cTTP, using previously anticipated prophylactic and treatment dosing regimens.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Phase 1 Dosisfindungsstudie zur ersten Untersuchung von Sicherheit, Tolerabilität und Pharmakokinetik von rekombinantem ADAMTS13 bei Patient*innen mit schwerer kongenitaler TTP unter Einschluss von 15 Patient*innen. Die maximale Konzentration wurde bei 3 Patient*innen bei 5 U/kg, bei weiteren 3 Patient*innen bei 10 U/Kg und bei 9 Patient*innen bei 40 U/kg festgelegt. Evidenzgrad wurde bei der vorliegenden Fallserie mit 4 festgelegt.						

Scully 2024 (50) NCT 03393975 phase 3, multi-national, open-label, two-period crossover RCT Geplante Interim analysis: 13.10.2017 – 12.08.2022 Study duration: 13.10.2017 to 30.05.2024	Einschluss: 0 to 70 years; congenital TTP (confirmed by molecular genetic testing and ADAMTS13 activity of <10%); able to receive standard therapy without unacceptable side effects Ausschluss: - other TTP-like disorder/ iTTP - hypersensitivity to hamster proteins medical history or presence of a functional ADAMTS13 inhibitor - medical history of genetic or acquired immune deficiency-severe cardiovascular disease - end-stage renal disease requiring chronic dialysis - hepatic dysfunction	n=48 randomized, n=32 completed trial; n=14 continuing trial; n=2 excluded (severe allergic reaction to plasmainfusion, confirmation of iTTP) age: 33 (3-68) years ≥ 18 years: 36 (75 %) Sex: 20 (42%) males	Cohort 1: Primary: PROPHYLAXIS (n=46): recombinant ADAMTS13 (40 IU per kg body weight i.v. weekly or every 2 weeks) vs. standard therapy (weekly or every 2 weeks, choice from among three types of pooled plasma products: fresh-frozen plasma, plasma treated with a solvent-detergent process, or plasma-derived factor VIII-von Willebrand factor concentrates) over 6 months, followed by alternative treatment	Primary: acute TTP events (prophylaxis cohort) secondary: Manifestations of TTP safety pharmacokinetics recombinant ADAMTS13 immunogenicity subacute TTP events (defined as two or more of the following (including ≥1 laboratory measurement): a decrease in the platelet count by at least 25% from base-line or to less than 150,000 per microliter, an increase in the LDH level to more than 1.5 times the baseline value or more than 1.5 times the ULN, or organspecific signs	Acute TTP event (defined as a decrease in the platelet count by at least 50% from baseline or to less than 100,000 per microliter and an elevation of the lactate dehydrogenase (LDH) level to more than 2 times the baseline value or more than 2 times the upper limit of the normal range (ULN)) while prophylaxis (period 1+2, n=32): lower in rADAMTS13 Group (0 vs. 1 acute TTP event due to a viral infection) mean annualized event rate 0.05 (95% CI, 0.00 to 0.14). Subacute TTP event while prophylaxis (n=32): In period 1 + 2: lower in rADAMTS13 Group (0 vs 5 events in 4 patients) raw mean annualized event rate 0.25; 95% CI, 0.05 to 0.53). period 3 (both groups rADAMTS13): 2 events in 2 patients raw mean annualized event rate, 0.07; 95% CI, 0.00 to 0.18) ADAMTS13-Activity (n=34/36) mean maximum: 101% (1.01 IU per milliliter, 95% CI, 0.92 to 1.09), after recombinant ADAMTS13 treatment vs. 19% (0.19 IU per milliliter, 95% CI, 0.15 to 0.22) after standard therapy. mean time with ADAMTS13 activity of 10% or higher: 5.2 days (95% CI 4.9 to 5.5) after rADAMTS13 vs. 1.7 days (95% CI 1.2 to 2.2) after standard therapy. Platelet count:	3 Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und unzureichen der Präzision

	- another investigational /interventional drug or immunomodulatory drug, within 30 days before enrollment - history of drug and/or alcohol abuse within the previous 2 years - progressive fatal disease and/or life expectancy of <3 months			or symptoms of TTP) Thrombocytopenia (decrease in the platelet count by at least 25% from base- line or to less than 150,000 per microliter) while prophylaxis (period 1+ 2, n=37/38): less events in rADAMTS13 group. event rate 0.74 (95% CI, 0.37 to 1.50) for recombinant ADAMTS13 (30 events in 9/37 patients) vs. 1.73 (95% CI, 0.92 to 3.23) for standard therapy (75 events in 19/38 patients). RR 0.4 (95%-CI 0.3 to 0.7) Mean platelet count while prophylaxis (period 1+2, n=35): 256×10⁹/liter (95% CI 121 to 391) for rADAMTS13 vs. 239×10⁹/liter (95% CI, 113 to 364) for standard therapy. A total of 80% of the patients had a higher mean platelet count with recombinant ADAMTS13 than with standard therapy. Increased creatinine level (defined as an increase in the serum level to more than 1.5 times the baseline value) while prophylaxis (Period 1 + 2, n=37/38): No difference between the groups shown. Event rate 0.10 (95%-CI 0.02 to 0.47) for rADAMTS13 (8 events in 3/37 patients) vs. 0.08 (95%-CI 0.02 to 0.36) for standard therapy (5 events in 2/38 patients). RR 1.3 (95% CI 0.2 to 7.8) Neurologic symptoms while prophylaxis (period 1 + 2, n=37/38): No difference between the groups shown. Event rate 0.18 (95%-CI 0.06 to 0.51) for rADAMTS13 (18 events in 4/37 patients) vs. 0.29 (95%-CI 0.11 to 0.78) for standard therapy (29 events in 7/38 patients); RR 0.6 (95%-CI 0,3 to 1,2)	

					Serious Adverse Events while prophylaxis related to study drug (period 1 + 2, n=45/44): 0/45 for rADAMTS13 vs. 1 of 44 (2%) for standard therapy (pyrexia). Severe Adverse Event while prophylaxis Period 1+2 (n=45/44): 3 of 45 patients (7%) for rADAMTS13 vs. 6 of 44 patients (14%) for standard therapy. Period 3 (n=36): 5 of 36 patients (14%). Adverse event leading to trial-drug discontinuation while prophylaxis (period 1+2, n=45/44): 0 of 45 for rADAMTS13 vs. 1 of 44 (2%) for standard therapy. Adverse event leading to trial-drug interruption while prophylaxis (period 1+2, n=45/44): 0 of 45 for rADAMTS13 vs. 7 of 44 (16%) for standard therapy. Adverse event leading to death (period 1+2+3, n=45/44): 0 patients in both groups.	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
			Cohort 2: ON-DEMAND (n=5) (acute TTP, defined as a decrease in the platelet count by at least 50% from baseline or to less than 100,000 per microliter and an elevation of the lactate dehydrogenase (LDH) level to more than 2 times the baseline value or more than 2 times the upper limit of the normal range (ULN)), recombinant ADAMTS13 (40 IU/kg on day 1, 20 IU/kg on day 2, and 15 IU/kg daily from		Acute TTP (On-demand arm) 7 events in 6 patients (including one event during prophylaxis with standard therapy): ADAMTS13 activity in acute cTTP (7 events in 6 patients): mean ADAMTS13 activity 1 hour after infusion 1.14 IU/ml (range, 0.87 to 1.41) with recombinant ADAMTS13 (2 events) vs. 0.18 IU/ml (range, 0.08 to 0.24) with standard therapy (3 events). For 2 events there are no detailed data available. Platelet count in acute cTTP (7 events in n=6 patients): Increasing trend in both groups (rADAMTS13 2 events, standard therapy 5 events) Severe Adverse Events (n=6): 2 SAEs, but not related to rADAMTS13 or standard therapy	3 Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und unzureichen der Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
			day 3 until 2 days after the acute TTP event had resolved. After resolution of the acute TTP events in the on-demand cohort, patients could opt to join the prophylactic cohort) vs. standard therapy All the patients completed the on-demand treatment; 3 moved to the prophylactic cohort and 2 ended their participation in the trial			

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “This trial showed that recombinant ADAMTS13 was an effective prophylactic therapeutic approach for patients with congenital TTP. In this interim analysis of a randomized, controlled trial, recombinant ADAMTS13 treatment was associated with approximately normal maximum ADAMTS13 activity and low levels of disease- related events and manifestations. No safety concerns were noted with recombinant ADAMTS13, and no neutralizing antibodies to ADAMTS13 were detected.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Zur Wirksamkeit einer Prophylaxe werden Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse einer randomisiert kontrollierten open-label Multicenter Phase 3 Studie im cross-over Design mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (Randomisierungsalgorithmen nicht beschrieben, keine Verblindung der Patient*innen, Behandler*innen oder Endpunkterfasser, fehlende Wash-out Periode zwischen den Behandlungszyklen) berichtet (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Eingeschlossen wurden 48 symptomfreie Patient*innen mit kongenitaler TTP, von denen 32 die Studie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse abgeschlossen hatten, 2 Patient*innen wurden nach Randomisierung von der Auswertung ausgeschlossen (gesicherte iTTP, allergische Reaktion auf Standardtherapie mit Plasmainfusion), 14 Patient*innen setzten die Studie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse fort. Aufgrund der seltenen Erkrankung war die Studie unterpowert (daher Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision), sodass keine definitiven Behandlungsaussagen möglich sind. Auf Abwertungen wegen der Industriefinanzierung wurde verzichtet, da es sich um eine Zulassungsstudie handelt und die Messwerte eine objektivierbare Auswertung ermöglichen. Während in der Wirksamkeit keine Unterschiede beobachtet wurden, scheinen die Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe mit rekombinanter ADAMTS13 seltener aufzutreten.						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
GBA 2025: Zusatz- nutzen von rADAMTS13 zur Behandlung eines ADAMTS13- Mangels bei Kindern und Erwachsene n mit cTTP	Alle dem GBA vorgelegten Quellen: Schriftliche Stellungnahme von Takeda vom 19. 12.2024 [4] und vom 09. Januar 2025 [5] Herstellerdossier vom 29. August 2024 [3] Nutzenbewertung zu rADAMTS13 [1] (116-119)	n=45 randomisierte Patient*innen mit cTTP aus Scully 2024 zur Bewertung der Wirksamkeit, n=49 aller behandelten Personen aus Scully 2024 zur Bewertung der Sicherheit (einschließlich n=4 Personen in der On-Demand- Behandlung)	recombinant ADAMTS13 (40 IU per kg body weight i.v. weekly or every 2 weeks) (n=45) vs. standard therapy (n=45) in Periode 1+2	Akute und subakute cTTP- Ereignisse	<u>Akute cTTP-Ereignisse</u> (ergänzend dargestellt): es konnte kein Unterschied gezeigt werden 1(2%) vs. 1(2%); RR 1,00 (95 %KI 0,25 bis 4,00) <u>subakute cTTP-Ereignisse</u> (ergänzend dargestellt): es konnte ein Vorteil für rADAMTS13 gezeigt werden 1 (2%) vs. 6 (13%); RR 0,17 (95 %KI 0,04 bis 0,67) <u>Neurologische Symptome</u> : es konnte kein Unterschied gezeigt werden: 4 (9 %) vs. 7 (15 %); RR 0,86 (95 %-KI 0,49 bis 1,51) <u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u> (ergänzend dargestellt): es konnte kein Unterschied gezeigt werden: 42 (86 %) vs. 44 (90 %) <u>Schwere UE</u> : es konnte kein Unterschied gezeigt werden: 4 (8 %) vs. 8 (16 %): RR 0,50 (95 %-KI 0,25 bis 1,00) <u>Schwerwiegende UE</u> : weniger in IG: 1(2 %) vs. 8 (16 %): RR 0,13 (95 %-KI 0,03 bis 0,50) <u>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</u> : es konnte kein Unterschied gezeigt werden: 0(0 %) vs. 1 (2 %)	3 Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und unzureichen der Präzision
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ Die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich auf die Periode 1 und 2 für alle randomisierten Personen (entsprechend ihrer Behandlungszuweisung) in der Prophylaxe-Kohorte (N = 45). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC im Endpunkt „Neurologische Symptome“. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft. In die Sicherheitsanalyse wurden die Daten der PK-I, die Daten der Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase einbezogen (n = 4), sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasst. Der pU (pharmazeutische						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Unternehmer) legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden wie z. B. Thrombozytopenie, Abdominalschmerz, Fatigue und Kopfschmerzen, da die TTPManifestationen protokollgemäß als UE erfasst wurden. Für den Endpunkt „schwere Unerwünschte Ereignisse“ sowie „UE , das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC. Für SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC (RR [95-KI]: 0,13 [0,03; 0,50], p = 0,0005). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als hoch eingestuft. “ Schlussfolgerung der Begutachterin: Der GBA konnte auf Grundlage der Ergebnisse des IQWiG keinen Unterschied in Sterblichkeit und Lebensqualität (es lagen keine Daten vor) und Morbidität (kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied) fetsstellen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wurde ein positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit mit weniger schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen in der rADAMTS13-Gruppe festgestellt.Die niedrige Aussagensicherheit wird aus dem hohen Verzerrungspotential abgeleitet (keine adäquate Verblindung der Patient*innen, Behandler*innen mit unterschiedlichen Erhebungsstrategien, Unklarheiten in der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und fehlender Washout-Phase, so dass ein Carry-over-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. Desweiteren ist die Stichprobengröße mit 49 Patient*innen und wenigen Ereignissen (1 und 8 von 49) sehr gering.						
AG: Antigen; BAX 930: rADAMTS13; CG: Control group; CI: Confidence interval; K: Kohorte; IG: Intervention group; IQR: Interquartilsabstand; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relative risk; SAEs: Severe Adverse Events; SD: Standardabweichung; TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura; yrs: Jahre						

5.8.23. Fragestellung 22

Studiencharakteristika

Es wurde 1 retrospektive Kohortenstudie aus Japan aus dem Jahr 2021 ausgewertet. Insgesamt wurden 55 TTP-Patient*innen eingeschlossen, um das Auftreten von Organschäden und Nebenwirkungen bei regelmäßigen (Interventionsgruppe) und bedarfsabhängigen (Kontrollgruppe) Plasmainfusionen zur Vermeidung von TTP-Rezidiven zu untersuchen. Die Patient*innen waren alle in Remission, überwiegend weiblich und im Median 33,8 Jahre alt. Die Interventionsgruppe bekam regelmäßige Plasmainfusionen und die Kontrollgruppe nur bedarfsabhängige Infusionen von FFP (fresh frozen plasma) (siehe Tabelle 125).

Ergebnisse

Die Rate von Organschäden und FFP-abhängigen Nebenwirkungen zeigte sich in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Allerdings muss gesagt werden, dass die Patient*innen in der Interventionsgruppe schlechtere Ausgangswerte in Bezug auf die Nierenfunktion und die Thrombozytenzahl aufzeigten, als die Patient*innen der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede in den Ausgangswerten der Patient*innen in Bezug auf Hämostase und Nierenfunktion wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Daher wurde der Evidenzgrad mit 3-bewertet. Es konnte keine Studie gefunden werden, die die Rate von TTP-Rezidiven bei prophylaktischen Plasmainfusionen untersucht (siehe Tabelle 125).

Tabelle 125: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Sakai, 2021 (120) retrospective cohort study Japan 2020	<u>Inclusion Criteria:</u> - cTTP diagnosis - remission - receiving prophylactic/on-demand FFP - deceased patients if they had experienced remission	- N=55 - n₁=41 - n₂=14 - median age: n₁: 38,6, n₂: 19,7 - Sex (F/M): n₁: 24/17 n₂: 9/5 - PLT count: n₁<n₂ (median: 138 vs 243 [$\cdot 10^9/l$]) - haemolytic markers (i. e. HB, LDH): n₁=n₂ - CREA: n₁>n₂ (median: 0,71 vs 0,58 [mg/dl])	<u>Intervention (n₁=41):</u> - prophylactic FFP infusions - median duration: 17,6 years - median dosage/month: 720ml - every two weeks <u>Control (n₂=14):</u> - on-demand FFP infusion - during Rezidiv - different in each case	<u>Primary:</u> - development of organ damage - rate of FFP-related adverse events <u>Secondary:</u> - frequency of TTP episodes in the previous 3y	<u>Rate of FFP-related adverse events:</u> higher in IG: 32 (78 %) vs. 6 (43 %) of the patients: RR 1.82 (95 %KI 0,97 to 3,41) reported adverse events in IG: urticaria (n=30), anaphylaxis (n=4), hepatitis C viral infection (n=3), hepatitis A viral infection (n=1) reported adverse events in IG: urticarial (n=6) <u>Development of organ damage:</u> higher in IG: 17(41,4 %) vs. 0 (p = 0,014): RR 10.36 (95 %KI 0.66 to 163.1): renal impairment (n=13), cerebral infarctions (n=6), cardiac hypofunction (n=1) <u>Frequency of TTP episodes in the previous 3y:</u> higher in IG: CG: 13 (31.7 %) vs. 0 had more than 10 episodes: RR 9.64 (95 %KI 0.61 to 152)	3- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: „This extensive questionnaire survey showed that the prophylactic FFP infusion group had significantly inferior results in several respects compared to the on-demand FFP infusion group. [...] This is probably because patients in the prophylactic FFP group would most likely suffer from the severe form of the disease, [...] In conclusion, since current protocols for FFP administration to the prophylactic FFP group in Japan may be insufficient for preventing cumulative organ damage, we believe that a higher dosage of ADAMTS13 supply using recombinant ADAMTS13 agent is needed in these patients.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Vergleichende retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 55 Patient*innen mit Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). n ₁ : prophylactic FFP infusion group, n ₂ : on-demand FFP infusion group, PLT: platelet, HB: haemoglobin, LDH: lactate dehydrogenase, CREA: serum creatinine level, FFP: fresh frozen plasma						

5.8.24. Fragestellung 23

Charakteristika

Es wurden 6 Veröffentlichungen aus Deutschland, den USA, Italien und UK aus den Jahren 2015 bis 2022 ausgewertet, davon 1 Kohortenstudie und 5 Querschnittstudien. Insgesamt wurden 769 TTP-Patient*innen eingeschlossen, um die Prävalenz von PTBS, Depression, Angststörung, Fatigue und kognitiven Einschränkungen und die Korrelation zwischen dem Vorhandensein oder dem Schweregrad einer Depression und der Anzahl der überlebten akuten Episoden zu untersuchen.

Die Patient*innen waren überwiegend weiblich und das mediane Alter lag bei 44,8 Jahren. In allen Studien außer bei Kelley 2023 wurden Fragebogen-basierte Umfragen durchgeführt und die Ergebnisse mit Hilfe von Skalen wie dem Beck Depression Inventory II (BDI-II) ausgewertet.

In allen Studien zeigte sich eine über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegende Prävalenz von Depression und/oder Angststörung und/oder PTBS und/oder kognitiven Einschränkungen und/oder Fatigue. Falter 2017 und Han 2015 konnten keine Korrelation zwischen dem Schweregrad von Depressionen und der Häufigkeit oder Schwere akuter TTP-Schübe, der Ethnie, dem Bildungsgrad, des Geschlecht, der Anzahl der TTP-Episoden oder der ADAMTS13-Aktivität während der Remission beobachten.

Es konnte keine Studie gefunden werden, die direkt untersucht, ob sich die psychischen Störungen durch eine psychologische Betreuung verbessern.

Es existieren S3-Leitlinien der AWMF sowohl für die unipolare Depression, als auch für Angststörungen und PTBS, die eine psychologische Betreuung empfehlen (siehe Tabelle 126).

Bewertung der Evidenz

Die Evidenzgrade der Studien lagen im Bereich zwischen 5 und 3- und es gab schwerwiegende Einschränkungen bei den Studienlimitationen (häufig fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben, Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet) und der Indirektheit (nur Untersuchung des Auftretens von psychischen Störungen, keine Untersuchung, ob sich diese durch psychologische Betreuung bessern) (siehe Tabelle 125).

Die neue Evidenz aus den Tabellen entspricht dem Good practices statement und erweitert die zu untersuchenden Spätfolgen um psychische Störungen.

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Häufigkeit von depressiven Störungen, Angststörungen, Fatigue, posttraumatischen Belastungsstörungen sowie kognitiven Einschränkungen bei Patient*innen mit TTP vor.

Depressive Störungen

Insgesamt 5 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von Depressionen auf Grundlage von Daten von 522 Patient*innen. In den Studien wurden Depressionen bei zwischen 42 und 81 % der Patient*innen diagnostiziert, wobei in Kelley 2022 die Hauptsymptome erfasst und die Symptome Angst und Depression zusammengefasst wurden. Zusammenfassend kann mit substantieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Depressionen bei 60 % (95 %KI 47 bis 74 %) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 60).

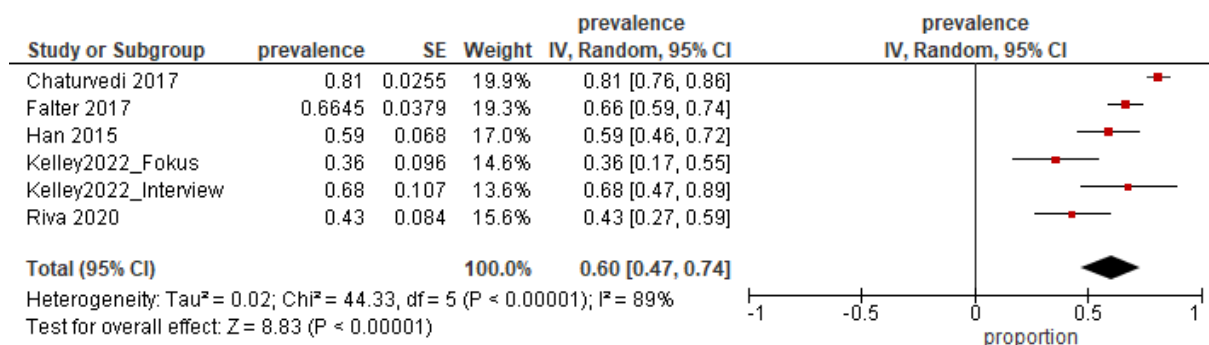


Abbildung 60: Häufigkeit von Depressionen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Drei Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von schweren Depressionen auf Grundlage von Daten von 443 Patient*innen. Es wurden schwere Depressionen bei zwischen 13 und 37 % der Patient*innen diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit substantieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von schweren Depressionen bei 26 % (95 %KI 9 bis 43 %) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 61).

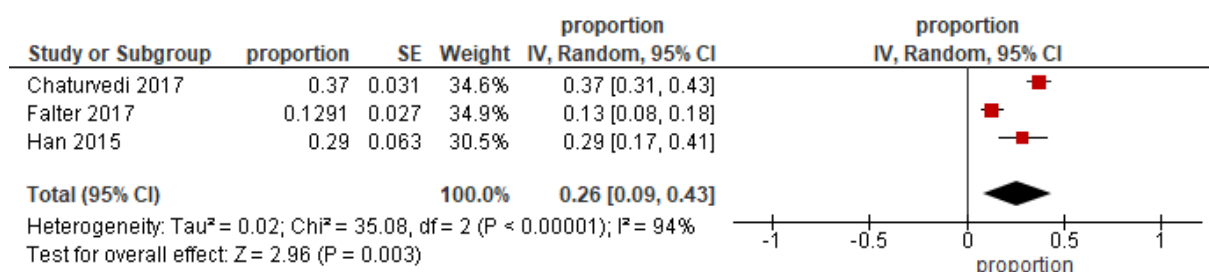


Abbildung 61: Häufigkeit von schweren Depressionen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Angststörungen

Drei Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von Angststörungen auf Grundlage von Daten von 234 Patient*innen. Es wurden Angststörungen bei zwischen 20 und 68 % der Patient*innen diagnostiziert oder berichtet, wobei in Kelley 2022 die Hauptsymptome erfasst und die Symptome Angst und Depression zusammengefasst wurden. Zusammenfassend kann mit substantieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Angststörungen bei 39 % (95 %KI 23 bis 54 %) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 62).

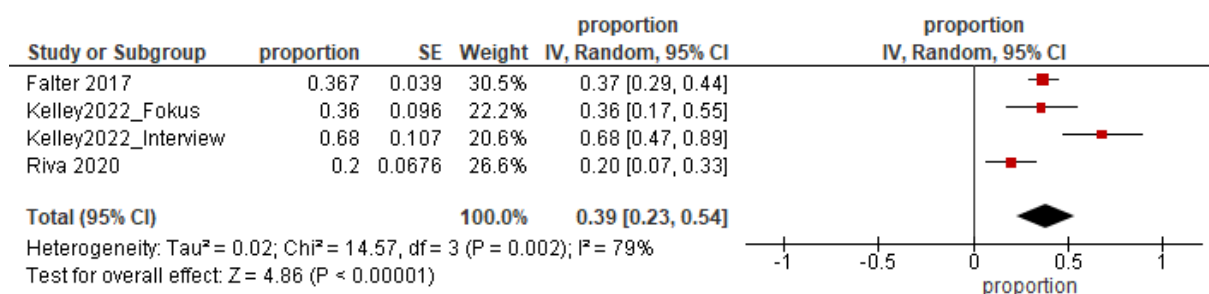


Abbildung 62: Häufigkeit von Angststörungen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Posttraumatische Belastungsstörungen

Zwei Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) auf Grundlage von Daten von insgesamt 391 Patient*innen. Beide Studien berichten posttraumatische Belastungsstörungen bei 35 % der Patient*innen (95 %KI 30 bis 40 %) (siehe Abbildung 63).

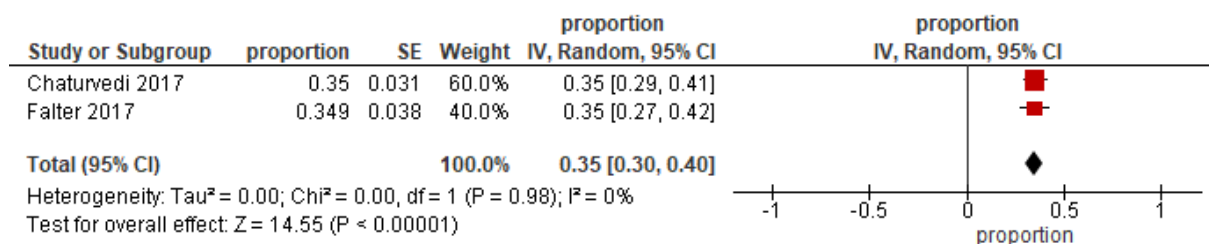


Abbildung 63: Häufigkeit von posttraumatischen Belastungsstörungen bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Fatigue

Fatigue wird in der Studie von Kelley 2022 einmal in Fokusgruppen und einmal in individuellen Interviews bei insgesamt 44 Patient*innen erfragt. Von diesen berichten 68 bzw. 74 % Fatigue als eines ihrer Hauptsymptome. Zusätzlich berichtet in Holmes 2021 73 % der Patient*innen dass Fatigue, die Tätigkeit im Berufsleben häufig oder immer erschwert. Zusammenfassend kann von Fatigue bei mindestens 72 % (95 %KI 63 bis 81 %) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 64).

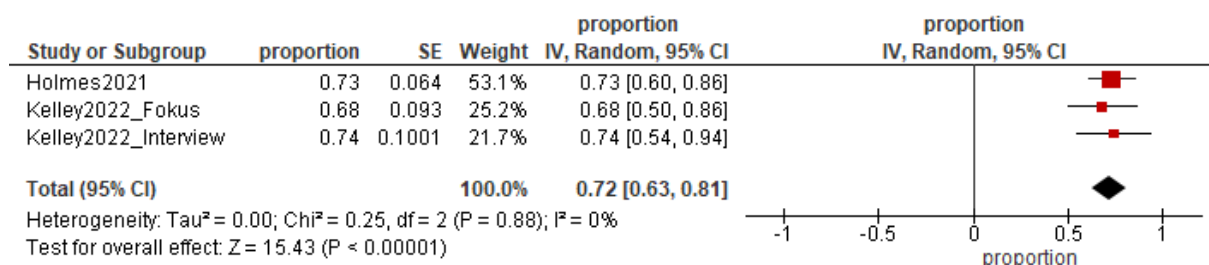


Abbildung 64: Häufigkeit von Fatigue als eines der Hauptsymptome bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Kognitive Einschränkungen

Kognitive Einschränkungen werden in der Studie von Kelley 2022 einmal in Fokusgruppen und einmal in individuellen Interviews bei insgesamt 44 Patient*innen erfragt. Von diesen berichten 76 bzw. 89 % von kognitiven Einschränkungen als eines ihrer Hauptsymptome. Weitere Informationen wurden in den Studien von Han 2015 und Holmes 2021 auf der Basis von Daten von 83 Patient*innen berichtet. Beide Studien berichten deutlich unter dem Bevölkerungsmittel liegende mittlere Werte kognitiver Fertigkeiten. Zusätzlich berichtet Holmes 2021 Wortfindungsstörungen bei 56, also 9% der Patient*innen. Zusammenfassend kann von kognitiven Einschränkungen bei mindestens 74 % (95 %KI 54 bis 94 %) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 65).

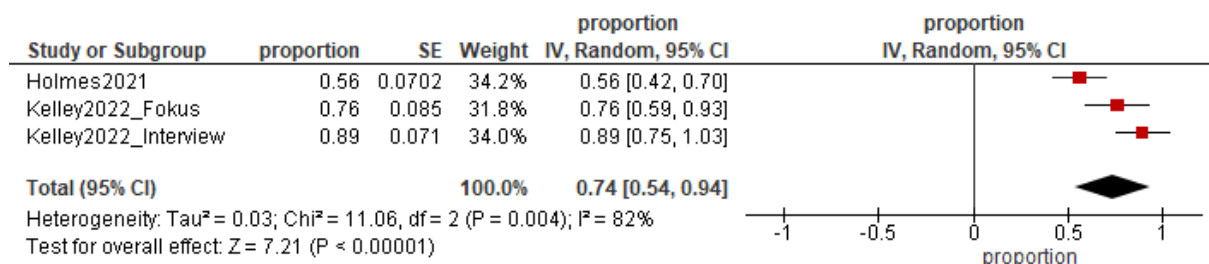


Abbildung 65: Häufigkeit von kognitiven Einschränkungen als eines der Hauptsymptome bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Tabelle 126: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub und zur Häufigkeit psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Methoden	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Han 2015 (121) Cross-sectional study USA 2004-2014	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> - enrolled in the Oklahoma TTP-HUS Registry - recovered from TTP	<u>Depression:</u> - n=52 in clinical remission <u>Cognitive impairment:</u> - n=33 in clinical remission	<u>Depression:</u> - annual evaluation and ADAMTS13 measurement - assessment 2004, 2006, 2009-2011, 2014 - BDI-II - psychiatric interview and RHRSD when moderate/severe depression in BDI-II <u>Cognitive impairment:</u> - single evaluation in 2014 - MoCA - RBANS	<u>Depression:</u> - frequency, severity and clinical course of depression <u>Cognitive impairment:</u> - frequency, severity and clinical course of cognitive impairment	<u>Depression:</u> 59% of the patients had mild/moderate/severe depression on at least one evaluation; 95%KI 0,46 to 0,72 29% of the patients had severe depression at least once; 95% KI 0,23 to 0,35 - the 2014 BDI-II scores were not significantly related to race, level of education, gender, number of TTP episodes, ADAMTS13 activity during remission - psychiatric interviews and RHRSD conducted in 9 patients - major depressive disorder in 89%; 95%KI 0,83 to 0,95	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "Our experience documents that depression and cognitive impairment affect many patients following recovery from acquired TTP. Both can contribute to impaired quality-of-life throughout the patients' lifetimes. These observations emphasize the critical importance of continuing surveillance screening for depression and cognitive impairment in these patients."						

Schlussfolgerung der Begutachterin: Repräsentative Querschnittstudie unter Einschluss von 52, bzw. 33 Personen. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben, Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet, keine Konfounderadjustierung, keine Konfidenzintervalle angegeben).						
Riva, 2020 (122) cross-sectional study Italien 2015-2016	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> at least 3 months after last TTP event	<u>Patient population:</u> - n=35 77% female - mean age: 45 years	psychological assessments administered in the frame of a single assessment session (HAM-D, HAM-A) rating scales for emotional wellbeing	investigate persistent emotional wellbeing and quality of life	- mean level of anxiety with HAM-A of 9,6 - mean level of depression with HAM-D of 7,4 - presence of clinical anxiety in 20% 95% KI 0,068 to 0,33 - presence of clinical depression in 43%; 95% KI 0,35 to 0,51 14% showed severe anxiety (HAM-A > 24) 14% showed medium level of depression (HAM-D > 24)	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "TTP patients have increased levels of anxiety and depression, which negatively affect their quality of life." Schlussfolgerung der Begutachterin: Repräsentative Querschnittstudie unter Einschluss von 35 Personen. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit und fehlender Kontrollgruppe. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben, Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet, keine Konfounderadjustierung, keine Konfidenzintervalle angegeben).						
Chaturvedi, 2017 (123) cross-sectional study USA 2016	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> - TTP survivors 18y or older - English speaking - complete a consent form	<u>Patient population:</u> - n=236 - BDI-II: 209 - PCL-5: 231 87% female - mean age: 44 years	- PTSD checklist for (DSM) 5 (PCL-5) - Beck Depression Inventory II (BDI-II)	prevalence of PTSD and depression in patients with TTP	- median PCL-5 score was 29 - PCL-5 score of 38 or higher (positive screening for PTSD) in 35% 95% KI 0,29 to 0,41 - median BDI-II score was 23 BDI-II > 13 (at least mild depression) in 81% 95% KI 0,79 to 0,83 - mild moderate and severe depression in 16%, 28% and 37%	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "We report a high prevalence of PTSD and depression in TTP survivors. These results are concerning and indicate a need for further investigation to better define this association and its consequences."						

Schlussfolgerung der Begutachterin: Teilweise repräsentative Querschnittstudie unter Einschluss von 236 Personen. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit und fehlender Kontrollgruppe. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben, Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet, keine Konfounderadjustierung, keine Konfidenzintervalle angegeben).

Falter 2017 (124) retrospective cohort study Deutschland 2012-2014	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> - clinical diagnosis of TTP with severe ADAMTS13 deficiency (<10%) in acute episode - age ≥ 18 - in remission (normal platelet counts for at least 30 days after the last plasma exchange)	<u>Patient population:</u> - n=155 82% female - mean age: 45 years <u>Control population:</u> - n=52 60% female - mean age: 35 years	- psychometric assessment using IDS-SR questionnaire to evaluate depression - linear regression model to compare patients and control despite the differences in age and sex	- investigate the prevalence of depressive symptoms - correlation of presence or severity of depression and the number of survived acute episodes	<u>Patient population:</u> 68,39% had depressive symptoms 95 %KI 0,61 to 0,76 - median score points in IDS-SR: 19 (mild depression) 33,55% no depression 27,1% mild depression 26,45% moderate depression 7,1% severe depression 5,81% very severe depression - no positive correlation of presence or severity of depression and the frequency or the severity of survived acute episodes <u>Control group:</u> 13,46% had depressive symptoms 95 %KI -0,53 to 0,80 - none had clinically relevant depression - prevalence of mild depression complies with 12-months prevalence in Germany <u>Rate of depression:</u> higher in patient population: 106 (68,39%) vs 7 (13,46%), RR 5.08 (95%KI 2.53 to 10.2)	3- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit

Zusammenfassende Beurteilung
Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "In conclusion, our observational study illustrates that the prevalence of depression and cognitive deficits was significantly higher in our cohort [...] than in the German population. [...] We did not detect a significant correlation between severity of depression or cognitive deficits and the frequency or severity of acute TTP episodes."
Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie unter Einschluss von 207 Personen, davon 155 Patient*innen und 52 gesunde Kontrollpersonen. Abwertung des Evidenzgrades wegen 3 Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, keine Angabe von Konfidenzintervallen, Expositionslevel wurde nur einmal gemessen) und Indirektheit.

Falter, 2017 (124) retrospective cohort study 2012-2014	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> - clinical diagnosis of TTP with severe ADAMTS13 deficiency (<10%) in acute episode - age ≥ 18 - in remission (normal platelet counts for at least 30 days after the last plasma exchange)	<u>Patient population:</u> - n=164 82% female - mean age: 45 years <u>Control population:</u> - n=97 healthy 60% female - mean age: 35 years - n=94 depression	- evaluate mental performance compromising executive function, memory and attention using FLeI - results were related to number/severity of TTP episodes and to time between last episode and survey	investigate the prevalence of cognitive deficits in patients having survived acute TTP episodes	- mean total score points: 38,2 - mental performance, as well as the 3 subscores (executive function, memory, attention) was significantly worse for TTP patients compared to healthy controls - TTP patients performed better than depressive patients no positive correlation of presence/severity of cognitive deficits and the number of survived TTP episodes	3- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit

Zusammenfassende Beurteilung
Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "In conclusion, our observational study illustrates that the prevalence of depression and cognitive deficits was significantly higher in our cohort [...] than in the German population. [...] We did not detect a significant correlation between severity of depression or cognitive deficits and the frequency or severity of acute TTP episodes."
Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie unter Einschluss von 261 Personen, davon 164 Patient*innen und 97 gesunde Kontrollpersonen. Abwertung des Evidenzgrades wegen 3 Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, keine Angabe von Konfidenzintervallen, Expositionslevel wurde nur einmal gemessen) und Indirektheit.

Kelley 2022 (125) qualitative Studie USA 05/18-06/19	<u>Inclusion Criteria for patients:</u> • 18 years and older • documented ADAMTS13 deficiency (<10% activity) at diagnosis/during Rezidiv • clinical remission (>1year after last episode) • able to read and understand English	<u>Patient population:</u> • recruited from the Oklahoma TTP registry and from the Ohio State University TTP Research program • n=44 patients (25 in focus groups, 19 in individual interviews) • 79% (F)/84% (I) female • median age: 46y (F)/51y (I) • Rezidiv experience: 52% (F)/68% (I)	• 7 focus groups with group discussion • semi structured discussion guide developed based on a comprehensive literature review along with feedback from support groups to facilitate the discussion • 19 individual interviews for patients unable/uncomfortable to attend group discussion in • patients described their symptoms following recovery from iTTP	• determine, from the patient's perspective the high-impact symptoms that are necessary to evaluate during remission	• most important symptoms (F): ○ cognitive concerns 76% ○ fatigue 68% ○ anxiety/depression 36% • most important symptoms (I): ○ cognitive concerns 89% ○ fatigue 74% ○ anxiety/depression 68% • the residual symptoms affect relationships • the residual symptoms significantly affected the patient's ability to return to work and perform at the same level	5
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "Our data from the patient's perspective describe what may be the most important residual symptoms following recovery from iTTP. Their cognitive issues, fatigue, depression, and anxiety are consistent with our a priori hypothesis. [...] it is important to begin to incorporate standardized assessments of these symptoms during remission using valid, reliable patient-reported outcome measures." Schlussfolgerung der Begutachterin: Teilweise repräsentative Querschnittstudie mit 5 Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 44 Personen. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von Indirektheit und fehlender Kontrollgruppe. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität.						

Holmes 2021 (126) cross-sectional study UK 07-11/19	<u>Einschlusskriterien:</u> • age ≥ 18 years • able and willing to complete the online survey and provide written informed consent • self-reported diagnosis of iTTP <u>Ausschlusskriterien:</u> • enrollment in the phase 3b post-Hercules prospective study run by Ablynx/Sanofi	• N=50 • 97% female • Median age: 41-50y	• Online survey • Health questionnaire Short, version 2 (SF-36) • PROMIS CFAS-SF6a	• Health related quality of life (HRQoL) • Cognitive function Of survivors following acute episode(s) of iTTP	<u>Mean SF-36v2 Mental Component (n=50):</u> 33.61 $\pm$ 12.34, markedly lower than comparable population norms lower than the UK population norms for women and those with chronic illnesses, irrespective of recency of acute episode <u>Mean PROMIS CFAS – SF6a (Cognitive Function) (n=50):</u> 39.69 $\pm$ 7.86, at least one standard deviation below that of the US general population, irrespective of episode recently <u>Activities of daily living (n=50):</u> Be able to put thoughts into words without extra effort: Not a bit/a little bit: 56 % <u>Fatigue (n=50):</u> Interfered with family life (often or always): 66 % Interfered with social activities: 72 % Interfered with work: 73 %	3- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: “Impairments in HRQoL, cognitive function, psychological wellbeing and physical functioning were reported across the sample, regardless of recency of acute episodes. [...] We support the conclusions of others that remission from an acute episode does not signify the conclusion of care, but rather the requirement for long-term healthcare, particularly psychological support.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Repräsentative Querschnittstudie unter Einschluss von 50 Personen. Abwertung des Evidenzgrades wegen 2 Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung, keine Angabe von Konfidenzintervallen) und Indirektheit.

BDI: Beck Depression Inventory CI (KI): confidence intervals; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; F: Focus group, HAM-A: Hamilton Anxiety; HAM-D: Hamilton Depression; I: Individual interview; IDS-SR: *Inventory of Depressive Symptoms (Selbstbeurteilung)*; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; n: number of patients; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS CFAS-SF6a: PROMIS Cognitive Function Abilities Subset - Short Form 6a; PTSD: Posttraumatische Belastungsstörung; RBANS: Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status; RHRSD: Revised Hamilton Rating Scale for Depression SD: Standard deviation; SF-36: Short form Gesundheitsfragebogen

5.8.25. Fragestellung 24

Es wurde 1 retrospektive Kohortenstudie aus Italien aus dem Jahr 2020 ausgewertet. Es wurden 74 TTP-Patient*innen eingeschlossen, um die Effektivität von regelmäßigen Messungen der ADAMTS13 Aktivität zu untersuchen.

In der Studie zeigte sich, dass eine niedrige ADAMTS13 Aktivität mit einem höheren Risiko für TTP-Rezidive verknüpft ist, die Cox-Regression-Analyse ergab, dass Patient*innen mit ADAMTS13-Aktivität $< 20\%$ plus anti-ADAMTS13-IgG > 15 U/mL in Remission ein erhöhtes Risiko haben, einen Rückfall zu erleiden (HR 1,98, 95 %-KI 1,087-3,614, $p < 0,02$) (siehe Tabelle 127).

Der Evidenzgrad wurde aufgrund von Indirektheit im Vergleich mit 3- bewertet.

Tabelle 127: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Methoden	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Schieppati 2020 (127) retrospektive Kohort study Italien 2002-2018	<u>Inclusion Criteria:</u> - ADAMTS13 deficiency <10% - detection of anti-ADAMTS13-antibodies	- N=74 48 female - median age: 38y	measurement of: - ADAMTS13-activity - inhibitory activity - antibody levels at diagnosis, clinical remission, follow-up visits (every 3 months) and at Rezidiv	identify predictive variables of Rezidiv at the time of achieved remission and during the disease-free follow-up.	72 patients survived acute episode - median follow-up time: 51 months 12 patients had a severe ADAMTS13-deficiency (<20%) in remission 10 patients Rezidiv (81%) 21% of the patients with ADAMTS13-activity > 20% Rezidiv - RR=3.85 (95%KI 2.24 to 6.63) - none of the patients receiving rituximab Rezidiv <u>Rezidiv:</u> - Cox-Regression: patients with ADAMTS13-activity <20% plus anti-ADAMTS13-IgG > 15 U/mL at remission have an increased risk of Rezidiv (HR 1.98, CI 95% 1.087-3.614, p<0,02)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: „patients with ADAMTS13 activity ≤20% plus anti-ADAMTS13 antibody titer ≥15 U/mL at remission had an increased risk of Rezidiv. These findings may help to outline more personalized therapeutic strategies in order to provide faster and sustained responses to firstline iTTP treatment and prevent Rezidivs in these patients. “ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 74 Patient*innen mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität. Es konnten in Abhängigkeit von der ADAMTS13 Aktivität Kriterien für ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs definiert werden.						

5.8.26. Fragestellung 25

Charakteristika

Es wurden 3 Querschnittstudien und eine retrospektive Kohortenstudie aus Japan, den USA und Canada aus den Jahren 2000-2020 ausgewertet. Insgesamt wurden 1468 Patient*innen eingeschlossen um die Rolle bestimmter Medikamente als Triggerfaktoren eines TTP-Rezidivs zu untersuchen. Die Patient*innen waren überwiegend männlich und das mediane Alter lag bei 64 Jahren. In der Veröffentlichung wurden Fälle vorgestellt, bei denen die Patient*innen nach der Einnahme von Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin und Tacrolimus erstmalig an TTP erkrankten (siehe Tabelle 128).

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad lag für Niinomi et al. 2020 und Tsai et al. 2000 bei 3- und für Bennett et al. 2007 und Jacob 2012 et al. bei 4-. Es gab schwerwiegende Einschränkungen bei den Studienlimitationen (fehlende Kontrollgruppe, nur Untersuchung der Medikamenteneinnahme unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter allen Medikamenteneinnehmenden) und der Indirektheit (keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Einnahme bestimmter Medikamente erhöht).

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Häufigkeit des erstmaligen Auftretens einer TTP nach der Einnahme von Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin und Tacrolimus bei zuvor nicht an TTP erkrankten Patient*innen vor.

Clopidogrel

Insgesamt 3 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von TTP bei Behandlung mit Ticlopidin auf Grundlage von Daten von 1444 TTP-Patient*innen. In den Studien wurde die Einnahme von Clopidogrel bei zwischen 6 und 39% der Patient*innen als möglicher auslösender Faktor diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Clopidogrel-assoziiierter TTP bei 24% (95 %KI 0 bis 49%) der TTP-Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 66).

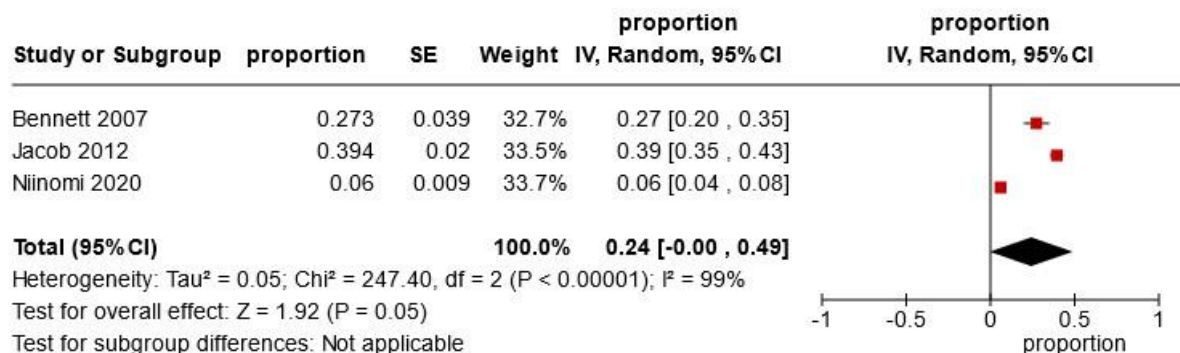


Abbildung 66: Häufigkeit des Auftretens einer Clopidogrel-assoziierten TTP

Prasugrel

In der Studie Jacob et al. (128) wurden Ergebnisse zum Auftreten von TTP bei Behandlung mit Prasugrel auf Grundlage von Daten von 586 TTP-Patient*innen berichtet. Jacob et al. konnten

beobachten, dass 4% (95%KI 3 bis 6%) der untersuchten TTP-Erkrankungen durch die Einnahme von Prasugrel verursacht wurden.

Ticlopidin

Insgesamt 4 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von TTP bei Behandlung mit Ticlopidin auf Grundlage von Daten von 1468 Patient*innen. In den Studien wurde die Einnahme von Ticlopidin bei zwischen 10 und 73% der Patient*innen als möglicher auslösender Faktor diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Ticlopidin-assoziiierter TTP bei 42% (95 %KI 9 bis 76%) der TTP-Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 67).

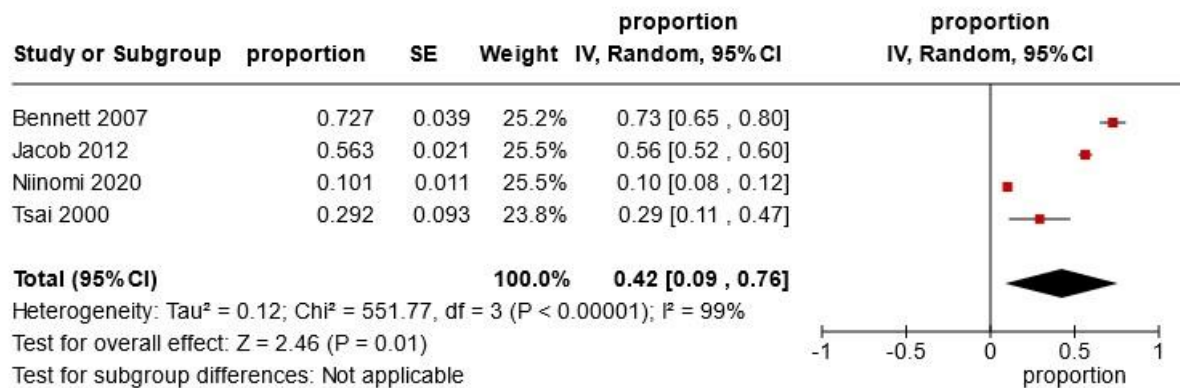


Abbildung 67: Häufigkeit des Auftretens einer Ticlopidin-assoziierten TTP

Tacrolimus

In der Studie Niinomi et al. (129) wurden Ergebnisse zum Auftreten von TTP bei Behandlung mit Tacrolimus auf Grundlage von Daten von 730 TTP-Patient*innen berichtet. Niinomi et al. konnten beobachten, dass 6% (95%KI 4 bis 8%) der untersuchten TTP-Erkrankungen durch die Einnahme von Tacrolimus verursacht wurden.

Tabelle 128: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von Medikamenten bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition vs. Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Bennett 2007 (130) cross-sectional study USA 1998-2005 (databases of the U.S. Food and Drug Administration (FDA))	<u>Inclusion criteria:</u> - previously taken/still taking Clopidogrel/Ticlopidine - TTP diagnosis: - microangiopathic hemolytic anemia - Coombs Test negative - undetectable serum haptoglobin - schistocytes - increased LDH - thrombocytopenia - no other explanation for the microangiopathic hemolytic anemia	N=128 - mean age (SD): 62.4y (13.9) 53.7% male	cases reported by the target drug vs. by persons not receiving the target drug	drug-associated TTP	Clopidogrel: 35/128 cases; 27.3% (95%KI 19.6 to 35.0) Ticlopidine: 93/128 cases; 72.7% (95%KI 65.0 to 80.4)	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studien: „Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare complication of thienopyridine treatment. [...] If TTP occurs after 2 weeks of ticlopidine or clopidogrel therapy, therapeutic plasma exchange must be promptly instituted to enhance likelihood of survival.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit schwerwiegenden Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 128 Personen. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, nur Untersuchung der Medikamenteneinnahme unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter allen Medikamenteneinnehmenden). Abwertung aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Einnahme bestimmter Medikamente erhöht, nur Untersuchung der Rate von Medikamenten-assoziiertes TTP unter TTP-Patient*innen, keine Untersuchung der Rate von TTP-Erkrankungen unter mit bestimmten Medikamenten behandelten Patient*innen).						
Jacob 2012 (128), cross-sectional study	<u>Inclusion criteria:</u> previously taken/still taking clopidogrel/ticlopidine(prasugrel)	n=586	cases reported by the target drug vs. by persons not	drug-associated TTP	Clopidogrel: 231/586 cases, 39.4% (95%KI 0.354 to 0.434) Ticlopidine:	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der

USA 1991-2011	- TTP diagnosis: - microangiopathic hemolytic anemia - Coombs Test negative - undetectable serum haptoglobin - schistocytes - increased LDH - thrombocytopenia - no other explanation for the microangiopathic hemolytic anemia		receiving the target drug		330/586 cases, 56.3% (95%KI 0.523 to 0.603) Prasugrel: 25/586 cases, 4.3% (95%KI 0.027 to 0.059)	methodischen Qualität und aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studien: „Clinicians and patients should be vigilant, understanding that this syndrome could occur shortly after initiation of thienopyridines“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit schwerwiegenden Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 586 Personen. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, nur Untersuchung der Medikamenteneinnahme unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter allen Medikamenteneinnehmenden). Abwertung aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Einnahme bestimmter Medikamente erhöht, nur Untersuchung der Rate von Medikamenten-assoziiertes TTP unter TTP-Patient*innen, keine Untersuchung der Rate von TTP-Erkrankungen unter mit bestimmten Medikamenten behandelten Patient*innen).						
Niinomi 2020 (129) retrospective cohort study Japan 04/2004-01/2017	Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database <u>Inclusion criteria:</u> - diagnosis of TTP - case linked to the ingestion of drugs	- N=730 TTP cases 51% male 29.5% 60-69y	cases reported by the target drug vs. by persons not receiving the target drug	drug-associated TTP	Tacrolimus: 44/730 cases; ROR 4.72 (95 %-CI 3.48 to 6.41) Ticlopidine: 74/730 cases; ROR: 78.6 (95 %-CI 61.6 – 100) Clopidogrel: 44/730 ROR 20.9 (95 %-CI 15.4 to 28.3) ROR can be interpreted as a relative risk of drug-associated adverse events.	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: “This is the first study to reveal that tacrolimus and cyclosporine show almost the same association with TTP and HI,S; however, other drugs show varied likelihoods of reporting of TNA in a real-world setting. Physicians should be alerted in order to take precautions against the associated adverse events and so potentially avoid them.”						

Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 730 Personen mit TTP, von denen 44 nach der Einnahme von Tacrolimus erfolgte. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Indirektheit (Studie wurde in Japan durchgeführt, keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Einnahme bestimmter Medikamente erhöht, nur Untersuchung der Rate von Medikamenten-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen, keine Untersuchung der Rate von TTP-Erkrankungen unter mit bestimmten Medikamenten behandelten Patient*innen).						
Tsai 2000 (131) Case-control-study USA 1996-1998	<u>Inclusion criteria patient group:</u> - TTP diagnosis - Ticlopidine therapy	N=24 - TTP patients with Ticlopidine =7 - Ticlopidine patients without TTP=7 - no Ticlopidine, no TTP=10	cases reported by the target drug vs. persons not receiving the target drug or vs. persons receiving the target drug without TTP	Ticlopidine-associated TTP	Ticlopidine: 7/24 cases; 29.2% (95%KI 0.109 to 0.474)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In the patients who developed ticlopidine-associated TTP, autoantibodies to the vWF metalloproteinase were formed; this led to the same type of vWF abnormalities observed in patients with idiopathic acute TTP. The findings suggest that failure to process large and unusually large vWF multimers in vivo caused binding of vWF to platelets, systemic platelet thrombosis, and TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 24 Personen. Abwertung aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Einnahme bestimmter Medikamente erhöht, nur Untersuchung der Rate von Medikamenten-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen, keine Untersuchung der Rate von TTP-Erkrankungen unter mit bestimmten Medikamenten behandelten Patient*innen).						
JADER: Japanese Adverse Drug Event Report, TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom, ROR: reporting odds ration; TMA: Thrombotic microangiopathies, LDH lactate dehydrogenase, SD: Standard deviation						

5.8.27. Fragestellung 26

Charakteristika

Es wurden 10 Querschnittstudien aus den USA, Frankreich, Italien, UK und Finnland aus den Jahren 1999-2024 ausgewertet. Insgesamt wurden 16401 Personen eingeschlossen um die Rolle von Operationen, Schwangerschaft und Knochenmarktransplantationen als Triggerfaktoren eines TTP-Rezidivs zu untersuchen. Die untersuchten Personen waren überwiegend weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei 39 Jahren. In den Veröffentlichungen wurden überwiegend Fälle vorgestellt, bei denen die Patient*innen nach der Konfrontation mit den Triggerfaktoren Operationen, Schwangerschaft und Knochenmarktransplantationen erstmalig an TTP erkrankten, beziehungsweise bei der Diagnose TTP diesen Triggerfaktor aufwiesen. Nur Brown 2022 untersuchten die Rezidivrate unter Schwangeren mit der Diagnose TTP. Da keine der eingeschlossenen Studien eine Kontrollgruppe untersuchte, wurde nach Studien gesucht, die das allgemeine Risiko an einer TTP zu erkranken, untersuchten. Hierzu wurden 3 retrospektive Kohortenstudien aus den Jahren 2013 bis 2019 gefunden. In jeder dieser Studien wurden die Fälle des Auftretens von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr berechnet. Mit Hilfe dieser indirekten Kontrollgruppen konnte das relative Risiko des Auftretens einer TTP bei Konfrontation mit den Triggerfaktoren Operationen, Schwangerschaft und Knochenmarktransplantation berechnet werden (siehe Tabelle 129).

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad lag für Brown 2022 bei 3, für Delmas 2015 und Ruutu 2002 bei 3-, für Elliott 2003, Fuge 2001 und Iacopino 1999 bei 4 und für Béranger 2024, Chang 1996, Mariotte 2016 und Moatti-Cohen 2012 bei 4-. Es gab häufig Einschränkungen bei den Studienlimitationen (keine Konfounderadjustierung, teilweise fehlende Kontrollgruppen) und der Indirektheit (keine Untersuchung, ob sich das Risiko eines TTP-Rezidivs bei Konfrontation mit diesen Triggerfaktoren erhöht, nur Untersuchung der Prävalenz des Triggerfaktors unter Patient*innen mit TTP).

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Häufigkeit des erstmaligen Auftretens einer TTP nach der Konfrontation mit den Triggerfaktoren Operationen, Schwangerschaft und Knochenmarktransplantationen bei zuvor nicht an TTP erkrankten Patient*innen vor.

Kontrollgruppe:

In den Studien Mariotte 2016, Reese 2013 und Staley 2019 wurde über das Auftreten von TTP pro eine Millionen Menschen pro Jahr berichtet. Es wurde eine Inzidenz von 13, 2,88 beziehungsweise 3,5 pro eine Million Menschen pro Jahr berichtet. Zusammenfassend kann mit substantieller Heterogenität von einer Auftretensrate von 5,45 (95 %-KI 0,79 bis 10,11) TTP-Fällen pro eine Million Menschen pro Jahr ausgegangen werden (siehe Abbildung 68).

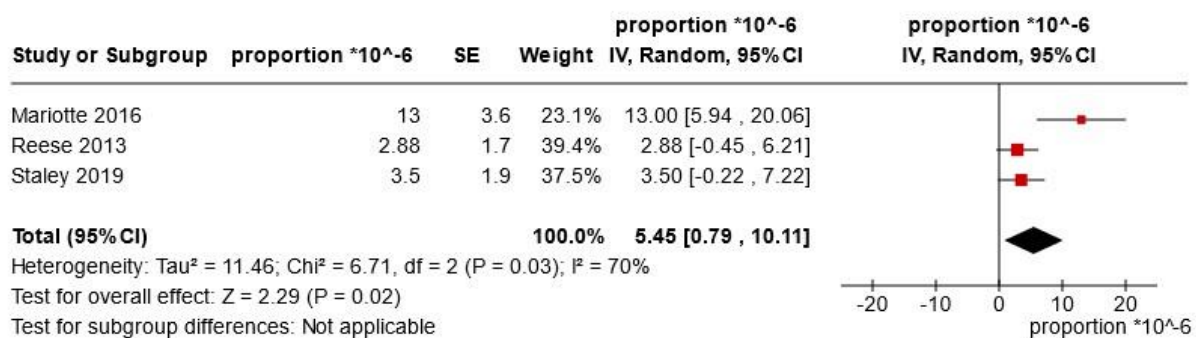


Abbildung 68: Fälle von TTP pro eine Million Menschen pro Jahr

Operation

In der Studie Chang 1996 wurde über das Auftreten einer TTP nach kardiovaskulären Operationen auf Grundlage von Daten von 47 TTP-Patient*innen berichtet. Chang et al. konnten eine TTP als mögliche Ursache der TTP bei 8 Patient*innen (17%; 95%KI 6 bis 28%) beobachten.

Schwangerschaft

Prävalenz von TTP unter Schwangeren:

In der Studie Delmas 2015 wurde über das Auftreten einer TTP unter geburtshilflich behandelten Patientinnen auf Grundlage von Daten von 8908 Patientinnen berichtet. Delmas et al. konnten eine Erkrankungsrate von 0.1% (95%KI 0 bis 0.1%) beobachten.

Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patientinnen:

In der Studie Brown 2022 wurde über das Auftreten eines TTP-Rezidivs unter schwangeren TTP-Patientinnen auf Grundlage von Daten von 102 TTP-Patientinnen berichtet mit 14 Schwangerschaften. Brown et al. konnten eine Rezidivrate bei 64% (95%KI 39 bis 89%) der Schwangerschaften beobachten.

Prävalenz des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patientinnen:

Insgesamt 3 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patientinnen auf Grundlage von Daten von 1234 Patientinnen. In den Studien wurde eine Schwangerschaft bei zwischen 15 und 19 % der Patientinnen als möglicher auslösender Faktor diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Schwangerschafts-assoziiierter

TTP bei 17% (95 %KI 14 bis 19%) der TTP-Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 69).

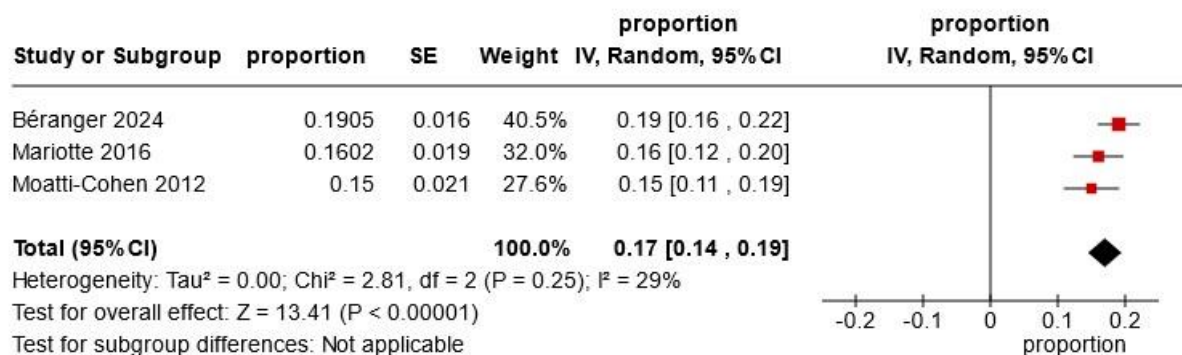


Abbildung 69: Häufigkeit des Triggerfaktors „Schwangerschaft“ unter TTP-Patient*innen

Knochenmarktransplantation

Insgesamt 4 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von TTP nach Knochenmarktransplantation auf Grundlage von Daten von 5704 Patient*innen. In den Studien wurden eine neu aufgetretene TTP bei zwischen 0,16 und 6% der Patient*innen mit Knochenmarktransplantation diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von Knochenmarktransplantation-assoziiierter TTP bei 4% (95 %KI 0 bis 7%) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 70).

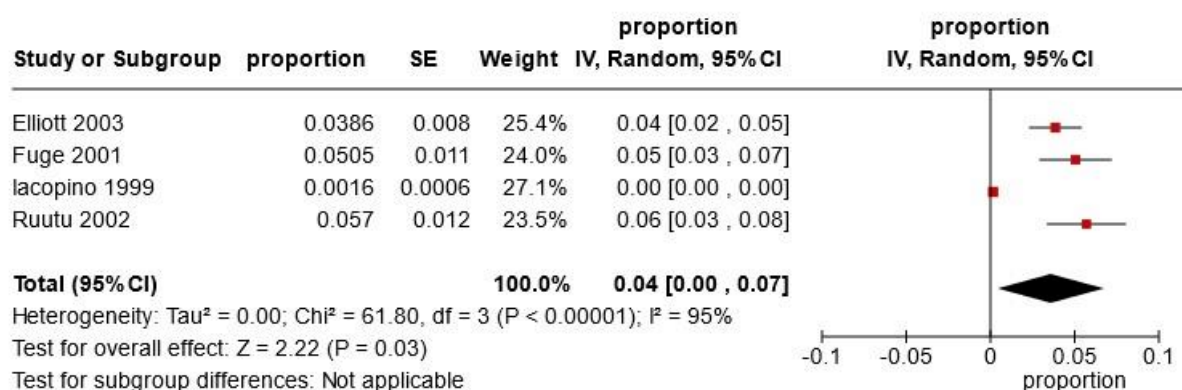


Abbildung 70: Häufigkeit des Auftretens einer Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP

Allogene Knochenmarktransplantation

Insgesamt 4 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von TTP nach allogener Knochenmarktransplantation auf Grundlage von Daten von 2719 Patient*innen. In den Studien wurden eine neu aufgetretene TTP bei zwischen 0,34 und 6,78% der Patient*innen diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von allogener Knochenmarktransplantation-assoziiierter TTP bei

4% (95 %KI 1 bis 8%) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 71).

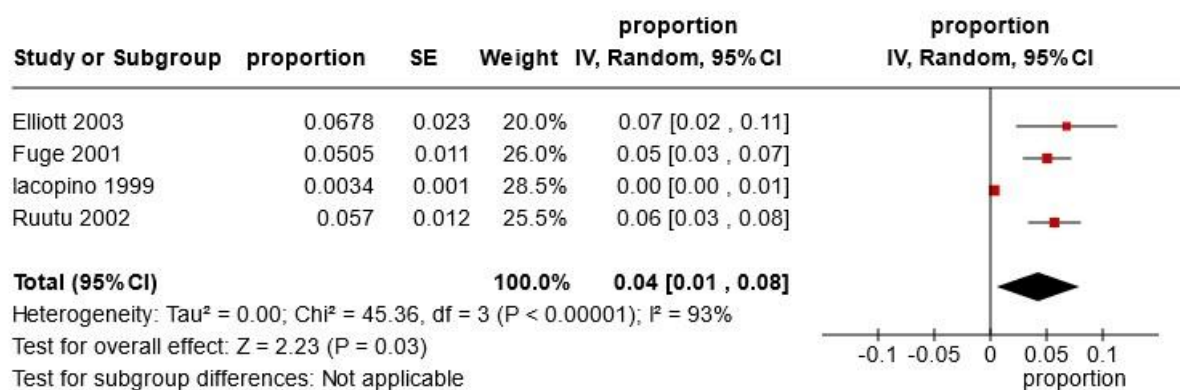


Abbildung 71: Häufigkeit des Auftretens einer allogenen Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP

Autologe Knochenmarktransplantation

Insgesamt 2 Studien berichteten Ergebnisse zum Auftreten von TTP nach autologer Knochenmarktransplantation auf Grundlage von Daten von 2975 Patient*innen. In den Studien wurden eine neu aufgetretene TTP bei zwischen 0,04 und 0,5% der Patient*innen diagnostiziert. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von autologer Knochenmarktransplantation-assoziiierter TTP bei 0% (95 %KI -0 bis 0%) der Patient*innen ausgegangen werden (siehe Abbildung 72).

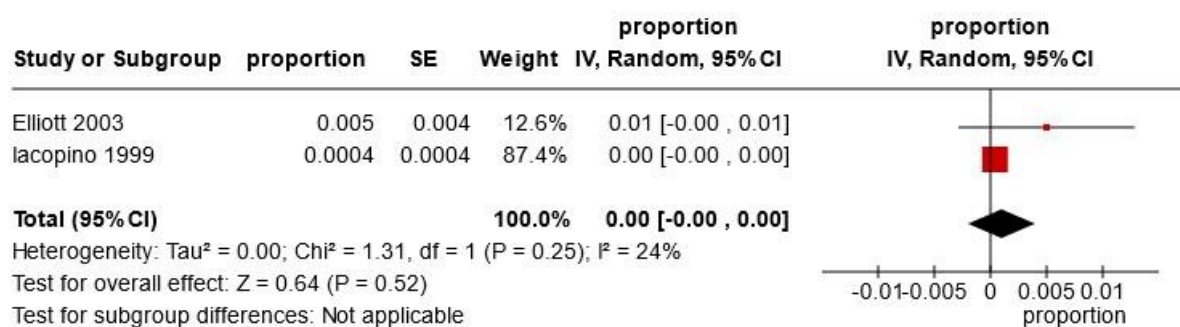


Abbildung 72: Häufigkeit des Auftretens einer autologen Knochenmarktransplantation-assoziierten TTP

Tabelle 129: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von weiteren Triggerfaktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika					
Chang 1996 cross- sectional study (132) USA 1981-1995	<u>Einschlusskriterien:</u> - TTP diagnosis <u>Ausschlusskriterien:</u> - heparin-induced thrombocytopenia	identification of 8 patients with postoperative-TTP among 47 patients with TTP mean age (range): 58,6y (24-76y) 37,5% female	Postoperative TTP vs. other causes of TTP		prevalence of postoperative TTP among all patients with TTP	Postoperative TTP: 8/47 (17.02%, 95%KI 0.063 to 0.278) 3 patients underwent multivessel CABG 2 patients underwent CABG with valvular replacement 2 patients underwent vascular surgery 1 patient underwent resection of myocardial sarcoma mean duration from surgery to TTP diagnosis (range): 10,75d (5-19d)	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „Postoperative TTP is a unique syndrome, [...] Our observation of occurrence of TTP in several patients after surgery, especially following cardiac and vascular surgeries, strongly supports the cause-effect relationship.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 47 Patient*innen mit TTP, von denen 8 eine postoperative Ursache aufwies. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Operationsrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter operierten Patient*innen). Abwertung aufgrund von Indirektheit, da TTP nach Konfrontation mit Triggerfaktor erstmalig auftraten und keine Ergebnisse zur Rezidivrate nach Konfrontation mit Triggerfaktor vorliegen.							
Delmas 2015 (86)	<u>Einschlusskriterien:</u> patients hospitalized in the obstetrical unit of Hospital Pellegrin	8908 deliveries - patients with platelet count $\leq$ 75g/L (N=79)	pregnancy-induced TTP vs. no TTP		prevalence of obstetrical TTP among all deliveries in one center	pregnancy-induced TTP: 4/8908 (0.1%, 95%KI 0.00001 to 0.001) of all pregnant women	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
cross-sectional study France 2008-2009	<u>Ausschlusskriterien:</u> - ITP - congenital thrombocytopenia - massive bleeding - acute leukemia - paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - Evans syndrome	4 patients with TTP (ADAMTS13 activity level < 10%) mean age (range): 27,5y (22-35y)				4/50 (8 %) patients with platelet count $\leq$ 75g/L and available values of ADAMTS13 median gestation age (range): 31,75 weeks (28-35w)	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „Clinicians should be aware of TTP in cases of early onset or severe thrombocytopenia during pregnancy, even if platelets normalize after delivery or if there is only mild haemolysis. In a tertiary obstetrical unit, The TTP incidence was more frequent than expected“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 8908 Schwangere, von denen 79 mindestens eine schwere Thrombozytopenie und 4 eine TTP entwickelten. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (Keine Untersuchung der TTP-Rezidivrate bei Schwangerschaft).							
Béranger 2024 (87) cross-sectional study France 01/2000-09/2020	<u>Einschlusskriterien:</u> - enrolled in the French Registry for TMA - TTP diagnosis - women - age 17 to 45y <u>Ausschlusskriterien:</u> - diagnosis other than TTP - men - age < 17y or > 45y	567 women of childbearing age with TTP 108 patients with obstetrical-TTP - mean age (range): 28y (17 to 44 y) - mean gestation age (range): 30w	pregnancy-induced TTP vs. other causes of TTP		prevalence of obstetrical-onset TTP among TTP patients	108/567 (19.05%, 95%KI 0.158 to 0.194) women with pregnancy-/postpartum-/after abortion-onset TTP	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
	pregnancy after TTP diagnosis	(5w to 4w postpartum)					
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „Pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and life-threatening disease of which diagnosis and management requires experienced multidisciplinary teams.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 567 TTP Patientinnen, welche bei 108 Patientinnen nach der Schwangerschaft einsetzte. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren). Abwertung aufgrund von Indirektheit (Keine Untersuchung der Rezidivrate bei Schwangerschaft).							
Brown 2022 (88) cross-sectional study USA	<u>Einschlusskriterien:</u> - iTTP diagnosis at age 15 to 45y - female <u>Ausschlusskriterien:</u> - pregnancy during first episode of TTP	102 female patients of childbearing age in the registry 14 pregnancies recorded after initial diagnosis	pregnancy-induced Rezidiv vs. no Rezidiv		maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with a prior history of iTTP	Rezidiv occurred in 9/14 (64.29%, 95%KI 0.392 to 0.894) pregnancies, 5 Rezidiv in 2 women	3
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, pregnancy following a diagnosis of iTTP is associated with high rates of Rezidiv and fetal loss as well as preeclampsia. ADAMTS13 monitoring and prophylactic therapy can improve outcomes.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 102 Patientinnen mit iTTP, von denen 14 schwanger wurden und 9 Rezidive auftraten.							
Mariotte 2016 (30)	<u>Einschlusskriterien:</u> - enrolled in the French Reference Center for TMA - adult-onset TMA	N=772 387 women of childbearing age	Pregnancy-induced TTP vs. other causes		prevalence of obstetrical-onset TTP among TTP patients	62/387 (16.02%, 95%KI 0.124 to 0.197) were pregnant	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
cross- sectional study France 1999-2013	- TTP diagnosis (severe ADAMTS13 deficiency) <u>Ausschlusskriterien:</u> - missing data - lost to follow-up	- mean age (SD): 43.8y (15.9y) 68% female					methodischen Qualität und aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „As previously reported by our group and others, the present results underline that pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura is a very specific form characterised by both a rate of Upshaw-Schulman syndrome that is roughly 14-times higher than that observed globally in adult-onset disease, and by a cluster of genetic mutations of <i>ADAMTS13</i> (high frequency of p.Arg1060Trp mutation) distinct from those observed in child-onset disease.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 387 Patientinnen mit neu eingesetzter iTTP im gebärfähigen Alter, von denen 62 die Schwangerschaft eine mögliche Ursache der TTP ist. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren). Abwertung aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Schwangerschaft).							
Moatti- Cohen 2012 (89) cross- sectional study France 2000-2010	<u>Einschlusskriterien:</u> - adult-onset TTP - women < 45y - TTP associated with pregnancy/postpartum <u>Ausschlusskriterien:</u> - childhood-onset TTP - men - women > 45y - TTP not associated with pregnancy/postpartum	n=592 417 (70.4%) female 280 (47.3%) female < 45y 42 women with TTP associated with pregnancy/postpartum (ADAMTS13 deficiency, (activity < 10%))	Pregnancy-induced TTP vs. other causes		identify all women who were pregnant at their initial TTP presentation	42/280 (15%, 95%KI 0.11 to 0.19) women of childbearing age were pregnant at their initial TTP presentation	4- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika					
		mean age (range): 29y (18-44y)					
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, the results of the present study emphasize that pregnancy-onset TTP defines a specific subgroup of patients among female adulthood-onset TTP patients who are related to a severe ADAMTS13 deficiency.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 280 TTP-Patientinnen, bei denen die TTP im erwachsenen- und gebärfähigen Alter einsetzte. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung der Schwangerenrate unter TTP-Patient*innen und keine Untersuchung der TTP-Erkrankungsrate unter Schwangeren). Abwertung aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Schwangerschaft).							
Elliott 2003 (133) cross-sectional study USA 1999-2001	<u>Einschlusskriterien:</u> - allogenic/autologous HSCT - TTP diagnosis - GvHD prophylaxis	118 allogenic HSCT 400 autologous -HSCT 10 patients with TTP: - mean age (range): 39,5y (14-61y) 20% female	post -HSCT (allogenic or autologous) or no TTP		prevalence of post-HSCT TTP among all patients with HSCT in a single center	post allogenic-HSCT TTP: 8/118 (6.78%, 95%KI 0.022 to 0.113) post autologous -HSCT TTP: 2/400 (0.5%, 95%KI -0.002 to 0.012) post-HSCT TTP: 10/518 (3.86%, 95%KI 0.022 to 0.055)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „The generally poor prognosis of this complication of transplantation calls for further investigation of the pathogenesis and consideration of alternative approaches to improve or replace the current inadequate therapeutic options.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 518 Patient*innen mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation, von denen 10 eine TTP entwickelten. Untersucht werden Risikofaktoren für die Entwicklung einer TTP nach der Transplantation. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidiv-Rate nach Knochenmarktransplantation).							
Fuge 2001 (134)	<u>Einschlusskriterien:</u> allogenic HSCT <u>Ausschlusskriterien:</u>	- N₁=436 - N₂=22	post -HSCT (allogenic or autologous) or no TTP		prevalence of post-HSCT TTP among	22/456 (5.05%, 95%KI 0.044 to 0.071) HSCT patients had posttransplant TTP	4

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika					
cross- sectional study UK 1993-1999	autologous HSCT	- median age (range): 29y (4-49y) 68% female			all patients with HSCT in a single center		Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In summary, post-transplant TTP was a significant cause of death in our patient group and therapy was relatively ineffective.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 456 Personen mit allogener Stammzelltransplantation, von denen 22 eine TTP entwickelten. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidiv-Rate nach Knochenmarktransplantation).							
Iacopino 1999 (135) cross- sectional study Italy (25 center) 1985-1995	<u>Einschlusskriterien:</u> - allogenic/ autologous BMT - TMA diagnosis (TTP/HUS) <u>Ausschlusskriterien:</u> P. aeruginosa septicemia - GvHD	4334 with bone marrow transplants (1759 allogeneic, 2575 autologous) 7 TTP 71,43% female - mean age (range): 22,86y (3-46y)	post -HSCT (allogenic or autologous) or no TTP		prevalence of TTP	post-BMT TTP: 7/4334 (0.16%, 95%KI 0.0004 to 0.0028) post allogenic-BMT TTP: 6/1759 (0.34%, 95%KI 0.00068 to 0.0061) post autologous-BMT TTP: 1/2575 (0.04%, 95%KI -0.0004 to 0.0012)	4 Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität und aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, a wide range in incidence of TMA has been reported after both autologous and allogeneic BMT, likely due to different diagnostic criteria. Although our retrospective study may have several limitations which might have led to an underestimation of the overall phenomenon, we are able to maintain that severe TMA requiring treatment is infrequent.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 4334 mit Knochenmarktransplantation, von denen 7 eine TTP entwickelten. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Einschränkungen der methodischen							

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika					
Qualität (fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, nur Untersuchung des Auftretens von Thrombotischen Mikroangiopathien allgemein und nicht speziell von TTP) und Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidiv-Rate nach Knochenmarktransplantation).							
Ruutu 2002 (136) cross-sectional study 45 centers from 17 countries 07-12/1996	<u>Einschlusskriterien:</u> - allogenic HSCT - TTP diagnosis: - red cell fragmentation on the blood film - laboratory findings of haemolysis - need for red cell transfusions - thrombocytopenia <u>Ausschlusskriterien:</u> - DIC	<u>All patients:</u> - N=406 43% female - median age (range): 34y (1m-60y) - median follow-up time (range): 415d (4-915d) <u>TTP patients:</u> - N=23 - median time to onset (range): 44d (13-319d)	Post allogenic HSCT TTP vs. no TTP	prevalence of post allogenic-HSCT TTP among all patients with HSCT in 45 centers	23/406 (5.7%, 95%KI 0.041 to 0.079) patients had post allogenic-HSCT TTP median time of onset: 44 days (range 13–319) post transplantation	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, TTP after allogeneic stem cells transplantation is a formidable clinical problem. There are no generally accepted detailed diagnostic criteria and the pathogenesis is poorly understood. The management is unsatisfactory and the mortality is high. Studies to find better treatments are needed and the results of this survey may serve as a basis for the planning of such studies.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 406 Patient*innen mit Blut oder Knochenmarktransplantation, von denen 23 eine TTP entwickelten. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidiv-Rate nach Knochenmarktransplantation).							
CABG: coronary artery bypass grafts; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, TTP: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura, DIC: disseminated intravascular coagulation, EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, TMA: Thrombotic Microangiopathies, GvHD: Graft versus Host Disease, BMT: Bone marrow transplantation, HUS: hemolytic uremic syndrome							

5.8.28. Fragestellung 27

Charakteristika

Es wurden 7 Fall-Kontroll-Studien aus Portugal, Frankreich, UK, Deutschland und Norwegen und eine retrospektive Kohortenstudie aus Italien aus den Jahren 2008-2020 ausgewertet. Insgesamt wurden 15026 Personen eingeschlossen, um die Assoziation von Mutationen des ADAMTS13-Gens und Varianten des Human Leukozyten Antigens (HLA) mit einer TTP-Erkrankung, beziehungsweise mit dem Risiko eines TTP-Rezidivs zu untersuchen. Die untersuchten Personen waren überwiegend weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei 35 Jahren. In den Veröffentlichungen Camilleri 2008, Camilleri 2012, Fidalgo 2017 und von Krogh 2016 (137) wurde die Prävalenz verschiedener ADAMTS13-Gen-Mutationen unter TTP Patient*innen und unter gesunden Kontrollpersonen und die Assoziation zwischen diesen Mutationen und einer TTP-Erkrankung untersucht. Es wurden die Mutationen c.3178C>T (p.R1060W), c.2260T>C (p.C754R), c.1368G>T (p.Q456H) und c.4143_4144dupA/c.4143insA (p.E1382Rfs*6) untersucht. Außerdem wurde in den Veröffentlichungen Coppo 2010, John 2012, Mancini 2020 und Scully 2009 der Einfluss verschiedener HLA-Varianten als prädisponierender oder protektiver Faktor für eine TTP-Erkrankung untersucht. Es wurden die Varianten DRB1*11, DRB1*04, DQB1*0301, DQB1*0202, rs6903608 (lokalisiert in der DRB1-Region) und DRB3 untersucht. Mancini 2020 untersuchten zudem die Rolle der HLA-Variante rs6903608 als prädisponierender Faktor eines TTP-Rezidivs (siehe Tabelle 130).

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad lag für Mancini 2020, bei 3 und für Camilleri 2008, Camilleri 2012, Coppo 2010, Fidalgo 2017, John 2012, Scully 2009 und von Krogh 2016 bei 4. Es gab moderate Einschränkungen bei den Studienlimitationen (keine Konfounderadjustierung) und bei der Indirektheit (keine Untersuchung der Assoziation zwischen dem Risiko eines TTP-Rezidivs und dem Vorkommen verschiedener HLA-Varianten/ ADAMTS13-Gen-Mutationen, sondern nur Untersuchung der Assoziation zwischen dem Auftreten einer TTP-Erkrankung und dem Vorkommen verschiedener HLA-Varianten/ ADAMTS13-Gen-Mutationen bei fast allen Studien (siehe Tabelle 130).

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Prävalenz verschiedener ADAMTS13-Genmutationen unter TTP-Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen und zur Assoziation dieser Mutationen mit einer TTP-Erkrankung vor. Des Weiteren liegen Ergebnisse zum Einfluss verschiedener HLA-Varianten als prädisponierender oder protektiver Faktor für eine TTP-Erkrankung, beziehungsweise eines TTP-Rezidivs vor (siehe Tabelle 130).

ADAMTS13-Genmutationen

Mutation c.3178C>T (p.R1060W):

Insgesamt 3 Studien berichteten über die Assoziation dieser ADAMTS13-Genmutation mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 1280 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein, lag zwischen 14.33 und 27.51. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem Odds Ratio von 17.88 (95%KI 4.99; 64.02) ausgegangen werden (siehe Abbildung 73).

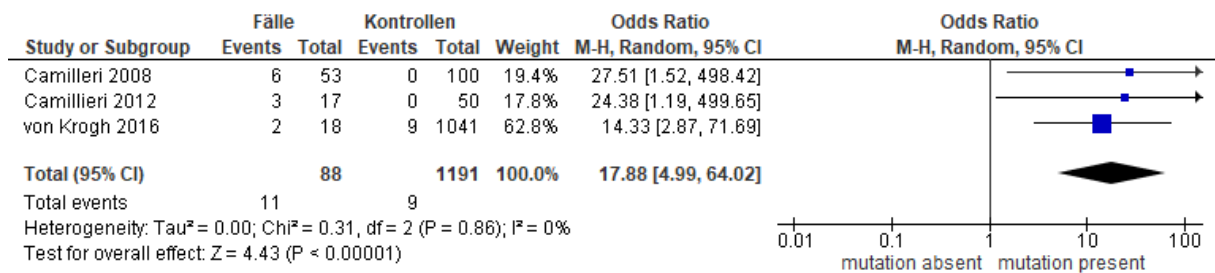


Abbildung 73: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.3178C>T (p.R1060W) mit einer TTP-Erkrankung

Mutation c.4143_4144dupA/c.4143insA (p.E1382Rfs*6)

Von Krogh et al. berichteten über die Assoziation dieser ADAMTS13-Genmutation mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 2018 untersuchten Personen. Es konnte ein Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein von 167.2 (95%KI 52.8; 5299) gemessen werden.

Mutation c.2260T>C (p.C754R):

Insgesamt 2 Studien berichteten über die Assoziation dieser ADAMTS13-Genmutation mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 120 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein, lag bei 16.29, beziehungsweise 71.92. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem relativen Risiko von 34.89 (95%KI 4.04; 301.35) ausgegangen werden (siehe Abbildung 74).

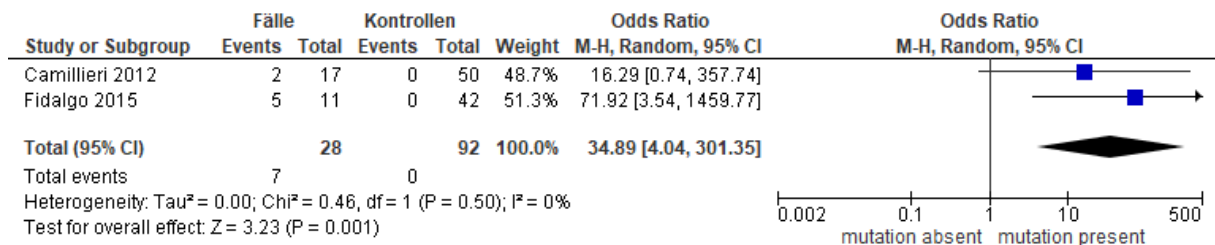


Abbildung 74: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.2260T>C (p.C754R) mit einer TTP-Erkrankung

Mutation c.1368G>T (p.Q456H):

Insgesamt 2 Studien berichteten über die Assoziation dieser ADAMTS13-Genmutation mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 111 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Mutation an TTP erkrankt zu sein lag bei 9.18, beziehungsweise 12.14. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem relativen Risiko von 10.55 (95%KI 1.05; 105.74) ausgegangen werden (Abbildung 75).

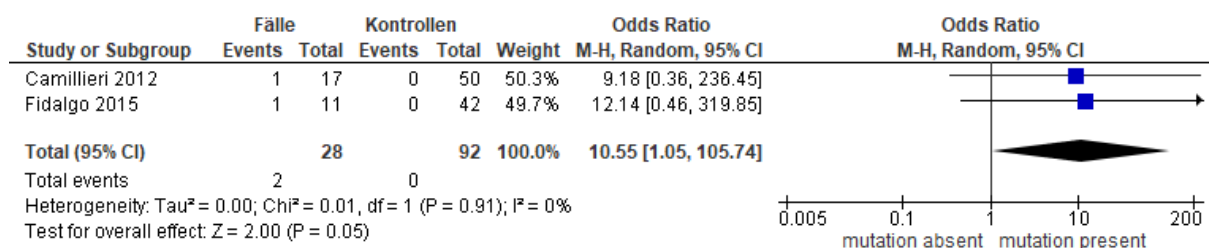


Abbildung 75: Assoziation der ADAMTS13-Genmutation c.1368G>T (p.Q456H) mit einer TTP-Erkrankung

HLA-Varianten

HLA-DRB1*04: Insgesamt 3 Studien berichteten über die Assoziation dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 11944 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, lag zwischen 0.21 und 0.28. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem relativen Risiko von 0.24 (95%KI 0.14; 0.43) ausgegangen werden (siehe Abbildung 76).

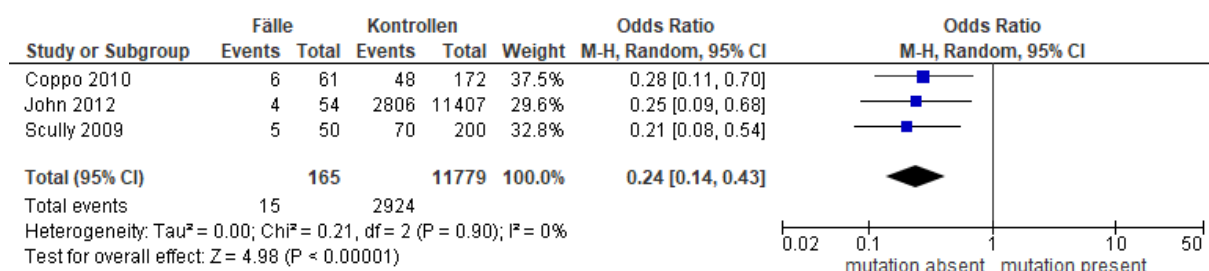


Abbildung 76: Assoziation von HLA-DRB1*04 mit einer TTP-Erkrankung

HLA-DRB1*11: Insgesamt 3 Studien berichteten über die Assoziation dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 11944 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, lag zwischen 3.02 und 5.76. Zusammenfassend kann mit moderater Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem Odds ratio von 4.43 (95%KI 2.85; 6.87) ausgegangen werden (siehe Abbildung 77).

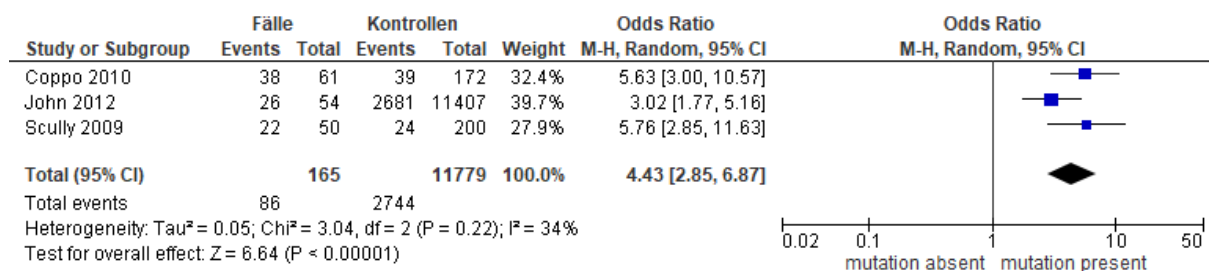


Abbildung 77: Assoziation von HLA-DRB1*11 mit einer TTP-Erkrankung

HLA-DQB1*0301: Insgesamt 2 Studien berichteten über die Assoziation dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 471 untersuchten Personen. Das Odds

ratio beim Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, lag zwischen 1.51 und 2.62. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien von einem Odds Ratio von 2.00 (95%KI 1.17; 3.43) ausgegangen werden (siehe Abbildung 78).

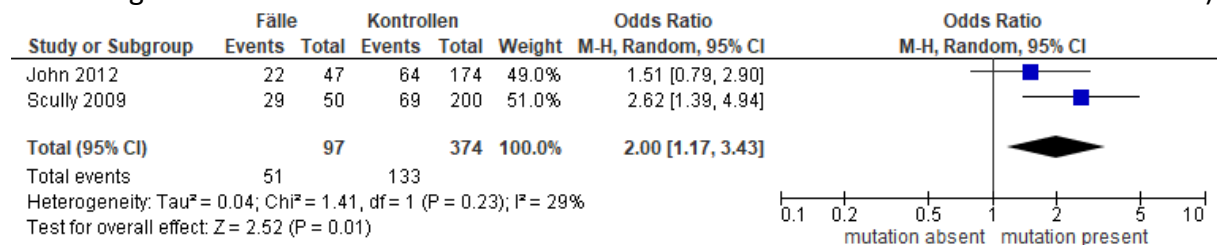


Abbildung 78: Assoziation von HLA-DQB1*0301 mit einer TTP-Erkrankung

HLA-DQB1*0202: John et al. berichteten über die Assoziation dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 224 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, lag bei 21.5 (95%KI 4.53; 102).

HLA-DRB3: Scully et al. berichteten über die Assoziation dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 250 untersuchten Personen. Das Odds Ratio beim Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Nicht-Vorhandensein dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, lag bei 3.8 (95%KI 1.7; 8.52) .

HLA variant rs6903608: Mancini et al. berichteten über die Assoziation der homozygoten und heterozygoten Ausprägung dieser HLA-Variante mit einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 617 untersuchten Personen. Das Odds ratio beim Vorhandensein der homozygoten und heterozygoten Ausprägung dieser Variante an TTP erkrankt zu sein, versus beim Vorhandensein des Wildtyps an TTP erkrankt zu sein, lag bei 2.49 (95%KI 1.49; 4.16).

Außerdem berichteten Mancini et al. über die Assoziation der homozygoten Ausprägung dieser HLA-Variante mit dem Rezidiv einer TTP-Erkrankung auf Grundlage von Daten von 87 TTP-Patient*innen. Das relative Risiko beim Vorhandensein der homozygoten Ausprägung dieser Variante ein TTP-Rezidiv zu erleiden, versus beim Vorhandensein des Wildtyps ein TTP-Rezidiv zu erleiden, lag bei 2.43 (95%KI 0.83; 7.11).

Tabelle 130: Evidenztabelle zur prognostischen Relevanz von genetischen Faktoren bei Patient*innen nach einem akuten TTP-Schub

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
Camilleri 2008 (138) case- control- study UK	<u>Inclusion criteria (patient group):</u> - TTP diagnosis: - thrombocyto-penia - anemia - morphological evidence of red cell fragmentation - ADAMTS13 activity < 5% <u>Exclusion criteria (patient group):</u> - no evidence of an inhibitor or anti-ADAMTS13-IgG antibodies <u>Inclusion criteria (control group):</u> - no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia	<u>Patient group:</u> - N=53 - median age (range): 41y (19-70y) 37 (69.8%) female <u>Control group:</u> - N=100 - median age (range): 33y (22-57y) 58 (58%) female	ADAMTS13-gene c.3178C>T (p.R1060W) mutation vs. no mutation		late onset adult TTP vs. healthy controls	ADAMTS13-gene c.3178C>T (p.R1060W) mutation: 6/53 (11.3%, 95%KI 0.00 to 0.35) in TTP patients vs. 0/100 in healthy controls, OR 27.5 (95 %CI 1.52 to 498) 6/6 people with vs 47/147 people without the mutation had TTP	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, the prevalence of R1060W ADAMTS13 in a cohort of adult onset TTP patients was>11%. It has not been identified in any childhood congenital TTP cases to date and may therefore be a factor in the development of late onset adult TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 53 Patient*innen mit spät einsetzender TTP und 100 gesunden Kontrollen und Untersuchung von häufigen ADAMTS13-Mutationen. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).							

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
Camilleri 2012 (139) case- control- study UK	<u>Inclusion criteria (patient group):</u> - TTP diagnosis: - thrombocyto-penia - anemia - morphological evidence of red cell fragmentation - ADAMTS13 activity < 5% <u>Exclusion criteria (patient group):</u> - no evidence of an inhibitor or anti-ADAMTS13-IgG antibodies <u>Inclusion criteria (control group):</u> - no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia	<u>Patient group:</u> - N=17 - median age (range): 24.5y (18-33y) 10 (58.8%) female <u>Control group:</u> - N=50 - median age (range): 37y (23-61y) 28 (56%) female	ADAMTS13-gene mutations - c.3178C>T (p.R1060W) - c.2260T>C (p.C754R) - c.1368G>T (p.Q456H) vs. no mutation		TTP vs. healthy controls	ADAMTS13-gene c.3178C>T (p.R1060W) mutation and association with TTP: 3/17 (17.7%, 95%KI -0.004 to 0.36) TTP patients vs. 0/50 healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation, OR 24.4 (95 %CI 1.19 to 499) 3/3 people with vs 14/64 people without the mutation had TTP,) ADAMTS13-gene c.2260T>C (p.C754R) mutation and association with TTP: 2/17 (11.8%, 95%KI -0.04 to 0.27) TTP patients vs. 0/50 healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation; OR 16.3 (95 %CI 0.74 to 358) 2/2 people with vs 15/65 people without the mutation had TTP, ADAMTS13-gene c.1368G>T (p.Q456H) mutation and association with TTP: 1/17 (5.9%, 95%KI -0.05 to 0.12) TTP patients vs. 0/50	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
						healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation, RR 9.18 (95 %CI 0.36 to 236) • 1/1 people with vs 16/66 people without the mutation had TTP,	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „This study confirms that ADAMTS13 defects are heterogeneous, and suggests that certain mutations appear to cause more severe clinical phenotypes of TTP than other abnormalities in ADAMTS13. This may have long-term implications for the management of patients with congenital TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 67 Personen (17 TTP Patient*innen und 50 gesunde Kontrollen) und Untersuchung von häufigen ADAMTS13-Mutationen. Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).							
Fidalgo 2017 (140) case-control study Portugal 01/2007-01/2016	<u>Inclusion criteria (patient group):</u> • TTP diagnosis: ○ thrombocyto-penia ○ anemia ○ morphological evidence of red cell fragmentation ○ ADAMTS13 activity < 10% <u>Exclusion criteria (patient group):</u> • ADAMTS13 assay sent after initiation of PEX	<u>Patient group:</u> • N=11 • mean age (SD): 13.2y (11.05) • 6 (54.5%) female <u>Control group:</u> • N=42 • mean age (SD): 33.5y (11.05) • 32 (76.2%) female	ADAMTS13-gene mutations • ADAMTS13-gene c.2260T>C (p.C754R) • ADAMTS13-gene c.1368G>T (p.Q456H)	TTP vs. healthy controls	<u>ADAMTS13-gene c.2260T>C (p.C754R) mutation and association with TTP:</u> • 5/11 (45.5%, 95%KI -0.16 to 0.75) TTP patients vs. 0/42 healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation; OR 71.92 (95 %CI 3.54 to 1460) • 5/5 people with vs 6/48 people without the mutation had TTP <u>ADAMTS13-gene c.1368G>T (p.Q456H) mutation and association with TTP:</u> • 1/11 (9.1%, 95%KI -0.08 to 0.26) TTP patients vs. 0/42	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	<u>Inclusion criteria (control group):</u> no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia				healthy controls had this ADAMTS13-gene mutation; OR 12.14 (95 %CI 1.04 to 105.5) 1/1 people with vs 10/43 people without the mutation had TTP, 95%KI 2.5 to 7.4)	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „The ADAMTS13 mutation p.Cys754Arg [c.2260T>C (p.C754R)] was frequent in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. We identified novel complement gene mutations and this procedure improved our diagnostic strategy.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 53 Personen (11 TTP Patient*innen, 42 gesunde Kontrollen). Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).						
von Krogh 2016 Case-control-study(137) Norway 01/1998-01/2015	<u>Inclusion criteria Patient group:</u> - diagnosis of hereditary TTP: - thrombo-cytopenia - microangio-pathic hemolytic anemia - ADAMTS13 activity <10% - absence of a functional ADAMTS13 inhibitor <u>Inclusion criteria (control group):</u> - no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia	<u>Patient group:</u> - N=18 8 (44.4%) female - mean age (SD): 42.3y (17.9) <u>Control group:</u> - N=2000 2000 dated for ADAMTS13-gene c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6) mutation 1041 dated for ADAMTS13-gene c.3178C>T	ADAMTS13-gene mutations - ADAMTS13-gene c.3178C>T (p.R1060W) - c.4143_4144dupA/ c.4143insA (p.E1382Rfs*6)	TTP vs. healthy controls	<u>ADAMTS13-gene c.3178C>T (p.R1060W) mutation and association with TTP:</u> 2/18 (11.1%, 95%KI -0.03 to 0.26) TTP (137)patients vs. 9/1041 (0.9%, 95%KI 0.003 to 0.014) healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation; OR 14.33 (95 %CI 2.87 to 71.69) 2/11 people with vs 16/1048 people without the mutation had TTP, <u>ADAMTS13-gene c.4143_4144dupA/c.4143insA (p.E1382Rfs*6) mutation and association with TTP:</u>	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
		(p.R1060W) mutation				14/18 (77.8%, 95%KI 0.448 to 1.11) TTP patients vs. 41/2000 (2.05%, 95%KI 0.014 to 0.027) healthy controls had this ADAMTS-13-gene mutation; OR 167.2 (95 %CI 52.77 to 5299) 14/55 people with vs 4/1963 people without the mutation had TTP	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „A high frequency of hereditary TTP related to ADAMTS13 mutation c.4143_4144dupA was found. [...]We found a high revalence of hereditary TTP in central Norway and an apparently different penetrance of ADAMTS13 mutations.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 2018 Personen (18 TTP Patient*innen, 2000 gesunde Kontrollen). Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).							
Coppo 2010 (141) case-control-study France 10/2000-10/2008	<u>Inclusion criteria Patient group:</u> - diagnosis of acquired TTP: - thrombo-cytopenia - microangio-pathic hemolytic anemia - ADAMTS13 activity <5% - presence of a functional ADAMTS13 inhibitor and/or antibodies	<u>Patient group:</u> - N=61 <u>Control group:</u> - N=172	ADAMTS13-gene mutations - HLA-DRB1*11 variant - HLA-DRB1*04 variant	acquired idiopathic TTP vs. healthy controls	<u>HLA-DRB1*11 variant and association with TTP:</u> 38/61 (62.3%, 95%KI 0.5 to 0.74) of the TTP patients vs. 39/172 (22.7%, 95%KI 0.164 to 0.29) of the healthy controls had the HLA variant; OR 5.63 (95 %CI 3.00 to 10.57) 38/77 people with vs. 23/156 people without the variant had TTP,	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
	<u>Inclusion criteria (control group):</u> no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia					<u>Prevalence of the HLA-DRB1*04 variant and association with TTP:</u> 6/61 (9.8%, 95%KI 0.02 to 0.17) of the TTP patients vs. 48/172 (27.9%, 95%KI 0.212 to 0.346) of the healthy controls had the HLA variant; OR 0.28 (95 %CI 0.11 to 0.70) 6/54 people with vs. 55/179 people without the variant had TTP,	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In conclusion, we report HLA-DRB1*11 as the first susceptibility factor in acquired idiopathic TTP in Caucasians.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 233 Personen (61 TTP-Patient*innen, 172 gesunde Kontrollen). Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).							
John 2012 (142) case-control-study Germany	<u>Inclusion criteria Patient group:</u> - diagnosis of idiopathic TTP: - thrombo-cytopenia - microangio-pathic hemolytic anemia - ADAMTS13 activity <5% - presence of ADAMTS13 antibodies <u>Inclusion criteria (control group):</u>	<u>Patient group:</u> - N=54 47 (87%) female - median age (range): 38y (19-73y) <u>Control group:</u> - N=11581 - N=11407 for HLA-DRB1 - N=174 for HLA-DQB1	ADAMTS13-gene mutations - HLA-DRB1*11 variant - HLA-DRB1*04 variant - HLA-DQB1*0301 variant - HLA-DQB1*0202 variant	TTP patients vs. healthy controls	<u>HLA-DRB1*11 variant and association with TTP:</u> 26/54 (48.1%, 95%KI 0.348 to 0.614) of the TTP patients vs. 2681/11407 (23.5%, 95%KI 0.227 to 0.243) of the healthy controls had the HLA variant; OR 3.91 (95 %CI 1.77 to 5.16) 26/2707 people with vs. 28/8754 people without the variant had TTP, <u>HLA-DRB1*04 variant and association with TTP:</u>	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
	no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia					4/54 (7.4%, 95%KI 0.004 to 0.144) of the TTP patients vs. 2806/11407 (24.6%, 95%KI 0.238 to 0.254) of the healthy controls had the HLA variant; OR 0.25 (95 %CI 0.09 to 0.68) 4/2810 people with vs. 50/8651 people without the variant had TTP, <u>HLA-DQB1*0301 variant and association with TTP:</u> 22/47 (46.8%, 95%KI 0.325 to 0.611) of the TTP patients vs. 64/174 (36.8%, 95%KI 0.296 to 0.440) of the healthy controls had the HLA variant; OR 1.51 (95 %CI 0.79 to 2.90) 22/86 people with vs. 25/135 people without the variant had TTP, <u>HLA-DQB1*0202 variant and association with TTP:</u> 10/50 (20%, 95%KI 0.089 to 0.311) of the TTP patients vs. 2/174 (1.2%, 95%KI -0.004 to 0.028) of the healthy controls had the HLA variant; OR 21.5 (95 %CI 4.53 to 102)	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
						10/12 people with vs. 40/212 people without the variant had TTP	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „The evidence for higher disease susceptibility to TTP within patients carrying HLA-DRB1*11 has been confirmed. To the best of our knowledge, we firstly describe HLA-DQB1*02:02 as predisposing factor for TTP. As there is no evidence suggesting that there is a linkage disequilibrium between the two alleles, a predisposing role for each single allele seems possible. The diminution of HLA-DRB1*04 corresponds with previous findings and argues for its protective role in idiopathic TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 11635 Personen (54 TTP Patient*innen, 11581 gesunde Kontrollen). Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation).							
Mancini 2020 (143) Fall- Kontroll- Studie Italy 01/2002- 03/2018	<u>Inclusion criteria Patient group (Milan TTP registry):</u> - diagnosis of idiopathic TTP: - thrombo-cytopenia - microangio-pathic hemolytic anemia - ADAMTS13 activity <10% - presence of ADAMTS13 antibodies <u>Exclusion criteria (patient group):</u> - presence of alternative causes for TTP symptoms (active neoplasm, BMT, active HIV infection) - non-Italian birth	<u>Patient group:</u> - N₁=161 124 (77%) female - median age (range): 45y (33-54y) - CC=74 (46%) - CT=67 (41.6%) - TT=20 (12.4%) - N₂=153 - median follow-up time: 4.9y - CC=69 (45.1%) - CT=66 (43.1%) - TT=18 (11.8%) <u>Control group:</u> - N=456	Gene mutations HLA variant rs6903608	first even of iTTP: t Rezidiv	<u>association CC/CT - first event of iTTP:</u> 141/161 (87.6%, 95%KI 0.825 to 0.927) of the TTP patients vs. 337/456 (73.9%, 95%KI 0.699 to 0.779) of the healthy controls had the homocygous/heterocygous HLA variant; OR 2.49 (95 %CI 1.49 to 4.16) 141/478 of the people with the homocygous/heterocygous HLA variant vs. 20/139 of the people with the wild type had TTP, 95%KI 1.34 to 3.15) <u>Risk of Rezidiv – homozygous (CC):</u>	3	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
	- non-Caucasian ethnicity - DNA sample unavailable - congenital TTP - for Rezidiv investigation: - death after first episode - lost to follow-up after first episode <u>Inclusion criteria (control group):</u> - no history of excessive bleeding/ thrombosis/ hemolytic anemia	- CC=94 (20.6%) - CT=243 (53.3%) - TT=119 (26.1%)				28/69 (40.6%, 95%KI 0.290 to 0.522) CC vs. 3/18 (16.7%, 95%KI -0.005 to 0.339) TT TTP patients Rezidiv; RR CC vs TT: 2.43 (95%KI 0.83 to 7.1) <u>Risk of Rezidiv – heterozygous (CT):</u> 13/66 (19.7%, 95%KI 0.041 to 0.233) CT and 3/18 (16.7%, 95%KI -0.005 to 0.339) TT TTP patients Rezidiv; RR CT vs TT: 1.18 (95%KI 0.38 to 3.7)	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „In summary, we have found that the HLA variant rs6903608 is associated with both the occurrence of a first episode and a Rezidiv of iTTP in Italian Caucasian patients, with high absolute risks of Rezidiv. [...] this genetic marker may help to identify patients at higher risk who would benefit from a closer follow-up or a more intensive immunosuppressive therapy.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit geringer Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 617 Personen (161 TTP Patient*innen, 454 gesunde Kontrollen).							
Scully 2009 (144)case-control-study UK	<u>Inclusion criteria Patient group:</u> - diagnosis of idiopathic TTP: - thrombo-cytopenia - microangio-pathic hemolytic anemia - ADAMTS13 activity <5% - presence of ADAMTS13 antibodies	<u>Patient group:</u> - N=50 39 (78%) female - median age (range): 36y (4-75y) <u>Control group:</u> - N=200	ADAMTS13-gene mutations - HLA-DRB1*11 variant - HLA-DRB1*04 variant - HLA-DRb3 variant - HLA-DQB1*0301 variant	TTP patients vs. healthy controls	<u>HLA-DRB1*11 variant and association with TTP:</u> 22/50 (44%, 95%KI 0.30 to 0.577) of the TTP patients vs. 24/200 (12%, 95%KI 0.075 to 0.165) of the healthy controls had the HLA variant; OR 5.76 (95 CI 2.85 to 11.63)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
	<u>Exclusion criteria (patient group):</u> - other thrombotic microangiopathies (HUS/HELLP/DIC) - congenital TTP - TTP associated to a precipitating cause (i.e. HIV-associated TTP) <u>Inclusion criteria (control group):</u> - no history of excessive bleeding/thrombosis/hemolytic anemia - northern European caucasian origin					22/46 people with vs. 28/204 people without the variant had TTP, <u>HLA-DRB1*04 variant and association with TTP:</u> 5/50 (10%, 95%KI 0.017 to 0.183) of the TTP patients vs. 70/200 (35%, 95%KI 0.284 to 0.416) of the healthy controls had the HLA variant; OR 0.21 (95 %CI 0.08 to 0.54) 5/75 people with vs. 45/175 people without the variant had TTP <u>HLA-DRB3 variant and association with TTP:</u> 42/50 (84%, 95%KI 0.738 to 0.942) of the TTP patients vs. 116/200 (58%, 95%KI -0.512 to 0.648) of the healthy controls had the HLA variant; OR 3.80 (95 %CI 1.70 to 8.52) 42/158 people with vs. 8/92 people without the variant had TTP, <u>HLA-DQB1*0301 variant and association with TTP:</u> 29/50 (58%, 95%KI 0.443 to 0.717) of the TTP patients vs.	

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Exposition Kontrolle	vs.	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95%KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika					
						69/200 (34.5%, 95%KI 0.279 to 0.411) of the healthy controls had the HLA variant; OR 2.62 (95 %CI 1.39 to 4.94) 29/98 people with vs. 21/152 people without the variant had TTP,	
Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerung der Autor*innen der Studie: „There was an increase in the frequency of HLA-DQB1*0301 (HLA-DQ7) in patients with TTP as compared with controls [...]. The frequencies of HLA-DRB1*11 and HLADRB3* were also significantly increased in TTP patients as compared with controls [...].The frequencies of HLA-DRB1*04 [...] were significantly decreased in the patient group as compared with controls [...], and may have a protective effect against the development of TTP. [...] Analysis identified HLA class II types associated with susceptibility to and a protective effect against the development of acute acquired TTP in European patients. This provides the first description of a genetic factor predicting the risk of developing acquired antibody-mediated TTP.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Fall-Kontroll-Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 250 Personen (50 TTP-Patient*innen, 200 gesunde Kontrollen). Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit (keine Untersuchung der Rezidivrate bei Vorhandensein der Mutation). TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS: hemolytic uremic syndrome, DIC: disseminated intravascular coagulation, HIV: human immunodeficiency virus, HLA: human leucocyte antigen, PCR: polymerase chain reaction, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, RR: relative risk, OR: Odds Ratio, PEX: Plasma exchange, HIV: human immunodeficiency virus, CC: homocygous for the variant, CT: heterocygous, TT: homocygous for the wild type							

5.8.29. Fragestellung 28

Charakteristika

Es wurden 3 Fallserien aus UK, USA und Frankreich aus den Jahren 2008-2023 ausgewertet. Insgesamt wurden 48 Patient*innen eingeschlossen, um die Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression zur Verhinderung von TTP-Rezidiven bei TTP-Patient*innen in Remission zu untersuchen. Die Patient*innen waren überwiegend weiblich und das mediane Alter lag bei 39 Jahren. In den Studien wurden die Patient*innen nach Erreichen der Remission mit den Immunsuppressiva Obinutuzumab, Ofatumumab oder Ciclosporin A behandelt und die Rezidivrate gemessen. Da keine der eingeschlossenen Studien eine Kontrollgruppe untersucht hatte, wurde nach Studien gesucht, die eine andere medikamentöse Immunsuppression bei Patient*innen mit TTP in Remission mit einer konventionellen Behandlung, bestehend aus Plasmapherese und Corticosteroiden (TPE + steroids) verglichen hatten. Im Rahmen der systematischen Suche wurde zusätzlich zu den drei eingeschlossenen Studien eine Metaanalyse von Owattapanich et al. aus dem Jahr 2019 gefunden, in der die präemptive Gabe von Rituximab zur Verhinderung von Rezidiven bei TTP-Patient*innen in Remission mit einer konventionellen Behandlung verglichen wurde. Die Kontrollgruppe aus dieser Veröffentlichung wurde als Kontrollgruppe für diesen Evidenzbericht herangezogen (siehe Tabelle 131).

Bewertung der Evidenz

Der Evidenzgrad lag für alle eingeschlossenen Studien der Interventionsgruppe bei 4- und es gab schwerwiegende Einschränkungen bei den Studienlimitationen (fehlende Kontrollgruppen, keine Konfounderadjustierung, keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome) (siehe Tabelle 131).

Für die eingeschlossene Metaanalyse der Kontrollgruppe lag der Evidenzgrad bei 3. Die Evidenz wurde aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen (kein Protokoll, keine Berücksichtigung Publikationsbias), der ausschließlichen Berücksichtigung von Beobachtungsstudien und Inkonsistenz (unterschiedlich hoher Gebrauch von Steroiden und zusätzlichen Therapien und eine mögliche Verfälschung der Daten in 3 Studien durch einen längeren follow-up Zeitraum der Kontrollgruppe) abgewertet.

Ergebnisse

Es liegen Ergebnisse zur Häufigkeit von Rezidiven bei TTP-Patient*innen in Remission unter Therapie mit Ofatumumab, Obinutuzumab und Ciclosporin A vor. Keine der Studien berichtet Ergebnisse für eine Kontrollgruppe ohne Immunsuppression.

Interventionsgruppe: Ofatumumab:

Die Studie Doyle 2022 wurde über die Behandlung von insgesamt 18 Episoden von TTP-Patient*innen mit Ofatumumab berichtet. Doyle et al. konnten eine Rezidivrate von 56% (95%KI 33 bis 79%) beobachten.

Interventionsgruppe: Obinutuzumab:

Die Studie Doyle 2022 wurde über die Behandlung von insgesamt 8 Episoden bei TTP-Patient*innen mit Obinutuzumab berichtet. Doyle et al. konnten eine Rezidivrate von 13% (95%KI -10 bis 35%) beobachten.

Interventionsgruppe: Ciclosporin A:

In den Studien Cataland 2008 und Comparon 2023 wurde über die Behandlung von insgesamt 33 TTP-Patient*innen mit Ciclosporin A berichtet. Es wurde eine Rezidivrate von 10%,

beziehungsweise 14% berichtet. Zusammenfassend kann mit geringer Heterogenität von einer Rezidivrate von 12% (95%KI 1 bis 23%) ausgegangen werden (siehe Abbildung 79).

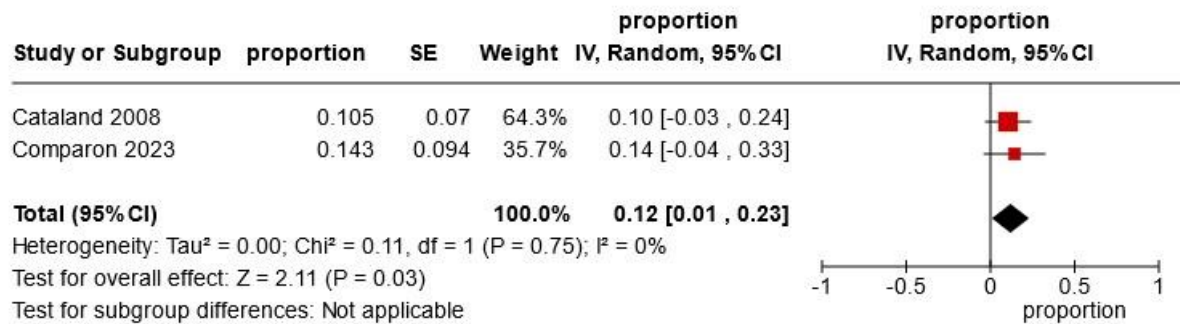


Abbildung 79: Häufigkeit von TTP-Rezidiven bei TTP-Patient*innen in Remission unter der Behandlung mit Ciclosporin A

Kontrollgruppe: Plasmapherese und Corticosteroide:

Owattanapanich et al. 2019 berichteten über die Behandlung von 122 TTP-Patient*innen in Remission mit Plasmapherese und Corticosteroiden vs. 41 Patient*innen in Remission, die präemptiv mit Rituximab behandelt wurden. Es wurde eine Rezidivrate von 58,5% (24/41 TTP-Patient*innen) in der Kontrollgruppe, beziehungsweise ein Odds Ratio (Rituximab vs. TPE+steroids) von 0,09 (95%KI 0,04 bis 0,24) beobachtet.

Tabelle 131: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie Referenz Ort und Zeitraum	Studienpopulation		Methoden	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Doyle 2022 (145) Fallserie UK TTP Registry	<u>Inclusion criteria:</u> - iTTP diagnosis - previous rituximab and steroid treatment with the development of RISS being the main contradiction to its further use	15 patients - N=26 episodes 21 were pre-emptive in ADAMTS13 Rezidivs 18 with Ofatumumab 8 with Obinutuzumab	- ADAMTS13 Rezidiv=ADAMTS13 activity levels of <20iu/dl - Routinely monitoring of ADAMTS13 levels before treatment and a minimum of monthly after treatment until normal levels of ADAMTS13 activity were obtained - CR=ADAMTS13 activity levels ≥60iu/dl - PR= ADAMTS13 activity levels 20-59iu/dl	- Achievement of CR/PR - Rezidiv rate - MedRFS	- All treatment episodes resulted in remission: 24/26 treatment episodes resulted in CR (92.3%) 2/26 treatment episodes resulted in PR (7.7%) - Median (interquartile range) time to CR: 15 (11.5-32.5) days - Rezidiv-rate Ofatumumab: 10/18 episodes (55.6%, 95%KI 0.33 to 0.79) treatments - Med RFS Ofatumumab: 18 months - Rezidiv-rate Obinutuzumab: 1/8 (12.5%, 95%KI -0.1 to 0.35) treatments - Med RFS Obinutuzumab: 15.4 months	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "The combined experience of our centres shows that alternative human anti-CD20 mAbs to rituximab can be considered as an option in patients unable to have further rituximab as part of treatment for iTTP."						

Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 15 iTTP-Patient*innen mit insgesamt 26 Behandlungsepisoden, von denen 8 mit Obinutunab und 18 mit Ofatumumab behandelt wurden). Es erfolgte eine Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von fehlender Kontrollgruppe. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von Konfidenzintervallen).

Cataland 2008 (146) Fallserie USA 09/2003-05/2007	<u>Einschlusskriterien:</u> - iTTP-Diagnose - in remission after cyclosporide (CSA)-therapy (alone or in kombination with PE)	19 patients 14 patients had 6 months CSA therapy 5 patients had long-term CSA therapy (based on a history of multiple previous recurrences (>2)) - Mean age: 41 years - Sex (M:F): 4:15	- Measurement of ADAMTS13 activity with SELDI-TOF-MS - First 6 months: monthly measurement - Follow-up: measurement every three months - Oral administration of CSA at a dose of 2-3 mg/kg - Continuation: 6 months	Rezidiv-rate: During 6 months CSA therapy After CSA therapy During long-term CSA therapy	- Rezidiv-rate during 6 months CSA therapy: 2/19 (10.53%, 95%KI -0.033 to 0.243) - Rezidiv-rate after discontinuing CSA: 7/17 (41.18%, 95%KI 0.178 to 0.646) - Rezidiv-rate during long-term CSA therapy: 2/5 (40%, 95%KI -0.038 to 0.838)	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: "We believe these data presented support the hypothesis that CSA may be an effective prophylactic therapy and may prevent recurrences of TTP in patients with severely deficient ADAMTS13 activity and a history of multiple recurrences of TTP."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 19 iTTP Patient*innen, welche mit Cyclosporiden behandelt wurden Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von fehlender Kontrollgruppe. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von Konfidenzintervallen).

Comparan 2023 (147) Fallserie	<u>Inclusion criteria:</u> Persistent clinical remission from previous	N=14 patients 10 female Mean age [IQR]: 36 [33-43] years	Acute phase treatment: RTX 375mg/m² on day-1, day-4, day-8 and day-15 with TPE	Rezidiv-rate under preemptive CSA therapy	- Rezidiv rate after a median [IQR] follow-up time of 41 [23-62] months: 2/14 (14.29%, 95%KI -0.04 to 0.326) - Median cumulative incidence of Rezidivs per year before vs. after CSA [IQR]: 1 [0.5-1] : 0 [0-0.2]	4- Abwertung aufgrund von Einschränkungen der

France 01/2013- 01/2020	iTPP episode AND • Failure to restore durably a detectable ADAMTS13 activity after RTX treatment OR • Experience of serious adverse drug events with RTX		and corticosteroids • Start of CSA treatment after last RTX infusion [IQR]: 5 [3-12] months • Administration of CSA twice a day with a level ranging from 100 to 150mg/L • Median [IQR] duration of CSA treatment: 17.5 [10-34] months			methodisc hen Qualität
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autor*innen der Studie: “our results support the use of CSA as an effective treatment to prevent clinical Rezidivs in iTPP patients with a persistent severe ADAMTS13 deficiency activity, especially in patients who are refractory or intolerant to rituximab.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 14 iTPP-Patient*innen. Abwertung des Evidenzgrades aufgrund von fehlender Kontrollgruppe. Abwertung aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von Konfidenzintervallen). N: Number of patients, RTX: Rituximab, IQR: interquartile range, TPE: total plasma exchange, CSA: Ciclosporin A, 95%KI: 95% Konfidenzintervall, RR: relative risk, PE: plasma exchange, M: male, F: female, SELDI-TOF-MS: Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry, RISS: rituximab-induced serum sickness, CR: complete remission, PR: partial remission, Med RFS: median Rezidiv free survival						

5.8.30. Fragestellung 29

Es wurden eine systematische Übersicht mit einer systematischen Suche bis Mitte 2017 mit einer zusätzlichen neu beschriebenen Fallserie, eine Kohortenstudie und eine Fallserie identifiziert (siehe Tabelle 132).

Die systematische Übersicht von Das 2018 untersucht die unerwünschten Auswirkungen auf Mutter und Kind bei Rituximab-Gabe innerhalb von 6 Monaten vor der Empfängnis. In der Kohortenstudie von Smith 2020 wurden bei einer Rituximab-Gabe 6 Monate vor der Empfängnis und z.T. im ersten Trimester die Nebenwirkungen auf Mutter und Kind untersucht. In der aktuellen Fallserie von Perrotta 2021 wurden die Schwangerschaftsergebnisse nach mütterlicher Behandlung mit Rituximab vor oder während der Schwangerschaft beobachtet.

Studiendesign

Die systematische Übersicht von Das 2018 beinhaltet 22 Veröffentlichungen sowie eine Fallserie. Eine Kontrollgruppe lag nicht vor. Die retrospektive Kohortenstudie von Smith 2020 bezieht sich auf elektronische Gesundheitsdaten der Kaiser Permanente Southern California in den Jahren 2012 bis 2019. Ein Vergleich der Outcomes wurde anhand nationalen und kalifornischen Ratens vorgenommen. Die Fallserie von Perrotta 2021 beschreibt Fälle aus der Beobachtungsstudie MotherToBaby von 2007 bis 2019. Die Ergebnisse wurden mit der Allgemeinbevölkerung verglichen (siehe Tabelle 132).

Teilnehmerinnen

In der systematischen Übersicht sind 102 Schwangerschaften beschreiben, bei denen Rituximab für eine beliebige Indikation 6 Monaten vor Empfängnis bis zur Entbindung verwendet wurde. Zusätzlich wird eine Fallserie mit 11 Schwangerschaften bei 10 Frauen beschrieben, welche Rituximab zur Behandlung von MS oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen erhielten. In der Kohortenstudie von Smith 2020 wurden 55 Frauen mit 74 Schwangerschaften untersucht, welche zur Behandlung von MS mindestens eine RTX-Infusion vor der Empfängnis oder innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Regelblutung erhalten hatten. Bei 84 % der Frauen lag mindestens ein Risikofaktor vor. Die Fallserie von Perrotta 2021 beschreibt 19 Schwangerschaften, bei welchen die Frauen über die Einnahme von Rituximab innerhalb von 2 Jahren vor der Empfängnis oder über einen beliebigen Zeitraum während der Schwangerschaft berichteten.

Interventionen

In der systematischen Übersicht von Das 2018 bestanden die Intervention durch die Verabreichung von Rituximab 6 Monaten vor Empfängnis bis zur Entbindung. Bei der Kohorte im Artikel von Smith erhielten die Frauen mindestens eine Rituximab-Infusion vor der Empfängnis oder innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Regelblutung. Die Hälfte der Schwangerschaften wurde nach drei oder mehr Infusionen mit einer mittleren kumulativen Dosis von 2.000 mg gezeugt. Bei 9 Frauen (12 %) lag die letzte Exposition zufällig während des ersten Trimesters. Bei Perrotta 2021 erhielten von 19 Frauen drei Rituximab während der Schwangerschaft. Drei weitere erhielten ihre letzte Infusion vor der Empfängnis, man geht aber aufgrund der Halbwertszeit von einer Schwangerschaftsexposition aus. 13 Frauen erhielten Rituximab in den 2 Jahren vor der Schwangerschaft, wobei die letzte Infusion nicht früher als fünf Halbwertszeiten vor der Empfängnis gegeben wurde (= geschätzte Clearance-Zeit).

Ergebnisse

Bei der Anwendung von Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor der Empfängnis konnten in der systematischen Übersichtsarbeit von Das 2018 keine wesentlichen Sicherheitsauswirkungen beobachtet werden. Auch in den Studien von Smith 2020 und Perrotta 2021 konnten keine überdurchschnittlichen Nebenwirkungen oder Auswirkungen auf Mutter und Kind, verglichen mit nationalen Raten, beobachtet werden.

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der systematischen Übersicht von Das 2018 wurde mit 3- und die Fallserien von Smith 2020 und Perrotta 2021 mit 4 bewertet. Die Abwertung der Evidenz in Das 2018 erfolgte aufgrund des Fehlens von Kontrollgruppen. In den Fallserien sind Vergleiche möglich: in Smith 2020 (nationale Raten) und Perrotta 2021 (3 Interventionsgruppen, Allgemeinbevölkerung) gegeben (siehe Tabelle 132).

Tabelle 132: Evidenztabelle zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Das 2018 (148) systematic review + case series Search until 07/2017 University of California, San Francisco	systematic review: 102 pregnancies out of 22 articles (38 case reports or small case series, a few retrospectives, 1 was a meta-analysis of a database; none included control groups) <u>inclusion criteria:</u> rituximab use for any indication within 6 months of conception through delivery <u>exclusion criteria:</u> articles not written in English, reviews with no specific individual- or cohort-level data, or mothers were exposed to rituximab more than 6 months before conception	rituximab within 6 months of conception or delivery	no control	pregnancy outcomes (delivery or fetal loss), maternal MS or NMOSD disease activity during pregnancy and postpartum (Rezidivs, symptoms, and medications), maternal pregnancy-	Systematic review: 78 live births, 12 in spontaneous abortions - overall reported rate of spontaneous abortions of 12% 31/54 live births at term (37 weeks+) (with reported gestational age) and 2/54 before 32 weeks - overall 41% occurred before 37 weeks 3/67 newborns with malformations or medical conditions (general population in US: rate of major malformations at birth is 3%) - when checked, B-cell counts were low in 39% of newborns and normalized within 6 months - none of these neonates experienced any infectious complications	3- systematische Übersicht auf Grundlage von Fallserien und einer Metaanalyse Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	retrospective single-center case series: 11 pregnancies (1 ongoing) in 10 women (7 MS and 3 NMOSD) inclusion criteria: women with MS or NMOSD treated with rituximab within 6 months of conception or during delivery at the University of California, San Francisco (UCSF)			related and other complications (e.g., preeclampsia), neonatal outcomes (gestational age, delivery mode, and newborn health status)	retrospective single-center case series: 9/10 pregnancies resulted in term live births of healthy newborns (1 lost to follow-up at term). - no maternal Rezidivs occurred before/ during pregnancy; 1 occurred postpartum (NMOSD) - in 4/10 pregnancies medical complications arose and included pregnancy-related (gestational diabetes, pre-eclampsia with postpartum eclampsia) and disease related	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “No major safety signal was observed with rituximab use within 6 months of conception. Beyond the need for monitoring neonatal B cells, these observations support prospectively monitoring a larger patient cohort to determine whether rituximab may safely protect women with MS and NMOSD who are planning a pregnancy against Rezidivs.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit und retrospektive single-center Fallserie ohne Kontrollgruppen mit insgesamt 113 Schwangerschaften, bei denen eine Rituximab-Gabe innerhalb von 6 Monaten vor der Empfängnis keine vermehrten unerwünschten Auswirkungen auf Mutter oder Kind zeigten. Es wurden moderater Studienlimitationen (v.a. fehlende Berücksichtigung von Confoundern, potenzielle Untererfassung) festgestellt. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit (fehlende Kontrollgruppe) abgewertet. Zu beachten ist die für Fallserien typische geringe Präzision der Ergebnisse.						
Smith 2020 (149) retrospective cohort study	Women with MS (N=55) Pregnancies after ≥ dose of RTX (N=74)	at least 1 RTX infusion before conception or	national and California (whenever available) rates	pregnancy outcomes Rezidivs	cumulative RTX dose, duration of RTX, the number of infusions, accidental 1st trimester exposure, and timing of the last infusion before pregnancy were all similar (p >	4 Fallserie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
(electronic health record) Kaiser Permanente Southern California 2012 to 2019 of mother and baby	<u>characteristics:</u> 46 (84%) women had at least one risk factor for adverse pregnancy outcomes <u>inclusion criteria:</u> pregnant women with MS who received at least 1 RTX infusion before conception or within 2 months of last menstrual period <u>exclusion criteria:</u> no history of RTX infusions before or around the time of conception or conditions other than MS, CIS, or RIS “the membership (4Million) of KPSC is representative of the general Southern California population.”	within 2 months of last menstrual period half of the pregnancies were conceived after 3 or more RTX infusions, with a median cumulative dose of 2,000 mg last RTX exposure before conception: between 1.8 and 5.2 months in 32 (49%) of 65 pregnancies and accidentally during the	preterm birth: 10% and 8.8% low birthweight: 8.3% and 7.0% low birthweight singletons: 6.6% nationally major malformations: 3% nationally terminations because congenital anomalies, or stillbirths: 1% nationally	low birthweight small for gestational age stillbirth preterm delivery major malformation s, maternal infections	0.20) among pregnancies ending in miscarriages compared with ending in full-term or preterm births or elective abortions - most live births were normal, full-term babies (n = 33, 89%) - average birthweight among full-term neonates was 3,217.2 g (SD 346.3) <u>adverse pregnancy outcomes</u> (n=38 births): - no increase in adverse pregnancy outcomes compared with expected national incidence rate 3 pregnancies (8.1%) ended in preterm deliveries of 4 babies 1 neonatal death (preterm twin) 1 perinatal stroke (full-term). - no stillbirths, chorioamnionitis, or major malformations 7.9% low birthweight neonates with only 1 (2.8%) low birthweight singleton 15 (27%) women had at least one first-trimester miscarriage, of whom 8 (53%) had a history of infertility - only 2 (5.4%) women experienced Rezidivs, one during pregnancy and the other postpartum	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
		first trimester in 9 (12%).				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our findings show that using RTX 500 mg every 6–12 months before pregnancy and simply holding infusions during pregnancy results in remarkably well-controlled MS disease activity without a signal for increased risk of harm to the baby. We observed no increase in adverse pregnancy outcomes compared with expected national incidence rates and remarkably little disease activity in RTX-treated women with MS, particularly when compared with periconceptional natalizumab-treated cohorts. However, larger studies are needed to fully assess the safety of RTX use before pregnancy, especially risks associated with prolonged B-cell depletion and hypogammaglobulinemia. Until these data are available, we recommend restricting RTX use before pregnancy to women who require highly effective MS treatments." Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie mit 74 Schwangerschaften in 55 Frauen mit MS und Rituximab-Gabe 6 Monate vor Empfängnis und z.T. 12% (9 Schwangerschaften) im ersten Trimester. Es konnten keine überdurchschnittlichen Nebenwirkungen oder Auswirkungen auf Mutter und Kind beobachtet werden. Zu beachten sind die geringe Präzision durch geringe Fallzahl. Da diese typisch für Fallserien sind, wurde der Evidenzgrad mit 4 bewertet.						
Perrotta 2021 (150) case series Data from MotherToBaby observational study (Organization of Teratology Information Specialists) US 2007 to 2019	19 women with exposure to rituximab <u>inclusion criteria:</u> women reported use of rituximab within 2 years before conception or for any length of time during pregnancy indication, dose, timing of exposure and route of administration were obtained from a combination of medical records and maternal reports Three groups Group A (n=3) Group B (n=3) Group C (n=13)	rituximab within 2 years before conception or during pregnancy (Groups A or B)	comparison with general population group C (n=13)	spontaneous abortion stillbirth premature delivery pregnancy complications major and minor anomalies small for gestational age neonatal complications serious infections	<u>pregnancy complications:</u> • 4 of 19 (at or below expected rates for the general population): 1 Preeclampsia in Group A, 1 gestational hypertension in Group B, 2 gestational diabetes in Group C • no spontaneous abortions or still- births in all groups • 2 of 19 deliveries preterm (consistent with background rate of 10%) <u>congenital anomalies:</u> • <u>major structural defect:</u> 3 of 19 Group A: none Group B: 1 infant (of 3) with multiple haemangiomas (after preconception infusion 0.1weeks before conception)	4 Fallserie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)			Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	received rituxima b during pregnanc y	received their last infusion before conceptio n but assumed pregnancy exposure owing to the long half-life of the drug (20.7days)	rituximab in the 2 years before pregnancy, with the last infusion given no sooner than five half-lives before conceptio n (14.8 weeks= estimated clearance time)				Group C: 1 infant (of 13) with bilateral hip dysplasia (infusion 18.3 weeks before conception) 1 infant (of 13) with laryngeal cleft (infusion 80.1 weeks before conception) • <u>minor malformations:</u> 4 of 9 examined by a study dysmorphologist had three or more minor malformations no consistent pattern <u>Neonatal complications and paediatric infections:</u> • 2 of 19 children small for gestational age on birth weight • jaundice: 10 of 19 (53%) liveborn infants (around 60% of term babies in the general population) • respiratory complications: 5 of 19 (26%) infants • transient thrombocytopenia: 1 in Group A (consistent with the population estimate of 1–5% of newborns at birth) • no serious or opportunistic infections identified in any infant • no cases of B cell depletion	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “No evidence of any excess of serious adverse outcomes was seen in this small sample of children born to women who took rituximab before or during pregnancy. Women who are deciding whether to continue use of rituximab in pregnancy should understand that the available data are still insufficient to document safety and recommend the use of rituximab during pregnancy, but they should be aware that no patterns of birth defects, pregnancy complications or negative infant health outcomes were observed in the small case series presented here.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Fallserie mit 19 Frauen, die retrospektiv in drei Gruppen nach dem Zeitpunkt der Exposition mit Rituximab unterteilt wurden. Insgesamt wurden keine vermehrten/ überdurchschnittlichen Auswirkungen erfasst. Die Qualität der Evidenz wird aufgrund des Studiendesigns mit dem Evidenzgrad 4 bewertet. Einschränkungen der Fallserie sind die kleine Teilnehmerzahl, dass die Halbwertszeit des Medikaments bei den Frauen unterschiedlich gewesen sein könnte, was zu einer falschen Klassifizierung des Expositionszeitpunkts geführt haben könnte und dass die vollständigen Daten aus allen angeforderten medizinischen Aufzeichnungen (Geburtshilfe, Krankenhaus, Pädiatrie und Fachärzte) nur für 13 der 19 Teilnehmerinnen verfügbar waren. Stärken der Studie sind die Einbeziehung von geringfügigen Fehlbildungen, die von geschulten Dymorphologen bei einer Untergruppe der Säuglinge beurteilt wurden und über die in der Literatur selten berichtet wird und die Einbeziehung von Frauen, die wegen rheumatoider Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis und MS behandelt wurden.						

5.8.31. Fragestellung 30

Es wurden drei systematische Übersichten, darunter eine (Jiang 2014) mit einer zusätzlichen Fallserie, eine Kohortenstudie und zwei Querschnittsstudien identifiziert (siehe Tabelle 133). Beschrieben wurden unter anderem die erhöhte Präeklampsie-Rate bei schwangeren TTP-Patientinnen sowie der Verlauf die ADAMTS13 Aktivität während der Schwangerschaft. In der Querschnittsstudie von Béranger 2023 wurde das sFlt-1/PIGF-Verhältnis bei schwangeren TTP-Patientinnen als Präeklampsie- Marker gemessen, um die Spezifität in diesem Zusammenhang zu prüfen.

Studiendesign

Die systematische Übersicht von Brown 2022 enthält 15 Artikel, die das Outcome von den Schwangerschaften bei iTTP-Patientinnen mit schwerem ADAMTS13-Mangel beschreiben. Die systematische Übersicht mit 6 Veröffentlichungen von Jiang 2014 wird um die der Oklahoma TTP-HUS-Register-Studie von 1995 bis 2012 ergänzt und beschreibt Schwangerschaften bei Frauen, die sich von einer TTP erholt haben, die mit einem erworbenen, schweren ADAMTS13-Mangel (<10 %) einhergehen. Diese werden mit US-Bevölkerungsdaten verglichen. In der systematischen Übersicht von Martin 2008 sind 92 Veröffentlichungen (1955-2006) beschrieben. Patientinnen mit erstmaliger (n = 106) schwangerschaftsassoziierter TTP werden hinsichtlich Klinik und Laborinformationen mit rezidivierenden (n=32) schwangerschaftsassozierten TTP-Patientinnen verglichen.

Die retrospektive Kohortenstudie von Béranger 2023 untersucht das sFlt-1/PIGF-Verhältnis bei TTP in Zusammenhang mit Schwangerschaft im Vergleich zu standardisierten Schwellenwerten für passende Schwangerschaftsalter. In der Querschnittsstudie von Sanchez-Luceros im Zeitraum August 2000 bis Januar 2002 wurde die ADAMTS13 Aktivität durch Einzelmessungen bei gesunden Schwangeren und Frauen nach der Entbindung mit einer Gruppe nicht schwanger Frauen verglichen. Die Querschnittstudie von Mannucci 2001 beschreibt Einzelmessungen der ADAMTS13-Aktivität und vWFag bei gesunden Schwangeren zu gesunden Vergleichskontrollen.

Teilnehmerinnen

In der systematischen Übersicht von Brown 2022 wurden 67 Frauen mit 87 Schwangerschaften bei Frauen mit einer iTTP-Anamnese mit schwerem ADAMTS13 Mangel beschrieben. In der systematischen Übersicht von Jiang sind 8 Frauen mit 10 Schwangerschaften beschrieben und in der Auswertung des Oklahoma Register 16 Schwangerschaften von 10 Frauen. Charakteristika der beiden Gruppen sind, dass die Gruppen von Frauen sich von einer TTP erholt haben, die mit einem erworbenen, schweren ADAMTS13-Mangel (<10%) einherging. In der Übersicht von Martin 2008 waren 166 Schwangerschaften eingeschlossen. Es wurde die Gruppe Patientinnen mit anfänglicher (n = 106) schwangerschaftsassoziierter TTP und rezidivierender (n = 32) schwangerschaftsassoziierter TTP unterschieden. In der Kohorte von Béranger 2023 waren 71 Patientinnen, die eine erste TTP während der Schwangerschaft entwickelten (iTTP n=36; iTTP n=16; cTTP n=19). Ausgeschlossen wurde bei Verdacht auf koexistierender Präeklampsie, Fehlgeburten, Zwillingsschwangerschaften und postpartale TTP. Bei Sanchez Querschnittstudie waren von 325 Teilnehmerinnen 55 Nicht-Schwangere, 202 Schwangere und 68 Wochenbettlerinnen. Schwangere und Frauen nach der Entbindung wurden in 8 Perioden eingeteilt, 6 während der Schwangerschaft (Wochen 6-11, 12-16, 17-23, 24-28, 29-35, 36-40) und 2 während des frühen (im Mittel 1,5 Tage nach der Entbindung) und späten (im Mittel 15,6 Tage nach der Entbindung) Wochenbetts.

Interventionen

Bei den gesammelten Veröffentlichungen von Brown 2022 wurde zum Teil die ADAMTS13-Aktivität (und prophylaktischer Plasma-Austausch bei Absinken des Spiegels) überwacht. Bei den beschriebenen Schwangerschaften bei Jiang wurden nur Risiko für wiederkehrende TTP, Schwangerschaftskomplikationen durch Präeklampsie und die Ergebnisse bei Kindern beobachtet ohne einheitliche Intervention. Bei Martin 2008 wurden klinische und Laborinformationen wie Präeklampsie beobachtet. Eine Messung der sFlt-1- und PlGF-Spiegel erfolgte bei Béranger 2023. Bei den Teilnehmerinnen in der Studie von Sanchez-Luceros wurden Einzelmessungen der ADAMTS13-Aktivität und der Thrombozyten vorgenommen, während die Studie von Mannucci die ADAMTS13- Aktivität, vWF-Antigen und vWF-Kollagen-bindende Aktivität der Patientinnen untersuchte.

Ergebnisse

Bei Brown 2022 wurde eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie (28.1% vs. 2–3% general population) aufgezeigt. Bei Schwangerschaften mit Messung der ADAMTS13-Aktivität und prophylaktischer Plasmabehandlung zeigte sich ein besseres Outcome. Auch in der Arbeit von Jiang 2014 und Martin 2008 zeigte sich eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie in Schwangerschaften nach TTP mit einem damit verbunden schlechteren Outcome (Oklahoma Register: 31% vs. US population 2.1%-3.2%). Bis auf den Hämatokrit-Wert (lower median hematocrits in initial TTP: 19% vs 25%) zeigten sich keine Unterschiede der Laborparameter initialer und rezitierender TTP in der Schwangerschaft oder postpartal in der Arbeit von Martin 2008. In Béranger 2023 wurde eine erhöhte Anzahl von Patientinnen mit niedrigem PlGF und erhöhtem sFlt-1/PlGF-Verhältnis bei TTP im Bezug zur Schwangerschaft aufgezeigt. Es deutet darauf hin, dass das sFlt-1/PlGF-Verhältnis für die Differenzialdiagnose PE/TTP allein nicht hilfreich ist und weckt Zweifel an der Spezifität in diesem Zusammenhang. Bei Sanchez- Luceros 2004 und Mannucci 2001 wurde der Abfall der ADAMTS13 Aktivität zum Ende der Schwangerschaft hin aufgezeigt. Im zweiten und dritten Trimester wurden in einigen Fällen Werte von 25% bis 30 % erreicht.

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der systematischen Übersicht von Brown 2022 wurde mit 3- von Jiang 2014 und Martin 2008 mit 4 bewertet. Der Evidenzgrad der Kohortenstudie von Béranger 2023 wurde mit 3 und die beiden Querschnittsstudien von Mannucci 2001 und Sanchez-Luceros 2004 mit 3- bewertet.

Die Abwertung der Evidenz in Brown 2022 erfolgte aufgrund von Heterogenität, bei Jiang 2014 aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz und bei Martin 2008 aufgrund von Indirektheit und schwerwiegenden Studienlimitationen. Die Abwertung der Evidenz in Mannucci 2001 und Sanchez-Luceros 2004 erfolgte aufgrund von Indirektheit.

Tabelle 133: Evidenztabelle zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrö- ße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Brown 2022 (88) Systematic review	87 pregnancies in 67 women with a known diagnosis of iTTP 15 articles: 9 single cases, 6 series (3-18 individuals) <u>inclusion criteria:</u> pregnancies occurring in women with a history of iTTP with severe ADAMTS13 deficiency, only in English, case of serial reports from same group/ institution only the most recent report	47 pregnancies in 38 women ADAMTS13 monitoring (and partly prophylaxis or plan for intervention)	40 pregnancies in 29 women no ADAMTS13 monitoring	maternal and neonatal outcome s: iTTP Rezidiv, miscarria ge/fetal loss, Preeclam psia/HEL LP, live birth, preterm labor/del ivery	<u>iTTP Rezidiv:</u> total: 22/87 (25.3%) Monitoring: 10/47 (21.3%) No Monitoring: 12/40 (30%) <u>miscarriage/fetal loss:</u> total: 16/87 (18.4%) Monitoring: 10/47 (21.3%) No Monitoring: 6/40 (14%) <u>elective pregnancy termination:</u> total: 5/87 (5.7%) Monitoring: 0/47 (0%) No Monitoring: 5/43 (12%) <u>Preeclampsia/HELLP:</u> total: 9/32 (28.1%) Monitoring: 1/6 (16.7%) No Monitoring: 8/26 (30.8%) (vs. 2–3% rate of preeclampsia reported in the general population) <u>Live Birth:</u> total: 64/87 (73.64%) four were by emergency cesarean section Monitoring: 35/47 (74.5%) No Monitoring: 29/40 (72.5%)	3- Abwertung aufgrund von Heterogenität

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
					<u>Preterm labor/delivery</u> total: 7/40 (17.5%) Monitoring: 4/29 (13.8%) No Monitoring: 3/11 (27.3%) <u>iTTP associated with a prior pregnancy</u> total: 19/61 (31.1%) Monitoring: 12/38 (31.5%) No Monitoring: 7/23 (30.4%)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, pregnancy following a diagnosis of iTTP is associated with high rates of Rezidiv and fetal loss as well as preeclampsia. ADAMTS13 monitoring and prophylactic therapy can improve outcomes. Further investigation into mechanisms underpinning preeclampsia risk in iTTP, and multi-modal strategies to improve outcomes are needed." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage von Fallserien zu 87 Schwangerschaften bei 67 Frauen aus 15 Veröffentlichungen, die das Outcome der Schwangerschaften von iTTP Patientinnen beschreiben. Dabei wurde eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie aufgezeigt. In einigen SS wurde die ADAMTS13 Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft gemessen und es erfolgte eine prophylaktische Behandlung. Bei diesen Schwangerschaften zeigte sich ein besseres Outcome. Zu beachten sind die Heterogenität der Beschreibung der eingeschlossenen Veröffentlichungen (unterschiedliches Monitoring und verschiedene prophylaktische Interventionen und Behandlungen) sowie für die für Fallserien typische geringe Präzision. Aufgrund der Heterogenität wird die Qualität der Evidenz mit 3- bewertet.						
Jiang 2014 (151) Systematic review + cohort study Oklahoma TTP-HUS	<u>systematic literature search:</u> 6 articles: 10 pregnancies in 8 women <u>Oklahoma registry:</u> 16 pregnancies in 10 women <u>inclusion criteria:</u> pregnancies in women following recovery from TTP	no intervention	US population data (The National Hospital Discharge Survey public use dataset, 1996-2004; Preeclampsia and severe	risk for recurrent TTP, preeclampsia pregnancy complications, children'	systematic literature search: • 1(of 10) voluntary termination of pregnancy without complications at 9 weeks' gestation • in 6 of 9 pregnancies (67%) TTP recurred at median 34 weeks • in 2 of the 6 women (33%) TTP had occurred during their previous pregnancy • 2 of 9 pregnancies were diagnosed with preeclampsia, 1 women with severe preeclampsia, in	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	ZielgröÙe(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Registry 1995-2012	associated with acquired, severe ADAMTS13 deficiency (ADAMTS13 activity < 10%)		preeclampsia: The Nationwide Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project, 1998-2006)	s outcomes	addition to recurrent TTP and 1 woman had severe preeclampsia without TTP • 2 out of 9 pregnancies had no reported complications, one of these women was treated with plasma exchange at 1- to 2-week intervals, because of ADAMTS13 activity < 5% at 6 weeks' gestation • 7 of 8 infants survived , 1 of 8 neonatal death following delivery at 22 weeks' gestation during episode of recurrent TTP • 1 Infant outcome not reported Oklahoma Registry: <u>maternal complications:</u> • 2 [13%] of 16 pregnancies recurrent TTP (occurred 9 and 29 days postpartum) • 5 of 16 pregnancies (31%, 95% confidence interval, 11%-59%) in 3 women were complicated by preeclampsia vs. US population 2.1%-3.2% • severe preeclampsia in 3 (19%) of 16 pregnancies (2 women) vs. US population 1.0%-1.2% • 10 (63%) of the 16 pregnancies had no maternal complications <u>pregnancy outcome:</u> • 13 (81%) of 16 pregnancies resulted in normal children • 3 out of 16 pregnancies early fetal death	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	ZielgröÙe(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The important conclusion from our experience is that most pregnancies, 81%, resulted in normal children. If the woman with 2 early fetal deaths is excluded, 13 (93%) of 14 pregnancies resulted in normal children. This outcome is similar to US data, which report that 98% of pregnancies continuing beyond the first trimester result in live births. Although recurrent episodes of TTP may occur in association with subsequent pregnancies and the risk for preeclampsia may be increased, our experience suggests that consideration of pregnancy may be appropriate. However, because of the potential risk for recurrent TTP and preeclampsia, women who become pregnant following recovery from TTP require careful monitoring by maternal fetal medicine specialists. "						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit und Kohortenstudie mit insgesamt 26 Schwangerschaften. Dabei wurde eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie in Schwangerschaften nach TTP festgestellt. Die systematische Literaturrecherche und die Kohortenstudie unterscheiden sich im Bezug auf die Rezidivrate in einer Schwangerschaft u.a. aufgrund geringer Präzision. Durch diese Inkonsistenz und Indirektheit wird die Qualität der Evidenz mit 4 bewertet.						
Martin 2008 (152) Systematic review 1955 – 12/2006	166 pregnancies with pregnancy associated (TTP) from 92 publications <u>inclusion criteria:</u> – all case reports and case series that included information about the pregnancy or puerperal course of any patient considered to have TTP with or without possible confounding severe preeclampsia/HELLP syndrome	Group A: Patients with initial (n = 106) pregnancy-associated TTP	Group B: recurrent (n = 32) pregnancy-associated TTP	clinical and laboratory information preeclampsia	• Group A significantly lower median hematocrits (19% vs 25%) and hemoglobin values (6.8 vs 11.4 g/dL) than Group B (P < 0.02) as only significant laboratory differences noted at presentation • no significant laboratory differences were noted between antepartum-onset and postpartum-onset TTP patient populations • 29 of 166 patients (17.5%) pregnancy-associated TTP complicated by concurrent preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome (10 patients had preeclampsia, 7 had eclampsia, and 12 met criteria for class 1 or class 2 HELLP syndrome) • these patients presented significantly later in gestation (28.9 +/- 8 weeks vs 23.6 +/- 9 weeks, P < .05) than patients with pregnancy-associated TTP without evidence of preeclampsia. • combination of TTP and preeclampsia/eclampsia/HELLP significantly increased maternal mortality (44.4% vs 21.8% without evidence for preeclampsia, P < 0.02)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und schwerwiegenden Studienlimitationen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CebM 2011)
					Laboratory findings for patients with TTP plus Pre-HELLP included less severe anemia, a lower total serum LDH to AST ratio (13 to 1 vs 29 to 1 ratio), and both initial and peak AST values 2-4 times higher, compared with pregnant TTP patients without preeclampsia	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To predict disease exacerbation, laboratory marker testing for TTP at several times during pregnancy probably has a place in management algorithms, especially in pregnant patients known to be at risk for recurrent TTP or the patient having a clinical or laboratory picture consistent with a developing thrombotic microangiopathy" Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit 166 eingeschlossenen Schwangerschaften aus 92 Veröffentlichungen, bei welchen bis auf den Hämatokrit-Wert keine Unterschiede der Laborparameter initialer und rezitierender TTP in der Schwangerschaft oder postpartal festgestellt werden konnten. Auch in dieser Studie wird das stark erhöhte Risiko einer Präeklampsie bei schwangeren TTP-Patientinnen und das damit verbundene schlechtere Outcome festgestellt. Zu beachten sind die geringe Präzision und nicht Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren. Die Evidenz wird aufgrund Indirektheit (Bezug zur PICO-Frage, Aktualität) und schwerwiegender Studienlimitationen mit dem Grad 4 bewertet. Ergebnisse sind möglicherweise überholt durch Möglichkeit der Messung neuer Marker. Jedoch Hervorhebung der Bedeutung der Überwachung von Laborparametern u.a. aufgrund der erhöhten Gefahr der Präeklampsie bei TTP-Patientinnen.						
Béranger 2023 (153) retrospective cohort study NCT00426686 France	71 pregnancy-onset TTP iTTP (n=36) iTTP (n=16) cTTP (n=19) <u>inclusion criteria:</u> first TTP bout occurring during pregnancy (confirmed by an ADAMTS13 activity <10 IU/dL by FRETS-VWF73 reference method) <u>exclusion criteria:</u> suspicion of coexisting Preeclampsia (PE), abortions,	sFlt-1 and PIGF levels using the Roche Elecsys immunoassay on a Cobas e 601	gestational age-specific thresholds determined by the manufacturer sFlt-1/PIGF ratio: 85 before 34 WG (weeks of gestation) 110 after 34 WG (weeks of gestation)	sFlt-1 and PIGF levels, sFlt-1/PIGF ratio, mortality mother, mortality child, fetal growth restriction	43/71 patients (60.5%) had early onset-TTP(<34 WG) <u>< 34 WG-onset TTP subgroup:</u> 21/43 patients (48.8%) higher sFlt-1/PIGF ratio than term-specific threshold of 85 (13/23 iTTP, 2/5 iTTP, 6/15 cTTP). <u>>34 WG-onset TTP subgroup:</u> 5/28 patients (17.8%) higher sFlt-1/PIGF ratio than term-specific threshold of 110 (2/13 iTTP, 3/11 iTTP, none of 4 cTTP) - total: 25/71 (35,2%) higher than threshold	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	twin pregnancies, postpartum onset TTP				25 mothers (96.2%) and 19 children (73.1%) survived of 26 patients with elevated sFlt-1/PlGF ratio (15 iTTP, 5 uTTP and 6 cTTP) 44 mothers (97.8%) and 38 children (84.4%) survived 45 patients with low sFlt-1/PlGF ratio (21 iTTP, 11 iTTP and 13 cTTP) 10/71 fetal growth restriction reported where 5/10 patients had elevated sFlt-1/PlGF ratio - individual values vary greatly within each group, but no significant discrepancy appears in between subgroups of similar pregnancy-term 97% (69/71) had PlGF levels concentration below 100 pg/mL (cut- off suggestive of placental dysfunction and commonly used to rule in preeclampsia)	

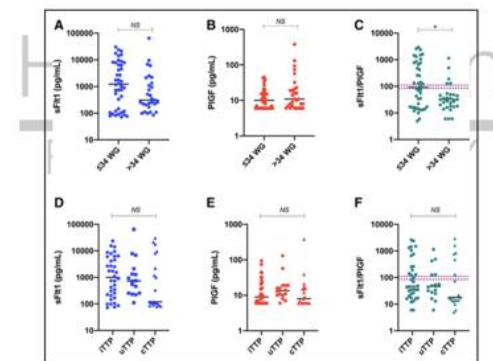


Figure. sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) levels, PlGF (placental growth factor) levels and sFlt-1/PlGF ratios as a function of pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) subgroups.

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrö- ße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study found a high number of patients with low PIGF and elevated sFlt-1/PIGF ratio in obstetric TTP regardless of the subtype of TTP. This suggests that placental hypoperfusion resulting because of TTP could lead to trophoblast dysfunction and altered endothelium and mimic PE. A key point derived by our study is that while an elevated sFlt-1/PIGF ratio can be a useful diagnostic tool for PE, it does not rule out the much rarer TTP. In other terms, the sFlt-1/PIGF ratio is not helpful for the PE/TTP differential diagnosis. Finally, our data also raise questions about the specificity of an elevated sFlt-1/ PIGF ratio in the context of pregnancy-onset TMA." Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie mit 71 SS zeigt eine erhöhte Anzahl von Patientinnen mit niedrigem PIGF und erhöhtem sFlt-1/PIGF-Verhältnis bei TTP im Bezug zur SS. Es deutet darauf hin, dass das sFlt-1/PIGF-Verhältnis für die Differenzialdiagnose PE/TTP allein nicht hilfreich ist und weckt Zweifel an der Spezifität in diesem Zusammenhang. Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von Indirektheit mit 3- bewertet.						
Sanchez-Luceros 2004 (154) cross-sectional study 08/2000 to 01/2002 Argentina	N=325 included (N=55 non-pregnant, N= 202 pregnant, N= 68 puerperium) <u>N= 270 normal pregnant and post-delivery women characteristics:</u> (mean age 24.8 years, range 14-41) Women were either primigravidae (n = 124, 45.9%) or multigravidae (second pregnancy or more, n = 146, 54.1%) with previous pregnancies free of complications pregnant and post-delivery women were classified into 8 periods, 6 during gestation (weeks 6-11, 12-16, 17-23, 24-28, 29-35, 36-40) and 2 during	ADAMTS13 and Platelet blood count Measure examined once during pregnancy (n = 202) or post-delivery (n = 68).	non-pregnant control group: 55 healthy non-pregnant women, blood bank donors, of childbearing age (mean 30.4 years, range 20-40), not taking oral contraceptive pills, 41.8% parous women, range 1-9).	differences in protease levels, ADAMTS 13 activity	- mean ADAMTS13 activity decreased slightly and progressively during pregnancy, from the 12-16 week period up to the end of the early postnatal period (p <0.0001) - between the non-pregnant state and the 6-11 week period of pregnancy no statistical difference in the levels of ADAMTS13 activity (p = 0.1) - from the 12-16 week, group differences became significant (p = 0.013) - end of the early postpartum period lowest levels were observed - late postpartum showed the highest level of protease activity, including in the non-pregnant state (p <0.0001). - in non-pregnant women, protease activity was significantly lower in nulliparous (mean 65%, range 36-103) compared to parous women (mean 83%, range 44-114) (p = 0.0003) - in pregnant and post-delivery women, mean ADAMTS13 activity was slightly lower in primigravidae	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	ZielgröÙe(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
	early (mean = 1.5 days)and late (mean = 15.6 days)puerperium, <u>exclusion criteria:</u> preeclampsia, or personal/family history of miscarriage (except induced abortion), bleeding/thromboembolism or hypertension				than in multigravidae (68% vs. 74%, p = 0.192), although not significantly relationship between parity and protease • levels was strong in the 3 first periods of gestation: between 6-11 weeks up to 17-23 weeks of gestation, primigravidae women showed lower ADAMTS13 levels than multigravidae (69% vs. 80%, p = 0.005). VWF:Ag was no different according to parity in the non-pregnant women (nulli- parous vs. parous, p = 0.91) and the preg- nant/post-delivery women (primigravidae vs. multigravidae, p = 0.96) • significant correlation between higher levels of VWF:Ag with lower ADAMTS13 activity was observed during gestation (CC -0.217, p = 0.0003, Pearson's correlation) as in non- pregnant women (CC -0.342, p = 0.039) • no correlation between protease activity and platelet count was found (CC 0.03, p = 0.626) • 13/270 pregnant and post-delivery women (4.8%) presented mild thrombocytopenia (platelet count below 150 10⁹/L, range 83-146 10⁹/L): 6 were from 12-16 weeks period, 2 from 17-23 weeks, 3 from 24-28 weeks and one was from early and late puerperium each one, no significant causes for thrombocytopenia in this group of women • ADAMTS13 activity of women with thrombocytopenia was no different than the mean from each correspondent period	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)																																																												
					Table 1: ADAMTS13 activity and platelet blood count in non-pregnant, pregnant and post-delivery women. Mean (%), range and standard deviation (SD) for each studied period. <table><tr><th>Period</th><th>N</th><th>ADAMTS13 (%) Mean and range</th><th>SD</th><th>Platelet Count (10⁹/L) Mean and range</th><th>SD</th></tr><tr><td>Non-pregnant</td><td>55</td><td>74 36-114</td><td>19</td><td>282 165-461</td><td>75.4</td></tr><tr><td>6-11 weeks</td><td>30</td><td>87 58-123</td><td>18</td><td>282 157-447</td><td>78.5</td></tr><tr><td>12-16 weeks</td><td>43</td><td>72 30-116</td><td>18</td><td>255 83-537</td><td>102</td></tr><tr><td>17-23 weeks</td><td>30</td><td>65 28-88</td><td>15</td><td>252 80-584</td><td>109</td></tr><tr><td>24-28 weeks</td><td>28</td><td>61 30-88</td><td>14</td><td>271 140-541</td><td>113</td></tr><tr><td>29-35 weeks</td><td>43</td><td>65 28-95</td><td>16</td><td>285 156-559</td><td>77</td></tr><tr><td>36-40 weeks</td><td>28</td><td>58 29-87</td><td>13</td><td>277 182-444</td><td>75.3</td></tr><tr><td>Early puerperium</td><td>31</td><td>52 22-89</td><td>16</td><td>292 97-507</td><td>90.2</td></tr><tr><td>Late puerperium</td><td>37</td><td>102 67-161</td><td>25</td><td>301 138-592</td><td>94.1</td></tr></table>	Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD	Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4	6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5	12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102	17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109	24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113	29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77	36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3	Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2	Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1	
Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD																																																													
Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4																																																													
6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5																																																													
12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102																																																													
17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109																																																													
24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113																																																													
29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77																																																													
36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3																																																													
Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2																																																													
Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1																																																													

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
					Figure 2: ADAMTS13 activity in pregnant women. ADAMTS13 activity (%) in primigravidae and multigravidae pregnant women.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Our results suggest that the changing levels of protease activity during pregnancy and puerperium, induced by unidentified mechanisms, could render the peripartum time more vulnerable to developed thrombotic microangiopathies. Most acute episodes of TTP-HUS during pregnancy have been described near term or postpartum. In our cohort, the 36-40 weeks of gestation and early puerperium periods were characterized by the lowest ADAMTS13 activity, so that it could be speculated that the protease changes may be a predisposing factor for the higher occurrence of TTP acute episodes near the term of pregnancy.

Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit 325 Frauen (270 Schwangerschaften) über den Verlauf der ADAMTS13-Aktivität in SS im Vergleich zu 55 nicht schwangeren Frauen. Dabei zeigt sich ein Abfall der ADAMTS13 Aktivität zum Ende der Schwangerschaft. Es handelt sich nur um einfache Messungen, keine Verläufe der einzelnen Frauen. Die Daten können als Vergleich für TTP-Patientinnen dienen. Die Qualität der Evidenz wird durch die Indirektheit (Wahl der Vergleichsgruppe) mit dem Evidenzgrad 3- bewertet.

Mannucci 2001 (155)	69 women during normal pregnancy: first trimester (N=18)	Measure of ADAMTS13, vWF antigen,	177 healthy control subjects:	Level ADAMTS 13,	pregnant women: • first trimester: ADAMTS13 similar to group of healthy nonpregnant women	3-

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
prospective cross-sectional study University of Milan	second trimester (N=19) third trimester (N=32) <u>newborns:</u> full-term healthy newborns (N=26) (within 4 days of birth) <u>pathologic conditions:</u> liver cirrhosis (N = 42), chronic renal insufficiency treated with regular hemodialysis (N= 63) acute inflammatory states (N = 15) <u>postoperative state</u> (N= 24)	vWF collagen-binding activity	age groups 20 to 35 years (n = 52), 36 to 50 years (n = 48), 51 to 65 years (n = 38), and older than 65 years (n = 39)	vWF antigen, vWF collagen-binding activity	- on average lower in the second and third trimesters ($P = .0001$), reaching values as low as 25% to 30% in some instances. - no statistically significant correlation between protease levels and platelet count ($r = .016$). 1st trimester (n =18): vWF protease: 94 +/- 31 (40-160) vWF:Ag: 151 +/- 65 (62-318) 2nd trimester (n = 19): vWF protease: 64 +/- 34 (22-135) vWF:Ag: 158 +/- 39 (90-247) 3rd trimester (n = 32): vWF protease: 64 +/- 15 (38-102) vWF:Ag: 215 +/- 94 (84-422) <u>177 healthy controls:</u> - wide distribution (40% to 170%) - no healthy adult with protease values lower than 40% - protease levels were slightly lower in those older than 65 years than in those younger than 65 ($P=.03$). <u>newborns:</u> - compared with the younger age group (between 20 and 35 years), there was a decrease of protease level ($P = .0001$) that in some cases reached as low as 25% to 30% Healthy newborns (n = 24) vWF protease: 52 +/- 17 (25-118)	Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrö- ße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
					vWF:Ag: 36 +/- 51 (52-286) 6 months after birth (n=6): all cases values increased and reached the normal laboratory limits - vWF:Ag and vWF:CB were significantly higher in older healthy adults, newborns, and pregnant women than in the corresponding comparison groups <u>pathologic conditions</u> - liver cirrhosis: protease levels were lower than in an age- and sex-matched comparison group ($P = .0001$), but there was a wide range of values - chronic renal insufficiency: reduced protease levels ($P = .0004$), no significant correlation between protease and serum creatinine levels - acute inflammatory states: decrease of the protease ($P = .0001$) narrow range of protease levels, usually less than 50% <u>major surgery patients:</u> - baseline protease levels had a wide range of values but were not significantly different from those in the matched control groups - in most patients protease levels fell on the fourth postoperative day ($P = .0001$) to values as low as 20% to 25% Major surgery (n = 24) Before vWF protease: 83 +/- 27 (48-141) vWF:Ag: 142 +/- 53 (72-293) After 4 days	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrö- ße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
					vWF protease: 58 +/- 27 (18-131) vWF:Ag: 201 +/- 95 (95-300) <u>relation between the protease levels and vWF measurements:</u> statistically significant ($P < .001$) inverse correlation between the protease and vWF:Ag ($r = -0.40$) and CB ($r = -0.42$)	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröß e(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbm 2011)																																																																																															
					Table 1. von Willebrand factor cleaving protease and vWF measurements in physiological and pathologic conditions <table><thead><tr><th></th><th>vWF protease</th><th>vWF:Ag</th><th>vWF:CB</th><th>vWF:CB/Ag</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">Physiologic conditions</td></tr><tr><td>Healthy adults</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>20-35 y (n = 52)</td><td>100 ± 32 (40-170)</td><td>108 ± 31 (54-172)</td><td>105 ± 29 (60-186)</td><td>0.99 ± 0.21 (0.66-1.39)</td></tr><tr><td>36-50 y (n = 48)</td><td>100 ± 29 (46-168)</td><td>113 ± 44 (45-215)</td><td>106 ± 33 (42-194)</td><td>1.02 ± 0.26 (0.68-1.52)</td></tr><tr><td>51-65 y (n = 38)</td><td>101 ± 29 (57-157)</td><td>112 ± 40 (54-235)</td><td>117 ± 42 (54-255)</td><td>1.08 ± 0.34 (0.59-1.86)</td></tr><tr><td>> 65 y (n = 36)</td><td>87 ± 26 (40-162)</td><td>141 ± 48* (52-228)</td><td>136 ± 44* (50-228)</td><td>0.96 ± 0.25 (0.48-1.65)</td></tr><tr><td>Healthy newborns (n = 26)</td><td>52 ± 17* (25-118)</td><td>136 ± 51† (52-296)</td><td>162 ± 76* (62-362)</td><td>1.2 ± 0.44‡ (0.83-2.6)</td></tr><tr><td>Pregnant women</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1st trimester (n = 18)</td><td>94 ± 31 (40-160)</td><td>151 ± 65† (62-318)</td><td>149 ± 43† (66-264)</td><td>1.12 ± 0.43 (0.53-2.12)</td></tr><tr><td>2nd trimester (n = 19)</td><td>64 ± 34* (22-130)</td><td>158 ± 39* (90-247)</td><td>161 ± 40* (78-274)</td><td>1.02 ± 0.19 (0.58-1.22)</td></tr><tr><td>3rd trimester (n = 32)</td><td>64 ± 15* (38-102)</td><td>215 ± 94* (84-422)</td><td>173 ± 69* (84-480)</td><td>0.89 ± 0.34 (0.51-1.80)</td></tr><tr><td colspan="5">Pathologic conditions</td></tr><tr><td>Liver cirrhosis (n = 42)</td><td>46 ± 33* (6-148)</td><td>766 ± 424* (238-1760)</td><td>589 ± 268* (183-1080)</td><td>0.86 ± 0.33 (0.31-2.06)</td></tr><tr><td>Chronic renal insufficiency (n = 63)</td><td>74 ± 30* (15-140)</td><td>188 ± 79* (86-504)</td><td>146 ± 72 (52-416)</td><td>0.83 ± 0.3* (0.31-1.9)</td></tr><tr><td>Acute inflammatory states (n = 15)</td><td>40 ± 12* (15-59)</td><td>310 ± 140* (123-611)</td><td>269 ± 90* (120-424)</td><td>0.94 ± 0.27 (0.42-1.6)</td></tr><tr><td>Major surgery (n = 24)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Before</td><td>83 ± 27 (48-141)</td><td>142 ± 53 (72-293)</td><td>162 ± 77 (60-392)</td><td>1.18 ± 0.36 (0.44-1.39)</td></tr><tr><td>After 4 days</td><td>58 ± 27* (18-131)</td><td>201 ± 95* (85-392)</td><td>185 ± 75‡ (72-369)</td><td>0.98 ± 0.39† (0.50-1.62)</td></tr></tbody></table> All values are expressed in percentage of average normal plasma. Results are given as mean ± SD with observed ranges between parentheses. For each condition and measurement, statistically significant differences are shown in comparison with controls group as defined in "Results." *P < .001. †P < .01. ‡P < .05. Figure 2. Values of the vWF cleaving protease, expressed in percentages, in women during pregnancy. These values were compared with those of healthy nonpregnant women matched for age with pregnant women.		vWF protease	vWF:Ag	vWF:CB	vWF:CB/Ag	Physiologic conditions					Healthy adults					20-35 y (n = 52)	100 ± 32 (40-170)	108 ± 31 (54-172)	105 ± 29 (60-186)	0.99 ± 0.21 (0.66-1.39)	36-50 y (n = 48)	100 ± 29 (46-168)	113 ± 44 (45-215)	106 ± 33 (42-194)	1.02 ± 0.26 (0.68-1.52)	51-65 y (n = 38)	101 ± 29 (57-157)	112 ± 40 (54-235)	117 ± 42 (54-255)	1.08 ± 0.34 (0.59-1.86)	> 65 y (n = 36)	87 ± 26 (40-162)	141 ± 48* (52-228)	136 ± 44* (50-228)	0.96 ± 0.25 (0.48-1.65)	Healthy newborns (n = 26)	52 ± 17* (25-118)	136 ± 51† (52-296)	162 ± 76* (62-362)	1.2 ± 0.44‡ (0.83-2.6)	Pregnant women					1st trimester (n = 18)	94 ± 31 (40-160)	151 ± 65† (62-318)	149 ± 43† (66-264)	1.12 ± 0.43 (0.53-2.12)	2nd trimester (n = 19)	64 ± 34* (22-130)	158 ± 39* (90-247)	161 ± 40* (78-274)	1.02 ± 0.19 (0.58-1.22)	3rd trimester (n = 32)	64 ± 15* (38-102)	215 ± 94* (84-422)	173 ± 69* (84-480)	0.89 ± 0.34 (0.51-1.80)	Pathologic conditions					Liver cirrhosis (n = 42)	46 ± 33* (6-148)	766 ± 424* (238-1760)	589 ± 268* (183-1080)	0.86 ± 0.33 (0.31-2.06)	Chronic renal insufficiency (n = 63)	74 ± 30* (15-140)	188 ± 79* (86-504)	146 ± 72 (52-416)	0.83 ± 0.3* (0.31-1.9)	Acute inflammatory states (n = 15)	40 ± 12* (15-59)	310 ± 140* (123-611)	269 ± 90* (120-424)	0.94 ± 0.27 (0.42-1.6)	Major surgery (n = 24)					Before	83 ± 27 (48-141)	142 ± 53 (72-293)	162 ± 77 (60-392)	1.18 ± 0.36 (0.44-1.39)	After 4 days	58 ± 27* (18-131)	201 ± 95* (85-392)	185 ± 75‡ (72-369)	0.98 ± 0.39† (0.50-1.62)	
	vWF protease	vWF:Ag	vWF:CB	vWF:CB/Ag																																																																																																	
Physiologic conditions																																																																																																					
Healthy adults																																																																																																					
20-35 y (n = 52)	100 ± 32 (40-170)	108 ± 31 (54-172)	105 ± 29 (60-186)	0.99 ± 0.21 (0.66-1.39)																																																																																																	
36-50 y (n = 48)	100 ± 29 (46-168)	113 ± 44 (45-215)	106 ± 33 (42-194)	1.02 ± 0.26 (0.68-1.52)																																																																																																	
51-65 y (n = 38)	101 ± 29 (57-157)	112 ± 40 (54-235)	117 ± 42 (54-255)	1.08 ± 0.34 (0.59-1.86)																																																																																																	
> 65 y (n = 36)	87 ± 26 (40-162)	141 ± 48* (52-228)	136 ± 44* (50-228)	0.96 ± 0.25 (0.48-1.65)																																																																																																	
Healthy newborns (n = 26)	52 ± 17* (25-118)	136 ± 51† (52-296)	162 ± 76* (62-362)	1.2 ± 0.44‡ (0.83-2.6)																																																																																																	
Pregnant women																																																																																																					
1st trimester (n = 18)	94 ± 31 (40-160)	151 ± 65† (62-318)	149 ± 43† (66-264)	1.12 ± 0.43 (0.53-2.12)																																																																																																	
2nd trimester (n = 19)	64 ± 34* (22-130)	158 ± 39* (90-247)	161 ± 40* (78-274)	1.02 ± 0.19 (0.58-1.22)																																																																																																	
3rd trimester (n = 32)	64 ± 15* (38-102)	215 ± 94* (84-422)	173 ± 69* (84-480)	0.89 ± 0.34 (0.51-1.80)																																																																																																	
Pathologic conditions																																																																																																					
Liver cirrhosis (n = 42)	46 ± 33* (6-148)	766 ± 424* (238-1760)	589 ± 268* (183-1080)	0.86 ± 0.33 (0.31-2.06)																																																																																																	
Chronic renal insufficiency (n = 63)	74 ± 30* (15-140)	188 ± 79* (86-504)	146 ± 72 (52-416)	0.83 ± 0.3* (0.31-1.9)																																																																																																	
Acute inflammatory states (n = 15)	40 ± 12* (15-59)	310 ± 140* (123-611)	269 ± 90* (120-424)	0.94 ± 0.27 (0.42-1.6)																																																																																																	
Major surgery (n = 24)																																																																																																					
Before	83 ± 27 (48-141)	142 ± 53 (72-293)	162 ± 77 (60-392)	1.18 ± 0.36 (0.44-1.39)																																																																																																	
After 4 days	58 ± 27* (18-131)	201 ± 95* (85-392)	185 ± 75‡ (72-369)	0.98 ± 0.39† (0.50-1.62)																																																																																																	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrö- ße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, this study on the behavior of the protease in physiological and pathologic conditions other than thrombotic microangiopathies clearly shows that low protease values are far from a specific beacon for these syndromes. Liver and renal diseases and inflammatory states are not unusual in thrombotic microangiopathies; therefore, these situations may confound the paradigm that low protease means TTP. On the other hand, the protease might be low in patients with HUS and renal or liver failure, challenging the paradigm that HUS is accompanied by normal protease levels. Another corollary of this study is that the protease level is usually low when vWF is high. Because there is some evidence that high vWF plasma levels are indicators of increased risk for atherothrombosis, it will be of interest to establish the contribution of the protease to this association." Schlussfolgerung der Begutachterin: Querschnittstudie mit 69 gesunden Schwangeren, aufgeteilt in Trimester, und 177 gesunden Vergleichskontrollen zur ADAMTS13-Aktivität und vWFAg. Keine postpartalen Kontrollen und keine Verläufe der einzelnen Frauen. Im ersten Trimester zeigte sich eine ähnlich wie in der Gruppe der gesunden nicht schwangeren Frauen; im zweiten und dritten Trimester im Durchschnitt niedriger ADAMTS13-Aktivitäten, wobei in einigen Fällen Werte von 25 bis 30 % erreicht wurden. Die Qualität der Evidenz mit dem Evidenzgrad 3- bewertet, da es nur indirekt Rückschlüsse auf die ADAMTS13-Aktivität bei TTP-Patientinnen zulässt.						

5.8.32. Fragestellung 31

Es wurden zwei systematische Übersichten identifiziert (siehe Tabelle 134). In der Veröffentlichung von Wind 2021 werden Indikationen und Komplikationen eines Plasma-Austausches während der Schwangerschaften beschrieben, welche mit der nicht-schwangeren Population vergleichbar sind. In der Veröffentlichung von Martin 2008 wird die Mortalität vor und nach der Behandlung mit Plasmatherapie bei TTP in der Schwangerschaft verglichen.

Studiendesign

Die systematische Übersicht mit einer Suche bis November 2019 von Wind 2021 enthält 279 Veröffentlichungen, davon insgesamt 51 mit der Indikationsstellung eines Plasma-Austausches (TPE) bei einer TTP im Bezug zur Schwangerschaft. 44 Fallberichte/Serien (N=66), 6 retrospektive Kohorten (N=40) und 1 prospektive Kohorte (N=2). Die Nebenwirkungs- und Komplikationsrate wurde mit nicht-schwangeren Patient*innen verglichen. In der systematischen Übersicht von Martin 2008 mit einer Suche von 1955 bis Dezember 2006 sind 92 Veröffentlichung darunter hauptsächlich Fallstudien und Fallserien beschrieben. Diese werden in Zeiträume bis 1980 (17% Plasmatherapie), nach 2006 (96.5% Plasmatherapie) und zwischen 1980 und 2006 (91.7 % Plasmatherapie) gruppiert und deren Mortalität verglichen.

Teilnehmerinnen

In der Übersicht von Wind 2021 waren bei insgesamt 753 Teilnehmerinnen, 108 TPE aufgrund von einer TTP während der Schwangerschaft durchgeführt worden. In der Übersicht von Martin 2008 waren 166 Schwangerschaften eingeschlossen.

Interventionen

Alle Patientinnen in der Übersicht von Wind 2021 erhielten eine TPE. Patientinnen in der Veröffentlichung von Wind 2021 erhielten eine nicht weiter beschriebene Plasmatherapie. Dies betraf im Zeitraum bis 1980 17% der an TTP erkrankten Schwangeren, nach 2006 96.5% und zwischen 1980 und 2006 91.7 %.

Ergebnisse

Nach Wind 2021 zeigt sich, dass Sicherheit und Rate von den Komplikationen von TPE mit denen der nicht-schwangeren Population vergleichbar sind. Der therapeutische Nutzen der Plasmatherapie wird in der Übersicht von Martin 2008 als Hauptgrund angesehen, durch welchen eine Senkung der Mortalität von 58.1% der Gruppe mit 17% Plasmatherapie auf ca. 9% der Gruppe mit 96.5% Plasmatherapie erreicht werden konnte. Auch der perinatale Verlust im dritten Trimester ist von 50% auf 17% gesunken.

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der beiden systematischen Übersichten wurde mit 4 bewertet. Die Abwertung der Evidenz in Wind 2021 erfolgte aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit und in Martin 2008 aufgrund von Studienlimitation und Vernachlässigung anderen Einflussfaktoren (siehe Tabelle 134).

Tabelle 134: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen

Referenz Studientyp	Teilnehmerinnen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Wind 2021 (156) systematic review until 11/ 2019	279 studies were included (239 case reports/ series, 24 retrospective and 16 prospective cohorts) in total N=753 indication for apheresis in pregnancy TTP: 51 studies (N=108): 44 case reports/ series (N=66) 6 retrospective cohorts (N=40) 1 prospective cohort (N=2) other indications (e.g. autoimmune, metabolic, obstetric, other Thrombotic microangiopathies)	TPE	TPE in non-pregnant patients (157)	safety of TPE in pregnant women side effects	safety issues: - hypotension 5,2% (vs non-pregnant: 0.4-4.2%) higher than non-pregnant population. - Urticaria 2.9 (vs. 0.7-12.0%) - Rigors 0 (vs. 1.1-8.8%) from transfusion-related allergic reactions - paraesthesia due to hypocalcaemia 1.1 (vs.1.5-9.0%) - headaches 0.7 (vs. 0.3-5.0%) - muscle cramps 0.3 (vs. 0.4-2.5%) caused by hypovolemia - nausea 0.5 (vs. 0.1-1.0) - allergic reactions in 2.9 % of pregnancies, all when FFP was used as a replacement fluid - Thrombosis/hemorrhage 0.5 (vs. 0.02-0.70) - hepatitis 0.4 (vs. 0,7%) - Infectious access related 0.4 (vs. 0.3%) - other complications than hypotension either equal/ less than in the non-pregnant population - fetal distress in 1.1%	4 Abwertung aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmerinnen Charakteristika)	(Anzahl und Interventi on (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Safety profile of TPE during pregnancy appears to be comparable to application of TPE in non-pregnant patients. In conclusion, based on the limited evidence that we found in literature with a high risk of publication bias, TPE procedures can be used safely during pregnancy with the appropriate preparation and experience of a multidisciplinary team." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht bis 2019 über Komplikationen und Indikationen von TPE bei 753 Schwangerschaften (davon:108 TTP), welches zeigt, dass die Sicherheit und Rate von Komplikationen von TPE mit denen der nicht-schwangeren Population vergleichbar sind. Die Komplikationen wurden nur im Gesamten betrachtet und nicht nach der Indikation der TPE aufgeschlüsselt. Der Evidenzgrad wird mit 4 bewertet durch die Heterogenität der Indikationen und die Indirektheit.						
Martin 2008 (152) systematic review 1955-December 2006	166 pregnancies with pregnancy associated (TTP) from 92 publications <u>inclusion criteria:</u> all case reports and case series that included information about the pregnancy or puerperal course of any patient considered to have TTP with or without possible confounding severe preeclampsia/ HELLP syndrome	Plasma Therapy Group B: (1980-1995) 91.7% of women with pregnancy-associated TTP treated with plasma therapy Group C: (1996-2006) 96.5% of women with pregnancy-associated TTP treated with plasma therapy	Group A: (1955-1980) 17% of women with pregnancy-associated TTP treated with plasma therapy	maternal mortality, fetal loss	Maternal mortality: (p<0.001) • Group A: 58.1% (25 of 43) • Group B: 17% (9 of 53) • Group C: 9% (5 of 57) third-trimester perinatal loss and perinatal mortality: • Group A: 50% and 692/ 1000 perinatal mortality • Group C: 17% and 454/1000 perinatal mortality	4 Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Referenz Studientyp	Teilnehmerinnen Charakteristika)	(Anzahl und	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The major therapeutic benefit that plasma therapy provides for the patient with TTP is underscored by the findings in this study. Whether intervention was by plasma infusion, plasma exchange, or a combination of the 2 approaches, patients with pregnancy-associated TTP were much more likely to survive when plasma therapy was utilized." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit 166 eingeschlossenen Schwangerschaften aus 92 Veröffentlichungen, indem unter anderem die Mortalität im Bezug zur historischen Rate der Plasmatherapie bei TTP in der Schwangerschaft verglichen wird. Dabei wird der therapeutische Nutzen der Plasmatherapie als Hauptgrund angesehen, durch welchen eine Senkung der Mortalität auf ca. 9% erreicht werden konnte. Jedoch sind mögliche weitere Einflussfaktoren wie z.B. die generell verbesserte medizinische Versorgung nicht berücksichtigt. Aufgrund der Studienlimitation und Vernachlässigung anderen Einflussfaktoren wird die Evidenz mit dem Grad 4 bewertet.							

5.8.33. Fragestellung 32

Es wurde eine Querschnittsstudie identifiziert (siehe Tabelle 135). In der Studie von Sanchez-Luceros aus 2004 wird die ADAMTS13-Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft mit der Aktivität bei nicht schwangeren Frauen verglichen.

Studiendesign

In der Querschnittsstudie von Sanchez-Luceros 2004 im Zeitraum August 2000 bis Januar 2002 wurde die ADAMTS13 Aktivität durch Einzelmessungen bei gesunden Schwangeren und Frauen nach der Entbindung mit einer Gruppe nicht schwangeren Frauen verglichen.

Teilnehmerinnen

Von 325 Teilnehmerinnen waren 55 Nicht-Schwangere, 202 Schwangere und 68 Wochenbettlerinnen. Schwangere und Frauen nach der Entbindung wurden in 8 Perioden eingeteilt, 6 während der Schwangerschaft (Wochen 6-11, 12-16, 17-23, 24-28, 29-35, 36-40) und 2 während des frühen (Mittelwert = 1,5 Tage) und späten (Mittelwert = 15,6 Tage) Wochenbetts.

Interventionen

Bei den Teilnehmerinnen wurde eine Einzelmessung der ADAMTS13-Aktivität und der Thrombozyten vorgenommen.

Ergebnisse

Die mittlere ADAMTS13-Aktivität nahm während der Schwangerschaft von der 12. bis 16. Woche bis zum Ende der frühen postpartalen Periode leicht und progressiv ab. Zwischen der 12. und 16. Woche wurden die Gruppenunterschiede signifikant. In der frühen postnatalen Periode (im Mittel 1,5 Tage nach der Entbindung) zeigte sich eine geringe Aktivität. In der späten postpartalen (im Mittel 15,6 Tage nach der Entbindung) stieg die Aktivität auf hohes Niveau an.

Evidenzgrad

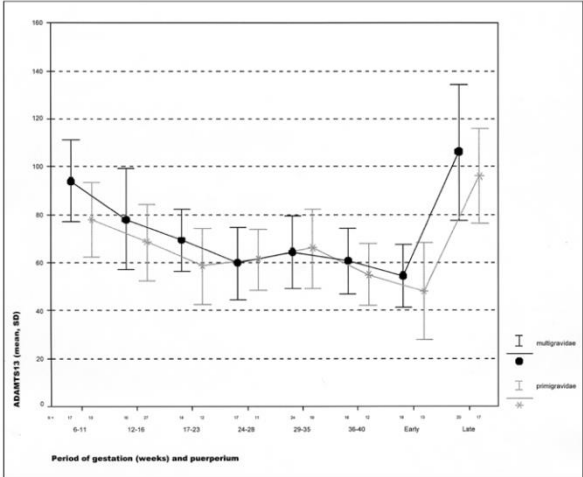
Der Evidenzgrad der Querschnittsstudie wurde mit 3- bewertet. Die Abwertung der Evidenz erfolgte aufgrund von Indirektheit bei der Übertragung auf TTP-Patientinnen.

Tabelle 135: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines postpartalen Monitoring bei TTP-Patientinnen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Interventi on (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Bemerkung (CEbM 2011) / Evidenzgrad
Martin 2008 (152) Systematic review 1955 - December 2006	166 pregnancies with pregnancy associated (TTP) from 92 publications initial (n = 106) recurrent (n = 32) pregnancy- associated TTP median time 23.7±9 (initial TTP) 22.7±10 (recurrent TTP) weeks' gestation <u>inclusion criteria:</u> - all case reports and case series that included information about the pregnancy or puerperal course of any patient considered to have TTP with or without possible confounding severe preeclampsia/ HELLP syndrome <u>exclusion criteria:</u> - serum creatinine > 3 mg/dL	-	-	TTP postpartu m laboratory informatio n difference s median gestational age at TTP mortality	<u>TTP postpartum:</u> 12,7% (21/166) puerperal onset of TTP <u>median gestational age at TTP:</u> postpartum onset: median fourth-day postpartum (range: 0-42 days) usually following a late third- trimester delivery: 38.5 ± 1.9 weeks <u>maternal mortality:</u> after 1996: 5 of 57 (8,8 %) initial vs. recurrent disease (whole period): 26% vs. 10,8% Pregnancy-associated TTP complicated by concurrent <u>preeclampsia/eclampsia/HELLP</u> <u>syndrome</u> (TTP plus PreE-HELLP): 29 of 166 patients (17.5%) Ten patients had preeclampsia, 7 had eclampsia, and 12 met criteria for class 1 or class 2 HELLP syndrome	3 systematische Übersicht Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studienlimitatione n
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To predict disease exacerbation, laboratory marker testing for TTP at several times during pregnancy probably has a place in management algorithms, especially in pregnant patients known to be at risk for recurrent TTP or the patient having a clinical or laboratory picture consistent with a developing thrombotic microangiopathy" Schlussfolgerung der Begutachterin:						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Bemerkung (CEbM 2011) / Evidenzgrad
Systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage von 166 TTP-assozierten Schwangerschaften aus 92 Veröffentlichungen. Von 166 beschriebenen schwangerschaftsassozierten TTP-Fällen betrafen 32% Patientinnen mit TTP (rekurrentes Auftreten bei 23% mit vorliegenden Informationen) und 13% traten postpartal auf. Die postpartale TTP trat im Median am vierten Tag nach der Geburt (Spanne: 0-42 Tage), in der Regel nach einer späten Entbindung im dritten Trimester: 38,5 ± 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 rekurrenter 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 Evidenz wird aufgrund Indirektheit und schwerwiegender Studienlimitationen mit dem Grad 3 bewertet.						
Sanchez-Luceros 2004 (154) cross-sectional study August 2000 to January 2002 Argentina	N=325 included (N=55 non-pregnant N=202 pregnant, N= 68 puerperium) <u>characteristics:</u> - mean age 24.8 years, range 14-41 - either primigravidae (n = 124, 45.9%) or multigravidae (second pregnancy or more, n = 146, 54.1%) with previous pregnancies free of complications - pregnant and post-delivery women were classified into 8 periods, 6 during gestation (weeks 6-11, 12-16, 17-23, 24-28, 29-35, 36-40) and 2 during early (mean = 1.5 days) and late (mean = 15.6 days) puerperium <u>exclusion criteria:</u> preeclampsia, or personal/family history of miscarriage (except	ADAMTS13 and platelet blood count post-delivery (n = 68) Samples taken for early puerperium: 1-3 days post-delivery (mean = 1.5) Samples from late puerperium	non-pregnant control group: 55 healthy non-pregnant women, blood bank donors, of childbearing age (mean 30.4 years, range 20-40), not taking oral contraceptive pills, 41.8% parous	ADAMTS13 activity Platelet blood count	- mean ADAMTS13 activity decreased slightly and progressively during pregnancy, from the 12–16-week period up to the end of the early postnatal period lowest levels of ADAMTS13 activity in early postnatal period (52%, 22-89, SD: 16) - late postpartum showed the highest level of protease activity, including in the non-pregnant state - platelet count remained unchanging throughout pregnancy and puerperium, and it was not different from non- pregnant state 2/68 (5,3%) post-delivery women presented mild thrombocytopenia (platelet count below 150 10⁹/L, range 83-146 10⁹/L), no significant causes for thrombocytopenia in this group of women	3- Querschnittsstudie Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Bemerkung (CEBM 2011) / Evidenzgrad																																																												
	induced abortion), bleeding/thromboembolism or hypertension	m taken at 7-21 days post-delivery (mean = 15.6)	women, range 1-9).		ADAMTS13 activity of women with thrombocytopenia was no different than the mean from each correspondent period Table 1: ADAMTS13 activity and platelet blood count in non-pregnant, pregnant and post-delivery women. Mean (%), range and standard deviation (SD) for each studied period. <table><tr><th>Period</th><th>N</th><th>ADAMTS13 (%) Mean and range</th><th>SD</th><th>Platelet Count (10⁹/L) Mean and range</th><th>SD</th></tr><tr><td>Non-pregnant</td><td>55</td><td>74 36-114</td><td>19</td><td>282 165-461</td><td>75.4</td></tr><tr><td>6-11 weeks</td><td>30</td><td>87 58-123</td><td>18</td><td>282 157-447</td><td>78.5</td></tr><tr><td>12-16 weeks</td><td>43</td><td>72 30-116</td><td>18</td><td>255 83-537</td><td>102</td></tr><tr><td>17-23 weeks</td><td>30</td><td>65 28-88</td><td>15</td><td>252 80-584</td><td>109</td></tr><tr><td>24-28 weeks</td><td>28</td><td>61 30-88</td><td>14</td><td>271 140-541</td><td>113</td></tr><tr><td>29-35 weeks</td><td>43</td><td>65 28-95</td><td>16</td><td>285 156-559</td><td>77</td></tr><tr><td>36-40 weeks</td><td>28</td><td>58 29-87</td><td>13</td><td>277 182-444</td><td>75.3</td></tr><tr><td>Early puerperium</td><td>31</td><td>52 22-89</td><td>16</td><td>292 97-507</td><td>90.2</td></tr><tr><td>Late puerperium</td><td>37</td><td>102 67-161</td><td>25</td><td>301 138-592</td><td>94.1</td></tr></table>	Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD	Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4	6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5	12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102	17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109	24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113	29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77	36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3	Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2	Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1	
Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD																																																													
Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4																																																													
6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5																																																													
12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102																																																													
17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109																																																													
24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113																																																													
29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77																																																													
36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3																																																													
Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2																																																													
Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1																																																													

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Bemerkung (CEbM 2011) / Evidenzgrad
					 Figure 2: ADAMTS13 activity in pregnant women. ADAMTS13 activity (%) in primigravidae and multigravidae pregnant women.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:

“In our series, ADAMTS13 activity showed mild but progressive decreasing levels from the 12-16 weeks period of pregnancy up to the end of the early postpartum period, when the lowest levels were observed. Our results suggest that the changing levels of protease activity during pregnancy and puerperium, induced by unidentified mechanisms, could render the peripartum time more vulnerable to developed thrombotic microangiopathies. Most acute episodes of TTP-HUS during pregnancy have been described near term or postpartum. In our cohort, the 36-40 weeks of gestation and early puerperium periods were characterized by the lowest ADAMTS13 activity, so that it could be speculated that the protease changes may be a predisposing factor for the higher occurrence of TTP acute episodes near the term of pregnancy.

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Die Querschnittstudie beschreibt die ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl bei 68 schwangeren gesunden Frauen nach der Entbindung und vergleicht 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 $<150 \cdot 10^9/L$) ohne erkennbare Ursachen auf. Es handelt sich nur um einfache

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Interventi on (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Bemerkung (CEbM 2011) / Evidenzgrad
Messungen, keine Verläufe der Frauen. Die Daten können als Vergleich für TTP-Patientinnen dienen. Die Qualität der Evidenz wird durch die Indirektheit mit dem Evidenzgrad 3- bewertet.						

5.8.34. Fragestellung 33

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Es wurden 3 Kohortenstudien mit prognostischen Fragestellungen zu den TTP-Scores identifiziert (siehe Tabelle 136). Die Arbeit von Fage 2022 evaluierte den PLASMIC Score und French Score im Vergleich zu modifizierten Scores, durch Hinzufügen von einem Punkt bei Proteinurie, in einer Kohorte in Frankreich. In der Kohorte von Tang 2018 in China wurden PLASMIC Score und LDH/AST-Verhältnis bestimmt und zusammenbetrachtet, um einen höheren positiven Vorhersagewert für TTP in der Schwangerschaft zu erzielen. Die retrospektive Kohortenstudie von Wynick 2020 untersuchte die Güte des PLASMIC Scores und des Bentley-Score bei der Identifizierung eines schweren ADAMTS13-Mangels in einer kanadischen TMA-Population im Vergleich zur klinischen Gestalt.

Studiendesign

Alle drei Arbeiten sind retrospektive Kohortenstudien, die auf gesammelte Labor- und Gesundheitsdaten fußen. Bei den jeweiligen Kohorten bestand ein Verdacht auf TTP oder thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und es wurden verschiedene TTP-Scores erhoben (PLASMIC Score, French Score, Bentley Score). Zum Teil wurden weitere Parameter erhoben wie erniedrigte Proteinurie in Fage 2022 oder das LDH/AST-Verhältnis in Tang 2018 und im Zusammenhang mit den Scores zu dem Vorhersagen einer erniedrigten ADAMTS13-Aktivität und der Diagnose einer TTP betrachtet und bewertet. Dabei diente als Referenz in der Regel die gemessene ADAMTS13-Aktivität. Bei Fage 2022 wurde jedoch nicht bei allen Patient*innen ein ADAMTS13-Assay durchgeführt.

Teilnehmerinnen

Die unreflektierte Kohorte mit 134 Patientinnen in Fage 2022 präsentierte sich mit einer TMA. 10 Patient*innen (7,5%) hatten eine TTP, keine darunter befand sich in einer Schwangerschaft. 67 Patientinnen, der Kohorte waren schwanger und hatten Schwangerschafts-assoziierte TMA. Bei Tang 2018 hatten 39, der 134 Patientinnen eine TTP. In der Kohorte waren insgesamt 36 Schwangere, von denen 8 an einer TTP erkrankt waren. In Wynick 2020 bestand die Kohorte aus 117 Patient*innen mit Verdacht auf TTP. In 62 konnte eine ADAMTS13 Aktivität <10% gemessen werden. Von 5 schwangeren Patient*innen hatten 3 eine Aktivität <10%.

Expositionen

In der Arbeit von Fage 2022 wurde der PLASMIC Score und French Scores ausgewertet sowie ein modifizierter Score, der durch Hinzufügen von 1 Punkt für eine niedrige Proteinurie (<1,2 g/g) gebildet wurde, mit den ursprünglichen Scores für die TTP-Vorhersage verglichen. Bei der Kohorte von Tangen 2018 wurde das LDH/AST Verhältnis mit dem PLASMIC-Score kombiniert, um seinen prädiktiven Wert für TTP in der Schwangerschaft zu bestimmen. PLASMIC-Score und Bentley-Score wurden bei Wynick 2020 im Vergleich zu der klinischen Gestalt berechnet und bewertet. Die Exposition bestand in den Studien jeweils in einem erhöhten Score (z.B: PLASMIC Score ab ≥ 6). In der Kontrollgruppe lag ein erniedrigter Score (z.B. PLASMIC Score ab < 6) vor und wobei von einem niedrigeren Risiko für einen schweren ADAMTS13-Mangels ($\leq 10\%$) ausgegangen wurde.

Ergebnisse

Bei Fage 2022 wurde für den PLASMIC Score eine geringere Spezifität und PPV in der Kohorte mit Schwangerschaft gezeigt, Sensitivität und NPV waren vergleichbar zur Kohorte ohne schwangerschaftsbedingte TMA. Der French Score zeigte einen geringeren PPV in der Kohorte

mit Schwangerschaft, wobei Sensitivität, Spezifität und NPV vergleichbar waren zur Kohorte ohne schwangerschaftsbedingte TMA. In der Gruppe der Schwangeren bei Tang 2018 hatte der PLASMIC-Score insgesamt einen positiven prädiktiven Wert von 35%, negativen prädiktiven Wert von 100%, Sensitivität von 100%, Spezifität von 46,4%. Im Vergleich zur gesamten Kohorte mit positivem prädiktivem Wert: 51%, negativem prädiktivem Wert: 92%, Sensitivität 85%, Spezifität 58%. Die Studie kam darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus PLASMIC-Score von 6-7 und LDH-/AST-Verhältnis von $\geq 5,5$ einen höheren Vorhersagewert für TTP hat als der PLASMIC-Score allein (71% vs. 35%, $P < 0,001$). Bei Wynick 2020 fiel auf, dass 3 der 5 Frauen in/ um die Schwangerschaft einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score mit niedrigem bis mittlerem Risiko und Bentley-Score mit niedrigem Risiko eingeschätzt wurde.

Evidenz

Der Evidenzgrad der Kohortenstudie und Tang 2018 wurde mit 2- bewertet, es erfolgte lediglich eine Abwertung aufgrund der geringen Fallzahl. Aufgrund von Indirektheit durch Heterogenität der Gruppen in Bezug auf Vorhandensein von Schwangerschaft und TTP erfolgte eine Abwertung der beiden anderen Studien. Fage 2022 wird aufgrund zusätzlicher Studienlimitationen mit dem Evidenzgrad 3- bewertet. Und Wynick mit dem Evidenzgrad 3 (siehe Tabelle 136).

Tabelle 136: Evidenztabelle zur Zuverlässigkeit der Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Fage 2022 (38) retrospective cohort study Centre Hospitalier Universitaire Angers, France January 2008, - December 2019	unselected cohort of patients presenting with a biological thrombotic microangiopathy syndrome (=TMA) <u>inclusion criteria:</u> - TMA syndrome: anemia (<12 g/dl in females and 13 g/dl in males), thrombocytopenia (≤ 150 g/l), schistocytosis ($\geq 0.5\%$), and decreased haptoglobin level (≤ 0.4 g/l) ≥ 18 years old - All data for PLASMIC Score, French Score and Proteinuria total n=134 TTP n=10, pregnancy n=67 pregnant and TTP n=0 modified PLASMIC score (n=67): 6 (6-7)	high PLASMIC score (≥ 6) (n=51, 76 %)	low intermediate PLASMIC score (≤ 5) (n=16, 24 %)	sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Likelihood-Ratio+/- to predict TTP	PLASMIC score ≥ 6: (n=134 inclusive 67 patients with pregnancy vs. 67 patients without pregnancy) Sensitivity: 80% (55-100) vs. 80% (55-100) Specificity: 53% (44-62) vs. 88% (79-96) PPV: 12% (4-20) vs. 53% (28-78) NPV: 97% (93-100) vs. 96% (91-100) LR+: 1.7 (1.2-2.5) vs. 6.5 (3.0-13.9) LR-: 0.4 (0.1-1.3) vs. 0.23 (0.1-0.8) ➔ Lower specificity, PPV and LR+ in cohort with pregnancy ➔ Sensitivity, NPV and LR- comparable	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen
		high modified PLASMIC score (≥ 7) (+1 point when proteinuria was <1.2 g/g of creatininuria) (n=20, 30 %)	low intermediate modified PLASMIC score (≤ 6) (n=47, 70 %)		modified PLASMIC score ≥ 7: (n=134 inclusive 67 patients with pregnancy vs. 67 patients without pregnancy) Sensitivity: 70% (42-98) vs. 70% (42-98) Specificity: 82% (76-89) vs. 96% (92-100) PPV: 24% (9-40) vs. 78% (51-100) NPV: 97% (94-100) vs. 95% (89-100) LR+: 3.9 (2.3-6.9) vs. 20.0 (4.8-82.6) LR-: 0.4 (0.1-0.9) vs. 0.3 (0.1-0.8) ➔ Lower specificity, PPV and LR+ in cohort with pregnancy Sensitivity, NPV and LR- comparable	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	Modified French Score (n=67): 1 (1-2) ADAMTS13 assessment was available for 40 patients (29.8%) including all patients with TTP (ADAMTS13 < 10%)	high French score (=2) (n=13, 19 %)	low intermediate French score (≤1) (n=54, 81 %)		<u>French score</u> (n=134 inclusive 67 patients with pregnancy vs. 67 patients without pregnancy): Sensitivity: 70% (42-98) vs. 70% (42-98) specificity: 84% (77-90) vs. 88% (79-96) PPV: 26% (9-42) vs. 50% (24-76) NPV: 97% (94-100) vs. 94% (88-100) LR+: 4.3 (2.5-7.7) vs. 5.7 (2.6-12.7) LR-: 0.4 (0.1-0.9) vs. 0.3 (0.1-0.9) ➔ Lower PPV and LR+ in cohort with pregnancy ➔ Sensitivity, specificity and NPV and LR-comparable	
		high modified French score (=3) (n=4, 6 %) (+1 point when proteinuria was <1.2 g/g of creatininuria)	low intermediate modified French score (≤2) (n=63, 94 %)		<u>high modified French score (=3):</u> (n=134 inclusive 67 patients with pregnancy vs. 67 patients without pregnancy): Sensitivity: 50% (19-81) vs. 50% (19-81) specificity: 96% (93-99) vs. 98% (95-100) PPV: 50% (19-81) vs. 83% (54-100) NPV: 96% (93-99) vs. 92% (85-99) LR+: 12.4 (4.3-35.8) vs. 28.5 (3.7-219.0) LR-: 0.5 (0.3-1.0) vs. 0.5 (0.3-0.9) ➔ Lower PPV and LR+ in cohort with pregnancy ➔ Sensitivity, specificity and NPV and LR-comparable	
Zusammenfassende Beurteilung						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In this study, we reveal that integrating proteinuria level, a marker of renal injury unlikely to be observed in TTP, improved the performance of both the PLASMIC and French scores. When set to ≥ 7, the modified high-risk PLASMIC score revealed a significant increase in specificity, PPV, and positive likelihood ratio for TTP diagnosis, at the cost of a slight, but not significant, decrease in sensitivity. In the same way, proteinuria level also improved the performance of a high-risk French score (score = 3) with an increase in specificity, PPV, and positive likelihood ratio for TTP diagnosis when compared with the standard score. In practice, this means that it will be easier to identify patients with non-TTP. Thus, by reducing the false positive rate, the modified scores could be used as part of cost-saving strategies, by reducing unnecessary therapeutic plasma exchanges and inappropriate use of rituximab and/or caplacizumab. Despite not being statistically significant, the loss of sensitivity (and the subsequent false-negative risk) of the modified scores in relation to the standard scores should be taken into consideration and reminds us that clinical expertise cannot be replaced simply by applying a statistical score. In conclusion, we have revealed that PLASMIC and French scores are not effective tools for assisting in TTP diagnosis when applied to an unselected TMA population with a low TTP prevalence. The inclusion of proteinuria level in the scores may improve their performance, especially specificity, PPV, and positive likelihood ratio." Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie zur Untersuchung des diagnostischen Wertes des PLASMIC und French Scores aus Frankreich mit 134 Patient*innen, davon 10 mit TTP und 67 schwangerschaftsbedingte TMA (HELLP oder Präeklampsie) zeigen, dass der PLASMIC- und French-Score einen geringen Vorhersagewert haben, wenn sie auf eine unselektierte TMA-Kohorte angewendet werden. Der PLASMIC Score zeigte eine geringere Spezifität und PPV in der Kohorte mit Schwangerschaft, Sensitivität und NPV waren vergleichbar zu Kohorte ohne schwangerschaftsbedingte TMA. Der French Score zeigte einen geringeren PPV in der Kohorte mit Schwangerschaft, wobei Sensitivität, Spezifität und NPV vergleichbar waren zur Kohorte ohne schwangerschaftsbedingte TMA. Ein großer Nachteil der Studie ist, dass keine schwangeren TTP-Patientinnen in der Kohorte waren (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Außerdem wurde bei nur 30 % der Patient*innen ein ADAMTS13-Assay durchgeführt (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Ein Vorteil der Studie besteht darin, dass die Scores bei einer nicht-selektierten TMA-Population mit einer niedrigen TTP-Prävalenz angewendet wurden. Die Entwicklung der Scores basierte auf TMA-Kohorten, die durch eine hohe TTP-Prävalenz ausgezeichnet waren. Eine Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen führt zu dem Evidenzgrad von 3-.						
Tang 2018 (158) retrospective cohort study Tongji Hospital, Huazhong University of Science and	hospitalized patients with thrombotic microangiopathy - total n=134 - TTP n=39 pregnant or puerperal=36 - pregnant and TTP n=8 <u>characteristics:</u>	PLASMIC score high risk score (6-7): (n=63)	PLASMIC score low to Intermediate risk score: ≤ 5 (n=25+46)	sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Likelihood-Ratio+/-	PLASMIC score ≥ 6 to predict TTP (n=134): sensitivity 85 % specificity: 58% PPV: 51 % NPV: 92 % <u>Schwangere Patientinnen (n=36):</u> Se=35% Sp=100%	2- Abwertung aufgrund von kleinen Fallzahlen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Technology, Wuhan, Hubei, China January 2015 - June 2018	• 31 pregnant and 5 puerperal • 39/139 (29%) patients diagnosed TTP using ADAMTS13 testing/ ADAMTS13 inhibitor result					

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	<u>inclusion criteria:</u> • suspected TTP • thrombocytopenia (< 125 × 10⁹ platelets/L) • microangiopathic hemolytic anemia (MAHA, defined as the presence of schistocytes on the peripheral smear) <u>exclusion criteria:</u> • lacking evidence of thrombotic microangiopathy (no schistocyte or not thrombocytopenic) • missing data • testing after plasma exchange	PLASMIC score high risk score (6-7): and LDH-to-AST ratio of ≥5.5	PLASMIC score low to Intermediate risk score ≤5 or LDH-to-AST ratio of <5.5		<u>PLASMIC score ≥ 6 and LDH-to-AST ratio of ≥5.5 to predict TTP:</u> PPV: 71%	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In summary, our validation study in Chinese patients confirmed the strong correlation between the PLASMIC score and TTP, with a high PLASMIC score (6–7) suggesting that further ADAMTS13 testing, and immediate plasma exchange should be considered. We recommend a simpler score without MCV < 90 fL in Chinese patients, which has a predictive value for TTP that is similar to that of the PLASMIC score. Additionally, the combination of the PLASMIC score and the LDH-to-AST ratio showed a higher power to identify TTP in pregnancy compared with the PLASMIC score alone, and this requires further investigation.

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Thus, as our study showed, the PLASMIC score has a significantly lower positive predictive value (35%) for TTP in pregnant women compared with that in the general population (51%, $P < 0.05$)." Schlussfolgerung der Begutachterin: Retrospektive Kohortenstudie aus dem Tongji Hospital, China mit 134 Patient*innen darunter 36 schwangere Frauen, bei denen ein Verdacht auf TTP bestand und eine ADAMTS13 Testung zur Diagnose von TTP (8/36) durchgeführt wurde. Der PLASMIC Score wurde bestimmt. In der Gruppe der Schwangeren hatte der PLASMIC-Score insgesamt einen positiven prädiktiven Wert von 35%, negativen prädiktiven Wert von 100%, Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 46,4%. Die Studie kam darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus PLASMIC-Score von 6-7 und LDH-/AST-Verhältnis von $\geq 5,5$ einen höheren positiver Vorhersagewert für TTP hat als der PLASMIC-Score allein (71% vs. 35%, $P < 0,001$). Dadurch könnte eine schnelle und vergleichsweise kostengünstig Diagnosestellung erleichtert werden, die durch eine schnelle Einleitung der Therapie zu besseren Outcomes führen könnte. Die geringe Fallzahl führte zu einer Abwertung des Evidenzgrads auf 2-.						
Wynick 2020 (40) retrospective cohort study Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada January 2008 – December 2018	Cohort of patients with suspected TTP - total n=117 - TTP n=62 - Pregnant or postpartum n=5 - pregnant and TTP n=3 <u>characteristics:</u> - Suspected TTP defined as (1) MAHA (laboratory evidence of hemolytic anemia plus schistocytes) and (2) thrombocytopenia (platelet count $< 150,000/\mu\text{L}$) and (3) absence of other obvious causes of TMA such as disseminated intravascular	High risk PLASMIC score (≥ 6)	low intermediate PLASMIC score < 6	sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, Likelihood-Ratio+/-	<u>PLASMIC score (≥ 6):</u> sensitivity 81.7% (71.0–91.5%) specificity 71.4% (59.6–83.3%) PPV: 75.4% (64.9–85.9%) NPV: 78.4% (67.1–89.7%) LR+: 2.86 LR-: 0.26	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und kleinen Fallzahlen
		Intermediate high risk PLASMIC score (≥ 5)	low risk PLASMIC score < 5		<u>PLASMIC score (≥ 5):</u> sensitivity 96.7% (92.1–100%) specificity 37.5% (24.8–50.2%) PPV: 62.4% (52.5–72.2%) NPV: 91.3% (79.3–100%) LR+: 1.55 LR-: 0.09 3 der 5 Frauen in/um die Schwangerschaft hatten einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score mit niedrigem bis mittlerem Risiko (< 6) und Bentley-Score mit niedrigem Risiko (< 20) nicht entsprechend bewertet wurde	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	coagulopathy (DIC) and malignant hypertension - median age 49.2 (IQR 36.3–59.8), 69% (n=81) female - All patients complete data elements for PLASMIC score, 73% (n=85) data for Bentley score <u>inclusion criteria:</u> - ADAMTS13 activity available ≥ 18 years old	High risk Bentley score (>30)	Bentley score ≤ 30		<u>Intermediate-high risk Bentley score (>30):</u> sensitivity 29.7% (15.0–44.5%) specificity 98.0% (94.0–100%) PPV: 91.7% (76.0–100%) NPV: 64.9% (54.0–75.7%) LR+: 14.85 LR-: 0.72	
		Intermediate high risk Bentley score (>20)	Bentley score ≤ 20		<u>Intermediate-high risk Bentley score (≥20):</u> sensitivity 59.5% (43.6–75.3%) specificity 93.9% (87.2–100%) PPV: 88.0% (75.3–100%) NPV: 75.4% (64.6–86.2%) LR+: 9.75 LR-: 0.43	
		Clinical gestalt			<u>Clinical gestalt:</u> sensitivity 81.7% (71.9–91.5%)	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
					specificity 16.1% (6.5–25.7%) positive predictive value 51.0% (41.0–61.0%) negative predictive value 75.4% 45.0% (23.2–66.8%) LR+ 0.97 LR- 1.14 8,5 % (10/117) discrepant cases severe ADAMTS13 deficiency with low-intermediate risk PLASMIC scores (<6) or low risk Bentley score (<20) discrepancies occurred in settings of: (a) non-severe thrombocytopenia at presentation (platelet > 30,000/μL, n = 7) (b) significant renal impairment (creatinine > 177 μmol or > 2.0 mg/dL, n = 4), and (c) special populations (recent pregnancy n = 3, active malignancy or posttransplant, n = 2) → in 60% (3/5) of pregnant or postpartum women PLASMIC score or Bentley score did not predict patients risk for severe ADAMTS13 deficiency:	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In our large cohort, a high-risk PLASMIC score as well as an intermediate-high risk Bentley score successfully predicted patients with severe ADAMTS13 deficiency in a Canadian TMA population, with similar sensitivity and improved specificity compared to clinical gestalt. Integration of this scoring system into institutional clinical pathways should be considered to supplement clinician judgment and reduce costs.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie aus Kanada zur Validierung des PLASMIC-Scores mit 117, darunter 5 (4%) Frauen in oder nach der Schwangerschaft zeigte, dass der PLASMIC- als auch der Bentley-Score insgesamt eine gute Trennschärfe bei der Identifizierung eines schweren ADAMTS13-Mangels in einer kanadischen TMA-Population im Vergleich zur klinischen Gestalt. Jedoch 3 der 5 Frauen in/ um die Schwangerschaft hatten einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score mit niedrigem bis mittlerem Risiko (<6) und Bentley-Score mit niedrigem Risiko (<20) nicht entsprechend bewertet wurde. Dies ist ein Hinweis, dass die Scores in der Schwangerschaft nicht die gleiche Verlässlichkeit haben. In der Studie gab es mit 4% (n=5) nur einen sehr geringen Anteil schwangerer

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Frauen und es wurde kein direkter Vergleich der schwangeren Untergruppe vorgenommen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und Indirektheit wird die Qualität der Evidenz mit 4 bewertet.						
*Exposition: erhöhtes Risiko für einen schweren ADAMTS13-Mangels ($\leq 10\%$) und Vorliegen einer Thrombotisch thrombozytopenischen Purpura: PLASMIC-Score: ≥ 6 Bentley Score: >30, French Score: $=2$ **Kontrolle: niedrigeres Risiko für einen schweren ADAMTS13-Mangels ($\leq 10\%$) und Vorliegen einer Thrombotisch thrombozytopenischen Purpura: PLASMIC-Score: < 6, Bentley Score: ≤ 30, French Score: ≤ 1 PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positives Likelihood-Ratio; LR-: negatives Likelihood-Ratio						

5.8.35. Fragestellung 34

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Studiendesign

Alle Arbeiten basieren auf retrospektiven Informationen aus Labor- und Gesundheitsdaten. In der systematischen Übersicht von Martin 2008 sind 92 Veröffentlichungen von Schwangerschaften mit schwangerschaftsassoziierter TTP (1955-2006) beschrieben. Die Grundlage der Arbeit von Martin aus 2022 ist eine medizinische Kohorte zwischen den Jahren 1986 und 2015 aus den USA von Frauen, die bei der Erstuntersuchung auf ein vermutetes HELLP-Syndrom untersucht wurde. Die Studie von Keiser 2012 vergleicht die Fälle der TTP-Patientinnen mit HELLP-Patientinnen aus Mississippi, USA in den Jahren 1986-2006 (siehe Tabelle 137).

Teilnehmerinnen

Unter den 166 gefundenen schwangeren TTP-Patientinnen in Martin 2008, hatten 29 (17,5%) eine schwangerschaftsbedingte TTP mit gleichzeitiger Präeklampsie/ Eklampsie/ HELLP-Syndrom. Aus der Kohorte (n=58) von Martin 2022, die bei der Erstuntersuchung auf ein vermutetes HELLP-Syndrom untersucht wurden, hatten 8 eine TTP/ aHUS und 42 ein HELLP-Syndrom. In Keiser 2012 wurden 13 schwangere TTP-Patientinnen mit einer Kontrollgruppe aus 83 Patientinnen mit HELLP-Syndrom verglichen.

Exposition

In der Übersicht von Martin 2008 erfolgte eine retrospektive Analyse zum Vergleich von TTP-Fällen mit oder ohne Präeklampsie/ HELLP-Syndrom anhand der Klinik und Laborparametern. Darunter auch die retrospektive Berechnung des LDH/ AST-Verhältnisses, welche ebenfalls in Martin 2022 und Keiser 2012 analysiert wurde. In der Fallserie Stella 2009 mit schwangeren TTP-Patientinnen, bei welchen eine Plasmapherese durchgeführt wurde, erfolgte eine Analyse der initialen Diagnose und Klinik. In Martin 2022 wurden schwangere Patientinnen mit Verdacht auf HELLP eingeschlossen und die Prognose von Patientinnen mit bestätigter TTP/ aHUS mit derer von Patientinnen ohne TTP verglichen. In Keiser 2012 erfolgte ein Vergleich altersgemachter Gruppen mit TTP mit der mit HELLP-Syndrom.

Ergebnisse

Es zeigte sich in Martin 2008 eine höhere Müttersterblichkeit bei gleichzeitiger Präeklampsie und TTP im Vergleich zu TTP-Patientinnen ohne HELLP-Syndrom (44,4 % vs. 21,8 %, $p < 0.02$). In der Kohorte Martin 2022 starben 6 der 8 (75%) TTP/ aHUS-Patientinnen und 22 von 42 (52%) Patientinnen mit HELLP-Syndromen. In Keiser 2012 wurde eine Mortalität von 15% bei TTP-Patientinnen und 0% bei HELLP-Patientinnen berichtet (siehe Abbildung 80).

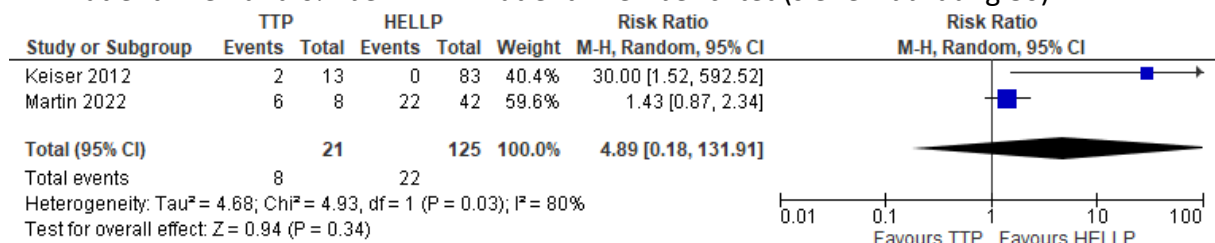


Abbildung 80: Vergleich der maternalen Mortalität bei TTP und HELLP-Syndrom

Die perinatale Sterblichkeit in der Gruppe der TTP-Patientinnen lag bei 38 % und in der HELLP-Gruppe bei 27% (RR 1,45; 95 %-KI 0,67 bis 3,15). Bei 54 % (7/13) der TTP-Patientinnen, wurde zunächst eine schwere Präeklampsie/ ein HELLP-Syndrom diagnostiziert.

Zusätzlich liegen Ergebnisse zur maternalen Morbidität (CNS, Leberblutungen oder -rissen, schwerem systolischen Bluthochdruck, akuten pulmonalen Ödemen, Nierenverletzungen und DIC) aus beiden Kohortenstudien vor. Akutes und chronische Nierenversagen traten häufiger bei TTP-Patientinnen auf (RR 33,4; 95 %KI 1,80 bis 620 bzw. 3,65; 95 %KI 1,24 bis 10,75).

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der systematischen Übersicht wurde aufgrund von schwerwiegender Indirektheit nicht bewertet. Der Evidenzgrad aller eingeschlossenen Kohortenstudien wurde mit 2- bewertet. Die Abwertung der Evidenz der Kohortenstudien erfolgte aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen (siehe Tabelle 137).

Tabelle 137: Evidenztabelle zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Martin 2008 (152) Systematic review 1955 - December 2006 University of Mississippi Medical Center	166 pregnancies with pregnancy associated TTP from 92 publications <u>inclusion criteria:</u> • all case reports and case series that included information about the pregnancy or puerperal course patients considered to have TTP with or without possible confounding severe preeclampsia/ HELLP syndrome <u>exclusion criteria:</u> • confounding cases of hemolytic uremic syndrome • clinical course more likely represented preeclampsia/ eclampsia/HELLP syndrome without sufficient evidence to support diagnosis of TTP	137/166 (82,5) Pregnancy- associated TTP without any evidence of confounding severe preeclampsia/H ELLP syndrome	29/166(17.5%) Pregnancy- associated TTP complicated by concurrent preeclampsia / eclampsia/HE LLP syndrome (TTP plus PreE-HELLP) • 7,2% (12/166) HELLP Syndrome (class 1 or 2) • 6% (10/166) preeclampsia • 4,2% (7/166) eclampsia	maternal mortality	<u>maternal mortality:</u> <u>(TTP plus PreE-HELLP vs. TTP alone):</u> • combination increased maternal mortality (44.4% vs. 21.8%, P < 0.02) <u>clinical information:</u> <u>(TTP plus PreE-HELLP vs. TTP alone):</u> • presented significantly later in gestation (28.9 ± 8 weeks vs 23.6 ± 9 weeks, P< 0.05) • both groups delivered similarly during early third trimester (31.7 ± 6 weeks vs 29.5 ± 9 weeks) • less severe anemia, a lower total serum LDH to AST ratio (13 to 1 vs 29 to 1 ratio), and both initial and peak AST values 2-4 times higher	keine Bewertung da nicht zur Fragestellung passend

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "TTP with preeclampsia (n = 28) exhibits 2-4 times higher aspartate aminotransferase (AST) values and lower total lactate dehydrogenase (LDH) to AST ratios (LDH to AST ratio = 13:1), compared with TTP without preeclampsia (LDH to AST ratio = 29:1). Maternal mortality is higher with initial TTP (26% vs 10.7%), especially with concurrent pre-eclampsia (44.4% vs 21.8%, P < 0.02). Although maternal mortality with TTP has substantially declined when plasma therapy is utilized, delay of diagnosis and therapy for initial TTP confounded by preeclampsia/hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome remains a significant maternal-perinatal threat. Rapid and readily available laboratory testing to quickly diagnose TTP and HELLP syndrome/ preeclampsia is desperately needed to improve care." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit 166 eingeschlossenen Schwangerschaften aus 92 Veröffentlichungen (1955 - 2006). Bei 17,5 % (29/166) Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter TTP traten gleichzeitig eine Präeklampsie (10)/ Eklampsie (7)/ HELLP-Syndrom (12) auf. Die Müttersterblichkeit ist höher bei gleichzeitiger Präeklampsie (44,4 % vs. 21,8 %, P < 0.02). TTP mit Komorbidität wies ein niedrigeres Verhältnis von LDH zu AST auf (13:1 vs. 29:1) als TTP allein. Es ist zu beachten, dass die Studie Fälle ab 1955 einschließt, wobei beispielsweise die Behandlung durch neue Erkenntnisse zwischenzeitig verändert ist. Sodass Ergebnisse wie Mortalität eventuell nicht mehr dem heutigen Stand entsprechen. Jedoch zeigt die Arbeit eindrücklich, dass die Prävalenz von HELLP-Syndrom unter schwangeren TTP-Patientinnen deutlich erhöht ist.						
Martin 2022 (159) Retrospective cohort study 1986-2015 Medical Center, Jackson, Mississippi, USA	medicolegal cohort (n=58) of women initially evaluated for presumptive HELLP syndrome by obstetrician-gynecologists practicing in diverse general obstetric hospital settings in the United States <u>characteristics:</u> 13 to 34 years (mean 26.4 years) - mean gestational age at delivery 35.4 weeks (range 30–38 weeks) 4 were Black, 3 were White and 1 undetermined	13,8% (8/58) pregnant women with TTP/aHUS (6 antepartum, 2 postpartum) 50% (4/8) women with TTP received plasma exchange treatment (PEX)	42 pregnant/postpartum women with diagnosis of HELLP syndrome	Maternal morbidity and mortality	<u>maternal mortality:</u> 75% (6/8) women died (all as a sudden cardiopulmonary arrest which followed 12–36 h of progressive clinical deterioration) 25% (2/8) survived and responded to PEX, prednisone and dialysis, and were eventually considered to exhibit adult atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) acute kidney injury - Vs. HELLP-Syndrom: 52% (22/42) maternal deaths, 31% (13/42) maternal intact survival ➔ 75% (6/8) women with TTP/aHUS died <u>maternal morbidity TTP/aHUS vs. HELLP:</u> CNS: Stroke/ICH (0 von 8 vs. 21 von 42); RR 0.11 (95 %CI 0.01 to 1.67)	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEBM 2011)
	1/8 complained of epigastric pain in association with severe hypertension, proteinuria, headache and nausea/vomiting				Liver: Bleed/Rupture (0 von 8 vs. 9 von 42); RR 0.25 (95 %CI 0.02 to 3.94) Severe systolic HTN (SSH) (3 von 8 vs. 33 von 42); RR 0.48 (95 %CI 0.19 to 1.18) Acute pulmonary edema (5 von 8 vs. 22 von 42); RR 1.19 (95 %CI 0.65 to 2.19) Acute Kidney Injury (AKI) (8 von 8 vs. 14 von 42; RR 33.4 (95 %KI 1.80 to 620) disseminated intravascular coagulation (DIC) (1 von 8 vs. 14 von 4; RR 0.38 (95 %KI 0.06 to 2.46)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Correctly distinguishing between HELLP syndrome versus an imitator disorder continues to challenge obstetric specialists. This medicolegal data supplements prior findings supporting the concept of the LDH:AST ratio as a useful screening tool for clinicians to differentiate TTP/aHUS apart from HELLP syndrome in order to facilitate earlier hematology consultation, patient referral to tertiary care and emergent hemotherapy for these mothers. Implementation of the suggested screening pathway likely could shorten the detection to treatment time and reduce the likelihood of major maternal morbidity and maternal mortality associated with perinatal TMA disorders. The finding of a high LDH to AST ratio during screening of patients with presumptive HELLP syndrome points toward a TMA disorder and away from HELLP syndrome, away from CORT for HELLP and toward PEX for TTP, and possibly toward consideration of eculizimab for aHUS/complement activated TMA. Further prospective clinical study is desired to validate our findings." Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie aus 58 Patientinnen beinhaltet neben 42 HELLP Patientinnen, 8 schwangeren TTP/aHUS-Patientinnen, die initial eine HELLP Diagnose erhielten. Die Mortalität der TTP-Patientinnen liegt deutlich über derer mit HELLP-Syndrom. Während 6 der 8 (75%) TTP/aHUS-Patientinnen starben, 22 von 42 (52%) Patientinnen mit HELLP-Syndromen starben. Zusätzlich werden Ergebnisse zur maternalen Morbidität berechnet. Rückblickend erwies sich zudem das LDH-AST-Verhältnis in dieser Kohorte als nützliches Screening-Instrument für Kliniker zur Unterscheidung zwischen TTP/aHUS und HELLP-Syndrom. Die Evidenz wird aufgrund der kleinen Indirektheit (TTP und aHUS zusammengefasst) mit dem Grad 2- bewertet.						
Keiser 2012(160) retrospective case control study	patients with TTP and HELLP Syndrome age-matched control group identified at single tertiary care center <u>Characteristics TTP:</u>	13 patients with TTP (n=10 pregnant and n=3 puerperal)	83 Patients with HELLP syndrome class 1 (n=16) or 2 within the first 24	Maternal morbidity and mortality	<u>Mortality in TTP vs. HELLP:</u> 15.4% (2/13) vs. 0% (0/83) maternal deaths 38% (5/13) vs. 26,51% (22/83) perinatal deaths - LDH/AST ratio does not appear to be a predictor of maternal death <u>Initial Diagnose in TTP- Patients:</u>	2- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
University of Mississippi Medical Center, USA 1986-2006	11 primary, 2 recurrent TTP 92% African American, 8% Caucasian 1 (8%) HIV positive 32±6.77 weeks' gestation age 36 years median age - ADAMTS13 activity values available in 38.5% (5/13) <u>Exclusion criteria TTP:</u> - Patients neither pregnant nor puerperal - Patients without final diagnosis of TTP		hours of admission	Clinical findings	54% (7/13) of TTP patients considered initially to have severe pre-eclampsia/ HELLP syndrome 46% (5/13) immediately diagnosed with TTP <u>Clinical findings (TTP vs. HELLP)</u> - fever 23% (3/13) - seizures 8% (1/13) vs. 7.3% (6/82) - mental status change 39% (5/13) - Headache 39% (5/13) vs. 51% (42/82) - Oliguria 31% (4/13) vs. 19% (11/58) <u>Maternal morbidity (TTP vs. HELLP)</u> - Chronic renal failure (4 von 13 vs. 7 von 82); RR 3,65 (1,24 bis 10,75) - Chronic hypertension (3 von 13 vs. 9 von 67); 1,72 (0,54 bis 5,50)	

Zusammenfassende Beurteilung;

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Because pregnancy-associated TTP is associated with a very significant risk of morbidity and mortality for both patient and progeny, emergently differentiating between HELLP syndrome/ severe pre-eclampsia-eclampsia and pregnancy-associated TTP is critically important. Until rapid, sensitive and specific testing for TTP and HELLP syndrome are readily available to hospital laboratories wherever, obstetrical services are provided, we recommend that clinicians assess the LDH to AST ratio in patients with severe thrombocytopenia (<50.00/uL) that could be either HELLP or TTP. If the ratio exceeds 25:1, especially in association with sever hematuria and a failure of that platelet count and LDG to respond to intravenous dexamethasone with normalizing platelets. LDH and AST values, a presumptive diagnosis of TTP can be considered and emergent plasma exchange (PEX) expeditiously initiated. "

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie/ Fall-Kontrollstudie untersuchte die Laborergebnisse von 13 schwangeren TTP-Patientinnen mit einer Vergleichsgruppe aus 83 HELLP-Patientinnen. Bei 54% der TTP- Patientinnen wurde initial ein HELLP-Syndrom diagnostiziert. Die Mortalität in der Gruppe der TTP-Patientinnen betrug 15,4% (2/23) (vs. 0% (0/83) bei HELLP-Syndrom) und perinatale Sterblichkeit 38% (vs. HELLP- Syndrom 26,51% (22/83)). Außerdem werden Ergebnisse zur maternalen Morbidität berichtet. Das LDH/AST-Verhältnis scheint kein Prädiktor für den Tod der Mutter zu sein. Die Evidenz wird aufgrund von Studienlimitationen (Fall-Kontrollstudie) mit dem Grad 2- bewertet.

5.8.36. Fragestellung 35

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Es wurden 2 Kohortenstudien zur prognostischen Fragestellung zur Erwägung von TTP bei Thrombozytopenie in der Schwangerschaft identifiziert (siehe Tabelle 138). Die Arbeit von Béranger 2024 ermittelte die Inzidenz von TTP in einer Patientinnen-Gruppe mit TMA in der Schwangerschaft und das Überleben von Mutter und Kind. Die Kohortenstudie von Delmas 2015 ermittelte in einer geburtshilflichen Einrichtung bei unklarer Ätiologie eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozyten ≤ 75 G/L) anhand der ADAMTS13-Aktivität die Inzidenz von TTP in dieser Patientinnen-Gruppe.

Studiendesign

Bei Béranger 2024 handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie des französischen Registers für TMA von 2000 bis 2020 mit 1174 Patientinnen mit TMA in der Schwangerschaft oder nach der Entbindung. Die Studie von Delmas 2015 ist einer monozentrischen retrospektiven Studie, welche unter schwangeren Frauen durchgeführt wurde, die sich in den Jahren 2008 und 2009 in einer geburtshilflichen Einrichtung der Tertiärversorgung in Frankreich vorstellten.

Teilnehmerinnen

In Béranger 2024 wurden alle Patient*innen mit der Verdachtsdiagnose einer TMA (Kriterien: mikroangiopathische hämolytische Anämie, schwere Thrombozytopenie und Organischämie) erfasst. Über einen Zeitraum von 21 Jahren wurden 1174 Patient*innen mit TMA in der Schwangerschaft prospektiv in das Register aufgenommen und die ADAMTS13-Aktivität untersucht. Die Kohorte von Delmas 2015 bestand aus schwangeren Frauen, die in den Jahren 2008 und 2009 in einer geburtshilflichen Einrichtung der Tertiärversorgung mindestens einmal eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozyten ≤ 75 G/L) aufwiesen. In Fällen unklarer Ätiologie der Thrombozytopenie wurde die ADAMTS13-Aktivität bestimmt. Von den 8908 Entbindungen über einen Zeitraum von 2 Jahren hatten 79 Frauen einen Thrombozytenzahl-Nadirwert von ≤ 75 G/L. Bei 18 Patientinnen war die Ätiologie der Thrombozytopenie bekannt, bei 11 war die Nachbeobachtungszeit abgelaufen, sodass 50 Patientinnen eingeschlossen wurden.

Exposition

Von 1174 Patientinnen mit TMA (schwerer Thrombozytopenie) in der Schwangerschaft bei Béranger 2024, die zwischen 2000 und 2020 im französischen Register für TMA erfasst wurden, wurden 108 (9,2 %) Patientinnen mit TTP in der Schwangerschaft identifiziert: 52 immunvermittelte TTP (iTTP 48,1 %), 27 erworbene TTP mit unidentifiziertem Mechanismus (uTTP 25 %) und 29 angeborene TTP (cTTP 26,9 %). In Delmas 2015 war von 50 verbleibenden Patientinnen mit unklarer Ätiologie der Thrombozytopenie ≤ 75 G/L die ADAMTS13-Aktivität bei 4 nicht nachweisbar (< 5 %), was der Diagnose einer TTP entspricht. Darunter 3 Patientinnen mit cTTP und eine 1 Patientin mit iTTP.

Ergebnisse

Die Daten von Béranger 2024 zeigten eine hohe mütterliche Überlebensrate mit 95 % und dass das fetale Überleben mit dem Schwangerschaftsalter bei Ausbruch der Krankheit zusammenhängt (Überlebensrate: 75,5 %). Die Inzidenz von TTP in der TMA-Kohorte betrug 9,2 % (108/1174). Bei Delmas 2015 lag die TTP-Inzidenz in der Kohorte mit unklarer Ätiologie

der Thrombozytopenie ≤ 75 G/L bei 8 % (4/50). Zwei von vier Patientinnen verloren ihre Neugeborenen kurz nach der Geburt.
Zusammenfassend lag die Inzidenz einer TTP bei 9,14 % (95 %-KI 7,5-10,8 %) (siehe Abbildung 81) bei geringer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($I^2=0$ %).

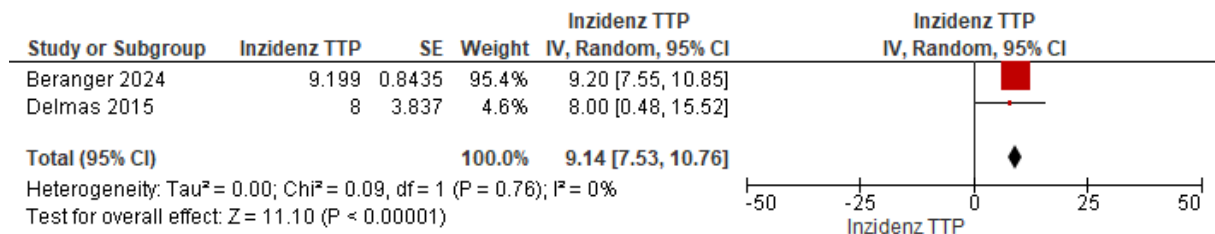


Abbildung 81: Inzidenz von TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Mütter bei TTP lag bei 98.1 % (95 %-KI 93.7-100 %), während die Überlebenswahrscheinlichkeit der Neugeborenen bei 64,6 % (95 %-KI 32,7-96,6 %) lag (siehe Abbildung 82).

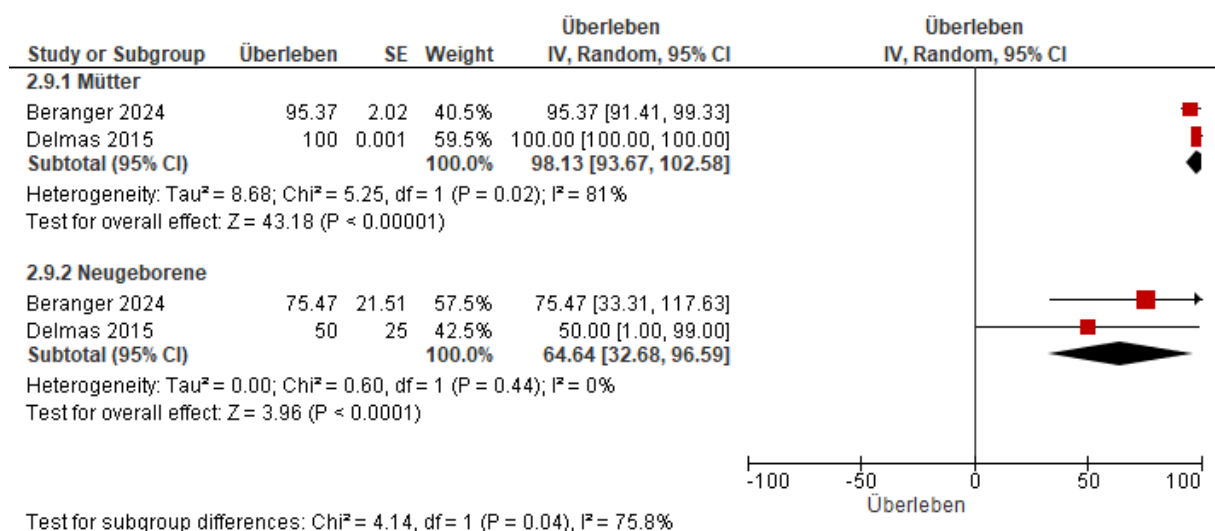


Abbildung 82: Überleben der Mütter und Neugeborenen bei TTP

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der Kohortenstudie von Béranger 2024 wird mit 3- bewertet, es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit durch das Einschluss-Kriterium einer TMA anstelle einer isolierten Thrombozytopenie. Delmas 2015 wird mit dem Evidenzgrad 3- bewertet, da eine Abwertung aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte (siehe Tabelle 138).

Tabelle 138: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Béranger 2024 (87) retrospective multicenter study French Registry for TMA January 2000 - 30 September 2020	N= 1174 presumptive diagnosis of pregnancy-onset TMA (microangiopathic hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, and organ ischemia) <u>inclusion criteria:</u> • either pregnancy, postpartum, or in the aftermath of an abortion • ADAMTS13 activity measured <u>exclusion criteria</u> • women with history of TTP became pregnant afterward	9.2 % (108/1174) TTP 52 iTTP (48.1%), 27 acquired TTP of unidentified mechanism (uTTP, 25%), 29 cTTP (26.9%)	90.8% (1066/1174) TMA different from TTP	• Incidence TTP • maternal outcome • fetal outcome • clinical features • laboratory	<u>Incidence TTP:</u> 9.2 % (108/1174) <u>maternal outcome (survival rate) TTP:</u> 95% (103/108) (95% CI, 90-98) <u>fetal outcome (survival rate) TTP:</u> Generally: 80/106 (75.5%) (95% CI, 67-83) (2 voluntary abortions) • First trimester 6/11 (54.5%) (95% CI, 21.3-72) • Second trimester 6/25 (24.0%) (95% CI, 11.5-43.4) • Third trimester 48/53 (90.6%) (95% CI, 79.7-95.9) • Postpartum 17/17 (100.0%) → highly dependent on the pregnancy term (P < .0001) <u>laboratory TTP:</u> • median platelets count $18 \times 10^9/L$ (IQR, $20 \times 10^9/L$) • median serum creatinine 94 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 119 $\mu\text{mol/L}$) • median hemoglobin level 7.7 g/dL (IQR, 2.1 g/dL) • median lactate dehydrogenase level 1400 U/L (IQR, 1992 U/L)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit
Zusammenfassende Beurteilung						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Among 1174 pregnancy-onset TMA enrolled in the French Registry for TMA from 2000 to 2020, we identified 108 pregnancy-onset TTP: 52 immune-mediated TTP (iTTP, 48.1%), 27 acquired TTP of unidentified mechanism (uTTP, 25%), and 29 congenital TTP (cTTP, 26.9%). Data show that maternal outcome is good (survival rate: 95%) and fetal outcome is linked to the gestational age at the onset of the disease (survival rate: 75.5%). Although the majority (65%) of the patients in our cohort experienced their TTP episode in the last third of their pregnancy (third trimester or postpartum), a sizable portion (35%) of patients were diagnosed during the first or second trimester. This suggests that, although rare, TTP should always be considered when dealing with pregnancy-onset TMA regardless of the pregnancy term. Maternal outcome proved good and indicates that the past 2 decades have seen substantial improvement in the diagnosis and management of this overall very rare disease.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Die retrospektive Kohortenstudie des französischen Registers für TMA schloss zwischen 2000 und 2020 1174 Schwangerschaften mit TMA ein, dabei wurde bei 108 Patientinnen TTP in der Schwangerschaft diagnostiziert (iTTP, 48,1 %, uTTP, 25 %, cTTP, 26,9 %). Die mütterliche Überlebensrate betrug 95 % und die fetale Überlebensrate 75,5 %, welche stark abhängig vom Schwangerschaftsalter bei Ausbruch war. Bei 65 % der Patientinnen in der Kohorte trat die TTP im letzten Drittel der Schwangerschaft oder nach der Geburt auf. Bei 35 % der Patientinnen wurde die Diagnose im ersten oder zweiten Trimester gestellt. Obwohl die TTP eine seltene Erkrankung ist, zeigt die Studie, dass bei einer TMA in der Schwangerschaft TTP als mögliche Diagnose, unabhängig des Schwangerschaftsalters, erwogen werden sollte. Die Studie wird aufgrund von Indirektheit (Vorliegen einer TMA als Einschlusskriterium anstatt isolierter Thrombozytopenie) abgewertet. Die Qualität der Evidenz wird demnach mit 3- bewertet.						
Delmas 2015 (86) monocentric retrospective study Bordeaux University Hospital tertiary obstetrical unit. 2008-2009	N= 50 pregnant patients with thrombocytopenia (platelets ≤75 G/L) <u>characteristics:</u> • pregnant women followed tertiary care obstetrical unit with severe thrombocytopenia (platelets ≤75 G/L) • ADAMTS13 activity mostly performed retrospectively <u>inclusion criteria:</u>	8 % (4/50) TTP 3 cTTP 1 iTTP	90 % (45/50) ADAMTS13 >50%	• Incidence TTP • maternal outcome • fetal outcome	<u>Incidence TTP:</u> 8 % (4/50) <u>maternal outcome TTP:</u> 100% (4/4) survival <u>fetal outcome TTP:</u> 50% (2/4) lost their babies shortly after birth	3- Abwertung aufgrund von kleinen Fallzahlen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
	• pregnant or post-partum women with platelet count nadir ≤ 75 G/L (N=79 out of 8.908 deliveries) <u>exclusion criteria:</u> • 11 lost to follow-up • 18 known etiologies of thrombocytopenia (5 immune thrombocytopenic purpura, 5 congenital thrombocytopenia, 5 massive delivery bleeding, 1 paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, 1 acute leukaemia, 1 Evans syndrome)					

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The prevalence of TTP among thrombocytopenic pregnant women is high, up to 5 % in a tertiary unit. Obstetrical TTP is probably under-estimated, with an estimated incidence of $<1/25,000$ pregnancies. In this study, the incidence for TTP in a tertiary obstetrical unit was nearly $1/2,000$ pregnancies, and $1/20$ among women with a platelet count ≤ 75 G/L. Despite the recruitment bias of a tertiary obstetrical unit, given our area of recruitment of 34,000 deliveries per year, we estimate the prevalence of TTP during pregnancy to be $1/17000$ deliveries. This may also be an underestimate as there were 11 of 79 thrombocytopenic patients lost to follow-up. For the clinician, these observations suggest that thrombocytopenia during pregnancy requires (as in all thrombocytopenia) an assessment of haemolysis (LDH, haptoglobin) and a blood film examination. If symptoms consistent with the diagnosis of HELLP syndrome occur early during pregnancy and/or with severe thrombocytopenia, especially if there are features of placental ischaemia, ADAMTS13 activity should be assessed, ideally in the acute phase of TMA. Clinicians should be aware of TTP in cases of early on- set or severe thrombocytopenia during pregnancy, even if platelets normalize after delivery or if there is only mild haemolysis. In a tertiary obstetrical unit, The TTP incidence was more frequent than expected, approaching $1/2000$ deliveries, and 1 per 20 thrombocytopenic patients ≤ 75 G/L. With respect to constitutive TTP, this study supports ADAMTS-13 activity assessment in the setting of HELLP syndrome, even done retrospectively, as this can clarify diagnosis, allowing prevention of maternal morbidity/mortality and leading to successful childbirth."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die monozentrische retrospektive Kohortenstudie (2008-2009) aus der geburtshilflichen Abteilung der Universitätsklinik Bordeaux als Einrichtung der Tertiärversorgung wurde unter schwangeren Frauen durchgeführt, die eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozyten ≤ 75 G/L) aufwiesen. Bei unklarer Ätiologie der Thrombozytopenie wurde die ADAMTS13-Aktivität bestimmt. Von den 8.908 Entbindungen in 2 Jahren hatten 79 Frauen eine Thrombozytenzahl ≤ 75 G/L.

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG) *	Kontrolle (KG) **	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (95 %-KI)	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Von den 50 Patientinnen mit unklarer Ätiologie wurde anhand der ADAMTS13-Aktivität (<5 %) bei 4 Patientinnen eine TTP (3 cTTP, 1 iTTP) diagnostiziert. Somit hatten 8 % (4/50) der Patientinnen mit unklarer schwerer Thrombozytopenie in der Schwangerschaft eine TTP. Die Mortalität der Mütter mit TTP lag bei 0%, die der Neugeborenen bei 50%. Zusammenfassend schätzt diese Studie die Inzidenz für TTP in einer tertiären geburtshilflichen Abteilung auf ca. 1/2.000 Schwangerschaften und 1/20 bei Frauen mit einer Thrombozytenzahl ≤ 75 G/L. Die Studie wird aufgrund von geringen Fallzahlen abgewertet. Die Qualität der Evidenz wird demnach mit 3- bewertet.						
*Exposition: TTP **Kontrolle: andere schwangerschaftsspezifische, schwangerschaftsassozierte, und Schwangerschafts-unabhängige Ursachen wie zum Beispiel HELLP-Syndrom TMA: Thrombotic microangiopathy; TTP: thrombotische thrombozytopenische Purpura						

5.8.37. Fragestellung 36

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Es wurden 1 Kohortenstudie, 1 Fall-Kontrollstudie und 2 Fallserien identifiziert (siehe Tabelle 139). Die Kohortenstudie von Davidesko 2023 untersuchte den Anti-Willebrand-Faktor-Spiegel außerhalb der Schwangerschaft (engl. nonpregnant von Willebrand factor NPvW) als möglichen Marker für ein schlechtes Ansprechen auf FFP-Therapie bei Frauen mit cTTP während der Schwangerschaft. Ziel der Fall-Kontroll Studie von Ferrari 2014 war es, die Risikofaktoren für schwangerschaftsbedingte TTP und Fehlgeburten bei Frauen mit erworbener TTP zu untersuchen. Die Fallserie Raman 2011 beschreibt den Zusammenhang der ADAMTS13-Aktivität und dem Risiko eines Rückfalls der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura in der Schwangerschaft. Die Fallserie Scully 2006 beschreibt den erfolgreichen Schwangerschaftsverlauf bei fünf Patientinnen mit einer TTP in der Vorgeschichte durch engmaschige hämatologische und geburtshilfliche Überwachung und regelmäßige PEX.

Studiendesign

Bei Davidesko 2023 handelte sich um eine Kohorten-basierte Studie aus Israel an Frauen mit cTTP (homozygote c.3772delA-Mutation von ADAMTS13), die sowohl mit als auch ohne FFP-Behandlung schwanger wurden. Das Auftreten von schwerer geburtshilflicher Morbidität (SOM) wurde anhand von Krankenakten ermittelt. Analysen ermittelten die mit der Entwicklung von SOM in Zusammenhang stehenden NPVWF-Antigenwerte. Die verschachtelte Fall-Kontroll-Studie Ferrari 2014 wurde an Frauen durchgeführt, die nach der Diagnose einer erworbenen TTP schwanger wurden und von 1994 bis Oktober 2012 in das Mailänder TTP-Register aufgenommen wurden. Dabei wurden Daten (ADAMTS13-Aktivität und Anti-ADAMTS13-Antikörper) von Patientinnen, die eine komplizierte Schwangerschaft erlebten (d. h. Fälle von entweder schwangerschaftsbedingte TTP oder Fehlgeburt), mit denen von Frauen mit einer unkomplizierten Schwangerschaft (d. h. Kontrollen) im ersten Trimenon verglichen. Die Fallserie Raman 2011 beschreibt fünf Schwangerschaften (TTP-Episode und fetale Mortalität) bei Patientinnen mit einer TTP-Anamnese, aus einer Kohorte an der Ohio State University, im Zusammenhang mit der seriellen Messung der ADAMTS13-Aktivität. In der Fallserie Scully 2006 des University College London Hospitals zwischen 1998 – 2004 wird der erfolgreiche Verlauf durch Monitoring und prophylaktische PEX berichtet von fünf Schwangerschaften mit TTP-Vorgeschichte.

Teilnehmerinnen

In Davidesko 2023 hatten 14 Frauen mit cTTP und 71 Schwangerschaften, von denen 17 (24 %) mit einem Schwangerschaftsverlust endeten, während 54 Lebensfähigkeit erreichten. FFP-Transfusionen wurden bei 45 % (32 von 71) dieser Schwangerschaften verabreicht. In Ferrari 2014 wurden 15 schwangere Frauen mit einer erworbenen TTP aus dem Milaner TTP Register eingeschlossen und Ergebnisse für 10 Frauen berichtet. Darunter waren vier Fälle mit schwangerschaftsbedingter TTP, fünf mit Fehlgeburt und sechs Kontrollen mit unkomplizierter Schwangerschaft. Raman 2011 berichten über fünf Schwangerschaften bei drei Patientinnen mit einer TTP-Anamnese. In Scully 2006 werden 5 Schwangerschaften von 5 Patientinnen mit TTP in der Vorgeschichte beschrieben. Vier der Frauen erlitten zuvor Schwangerschaftsverluste aufgrund von TTP und die ADAMTS13-Aktivität lag bei Ihnen <5% vor der Therapie.

Exposition

Bei Davidesko 2023 wurden Tests auf ADAMTS13-Aktivität und Inhibitoren bei nicht-schwangeren, unbehandelten Patientinnen durchgeführt. Ein erhöhtes NPvWF-Antigen >195% wurde bei 25 Patientinnen gemessen. Verglichen wurden die Ergebnisse mit 29 Patientinnen mit nicht-erhöhtem NPvWF-Antigen. In Ferrari 2014 wurden unter anderem die ADAMTS13-Aktivität (%) im ersten Trimester und Positive Anti-ADAMTS13-Antikörper gemessen. Fälle, die eine schwangerschaftsbedingte TTP oder Fehlgeburt erlebten, wurden mit den Fällen von Frauen mit einer unkomplizierten Schwangerschaft verglichen. Ein Grenzwert von 25 % für die ADAMTS13-Aktivität wurde gewählt, weil die Patient*innen unterhalb dieses Wertes genauer überwacht werden müssten, da sie sich dem kritischen Wert von 10 % nähern, der mit dem Risiko eines TTP-Rezidivs verbunden ist. In Raman 2011 wurde bei vier Patientinnen vor der Schwangerschaft (1-11 Monate) eine Messung der ADAMTS13-Aktivität durchgeführt. Zwei Patientinnen hatten eine gemessene Aktivität <2.5%. Eine Patientin hatte 15.3% (Werte unter Cyclosporin) und eine weitere 61.2%. Bei den Patientinnen in Scully 2004 erfolgte vor der Schwangerschaft bis postpartal eine engmaschige hämatologische (Thrombozytenzahl, Blutbild, Retikulozyten, LDH, ADAMTS13-Aktivität) und geburtshilfliche Überwachung und die Patientinnen erhielten täglich 75mg Aspirin. Bei vier Patientinnen wurde aufgrund der niedrigen ADAMTS13-Aktivität ab der 6.-12. Schwangerschaftswoche eine regelmäßige PEX durchgeführt und LMW-Heparin eingenommen. Bei der 5. Patientin erfolgt keine PEX aufgrund der normalen ADAMTS13-Aktivität.

Ergebnisse

In Davidesko 2023 zeigte sich, dass erhöhte Werte des im nicht schwangeren Zustand gemessenen von-Willebrand-Faktor-Antigens bei Frauen mit cTTP mit schwerer geburtshilflicher Morbidität verbunden sind. Patientinnen mit Werten >195 % könnten von einer zusätzlichen Überwachung und FFP-Behandlung während der Schwangerschaft profitieren. Erhöhte NPVWF-Antigenspiegel waren mit einer erhöhten Morbidität (76% vs. 41%; RR 1,84; 95 %KI 1,13 bis 2,99) und vorzeitigen TTP-Exazerbationen (60% vs. 31 %; RR 1,93 95 %KI 1,03 bis 3,63) trotz FFP-Behandlung verbunden.

In Ferrari 2014 zeigte sich, dass die reduzierte ADAMTS13-Aktivitätswerte (<25%) im ersten Trimester 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 waren. In Raman 2011 wurde bei zwei Schwangerschaften mit ADAMTS13-Aktivität <2,5%, gemessen im Zeitraum vor der Schwangerschaft, zwei TTP-Episoden beschrieben und ein fetales Versterben. In den zwei anderen Schwangerschaften mit ADAMTS13-Aktivität >2,5% wurden keine TTP-Episoden oder fetales Versterben beschreiben. Bei Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien zeigt sich eine höhere TTP-Rezidivrate bei höheren ADAMTS13-Werten (RR 5,91; 95 %KI 0,88 bis 39,5) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien trotz unterschiedlicher Messzeiträume und Schwellenwerte (siehe Abbildung 83).

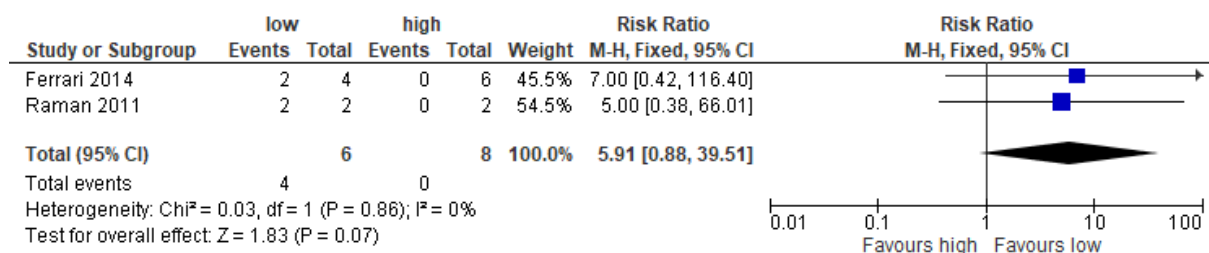


Abbildung 83: Vergleich der prognostischen Aussagekraft höherer und geringerer ADAMTS13-Werte auf die Wahrscheinlichkeit eines TTP-Rezidiv im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit TTP Analog konnte eine höhere Abortrate bei höheren ADAMTS13-Werten (RR 3,00; 95 %KI 0,58 bis 25,6) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien trotz unterschiedlicher Messzeiträume und Schwellenwerte gezeigt werden (siehe Abbildung 84).

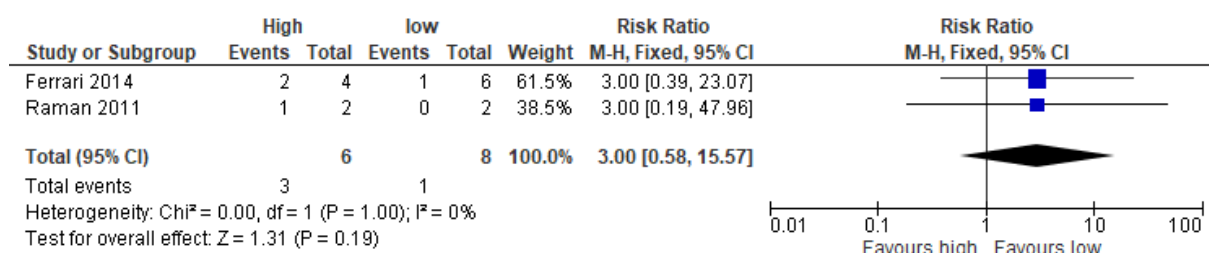


Abbildung 84: Vergleich der prognostischen Aussagekraft höherer und geringerer ADAMTS13-Werte auf die Wahrscheinlichkeit eines Aborts im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit TTP

In Scully 2006 wurde unter Monitoring und prophylaktischer PEX ein erfolgreiches Ergebnis der Schwangerschaften mit einer TTP-Rezidiv-Rate von 20% (1/5) und eine neonatale Mortalität von 0% (0/5) berichtet.

Evidenzgrad

Der Evidenzgrad der Kohortenstudie von Davidesko 2023 wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet und mit 3- bewertet. Die Fall-Kontroll-Studie von Ferrari 2014 wurde aufgrund von Indirektheit (Messungen während der Schwangerschaft) mit 4 bewertet. Die Fallserie Raman 2011 und Scully 2004 wurde mit dem Evidenzgrad 4 bewertet (siehe Tabelle 139).

Weitere Ergebnisse der Studien außerhalb Fragestellung

In der Fall-Kontroll-Serie von Ferrari 2014 wurden weitere Erkenntnisse durch den Vergleich der Gruppen der Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter TTP, Fehlgeburten und unkomplizierter Schwangerschaft identifiziert. Das Vorhandensein von Anti-ADAMTS13-Antikörpern während der Schwangerschaft war 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. Junge Frauen (< 30 Jahre) hatten ein höheres Risiko für eine schwangerschaftsbedingte TTP als ältere Frauen (OR 6,0; 95% CI 0,4 bis 101,6). Erstgebärende hatten ein geringeres Risiko sowohl für eine TTP (OR 0,2; 95% CI 0,01 bis 3,7) als auch für eine Fehlgeburt (OR 0,1; 95% CI 0,01 bis 2,2) als Multigravidae. Frauen mit einer einzigen früheren TTP-Episode hatten ein höheres Risiko für beide Schwangerschaftskomplikationen als Frauen mit mehreren TTP-Ereignissen (schwangerschaftsbedingte TTP OR 6,0; 95% CI 0,4 bis 101,6; Fehlgeburt OR 8; 95% CI 0,5 bis 127,9). Eine Empfängnis vor 24 Monaten nach der letzten TTP-Episode brachte ein stark erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt mit sich (OR 20; 95% CI 0,9 bis 429,9).

Tabelle 139: Evidenztabelle zum präkonzeptionellen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Exposition (EG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Davidesko 2023 (161) cohort study 2005 to 2021 Israel Soroka University Medical Center Ben-Gurion University of the	N= 14 women / 54 pregnancies <u>characteristics:</u> - cTTP due to homozygous c.3772delA mutation of ADAMTS13 - pregnancies both with and without FFP treatment - all patients low (<0.1 IU/mL) ADAMTS13 activity levels and negative test result for ADAMTS13 inhibitors	Elevated NPvWF antigen >195% (n=25) NPvWF: nonpregnant von Willebrand factor antigen concentrations	Non-elevated NPvWF antigen ≤ 195% (n=29)	severe obstetric morbidity	<u>severe obstetric morbidity:</u> Major maternal morbidity: RR: 1.84 (95%CI 1.13 to 2.99) 76% (19/25) vs. 41.4% (12/29) - Preeclampsia with severe features: RR: 3.78 (95%CI 1.2 to 12.51) 40% (10/25) vs. 3% (10.3% (3/29) - Early-onset preeclampsia: RR: 10.44 (95%CI 1.42 to 76.8) 36% (9/25) vs. 3.5% (1/29) Intrauterine fetal demise: RR: 1.74 (95%-CI 0.32 to 9.6) 12% (3/25) vs. 6.9% (2/29) - HELLP syndrome: RR: 0.46 (95%CI 0.1 to 2.19) 8% (2/25) vs. 17% (5/29) - Preterm delivery: RR: 1.89 (95%CI 0.94 to 3.79) 52% (13/25) vs. 27.2% (8/29)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

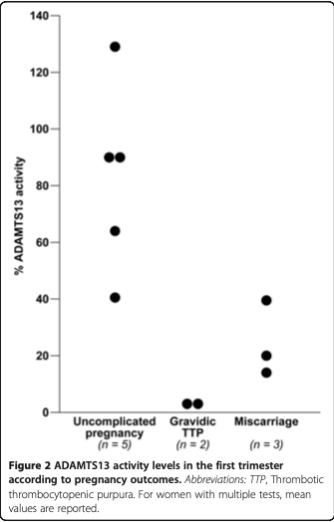
Negev, Be'er-Sheva, Israel	- Tests performed on nonpregnant, untreated patients - Two units of FFP on alternating weeks from the diagnosis of pregnancy until week 20 and then 2 units of FFP weekly until delivery were administered on the basis of a recommended dose of 10 to 15 mL/kg of body weight, study participants were not treated with FFP outside of pregnancy. - no patients were receiving aspirin treatment at the time of sample collection <u>exclusion:</u> - women in whom all their pregnancies were treated with FFP, or none of their pregnancies were treated 17/71 (24%) pregnancy loss				- Severe fetal growth restriction: RR: 3.46 (95%CI 0.15 to 81.36) 4% (1/25) vs. 0% (0/29) - Placental abruption: RR: 5.77 (95%CI 0.29 to 114.79) 8% (2/25) vs. 0% (0/29) - Minor obstetric morbidity: RR: 5.8 (95%CI 0.73 to 46.39) 20% (5/25) vs. 3.5% (1/29) - Term preeclampsia: RR: 3.46 (95%CI 0.15 to 81.36) 4% (1/25) vs. 0% (0/29) - Preeclampsia without severe features: RR: 3.46 (95%CI 0.15 to 81.36) 4% (1/25) vs. 0% (0/29) Preterm TTP exacerbation: RR 1.93 (95 %CI 1.03 to 3.63) vs. 60% (15/25) vs. 31% (9/29) - Term TTP exacerbation: RR: 4.64 (95%CI 0.55 to 38.85) 16% (4/25) vs. 3.5% (1/29) - Cesarean delivery: RR: 0.99 (95%CI 0.57 to 1.73) 48% (12/25) vs. 48% (14/29) ➔ Elevated NPVWF antigen levels are associated with severe obstetric morbidity in women with cTTP. (for elevated NPVWF antigen levels, odds ratio, 1.6; 95% CI, 1.329-1.925; p < .001) ➔ increased NPVWF antigen levels were TTP exacerbations despite FFP treatment associated with increased severe obstetric morbidity and preterm	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Some women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) continue to experience obstetric complications despite adequate fresh frozen plasma (FFP) therapy during pregnancy. We assessed nonpregnancy von Willebrand factor antigen levels as a possible marker for poor response to FFP therapy for women with cTTP during pregnancy. Elevated nonpregnant von Willebrand factor antigen levels are associated with severe obstetric morbidity in women with cTTP. Women with levels >195% may benefit from additional monitoring and FFP treatment during pregnancy. In conclusion, elevated NPVWF antigen levels are related to an increased risk of SOM and acute preterm TTP exacerbations as well as diminished response to FFP therapy. A cutoff value of 195% is suggested,

with moderate sensitivity and specificity. Further studies are required to improve the reliability of NPVWF antigen as a biomarker for diminished response to FFP therapy in pregnancies complicated with cTTP, and increased surveillance should be offered to these women within high-risk pregnancy units."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Kohortenstudie mit 14 Frauen mit cTTP und 54 Schwangerschaften zeigt, dass eine erhöhte Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigenspiegel (NPVWF) im nicht-schwangeren Zustand bei Frauen mit cTTP mit schwerer geburtshilflicher Morbidität assoziiert ist. Erhöhte NPVWF-Antigenspiegel waren mit einer erhöhten Morbidität (76% vs. 41%) und vorzeitigen TTP-Exazerbationen (56% vs. 31%) trotz FFP-Behandlung verbunden. Frauen mit Werten >195 % könnten demnach von einer verstärkten Überwachung und einer intensiveren FFP-Behandlung während der Schwangerschaft profitieren. Die Evidenz wird aufgrund von Indirektheit mit dem Grad 3- bewertet.

Ferrari 2014 (162) case control study Milan registry 1994 - October 2012	N=15 women who became pregnant after the diagnosis of acquired TTP (10 measurements of ADAMTS13) N= 4 with gravidic TTP and N=5 with miscarriage as cases N= 6 uncomplicated pregnancy as controls <u>characteristics:</u> • None received regular prophylactic plasma infusion or exchange during gestation • prophylactic plasma-exchange was performed after detection of severely deficient ADAMTS13 activity levels (i.e., <10%) in 2 patients but, nevertheless, they developed gravidic TTP	ADAMTS13 activity <25% in the first trimester (N=4)	ADAMTS13 activity ≥25% in the first trimester (N=6)	• ADAMTS13 activity • anti-ADAMTS13 antibodies • gravidic TTP • miscarriage	<u>ADAMTS13 activity (%) in the first trimester (n=10) median [range]:</u> • with gravidic TTP (N= 2): <3 • with miscarriage (N=3): 20 [14- 40] • uncomplicated pregnancy (N=5): 90 [40- 129]  <u>ADAMTS13 activity <25% in the first trimester vs. ADAMTS13 activity ≥25% in the first trimester:</u> <u>Miscarriage:</u> 2/4 (50%) vs. 1/6 (17%); RR 3,0 (95 %CI 0.39 to 23) <u>Gravidic TTP:</u> 2/4 (50%) vs. 0/6; RR 7,00 (95 %CI 0.42 to 116)	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien-limitationen

	<u>Inclusion criteria:</u> • diagnosis of acquired TTP • first confirmed pregnancy occurred after the diagnosis of acquired TTP • inclusion in Registry and follow-up available <u>exclusion criteria:</u> • Congenital TTP • Cancer-associated TTP • Pregnancy termination		Positive anti-ADAMTS13 antibodies in the first trimester		Women with gravidic TTP (N= 2): 100% (2/2) Women with miscarriage (N=3): 100% (3/3) Women with uncomplicated pregnancy (N=5): 0% (0/5)	
					➔ <i>presence of anti-ADAMTS13 antibodies <u>during pregnancy</u>, with lower boundary of the confidence interval of the odds ratio over 6.6 for gravidic TTP (OR ∞, 95% CI 6.6 to ∞) and over 4.1 for miscarriage (OR ∞, 95% CI 4.1 to ∞)</i>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “The strongest predictors of poor gravidic outcome were reduced levels of ADAMTS13 activity below 25% in the first trimester and the presence of anti-ADAMTS13 anti- bodies, both for gravidic TTP recurrence and miscarriage ADAMTS13 activity evaluation and detection of anti-ADAMTS13 antibody could help to predict the risk of complications in pregnant women with a history of acquired TTP. Reduced ADAMTS13 activity levels and the presence of anti-ADAMTS13 antibodies represent risk factors for poor outcome of pregnancy in women with a history of acquired TTP. Given the desire of maternity in many women affected by TTP at a young age, and the potentially severe consequences of TTP during pregnancy, these results may be useful to tailor future therapeutic strategies in these women.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: In der Fall-Kontrollstudie mit 15 Frauen mit einer Vorgeschichte von erworbener TTP waren 4 Fälle mit schwangerschaftsbedingter TTP, 5 mit Fehlgeburt und 6 Kontrollen mit unkomplizierter Schwangerschaft. Die ADAMTS13-Aktivität und positiven Anti-ADAMTS13-Antikörper während der Schwangerschaft wurden für 10 Patientinnen in den drei Untergruppen (mit schwangerschaftsbedingter TTP (N=2), Fehlgeburt (N=3), 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 Anti-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. Die Evidenz wird 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 wird mit dem Grad 4 bewertet.

Raman 2011 (163) Case series Ohio State University	N= 3 women / 5 pregnancies <u>characteristics:</u> - Women with history of TTP - from a cohort of TTP patients enrolled in prospective studies at the Ohio State University and followed longitudinally over a median of 48 months - therapeutic treatment	ADAMTS 13 activity <2,5% (N=2)	ADAMTS 13 activity >2,5% (N=2)	- T episode - Fetal mortality	ADAMTS13 activity <2.5% in the first trimester vs. ADAMTS13 activity ≥2.5% in the first trimester: - TTP episode: 100% (2/2) vs. 0% (0/2), RR: 5.0 (95 %CI 0.38 to 66.01) - Fetal mortality: 50% (1/2) vs. 0% (0/2), RR: 3.0 (95 %-CI 0.19 to 48) ➔ Rezidiv in pregnancy appeared to be greatest in those with severely deficient ADAMTS13 activity pre-pregnancy, during pregnancy and postpartum	4 Fallserie
Zusammenfassende Beurteilung; Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “We report five pregnancies in three patients with at least one previous episode of TTP in which the risk of Rezidiv in pregnancy appeared to be greatest in those with severely deficient ADAMTS13 activity pre-pregnancy, during pregnancy and postpartum. Our experience supports the hypothesis that severely deficient (<2.5%) ADAMTS13 activity during pregnancy predicts a high risk of Rezidiv and identifies patients in which the risk/benefit ratio justifies prophylactic therapy. Such a correlation may exist irrespective of the circumstances of the initial TTP episode (idiopathic versus pregnancy-associated). Pregnant patients with a previous TTP episode should have ADAMTS13 activity assessed pre- and throughout pregnancy to identify those at greatest risk of Rezidiv. “ Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Fallserie beschreibt fünf Schwangerschaften bei drei Patientinnen mit mindestens einer vorangegangenen TTP-Episode, bei welchen das Risiko eines Rückfalls in der Schwangerschaft bei denjenigen am größten zu sein schien, die vor der Schwangerschaft, während der Schwangerschaft und nach der Geburt einen schweren Mangel an ADAMTS13-Aktivität aufwiesen. Bei vier Schwangerschaften lagen Messungen der ADMATS13 Aktivität vor der Schwangerschaft vor. Bei zwei Schwangerschaften mit ADAMTS13-Aktivität <2,5% gemessen 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 beschreiben. Die Qualität der Evidenz mit 4 bewertet.						
Scully 2006 (164) Case series	N=5 women with diagnosis of TTP who subsequently became pregnant <u>characteristics:</u> cases 1–4: ADAMTS-13 activity < 5% at	close haematological and obstetric monitoring (platelet count, blood film, reticulocytes,	-	- neonatal mortality - TTP Rezidiv	<u>neonatal mortality:</u> 0% (0/5) (5/5 live healthy infants delivered in third trimester) <u>TTP Rezidiv:</u> 20% (1/5) (laboratory, but not clinical evidence of TTP Rezidiv)	4 Fallserie

University College London Hospitals 1998 - 2004	presentation and prior to therapy during pregnancy, previous pregnancy losses due to TTP case 5: single acute episode of TTP and became pregnant 6 years later, normal ADAMTS13 activity throughout pregnancy	LDH, ADAMTS13 activity) from pre-pregnancy to postpartum + low-dose aspirin (75mg daily) - Patient s 1–4: regular PEX (beginning at 6–12 weeks' gestation) and LMW Heparin - Patient 5: no PEX (because of normal ADAMTS13 activity)		o bstetric complications	<u>obstetric complications</u>: 40% (2/5) (1x Hypertension & proteinuria, 1x Stroke, seizure) <u>ADAMTS13 activity levels during pregnancy</u>: case 1-4: between 16% and 78% by PEX case 5: normal activity at onset and at intervals throughout of pregnancy	

Zusammenfassende Beurteilung;

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Our series of five successful pregnancies in five women was a result of a specialist multidisciplinary team approach involving intensive treatment with PEX (at least fortnightly) in patients with reduced ADAMTS13 activity. Treatment decisions, including increased frequency of PEX or addition of other therapies, were based on regular monitoring of the haematological parameters (platelet count, blood film, reticulocytes, LDH) and ADAMTS13 activity. The data suggest that severely reduced ADAMTS13 activity at the onset of pregnancy necessitates regular PEX during pregnancy and that serial monitoring of ADAMTS13 activity and inhibitor status may enable tailoring of treatment and a successful outcome. Prophylactic plasma exchange should be performed in women with a documented reduction of ADAMTS-13 activity. “

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Fallserie beschreibt 5 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) von dem Zeitpunkt vor der Schwangerschaft bis nach der Geburt. In vier Fällen wurde bei einer ADAMTS13 Aktivität <5% prophylaktisch eine Plasmatherapie durchgeführt (zusätzliche Gabe von Aspirin und LMW-Heparin). Eine Patientin entwickelte trotz PEX ein TTP-Rezidiv laut Laborbefund, jedoch nicht klinisch. Alle fünf Neugeborenen kamen im dritten Trimenon gesund zur Welt. Die beschriebenen Fälle sprechen für ein erfolgreiches Schwangerschaftsmanagement bei Frauen mit TTP in der Vorgeschichte durch Monitoring und abgeleitete prophylaktische Behandlungsentscheidungen vom Zeitpunkt vor der Schwangerschaft bis zur postpartalen Phase. Andere Studien ohne Überwachung der ADAMTS13-Aktivität und PEX berichten von TTP Rezidiven zwischen 20% bis 90%. Die Qualität der Evidenz mit 4 bewertet.
iTTP: acquired thrombotische thrombozytopenische Purpura, cTTP: hereditary thrombotische thrombozytopenische Purpura, PEX: plasma exchange, LMW-Heparin: low molecular weight Heparin, CI: Konfidenzintervall

5.8.38. Fragestellung 37

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Es wurden eine systematische Übersicht und eine Querschnittsstudie identifiziert (siehe Tabelle 140). Durch Martin 2008 wurde anhand von 92 englischsprachigen Publikationen aus den Jahren 1955 bis 2006 eine Übersicht über schwangerschaftsassozierte thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) bei 166 Schwangerschaften erstellt. In der Studie von Sanchez-Luceros 2004 wurde die ADAMTS13-Aktivität bei 202 schwangeren Frauen und 68 Frauen nach Geburt, mit der von 55 nicht-schwangeren Frauen verglichen.

Studiendesign

In der systematischen Übersicht von Martin 2008 sind 92 Veröffentlichungen (1955-2006) eingeschlossen. Die Ergebnisse von Patientinnen mit Beginn der TTP vor der Geburt wurden mit Patientinnen mit TTP nach Geburt verglichen. In der Querschnittsstudie von Sanchez-Luceros im Zeitraum August 2000 bis Januar 2002 wurde die ADAMTS13 Aktivität durch Einzelmessungen bei gesunden Schwangeren und Frauen nach Entbindung mit einer Gruppe nicht-schwanger Frauen verglichen.

Teilnehmerinnen

In der Übersicht von Martin 2008 waren 166 Schwangerschaften eingeschlossen. Darunter waren 21 (13%) Patientinnen mit Beginn nach der Geburt und 145 vor Geburt. Bei Sanchez-Luceros 2004 wurden 325 Teilnehmerinnen davon 55 Nicht-Schwangere, 202 Schwangere und 68 Schwangere nach der Entbindung in 8 Perioden eingeteilt, 6 während der Schwangerschaft und 2 während der postpartalen Periode: im frühen (im Mittel 1,5 Tage nach der Entbindung) und späten (im Mittel 15,6 Tage nach der Entbindung) Wochenbett.

Interventionen

In der systematischen Übersicht Martin 2008 wurden die Klinik und Laborverläufe in den beiden Gruppen (TTP vor Geburt vs. TTP nach Geburt) verglichen. In der Querschnittsstudie wurden bei den Teilnehmerinnen Einzelmessungen der ADAMTS13-Aktivität und der Thrombozyten vorgenommen.

Ergebnisse

In Martin 2008 zeigt sich, die postpartale TTP trat im Median am vierten Tag nach der Geburt (Spanne: 0-42 Tage) auf, in der Regel nach einer späten Entbindung im dritten Trimester: $38,5 \pm 1,9$ Wochen. Es wurden keine Laborunterschiede oder Unterschiede in der Sterblichkeit der Mütter (23.8% vs. 25.8%) zur TTP vor der Geburt festgestellt. Bei Sanchez-Luceros 2004 wurde gezeigt, dass die mittlere ADAMTS13-Aktivität während der Schwangerschaft von der 12.-16. Woche bis zum Ende der frühen postpartalen Periode leicht und progressiv abnahm. In der frühen postnatalen Periode (1.5 Tage) wurden die niedrigsten Werte (52%, 22-89) beobachtet.

Evidenz

Der Evidenzgrad der systematischen Übersicht wurde aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit mit 3 bewertet. Die Querschnittsstudie wurde mit 3- bewertet. Die Abwertung der Evidenz erfolgte aufgrund von Indirektheit bei der Übertragung der Ergebnisse auf TTP-Patientinnen (siehe Tabelle 140).

Tabelle 140: Evidenztabelle zum postpartalen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Interven- tion (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Martin 2008 (152) Systematic review 1955 December 2006	166 pregnancies with pregnancy associated (TTP) from 92 publications initial (n = 106) recurrent (n = 32) pregnancy- associated TTP median time 23.7±9 (initial TTP) 22.7±10 (recurrent TTP) weeks' gestation <u>inclusion criteria:</u> - all case reports and case series that included information about the pregnancy or puerperal course of any patient considered to have TTP with or without possible confounding severe preeclampsia/ HELLP syndrome <u>exclusion criteria:</u> - serum creatinine > 3 mg/dL	-	-	TTP postpartum laboratory information differences median gestational age at TTP mortality	<u>TTP postpartum:</u> 12,7% (21/166) puerperal onset of TTP <u>median gestational age at TTP:</u> postpartum onset: median fourth-day postpartum (range: 0-42 days) usually following a late third-trimester delivery: 38.5 ± 1.9 weeks <u>maternal mortality:</u> after 1996: 5 of 57 (8,8 %) initial vs. recurrent disease (whole period): 26% vs. 10,8% Pregnancy-associated TTP complicated by concurrent <u>preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome</u> (TTP plus PreE- HELLP): 29 of 166 patients (17.5%) Ten patients had preeclampsia, 7 had eclampsia, and 12 met criteria for class 1 or class 2 HELLP syndrome	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studien- limitationen

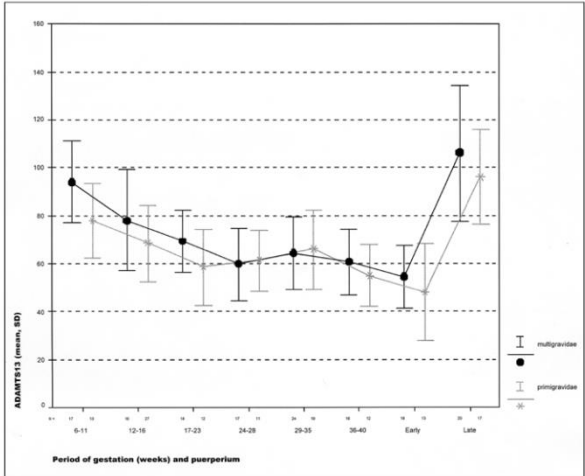
Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To predict disease exacerbation, laboratory marker testing for TTP at several times during pregnancy probably has a place in management algorithms, especially in pregnant patients known to be at risk for recurrent TTP or the patient having a clinical or laboratory picture consistent with a developing thrombotic microangiopathy"

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage von 166 TTP-assozierten Schwangerschaften aus 92 Veröffentlichungen. Von 166 beschriebenen schwangerschaftsassozierten TTP-Fällen betrafen 32% Patientinnen mit TTP (rekurrentes Auftreten bei 23% mit vorliegenden Informationen) und 13% traten postpartal auf. Die postpartale TTP trat im Median am vierten Tag nach der Geburt (Spanne: 0-42 Tage), in der Regel nach einer späten Entbindung im dritten Trimester: 38,5 ± 1,9 Wochen auf. Die Sterblichkeit der Mütter lag bei einer bestehenden TTP bei 10,7 % ohne Unterschiede zwischen ante- und postpartalem

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
Auftreten. Zu beachten ist, dass die Studie Patientinnen mit initialer und rekurrenter 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 Evidenz wird aufgrund Indirektheit und schwerwiegender Studienlimitationen mit dem Grad 3 bewertet.						
Sanchez-Luceros 2004 (154) cross-sectional study August 2000 to January 2002 Argentina	N=325 included (N=55 non-pregnant N=202 pregnant, N= 68 puerperium) <u>characteristics:</u> - mean age 24.8 years, range 14-41 - either primigravidae (n = 124, 45.9%) or multigravidae (second pregnancy or more, n = 146, 54.1%) with previous pregnancies free of complications - pregnant and post-delivery women were classified into 8 periods, 6 during gestation (weeks 6-11, 12-16, 17-23, 24-28, 29-35, 36-40) and 2 during early (mean = 1.5 days) and late (mean = 15.6 days) puerperium <u>exclusion criteria:</u> preeclampsia, or personal/family history of miscarriage (except induced abortion), bleeding/thromboembolism or hypertension	ADAMTS13 and platelet blood count post-delivery (n = 68) Samples taken for early puerperium: 1-3 days post-delivery (mean = 1.5) Samples from late puerperium taken at 7-21 days post-delivery	non-pregnant control group: 55 healthy non-pregnant women, blood bank donors, of childbearing age (mean 30.4 years, range 20-40), not taking oral contraceptive pills,	ADAMTS13 activity Platelet blood count	- mean ADAMTS13 activity decreased slightly and progressively during pregnancy, from the 12–16-week period up to the end of the early postnatal period lowest levels of ADAMTS13 activity in early postnatal period (52%, 22-89, SD: 16) - late postpartum showed the highest level of protease activity, including in the non-pregnant state - platelet count remained unchanging throughout pregnancy and puerperium, and it was not different from non-pregnant state 2/68 (5,3%) post-delivery women presented mild thrombocytopenia (platelet count below $150 \cdot 10^9/L$, range 83-146 $10^9/L$), no significant causes for thrombocytopenia in this group of women - ADAMTS13 activity of women with thrombocytopenia was no different than the mean from each correspondent period	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Interven- tion (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)																																																												
		(mean = 15.6)	41.8% parous women, range 1-9).		Table 1: ADAMTS13 activity and platelet blood count in non-pregnant, pregnant and post-delivery women. Mean (%), range and standard deviation (SD) for each studied period. <table><tr><th>Period</th><th>N</th><th>ADAMTS13 (%) Mean and range</th><th>SD</th><th>Platelet Count (10⁹/L) Mean and range</th><th>SD</th></tr><tr><td>Non-pregnant</td><td>55</td><td>74 36-114</td><td>19</td><td>282 165-461</td><td>75.4</td></tr><tr><td>6-11 weeks</td><td>30</td><td>87 58-123</td><td>18</td><td>282 157-447</td><td>78.5</td></tr><tr><td>12-16 weeks</td><td>43</td><td>72 30-116</td><td>18</td><td>255 83-537</td><td>102</td></tr><tr><td>17-23 weeks</td><td>30</td><td>65 28-88</td><td>15</td><td>252 80-584</td><td>109</td></tr><tr><td>24-28 weeks</td><td>28</td><td>61 30-88</td><td>14</td><td>271 140-541</td><td>113</td></tr><tr><td>29-35 weeks</td><td>43</td><td>65 28-95</td><td>16</td><td>285 156-559</td><td>77</td></tr><tr><td>36-40 weeks</td><td>28</td><td>58 29-87</td><td>13</td><td>277 182-444</td><td>75.3</td></tr><tr><td>Early puerperium</td><td>31</td><td>52 22-89</td><td>16</td><td>292 97-507</td><td>90.2</td></tr><tr><td>Late puerperium</td><td>37</td><td>102 67-161</td><td>25</td><td>301 138-592</td><td>94.1</td></tr></table>	Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD	Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4	6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5	12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102	17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109	24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113	29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77	36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3	Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2	Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1	
Period	N	ADAMTS13 (%) Mean and range	SD	Platelet Count (10 ⁹ /L) Mean and range	SD																																																													
Non-pregnant	55	74 36-114	19	282 165-461	75.4																																																													
6-11 weeks	30	87 58-123	18	282 157-447	78.5																																																													
12-16 weeks	43	72 30-116	18	255 83-537	102																																																													
17-23 weeks	30	65 28-88	15	252 80-584	109																																																													
24-28 weeks	28	61 30-88	14	271 140-541	113																																																													
29-35 weeks	43	65 28-95	16	285 156-559	77																																																													
36-40 weeks	28	58 29-87	13	277 182-444	75.3																																																													
Early puerperium	31	52 22-89	16	292 97-507	90.2																																																													
Late puerperium	37	102 67-161	25	301 138-592	94.1																																																													

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgröße (n)	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (CEbM 2011)
					 Figure 2: ADAMTS13 activity in pregnant women. ADAMTS13 activity (%) in primigravidae and multigravidae pregnant women.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In our series, ADAMTS13 activity showed mild but progressive decreasing levels from the 12-16 weeks period of pregnancy up to the end of the early postpartum period, when the lowest levels were observed. Our results suggest that the changing levels of protease activity during pregnancy and puerperium, induced by unidentified mechanisms, could render the peripartum time more vulnerable to developed thrombotic microangiopathies. Most acute episodes of TTP-HUS during pregnancy have been described near term or postpartum. In our cohort, the 36-40 weeks of gestation and early puerperium periods were characterized by the lowest ADAMTS13 activity, so that it could be speculated that the protease changes may be a predisposing factor for the higher occurrence of TTP acute episodes near the term of pregnancy.

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die Querschnittstudie beschreibt die ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl bei 68 schwangeren gesunden Frauen nach der Entbindung und vergleicht 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 $<150 \cdot 10^9/L$) ohne erkennbare Ursachen auf. Es handelt sich nur um einfache Messungen, keine Verläufe der Frauen. Die Daten können als Vergleich für TTP-Patientinnen dienen. Die Qualität der Evidenz wird durch die Indirektheit mit dem Evidenzgrad 3- bewertet.

5.8.39. Fragestellung 38

Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert. Die Übersichtsarbeit von Duley et al. der Cochrane-Gruppe für Schwangerschaft und Geburt aus dem Jahr 2019 basiert auf der systematischen Suche zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenaggregationshemmern wie Aspirin bei Frauen mit einem Risiko für eine Präeklampsie in der Schwangerschaft (siehe Tabelle 141).

Studiendesign

Es wurden randomisierten Studien, die Thrombozytenaggregationshemmer mit Placebo oder keinem Thrombozytenaggregationshemmer verglichen, eingeschlossen. Quasi-randomisierte Studien wurden ausgeschlossen. 77 Studien wurden insgesamt eingeschlossen. Neun der Studien, die Daten beisteuerten, waren groß (> 1000 rekrutierte Frauen) und umfassten 80 % der rekrutierten Frauen. Obwohl die Studien in einer Vielzahl von Ländern durchgeführt wurden, waren an allen neun großen Studien nur Frauen aus Ländern mit hohem Einkommen und/ oder aus Ländern mit mittlerem Einkommen beteiligt.

Teilnehmerinnen

Die Teilnehmerinnen waren schwangere Frauen mit dem Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln. Dazu gehörten Frauen mit normalem Blutdruck und solche mit chronischem Bluthochdruck sowie Frauen mit schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck oder Schwangerschaftshypertonie. Die 77 Studien umfassten insgesamt 40.249 Frauen, von denen ohne Aspirin zwischen 2 und 60 % eine Präeklampsie entwickelten. Die meisten Studien dienten der Primärprävention, sieben Studien schlossen schwangere Frauen mit Gestationshypertension oder intrauteriner Wachstumsverzögerung ein und vier Studien rekrutierten sowohl Frauen in der Primär- und Sekundärprävention.

Intervention

Verglichen wurden Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. niedrig dosiertes Aspirin oder Dipyridamol) mit Placebo oder keinem Thrombozytenaggregationshemmer. Dies geschah unabhängig von der Dosis und der Dauer der Therapie oder der Art der Verabreichung und unabhängig davon, ob es sich um eine Kombination mit einem anderen Wirkstoff handelte. In allen großen Studien und in den meisten Studien insgesamt war niedrig dosiertes Aspirin die alleinige Behandlungsmethode. Die Dosierung in den großen Studien betrug 50 mg (1 Studie, 1106 Frauen), 60 mg (5 Studien, 22.322 Frauen), 75 mg (1 Studie, 3697 Frauen), 100 mg (1 Studie, 3294 Frauen) und 150 mg (1 Studie, 1776 Frauen).

Ergebnisse

Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern verringerte das Risiko einer proteinurischen Präeklampsie um 18 % (36.716 Frauen, 60 Studien, RR 0,82, 95 % CI 0,77 bis 0,88; hochwertige Evidenz). Das Relative Risiko für Frühgeburten < 37 Wochen war um 9 % reduziert (35 212 Frauen, 47 Studien; RR 0,91, 95 %-KI 0,87 bis 0,95, hochwertige Evidenz) und die Zahl der fötalen Todesfälle, der neonatalen Todesfälle oder der Todesfälle vor der Krankenhausentlassung war um 14 % reduziert (35 391 Babys, 52 Studien; RR 0,85, 95 %-KI 0,76 bis 0,95; hochwertige Evidenz). Thrombozytenaggregationshemmer verringerten geringfügig das Risiko für Neugeborene small-for-gestational age (35.761 Babys, 50 Studien; RR 0,84, 95 %-KI 0,76 bis 0,92; hochwertige Evidenz), Thrombozytenaggregationshemmer

erhöhen wahrscheinlich geringfügig das Risiko einer postpartalen Blutung > 500 ml (23.769 Frauen, 19 Studien; RR 1,06, 95 %-KI 1,00 bis 1,12; Evidenz von mäßiger Qualität aufgrund klinischer Heterogenität), und sie erhöhen wahrscheinlich geringfügig das Risiko einer Plazentaablösung, obwohl die Evidenz für dieses Ergebnis aufgrund eines breiten Konfidenzintervalls, das auch die Möglichkeit einer fehlenden Wirkung einschließt, herabgestuft wurde (30.775 Frauen; 29 Studien; RR 1,21, 95 %-KI 0,95 bis 1,54; Evidenz von mäßiger Qualität).

Evidenz

Der Evidenzgrad der systematischen Übersicht von Duley et al. 2019 wurde aufgrund von schwerwiegender Indirektheit (Rekrutierung nach der 12. Schwangerschaftswoche, niedrig dosiertes Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer und nur indirekte Rückschlüsse auf TTP-Patientinnen möglich) abgewertet und mit 2 bewertet.

Tabelle 141: Evidenztabelle zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Ergebnisse

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG)	Kontrolle (KG)	Zielgrößen	Hauptergebnisse (antiplatelet agent vs. placebo/no antiplatelet agent):	Bemerkung (CEbM 2011) / Evidenzgrad
Duley 2019 (165) systematic review Search until September 2019 Cochrane Collaboration.	77 randomised trials N= 40,249 women <u>characteristics:</u> - Pregnant women at risk pre-eclampsia (normal blood pressure, chronic hypertension, pregnancy-induced or gestational hypertension) - classified into risk categories based on the criteria in the PARIS protocol <u>inclusion:</u> - trials comparing antiplatelet agents with either placebo or no antiplatelet agent during pregnancy <u>exclusion:</u> - Quasi-random studies	any antiplatelet agent (such as low-dose aspirin or dipyridamole) aspirin dose in large trials was 50 mg (1 trial, 1106 women), 60 mg (5 trials, 22,322 women), 75mg (1 trial, 3697 women) 100 mg (1 trial, 3294 women) and 150 mg (1 trial, 1776 women).	no treatment with antiplatelet agents/ placebo	Pre-eclampsia preterm delivery perinatal death small-for-gestational age small-for-gestational age babies abruption of the placenta	proteinuric pre-eclampsia: - Total: 18% reduction (36,716 women, 60 trials, RR 0.82, 95% CI 0.77 to 0.88; high-quality evidence) - Primary prevention, high risk (individual patient data, IPD: 11076 women, 26 trials): RR 0.90 (95 %CI 0.82 to 0.98) - Primary prevention, high risk (aggregated data, AD: 3006 women, 13 trials): RR 0.59 (95 %CI 0.49 to 0.72) - Primary prevention, high risk (IPD/AD combined: 14082 women, 39 trials): RR 0.83 (95 %CI 0.77 to 0.90) - Secondary prevention (1509 women, 4 trials): RR 0.78 (95 %CI 0.48 to 1.26) preterm birth <37 weeks: - Total: 9% reduction RR (35,212 women, 47 trials; RR 0.91, 95% CI 0.87 to 0.95, high-quality evidence) - Primary prevention, high risk (individual patient data, IPD: 11076 women, 26 trials): RR 0.90 (95 %CI 0.84 to 0.97) - Primary prevention, high risk (aggregated data, AD: 2013 women, 5 trials): RR 0.62 (95 %CI 0.47 to 0.82) - Primary prevention, high risk (IPD/AD combined: 13089 women, 31 trials): RR 0.87 (95 %CI 0.81 to 0.94) - Secondary prevention (2070 women, 9 trials): RR 0.89 (95 %CI 0.78 to 1.01) fetal deaths, neonatal deaths or death before hospital discharge	2 Abwertung aufgrund von schwerwiegender Indirektheit

				▪ Total: 14% reduction (35,391 babies, 52 trials; RR 0.85, 95% CI 0.76 to 0.95; high-quality evidence) ▪ Primary prevention, high risk (individual patient data, IPD: 11076 women, 26 trials): RR 0.80 (95 %CI 0.66 to 0.99) ▪ Primary prevention, high risk (aggregated data, AD: 2323 women, 11 trials): RR 0.63 (95 %CI 0.40 to 0.98) ▪ Primary prevention, high risk (IPD/AD combined: 13399 women, 37 trials): RR 0.77 (95 %CI 0.64 to 0.93) ▪ Secondary prevention (aggregated data, AD. 260 women, 2 trials): RR 0.36 (95 %CI 0.15 to 0.84) small-for-gestational age babies ▪ Total: 16% reduction (35,761 babies, 50 trials; RR 0.84, 95% CI 0.76 to 0.92; high-quality evidence) ▪ Primary prevention, high risk (individual patient data, IPD: 11076 women, 26 trials): RR 0.87 (95 %CI 0.76 to 1.01) ▪ Primary prevention, high risk (aggregated data, AD: 2323 women, 11 trials): RR 0.73 (95 %CI 0.58 to 0.92) ▪ Primary prevention, high risk (IPD/AD combined: 13431 women, 35 trials): RR 0.83 (95 %CI 0.73 to 0.94) ▪ Secondary prevention (1791 women, 6 trials): RR 0.89 (95 %CI 0.78 to 1.01) postpartum haemorrhage > 500 mL ▪ Total: 6% increase (23,769 women, 19 trials; RR 1.06, 95% CI 1.00 to 1.12; moderate- quality evidence due to clinical heterogeneity) ▪ Secondary prevention (individual patient data only, IPD: 1573 women, 5 trials): RR 1.09 (95 %CI 0.85 to 1.40) placental abruption	

					probably marginally increase the risk (30,775 women; 29 trials; RR 1.21, 95% CI 0.95 to 1.54; moderate-quality evidence, downgraded due to a wide confidence interval including the possibility of no effect) Secondary prevention (individual patient data only, IPD: 1606 women, 5 trials): RR 1.39 (95 %CI 0.63 to 3.05)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “The use of antiplatelet agents reduced the risk of proteinuric pre-eclampsia by 18% There was a small (9%) reduction in the RR for preterm birth <37 weeks and a 14% reduction infetal deaths, neonatal deaths or death before hospital discharge. Antiplatelet agents slightly reduced the risk of small-for-gestational age babies and pregnancies with serious adverse outcome (a composite outcome including maternal death, baby death, pre-eclampsia, small-for-gestational age, and preterm birth). Antiplatelet agents probably slightly increase postpartum haemorrhage > 500 mL and they probably marginally increase the risk of placental abruption. Overall, antiplatelet agents improved outcomes, and at these doses appear to be safe. Identifying women who are most likely to respond to low-dose aspirin would improve targeting of treatment. As almost all the women in this review were recruited to the trials after 12 weeks' gestation, it is unclear whether starting treatment before 12 weeks' would have additional benefits without any increase in adverse effects. While there was some indication that higher doses of aspirin would be more effective, further studies would be warranted to examine this.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Die systematische Übersicht mit 77 randomisierten Studien und 40,249 schwangeren Frauen beurteilte die Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenaggregationshemmern wie Aspirin und Dipyridamol gegenüber Placebo oder gegenüber keinem Thrombozytenaggregationshemmer, bei den Frauen, die in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie aufwiesen. Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern verringerte das Risiko einer proteinurischen Präeklampsie um 18 %, für Frühgeburten <37 Wochen, fötalen Todesfälle um 14 %. Thrombozytenaggregationshemmer verringerten geringfügig das Risiko für Neugeborene small-for-gestational age und für Schwangerschaften mit schwerwiegenden unerwünschten Folgen (ein zusammengesetztes Ergebnis, das den Tod der Mutter, den Tod des Babys, Präeklampsie, kleines Gestationsalter und Frühgeburt einschließt). Thrombozytenaggregationshemmer erhöhen wahrscheinlich geringfügig das Risiko einer postpartalen Blutung > 500 ml und sie erhöhen wahrscheinlich geringfügig das Risiko einer Plazentaablösung. Bei Frauen mit hohem Risiko zeigte sich in Bezug zu allen berechneten Endpunkten eine gleiche oder stärkere Reduktion des relativen Risikos bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Betrachtet man die Untergruppe der Sekundärprävention, zeigt sich ebenfalls eine vergleichbare bis stärkere Reduktion des relativen Risikos beziehungsweise ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutung >500ml und Plazentaablösung. Die Qualität der Nachweise für alle diese Ergebnisse war hoch. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass wahrscheinlich ein leicht erhöhtes Risiko einer postpartalen Blutung von mehr als 500 ml und Plazentaablösung besteht. Fast alle Frauen in dieser Studie wurden nach der 12. Schwangerschaftswoche rekrutiert und erhielten niedrig dosiertes Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer. Zudem können die Ergebnisse nur indirekt Rückschlüsse auf TTP-Patientinnen ermöglichen, wobei die Patientinnen mit hohem Risiko und Sekundärprävention womöglich am ehesten mit den TTP-Patientinnen vergleichbar sind und sich in diesen Untergruppen ein verstärkter Effekt annehmen lässt. Die Evidenz wird aufgrund von schwerwiegender Indirektheit mit dem Grad 2 bewertet.

5.9. Evidenzprofil nach GRADE

5.9.1. Fragestellung 01

Bei **moderater Qualität der Evidenz** berichten 2 Beobachtungsstudien auf der Grundlage europäischer TTP-Register eine hohe Prävalenz von Autoimmunerkrankungen vor einer TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 1074 TTP-Patient*innen. Eine Autoimmunerkrankung tritt bei 130 (95 %-KI 110 bis 150) von 1000 TTP-Patient*innen vor Diagnose der TTP, aber nur bei 40 bis 50 von 1000 Personen der Allgemeinbevölkerung auf (siehe Tabelle 142).

Mit **niedriger Qualität der Evidenz** berichten 4 Beobachtungsstudien unter Einschluss von 451 TTP-Patient*innen bzw. Episoden eine deutlich erhöhte Prävalenz von systemischem Lupus erythematodes. Da hier das Auftreten dieser Erkrankungen um mindestens das 10-fache über den Prävalenzen dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung liegt und dessen 95 %-KI die Prävalenz der Allgemeinbevölkerung nicht einschließt, 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 Sjörgen-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes, Mischkollagenosen, multipler Sklerose, Autoimmunhepatitis, Sklerodermie, Zöliakie und Immunthrombozytopenie, Morbus Bechterew, atopischer Dermatitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und rheumatoider Atritis angenommen werden. Diese Ergebnisse basieren vorrangig auf Ergebnissen aus Einzelstudien (siehe Tabelle 142).

Es erfolgte eine Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von

- schwerwiegenden Studienlimitationen aufgrund fehlender Konfounderadjustierung
- Indirektheit, da ein Vergleich von Fällen (TTP-Patient*innen) mit Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung und nicht zwischen Personen mit und ohne Autoimmunerkrankungen erfolgte
- unzureichenden Präzision aufgrund geringer Fall- und Ereigniszahlen mit unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen auf Grundlage der oberen und unteren Grenze des 95- %KI
- Die Qualität der Evidenz wurde bei hohen Effekten ($RR > 2$) aufgewertet, wenn die Prävalenzen einer Erkrankung mit ihren 95 %KI über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegen.

Tabelle 142: Evidenzprofil zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Inzidenz von Autoimmunerkrankungen (95%-KI) pro 1000 Personen mit vs. ohne TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Autoimmunerkrankungen										
2 Beobach-tungs-studien ^{a,b}	Schwer-wiegend ^l	n.s.	Schwer-wiegend ^m	n.s.	n.s.	2 ^{a,b}	1074 ^{a,b}	2,89 ^{n,o1}	iTTP: 130 (110 bis 150) ^{a,b,k} von 1000 TTP-Patient*innen vs. 40 bis 50 von 1000 ^g	⊕⊕⊕○ Moderat
						1 ^b	772 ^b	3,11 ^{n,o1}	iTTP: 140 (110 bis 170) ^k von 1000 ^b TTP-Patient*innen vs. 40 bis 50 von 1000 ^g	⊕⊕⊕○ Moderat
1 Beobach-tungs-studie ^c	Schwer-wiegend ^{l,h}	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	1 ^c	69 ^c	k.A.	iTTP bei Kindern: 0-8 Jahre: 100 von 1000 TTP-Patient*innen 9-17 Jahre: 30 von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Systemischer Lupus Erythematodes										
4 Beobach-tungs-studien ^{d,e,q,s}	Schwer-wiegend ^l	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	4 ^{d,e,q,s}	733 ^{d,e,q,r,s}	451 ^{n,o2}	70 (40 bis 90) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 2-3 von 10.000 ^g	⊕⊕○○ Niedrig
Sjögren-Syndrom										
4 Beobach-tungs-studien ^{e,q,r,s}	Schwer-wiegend ^l	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	4 ^{e,q,r,s}	676 ^{e,q,r,s}	1,14 ^{o3}	20 (10 bis 30) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 17-18 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Hashimoto-Thyreoiditis										
2 Beobach-tungs-studien ^{e,s}	Schwer-wiegend ^l	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	2 ^{e,s}	337 ^{e,s}	20 ^{o4,n}	20 (0 bis 30) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 7 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen										
2 Beobach-tungs-studien ^{e,s}	Schwer-wiegend ^l	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	2 ^{e,s}	337 ^{e,s}	2,5 ^{o5}	10 (0 bis 20) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 8 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Typ-1-Diabetes										
1 Beobach-tungs-studie ^s	Schwer-wiegend ⁱ	n.s.	Schwer-wiegend ^m	Schwer-wiegend ^f	n.s.	1 ^s	261 ^s	21,23 ^{o6,n}	4 (0 bis 10) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 2-3 (2,355) von 1000 ^t	⊕○○○ Sehr niedrig
Mischkollagenosen										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Inzidenz von Autoimmunerkrankungen (95%-KI) pro 1000 Personen mit vs. ohne TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
2 Beobachtungsstudien^{q,s}	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	2 ^{q,s}	318 ^{q,s}	1.315,79 ^{o7,n}	10 (0 bis 30) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 3,8 von 100.000 ^u	⊕○○○ Sehr niedrig
Psoriasis										
2 Beobachtungsstudien^{e,s}	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	2 ^{e,s}	337 ^{e,s}	2 ^{o8}	0 (0 bis 10) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 20-30 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Multiple Sklerose										
2 Beobachtungsstudien^{e,s}	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	2 ^{e,s}	337 ^{e,s}	20 ^{o9,n}	0 (0 bis 10) ^k von 1000 TTP-Patient*innen vs. 1-2 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Autoimmunhepatitis										
1 Beobachtungsstudie^q	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1 ^q	57 ^q	150 ^{o10,n}	17 (0 bis 50) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 0,2 bis 1,0 von 100.000 ^v	⊕○○○ Sehr niedrig
Sklerodermie										
1 Beobachtungsstudie^q	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1 ^q	57 ^q	10 ^{o11}	17 (0 bis 50) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 1-5 von 10.000 ^p	⊕○○○ Sehr niedrig
Morbus Bechterew										
1 Beobachtungsstudie^e	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1	76 ^e	2,3 ^{o12}	17 (0 bis 50) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 8-9 (8,6) von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Atopische Dermatitis										
1 Beobachtungsstudie^e	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1	76 ^e	1,5 ^{o13}	31 (0 bis 70) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 20 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Zöliakie										
1 Beobachtungsstudie^e	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1	76 ^e	15 ^{n,o14}	31 (0 bis 70) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 2 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Immunthrombozytopenie										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Inzidenz von Autoimmunerkrankungen (95%-KI) pro 1000 Personen mit vs. ohne TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
1 Beobachtungsstudie^e	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1	76 ^e	30 ^{o15,n}	62 (0 bis 120) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 2 von 10.000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Rheumatoide Arthritis										
1 Beobachtungsstudie^e	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1	76 ^e	3 ^{o16}	31 (0 bis 70) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 10 von 1000 ^g	⊕○○○ Sehr niedrig
Autoimmunhämolytische Anämie										
1 Beobachtungsstudie^s	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1 ^s	261 ^s	k.A.	8 (0 bis 30) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Raynaud-Syndrom										
1 Beobachtungsstudie^s	Schwerwiegend ^l	n.s.	Schwerwiegend ^m	Schwerwiegend ^f	n.s.	1 ^s	261 ^s	k.A.	4 (0 bis 20) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
a: Mancini 2019 (302 Patient*innen aus dem Mailänder TTP Register, 60 TTP-Patient*innen mit Autoimmunerkrankung) b: Mariotte 2016 (772 Patient*innen aus dem Französischen Nationalregister für thrombotische Mikroangiopathie, 87 TTP-Patient*innen mit Autoimmunerkrankung) c: Siddiqui 2021 (59 Patient*innen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register und Fall-Beschreibungen aus MEDLINE und PubMed) d: Deford 2013 (57 Patient*innen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register, 4/57 Patient*innen mit SLE vor Diagnose der TTP) e: John 2012 (76 Patient*innen, davon 62 mit SLE) f: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen mit unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen auf Grundlage der oberen und unteren Grenze des 95- %KI (Abwertung um 1 Kategorie) g: Bezogen auf europäische Allgemeinbevölkerung h: keine ausreichende Beschreibung der Patient*innenauswahl (Abwertung um 1 Kategorie) i: Vergleich ohne Konfounderadjustierung mit der US-amerikanischen Normalbevölkerung (Abwertung um 1 Kategorie) k: Berechnung auf Grundlage der (zusammengefassten) Prävalenz (95 %KI) l: Fehlende Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie) m: Abwertung da ein Vergleich von Fällen (TTP-Patient*innen) mit Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung erfolgte (Abwertung um 1 Kategorie) n: Hoher Effekt und die Prävalenzen liegen mit ihren 95 %KI über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Aufwertung um 1 Kategorie) o1: Berechnet aus 130/45 bzw. 140/45 o2: Berechnet aus 700/2,5 bzw. 1.600/2,5 o3: Berechnet aus 20/17,5 bzw. 60/17,5 o4: Berechnet aus 140/7 bzw. 130/7 o5: Berechnet aus 20/8 bzw. 60/8										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Inzidenz von Autoimmunerkrankungen (95%-KI) pro 1000 Personen mit vs. ohne TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
o6: Berechnet aus 50/2,355 bzw. 130/2,355 o7: Berechnet aus 5000/3,8 o8: Berechnet aus 50/25 o9: Berechnet aus 30/1,5 o10: Berechnet aus 30/0,2 o11: Berechnet aus 30/3 o12: Berechnet aus 20/8,6 o13: Berechnet aus 30/20 o14: Berechnet aus 30/2 o15: berechnet aus 60/2 o16: berechnet aus 30/10 p: Orphanet (https://www.orpha.net/de/disease/detail/90291 ; Zugriff am 18.05.2014) q: Blombery 2016 (57 TTP-Patient*innen aus dem australischen TTP/TMA Register, 10 TTP-Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen) r: Kremer Hovinga 2010 (282 Patient*innen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register, 60 TTP-Patient*innen, davon 3 mit Autoimmunerkrankungen) s: Roriz 2015 (261 TTP-Episoden aus dem Französischen Nationalregister für thrombotische Mikroangiopathie, 40 TTP-Episoden mit Autoimmunerkrankungen) t: Robert-Koch-Institut (https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Focus/JHealthMonit_2023_02_Typ-1-Diabetes.html ; Zugriff am 18.05.2024) u: Springer Medizin Verlag (https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatrische-rheumatologie/sharp-syndrom-mischkollagenose-mixed-connective-tissue-disease-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-60411-3_42 ; Zugriff am 18.05.2024) v: Lebertransplantierte Deutschland e.V. (https://lebertransplantation.eu/die-leber/autoimmunerkrankungen/chronische-autoimmunhepatitis-aih ; Zugriff am 18.05.2014) w: Orphanet (https://www.orpha.net/de/disease/detail/90291 ; Zugriff am 18.05.2024) KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SLE: Systemischer Lupus Erythematoses; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; HUS: Hämolytisch-uremisches Syndrom; (a/h/i)TTP: (erworbene/hereditäre/(auto-)immun) Thrombotisch thrombozytopenische Purpura										

5.9.2. Fragestellung 02

Bei **niedriger Qualität der Evidenz** berichtet 1 Kohortenstudie auf der Grundlage eines französischen TTP-Registers eine Prävalenz von Malignomen vor einer TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 772 TTP-Patient*innen. Eine Krebserkrankung tritt bei 90 (95 % KI 70 bis 110) von 1000 TTP-Patient*innen vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose auf (siehe Tabelle 143).

Die niedrige Qualität der Evidenz basiert auf schwerwiegenden methodischen Studienlimitationen und fehlender Konfounderadjustierung sowie der fehlenden Vergleichsgruppe. Die Qualität der Evidenz konnte im vorliegenden Fall nicht aufgewertet werden. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Erkenntnisse auf den Ergebnissen einer Studie basieren.

Tabelle 143: Evidenzprofil zum Einfluss von Malignomen auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Inzidenz von Malignomen (95%-KI) pro 1.000 TTP-Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
TTP assoziiert mit Krebserkrankung										
1 Beobachtungsstudie ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	1 ^a	772 ^a	k.A.	TTP allgemein: 90 (70 bis 110) iTTP: 40 (30 bis 60)	⊕⊕○○ Niedrig
a: Mariotte 2016 (772 Patient*innen aus dem Französischen Nationalregister für thrombotische Mikroangiopathie, 71 TTP-Patient*innen mit Krebserkrankung)										
b: Fehlende Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie)										
c: Fehlende Vergleichsgruppe (Abwertung um 1 Kategorie)										
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; (a/h/i)TTP: (erworbene/hereditäre/(auto-)immun) Thrombotisch thrombozytopenische Purpura										

5.9.3. Fragestellung 03

Zum Einfluss des Alters auf die Inzidenz bzw. des Rezidivs einer TTP konnten vier Beobachtungsstudien und eine systematische Übersicht auf Grundlage von 24 Studien mit insgesamt 55 Fallberichten eingeschlossen werden. Diese basieren auf Ergebnissen von insgesamt 1327 Patient*innen mit ADAMTS13-Messungen (davon 340 mit TTP). Zusammenfassend konnte mit **niedriger Qualität der Evidenz** ein geringeres Alter bei Erkrankung von Frauen im Vergleich zu Männern mit einem Altersabstand von ca. 20 Jahren festgestellt werden. Während Frauen am häufigsten zwischen dem Alter von 30 und 49 Jahren erkranken, tritt eine TTP bei Männern erst im Alter zwischen 40 und 69 Jahren auf. Das Risiko, zwischen 16 und 65 Jahren zu erkranken, ist höher als bei Kindern und Jugendlichen oder älteren Menschen (siehe Tabelle 144).

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit, unzureichender Präzision und Publikationsbias um jeweils eine Kategorie abgewertet.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen bei fehlender Konfounderadjustierung.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, wenn kein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen erfolgte oder nur ein geringer Teil der Patient*innen eine TTP mit einer ADAMTS13-Aktivität unter 10 % aufwies.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Publikationsbias bei fehlenden Informationen zur systematischen Suche.

Tabelle 144: Evidenzprofil zum Einfluss des Alters auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95%KI)	Inzidenz (95%-KI) pro 1.000.000 Personen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patient *innen			
TTP-Inzidenz										
Beobach-tungs-studie ^d	Schwer-wiegend ^a	n.s.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	n.s.	1	846 ^d	k.A.	Medianes Alter: 51,5 Jahre <u>Frauen:</u> Höchste Inzidenz zwischen 40 und 49 Jahren: 4,0 (2,0 bis 5,9) Fälle/1.000.000 Frauenjahre <u>Männer:</u> Höchste Inzidenz zwischen 60 und 69 Jahren: 3,4 (1.1 bis 5,6) Fälle/1.000.000 Männerjahre	⊕⊕○○ Niedrig
Beobach-tungs-studie ^e	n.s.	n.s.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^j	25	367 ^e	31,65 (16,7-68,1) ^g	Erwachsene: 2,88 (2,66 bis 3,12) vs. Kinder (< 18 Jahre): 0,091 (0,039 bis 0,20) <u>Frauen:</u> höchste Inzidenz zwischen 30 und 39 Jahren <u>Männer:</u> höchste Inzidenz zwischen 40 und 49 Jahren	⊕⊕○○ Niedrig
ADAMTS13-Aktivität <10 %										
Beobach-tungs-studie ^h	n.s.	n.s.	Schwer-wiegend ⁱ	Schwer-wiegend ^b	n.s.	1	281 ^h	<16 vs. >65 Jahre:1,01 (0,11 bis 9,71)		⊕⊕○○ Niedrig
								16-46 vs. >65 Jahre 3,14 (1,24 bis 7,95)		
TTP-Rezidiv										
Beobach-tungs-studie ^f	Schwer-wiegend ^a	n.s.	Schwer-wiegend ^c	Schwer-wiegend ^b	n.s.	1	114 ^f	Alter von Patient*innen bei Diagnose mit vs. ohne TTP-Rezidiv: 32 Jahre (IQR: 17) vs. 34 (IQR: 18)		⊕⊕○○ Niedrig
a: Fehlende Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie) b: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) c: kein Vergleich verschiedener Altersgruppen (Abwertung um 1 Kategorie) d: Merlen 2022 (Labordaten zu ADAMTS13-Testungen von 846 Patient*innen mit Verdacht auf TMA, davon 147 mit TTP) e: Reese 2013 (312 Patient*innen mit ADAMTS13 Messungen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register, davon 128 mit TTP und Fallberichte für 55 Kinder mit TTP) f: Tavakoli Shiraji 2023 (114 TTP-Patient*innen aus einem TTP-Zentrum im Iran, davon 27 mit Rezidiv) g: berechnet aus standardisierten Inzidenzraten von Erwachsenen und Kindern (=2,88/0,09), Angaben per Personenjahre auf Grundlage US-amerikanischer Registerdaten über eine 17-jährige Beobachtungsperiode h: Terrell 2011 (Oklahoma TTP-HUS Register mit 281 Patient*innen, davon 65 mit ADAMTS13<10%), 4,6%<16 Jahre, 73% zwischen 16 und 65 Jahren und 22,4% über 65 Jahren) i: 23,1 % (65/281) Patient*innen weisen eine TTP mit einer ADAMTS13-Aktivität <10 % auf (Abwertung um 1 Kategorie) j: fehlende Beschreibung der systematischen Suche (Abwertung um 1 Kategorie) KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.4. Fragestellung 04

Zum Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz bzw. des Rezidiv einer TTP konnten vier Beobachtungsstudien und eine systematische Übersicht auf Grundlage von 24 Studien mit insgesamt 55 Fallberichten eingeschlossen werden. Diese basieren auf Ergebnissen von insgesamt 1327 Patient*innen mit ADAMTS13-Messungen (davon 340 mit TTP) (siehe Tabelle 145).

Mit **niedriger Qualität der Evidenz** kann abgeleitet werden, dass Frauen ein deutlich höheres Risiko für eine TTP haben. Die Inzidenz liegt bei Frauen um das 1,47- bis 3,2-fache über denen der Männer und tritt zwischen 10 und 20 Jahre früher auf. Auch bei cTTP Patientinnen weisen Frauen eine höhere Inzidenz als Männer auf (siehe Tabelle 144).

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen, unzureichender Präzision und Publikationsbias um jeweils eine Kategorie abgewertet.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen bei fehlender Konfounderadjustierung.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Publikationsbias bei fehlenden Informationen zur systematischen Suche.

Tabelle 145: Evidenzprofil zum Einfluss des Geschlechts auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI)	RR	Inzidenz (95 %-KI) pro 1.000.000 Personen (Frauen vs. Männer)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen				
TTP-Inzidenz											
Beobachtungsstudie ^c	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	1	846 ^c	1,47		62 Frauen vs. 38 Männer/100 TTP Patient*innen 2,2 (1,3 bis 3,0) vs. 1,5 (0,9 bis 2,1) Höchste Inzidenz zwischen 40 und 49 Jahren: 4,0 (2,0 bis 5,9) vs. 60 und 69 Jahren: 3,4 (1.1 bis 5,6)	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^d	n.s.	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^h	25	312 ^d	3,19 (2,6 bis 3,8) ^g		Frauen: 3,27 (2,97 bis 3,57) vs 1,02 (0,86 bis 1,19) <u>Frauen</u> : höchste Inzidenz zwischen 30 und 39 Jahren <u>Männer</u> : höchste Inzidenz zwischen 40 und 49 Jahren	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^e	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	1	335 ^e	k.A.		51 Frauen vs. 49 Männer/100 TTP Patient*innen	⊕⊕○○ Niedrig
Akute Episode											
Beobachtungsstudie ^f	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	1	87 ^f	k.A.		65 Frauen vs. 35 Männer/100 cTTP Patient*innen	⊕⊕○○ Niedrig
a: Fehlende Konfounderadjustiategorie (Abwertung um 1 Kategorie) b: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) c: Merlen 2022 (Labordaten zu ADAMTS13-Testungen von 846 Patient*innen mit Verdacht auf TMA, davon 147 mit TTP) d: Reese 2013 (312 Patient*innen mit ADAMTS13 Messungen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register, davon 128 mit TTP und Fallberichte für 55 Kinder mit TTP) e: Terrell 2010 (Oklahoma TTP-HUS Register mit 335 TTP-Patient*innen) f: Tarasco 2021 (mediane Beobachtung von 87 Patient*innen mit cTTP über 4,2 (0,01 bis 15) Jahre) g: berechnet aus standardisierten Inzidenzraten von Frauen und Männern (=3,27/1,02), Angaben per Personenjahre auf Grundlage US-amerikanischer Registerdaten über eine 17-jährige Beobachtungsperiode h: fehlende Beschreibung der systematischen Suche (Abwertung um 1 Kategorie) i: berechnet aus Inzidenzen von Männern und Frauen (=2,2/1,5) cTTP: hereditäre TTP; KI: Konfidenzintervall; n.b. : nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko											

5.9.5. Fragestellung 05

Zum Einfluss der Ethnie auf die Inzidenz bzw. des Rezidiv einer TTP konnten zwei Beobachtungsstudien und eine systematische Übersicht auf Grundlage von 24 Studien mit insgesamt 55 Fallberichten eingeschlossen werden. Diese basieren auf Ergebnissen von mindestens 645 iTTP Patient*innen (siehe Tabelle 146).

Mit **niedriger Qualität der Evidenz** kann abgeleitet werden, dass Personen schwarzer Ethnie ein deutlich höheres Risiko für eine TTP haben. Die Inzidenz (pro 1 Mio.) liegt bei Menschen mit schwarzer 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 schwarzer Ethnie mit einer 1,6-mal (95 %KI 1,16 bis 2,21) größeren Wahrscheinlichkeit als Patient*innen weißer Ethnie einen Rezidiv erleiden (siehe Tabelle 147).

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von unzureichender Präzision und Publikationsbias um jeweils eine Kategorie abgewertet.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Publikationsbias bei fehlenden Informationen zur systematischen Suche.

Tabelle 146: Evidenzprofil zum Einfluss der Ethnie auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Inzidenz (95 %-KI) Personen (Personen schwarzer Ethnie vs. Personen anderer Ethnie)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
TTP-Exazerbation										
Beobachtungsstudie ^c	n.s.	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	25	312 ^c	7,1 (6,05 bis 8,31) ^d	8,78 (7,79 bis 9,77) vs 1,24 (1,10 bis 1,38) per 1.000.000 Personenjahre	⊕⊕○○ Niedrig
TTP-Rezidiv										
Beobachtungsstudie ^e	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	645 ^e	1,6 (1,16 bis 2,21) ^f	40 vs. 26 von 100 Patient*innen mit TTP	⊕⊕⊕⊕ Hoch
a: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie)										
b: fehlende Beschreibung der systematischen Suche (Abwertung um 1 Kategorie)										
c: Reese 2013 (312 Patient*innen mit ADAMTS13 Messungen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register, davon 128 mit TTP und Fallberichte für 55 Kinder mit TTP)										
d: berechnet aus standardisierten Inzidenzraten von Personen schwarzer Ethnie und Personen anderer Ethnie (=8,78/1,24), Angaben per Personenjahre auf Grundlage US-amerikanischer Registerdaten über eine 17-jährige Beobachtungsperiode										
e: Chaturvedi 2022 (645 Patient*innen mit iTTP aus dem United States Thrombotic Microangiopathies (USTMA) Consortium iTTP Registry)										
f: berichtet wird das HR										
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.6. Fragestellung 06

Zum Einfluss des Körpergewichts auf das Auftreten einer TTP konnte eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen werden. Diese basiert auf Ergebnissen von insgesamt 57 TTP-Patient*innen, welche ihre erste TTP-Episode in den Jahren 1995 bis 2011 überlebten.

Mit **niedriger Qualität der Evidenz** kann abgeleitet werden, dass sich in der Population der TTP-Patient*innen verglichen mit der US-Referenz-Population im gleichen Zeitraum überproportional viele mit einem Body-Mass-Index von über 35 oder 40 kg/m² befinden (BMI > 40 kg/m²: 280 vs. 80 von 1000 Personen) (siehe Tabelle 147).

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und unzureichender Präzision um jeweils eine Kategorie abgewertet.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen, da der Vergleich zur Normalbevölkerung ohne Adjustierung für weitere Risikofaktoren erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen.

Tabelle 147: Evidenzprofil zum Einfluss des Körpergewichtes auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit hohem BMI mit TTP vs. Normalbevölkerung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
BMI >40 kg/m² bei TTP										
Beobachtungsstudie ^c	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	1	57 ^c	BMI 30-34 kg/m²: 0,88	BMI 30-34 kg/m²: 160 vs. 180	⊕⊕○○ Niedrig
								BMI 35-40 kg/m²: 1,26	BMI 35-40 kg/m²: 120 vs. 95	
								BMI > 40 kg/m²: 3,5	BMI > 40 kg/m²: 280 vs. 80	
a: Vergleich ohne Konfounderadjustierung mit der US-amerikanischen Normalbevölkerung (Abwertung um 1 Kategorie) b: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) c: Deford 2013 (57 Patient*innen mit ADAMTS13 Messungen aus dem Oklahoma TTP-HUS Register) KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.7. Fragestellung 07

Bei **niedriger Qualität der Evidenz** berichten 4 Beobachtungsstudien auf der Grundlage eines italienischen, eines französischen und eines US-amerikanischen TTP-Registers eine Prävalenz von Infektionen bei TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 1636 TTP-Patient*innen. Eine nicht näher bestimmte Infektion tritt bei 180 (95 % KI 160 bis 190) von 1000 TTP-Patient*innen kurz vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose auf. Mit derselben Qualität der Evidenz tritt basierend auf Daten einer italienischen Registerstudie mit 302 beobachteten TTP-Fällen ein durch Infektionen ausgelöster Rezidiv in 306 (95 % KI 250-360) von 1000 Rezidiv-Ereignissen auf (siehe Tabelle 148).

Bei **moderater Qualität der Evidenz** berichten 2 Beobachtungsstudien auf der Grundlage eines französischen und eines US-amerikanischen TTP-Registers eine Prävalenz von HIV-Infektionen bei TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 1054 TTP-Patient*innen. Eine HIV-Infektion wird bei 30 (95 % KI 20 bis 40) von 1000 TTP-Patient*innen vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose diagnostiziert.

Mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** berichtet 1 Beobachtungsstudie auf der Grundlage eines australischen TTP-Registers eine Prävalenz von viralen Infektionen bei TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 57 TTP-Patient*innen mit insgesamt 72 TTP-Episoden. Eine nicht genauer bezeichnete virale Infektion wird bei 150 (95 % KI 70 bis 240) von 1000 TTP-Patient*innen vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose diagnostiziert.

Mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** berichtet 1 Beobachtungsstudie auf der Grundlage eines australischen TTP-Registers eine Prävalenz von bakteriellen Infektionen bei TTP-Diagnose auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 57 TTP-Patient*innen mit insgesamt 72 TTP-Episoden. Eine bakterielle Infektion wird bei 30 (95 % KI 0 bis 70) von 1000 TTP-Patient*innen vor oder zeitgleich mit der TTP-Diagnose diagnostiziert.

Es erfolgte eine Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von

- schwerwiegenden Studienlimitationen aufgrund fehlender Konfounderadjustierung
- unzureichenden Präzision aufgrund geringer Fall- und Ereigniszahlen mit unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen auf Grundlage der oberen und unteren Grenze des 95- %KI
- Die Qualität der Evidenz wurde bei hohen Effekten ($RR > 2$) aufgewertet, wenn die Prävalenzen einer Erkrankung mit ihren 95 %KI über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegen.

Tabelle 148: Evidenzprofil zum Einfluss von Infektionen auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Inzidenz von Infektionen (95%-KI) pro 1.000 Personen mit und ohne TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Infektionen bei TTP-Diagnose										
4 Beobachtungsstudien ^{a,b,c,d}	Schwerwiegend ^f	n.s.	Schwerwiegend ^g	n.s.	n.s.	4 ^{a,b,c,d}	1636 ^{a,b,c,d}	k.A.	180 (160-190) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕⊕○○ Niedrig
HIV-Infektion während oder vor TTP-Diagnose										
2 Beobachtungsstudien ^{b,d}	Schwerwiegend ^f	n.s.	Schwerwiegend ^g	n.s.	n.s.	2 ^{b,d}	1054 ^{b,d}	27,52 ^h	30 (20-40) von 1000 TTP-Patient*innen vs. 109 von 100.000 Personen ohne TTP ⁱ	⊕⊕⊕○ Moderat
Virale Infektion bei TTP-Diagnose										
1 Beobachtungsstudie ^e	Schwerwiegend ^f	n.s.	Schwerwiegend ^g	Schwerwiegend ^k	n.s.	1 ^e	57 ^e	k.A.	150 (70-240) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Bakterielle Infektion bei TTP-Diagnose										
1 Beobachtungsstudie ^e	Schwerwiegend ^f	n.s.	Schwerwiegend ^g	Schwerwiegend ^k	n.s.	1 ^e	57 ^e	k.A.	30 (0-70) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Rezidiv										
1 Beobachtungsstudie ^a	Schwerwiegend ^f	n.s.	Schwerwiegend ^g	n.s.	n.s.	1 ^a	302 ^a	k.A.	Infektion als Trigger für Rezidiv: 306 (250-360) von 1000 TTP-Rezidiv-Fällen	⊕⊕○○ Niedrig
a: Mancini 2019 (302 Patient*innen aus dem Mailänder TTP Register, 133/491 TTP-Episoden mit Infektionen) b: Mariotte 2016 (772 Patient*innen aus dem Französischen Nationalregister für thrombotische Mikroangiopathie, 118 TTP-Patient*innen mit Infektionen) c: Morgand 2013 (280 Patient*innen aus dem Französischen Nationalregister für thrombotische Mikroangiopathie, 114 TTP-Patient*innen mit Infektionen) d: Kremer Hovinga 2010 (282 Patient*innen aus dem Oklahoma TTP-HUS Registry, 4 TTP-Patient*innen mit Infektionen, 1 TTP Patient mit HIV) e: Blombery 2016 (57 Patient*innen mit 72 TTP-Episoden aus dem Australischen TTP/TMA Register, 11 Episoden mit viraler Infektion, 2 Episoden mit bakterieller Infektion) f: Fehlende Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie) g: Fehlende Vergleichsgruppe (Abwertung um 1 Kategorie) h: Berechnet aus 3000/109 (166) k: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) l: Hoher Effekt und die Prävalenzen liegen mit ihren 95 %KI über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Aufwertung um 1 Kategorie) HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HUS: Hämolytisch-Urämisches Syndrom; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; (a/h/i)TTP: (erworbene/hereditäre/(auto-)immun) Thrombotisch thrombozytopenische Purpura										

5.9.8. Fragestellung 08

Während der Schwangerschaft besteht ein höheres Risiko für das Auftreten einer TTP. Es wurde **für Schwangere** im Vergleich zur Normalbevölkerung eine **höhere Auftretensrate** der TTP gemessen (**RR 82,4**; 95%KI 24 bis 300 bei 1000 im Vergleich zu 5 von 1.000.000 Menschen). Da keine der Studien eine Kontrollgruppe eingeschlossen hatte, wurden Ergebnisse aus drei Kohortenstudien, die das allgemeine Risiko untersuchten, an einer TTP zu erkranken, genutzt, um das relative Risiko des Auftretens einer TTP während einer Schwangerschaft zu schätzen (siehe Tabelle 149).

Die **Qualität der Evidenz** für **TTP unter Schwangeren** wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus insgesamt 2 Studien mit bis zu 669 TTP-Patientinnen und 8908 Frauen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von **schwerwiegenden Studienlimitationen** abgewertet, da die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt wurde und keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome stattfand. Außerdem erfolgte keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von Konfidenzintervallen.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund **von Indirektheit**, da die Prävalenzen für die Kontrollgruppe nicht aus derselben Studie stammen.

Für die **Prävalenz der Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patient*innen** wurde eine Rezidiv-Rate von **640 pro 1000 Patient*innen** gemessen. Die **Qualität der Evidenz** für **Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patient*innen** wurde ebenfalls mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 102 Patient*innen (siehe Tabelle 149).

Tabelle 149: Evidenzprofil zum Einfluss einer Schwangerschaft auf die Entstehung einer TTP

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen mit vs. ohne Risiko	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stud-ien	Patient*innen			
Schwangerschaft										
Beobach-tungs-studie ^{f,h}	schwer-wiegend ^a	- ^d	schwer-wiegend ^e	n.s.	n.s.	1 ^f	8908 ^c	82,4 (24 bis 299)	1000 vs. 5 von 1.000.000 Frauen ^f	⊕⊕○○ Niedrig
						3 ^h	1234 ^b	n.b.	Möglicher Triggerfaktor der TTP bei 172 (150 bis 190) von 1000 TTP-Patient*innen ^h	
Rezidiv in der Schwangerschaft										
Beobach-tungs-studie ^g	schwer-wiegend ^a	- ^d	schwer-wiegend ^e	n.s.	n.s.	1 ^g	102 ^c	n.b.	640 von 1000 TTP-Patient*innen	⊕⊕○○ Niedrig
a: hohe Studienlimitationen (z.B. in mehr als 5 0% der eingeschlossenen Studien) (Abwertung um 1 Kategorie) b: Patient*innen mit TTP c: schwangere Patient*innen d: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie eingeschlossen wurde e: fehlende Kontrollgruppen in den Studien, es erfolgte ein Vergleich mit gepoolten Prävalenzen aus einer französischen und amerikanischen Registerstudien sowie einer amerikanischen Kohortenstudien (Abwertung um 1 Kategorie) f: Delmas 2015 (Einschluss von 8903 Geburten, von denen 4 eine TTP entwickelten) g: Brown 2012 (Einschluss von 102 US-amerikanischen TTP-Patientinnen im gebärfähigen Alter mit 14 Schwangerschaften nach der Initialdiagnose) h: Beranger 2024, Mariotte 2016, Moatti-Cohen 2012 (Einschluss von 1234 TTP-Patientinnen mit einer Schwangerschaft vor dem ersten Auftreten der TTP) 95%KI: 95%Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend, IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, EG: Exponiertengruppe										

5.9.9. Fragestellung 09

Zum Risiko von Impfungen bei Patient*innen mit TTP konnten vier Beobachtungsstudien mit insgesamt 177 TTP-Patient*innen identifiziert werden. Alle Studien berichten das Rezidivrisiko infolge einer COVID-19 Impfung. Zusammenfassend konnte mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** kein erhöhtes Risiko einer TTP gezeigt werden. Bei TTP-Patient*innen scheint das Risiko eines Rezidivs infolge einer Impfung deutlich unter dem Risiko infolge einer Covid-19-Infektion zu liegen (siehe Tabelle 150).

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.

Tabelle 150: Evidenzprofil zum Einfluss von Impfungen auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP Patient*innen nach einer COVID-19 Impfung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
TTP Rezidiv										
Beobachtungsstudien	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	ns ^c	Schwerwiegend ^d	n.s.	4	177 ^d	k.A.	- Bei iTTP: 14 von 1000 iTTP-Patient*innen pro Monat wiesen nach der Impfung stark erniedrigte ADAMTS13-Werte auf 125 von 1000 iTTP zeigten ein klinisches Rezidiv (Impfung könnte Trigger gewesen sein) 7 vom 1000 cTTP-Patient*innen zeigten Rezidiv nach Impfung vs. 250 von 1000 nach COVID-19 Infektion - In der Normalbevölkerung lag das Risiko einer iTTP-Episode unterhalb der Häufigkeit ohne Impfung	⊕○○○ Sehr niedrig
a: nur 1 von 3 Studien wies eine Kontrollgruppe auf (Abwertung um 1 Kategorie) b: hoher Schwankungsbereich der Ergebnisse, aber keine Studie konnte einen Zusammenhang nachweisen (Abwertung um 1 Kategorie) c: eine zusätzliche Studie berichtet alle Fälle von autoimmuner TTP in Folge von Impfungen (keine Abwertung, Studie wurde zusätzlich eingeschlossen) d: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) e: 90 Patient*innen mit autoimmuner TTP, 87 mit vererbter TTP cTTP: vererbte TTP; KI: Konfidenzintervall; iTTP: autoimmune TTP; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden										

5.9.10. Fragestellung 10

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe war der Zusammenhang zwischen einer Medikamenteneinnahme und dem Auftreten einer TTP in keiner der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten bewertbar. Im Evidenzprofil wird die vorhandene Evidenz zu möglicherweise medikamentenbedingten Ursachen zusammengefasst, welche auf mehreren Berichten basieren (siehe Tabelle 151).

Bei **sehr niedriger Qualität der Evidenz** berichten eine systematische Übersicht sowie 2 Kohortenstudien eine möglicherweise **medikamentenbedingte Ursache der TTP** auf der Grundlage von Ergebnissen von bis zu 1154 Patient*innen. Eine systematische Übersicht beschreibt eine vermutlich medikamentenbedingte TTP bei 78 von 100 Patient*innen mit dem Verdacht einer triggernden Medikamentenwirkung. Zwei Kohortenstudien mit insgesamt 1154 TTP-Patient*innen vermuten eine medikamentenbedingte TTP bei 70 (95 %-KI 0 bis 170) von 1000 TTP-Patient*innen. Die niedrige Qualität der Evidenz basiert auf schwerwiegenden Studienlimitationen, einer substantiellen Heterogenität der Ergebnisse der zwei Kohortenstudien mit Prävalenzen zwischen 1 und 12 %, einer aufgrund der geringen Fallzahl existierenden unzureichenden Präzision sowie einem möglichen Publikationsbias. Eine Aufwertung konnte bei keiner Studie vorgenommen werden.

Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz wurde auch festgestellt beim Zusammenhang von TTP mit der Einnahme von **Ticlopidin**. Die Evidenz fußt auf einer systematischen Übersicht und einer Kohortenstudie mit zusammengekommen 675 Patient*innen. Eine systematische Übersicht beschreibt eine mögliche Ticlopidin-assoziierte TTP in 36 von 100 Fällen, während die Primärstudie hiervon nur in 1 von 100 Fällen ausgeht – beide Studien beziehen sich jeweils nur auf das Auftreten einer immunvermittelten TTP. Die niedrige Qualität der Evidenz basiert auf schwerwiegenden Studienlimitationen, einer aufgrund der geringen Fallzahl existierenden unzureichenden Präzision der systematischen Übersicht sowie einem möglichen Publikationsbias.

Aufgrund derselben Einschränkungen wird auch die Qualität der Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von **Clopidogrel** und dem Auftreten einer TTP als sehr niedrig bewertet. Eine systematische Übersicht und eine Kohortenstudie mit zusammengekommen 256 Patient*innen befasst sich mit diesem Zusammenhang. In der systematischen Übersicht wird eine mögliche Clopidogrel-assoziierte iTTP in 7 von 100 Fällen für möglich gehalten, während die Primärstudie dies in 2 von 100 Fällen einer erworbenen TTP beobachtet.

Bei sehr niedriger Qualität der Evidenz hält eine systematische Übersichtsarbeit einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von **Immuncheckpoint-Inhibitoren** und dem Auftreten einer TTP für möglich oder wahrscheinlich. Die niedrige Qualität der Evidenz basiert auf schwerwiegenden Studienlimitationen, einer aufgrund der geringen Fallzahl von 10 existierenden unzureichenden Präzision sowie einem möglichen Publikationsbias.

Dieselben Einschränkungen liegen auch bei beiden Untersuchungen zum Zusammenhang von **Interferon**-Einnahme und dem Auftreten einer TTP vor. Damit wurde die Qualität der Evidenz für eine systematische Übersicht und eine Kohortenstudie mit zusammengekommen 159 Patient*innen jeweils als sehr niedrig bewertet. In der systematischen Übersicht wird kein kausaler Zusammenhang gefunden, während die Kohortenstudie bei 67 von 100 TMA/TTP-HUS Fällen einen kausalen Zusammenhang für möglich hält.

Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz wurde auch festgestellt bei der Einnahme von Chinin und dem Auftreten einer chronischen TTP basierend auf einer Kohortenstudie mit 382 Patient*innen. In 6 von 100 Fällen wurde eine durch **Chinin** bedingte chronische TTP

beschrieben. Dieselbe Studie kommt auch zu dem Ergebnis, dass eine **Mitomycin**-bedingte akute TTP bei 3 von 100 Fällen auftritt. Hierfür wird die Qualität der Evidenz ebenfalls als sehr niedrig eingestuft. Die niedrige Qualität der Evidenz in beiden Betrachtungen basiert auf schwerwiegenden Studienlimitationen, einer aufgrund der geringen Fallzahl existierenden unzureichenden Präzision der systematischen Übersicht sowie einem möglichen Publikationsbias.

Tabelle 151: Evidenzprofil zum Einfluss der Medikamentenaufnahme auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relative r Effekt	Medikamentenbedingtes Risiko (95%-KI) per 1000 TTP Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Medikamenteneinnahme allgemein										
Beobach-tungs-studie ^g	Schwer-wiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	57	90 ^e	k.A.	möglicherweise medikamentenbedingte TTP bei 778 von 1000 Patient*innen mit einer möglicherweise triggernden Medikamenteneinnahme (aber nicht eindeutig oder wahrscheinlich) (70 Fälle)	⊕○○○ Sehr niedrig
Beobach-tungs-studien ^f	Schwer-wiegend ^a	Schwer-wiegend ^f	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	2	1154	k.A.	medikamentenbedingte TTP bei 70 (0 bis 170) von 1000 TTP Patient*innen (58 Fälle)	⊕○○○ Sehr niedrig
Ticlopidin										
Beobach-tungs-studie ^g	Schwer-wiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	57	90	k.A.	möglicherweise medikamentenbedingte TTP bei 355 von 1000 Patient*innen (70 Fälle)	⊕○○○ Sehr niedrig
Beobach-tungs-studie ^h	Schwer-wiegend ^a	Nicht bewert-bar	n.s.	Nicht schwer-wiegend	Schwer-wiegend ^b	1	585 ^c	k.A.	medikamentenbedingte TTP bei 10 von 1000 Patient*innen mit autoimmuner TTP (6 Fälle)	⊕○○○ Sehr niedrig
Clopidogrel										
Beobach-tungs-studie ^g	Schwer-wiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	57	90	k.A.	möglicherweise medikamentenbedingte TTP bei 67 von 1000 Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Beobach-tungs-studie ^h	Schwer-wiegend ^a	Nicht bewert-bar	n.s.	Nicht schwer-wiegend	Schwer-wiegend ^b	1	166 ^d	k.A.	medikamentenbedingte TTP bei 24 von 1000 Patient*innen mit erworbener TTP ohne erkennbare Ursache (4 Fälle)	⊕○○○ Sehr niedrig
Immuncheckpoint-Inhibitoren										
Beobach-tungs-studie ⁱ	Schwer-wiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	10	10	k.A.	kausaler Zusammenhang möglich oder wahrscheinlich	⊕○○○ Sehr niedrig
Interferon										
Beobach-tungs-studie ^j	Schwer-wiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^b	68	68	k.A.	keine Evidenz für kausalen Zusammenhang	⊕○○○ Sehr niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relative r Effekt	Medikamentenbedingtes Risiko (95%-KI) per 1000 TTP Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Chinin										
Beobachtungsstudie ^k	Schwerwiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^b		382	k.A.	medikamentenbedingte chronische TTP bei 60 von 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Mitomycin										
Beobachtungsstudie ^k	Schwerwiegend ^a	n.b.	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^b		382	k.A.	medikamentenbedingte akute TTP bei 28 von 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
a: hohes Verzerrungsrisiko aufgrund des Einschlusses nicht-vergleichender Studien (Fallserien und 1-armige Studien) b: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen c: Patient*innen mit autoimmuner TTP d: Patient*innen mit erworbener TTP unbekannter Ursache e: Patient*innen mit Medikation als möglicher Trigger einer TTP f: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kohortenstudien von George 2009 und Mariotte 2016 mit sehr unterschiedlichen berichteten Prävalenzen von 123 und 14 möglicherweise medikamenteninduzierten TTP g: Schofield 2022 h: Mariotte 2016 i: Khan 2023 j: Kundra 2017 k: George 2009 KI: Konfidenzintervall; n.b. : nicht bewertbar; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.11. Fragestellung 11

Zum Risiko einer akuten Pankreatitis als Auslöser einer TTP konnte eine retrospektive Kohortenstudie identifiziert werden. Innerhalb eines vier-Jahres-Zeitraums standen nur 7 Fälle von ca. 200 neuen Einträgen im TTP-Register mit einer Pankreatitis in Zusammenhang. Basierend auf den beobachteten Fällen kann davon ausgegangen werden, dass bei ca. 35 von 1000 TTP-Patient*innen eine vorhergehende Pankreatitis vorlag. Die Autor*innen sehen ein multifaktorielles Geschehen als Auslöser der TTP und unterscheiden nicht zwischen autoimmuner und vererbter TTP (siehe Tabelle 152).

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und unzureichender Präzision um jeweils eine Kategorie abgewertet. Daraus ergibt sich eine sehr niedrige Qualität der Evidenz für ein erhöhtes Risiko einer TTP nach Diagnose einer Pankreatitis. Es fehlen Angaben zur Jahres-Inzidenz einer Pankreatitis in England, um abschätzen zu können, wie viele Patient*innen mit Pankreatitis eine TTP entwickeln. Zusätzlich lag die ADAMTS13 Aktivität bei allen 7 Patient*innen oberhalb der heute üblichen Referenzwerte und alle Angaben basieren auf 7 Patient*innen mit TTP in Anschluss an eine Pankreatitis.

Tabelle 152: Evidenzprofil zum Einfluss einer Pankreatitis auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt	Risiko per 1.000 TTP Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
TTP Schub										
Fallserie	Schwerwiegend ^a	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	n.s.	1	7	k.A.	35 von 1000 TTP Fälle hatten vorher eine akute Pankreatitis	⊕○○○ Sehr niedrig
a: die Studie berichtet keine Angaben zur Häufigkeit einer Pankreatitis (Abwertung um 1 Kategorie) b: ADAMTS13 Aktivität lag bei allen 7 Patient*innen oberhalb der heute üblichen Referenzwerte (Abwertung um 1 Kategorie) c: Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen und wenigen Ereignissen (Abwertung um 1 Kategorie) cTTP: vererbte TTP; KI: Konfidenzintervall; iTTP: autoimmune TTP; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden										

5.9.12. Fragestellung 12

Im Evidenzprofil wird die vorhandene Evidenz zu möglicherweise drogenbedingten Ursachen zusammengefasst. Diese basiert auf den Ergebnissen einer vergleichenden Kohortenstudie mit 10 Patient*innen mit erworbener TTP (siehe Tabelle 153).

Bei **sehr niedriger Qualität der Evidenz** konnte gezeigt werden, dass Exazerbationen und Rezidivraten bei Patient*innen mit Drogenkonsum häufiger auftreten. Die niedrige Qualität der Evidenz basiert auf der Indirektheit der Aussage, da ausschließlich Ergebnisse für Exazerbationen und Rezidivraten bei Patient*innen mit erworbener TTP, nicht aber für die Prävalenz von TTP verfügbar sind, einer aufgrund der geringen Fallzahl existierenden unzureichenden Präzision sowie einem möglichen Publikationsbias.

Versucht man darüber hinaus bestimmte Drogen als Auslöser für das Auftreten von Exazerbationen und Rezidiv zu identifizieren, ist die zur Verfügung stehende Datenlage nicht ausreichend. Die betrachtete Population der vergleichenden Kohortenstudie enthält 6 Patient*innen mit erworbener TTP mit einem nachgewiesenen Drogenkonsum. Bei diesen Patient*innen wurden folgende Drogen bestimmt:

- Cannabinoide (in 3 Fällen),
- Opiate (in 2 Fällen),
- Benzodiazepin (in 1 Fall),
- Phencyclidin (PCP, in 1 Fall),
- Methadon (in 1 Fall).

Tabelle 153: Evidenzprofil zum Einfluss von Drogenkonsum auf die Entstehung einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 100 Patient*innen ohne vs. mit Drogenkonsum	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
TTP-Exazerbation										
Beobachtungsstudie	n.s.	Nicht bewertbar	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	1	10	1,33 (0,58-3,09)	60 ^d vs. 80 (35 bis 185)	⊕○○○ Sehr niedrig
TTP-Rezidiv										
Beobachtungsstudie	n.s.	Nicht bewertbar	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	1	10	5,00 (0,30-83,7)	5 ^d vs. 25 (1 bis 100)	⊕○○○ Sehr niedrig
a: Einfluss von Drogen auf die Häufigkeit von Rezidiv und Exazerbation werden in beiden Studiengruppen verglichen, nicht aber das Auftreten von TTP allgemein a: Ergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen, das 95%KI enthält sowohl einen Vor- als auch Nachteil für Drogenkonsum c: eine kleine Studie, hohes Risiko für fehlende Veröffentlichung weiterer kleiner Studien d: Ergebnis der Kontrollgruppe ohne Drogenkonsum KI: Konfidenzintervall; n.s. es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.13. Fragestellung 13

Zur Wirksamkeit einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA konnten vier Beobachtungsstudien identifiziert werden, welche für den geplanten Vergleich konfounderadjustierte Ergebnisse von 4112 Patient*innen berichteten. Zusammenfassend konnte mit niedriger Qualität der Evidenz ein deutlicher Mortalitätsvorteil sowie ein geringer Verlaufsvorteil bei einem zeitnahen Plasma-Austausch festgestellt werden. Die Bewertung der Qualität der Evidenz basiert auf der Evidenz aus nicht-randomisierten Studien mit Indirektheit zur Fragestellung und hohem Effekt (siehe Tabelle 154).

Tabelle 154: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer zeitnahen Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA

Studientyp	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit vs. ohne Zeitverzögerung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Mortalität										
Beobachtungsstudien	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	4	4112	0,48 0,31 bis 0,74	83 ^b vs. 50 (39 bis 64)	⊕⊕○○ Niedrig
Verlauf										
Beobachtungsstudie	n.s	n.s	Schwerwiegend ^a	n.s	n.s	1	670	<u>Thrombosis:</u> OR = 0,34 0,14 bis 0,81 <u>PRBC</u> <u>Transfusion:</u> OR = 0,59 0,39 bis 0,89		⊕⊕○○ Niedrig
a: Vergleich erfolgte immer zwischen der kürzeren (bei Aufnahme, <8 Stunden, <1 bzw. 2 Tage bis zur TPE) und längeren (>2 1 Tage bzw. 2 Tage bis zur TPE) Dauer, Ergebnisse zum geplanten Vergleich wurden in einer von 4 Studien berichtet (Abwertung um 1 Kategorie) b: Mortalität basiert auf Ergebnissen der aktuellen gut bewerteten Studie (Soares Ferreira Junior 2023) c: hoher Behandlungseffekt auf Grundlage konfounderadjustierter Analysen (daher Aufwertung um eine Kategorie) KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend; TPE: Therapeutischer Plasma-Austausch, RR: Relatives Risiko; PRBC: Packed Red Blood Cell										

5.9.14. Fragestellung 14

Für die kritischen Endpunkte zur Zuverlässigkeit und Testgüte laborchemischer Testverfahren (Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert, Negativer Prädiktiver Wert) liegen für den HemosIL® AcuStar-Assay Ergebnisse aus 2 Kohortenstudien mit insgesamt 780 analysierten Plasmaproben von Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA vor. Für den Technoscreen® ADAMTS13-Aktivitätstest lagen Ergebnisse aus zwei weiteren Kohortenstudien mit insgesamt 300 Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA vor. In allen Studien wurden die entsprechenden Index-Teste (HemosIL® AcuStar, Technoscreen® ADAMTS13-Aktivitätstest), teils unter Berücksichtigung verschiedener Grenzwerte bestimmt und mit verschiedenen etablierten Referenzstandardmethoden im Hinblick auf die final bestätigte Diagnose einer TTP verglichen. Dabei enthielten alle Kohorten bestätigte TTP-Diagnosen (siehe Tabelle 155).

Zusammenfassend konnte mit **moderater bis niedriger Qualität der Evidenz** eine, je nach verwendetem Testverfahren, sehr gute bis moderate Zuverlässigkeit beobachtet werden.

Für den HemosIL® AcuStar wurden eine Sensitivität von 93 % (95 % - KI: 88 bis 96 %) und eine Spezifität von 98 % (95 % - KI: 97 bis 99 %) ermittelt (siehe Tabelle 155). Das bedeutet, dass von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf eine TTP/TMA und einer Prävalenz der TTP von 25 %, 233 (95 % - KI: 220 bis 240) ein richtig positives und 735 (95 % - KI: 727 bis 742) ein richtig negatives Ergebnis erhalten und entsprechend behandelt werden. 15 Patient*innen (95 % - KI: 7 bis 22) erhalten ein falsch positives Ergebnis (und werden nach der Diagnose TTP behandelt, ohne diese zu haben) und 17 (95 % - KI: 10 bis 30) ein falsch negatives Ergebnis (und erhalten nicht zeitnah die notwendige TTP-Behandlung) (siehe Tabelle 156).

Für das Technoscreen® ADAMTS13 - Assay wurden eine Sensitivität von 92 % (95 % - KI: 83 bis 97 %) und eine Spezifität von 90 % (95 % - KI: 86 bis 94 %) ermittelt (siehe Tabelle 155). Das bedeutet, dass von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf eine TTP/TMA und einer Prävalenz der TTP von 25 %, 230 (95 % - KI: 208 bis 243) ein richtig positives und 675 (95 % - KI: 645 bis 705) ein richtig negatives Ergebnis erhalten und entsprechend behandelt werden. 75 Patient*innen (95 % - KI: 45 bis 105) erhalten ein falsch positives Ergebnis (und werden nach der Diagnose TTP behandelt, ohne diese zu haben) und 20 (95 % - KI: 7 bis 42) ein falsch negatives Ergebnis (und erhalten nicht zeitnah die notwendige TTP-Behandlung) (siehe Tabelle 156).

Die GRADE-Bewertung basiert auf **moderater bis sehr niedriger Qualität der Evidenz** für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da in einer Studie eine hohe Drop-Out-Rate von ca. 38 % vorlag.
- Aufgrund von **Indirektheit**, da in keiner der Studien Ergebnisse zu patient*innenrelevanten Endpunkten, sondern nur Ergebnisse zur Testgüte berichtet werden und die therapeutischen Konsequenzen aus den Behandlungsoptionen der richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse abgeleitet werden müssen.

Tabelle 155: Evidenzprofil zu den Testgütekriterien verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität bei Patient*innen mit V.a. auf TTP/TMA

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Diagnostische Güte (95 % - KI) zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Sensitivität									
Beobachtungsstudie ^{a, b}	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	2	780	HemosIL® AcuStar: 93 % (88 bis 96) ^d	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobachtungsstudie ^{e, f}	schwerwiegend ^h	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	2	300	TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay: 92 % (83 bis 97) ^g	⊕⊕○○ Niedrig
Spezifität									
Beobachtungsstudie ^{a, b}	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	2	780	HemosIL® AcuStar: 98 % (97 bis 99) ^d	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobachtungsstudie ^{e, f}	schwerwiegend ^h	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	2	300	TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay: 90 % (86 bis 94) ^g	⊕⊕○○ Niedrig
a: Beranger 2021 b: Pascual 2021 c: Es werden keine Ergebnisse zu Patient*innenrelevanten Endpunkten, sondern nur Ergebnisse zur Testgüte berichtet (Abwertung um 1 Kategorie) d: Basierend auf gepoolten Ergebnissen von 2 Kohortenstudien (Beranger 2021, Pascual 2021) e: Moore 2020 f: Stephenson 2023 g: Basierend auf gepoolten Ergebnisse von 2 Kohortenstudien (Moore 2020, Stephenson 2023) h: Hohe Drop-Out-Rate von >20% in einer Studie (Abwertung um 1 Kategorie) g: Geringe Stichprobengröße (Stephenson 2023)									
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: keine schwerwiegenden Einschränkungen; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

Tabelle 156: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. TTP/TMA nach den Ergebnissen verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität

Studien	Studien-limitatione n	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Unzu- reichende Präzision	Publika- tions- bias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*in nen		
Patient*innen mit richtig positiven Ergebnissen									
Beobach- tungsstudie ^{b,c}	n.s.	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	780	<u>HemosIL® AcuStar</u> : 233 (220 bis 240) ^e	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobach- tungsstudie ^{f,g}	schwer- wiegend ^h	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	300	<u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay</u> : 230 (208 bis 243) ⁱ	⊕⊕○○ Niedrig
Patient*innen mit falsch positiven Ergebnissen									
Beobach- tungsstudie ^{b,c}	n.s.	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	780	<u>HemosIL® AcuStar</u> : 15 (7 bis 22) ^e	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobach- tungsstudie ^{f,g}	schwer- wiegend ^h	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	300	<u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay</u> : 75 (45 bis 105) ⁱ	⊕⊕○○ Niedrig
Patient*innen mit richtig negativen Ergebnissen									
Beobach- tungsstudie ^{b,c}	n.s.	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	780	<u>HemosIL® AcuStar</u> : 735 (727 bis 742) ^e	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobach- tungsstudie ^{f,g}	schwer- wiegend ^h	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	300	<u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay</u> : 675 (645 bis 705) ⁱ	⊕⊕○○ Niedrig
Patient*innen mit falsch negativen Ergebnissen									
Beobach- tungsstudie ^{b,c}	n.s.	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	780	<u>HemosIL® AcuStar</u> : 17 (10 bis 30) ^e	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobach- tungsstudie ^{f,g}	schwer- wiegend ^h	n.s.	schwer- wiegend ^d	n.s.	n.s.	2	300	<u>TECHNOSCREEN® ADAMTS13 activity assay</u> : 20 (7 bis 42) ⁱ	⊕⊕○○ Niedrig

Studien	Studien-limitatione n	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Unzu- reichende Präzision	Publika- tions- bias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*in nen		
a: Prävalenz von 25% basiert auf dem Anteil richtig-positiver (251) und falsch-negativer (n=20) unter allen 1080 Proband*innen									
b: Beranger 2021									
c: Pascual 2021									
d: Es werden keine Ergebnisse zu Patient*innenrelevanten Endpunkten, sondern nur Ergebnisse zur Testgüte berichtet (Abwertung um 1 Kategorie)									
e: Basierend auf gepoolten Ergebnissen von 2 Kohortenstudien (Beranger 2021, Pascual 2021)									
f: Moore 2020									
g: Stephenson 2023									
h: Hohe Drop-Out-Rate von >20% in einer Studie (Abwertung um 1 Kategorie)									
i: Basierend auf gepoolten Ergebnisse von 2 Kohortenstudien (Moore 2020, Stephenson 2023)									
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: keine schwerwiegenden Einschränkungen; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

5.9.15. Fragestellung 15

Für die kritischen Endpunkte zur Zuverlässigkeit und Testgüte klinisch-diagnostischer Scores (Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert, Negativer Prädiktiver Wert) liegen Ergebnisse aus einer systematischen Übersichtsarbeit mit insgesamt 970 Patient*innen und drei weiteren Kohortenstudien mit bis zu 145 Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA vor. In allen Studien wurden verschiedene Scores (PLASMIC Score, modifizierter PLASMIC Score, Bentley-Score, French-Score und modifizierter French-Score) unter Berücksichtigung verschiedener Grenzwerte bestimmt und mit der final bestätigten Diagnose einer TTP verglichen. Dabei enthielten alle Kohorten bestätigte TTP-Diagnosen (siehe Tabelle 157).

Zusammenfassend konnte mit **moderater bis niedriger Qualität der Evidenz** eine, je nach verwendetem Score, gute bis eingeschränkte Zuverlässigkeit beobachtet werden.

Für den PLASMIC Score wurde eine Sensitivität zwischen 80% und 99% beschrieben. Die Sensitivität des Bentley-Scores betrug zwischen 5% und 59% und die des French Score 50% bis 73%. Bezüglich der Spezifität ergaben sich für den PLASMIC Score Werte zwischen 38% und 89% für den Bentley Score zwischen 94% und 98% und für den French Score zwischen 55% und 96%. Der positive Prädiktive Wert des PLASMIC Scores betrug zwischen 24% und 81%, der des Bentley-Score 50% bis 92% und des French Score 26 % bis 50 %. Der negative prädiktive Wert des PLASMIC Scores betrug 78% bis 99%, der des Bentley-Scores 65% bis 75% und der des French Scores 82% bis 97%. Sie erreichten damit moderate oder hohe diagnostische Güte (siehe Tabelle 157).

Von 1000 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA und einer TTP- Prävalenz von 25 % erhalten mit dem PLASMIC-Score (≥ 6) 202 (95 %-KI 195 bis 210) ein richtig positives und 690 (95 %-KI 615 bis 728) ein richtig negatives Ergebnis und werden entsprechend behandelt. 60 (95 %-KI 22 bis 135) Patient*innen erhalten ein falsch positives Ergebnis (und werden nach der Diagnose TTP behandelt, ohne diese zu haben) und 48 (95 %-KI 40 bis 55) erhalten ein falsch negatives Ergebnis (und erhalten nicht zeitnah die notwendige TTP-Behandlung).

Von 1000 Patient*innen mit V.a. TTP/TMA und einer TTP- Prävalenz von 25 % erhalten mit dem PLASMIC-Score (≥ 5) 248 (95 %-KI 227 bis 250) ein richtig positives und 427 (95 %-KI 307 bis 540) ein richtig negatives Ergebnis und werden entsprechend behandelt. 322 (95 %-KI 210 bis 442) Patient*innen erhalten ein falsch positives Ergebnis (und werden nach der Diagnose TTP behandelt, ohne diese zu haben) und 3 (95 %-KI 0 bis 23) erhalten ein falsch negatives Ergebnis (und erhalten nicht zeitnah die notwendige TTP-Behandlung) (siehe Tabelle 158).

Die GRADE-Bewertung basiert auf moderater bis niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (vgl. Tabelle 157):

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da in einer Studie nur von ca. 30 % der Patient*innen ein ADAMTS13-Assay als Referenzstandard angewandt wurde.
- Aufgrund von **Indirektheit**, da eine Studie ausschließlich Ergebnisse für eine Kohorte asiatischer Patient*innen in Korea berichtet
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da die hohe Variabilität der Ergebnisse der Einzelstudien und systematischen Übersichtsarbeit zu unterschiedlichen Therapieoptionen führen

Aufgrund von unzureichender Präzision, wenn die obere und untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls zu unterschiedlichen Behandlungsoptionen führen würden.

Tabelle 157: Evidenzprofil zur Zuverlässigkeit von klinisch-diagnostischen Scores bei Patient*innen mit V.a. TTP/TMA

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Sensitivität (95% KI)									
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	n.s.	13	970	<u>PLASMIC-Score (≥5)</u> : 99% (91-100%) ^{b,c}	⊕⊕⊕○ Moderat
				schwerwiegend ^r				<u>PLASMIC-Score (≥6)</u> : 85% (67-94%) ^d	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^o	schwerwiegend ^e	-	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	134	<u>Modified PLASMIC score (≥7)</u> : 70% (42-98%) ^f <u>French-Score (=2)</u> : 70% (42-98%) <u>Modified French-Score (=3)</u> : 50% (19-81%) ^f	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^p	n.s.	-	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^r	n.s.	1	145	<u>French-Score (≥ 2)</u> : 73% (57-85%) <u>Modified PLASMIC score (>6)</u> : 82% (67 – 92%) ^h <u>Bentley-Score (>30)</u> : 5% (1-16%)	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^q	n.s. ⁱ	-	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	117	<u>Bentley-Score (≥ 20)</u> : 59% (44-75) <u>Bentley-Score (≥ 30)</u> : 30% (15–44)	⊕⊕⊕○ Moderat
Spezifität (95% KI)									
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	13	970	<u>PLASMIC-Score (≥5)</u> : 57% (41-72%) ^j <u>PLASMIC-Score (≥6)</u> : 89% (81-94%) ^k	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^o	schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	134	<u>Modified PLASMIC score (≥7)</u> : 82% (76-89%) ^f <u>French-Score (=2)</u> : 84% (77-90%) <u>Modified French-Score (=3)</u> : 96% (93-99%) ^f	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^p	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^r	n.s.	1	145	<u>French-Score (≥ 2)</u> : 55% (44-64%) <u>Modified PLASMIC-Score (>6)</u> : 97% (92-99%) ^h <u>Bentley-Score (>30)</u> : 98% (93-100%)	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie ^q	n.s. ⁱ	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	117	<u>Bentley-Score (≥ 20)</u> : 94% (87–100) <u>Bentley-Score (≥ 30)</u> : 98% (94-100)	⊕⊕⊕○ Moderat
Positiver prädiktiver Wert (95% KI)									

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	n.s.	13	970	PLASMIC-Score (≥5): 56% (49-62%) ^{b,l,m} PLASMIC-Score (≥6): 81% (78-84%) ^{n,m}	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobachtungsstudie^o	schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	134	Modified PLASMIC score (≥7): 24% (9-40%) ^f French-Score (=2): 26% (9-42%) Modified French-Score (=3): 50% (19-81%) ^f	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie^p	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^r	n.s.	1	145	French-Score (≥ 2): 41% (30-53%) Modified PLASMIC-Score (>6): 92% (79-98%) ^h Bentley-Score (>30): 50% (8-92%)	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie^q	n.s. ⁱ	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	117	Bentley-Score (≥ 20): 88% (75–100) Bentley-Score (≥ 30): 92% (76–100)	⊕⊕⊕○ Moderat
Negativer prädiktiver Wert (95% KI)									
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	n.s.	13	970	PLASMIC-Score (≥5): 99% (92-100%) ^{n,m} PLASMIC-Score (≥6): 92% (82-97%) ^{b,c,m}	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobachtungsstudie^o	schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	134	Modified PLASMIC-Score (≥7): 97% (94-100%) ^f French-Score (=2): 97% (94-100%) Modified French-Score (=3): 96% (93-99%) ^f	⊕⊕⊕○ Moderat
Beobachtungsstudie^p	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^r	n.s.	1	145	French-Score (≥ 2): 82% (71-90%) Modified PLASMIC-Score (>6): 93% (86-97%) ^h Bentley-Score (>30): 70% (62-78%)	⊕⊕○○ Niedrig
Beobachtungsstudie^q	schwerwiegend ⁱ	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	117	Bentley-Score (≥ 20): 75% (65–86) Bentley-Score (≥ 30): 65% (54–76)	⊕⊕⊕○ Moderat
Fläche unter der Kurve (95% KI)									
Beobachtungsstudie^o	schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^r	n.s.	1	134	PLASMIC score (≥6): 0,65 (0,46-0,84) Modified PLASMIC score (≥7): 0,76 (0,59-0,92) ^f French-Score (=2): 0,72 (0,51-0,93) Modified French-Score (=3): 0,81 (0,67 to 0,96) ^f	⊕⊕○○ Niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Beobachtungsstudie ^p	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^r	n.s.	1	145	<u>French-Score (≥ 2):</u> 0,636 (0,552-0,714) <u>PLASMIC-Score (>5):</u> 0,820 (0,748-0,879) <u>Modified PLASMIC-Score (>6):</u> 0,937 (0,885-0,971) ^h <u>Bentley-Score (>30):</u> 0,513 (0,428-0,597)	⊕⊕○○ Niedrig
a: Substantielle Heterogenität (I^2 : zwischen 69 und 89 %) der Ergebnisse der Einzelstudien (Abwertung um 1 Kategorie) b: Ergebnis wird durch eine weitere Kohortenstudie bestätigt c: Eine Kohortenstudie berichtet niedrigere Werte d: Ergebnisse werden durch zwei weitere Kohortenstudien bestätigt e: Als Referenzstandard wurde ein ADAMTS13-Assay nur bei 40/134 Patient*innen mit Verdacht auf TTP (einschließlich aller Patient*innen mit bestätigter TTP) durchgeführt (Abwertung um 1 Kategorie) f: Modifizierter PLASMIC-Score/French-Score mit zusätzlichem Punkt für das Vorliegen einer Proteinurie (Fage 2022) g: Teilnehmer*innen der Kohorte stammen aus asiatischer Bevölkerung (Indirektheit, Abwertung um 1 Kategorie) h: Modifizierter PLASMIC-Score mit zusätzlichem Punkt, der das Verhältnis von Laktatdehydrogenase zum oberen Normalwert einschloss (Park 2023) i: Nur bei einem Teil der Studienpopulation wurde der Bentley-Score erhoben, der PLASMIC-Score wurde konsistent bei allen Patient*innen erhoben (Abwertung um 1 Kategorie) j: Eine Kohortenstudie berichtet höhere Spezifität, während eine weitere Kohortenstudie eine niedrigere Spezifität berichtet k: Zwei Kohortenstudien berichteten niedrigere Spezifitäten l: Eine Kohortenstudie berichtet einen höheren PPV m: Berechnet für eine mediane Krankheitsprävalenz von 35% n: Zwei Kohortenstudien berichteten niedrigere Werte o: Fage 2022 p: Park 2023 q: Wynick 2020 r: Obere und untere Grenze des 95 %-KI führen zu verschiedenen therapeutischen Behandlungsoptionen (Abwertung um 1 Kategorie)									
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: keine schwerwiegenden Einschränkungen; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

Tabelle 158: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. TTP/TMA nach den Ergebnissen der diagnostischen Tests mit dem PLASMIC-Score und verschiedenen Grenzwerten

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*in-nen		
Patient*innen mit richtig positiven Ergebnissen									

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten Patient*innen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	n.s.	13	970	PLASMIC-Score (≥5): 248 (227 bis 250) PLASMIC-Score (≥6): 202 (195 bis 210)	⊕⊕⊕○ Moderat
Patient*innen mit falsch positiven Ergebnissen									
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	n.s.	13	970	PLASMIC-Score (≥5): 322 (210 bis 443) PLASMIC-Score (≥6): 60 (22 bis 135)	⊕⊕○○ Niedrig
Patient*innen mit richtig negativen Ergebnissen									
Systematische Übersicht	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	n.s.	13	970	PLASMIC-Score (≥5): 427 (307 bis 540) PLASMIC-Score (≥6): 690 (615 bis 728)	⊕⊕○○ Niedrig
Patient*innen mit falsch negativen Ergebnissen									
Systematische Übersicht	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	134	PLASMIC-Score (≥5): 2 (0 bis 23) PLASMIC-Score (≥6): 48 (40 bis 55)	⊕⊕⊕○ Moderat
a: Substantielle Heterogenität (I ² zwischen 69 und 89 %) der Ergebnisse der Einzelstudien (Abwertung um 1 Kategorie)									
b: Sehr breites 95 %-KI, dessen obere und untere Grenze zu verschiedenen therapeutischen Behandlungsoptionen führen (Abwertung um 1 Kategorie)									
KI: Konfidenzintervall; n.s.: keine schwerwiegenden Einschränkungen; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

5.9.16. Fragestellung 16

Zum prognostischen Wert von Troponin-I bei Patient*innen mit Verdacht auf TTP/TMA konnten vier Kohortenstudien mit insgesamt 655 Patient*innen identifiziert werden. Zusammenfassend konnte mit **hoher Qualität** der Evidenz eine deutlich höhere Mortalität bei Patient*innen mit einem erhöhten Troponin-I-Spiegel festgestellt werden. Während bei normalen Troponin-I Spiegel ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Troponin-I auf 308 (95 %-KI 208 bis 460) von 1000 Patient*innen (siehe Tabelle 159).

Für den Parameter **Bilirubin** konnten vier retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 308 Patient*innen identifiziert werden. Für das Bilirubin wurde mit **niedriger Qualität der Evidenz** ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhten Bilirubin-Werten berichtet. Während bei normalen Bilirubin-Spiegel ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Spiegel auf 131 (95 %-KI 124 bis 139) von 1000 Patient*innen.

Für den Parameter der **D-Dimere** wurden drei retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 249 Patient*innen identifiziert. Mit **niedriger Qualität der Evidenz** wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhten D-Dimer-Werten berichtet. Während bei normalen D-Dimer-Spiegel ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Spiegel auf 416 (95 %-KI 235 bis 600) von 1000 Patient*innen.

Für den Parameter **LDH** wurden fünf retrospektive, sowie eine prospektive Kohortenstudie identifiziert, die Daten von insgesamt 528 Patient*innen umfassten. Bei **sehr niedriger Qualität der Evidenz** konnte kein eindeutig erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhten LDH-Werten berichtet werden.

Für den Parameter **Hämoglobin** wurden fünf retrospektive und eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 528 Patient*innen identifiziert. Bei **sehr niedriger Qualität der Evidenz** wurden heterogene Ergebnisse berichtet, wobei vier Studien höhere mittlere Hämoglobinwerte bei verstorbenen Patient*innen feststellten.

Für den Parameter der **Retikulozytenzahl** wurde eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 133 Patient*innen identifiziert. Bei **moderater Qualität der Evidenz** wurde kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patient*innen mit erhöhter Retikulozytenzahl berichtet.

Für den Parameter **Thrombozytenzahl** wurden vier retrospektive, sowie eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 439 Patient*innen identifiziert. Bei moderater Qualität der Evidenz konnte zusammenfassend kein Mortalitätsvorteil bei Patient*innen mit V.a. TTP und normaler Thrombozytenzahl berichtet werden. In einer Studie konnte ein Vorteil für Patient*innen mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von 7 Tagen nach Therapiebeginn gezeigt werden.

Für den Parameter **Kreatinin** konnten drei retrospektive, sowie eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 352 Patient*innen identifiziert werden. Bei **sehr niedriger Qualität** der Evidenz konnte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhten Kreatininwerten festgestellt werden.

Für den Parameter **aPTT** wurden aus drei retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 249 Patient*innen Ergebnisse berichtet. Bei **moderater Qualität der Evidenz** konnte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhter aktivierter partieller Thromboplastinzeit berichtet werden. Während bei geringer Thromboplastinzeit ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Spiegel auf 244 (95 %-KI 229 bis 259) von 1000 Patient*innen.

Für den Parameter **Fibrinogen** wurde aus zwei retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 162 Patient*innen bei **moderater Qualität der Evidenz** ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patient*innen mit V.a. TTP und erhöhtem Fibrinogen berichtet. Während bei geringem Fibrinogenspiegel ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Spiegel auf 228 (95 %-KI 227 bis 229) von 1000 Patient*innen.

Für die **Glasgow-Coma-Scale (GCS)** wurden zwei retrospektive und eine prospektive Kohortenstudie mit insgesamt 468 Patient*innen identifiziert. Bei **niedriger Qualität der Evidenz** wurde studienübergreifend berichtet, dass Patient*innen mit V.a. TTP und erniedrigtem GCS-Score ein höheres Mortalitätsrisiko haben. Während bei geringem Glasgow-Coma-Skala ca. 120 von 1000 Patient*innen mit Verdacht auf TTP verstarben, stieg deren Anteil bei erhöhtem Spiegel auf 304 (95 %-KI 218 bis 424) von 1000 Patient*innen.

Die Qualität der Evidenz wurde für die untersuchten Parameter aufgrund von Studienlimitationen, Inkonsistenz, Indirektheit und unzureichender Präzision um jeweils eine Kategorie:

- aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen, wenn mindestens 50 % der eingeschlossenen Studien Drop-out Raten über 20 % aufweisen oder wenn mindestens 50 % der Studien ausschließlich Ergebnisse aus nichtadjustierten Analysen berichten
- aufgrund von Inkonsistenz, bei einer hohen Variabilität der Studienergebnisse mit unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen, wenn in einer Studie Patient*innen mit niedrigen und in anderen mit hohen Konzentrationen des untersuchten Laborwertes bzw. der Skala einen Überlebensvorteil aufwiesen
- aufgrund von Indirektheit um eine Kategorie abgewertet, da ein großer Teil der Studienteilnehmenden afroamerikanischer oder asiatischer Herkunft war.
- Aufgrund von unzureichender Präzision, wenn die Ergebnisse der Einzelstudien oder der oberen und unteren Grenze des 95%-KI zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen führten.

Tabelle 159: Evidenzprofil zum prognostischen Wert von Troponin-I, Bilirubin, D-Dimere, LDH, Hämoglobin, Retikulozyten, Thrombozytenzahl, Kreatinin, aPTT, Fibrinogen und GCS auf die Mortalität von Patient*innen mit Verdacht auf TTP

Studien- typ	Studien- limita- tionen	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Unzurei- chende Präzision	Publi- kations- bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR/OR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit Werten im vs. außerhalb des Referenzbereiches	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient* innen			
Troponin-I										
Beobach- tungs- studien	n.s.	n.s.	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	5	655	2,57 (1,73- 3,83) ^{a,d}	120 ^b vs. 308 (208 bis 460)	⊕⊕⊕⊕ Hoch
Bilirubin										
Beobach- tungs- studien	n.s.	Schwer- wiegend ^c	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	4	308	1,09 (1,03 bis 1,16) ^a	120 ^b vs. 131 (124 bis 139)	⊕⊕○○ Niedrig
D-Dimer										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^f	Schwer- wiegend ^c	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	3	249	3,47 (1,96 bis 5,0) ^{a,d}	120 ^b vs. 416 (235 bis 600)	⊕⊕○○ Niedrig
Laktatdehydrogenase										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^f	Schwer- wiegend ^c	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^h	n.s.	6	528	RR zwischen 1.0 und 2.9 ^a	120 ^b vs. 120 bis 348	⊕○○○ Sehr niedrig
Hämoglobin										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^f	Schwer- wiegend ^c	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^h	n.s.	6	528	Es werden ausschließlich Mittelwerte berichtet. 4 Studien berichten höhere mittlere Werte bei Verstorbenen, 2 bei Überlebenden.		⊕○○○ Sehr niedrig
Retikulozytenzahl										

Studien- typ	Studien- limita- tionen	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Unzurei- chende Präzision	Publi- kations- bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR/OR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit Werten im vs. außerhalb des Referenzbereiches	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient* innen			
Beobach- tungs- studie	Schwer- wiegend ^{f,g}	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	133	n.s.	MD -3.0 (-45 bis 39) ⁱ	⊕⊕⊕○ Moderat
Thrombozytenzahl										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^f	Schwer- wiegend ^c	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^j	n.s.	5	493	33,3 (2 bis 554) ^h	0 vs. 333	⊕○○○ Sehr niedrig
Kreatinin										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^e	n.s.	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^k	n.s.	4	352	1,25 (0,60 bis 2,61) ^a	120 ^b vs. 150 (72 bis 313)	⊕○○○ Sehr niedrig
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^{f,g}	n.s.	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	3	249	2,03 (1,91 bis 2,16) ^{a,d}	120 ^b vs. 244 (229 bis 259)	⊕⊕⊕○ Moderat
Fibrinogen										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^{f,g}	n.s.	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	2	162	1,90 (1,89 bis 1,91) ^{a,d}	120 ^b vs. 228 (227 bis 229)	⊕⊕⊕○ Moderat
Glasgow Coma Skala										
Beobach- tungs- studien	Schwer- wiegend ^{f,g}	n.s.	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	3	468	2,53 (1,82- 3,53) ^{i,a}	120 ^b vs. 304 (218 bis 424)	⊕⊕○○ Niedrig
a: Ergebnisse werden durch Messwerte beim Vergleich der verstorbenen und überlebenden Patient*innen bestätigt b: Mortalität basiert auf Ergebnissen der größten prospektiven Kohortenstudie (Benhamou 2015)										

Studien- typ	Studien- limita- tionen	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Unzurei- chende Präzision	Publi- kations- bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR/OR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit Werten im vs. außerhalb des Referenzbereiches	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient* innen			
c: Hohe Variabilität der Risikoerhöhung in den Einzelstudien d: Hoher Effekt (Aufwertung um eine Kategorie) e: ≥50% der inkludierten Studien basieren auf Daten aus afro-amerikanischen und asiatischen Populationen (Abwertung um 1 Kategorie) f: ≥50% der inkludierten Studien besitzen eine Drop-Out-Rate von >20% (Abwertung um 1 Kategorie) g: ≥50% der inkludierten Studien berichten ausschließlich Ergebnisse nach nichtadjustierter Analyse (Abwertung um 1 Kategorie) h: Einfluss der fehlenden Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von 7 Tagen auf die Sterblichkeit (Ergebnisse von 72 Patient*innen mit vorliegenden Messwerten) i: Kein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen j: Ergebnisse der Einzelstudien führen zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen (Abwertung um 1 Kategorie) k: Ergebnisse der oberen und unteren Grenze des 95%KI führen zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen (Abwertung um 1 Kategorie) aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; GCS: Glasgow coma scale; n.s. – keine schwerwiegenden Einschränkungen; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura										

5.9.17. Fragestellung 17

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei einem akuten TTP-Schub liegt **Evidenz moderater Qualität** vor, welche auf Ergebnissen aus zwei randomisierten Studien sowie bis zu sechs retrospektiven Beobachtungsstudien basiert (siehe Tabelle 160).

Auf Grundlage der randomisierten Studien konnte aufgrund der geringen Zahl von insgesamt fünf Todesfällen, die alle in der Gruppe ohne Caplacizumab auftraten, keine Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden. Dies war durch Einbeziehung von Ergebnissen aus sechs Beobachtungsstudien möglich und die systematische Übersicht He 2023 konnte mit moderater Qualität der Evidenz zeigen, dass Caplacizumab die Anzahl der Todesfälle in Folge eines akuten TTP-Ereignisses von 57 bei 1000 Patient*innen auf 22 (95 %KI 11 bis 43) senken konnte. Zu beachten ist die Erhöhung der Rückfallraten unter Caplacizumab, welche in zwei Übersichtsarbeiten mit moderater bzw. hoher Qualität der Evidenz gezeigt werden konnte. Zusätzlich konnten kürzere Zeiten bis zur Normalisierung der Thrombozytenanzahl und Gesamtdauer des Plasma-Austausches unter Caplacizumab nachgewiesen werden. Zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden Ergebnisse zum Auftreten thromboembolischer Ereignisse ohne Unterschiede zwischen den Gruppen berichtet.

Die Qualität der Evidenz wurde für die verschiedenen Endpunkte aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen, Inkonsistenz und unzureichender Präzision abgewertet (siehe Tabelle 160):

- Aufgrund von **schwerwiegenden Studienlimitationen** da die Ergebnisse aus randomisierten und Beobachtungsstudien gemeinsam ausgewertet wurden und eine Studie (Chen 2022) die Ergebnisse der Teilnehmer*innen der TITAN-Studien aus zwei verschiedenen Veröffentlichungen gemeinsam auswertete, so dass Teilnehmer*innen doppelt in die Auswertung eingingen.
- Aufgrund von **Inkonsistenz** mit einer substantiellen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien und
- Aufgrund von **unzureichender Präzision**, wenn aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen und Fallzahlen keine eindeutige Aussage zum Nutzen oder Schaden von Caplacizumab möglich ist.

Tabelle 160: -Evidenzprofil zur Wirksamkeit von Caplacizumab bei einer akuten iTTP (Unterschiede wurden hervorgehoben)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit Caplacizumab (95%-KI) 1000 Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Mortalität										
3 ^m	Schwerwiegend ^{a,f}	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	4 ^a	416 ^f	0,56 (0,18 bis 1,72)	keine Unterschiede	⊕○○○ sehr gering
	n.s. ^d	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	5 ^d	632	RCTs: 0,21 (0,05 bis 1,74) obs. St.: 0,62 (0,07 bis 4,41)	keine Unterschiede	⊕⊕⊕○ moderat
	Schwerwiegend ⁱ	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	8 ⁱ	1145	0,38 (0,19 bis 0,75)	57 vs. 22 (11 bis 43)	⊕⊕⊕○ moderat
Rezidiv										
3 ^m	Schwerwiegend ^{a,f}	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^j	Schwerwiegend ^b	n.s.	3 ^f	292 ^f	0,68 (0,13 bis 3,49)	keine Unterschiede	⊕○○○ sehr gering
	n.s. ^g	n.s.	n.s.	n.s. ^g	n.s.	3 ^g	238	RCTs: 3,81 (1,58 bis 14,28) obs.St.: 1,0 (0.07 bis 13.64) ^g	RCTs: 27 vs. 103 (43 bis 386)	⊕⊕⊕⊕ hoch
	Schwerwiegend ^k	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	5 ^k	509	2,47 (1,24 bis 4,90)	43 vs. 106 (53 bis 211)	⊕⊕⊕○ moderat
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: thromboembolische Ereignisse										
3 ^m	Schwerwiegend ^{a,f}	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	3 ^f	416 ^f	1,01 (0,65 bis 1,57)	keine Unterschiede	⊕○○○ sehr gering
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2	220	RCTs: 1,02 (0,40 bis 2,63)	keine Unterschiede	⊕⊕⊕⊕ hoch
	Schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2	394	obs.St.: 1,07 (0,57 bis 2,03)	keine Unterschiede	⊕⊕⊕○ moderat
	Schwerwiegend ^l	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4 ^l	610	1,06 (0,62 bis 1,79)	keine Unterschiede	⊕⊕⊕○ moderat
Zeit bis zur Normalisierung der Plateletanzahl										

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit Caplacizumab (95%-KI) per 1000 Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
3 ^m	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^c	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	3	344	-	WMD -1.18 (-2.55 bis 0.19)	⊕⊕○○ gering
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2	220	-	RCTs: 0,7 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 0,4 bis 0,9)	⊕⊕⊕⊕ hoch
	Schwerwiegend ^e	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	n.s.	3	412	-	Obs. St.: 4,8 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 1,8 bis 7,9)	⊕⊕○○ gering
	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	n.s.	8 ⁱ	1125	-	2,31 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 0,77 bis 3,86)	⊕⊕○○ gering
Dauer des Plasma-Austausches										
3 ^m	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2	269		WMD -2.97 (-4.44 bis -1.50)	⊕⊕⊕○ moderat
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2	220		RCTs: 3,6 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 3,4 bis 3,8)	⊕⊕⊕⊕ hoch
	Schwerwiegend ^e	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	n.s.	3	412		Obs. St.: 6,6 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 1,4 bis 11,8)	⊕⊕○○ gering
	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	n.s.	8 ⁱ	1106		4,61 Tage kürzer mit Caplacizumab (von 3,02 bis 6,2 Tage)	⊕⊕○○ gering
a: Einschluss von 3 RCTs und einer retrospektiven Kohortenstudie (Abwertung um 1 Kategorie) b: geringe Anzahl von Ereignissen geringe Präzision der Ergebnisse, das 95 %-KI enthält sowohl einen positiven als auch negativen Behandlungseffekt (Abwertung um 1 Kategorie) c: substantielle Heterogenität in der Erfassung und zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (Abwertung um 1 Kategorie) d: 2 RCTs und 3 Beobachtungsstudien, keine Abwertung da Auswertung separat e: Beobachtungsstudien (Abwertung um 1 Kategorie) f: Patient*innen aus 1 RCTs (TITAN) wurden doppelt ausgewertet (Abwertung um 1 Kategorie) g: 1 Beobachtungsstudie mit kleiner Kohorte (n <20) i: 2 RCTs und 6 retrospektive Beobachtungsstudien (Abwertung um 1 Kategorie) j: unterschiedliche Rezidiv Definitionen k: 2 RCTs und 3 Beobachtungsstudien (Abwertung um 1 Kategorie) l: 2 RCTs und 2 Beobachtungsstudien (Abwertung um 1 Kategorie) m: systematische Übersichten von Chen 2022, Djulbegovic 2023 und He 2023 KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; WMD: gewichtete mittlere Differenz; n: Anzahl Patient*innen; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; obs. St.: Beobachtungsstudie										

5.9.18. Fragestellung 18

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei einem akuten TTP-Schub liegt **Evidenz sehr niedriger Qualität** vor, welche auf Ergebnissen aus neun nichtrandomisierten Beobachtungsstudien basiert (siehe Tabelle 161).

Auf der Basis der Ergebnisse aus acht Beobachtungszahlen konnte mit sehr geringer Qualität der Evidenz gezeigt werden, dass Rituximab die Anzahl der Todesfälle in Folge eines akuten TTP-Ereignisses von 107 bei 1000 Patient*innen auf 44 (95 %KI 19 bis 97) senken konnte. Auch die Rezidivraten konnten reduziert werden.

Die Qualität der Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet (siehe Tabelle 161):

- Aufgrund von **schwerwiegenden Studienlimitationen** da ausschließlich Ergebnisse aus nichtrandomisierten Beobachtungsstudien vorliegen und der hohen Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht und
- aufgrund von **Inkonsistenz** mit unterschiedlichen Dosierungen von Rituximab, Einsatz von Steroiden und zusätzlichen Therapien und unterschiedlichen Nachbeobachtungsperioden.

Tabelle 161: Evidenzprofil Wirksamkeit von Rituximab bei einer akuten iTTP (Unterschiede wurden hervorgehoben)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit Rituximab (95%-KI) per 1000 Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Mortalität										
1	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	8 ^c	525	0,41 (0,18 bis 0,91)	107 vs. 44 (19 bis 97)	⊕○○○ Sehr gering
Rezidiv										
1	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	6 ^c	365	0,40 (0,19 bis 0,85)	327 vs. 131 (62 bis 278)	⊕○○○ Sehr gering
a: Einschluss von 5 prospektiven und 4 retrospektiven Kohortenstudien und hohe Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersicht (Abwertung um 1 Kategorie)										
b: Heterogenität mit unterschiedlichen Dosierungen von Rituximab, Einsatz von Steroiden und zusätzlichen Therapien und Nachbeobachtungsperioden (Abwertung um 1 Kategorie)										
c: Einschluss von prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien										
KI: Konfidenzintervall; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.19. Fragestellung 19

Für die kritischen Endpunkte Mortalität, Rezidivhäufigkeit und schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen liegen Ergebnisse aus zwei systematischen Übersichten auf der Grundlage zweier randomisierter kontrollierter Studien und aus sechs retrospektiven Kohortenstudien mit bis zu 337 Patient*innen im akuten Schub einer TTP vor (siehe Tabelle 162).

Zusammenfassend kann mit moderater Qualität der Evidenz eine geringere **Mortalität** für Patient*innen mit Plasma-Austausch im Vergleich zur Therapie mit Plasmainfusionen festgestellt werden (RR 0,41; 95 %-KI 0,23 bis 0,74). Während mit Plasmainfusion ca. 438 von 1000 Patient*innen verstarben, konnte diese Anzahl mit einem Plasma-Austausch auf 180 (95 %KI 101 bis 324) durch die Therapie mit Plasma-Austausch reduziert werden.

Die Endpunkte **fehlendes Therapieansprechen nach < 2 Wochen und einem Monat** wurden in der Analyse berücksichtigt, da diese über ihre Definition den Endpunkt Thrombozytenzahl indirekt berücksichtigen. Hier konnte mit niedriger Qualität der Evidenz gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit Plasma-Austausch seltener keine Remission nach zwei Wochen beobachtet wurde, nach einem Monat wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt.

Für die zusammengefassten Ergebnisse zum **Therapieansprechen (Response/Remission)** konnte bei niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Auch für den Endpunkt **Rezidivhäufigkeit** zeigte sich zusammengefasst bei moderater Qualität der Evidenz kein Unterschied zwischen den Gruppen (RR 1,09, 95 %-KI 0,39 bis 3,03).

Für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse** kann bei sehr niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Die GRADE-Bewertung führte zu **moderater bis sehr niedriger Qualität** der Evidenz auf Basis der Ergebnisse aus randomisierten und vergleichenden Beobachtungsstudien. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 162):

- Aufgrund von Studienlimitationen, wenn die Beobachtungsstudien keine konfounderadjustierten Ergebnisse berichten und die Ergebnisse aus randomisierten und Beobachtungsstudien relevant verschiedene Ergebnisse zeigten.
- Aufgrund von Inkonsistenz bei bedeutsamen Unterschieden der Ergebnisse der Einzelstudien.
- Aufgrund von Indirektheit da zwei Studien Patient*innen mit TMA und eine Studie Patient*innen mit TTP und HUS einschließen
- Aufgrund von unzureichender Präzision durch die geringe Gruppengröße und Ereigniszahlen, so dass die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %-KI zu unterschiedlichen Ergebnissen führten.

Tabelle 162: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines Plasma-Austausches im Vergleich zur Plasmainfusion bei Patient*innen im akuten Schub einer TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI)	RR	Risiko Therapie (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen im akuten Schub mit Plasmainfusion vs. Plasma-Austausch	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patien-ten				
Sterblichkeit											
Randomisierte / Beobachtungs-studien ^a	schwer-wiegend ^b	n.s.	schwer-wiegend ^c	n.s.	n.s.	7 ^a	337	0,41 ^d (0,23 bis 0,74)		438 vs. 180 (101 bis 324)	⊕⊕⊕○ Moderat
Fehlende Remission ^e											
Randomisierte Studien	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^e	schwer-wiegend ^f	n.s.	2	140	0,68 (0,51 bis 0,89)		<u>Bis zu 2 Wochen:</u> 714 vs: 486 (364 bis 635)	⊕⊕○○ niedrig
								0,66 (0,41 bis 1,08)		<u>Nach einem Monat: n.b</u>	
Remission ^e											
Randomisierte/ Beobachtungs-studien	schwer-wiegend ^a	schwer wiegend ^j	schwer wiegend ^h	n.s.	n.s.	6	285	1,37 (0,89 bis 2,09)		-	⊕⊕○○ niedrig
Rezidivhäufigkeit											
Randomisierte / Beobachtungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer wiegend ^h	n.s.	n.s.	5	194	1,09 (0,39 bis 3,03)		-	⊕⊕⊕○ Moderat
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
Randomisierte/ Beobachtungs-studien	schwer-wiegend ⁱ	schwer-wiegend ^j	schwer wiegend ^h	n.s.	n.s.	2	139	0,67 (0,23 bis 1,97)			⊕○○○ Sehr niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI)	RR	Risiko Therapie (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen im akuten Schub mit Plasmainfusion vs. Plasma-Austausch	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patien -ten				
a: 2 RCTs (Henon 1992, Rock1991 mit 140 Patient*innen) und 3 bis 5 retrospektive Kohortenstudien (Coppo 2003, Darmon 2006, Deng 2013, Novitzky 1994, Pane 2005) mit 197 Patient*innen), keine Abwertung der Evidenz für Beobachtungsstudien, da Ergebnisse denen der RCTs entsprechen b: 5 retrospektive Studien ohne Konfounderadjustierung, hohe methodische Einschränkungen in 1 Studie, Wahl der Therapie war häufig vom Zustand der Patient*innen abhängig (Abwertung um 1 Kategorie) c: Einschluss von Patient*innen mit TMA (Darmon 2006, Pene 2005) bzw. TTP+HUS (Coppo 2003) ohne Unterschiede in den Ergebnissen zu Patient*innen mit TTP (Abwertung um 1 Kategorie) d: Aufwertung der Evidenz aufgrund des hohen Effektes e: als Endpunkt berücksichtigt, da hier durch Definition von Remission in den Studien indirekt der Endpunkt Thrombozytenzahl abgedeckt wird (Abwertung um 1 Kategorie) f: geringe Fallzahlen, daher stimmen Schlussfolgerungen aus unterer und oberer Grenze des 95%KI gerade für den längeren Beobachtungszeitraum nicht überein (Abwertung um 1 Kategorie) h: Eine Studie (Coppo 2003) berücksichtigt auch Patient*innen mit TTP/HUS i: Eine RCT (Rock 1991 mit 102 Patient*innen) und eine retrospektive Kohortenstudie (Coppo 2003 mit 27 Patient*innen), unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Studien (Abwertung um 1 Kategorie) j: unterschiedliche Ergebnisse der Einzelstudien mit bedeutsamer Heterogenität (Abzug um eine Kategorie) KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berechnet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko											

5.9.20. Fragestellung 20

Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer SD-Plasmainfusion konnten Ergebnisse aus zwei systematischen Übersichten und zwei aktuellen Kohortenstudien für die Endpunkte Sterblichkeit, Rezidiv-Rate und schwere unerwünschte Ereignisse, sowie zu Blutungen, Thrombozytenzahl und Anzahl der Behandlungen identifiziert werden (siehe Tabelle 163).

Die systematischen Übersichten basieren auf zwei RCTs mit insgesamt 43 Patient*innen aus den 90er Jahren bzw. auf einer prospektiven Kohortenstudie mit 1272 Patient*innen und einer ökologischen Studie mit einem Vergleich von Ländern mit verschiedenen Therapieempfehlungen ein. Zusätzlich wurden zwei in den Jahren 2015 und 2022 veröffentlichte Kohortenstudien mit insgesamt 128 TTP-Patient*innen eingeschlossen.

Zum Endpunkt Sterblichkeit konnte mit niedriger Qualität der Evidenz auf Basis von Ergebnissen aus zwei RCTs kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit Fresh Frozen-Plasma und SD-Plasma festgestellt werden, auch wenn mit FFP mehr TTP-Patient*innen verstarben (37 vs. 25 von 100 TTP-Patient*innen im akuten Schock). Auch 2 aktuelle Beobachtungsstudien, in denen 11 von 128 TTP-Patient*innen verstarben, konnten ebenfalls keine Unterschiede zeigen.

Bei Remissionen scheint sich deren Anzahl bei einer Anwendung von SD-Plasma (100 vs. 48 von 100 Patient*innen) zu reduzieren, während die Anzahl der Rezidive mit SD-Plasma geringfügig höher ist.

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Sicherheit einer SD-Plasmainfusion (Octaplas) bei verschiedenen Patient*innengruppen (mit einem Haupteinsatzgebiet bei TTP) konnte mit sehr niedriger Qualität der Evidenz keine Unterschiede im Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse zeigen, während die Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse bei SD-Plasmainfusionen unter der von Fresh Frozen Plasma liegt. Für die Veränderung der Thrombozytenzahl und die Anzahl notwendiger Behandlungen konnten mit niedriger Qualität der Evidenz ebenfalls keine Unterschiede zwischen einer Behandlung mit SD-Plasma und FFP gezeigt werden.

Ausgehend von einer hohen Qualität der Evidenz auf der Basis randomisierter Studien bzw. einer niedrigen Qualität der Evidenz auf der Basis von Beobachtungsstudien wurde mit niedrig bzw. sehr niedrig bewertet und aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 163):

- Aufgrund von **Studienlimitationen** bei fehlender Genauigkeit der Dokumentation des methodischen Vorgehens in den Primärstudien und systematischen Übersicht bzw. bei fehlender Konfounderadjustierung in nicht randomisierten Studien,
- Aufgrund von **unzureichender Präzision** bei geringer Gruppengröße und Ereigniszahlen, so dass die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %-KI zu unterschiedlichen Ergebnissen führten
- Aufgrund von **Indirektheit** da die systematischen Übersichten auf Evidenz bis zum Jahr 2010 basierend, Patient*innen mit diversen Erkrankungsentitäten inkludieren (wobei die TTP zu den wichtigsten Indikationen zählt).

Tabelle 163: Evidenzprofil zum Vergleich der Wirksamkeit von Solvent Detergent und Fresh Frozen Plasma bei Patient*innen im akuten Schub einer iTTP

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 1000 Patient*innen mit Fresh Frozen Plasma vs. SD-Plasma	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Sterblichkeit										
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	2	43	1,37 (0,36 bis 5,18) ^d	25 vs. 37 von 100 Patient*innen	⊕⊕○○ niedrig
Remission										
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	1	18	0,62 (0,37 bis 1,03)	100 vs. 48 von 100 Patient*innen	⊕⊕○○ niedrig
Rezidiv Rate										
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	2	43	n.b.	10 bis 20 Rezidive bei 100 Patient*innen, erhöht sich mit SDP um 10 Rezidive (37 weniger bis 57 mehr) bei 100 Patient*innen ^d	⊕⊕○○ niedrig
schwere unerwünschte Ereignisse										
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	1	25	n.b.	Unerwünschte Ereignisse: 60 Ereignisse/100 Patient*innen ohne Unterschiede zwischen den Gruppen	⊕⊕○○ niedrig
systematische Übersicht ^e	schwerwiegend ^b	n.s.	Schwerwiegend ^g	n.s.	n.s.	2	1272 ^h	0,01 (0,00 bis 0,18) ^h	Unerwünschte Transfusions-Reaktionen: 17 vs. 0 von 1000 Infusionen ^j	⊕○○○ Sehr niedrig
							n.b. ⁱ	n.b. ⁱ	kein Unterschied zwischen den Gruppen ⁱ	
Blutungen										
Kohortenstudie ^f	n.s.	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	1	20	n.b.	50 vs. 43 Ereignisse bei 100 Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Anzahl der Behandlungen										

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 1000 Patient*innen mit Fresh Frozen Plasma vs. SD-Plasma	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	2	43	n.b. ^l	9,7 vs. 10,3 Behandlungsepisoden ^k 10,7 vs. 10,1 Behandlungsepisoden ^l	⊕⊕○○ niedrig
Thrombozytenzahl										
systematische Übersicht ^a	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	1	25	n.b.	Erhöhung der Thrombozytenzahl nach 12 Monaten um 141 vs. 72 K ^m	⊕⊕○○ niedrig
a: Brunskill 2007 (systematische Übersicht mit systematischer Suche bis Mai 2005 und Einschluss von 2 RCTs [Sacher 1996, Horowitz 1998] mit 43 TTP Patient*innen) b: methodische Einschränkungen der eingeschlossenen Primärstudien (v.a. Dokumentation oder fehlende Konfounderadjustierung bei nicht-RCTs) c: geringe Anzahl von Patient*innen und Ereignissen d: Ergebnis aus systematischer Übersicht, fehlender Unterschied wird durch 2 aktuelle Kohortenstudien bestätigt e: Kokolo 2011 (systematische Übersicht zu Octaplas [SD-Infusion] unter Einschluss von 2 Kohortenstudien [Vaara 2010, Flesland 2007]) f: McRae 2022 (Kohortenstudie unter Einschluss von 20 TTP Patient*innen) g: Berücksichtigung diverser Erkrankungen (intensivpflichtig 54%, mit thorakalen Erkrankungen 40%) h: Vaara 2010 (Kohortenstudie mit 1272 Patient*innen, intensivpflichtig 54%, mit thorakalen Erkrankungen 40%, Vergleich je Infusion) aus der systematischen Übersicht von Kokolo 2011 i: Flesland 2007 (ökologische Studie zur Sicherheit von Transfusionen mit einem Ländervergleich Norwegen (mit Octaplas Infusionen) und anderen skandinavischen Ländern (ohne Octaplas) aus der systematischen Übersicht von Kokolo 2011 j: Ergebnis aus einer Kohortenstudien (Vaara 2010), Vorteil für SDP wird durch eine weitere Kohortenstudie bei 108 TTP Patient*innen bestätigt (Toussaint-Hacquard 2015: RR 0,29; 95%-KI 0,12 bis 0,73) k: Sacher 1996 (RCT mit 25 TTP-Patient*innen aus der systematischen Übersicht von Brunskill 2007) l: Horowitz 1998 (RCT mit 18 TTP-Patient*innen aus der systematischen Übersicht von Brunskill 2007) m: Ergebnis wird ergänzt durch eine weitere aktuelle Kohortenstudie (McRae 2022) ohne Unterschiede SDP und FFP bestätigt FFP: gefrorenes Frischplasma ; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDP: Solvent Detergent Plasma										

5.9.21. Fragestellung 21

In Tabelle 164 wird die Evidenz zum Vergleich der Therapie von Patient*innen mit kongenitaler TTP als Prophylaxe mit rekombinantem ADAMTS13 oder Standardtherapie (Infusion mit Fresh Frozen Plasma, Solvent Detergent Plasma oder Plasma basierten Faktor VIII/vWF-Konzentraten) dargestellt. Hierbei wurde eine Zulassungsstudie (Phase 3, randomisierte Cross-over-Studie) unter Einschluss von 45 Patient*innen bewertet.

Es konnte auf der Basis der Ergebnisse von 34 bzw. 37 Patient*innen, welche die Studie bereits beendet hatten und mit beiden Substanzen behandelt wurden, mit moderater Qualität der Evidenz unter Therapie mit rekombinantem ADAMTS13 eine um 89 % (95 %-KI 66 bis 113) höhere maximale ADAMTS13 Aktivität, eine Verlängerung der Zeit mit einer ADAMTS13 Aktivität über 10 % um 3,7 (95 %-KI 3,3 bis 4,1) Tage und ein geringeres Risiko für eine Thrombozytopenie (RR 0,4; 95 %-KI 0,3 bis 0,7) gezeigt werden.

Aufgrund der sehr wenigen auftretenden Ereignisse konnte unter Prophylaxe mit rADAMTS13 mit niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied im Auftreten eines akuten TTP-Schubes nachgewiesen werden. Auch die Nierenfunktion (dargestellt anhand des Serumkreatinins) und das Auftreten neurologischer Störungen war unter rekombinantem ADAMTS13 vergleichbar mit der Standardprophylaxe.

Auf Grundlage der Daten aller mit rADAMTS13 behandelten 49 Patient*innen (einschließlich der 4 Patient*innen mit On-Demand-Therapie) konnte ein selteneres Auftreten schwerwiegender, aber nicht schwerer unerwünschter Ereignisse gezeigt werden.

Die Qualität der Evidenz wurde zusammenfassend mit niedrig bewertet. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von

- Schwerwiegender Studienlimitationen (keine Verblindung von Patient*innen, Behandler*innen und Endpunkterfassern, möglicher Carry-over-Effekt in der Crossover-Studie ohne Washoutperiode)
- Unzureichender Präzision aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen und eingeschlossenen Patient*innen

abgewertet.

Die Evidenz zur Therapie eines akuten Schubes bei Patient*innen mit cTTP basiert auf 6 Patient*innen mit insgesamt 7 TTP-Schüben. Dabei konnten innerhalb einer Stunde deutlich höhere maximale ADAMTS13 Aktivitäten unter rekombinanter Therapie im Vergleich zur Standardtherapie erreicht werden (siehe Tabelle 165). Aufgrund der unverblindeten Durchführung der Studie und der Zwischenanalyse sowie der sehr geringen Anzahl von Ereignissen und Patient*innen wurde die Evidenz zusammenfassend mit sehr niedrig bewertet.

Tabelle 164: Evidenztabelle zur Prophylaxe eines akuten Schubes mit rekombinantem ADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie mit Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 100 Patient*innenjahre mit Standardtherapie ^h vs. rADAMTS13	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Auftreten eines akuten Schubs ^d										
RCT ⁱ	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s. ^e	1	45	1,00 (0,25 bis 4,00)	2 vs. 2 (0 bis 8) Ereignisse	⊕⊕○○ Niedrig
Maximale ADAMTS13-Aktivität										
RCT ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. ^e	1	36	-	89 % (65 bis 113) mehr mit rADAMTS13 19% (0,19 IU/ml; 0,15 bis 0,22) Aktivität vs. 101% (1,01 IU/ml; 0,92 bis 1,09)	⊕⊕⊕○ Moderat
Mittlere Zeit mit ADAMTS13-Aktivität ≥10%										
RCT ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. ^e	1	36	n.b.	3,7 (3,3 bis 4,1) Tage mehr mit rADAMTS13 1,7 (1,2 bis 2,2) vs. 5,2 (4,9 bis 5,5) Tage	⊕⊕⊕○ Moderat
Thrombozytopenie ^f										
RCT ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. ^e	1	38	0,4 (0,3 bis 0,7)	173 (92 bis 323) (75 Ereignisse bei 19/38 Patient*innen vs. 74 (37 bis 150) (30 Ereignisse bei 9/ 37 Patient*innen) ^e	⊕⊕⊕○ Moderat
Kreatinin Anstieg ^g										
RCT ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s. ^e	1	38	1,3 (0,2 bis 7,8)	8 (2 bis 36) vs.10 (2 bis 47)	⊕⊕○○ Niedrig
Neurologische Symptome										
RCT ⁱ	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s. ^e	1	38	0,86 (0,49 bis 1,51)	15 vs. 9 (7 bis 23)	⊕⊕○○ Niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse										
RCT ⁱ	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s. ^e	1	49	0,50 (0,25 bis 1,00)	16 vs. 8 (4 bis 16)	⊕⊕○○ Niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 100 Patient*innenjahre mit Standardtherapie ^h vs. rADAMTS13	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
RCT ⁱ	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^c	n.s. ^e	1	49	0,13 (0,03 bis 0,50)	16 vs. 2 (0 bis 8)	⊕⊕○○ Niedrig

a: Zwischenanalyse von Scully 2024 (randomisierte Cross-over-Studie) nach Abschluss der Studie durch 32 c-TTP-Patient*innen

b: unverblindete Studie mit unverblindeter Endpunkterfassung, keine Beschreibung des Randomisierungsalgorithmus und fehlende Wash-out-Phase, so dass ein Carry-over-Effekt möglich ist

c: unzureichende Power aufgrund zu kleiner Patient*innen- und Ereigniszahlen

d: Abfall der Thrombozytenzahl um mindestens 50 % des Ausgangswertes oder auf weniger als 100.000 / μ l und einen Anstieg der Laktatdehydrogenase um mehr als das Zweifache des Ausgangswertes oder über das Zweifache der oberen Normgrenze

e: keine Abwertung trotz Industriefinanzierung, da es sich um eine Zulassungsstudie handelt und die Endpunkte objektivierbar sind

f: Abfall der Thrombozytenzahl um mindestens 25% des Ausgangswertes oder auf weniger als 150 000 / μ l

g: Anstieg im Serum um mehr als das 1,5-fache des Ausgangswertes

h: Fresh Frozen Plasma, Solvent Detergent Plasma oder Plasma basierte Faktor VIII/vWF-Konzentrate

i: Auswertungen im Austrag des GBA

KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; rADAMTS13: rekombinante ADAMTS13; RR: Relatives Risiko; c-TTP: kongenitale Thrombotisch thrombozytopenische Purpura

Tabelle 165: Evidenztabelle zur Therapie eines akuten Schubes mit rekombinantem ADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie mit Plasmainfusionen bei Patient*innen mit cTTP

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 100 Patient*innenjahre mit Standardtherapie ^g vs. rekombinanter ADAMTS13	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
AKUTER SCHUB										
Mittleres Maximum ADAMTS13-Aktivität ^f										
RCT ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	n.s.	Sehr schwerwiegend ^c	n.s. ^d	1	6 ^e	n.b.	0,18 IU/ml (0,08 bis 0,24) vs. 1,14 (0,87 bis 1,41) IU/ml ^h	⊕○○○ Sehr niedrig

a: Zwischenanalyse von Scully 2024 (randomisierte Cross-over-Studie) nach Abschluss der Studie durch 32 c-TTP-Patient*innen

b: unverblindete Studie

c: unzureichende Power aufgrund extrem kleiner Patient*innen- und Ereigniszahlen

d: keine Abwertung trotz Industriefinanzierung, da es sich um eine Zulassungsstudie handelt und die Endpunkte objektivierbar sind

e: 7 Ereignisse bei 6 Patient*innen

f: Messung 1 Stunde nach Infusion

g: Fresh Frozen Plasma, Solvent Detergent Plasma oder Plasma basierte Faktor VIII/vWF-Konzentrate

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95 % KI) per 100 Patient*innenjahre mit Standardtherapie ^g vs. rekombinanter ADAMTS13	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
h: Angegeben werden Mittelwert und Wertebereich										
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko										

5.9.22. Fragestellung 22

Für den therapeutischen Nutzen regelmäßiger Plasmainfusionen im Vergleich zur Watch- and Wait Strategie bei Patient*innen in Remission mit einer cTTP-Diagnose konnte in Ergänzung zu den vorliegenden vier vergleichenden Beobachtungsstudien und zwei einarmigen Studien eine weitere vergleichende Beobachtungsstudie identifiziert werden. Auch mit dieser Studie liegt weiterhin **Evidenz sehr niedriger Qualität** vor. Die Rate von Organschäden und FFP-abhängigen Nebenwirkungen zeigte sich in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, ohne dass ein Unterschied gezeigt werden konnte (siehe Tabelle 166).

Die Qualität der Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da die Patient*innen in der Interventionsgruppe schlechtere Ausgangswerte in Bezug auf die Nierenfunktion und die Thrombozytenzahl als die Patient*innen der Kontrollgruppe aufzeigten. Diese Unterschiede in den Ausgangswerten der Patient*innen in Bezug auf Hämostase und Nierenfunktion wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.
- Aufgrund von unzureichender Präzision, da das 95 %-KI keine abschließende Aussage zulässt.

Eine Bewertung nach GRADE mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** scheint weiterhin angemessen.

Tabelle 166: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer regelmäßigen Plasmainfusion bei cTTP-Patient*innen in Remission

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI) (mit vs. ohne regelmäßige Infusionen)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit vs. ohne Plasmainfusion	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Spezifische Nebenwirkungen										
Beobac-htungs-studie	Schwer-wiegend ^a	- ^b	ns	Schwer-wiegend ^c	-	1 ^d	55	<u>Rate of FFP-related adverse events:</u> RR 1,82 (0,97 bis 3,41) <u>Development of organ damage:</u> higher in IG: RR 10,36 (0,66 bis 163,1)	Es konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden, aber in der Gruppe mit Plasmainfusionen traten mehr Nebenwirkungen (32/41 vs. 6/14: 780 vs. 430 per 1000) auf.	⊕○○○ Sehr niedrig
a: nicht ausreichende Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppe (ohne Konfounderadjustierung), sehr kleine Population (Abwertung um 1 Kategorie) b: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie einbezogen wurde c: sehr breite 95% Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl, Schlussfolgerungen aus unterer und oberer Grenze des 95 %KI führen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen (Abwertung um 1 Kategorie) d: vergleichende retrospektive Kohortenstudie CG: Kontrollgruppe (on-demand FFP infusion); FFP: fresh frozen plasma; IG: Interventionsgruppe (prophylactic FFP infusion); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko										

5.9.23. Fragestellung 23

Für den therapeutischen Nutzen einer psychologischen Betreuung bei Patient*innen in Remission mit einer cTTP-Diagnose konnten eine vergleichende Beobachtungsstudie, vier Querschnittsstudien und eine qualitative Studie mit bis zu 769 Patient*innen identifiziert werden. Patient*innen mit TTP weisen eine über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegende Prävalenz von Depression, Angststörungen, PTBS, Fatigue und kognitiven Einschränkungen auf. Es konnte keine Studie gefunden werden, die direkt untersucht, ob sich die psychischen Störungen durch eine psychologische Betreuung verbessern. 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 bis 10,2) (siehe Tabelle 167).

Die **Qualität der Evidenz** wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 5 Querschnittsstudien und einer Beobachtungsstudie mit insgesamt 769 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von **schwerwiegenden Studienlimitationen** abgewertet, da in den meisten Studien Kontrollgruppen fehlen und keine Konfounderadjustierung erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von **Inkonsistenz**, da die Prävalenz von Depression und Angst zwischen den Studien stark variierte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von **Indirektheit**, da nicht untersucht wurde, ob eine psychologische Betreuung die Prävalenz psychischer Störungen bei TTP-Patient*innen verringert.

Die neue Evidenz entspricht der Aussage des bisherigen Good practice statement im Allgemeinen. Zur Häufigkeit psychischer Störungen und kognitiver Einschränkungen liegen Ergebnisse aus insgesamt sechs Studien vor, von denen vier Studien auf repräsentativen Querschnittsdaten basieren. Die Qualität der Evidenz für ein erhöhtes Risiko wurde aufgrund der hohen Belastung trotz teilweise substantieller Heterogenität und der geringen Fallzahlzahl als hoch bezeichnet.

Tabelle 167: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer psychologischen Betreuung von TTP-Patient*innen in Remission

Studientyp	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikation s-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
Psychische Störungen (Angststörung, Depression, posttraumatische Belastungsstörung)										
5 Querschnittsstudien, 1 Beobachtungsstudie	Schwerwiegen d ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	5	522	RR 5,08 (2,53 bis 10,2) ^d	Depression: 60 % (47 bis 74 %) ^e	⊕⊕○○ Niedrig
		Schwerwiegend ^b		n.s.		3	443		schwere Depression: 26 % (9 bis 43 %) ^e	⊕○○○ Sehr niedrig
		Schwerwiegend ^b		n.s.		3	234		Angst: 39 % (23 bis 54 %) ^e	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.		n.s.		2	391		PTBS: 35 % (30 bis 40 %) ^e	⊕⊕○○ Niedrig
		n.s.		Schwerwiegend ^g		2	92		Fatigue: 72 % (63 bis 81 %) ^e	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.		Schwerwiegend ^g		3	127		Kognitive Einschränkungen: 74 % (54 bis 94 %) ^{e,h}	⊕○○○ Sehr niedrig
a: häufig fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung, keine Angabe, wie viele der angefragten Pat. teilgenommen haben, Exponierten-Status oder prognostischer Faktor wurde nur einmal gemessen/bewertet (Abwertung um 1 Kategorie) b: substantielle Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (Depression zwischen 43 und 81 %), schwere Depression zwischen 13 und 37 % in den Einzelstudien, Angst zwischen 20 und 50 % (Abwertung um 1 Kategorie) c: nur Untersuchung der Prävalenz psychischer Störungen, keine Untersuchung, ob sich diese durch psychologische Betreuung bessern (Abwertung um 1 Kategorie) d: Vergleich der Prävalenz von TTP-Patient*innen mit gematchten Kontrollen e: Prävalenz bei TTP-Patient*innen f: sehr breites 95 %-KI, aber keine weitere Abwertung, da diese bereits für Inkonsistenz erfolgte g: Ergebnisse basieren auf Befragungen nach Hauptsymptomen in einer Studie (Abwertung um 1 Kategorie) h: eine weitere Studie berichtet deutlich unter dem Bevölkerungsmittel liegende mittlere kognitive Fertigkeiten von TTP-Patient*innen KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend; RR: Relatives Risiko										

5.9.24. Fragestellung 24

Für den therapeutischen Nutzen regelmäßiger ADAMTS13-Messung bei Patient*innen in Remission mit einer cTTP-Diagnose konnte eine vergleichende Beobachtungsstudie identifiziert werden. Patient*innen mit niedriger ADAMTS13 Aktivität (< 20%) weisen im Vergleich zu Patient*innen mit höherer ADAMTS13 Aktivität (> 20%) ein höheres Risiko für TTP-Rezidive auf (833 vs. 217 per 1000 Patient*innen) (siehe Tabelle 168).

Die **Qualität der Evidenz** wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie mit 72 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da die Frage, ob eine regelmäßige ADAMTS13-Aktivitätsmessung durchgeführt werden soll, mit dem Vergleich zwischen Patient*innen mit einer ADAMTS13 Aktivität < 20 % und denen mit einer Aktivität > 20 % beantwortet wird.
- Andererseits liegt ein hoher Effekt vor (RR 3,85; 95 %-KI 2,24 bis 6,63), da das relative Risiko mitsamt seinem 95 %-KI über 2 liegt.

Die neue Evidenz aus der Tabelle entspricht dem Good practice statement im Allgemeinen. Allerdings spricht die neue Evidenz für eine Anhebung des kritischen ADAMTS13-Levels von 10% auf 20 % .

Tabelle 168: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer regelmäßigen ADAMTS13-Messung bei TTP-Patient*innen in Remission (Unterschiede werden hervorgehoben)

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI) (mit vs. ohne regelmäßige ADAMTS13-Messung)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patient*innen mit vs. regelmäßige ADAMTS13-Messung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studie	Patient*innen			
Rezidiv										
Beobach-tungs-studie	ns ^a	- ^b	schwer-wiegend ^c	ns	wahrsch einlich ^e	1 ^d	72	Rezidivrate: 10/12 vs. 13/60, RR 3,85 (2,24 bis 6,63) ^e	Rezidivrate: Höhere Rezidivrate mit regelmäßiger Messung (10/12 vs. 13/60: 833 vs. 217 per 1000)	⊕⊕○○ Niedrig
a: Die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, wird nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt; sehr kleine Population b: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie einbezogen wurde c: die Frage, ob eine regelmäßige ADAMTS13-Aktivitätsmessung durchgeführt werden soll, wird indirekt dadurch beantwortet, indem Patient*innen mit einer ADAMTS13 Aktivität <20 % mit Patient*innen mit einer Aktivität>20 % verglichen werden (Abwertung um 1 Kategorie) d: vergleichende retrospektive Kohortenstudie e: Aufwertung der Evidenz aufgrund des hohen Effektes (RR mit 95 %KI über 2) (Aufwertung um 1 Kategorie) KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko										

5.9.25. Fragestellung 25

Für die Prävalenz des Auftretens einer medikamenten-assoziierten TTP konnten vier Studien mit insgesamt 1468 TTP-Patient*innen identifiziert werden.

Für die Prävalenz des Auftretens einer **Tacrolimus-assoziierten TTP** wurde ein Relatives Risiko von 4,72 (95 %KI 3,5 bis 6,4) und eine Prävalenz von 60 pro 1000 TTP-Patient*innen gemessen. Die Qualität der Evidenz für Tacrolimus wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus einer Studie mit 730 Patient*innen (siehe Tabelle 169).

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde und keine Konfounderadjustierung erfolgte
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur untersucht wurde,
 - wie hoch die Rate neu aufgetretener TTP-Erkrankungen nach Einnahme von Tacrolimus war und keine Untersuchung der Rezidivrate nach Einnahme von Tacrolimus erfolgte und
 - nur die Rate von Tacrolimus-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen gemessen wurde und nicht die Rate von TTP-Erkrankungen unter mit Tacrolimus behandelten Patient*innen und
 - die Studie in Japan an asiatischen Patient*innen durchgeführt wurde.

Für die Prävalenz des Auftretens einer **Ticlopidin-assoziierten TTP** wurde eine Prävalenz zwischen 100 (95 %KI 99 bis 103) und 420 pro 1000 TTP-Patient*innen gemessen. Eine der 4 eingeschlossenen Studien berichtet ein Relatives Risiko für das Auftreten einer Ticlopidin-assoziierten TTP von 78,6 (95%KI 61,6 bis 100). Die Qualität der Evidenz für Ticlopidin wurde zusammenfassend mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus vier Studien mit 1468 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde und keine Konfounderadjustierung erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz, aufgrund substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur untersucht wurde, wie hoch die Rate neu aufgetretener TTP-Erkrankungen nach Einnahme von Ticlopidin war und keine Untersuchung der Rezidivrate nach Einnahme von Ticlopidin erfolgte und, da nur die Rate von Prasugrel-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen gemessen wurde und nicht die Rate von TTP-Erkrankungen unter mit Prasugrel behandelten Patient*innen.
- Es erfolgte trotz des breiten 95 %-KI keine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da sowohl die obere als auch die untere Grenze des KIs für ein deutlich erhöhtes Risiko einer medikamentenassoziierten TTP stehen.
- Es erfolgte eine Aufwertung aufgrund der Höhe des relativen und absoluten Effektes.

Für die Prävalenz des Auftretens einer **Clopidogrel-assoziierten TTP** wurde eine Prävalenz von zwischen 100 (95 %KI 99 bis 103) und 240 pro 1000 TTP-Patient*innen gemessen. Eine der 3 Studien berichtet ein Relatives Risiko für das Auftreten einer Clopidogrel-assoziierten TTP von 20,9 (95%KI 15,4 bis 28,3). Die Qualität der Evidenz für Clopidogrel wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus drei Studien mit 1444 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde und keine Konfounderadjustierung erfolgte.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz, aufgrund substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur untersucht wurde, wie hoch die Rate neu aufgetretener TTP-Erkrankungen nach Einnahme von Clopidogrel war und keine Untersuchung der Rezidivrate nach Einnahme von Clopidogrel erfolgte und da nur die Rate von Prasugrel-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen gemessen wurde und nicht die Rate von TTP-Erkrankungen unter mit Prasugrel behandelten Patient*innen.
- Es erfolgte trotz des breiten 95 %-KI keine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da sowohl die obere als auch die untere Grenze des KIs für ein deutlich erhöhtes Risiko einer medikamentenassoziierten TTP stehen.
- Es erfolgte eine Aufwertung aufgrund der Höhe des relativen und absoluten Effektes.

Für die Prävalenz des Auftretens einer **Prasugrel-assoziierten TTP** wurde eine Prävalenz von 40 pro 1000 TTP-Patient*innen gemessen.

Die Qualität der Evidenz für Prasugrel wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus einer Studie mit 586 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde und keine Konfounderadjustierung erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur untersucht wurde, wie hoch die Rate neu aufgetretener TTP-Erkrankungen nach Einnahme von Prasugrel war und keine Untersuchung der Rezidivrate nach Einnahme von Prasugrel erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur die Rate von Prasugrel-assoziiierter TTP unter TTP-Patient*innen gemessen wurde und nicht die Rate von TTP-Erkrankungen unter mit Prasugrel behandelten Patient*innen.

Tabelle 169: Evidenzprofil zum Einfluss der Medikamenteneinnahme bei Patient*innen in Remission auf das Auftreten eines Rezidivs (Unterschiede werden hervorgehoben)

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relative r Effekt (95 %KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patient*innen			
Tacrolimus										
Beobach-tungs-studie ^a	Schwer-wiegend ^b	- ^c	Schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	1	730	4,72^a (3,48 bis 6,41)	Möglicherweise medikamentenbedingte TTP bei 60 (43 bis 78)	⊕⊕○○ Niedrig
Ticlopidin										
4 Beobach-tungs-studien ^{a,f,g,h}	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ⁱ	Schwer-wiegend ^d	n.s. ^j	n.s.	4	1468	78,6^{a,e} (61,6 bis 100)	Möglicherweise medikamentenbedingte TTP zwischen 100 ^a (99 bis 103) und 420 ^{a,f,g,h}	⊕⊕○○ Niedrig
Clopidogrel										
3 Beobach-tungs-studien ^{a,f,g}	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ⁱ	Schwer-wiegend ^d	n.s. ^j	n.s.	3	1444	20,9^{a,e} (15,4 bis 28,3)	Möglicherweise medikamentenbedingte TTP zwischen 100 ^a (99 bis 103) und 240 ^{a,f,g} (0 bis 490)	⊕⊕○○ Niedrig
Prasugrel										
Beobach-tungs-studie ^g	Schwer-wiegend ^b	- ^c	Schwer-wiegend ^{d,e}	n.s.	n.s.	1	586	n.b.	Möglicherweise medikamentenbedingte TTP bei 40 (30 bis 60)	⊕⊕○○ Niedrig
a: Niinomi 2020 (730 TTP Patient*innen aus japanischen Nebenwirkungs-Register, berichtet werden ROR, welche als RR für eine medikamentenassoziierte TTP interpretiert werden können) b: fehlende Kontrollgruppe, keine Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie) c: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie eingeschlossen wurde d: nur Untersuchung von neu aufgetretener TTP nach Einnahme, keine Untersuchung der Rezidivrate nach Einnahme, nur Untersuchung der Rate von Medikamenten-assoziierten TTP unter TTP-Patient*innen, keine Untersuchung der Rate von TTP-Erkrankungen unter mit Medikamenten behandelten Patient*innen (Abwertung um 1 Kategorie) e: Sehr hoher Effekt (Aufwertung um 1 Kategorie) f: Bennett 2007 (128 US-amerikanische Fälle einer mit Clopidogrel oder Ticlopidin-assoziierten TTP aus der FDA-Datenbank) g: Jacob 2012 (586 Fälle einer mit Clopidogrel, Ticlopidin oder Pasugrel-assoziierten TTP aus der FDA-Datenbank) h: Tsai 2000 (Fall-Kontroll-Studie einer Ticlopidin-assoziierten TTP aus 3 US-amerikanischen Universitätskliniken)										

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relative r Effekt (95 %KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen			
i: substanzielle Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (Abwertung der Qualität der Evidenz um 1 Kategorie) j: sehr breites 95%-Konfidenzintervall ohne Unterschiede in den klinischen Schlussfolgerungen (Abwertung um 1 Kategorie) FDA: Food and Drug Administration; 95%KI: 95%Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend, IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, ROR: reporting Odds Ratio, n.b.: nicht berechnet										

5.9.26. Fragestellung 26

Für die Prävalenz des Auftretens einer Operationen-/Schwangerschafts-/Knochenmarktransplantations-assoziierten TTP konnten 10 Veröffentlichungen mit insgesamt 16401 untersuchten Personen identifiziert werden. Für die Prävalenz des Auftretens **des Triggerfaktors „Operation“ unter TTP-Patient*innen** wurde eine Prävalenz von 170 pro 1000 Patient*innen gemessen. Die Qualität der Evidenz für Operationen wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 47 TTP-Patient*innen (siehe Tabelle 170).

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt wurde, keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome stattfand und der Exponiertenstatus nur einmalig gemessen wurde. Außerdem erfolgte keine Konfounderadjustierung.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur die Rate von
 - neu aufgetretener TTP nach Operationen untersucht wurde und nicht die Rezidivrate nach Operationen bei bekannter TTP und
 - nur die Prävalenz post-operativer TTP unter TTP Patient*innen und nicht die Prävalenz von TTP unter postoperativen Patient*innen gemessen wurde.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da das 95%KI aufgrund der geringen Fallzahl sehr breit war.

Während der Schwangerschaft besteht ein höheres Risiko für das Auftreten einer TTP. Es wurde für Schwangere im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Auftretensrate gemessen (RR 82.4 (95%KI 23.59 to 299.39), 1000 vs. 5 per 1.000.000 Patient*innen). Da keine der Studien eine Kontrollgruppe eingeschlossen hatte, wurden Ergebnisse aus drei retrospektiven Kohortenstudien, die das allgemeine Risiko untersuchten, an einer TTP zu erkranken, genutzt, um das relative Risiko des Auftretens einer TTP während einer Schwangerschaft gegenüber des Auftretens einer TTP in der Normalbevölkerung zu untersuchen. Diese Studien werden im Evidenzprofil nicht erwähnt.

Zusätzlich wurde **der Triggerfaktor „Schwangerschaft“** bei 172 von 1000 TTP-Patientinnen beobachtet. Die Qualität der Evidenz für TTP unter Schwangeren wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus insgesamt 4 Studien mit 8908 Gebärenden, von denen 5 eine TTP entwickelten sowie 1234 TTP Patientinnen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt wurde und keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome stattfand. Außerdem erfolgte keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von KI.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur die Rate von neu aufgetretener TTP nach/ während Schwangerschaften untersucht wurde und nicht die Rezidivrate nach/ während Schwangerschaften bei bekannter TTP.

- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da das 95%KI sehr breit war.

Für die **Prävalenz der Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patientinnen** wurde eine Rezidiv-Rate von 640 pro 1000 Patientinnen gemessen. Die Qualität der Evidenz für Rezidiv-Rate bei schwangeren TTP-Patientinnen wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 102 Patientinnen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt wurde und keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome stattfand. Außerdem erfolgte keine Konfounderadjustierung und keine Angabe von KI.

Für die Prävalenz des Auftretens einer **Knochenmarktransplantations-assoziierten TTP** wurde gegenüber der Prävalenz des Auftretens einer TTP in der Normalbevölkerung (5 von 1.000.000) eine deutlich höhere Auftretensrate gemessen (RR 2316; 95%KI 970 to 5530), 13.000 per 1.000.000 Patient*innen). Sie basiert auf den Ergebnissen aus 4 Studien mit 5704 Patient*innen. Dies gilt vorrangig für die allogene Knochenmarktransplantations-assoziierte TTP (RR 3981; 95%KI 1657 to 9566), 40.000 per 1.000.000 Patient*innen), aber auch für die autologe Knochenmarktransplantations-assoziierte TTP (RR 185; 95%KI 45.24 to 757), 1000 per 1.000.000 Patient*innen).

Da keine der Studien eine Kontrollgruppe eingeschlossen hatte, wurden Ergebnisse aus drei retrospektiven Kohortenstudien, die das allgemeine Risiko untersuchten, an einer TTP zu erkranken, genutzt, um das relative Risiko des Auftretens einer TTP nach Knochenmarktransplantation gegenüber des Auftretens einer TTP in der Normalbevölkerung zu untersuchen. Diese Studien werden im Evidenzprofil nicht erwähnt.

Die Qualität der Evidenz für Knochenmarktransplantationen wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 4 Studien mit 5704 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da die Wahrscheinlichkeit, dass einige in Frage kommende Personen das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einschreibung haben, nicht bewertet und nicht in der Analyse berücksichtigt wurde, keine Verblindung (nicht möglich) und keine Berücksichtigung des Einflusses des bekannten Exponierten-Status auf das Outcome stattfand und der Exponiertenstatus nur einmalig gemessen wurde. Außerdem erfolgte keine Konfounderadjustierung und überwiegend keine Angabe von Konfidenzintervallen.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz, aufgrund von substanzieller Heterogenität zwischen den Einzelstudien.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Indirektheit, da nur die Rate von neu aufgetretener TTP nach Knochenmarktransplantationen untersucht wurde und nicht die Rezidivrate nach Knochenmarktransplantationen bei bekannter TTP.

Es erfolgte eine Aufwertung aufgrund der Höhe des relativen und absoluten Effektes.

Tabelle 170: Evidenzprofil zum Einfluss von weiteren Triggerfaktoren (Operationen, Schwangerschaft, Knochenmarktransplantation) bei TTP-Patient*innen auf das Rezidiv einer TTP

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP-Patient*innen mit vs. ohne Risiko	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stud-ien	Patient*innen			
Operation										
Beobach-tungs-studie ^a	schwer-wiegend ^b	- ^e	schwer-wiegend ^{f,g}	schwer-wiegend ^h	n.s.	1 ^a	47 ^c	n.b.	Möglicher Triggerfaktor der TTP bei 170 (63 bis 278) von 1000 TTP-Patient*innen	⊕○○○ Sehr niedrig
Schwangerschaft										
Beobach-tungs-studie ^{i,k}	schwer-wiegend ^b	- ^e	schwer-wiegend ^f	schwer-wiegend ^h	n.s.	1 ⁱ	8908 ^d	82,4 (24 bis 299)	1000 vs. 5 von 1.000.000 Frauen ⁱ	⊕○○○ Sehr niedrig
						3 ^k	1234 ^c	n.b.	Möglicher Triggerfaktor der TTP bei 172 (150 bis 190) von 1000 TTP-Patient*innen ^k	
Rezidiv in der Schwangerschaft										
Beobach-tungs-studie ^j	schwer-wiegend ^b	- ^e	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	102 ^d	n.b.	640 von 1000 TTP-Patient*innen	⊕⊕⊕○ Moderat
Knochenmarktransplantation										
Beobach-tungs-studien ^l	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^m	schwer-wiegend ^f	n.s.	n.s.	4 ^l	5704 ^l	RR 2316ⁿ (970 bis 5530)	13.000 vs. 5 pro 1.000.000	⊕⊕○○ Niedrig
						4 ^l	2719 ^l	RR 3981ⁿ (1657 bis 9566)	<u>allogen</u> : 40.000 vs. 5 pro 1.000.000	
		n.s.				2 ^l	2975	RR 185ⁿ (45 bis 757)	<u>autolog</u> : 1000 vs. 5 pro 1.000.000	
a: Chang 1996 (Einschluss von 48 TTP-Patient*innen einer US-amerikanischen Universitätskliniken mit 78 Fällen einer postoperativen TTP)										

b: hohe Studienlimitationen (z.B. in mehr als 50% der eingeschlossenen Studien) (Abwertung um 1 Kategorie)
c: Patient*innen mit TTP
d: schwangere Patientinnen
e: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie eingeschlossen wurde
f: Untersuchung von neu aufgetretener TTP nach Konfrontation mit Triggerfaktor, keine Untersuchung der Rezidivrate (Abwertung um 1 Kategorie)
g: Messung der Prävalenz post-operativer TTP unter TTP Patient*innen, keine Messung der Prävalenz von TTP unter postoperativen Patient*innen
h: sehr breites 95 %-KI aufgrund kleiner Fallzahlen oder Ereigniszahlen (Abwertung um 1 Kategorie)
i: Delmas 2015 (Einschluss von 8903 Geburten, von denen 4 eine TTP entwickelten)
J: Brown 2012 (Einschluss von 102 US-amerikanischen TTP-Patientinnen im gebärfähigen Alter mit 14 Schwangerschaften nach der Initialdiagnose)
k: Beranger 2024, Mariotte 2016, Moatti-Cohen 2012 (Einschluss von 1234 TTP-Patientinnen mit einer Schwangerschaft vor dem ersten Auftreten der TTP)
l: Elliott 2003, Fuge 2001, Iacopino 1999, Ruutu 2002 (5704 Patient*innen mit Knochenmarktransplantation, davon 2719 allogene, 2975 autolog)
m: substantielle Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien
n: Sehr hoher Effekt (Aufwertung der Qualität der Evidenz um 1 Kategorie)
95%KI: 95%Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend, IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, EG: Exponiertengruppe

5.9.27. Fragestellung 27

Zur Prävalenz verschiedener ADAMTS13-Genmutationen unter TTP-Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen, zur Assoziation dieser Mutationen mit einer TTP-Erkrankung und zum Einfluss verschiedener HLA-Varianten als prädisponierender oder protektiver Faktor für eine TTP-Erkrankung, beziehungsweise eines TTP-Rezidivs konnten 8 Fall-Kontroll-Studien mit 15026 untersuchten Personen (davon 425 Fälle mit TTP) gefunden werden. Da ausschließlich Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien vorliegen, konnten keine absoluten Risiken ermittelt werden (siehe Tabelle 171).

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **ADAMTS13-Genmutation c.1378C>T (p.R1060W)** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 17,9; 95%KI 5,0 bis 64). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 3 Studien mit 1279 untersuchten Personen, 88 waren Personen mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da nur eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung stattfand und keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einem TTP-Rezidiv.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **ADAMTS13-Genmutation c.4143_4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6)** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 167,2; 95%KI 52,8 bis 5299). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus einer Studie mit 2018 untersuchten Personen, 18 davon mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da nur eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung stattfand und keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einem TTP-Rezidiv.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **ADAMTS13-Genmutation c.2260T>C (p.C754R)** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 34,9; 95%KI 4 bis 301,4). Die Qualität der Evidenz für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der ADAMTS13-Genmutation c.2260T>C (p.C754R) und einer TTP-Erkrankung wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 2 Studien mit 120 untersuchten Personen, 28 davon mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da nur eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung stattfand und keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einem TTP-Rezidiv. Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da das 95%-KI sehr breit war.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **ADAMTS13-Genmutation c.1368G>T (p.Q456H)** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 10,6; 95 %-KI 1,1 bis 105,7). Die Qualität der Evidenz wurde mit **niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 2 Studien mit 111 untersuchten Personen, 28 davon mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da nur eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung stattfand und keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation und einem TTP-Rezidiv. Es erfolgte eine Abwertung aufgrund unzureichender Präzision, da das 95%-KI sehr breit war.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA-DRB1*04** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein niedrigeres relatives Risiko gemessen werden (OR 0,24; 95 %-KI 0,14 bis 0,43). Die Qualität der Evidenz wurde mit

moderat bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 3 Studien mit 11944 untersuchten Personen, darunter 165 TTP Patient*innen. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da nur eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Variante und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung stattfand und keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Variante und einem TTP-Rezidiv.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA-DRB1*11 und einer TTP-Erkrankung** konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 4,4; 95 %-KI 2,9 bis 6,9). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 3 Studien mit 11944 untersuchten Personen, darunter 97 Patient*innen mit TTP. Die Evidenz wurde auch hier aufgrund von Indirektheit abgewertet.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA-DQB1*0301** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 2; 95 %-KI 1,2 bis 3,4). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 2 Studien mit 471 untersuchten Personen, darunter 50 Patient*innen mit TTP. Die Evidenz wurde auch hier aufgrund von Indirektheit abgewertet.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA-DQB1*0202** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 21,5; 95 %-KI 4,5 bis 102). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 224 untersuchten Personen, darunter 50 Patient*innen mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA-DRB3 und einer TTP-Erkrankung** konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 3,8; 95 %-KI 1,7 bis 8,5). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 250 untersuchten Personen, darunter 50 Patient*innen mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA rs6903608** und einer TTP-Erkrankung konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (OR 2,5; 95 %-KI 1,5 bis 4,2). Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 617 untersuchten Personen, darunter 161 Patient*innen mit TTP. Die Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet.

Für die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der **HLA-Variante HLA rs6903608** und einem TTP-Rezidiv konnte gegenüber dem Vorhandensein des Wildtyps ein höheres relatives Risiko gemessen werden (RR 2,4; 95 %-KI 0,8 bis 7,1). Die Qualität der Evidenz wurde mit **hoch** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 87 untersuchten Patient*innen mit TTP.

Tabelle 171: Evidenzprofil zum Einfluss genetischer Faktoren auf ein TTP-Rezidiv bei TTP-Patient*innen in Remission

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Personen		
ADAMTS13-Genmutationen									
Fall-Kontroll-Studien ^{a,b,c}	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	3	1279 davon 88 mit TTP	<u>Mutation c.3178C>T (p.R1060W):</u> 17,9 (5,0 bis 64)	⊕⊕⊕○ Moderat
Fall-Kontroll-Studie ^c		- ^e		n.s.		1	2018 davon 18 mit TTP	<u>Mutation c.4143 4144dupA /c.4143insA (p.E1382Rfs*6):</u> 167,2 (52,8 bis 5299)	⊕⊕⊕○ Moderat
2 Fall-Kontroll-Studien ^{b,g}		n.s.		schwer-wiegend ^f		2	120 davon 28 mit TTP	<u>Mutation c.2260T>C (p.C754R):</u> 34,9 (4 bis 301,4)	⊕⊕○○ Niedrig
		n.s.					120 davon 28 mit TTP	<u>Mutation c.1368G>T (p.Q456H):</u> 10,6 (1,1 bis 105,7]	⊕⊕○○ Niedrig
HLA-Varianten									
3 Fall-Kontroll-Studien ^{h,i,j}	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	3	11944 davon 165 mit TTP	<u>Variante HLA-DRB1*04:</u> 0,24 (0,14 bis 0,43)	⊕⊕⊕○ Moderat
		<u>Variante HLA-DRB1*11:</u> 4,43 (2,9 bis 6,9)		⊕⊕⊕○ Moderat					
2 Fall-Kontroll-Studien ^{i,j}		n.s.		2		471 davon 97 mit TTP	<u>Variante HLA-DQB1*0301:</u> 2 (1,2 bis 3,4)	⊕⊕⊕○ Moderat	
1 Fall-Kontroll-Studie ⁱ		- ^e		1		224 davon 50 mit TTP	<u>Variante HLA-DQB1*0202:</u> 21,5 (4,5 bis 102)	⊕⊕⊕○ Moderat	
1 Fall-Kontroll-Studie ^j	- ^e	n.s.	1	250 davon 50 mit TTP	<u>Variante HLA-DRB3:</u> 3,8 (1,7 bis 8,5)	⊕⊕⊕○ Moderat			

Studie(n)	Studien-limitationen	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Personen		
1 Fall-Kontroll-Studie ^k		- ^e				1	617 davon 161 mit TTP	<u>Variante HLA rs6903608</u> : 2,49 (1,5 bis 4,2)	⊕⊕⊕○ Moderat
			schwer-wiegend ^f				87 mit TTP	<u>Variante HLA rs6903608</u> : 2,43 (0,8 bis 7,1)	⊕⊕⊕○ Moderat
a: Camilleri 2008 (53 Fälle mit TTP, 100 Kontrollen) b: Camilleri 2012 (17 Fälle mit TTP, 50 Kontrollen) c: von Krogh 2016 (18 Fälle, 2000 Kontrollen) d: nur Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation/ Variante und einer bereits bestehenden TTP-Erkrankung, keine Untersuchung der Assoziation zwischen der Genmutation/ Variante und einem TTP-Rezidiv e: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie eingeschlossen wurde f: sehr breites 95 %-KI g: Fidalgo 2017 (11 Fälle mit TTP, 42 Kontrollen) h: Coppo 2010 (61 Fälle mit TTP, 172 Kontrollen) i: John 2012 (54 Fälle mit TTP, 11.581 Kontrollen) j: Scully 2009 (50 Fälle mit TTP, 200 Kontrollen) k: Manchini 2020 (161 Fälle, 456 Kontrollen) 95%KI: 95%Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend, EG: Exponiertengruppe, CG: Kontrollgruppe, RR: relatives Risiko, OR: Odds Ratio									

5.9.28. Fragestellung 28

Für den therapeutischen Nutzen einer medikamentösen Immunsuppression mit Ofatumumab, Obinutuzumab und Ciclosporin A bei TTP-Patient*innen in Remission konnten 3 Studien mit bis zu 59 Patient*innen, welche alle mit medikamentöser Immunsuppression behandelt wurden, identifiziert werden. Als Vergleichsgruppe wurden Ergebnisse zum Rezidiv einer systematischen Übersichtsarbeit von 41 Patient*innen herangezogen, in welcher Patient*innen ohne medikamentöse Immunsuppression behandelt wurden und 24 (=58,5 %) ein Rezidiv erlitten. Daher wurde die Evidenz für alle Substanzen um eine Kategorie aufgrund von Indirektheit abgewertet (siehe Tabelle 171).

Für die Behandlung mit **Ofatumumab** wurde gegenüber einer Behandlung mit Plasmapherese und Corticosteroiden eine niedrigere Rezidivrate gemessen (RR: 0,949; 95%KI 0,58 bis 1,54). Damit könnte die Anzahl der Rezidive von 585 auf 555 (95 %-KI 339 bis 901) bei 1000 TTP-Patient*innen in Remission) gesenkt werden.

Die Qualität der Evidenz für Ofatumumab wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 18 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da in der Studie eine Kontrollgruppe fehlte und keine Konfounderadjustierung erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision, da aufgrund der sehr kleinen Fallzahl das 95%-Konfidenzintervall für das Relative Risiko Werte von <1 bis >1 umfasste und zu verschiedenen therapeutischen Schlussfolgerungen führen.

Für die Behandlung mit **Obinutuzumab** wurde gegenüber einer Behandlung mit Plasmapherese und Corticosteroiden eine niedrigere Rezidivrate gemessen (RR: 0,21; 95 %-KI 0,033 bis 1,34). Damit könnte die Anzahl der Rezidiv von 585 auf 123 (19 bis 784) bei 1000 TTP Patient*innen in Remission gesenkt werden.

Die Qualität der Evidenz für Obinutuzumab wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 1 Studie mit 8 Patient*innen.

- Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da in der Studie eine Kontrollgruppen fehlte und keine Konfounderadjustierung erfolgte.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision, da aufgrund der sehr kleinen Fallzahl das 95%-Konfidenzintervall Werte von <1 bis >1 umfasste und zu verschiedenen therapeutischen Schlussfolgerungen führen.

Für die Behandlung mit **Ciclosporin A** wurde gegenüber einer Behandlung mit Plasmapherese und Corticosteroiden eine niedrigere Rezidivrate gemessen (RR: 0,205; 95%KI 0,12 bis 0,33). Damit könnte die Anzahl der Rezidive von 585 auf 120 (70 bis 139) bei 1000 TTP Patient*innen in Remission gesenkt werden.

Die Qualität der Evidenz für Ciclosporin A wurde mit **sehr niedrig** bewertet. Sie basiert auf den Ergebnissen aus 2 Studien mit insgesamt 33 Patient*innen.

Die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen abgewertet, da in den Studien Kontrollgruppen fehlten und keine Konfounderadjustierung erfolgte.

Tabelle 172: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer medikamentösen Immunsuppression bei TTP-Patient*innen in Remission auf TTP Rezidive

Studie(n)	Studienli- mita- tionen	Inko- n-sis- tenz	Indirekt- heit	Unzurei- chende Präzision	Pub- lika- tions- bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (mit vs. ohne medikamentöse Immunsuppression)	Risiko (95%-KI) per 1000 TTP Patient*innen in Remission ohne vs. mit medikamentöser Immunsuppression	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu- dien	Patient* innen			
Ofatumumab										
1 Beobach- tungsstudie ^d	Schwer- wiegend ^a	- ^b	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^c	n.s.	1	18	RR: 0,949 (0,58 bis 1,54) ^{e,f}	585 vs. 555 (339 bis 901)	⊕○○○ Sehr niedrig
Obinutuzumab										
1 Beobach- tungsstudie ^d	Schwer- wiegend ^a	- ^b	Schwer- wiegend ^e	Schwer- wiegend ^c	n.s.	1	8	RR: 0,21 (0,033 bis 1,34) ^{e,g}	585 vs. 123 (19 bis 784)	⊕○○○ Sehr niedrig
Ciclosporin A										
2 Beobach- tungsstudien ⁱ	Schwer- wiegend ^a	n.s.	Schwer- wiegend ^e	n.s.	n.s.	2	33	RR: 0,205 (0,12 bis 0,33) ^{e, h,i}	585 vs. 120 (70 bis 193)	⊕○○○ Sehr niedrig
a: fehlende Kontrollgruppe in der Beobachtungsstudie, keine Konfounderadjustierung (Abwertung um 1 Kategorie) b: keine Inkonsistenz, da nur eine Studie einbezogen wurde c: sehr kleine Fallzahlen, die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %-KI führen zu unterschiedlichen Therapieoptionen (Abwertung um 1 Kategorie) d: Auswertung von Daten aus dem UK TTP-Register von 15 Patient*innen mit insgesamt 26 Episoden, welche alle mit medikamentöser Immunsuppression (18 mit Ofatumumab und 8 mit Obinutuzumab) behandelt wurden (Doyle 2022) e: Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe einer Metaanalyse, in welcher 41 Patient*innen der Kontrollgruppe ohne die genannten medikamentösen Immunsuppressionen (mit Plasmapherese und Corticosteroiden) behandelt wurden (Owattanapanich 2019) (Abwertung um 1 Kategorie) f: 10/18 vs. 24/41 g: 1/8 vs. 24/41 h: 2/19 (Cataland 2008) und 2/14 (Comparon 2023) vs. 24/41 i: Auswertung von 2 Fallserien mit insgesamt 33 Patient*innen, welche mit Coclosporin A behandelt wurden (Cataland 2008, Comparon 2022) j: Hoher Behandlungseffekt (RR<0,5), daher Aufwertung der Evidenz um 1 Kategorie 95%KI: 95%Konfidenzintervall; n.s.: nicht schwerwiegend, IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, RR: relatives Risiko										

5.9.29. Fragestellung 29

Für die kritischen Endpunkte Mortalität des Kindes, Fehlgeburt, Frühgeburt, Infektionen Wachstumsverzögerung, Fehlbildung oder angeborene Missbildung in Abhängigkeit von der letzten Rituximab-Gabe liegen Ergebnisse aus bis zu drei Veröffentlichungen vor (eine systematische Übersicht auf der Grundlage von Fallberichten und Fallserien) sowie einer vergleichenden und einer nicht-vergleichenden Fallserie. In allen Studien erhielten die Frauen Rituximab in der Schwangerschaft oder davor. Allein in der vergleichenden Fallserie wurden Ergebnisse von 13 Frauen berichtet, welche die letzte Rituximabgabe in einem Abstand von mehr als 14,8 Wochen vor der Empfängnis erhielten (siehe Tabelle 173).

Zusammenfassend konnte mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** eine hohe Rate schwerwiegender Ereignisse in der Schwangerschaft gezeigt werden (neonatale Todesfälle bei 3 von 100 Neugeborenen, Fehlgeburten bei 28 von 100 und Frühgeburten bei 21 von 100 Schwangerschaften, ein geringes Geburtsgewicht bei 8 von 100 und schwere Missbildungen bei 15 von 100 Neugeborenen). Es existieren Hinweise auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit kleinerer angeborener Dysmorphien unter Rituximab, aber keine für eine erhöhte neonatale Mortalität oder Wahrscheinlichkeit eines Aborts bei Rituximab- Exposition vor Schwangerschaft.

Die GRADE-Bewertung basiert auf der sehr niedrigen bis niedrigen Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der ausschließlich auf Ergebnissen auf zum größten Teil nicht vergleichenden **Beobachtungsstudien** basierenden Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet (siehe Tabelle 173):

- Aufgrund von **schwerwiegenden Studienlimitationen** aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe (Smith 2020) sowie der niedrigen methodischen Qualität in Perotta 2021 mit Einschränkungen in der Vollständigkeit und Vergleichbarkeit der beschriebenen Ergebnisse.
- Aufgrund von **Indirektheit** aufgrund der Abweichungen zur PICO-Frage, da in Smith 2021 Patientinnen mit multipler Sklerose (und nicht TTP) eingeschlossen wurden und keine Vergleichsgruppe vorlag.
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da sich die in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Diagnose und Behandlung der schwangeren Frauen sehr stark voneinander unterschieden.

Tabelle 173: Evidenzprofil zum Einfluss des Zeitpunktes der letzten Rituximab-Therapie bei iTTP-Patientinnen in der Schwangerschaft

Studien	Studien-limitationen	Inkonsisten z	Indirektheit	Unzu- reichende Präzision	Publika- tions- bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen (mit vs. ohne Rituximab)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu- dien	Patient- innen			
Neonatale Todesfälle										
Beobachtungs- studie ^l	schwer- wiegend ^a	-	schwer- wiegend ^a	n.s.	n.s.	1 ^j	38 ^d	-	3 von 100 (1 von 38)	⊕○○○ sehr niedrig
Beobachtungs- studie ^m	schwer- wiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^d	-	0 von 6 von vs. 0 von 13 ^f	⊕⊕○○ niedrig
Fehlgeburt/Abort										
Systematische Übersicht ⁿ	n.s.	schwer- wiegend ^a	schwer- wiegend ^a	n.s.	n.s.	22 ^j	102 ^e	-	Spontan: 12 von 100 (12 von 102) Therapeutisch indiziert: 1 von 100 (1 von 102) Medizinisch indiziert: 15 von 100 (15 von 102) ^k	⊕⊕○○ sehr niedrig
Beobachtungs- studie ^l	schwer- wiegend ^a	-	schwer- wiegend ^a	n.s.	n.s.	1 ^j	74 ^d	-	Fehlgeburten im 1. Trimester: 31 von 100 (23 von 74 SS)	⊕○○○ sehr niedrig
Beobachtungs- studie ^m	schwer- wiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^e	-	0 von 6 vs. 0 von 13 Frauen ^f	⊕⊕○○ niedrig
Frühgeburt										
Systematische Übersicht ⁿ	n.s.	schwer- wiegend ^a	schwer- wiegend ^a	n.s.	n.s.	22 ^j	102 ^e	-	Nach der 37.SSW: 30 von 100 (31 von 102 SS) Vor der 37. SSW: 21 von 100 (33 von 102 SS) Vor der 32. SSW: 2 von 100 (2 von 102 SS)	⊕⊕○○ sehr niedrig
Beobachtungs- studie ^l	schwer- wiegend ^a	-	schwer- wiegend ^a	n.s.	n.s.	1 ^j	74 ^d	-	Nach der 37.SSW: 42 von 100 (31 von 74) Vor der 37. SSW: 4 von 100 (3 von 74)	⊕○○○ sehr niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen (mit vs. ohne Rituximab)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
Beobachtungsstudie ^m	schwerwiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^e	-	Nach der 37.SSW: 100 vs. 85 von 100 (6 von 6 vs. 11 von 13) Vor der 37. SSW: 0 von 6 vs. 15 von 100 (2 von 13 ^f)	⊕⊕○○ niedrig
Infektionen										
Beobachtungsstudie ^m	schwerwiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^e	-	0 von 19 ^g	⊕⊕○○ niedrig
Größenretardierung										
Beobachtungsstudie ^l	schwerwiegend ^a	-	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	1 ^j	38 ^d	-	Geringes Geburtsgewicht (<2500 g): 8 von 100 (3 von 38)	⊕○○○ sehr niedrig
Beobachtungsstudie ^m	schwerwiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^e	-	Klein für SSW-Dauer: 17 vs. 7 von 100 (1 von 6 vs. 1 von 13)	⊕○○○ sehr niedrig
Dysmorphien oder angeborene Missbildungen										
systematische Übersicht (9)	n.s.	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	22 ^j	67 ^d	-	Dysmorphien oder angeborene Missbildungen: 4 von 100 (3 ^g von 67)	⊕⊕○○ niedrig
Beobachtungsstudie ^l	schwerwiegend ^a	-	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	1 ^j	38 ^d	-	Schwere Missbildungen: 0 von 38	⊕○○○ sehr niedrig
Beobachtungsstudie ^m	schwerwiegend ^b	-	n.s.	n.s.	n.s.	1 ^j	19 ^e	-	Schwere Missbildungen: 16 vs. 15 von 100 (1 von 6 vs. 2 von 13) ^h ≥ 3 kleinere Dysmorphien: 33 vs. 15 von 100 (2 von 6 vs. 2 von 13) ⁱ	⊕○○○ sehr niedrig
a: fehlende Vergleichsgruppe, Frauen hatten multiple Sklerose (in Smith 2020) und nicht TTP (Abwertung um 1 Kategorie) b: geringe methodische Qualität (Abwertung um 1 Kategorie) c: Große Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien (z.B. Einnahme verschiedener Medikationen bei Frauen mit Abort) (Abwertung um 1 Kategorie) d: Neugeborene e: Frauen f: Kein Hinweis auf Nebenwirkungen (Aufwertung um 1 Kategorie)										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen (mit vs. ohne Rituximab)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
g: 1 Neugeborenes mit persistierendem Ductus arteriosus und Zwillings eins: Klumpfuß und Zwillings zwei: Neugeborenenexanthem										
h: Gruppe B: 1 Neugeborenes mit multiplen Hämangiomen vs. Gruppe B: 1 Neugeborenes mit beidseitige Hüftdysplasie und 1 Neugeborenes mit Kehlkopfspalte										
i: Gruppe A: 1 Neugeborenes mit spärlicher Schläfenbehaarung, Knollennase, beidseitige Klinodaktylie des fünften Fingers, breitem Alveolarkamm, Mikrognathie, nach unten gebogenem Mundwinkel, Hypotonie; Gruppe B: 1 Neugeborenes mit gutartigem Lipom, langem Philtrum, abweichender Faltenbildung, Gefäßfehlbildungen vs. Gruppe C: 1 Neugeborenes mit doppeltem Haarwirbel, Verformung des Schädels, flacher Nasenrücken, Asymmetrie des Gesichts, Hypertelorismus, beidseitige Klinodaktylie des fünften Fingers und 1 Neugeborenes mit Verformung der Schädeldecke, Rektusdiastase, abgehobene Ohrläppchen, bilateralen Epikanthusfalten, Mikrognathie, kapillärem Hämangiom, Nicht-kommunizierende Hydrozele										
j: Beobachtungsstudie (daher Erstbewertung mit niedriger Qualität der Evidenz)										
k: Einnahme anderer Medikamente einschließlich Methotrexat										
l: Schmidt 2020 (einarmlige US-amerikanische Fallserie zu 74 Schwangerschaften mit Rituximabgaben, 2012 bis 2019)										
m: Perotta 2021 (vergleichende US-amerikanische Fallserie zu 19 Schwangerschaften mit verschiedenen Zeitpunkten einer Rituximabgaben , 2007 bis 2019)										
n: Das 2018 (systematische Übersicht mit einer Suche bis 07/2017 auf der Grundlage von Fallberichten und Fallserien zu 102 Schwangerschaften mit Rituximabgaben)										
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaften, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura										

5.9.30. Fragestellung 30

Die Evidenzbewertung des Nutzens einer Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie markern basiert vorrangig auf einer systematischen Übersichtsarbeit (Brown 2022) auf der Grundlage von Fallberichten und Fallserien (siehe Tabelle 174).

Die Qualität der Evidenz wurde zusammenfassend mit **sehr niedrig** bewertet.

In der Gruppe mit Monitoring traten weniger TTP-Rezidive, Frühgeburten, maternale Todesfälle und Präeklampsie auf, während es in der Monitoring-Gruppe zu mehr Fehlgeburten kam. Es liegen keine Ergebnisse zur neonatalen Mortalität, zur Schwangerschaftsrate und Größenretardierung vor.

Die Qualität der ausschließlich auf Ergebnissen aus zum größten Teil nicht vergleichenden Beobachtungsstudien basierenden Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet (siehe Tabelle 174):

- Aufgrund von **Inkonsistenz** in der Beschreibung und stark unterschiedlichen prophylaktischen Interventionen und Behandlungen der eingeschlossenen Veröffentlichungen.
- Aufgrund von **Indirektheit** da die in Martin 2008 berichteten Ergebnisse teilweise vor 1980 erhoben wurden und 58,1 % der Todesfälle (58,1%) vor 1980 erfolgten. Zusätzlich erfolgte hier ein Vergleich zwischen vor der Schwangerschaft bestehender TTP (mit möglichem Monitoring) und initialer TTP in der Schwangerschaft (ohne Monitoring).
- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da sich die in die systematische Übersichtsarbeit von Martin 2008 eingeschlossenen Studien um reine historische Beobachtung von Fallberichten und Fallserien handelt und
- Aufgrund von unzureichender Präzision da 95 % Konfidenzintervall des relativen Risikos aufgrund der geringen Fallzahl sowohl einen Vor- als auch einen Nachteil für die Intervention enthält.

Tabelle 174: Evidenzprofil zur Wirksamkeit der Messung der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern bei schwangeren TTP-Patientinnen

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI) RR	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen (Monitoring vs. Kein Monitoring)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
TTP-Rezidiv										
Systematische Übersicht ^e	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^f	n.s.	15	87 ^b	0,71 (0,34 bis 1,47)	21 vs. 30 von 100 (10 von 47 vs. 12 von 40)	⊕○○○ sehr niedrig
Schwangerschaftsrate										
n.b.										
Maternale Mortalität										
Systematische Übersicht ^f	schwerwiegend ^c	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	92	166 ^b	-	11 vs. 26 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
Neonatale Mortalität										
n.b.										
Fehlgeburt/Abort										
Systematische Übersicht ^e	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^d	n.s.	15	87 ^b	1,42 (0,57 bis 3,56)	21 vs. 15 von 100 (10 von 47 vs. 6 von 40)	⊕○○○ sehr niedrig
Frühgeburt										
Systematische Übersicht ^e	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^d	n.s.	15	87 ^b	0,51 (0,13 bis 1,91)	14 vs. 27 von 100 (4 von 29 vs. 3 von 11)	⊕○○○ sehr niedrig
Lebendgeburt										
Systematische Übersicht ^e	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^d	n.s.	15	87 ^b	1,03 (0,80 bis 1,32)	74 vs. 72 von 100 (35 von 47 vs. 29 von 40)	⊕○○○ sehr niedrig
Präeklampsie										
Systematische Übersicht ^e	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^d	n.s.	15	32 ^b	0,54 (0,08 bis 3,55)	17 vs. 31 von 100 (1 von 6 vs. 8 von 26)	⊕○○○ sehr niedrig
Systematische Übersicht ^f	schwerwiegend ^c	n.s.	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	92	166 ^b		TTP und gleichzeitige Präeklampsie/Eklampsie /HELLP-Syndrom: 17.5 von 100 (29 von 166)	⊕○○○ sehr niedrig
Wachstumsretardierung										
n.b.										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI) RR	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen (Monitoring vs. Kein Monitoring)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
a: Heterogenität in Beschreibung der eingeschlossenen Veröffentlichungen sowie unterschiedliches Monitoring und verschiedene prophylaktische Interventionen und Behandlungen b: Schwangerschaften c: Daten wurden teilweise vor 1980 erhoben, ein Großteil der Todesfälle (58,1%) erfolgte vor 1980, Vergleich zwischen vor der Schwangerschaft bestehender TTP (mit möglichem Monitoring) und initialer TTP in der Schwangerschaft (ohne Monitoring) d: 95 % KI enthält aufgrund der geringen Fallzahl sowohl einen Vor- als auch einen Nachteil für die Intervention e: Brown 2022 (systematische Übersicht und retrospektive US-amerikanische Kohortenstudie zu 87 Schwangerschaften bei 67 Frauen mit iTTP) f: Martin 2008 (systematische Übersicht mit einer Suche bis 12/2006 auf der Grundlage von Fallberichten zu 166 Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen) ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaft, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura										

Zusätzliche Evidenz auf der Grundlage von Surrogatendpunkten

Zur Evidenzbewertung des Nutzens einer Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und Präeklampsie markern wurde neben den kritischen Endpunkten die ADAMTS13-Aktivität und der sFlt-1/PIGF Quotient als surrogate-Endpunkt aufgenommen, um indirekte Evidenz der Studien einzuschließen, da diese Daten als wichtige Vergleiche und Marker für TTP-Patientinnen dienen können (siehe Tabelle 175).

Die Ergebnisse zum Surrogatendpunkt ADAMTS13-Aktivität basieren auf zwei Querschnittstudien (Sanchez-Luceros 2004, Mannucci 2001), deren Qualität der Evidenz zusammenfassend mit **niedrig** bewertet wird. Und die Ergebnisse zum Surrogatendpunkt sFlt-1/PIGF Quotient auf Grundlage einer Kohortenstudie (Béranger 2023), wobei die Qualität der Evidenz mit **niedrig** bewertet wurde.

Die ADAMTS13-Aktivität sinkt ab dem zweiten Trimenon während einer normalen Schwangerschaft mit dem Tiefpunkt gegen Ende der Schwangerschaft und erreicht Werte von bis zu 25-30 %. Die Messungen des sFlt-1/PIGF Quotient bei TTP zeigt im Besonderen vor der 34. Schwangerschaftswoche eine erhöhte Anzahl von Patientinnen (49 von 100) mit sFlt-1/PIGF-Quotient über dem Schwellenwert.

Die Qualität der ausschließlich auf Ergebnissen auf zum größten Teil nicht vergleichenden Beobachtungsstudien basierenden Evidenz wurde aufgrund von **Indirektheit abgewertet**, da in Sanchez-Luceros 2004 und Mannucci 2001 die ADAMTS13-Aktivität nicht bei TTP-Patientinnen, sondern bei gesunden Schwangeren und Nicht-Schwangeren bestimmt wurde. Und durch die Messung des sFlt-1/PIGF Quotient bei TTP in Béranger 2023 nur indirekt Rückschlüsse auf die Spezifität dieses Präeklampsie markers im Zusammenhang mit TTP geschlossen werden können (siehe Tabelle 175).

Tabelle 175: Ergänzendes Evidenzprofil zur Wirksamkeit der Messung von der ADAMTS13-Aktivität, des Blutbildes und von Präeklampsie-Markern auf Siurrogatendpunkte bei schwangeren TTP-Patientinnen

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
ADAMTS13-Aktivität (Surrogate-Endpunkt)										
Beobachtungsstudie ^e	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	1	325 ^b	6-11 Wochen kein Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren 12-16 Wochen Unterschiede	gesunde Schwangere: 6-11 Woche: 87% (58-123, SD18) 12-16 Woche: 72% (30-116, SD18) 17-23 Woche: 65% (28-88, SD15) 24-28 Woche: 61% (30-88, SD14) 29-35 Woche: 65% (28-95, SD16) 36-40 Woche: 58% (29-87, SD13) Nicht-Schwangere: 74% (36-114), SD19	⊕⊕○○ niedrig
Beobachtungsstudie ^f	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	1	69 ^c		gesunde Schwangere: 1. Trimenon: 94% (40-160, SD31) 2. Trimenon: 64% (22-135, SD34) 3. Trimenon: 64% (38-102, SD15) gesunde Erwachsene 20-30 Jahre (n=52): 100% (40-170, SD32)	⊕⊕○○ niedrig
sFlt-1/PIGF Quotient - Präeklampsie-Marker (Surrogate-Endpunkt)										
Beobachtungsstudie ^g	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	1	71		<34 SS-Woche beginnenden TTP: 48,8 von 100 (21 von 43) sFlt-1/PIGF-Quotient über Schwellenwert 85 >34 SS-Woche beginnenden TTP: 17,2 von 100 (5 von 29) sFlt-1/PIGF-Quotient über Schwellenwert 110	⊕⊕○○ niedrig
a: hohes Verzerrungsrisiko da keine TTP-Patientinnen, sondern gesunde Schwangere und Nicht-Schwangere b: 55 Nicht-Schwangere, 202 Schwangere, 68 postpartal im Wochenbett										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
c: 69 Frauen während einer normalen Schwangerschaft: erstes Trimenon (n=18) zweites Trimenon (n=19) drittes Trimenon (n=32), 177 gesunde Kontrollgruppe d: nur indirekt Rückschlüsse auf Nutzen von Messung des sFlt-1/PIGF Quotient möglich e: Sanchez-Luceros 2004 (vergleichende argentinische Querschnittstudie aus den Jahren 2000 bis 2002 unter Einschluss von 325 Frauen, von denen 202 schwanger waren) f: Mannucci 2001 (vergleichende italienische Querschnittstudie zu 69 schwangeren Frauen) e: Béranger 2023 (französische retrospektive Kohortenstudie zu 71 TTP-Patientinnen mit TTP-Beginn in der Schwangerschaft) ARR: absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko, SD: Standardabweichung, sFlt-1/PIGF: soluble FMS like tyrosine kinase 1/Placental Growth Factor, SS: Schwangerschaft, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura										

5.9.31. Fragestellung 31

Die Evidenzbewertung des Nutzens eines therapeutischen Plasma-Austausches basiert vorrangig auf einer systematischen Übersichtsarbeit (Martin 2008) auf der Grundlage von Fallberichten und Fallserien. Für die kritischen Endpunkte maternale Mortalität, Fehlgeburt/Abort und perinatale Mortalität liegen Ergebnisse vor, die auf den Ergebnissen von 92 Veröffentlichungen zu 166 Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen basieren (siehe Tabelle 176).

Im Vergleich zu Patientinnen, welche in den Jahren 1955 bis 1980 schwanger wurden, von denen nur 17 % eine TPE zur Behandlung der TTP während der Schwangerschaft erhielten, ist die Mortalität der Mütter zum Zeitraum 1996 bis 2006 (96,5 % mit TPE) von 58 auf 9 pro 100 Schwangerschaften deutlich gesunken.

Die Fehlgeburt/ Abort-Rate und perinatale Mortalität wurde durch die vermehrte Durchführung von Plasmatherapie von 50 vs. 17 Fehlgeburten im dritten Trimester bei 100 Schwangerschaften. Trotzdem bleibt die perinatale Mortalität immer noch hoch, auch wenn diese von 692 (1955 bis 1980) auf 454 (1996 bis 2006) bei 1000 Schwangerschaften gesenkt werden konnte.

Die Qualität der Evidenz wurde zusammenfassend mit **sehr niedrig** bewertet. Die Qualität der Ergebnisse basiert auf systematischen Übersichten auf der Grundlage von Fallserien und Fallberichten, die jedoch aus mehreren Gründen abgewertet wurde (siehe Tabelle 176):

- Aufgrund von schwerwiegenden **Studienlimitationen** durch die reine historische Beobachtung (Martin, 2008) von Fallberichten und Fallserien ohne direkte Vergleichsgruppen und fehlender Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren.
- Aufgrund von **Indirektheit** da auch in der Vergleichsgruppe 17 % der Patientinnen eine TTP erhielten und sich die weiteren Therapieoptionen seit 1980 und auch nach 2006 grundlegend geändert haben.

Tabelle 176: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichen de Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI)	RR	Absoluter Effekt per 100 Patientinnen (mit vs. ohne therapeutischen Plasma-Austausch) ^b	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen				
TTP-Rezidiv											
n.b.											
Schwangerschaftsrate											
n.b.											
Maternale Mortalität											
systematische Übersicht ^f	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^e	n.s.	n.s.	92	166 ^d	0,15 (0,06 bis 0,36) ^b		9 vs. 17 vs. 58 von 100 (5 von 57 vs. 9 von 53 vs. 25 von 43)	⊕○○○ sehr niedrig
Neonatale Mortalität											
n.b.											
Fehlgeburt/Abort und perinatale Mortalität											
systematische Übersicht ^f	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^e	n.s.	n.s.	92	166 ^d	n.b.		Mortalität im dritten Trimester: 50 vs. 17 von 100 perinatale Mortalität: 69 vs. 45 von 100 ^c	⊕○○○ sehr niedrig
Frühgeburt											
n.b.											
Lebendgeburt											
n.b.											
Präeklampsie											
n.b.											
a: Einschränkungen durch reine historische Beobachtung von Fallberichten und Fallserien ohne direkte Vergleichsgruppen, Berücksichtig anderer Einflussfaktoren b: Es erfolgt ein Vergleich zwischen einer in den Jahren 1996 bis 2006 behandelten Gruppe (96,5% mit TPE), in den Jahren 1980 bis 1995 (91,7% mit TPE) und in den Jahren 1955 bis 1980 (17 % mit TPE) behandelten Gruppe, zur Berechnung des RR wurde die Gruppe 1996 bis 2006 mit der Gruppe 1955 bis 1980 verglichen c: hauptsächlich aufgrund von Totgeburten im zweiten Trimester d: Schwangerschaften e: Veränderung anderer Therapieoptionen (neben dem Plasma-Austausch) f: Martin 2008 (systematische Übersicht mit einer Suche bis 12/2006 auf der Grundlage von Fallberichten zu 166 Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen)											
ARR: absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaften, TPE: Therapeutic plasma exchange/ therapeutischer Plasma-Austausch, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura											

Zusätzliche Evidenz auf der Grundlage von Surrogatendpunkten

Die Evidenzbewertung des herangezogenen Surrogatendpunkt Sicherheit des therapeutischen Plasma-Austausches während der Schwangerschaft basiert vorrangig auf einer systematischen Übersichtsarbeit (Wind 2021) auf der Grundlage von Fallberichten, Fallserien und Kohortenstudien. Dabei basieren die Ergebnisse auf 279 Veröffentlichungen mit 753 Schwangerschaften davon 108 bei TTP-Patientinnen (siehe Tabelle 177).

Im Vergleich zu durchgeführten TPE bei Nicht-Schwangeren konnten keine vermehrten Nebenwirkungen oder Risiken bei Schwangeren festgestellt werden. Lediglich Hypotension trat vermehrt auf (bei 52 von 1000 schwangere vs. zwischen 4 und 42 von 1000 nicht-schwangeren Frauen).

Die Qualität der Evidenz wurde zusammenfassend mit **sehr niedrig** bewertet und wurde aus folgenden Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Indirektheit** durch Abweichungen zur PICO-Frage, da der therapeutische Plasma-Austausch bei einem Großteil aufgrund von anderen Indikationen als TTP durchgeführt wurde.
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da Nebenwirkungen nicht in allen Veröffentlichungen einheitlich beschreiben wurden, sowie keine Unterscheidung nach Indikation vorgenommen wurde.

Tabelle 177: Ergänzendes Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines frühzeitigen Plasma-Austausches bei schwangeren TTP-Patientinnen auf Surrogatendpunkte bei schwangeren TTP-Patientinnen

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%-KI) per 100 Patientinnen bei therapeutischem Plasma-Austausch	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
Sicherheit TPE in Schwangerschaft/Nebenwirkungen (surrogate-Endpunkt)										
systematische Übersicht ^c	n.s.	Schwerwiegen ^d	schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	279	753 ^b	-	Hypotonie 5,2 von 100 (39 von 753) (vs. Nicht-Schwangere 0.4-4.2 von 100) Urtikaria 2.9 von 100 (22 von 753) (vs. 0.7-12.0 von 100) Rigor 0 (0 von 753) (vs. 1.1-8.8 von 100) Parästhesie durch Hypokalzämie 1.1 von 100 (8 von 753) (vs.1.5-9.0 von 100) Kopfschmerz 0.7 von 100 (5 von 753) (vs. 0.3-5.0 von 100) Muskelkrämpfe 0.3 von 100 (2 von 753) (vs. 0.4-2.5 von 100) Übelkeit 0.5 von 100 (4 von 753) (vs. 0.1-1.0)% Thrombose/Blutung 0.5 von 100 (4 von 753) (vs. 0.02-0.70 von 100) Hepatitis 0.4 von 100 (3 von 753) (vs. 0,7%) Zugangsbezogene Infektionen 0.4 von 100 (3 von 753) (vs. 0.3 von 100) fetalen Distress 1.1 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
a: Komplikationen nur im Gesamten betrachtet und nicht nach Indikation der TPE, Einschränkungen durch Indirektheit da von 753 TPE nur 108 aufgrund von TTP durchgeführt wurden b: Schwangerschaften c: Wind 2021: systematische Übersicht mit einer Suche bis 11/2021 auf der Grundlage von Fallberichten von 239 Fallberichten oder Serien zu Indikationen einer Apherese in der Schwangerschaft KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaften, TPE: Therapeutic plasma exchange/therapeutischer Plasma-Austausch, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura										

5.9.32. Fragestellung 32

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. Eine systematische Übersicht fasst Fallberichte und –serien für 166 Frauen mit Schwangerschaftsassoziierter TTP zusammen und berichtet, dass 21 von 166 Diagnosen postpartal gestellt wurden. Die Querschnittsstudie beschreibt die ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl bei 202 gesunden Frauen während der Schwangerschaft und nach der Geburt (siehe Tabelle 178).

Unter 166 Schwangerschaften mit TTP wurde unabhängig vom Monitoring das postpartale Auftreten der TTP bei 127 von 1000 schwangerschaftsinduzierten TTP-Diagnosen beobachtet. Gesunde Patientinnen weisen in der frühen Phase nach der Geburt geringere und später höhere ADAMTS13-Konzentrationen auf, während die mittleren Thrombozyten in der frühen und späten postpartalen Phase nach Geburt leicht über dem Vergleichsniveau der Nicht-Schwangeren lagen.

Das Ergebnis, dass bei 127 von 1000 Frauen eine TTP im Rahmen der Schwangerschaft nach der Geburt auftritt, deutet darauf hin, dass ein Monitoring auch nach Geburt für diese Patientinnen einen Nutzen aufweisen kann. Durch die Messungen bei gesunden Frauen können indirekt Rückschlüsse auf die Verläufe bei TTP-Patientinnen gezogen werden. So stellt der Zeitraum des physiologischen Abfalls der ADAMTS13-Aktivität postpartal möglicherweise ein Risiko für Patientinnen dar, sodass diese von einer Kontrolle postpartal profitieren könnten.

Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 178):

- Aufgrund von **Studienlimitationen** in der systematischen Übersicht durch Einschluss von Fällen ab 1955 mit veralteten diagnostischen und therapeutischen Optionen
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da eine starke Heterogenität in der Behandlung der eingeschlossenen Fälle der systematischen Übersicht vorliegt
- Aufgrund von **Indirektheit** da kein direktes Monitoring in der systematischen Übersicht erfolgte und in der Querschnittsstudie keine TTP-Patientinnen eingeschlossen wurden

Tabelle 178: Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines postpartalen Labor-Monitoring (ADAMTS13-Aktivität, BB) bei TTP-Patientinnen auf maternale Endpunkte

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzurei-chende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%KI) per 1000 TTP-Patientinnen ohne vs. mit Monitoring	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patient-innen			
TTP postpartal										
Systema-tische Übersicht	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	92	166 ^c	-	Ohne Monitoring: 127 von 1000	⊕○○○ sehr niedrig
Mortalität Mutter										
-										
Mortalität Kind										
-								-		
ADAMTS13-Aktivität										
Querschnit-t-studie	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	1	123 ^{d,e}	-	Früh ^f postpartal (N=31): 52% (22-89) Spät ^f postpartal (N=37): 102% (67-161) Nicht-Schwangere (N=55): 74% (36-114)	⊕○○○ sehr niedrig
Thrombozytenzahl										
Querschnit-t-studie	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	1	123 ^e	-	Früh ^f postpartal (N=16): 292 10 ⁹ /L (97-507) Spät ^f postpartal (N=25): 301 10 ⁹ /L (138-592) Nicht-Schwangere (N=19): 282 10 ⁹ /L (165-461)	⊕○○○ sehr niedrig
Präeklampsie/HELLP										
-										
a: niedrige methodische Qualität (Abwertung um 1 Kategorie) b: Studie schließt Patientinnen mit initialer und rekurrenter TTP ab 1955 ein und berichtet keine Vergleiche zum postpartalen Monitoring (Abwertung um 2 Kategorien) c: Schwangerschaften mit TTP, davon 145 vor Geburt und 21 nach Geburt d: keine TTP-Patientinnen, sondern gesunde Schwangere nach der Geburt und Nicht-Schwangere, Einzelmessungen der Frauen es wurden keine Verläufe erfasst (Abwertung um 2 Kategorien) e: 55 Nicht-schwangere Frauen, 68 postpartale Frauen f: postpartal früh = im Mittel 1,5 Tage und spät = im Mittel 15,6 Tage nach der Geburt KI: Konfidenzintervall; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.33. Fragestellung 33

Für den kritischen Endpunkt zur Zuverlässigkeit (Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert, Negativer Prädiktiver Wert, Likelihood-Ratio) der Scores liegen Ergebnisse aus drei Kohortenstudien mit bis zu 108 schwangeren Patientinnen mit Verdacht auf TTP vor. In allen Studien wurden verschiedene Scores (PLASMIC Score, modifizierter PLASMIC Score, Bentley-Score, French-Score und modifizierter French-Score) bestimmt und mit finalen Diagnosen einer TTP verglichen. Dabei enthielten alle Kohorten schwangere Patientinnen, aber in nur einer in China durchgeführten Studie wurden insgesamt 8 Patientinnen eingeschlossen, bei denen final eine TTP diagnostiziert wurde und es wurden für diese Patientinnen auch separate Ergebnisse berichtet. In einer weiteren Studie wurde die Zuverlässigkeit der Scores in einer Gruppe unter Einschluss von Schwangeren mit der Gruppe der Nicht-Schwangeren verglichen. Zu den Endpunkten Geschwindigkeit der Diagnose und Mortalität Mutter und Neugeborenes konnten keine Ergebnisse gefunden werden (siehe Tabelle 179).

Zusammenfassend kann mit **sehr niedriger Qualität der Evidenz** eine eingeschränkte Zuverlässigkeit aller untersuchten Scores in der Schwangerschaft beobachtet werden.

Für den PLASMIC Score wurde für verschiedene Grenzwerte und Modifikationen eine Sensitivität zwischen 70 % (modifizierter Score) und 97 % (≥ 5) beschreiben. Die Sensitivität des Bentley-Scores betrug zwischen 30 % und 59 % und die des French Score 50 % bis 70 %. Bezüglich der Spezifität ergaben sich für den PLASMIC Score Werte zwischen 37 % und 82 %, für den Bentley Score zwischen 94 % und 98 % und für den French Score zwischen 84 % und 96 %.

Daraus ergeben sich (in Abhängigkeit von der Prävalenz) die berechneten positiven und negativen prädiktiven Werte. Die positive Likelihood-Ratio des French Score ergab 4.3, mit dem modifizierten French Score wurde der Wert 12.4 ermittelt. Die negative Likelihood-Ratio des PLASMIC Score betrug 0 bis 0.4. Für den Bentley Score betrug die negative Likelihood-Ratio 0.4 bis 0.7 und die des French Score 0.4 bis 0.5. Daraus kann eine moderate bis hohe diagnostische Güte der einzelnen Scores abgeleitet werden.

Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 179):

- Aufgrund von **Studienlimitationen** da in einer Studie nur von ca. 30 % der Patientinnen ein ADAMTS13-Assay vorlag
- Aufgrund von **Indirektheit** da zwei Studien ausschließlich Ergebnisse für alle Patientinnen (wobei bis zu 50 % der Patientinnen schwanger waren) und die dritte Studie in China durchgeführt wurde
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da die hohe Variabilität der Ergebnisse der Einzelstudien zu unterschiedlichen Therapieoptionen führen
- Aufgrund von **geringer Präzision** durch die geringe Gruppengröße und Ereigniszahlen, so dass die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %- KI zu unterschiedlichen Therapieoptionen führen.

Tabelle 179: Evidenzprofil zur Zuverlässigkeit von Scores zur TTP-Diagnostik während der Schwangerschaft

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient-innen		
Sensitivität (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): zwischen 80 (55-100) und 85%	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 97 (92-100) Bentley-Score (≥ 20): 59 (44-75) Bentley-Score (≥ 30): 30 (15–44)	⊕○○○ Sehr niedrig
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 70(42-98) French –Score (=2): 70 (42-98) Modifizierter French Score (=3): 50 (19-81)	⊕○○○ Sehr niedrig
Spezifität (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	schwer-wiegend ^h	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 46,53 ⁱ (44 bis 62) bis 71 (60–83)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 37 (25 bis 50) Bentley-Score (≥ 20): 94 (87–100) Bentley-Score (≥ 30): 98 (94-100)	⊕○○○ Sehr niedrig
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥7): 82 % (76-89) French –Score (=2): 84 (77-90) Modifizierter French Score (=3): 96 (93-99)	⊕○○○ Sehr niedrig
positiver prädiktiver Wert (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 12 ⁱ , (4-20) 35 bis 75 (65–86)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 62 (53–72) Bentley-Score (≥ 20): 88 (75–100) Bentley-Score (≥ 30): 92 (76–100)	⊕○○○ Sehr niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient-innen		
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 24 ⁱ (9–40) French –Score (=2): 26 (9–42) Modifizierter French Score (=3): 50 (19–81)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	n.s.	Sehr schwer-wiegend ^c	n.s.	1	36 ^l	PLASMIC score ≥ 6 and LDH-to-AST ratio ≥ 5.5 : 71 %	⊕⊕○○ Niedrig
Negativ prädiktiver Wert (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 78, 97 ⁱ (93–100) bis 100	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 91 (79–100) Bentley-Score (≥ 20): 75 (65–86) Bentley-Score (≥ 30): 65 (54–76)	⊕○○○ Sehr niedrig
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 97 ⁱ (94–100) French –Score (=2): 97 (94–100) Modifizierter French Score (=3): 96 (93–99)	⊕○○○ Sehr niedrig
Likelihood-Ratio+									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 1.7 ⁱ (1.2–2.5) bis 2.9	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 1.6 Bentley-Score (≥ 20): 9.8 Bentley-Score (≥ 30): 14.9	⊕○○○ Sehr niedrig
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 3.9 ^j (2.3–6.9) French –Score (=2): 4.3 (2.5–7.7) Modifizierter French Score (=3): 12.4 (4.3–35.8)	⊕○○○ Sehr niedrig
Likelihood-Ratio-									

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Diagnostische Güte zur Prognose einer TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient-innen		
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^c	n.s.	3	385 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 0, 0.3 bis 0.4 ⁱ (0.1-1.3)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	Sehr schwer-wiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 0.1 Bentley-Score (≥ 20): 0.4 Bentley-Score (≥ 30): 0.7	⊕○○○ Sehr niedrig
	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^c	n.s.	1	134 ^k	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 0.4 ^j (0.1–0.9) French –Score (=2): 0.4 (0.1-0.9) Modifizierter French Score (=3): 0.5 (0.3–1.0)	⊕○○○ Sehr niedrig
Geschwindigkeit der Diagnose sowie Mortalität Mutter und Neugeborenes									
n.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
a: ein ADAMTS13-Assay wurde in einer Studie bei 40/134 Patient*innen mit Verdacht auf TTP (einschließlich aller Patient*innen mit bestätigter TTP) durchgeführt (Abwertung um 1 Kategorie) b: zwei Studien berichten ausschließlich Ergebnisse für alle Patient*innen (nur < 50 % waren schwanger), eine weitere wurde in China durchgeführt (Abwertung um 1 Kategorie) c: sehr kleine Fallzahlen schwangerer Patientinnen mit TTP in 2 Studien (0 bzw. 3 Patientinnen), die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %-KI führen zu unterschiedlichen Therapieoptionen (Abwertung um 1-2 Kategorien) d: Einschluss von 3 Studien (Fage 2022: n=134, Tang 2018: n=134, Wynick 2020: n=117) mit 108 TTP Patient*innen (Fage 2022: n=10, Tang 2018: n=36, Wynick 2020: n=62), von denen 108 (Fage 2022: n=67, Tang 2018: n=36, Wynick 2020: n=5) schwanger waren, bei 8 von ihnen wurde eine TTP bestätigt e: 3 von 5 Frauen in/um die Schwangerschaft hatten einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score mit niedrigem bis mittlerem Risiko (<6) und Bentley-Score mit niedrigem Risiko (<20) nicht entsprechend bewertet wurde (Abwertung um 1 Kategorie) f: Wynick 2020, davon 62 (53 %) mit TTP, 5 Frauen waren schwanger, bei 3 von ihnen wurde eine TTP festgestellt g: Studien berichten ausschließlich Ergebnisse für alle Patientinnen, von denen nur 50 % schwanger waren (Abwertung um 1 Kategorie) h: Hohe Variabilität der Ergebnisse der Einzelstudien mit unterschiedlichen Therapieoptionen (Abwertung um 1-2 Kategorien) i: beim Einschluss schwangerer Patientinnen waren Spezifität, PPV und LR+ geringer als in der Gruppe ohne Schwangere bei vergleichbarer Sensitivität, NPV und LR- j: beim Einschluss schwangerer Patientinnen waren PPV und LR+ geringer als in der Gruppe ohne Schwangere bei vergleichbarer Sensitivität, Spezifität, NPV und LR- k: Fage 2022, davon 67 schwangere Patientinnen l: Tang 2018, 134 Patient*innen (36, 27 % mit TTP), 36 waren schwanger KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

Die in Tabelle 179 genannten Prävalenzen führen bei einer Prävalenz von 25 % (d.h. wenn 250 von 1000 schwangeren Patientinnen eine TTP aufweisen) zu richtig positiven Anzahlen zwischen 75 und 242 von 1000 getesteten Patientinnen bei einem hohen Schwellenwert des Bentley-Scores (≥ 30) bzw. einem geringen Schwellenwert des PLASMIC Scores 242 (PLASMIC score ≥ 5). Ein richtig negatives Ergebnis erhalten dann deutlich weniger Patientinnen bei Nutzung des PLASMIC Scores ≥ 5 (278) im Vergleich zu allen anderen und insbesondere dem Bentley-Score ≥ 30 (735 Patientinnen). In beiden Fällen profitieren die Patientinnen vom Test, da sie zeitnah eine adäquate Therapie erhalten.

Eine Übertherapie ergibt sich bei Patientinnen mit einem falsch positivem Ergebnis. Diese ist besonders hoch beim PLASMIC Score ≥ 5 (472 von 1000 untersuchten Patientinnen) und sehr gering beim Bentley-Score ≥ 30 (15 Patientinnen). Eine Untertherapie bei falsch negativen Patientinnen wäre häufig beim Bentley-Score ≥ 30 (175 Patientinnen) und gering beim PLASMIC score ≥ 5 bei 8 Patientinnen.

Des weiteren ist die Prävalenz zu beachten, welche in den eingeschlossenen Studien zwischen 7,5 % (Fage 2022) und 53 % (Wynick 2020) lag. Bei steigender Prävalenz nimmt die Anzahl richtig positiver und falsch negativer Werte zu und die Anzahl richtig negativer und falsch positiver Werte ab. Die Qualität der Evidenz wurde wie im Falle von Sensitivität und Spezifität mit sehr niedrig bewertet.

Tabelle 180: Evidenzprofil zur Aufteilung der Patient*innen mit V.a. auf TTP/TMA nach den Ergebnissen verschiedener laborchemischer Testverfahren zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten schwangeren Patientinnen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
Patient*innen mit richtig positiven Ergebnissen									
Beobachtungsstudien	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 200 (138 bis 250)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^b	Sehr schwerwiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 242 (230 bis 250) Bentley-Score (≥ 20): 148 (110 bis 188) Bentley-Score (≥ 30): 75 (38 bis 110)	
	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 175 (105 bis 245) French –Score (=2): 175 (105 bis 245) Modifizierter French Score (=3): 125 (48 bis 202)	
Patient*innen mit falsch positiven Ergebnissen									
Beobachtungsstudien	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 352 (285 bis 420)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^b	Sehr schwerwiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 472 (375 bis 562) Bentley-Score (≥ 20): 45 (0 bis 98) Bentley-Score (≥ 30): 15 (0 bis 45)	
	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 135 (82 bis 180) French –Score (=2): 120 (75 bis 172) Modifizierter French Score (=3): 30 (8 bis 52)	
Patient*innen mit richtig negativen Ergebnissen									
Beobachtungsstudien	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 397 (330 bis 465)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^b	Sehr schwerwiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 278 (188 bis 375) Bentley-Score (≥ 20): 705 (652 bis 750) Bentley-Score (≥ 30): 735 (705 bis 750)	
	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 615 (570 bis 668) French –Score (=2): 630 (578 bis 675)	

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Anzahl bei 1000 getesteten schwangeren Patientinnen mit Verdacht auf TTP und einer TTP-Prävalenz von 25 % ^a	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient*innen		
								Modifizierter French Score (=3): 720 (698 bis 742)	
Patient*innen mit falsch negativen Ergebnissen									
Beobachtungsstudien	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	PLASMIC score (≥ 6): 50 (0 bis 112)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^b	Sehr schwerwiegend ^{c,e}	n.s.	1	117 ^f	PLASMIC score (≥ 5): 8 (0 bis 20) Bentley-Score (≥ 20): 102 (62 bis 140) Bentley-Score (≥ 30): 175 (140 bis 212)	
	schwerwiegend ^a	n.s.	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^c	n.s.	1	134 ^d	Modifizierter PLASMIC-score (≥ 7): 75 (5 bis 145) French –Score (=2): 75 (5 bis 145) Modifizierter French Score (=3): 125 (48 bis 202)	
a: ein ADAMTS13-Assay wurde in einer Studie bei 40/134 Patient*innen mit Verdacht auf TTP (einschließlich aller Patient*innen mit bestätigter TTP) durchgeführt (Abwertung um 1 Kategorie) b: zwei Studien berichten ausschließlich Ergebnisse für alle Patient*innen (nur < 50 % waren schwanger), eine weitere wurde in China durchgeführt (Abwertung um 1 Kategorie) c: sehr kleine Fallzahlen schwangerer Patientinnen mit TTP in 2 Studien (0 bzw. 3 Patientinnen), die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %-KI führen zu unterschiedlichen Therapieoptionen (Abwertung um 1-2 Kategorien) d: Angaben für Fage 2022 (Se: 80%; 95%KI 55-100; Sp: 53%; 95%KI 44-62) e: Wynick 2020, 3 von 5 Frauen in/um die Schwangerschaft hatten einen schweren ADAMTS13-Mangel, der durch den PLASMIC-Score mit niedrigem bis mittlerem Risiko (<6) und Bentley-Score mit niedrigem Risiko (<20) nicht entsprechend bewertet wurde (Abwertung um 1 Kategorie) f: Wynick 2020, davon 62 (53 %) mit TTP, 5 Frauen waren schwanger, bei 3 von ihnen wurde eine TTP festgestellt g: Studien berichten ausschließlich Ergebnisse für alle Patientinnen, von denen nur 50 % schwanger waren (Abwertung um 1 Kategorie) h: Hohe Variabilität der Ergebnisse der Einzelstudien mit unterschiedlichen Therapieoptionen (Abwertung um 1-2 Kategorien) i: beim Einschluss schwangerer Patientinnen waren Spezifität, PPV und LR+ geringer als in der Gruppe ohne Schwangere bei vergleichbarer Sensitivität, NPV und LR- j: beim Einschluss schwangerer Patientinnen waren PPV und LR+ geringer als in der Gruppe ohne Schwangere bei vergleichbarer Sensitivität, Spezifität, NPV und LR- KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: keine schwerwiegenden Einschränkungen; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TMA: Thrombotische Mikroangiopathie; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura									

5.9.34. Fragestellung 34

Für die kritischen Endpunkte maternale und neonatale Mortalität, maternale Morbidität und Organschäden der Mutter liegen Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien mit bis zu 152 schwangeren Patientinnen mit Verdacht auf TTP vor. Alle Arbeiten basieren auf retrospektiv genutzten Labor- und Gesundheitsdaten. Zu den Endpunkten Abort, Schwere der Rückfälle, Lebendgeburt und Schwangerschaftskomplikationen konnten keine Ergebnisse gefunden werden (siehe Tabelle 181).

Zusammenfassend kann mit **niedriger Qualität der Evidenz** eine erhöhte Mortalität bei Mutter und Neugeborenem in der Gruppe der TTP-Patientinnen gegenüber der HELLP-Syndrom-Patientinnen vermutet werden (RR 4,89; 95 %KI 0,18 bis 132) und 1,45 (95 %KI 0,67 bis 3,15). Während von 1000 schwangeren Patientinnen mit HELLP-Syndrom 176 Mütter und 270 Neugeborene versterben, erhöht sich diese Anzahl bei Müttern mit TTP auf 860 (95 %KI 32 bis 1000) Mütter bzw. 391 (95 %KI 181 bis 850) Neugeborene.

Weitere Ergebnisse niedriger Qualität der Evidenz liegen zur Morbidität der Mutter und dem Auftreten von Organversagen vor. Es zeigte sich eine erhöhte schwere mütterliche Morbidität in der Form eines akuten Lungenödems (RR 1,19 (0,65 bis 2,19)) in der Gruppe der TTP-Patientinnen. Erhöhte schwere mütterliche Morbidität in Bezug zum ZNS (RR 0,11 (0,01 bis 1,67)), der Leber (RR 0,25 (0,02 bis 3,94)) und disseminierte intravaskuläre Gerinnung (RR 0,38 (0,06 bis 2,46)) zeigte sich in der Gruppe HELLP-Syndrom-Patientinnen.

Außerdem konnte mit moderater Qualität der Evidenz in der Gruppe der TTP-Patientinnen eine erhöhte Rate an akutem (RR 33,4; 95 %KI 1,80 bis 620) und chronischem Nierenversagen (RR 3,65; 95 %KI 1,24 bis 10,75) festgestellt werden.

Die Grade-Bewertung basiert auf niedriger und moderater Qualität der Evidenz auf Ergebnissen auf vergleichenden Beobachtungsstudien. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da eine Kohortenstudie auf gematchten Fällen und Kontrollen basiert
- Aufgrund von **Indirektheit** da eine Studie TTP und aHUS-Fälle zusammen auswertet
- Aufgrund von **unzureichender Präzision** durch die geringe Gruppengröße und Ereigniszahlen, sodass die daraus folgenden unteren und oberen Grenzen der 95 %- KI zu unterschiedlichen Ergebnissen führten.

Tabelle 181: Evidenzprofil zur Differentialdiagnose TTP bei schwangeren Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patientinnen mit HELLP vs. TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
Mortalität Mutter										
Beobachtungsstudien	n.s. ^c	n.s.	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	2	152	4,89 (0,18 bis 132)	176 vs. 860 (32 bis 1000)	⊕⊕○○ niedrig
Perinatale Mortalität										
Beobachtungsstudien	schwerwiegen ^d	n.s.	n.s.	schwerwiegend ^b	n.s.	1	96 ⁱ	1,45 (0,67 bis 3,15)	270 vs. 391 (181 bis 850)	⊕⊕○○ niedrig
Morbidität Mutter										
Beobachtungsstudien	n.s. ^c	n.s.	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	n.s.	1	58 ^g	ZNS: 0,11 (0,01 bis 1,67)	500 vs. 55 (5 bis 835)	⊕⊕○○ niedrig
				Leber: 0,25 (0,02 bis 3,94)				210 vs. 52 (4 bis 827)		
				akutes Lungenödem: 1,19 (0,65 bis 2,19)				520 vs. 619 (338 bis 1000)		
				Disseminierte intravaskuläre Gerinnung: 0,38 (0,06 bis 2,46)				330 vs.125 (20 bis 812)		
				n.s.				akutes Nierenversagen: 33,4 (1,80 bis 620)	330 vs. 1000 (594 bis 1000)	⊕⊕⊕○ moderat
Morbidität Neugeborenes										
n.b.										
Abort										
n.b.										
Schwere der Rückfälle										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publi-kations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko (95%-KI) per 1000 Patientinnen mit HELLP vs. TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patient-innen			
n.b.										
Organschäden										
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegen ^d	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	96 ⁱ	Chronisches Nierenversagen: 3,65 (1,24 bis 10,75)	85 vs.310 (105 bis 914)	⊕⊕⊕○ moderat
	n.s. ^c	n.s.	schwer-wiegend ^a	schwer-wiegend ^b	n.s.	2	152	chronische Hypertonie: 0,75 (0,38 bis 1,48)	134 vs.100 (51 bis 198)	⊕⊕○○ niedrig
Lebendgeburt										
n.b.										
Schwangerschaftskomplikationen										
n.b.										
a: keine Unterscheidung TTP oder aHUS in 1 Studie b: aufgrund der geringen Fallzahl umfasst das 95%Konfidenzintervall sowohl einen Vorteil für Patient*innen mit TTP als auch HELLP c: keine Abwertung aufgrund der Durchführung mit gematchten Kontrollen, da Ergebnisse der Kohortenstudie bestätigt werden d: Abwertung aufgrund der Durchführung mit gematchter Kontrolle e: Patientinnen TTP und PreE-HELLP (n=29) vs. TTP allein (n=137) f: TTP (n= 137) vs. Patientinnen TTP und PreE-HELLP (n=29) g: 8 schwangere TTP/ aHUS-Patientinnen aus Kohorte von 58 Patientinnen mit Verdacht auf HELLP Syndrom h: keine Beschreibung der Unterscheide zwischen primärer TTP-Diagnose und initialer HELLP Diagnose bei TTP i: 13 schwangere TTP-Patientinnen und 83 dem Schwangerschaftsalter vergleichbare HELLP-Patientinnen ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaft, TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura, LDH: Laktat-Dehydrogenase, AST: Aspartat-Aminotransferase, ZNS: zentrales Nervensystem, DIC: disseminierte intravaskuläre Gerinnung										

5.9.35. Fragestellung 35

Für die kritischen Endpunkte Inzidenz der TTP bei schwerer Thrombozytopenie, maternales und neonatales Überleben und Hämolyseparameter (LDH) liegen Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien mit bis zu 1224 schwangeren Patientinnen vor. In den Studien wurde die Häufigkeit der TTP in einer Kohorte aus schwangeren Patientinnen mit TMA (Béranger 2024) und einer Kohorte mit schwangeren Patientinnen mit Thrombozyten ≤ 75 G/L (Delmas 2015) durch Messung der ADAMTS13-Aktivität bestimmt und für Patient*innen mit TTP das Überleben von Mutter und Kind beschrieben.

Zusammenfassend kann mit **moderater bis niedriger Qualität der Evidenz** eine Inzidenz von 9,2 % und maternale und neonatale Überlebensraten von 98% bzw. 65 % festgestellt werden. Unter 1224 schwangeren Patientinnen mit TMA oder Thrombozytopenie ≤ 75 G/L wurde bei 112 eine TTP diagnostiziert. In einer Studie (Béranger 2024) zeigt sich, dass die Mortalität der Neugeborenen abhängig vom Schwangerschaftszeitpunkt war. Von den im ersten Trimester Geborenen überlebten 545 von 1000, im zweiten Trimester waren es 240 von 1000 und im dritten Trimester 906 von 1000, während postpartal keines der Neugeborenen verstarb (siehe Tabelle 182).

Die GRADE-Bewertung basiert auf moderater bis niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da kein Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wurde
- Aufgrund von **Indirektheit**, da in einer Studie die Ausgangspopulation aus schwangeren Patientinnen mit TMA bestand
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da die hohe Variabilität der Behandlung in den Einzelstudien vorlag, zum Teil war in einer Gruppe bei einigen Patientinnen durch spontane Remission keine Therapie nötig
- Aufgrund von **unzureichender Präzision** durch die geringe Gruppengröße und Anzahl von neonatalen Todesfällen in einer Studie.

Tabelle 182: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer Differentialdiagnose TTP vs. HELLP-Syndrom bei schwangeren Patientinnen mit TMA

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichende Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Ergebnisse (95%-KI) und Ereignisse bei 1000 Patient*innen mit TTP	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient-innen		
Inzidenz TTP (%)									
Beobach-tungs-studien	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^a	n.s.	n.s.	2	1224 ^a	9,14 % (7,5 – 10,8) (92 von 1000)	⊕⊕⊕○ moderat
Mutter - Überlebensrate (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	2	112 ^c	98,1 % (94-100) (981 von 1000)	⊕⊕○○ niedrig
Kind - Überlebensrate (%)									
Beobach-tungs-studien	schwer-wiegend ^g	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^f	n.s.	1	106 ^{d,e}	65 % (33-97 %) (745 von 1000) 1. Trimester 545 (213-720) von 1000 (6 von 11) 2. Trimester 240 (115-434) von 1000 (6 von 25) 3. Trimester 906 (797-959) von 1000 (48 von 53) Postpartum 1000 von 1000 (17 von 17)	⊕⊕○○ niedrig
Morbidität Mutter									
n.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morbidität Kind									
n.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rezidiv Severity (Organschäden)									
n.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämolyseparameter									
Beobach-tungs-studie	schwer-wiegend ^g	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	n.s.	1	108 ^c	Mediane LDH: 1400 U/L (IQR 1992 U/L)	⊕○○○ Sehr niedrig
LDH/AST Ratio									

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Ergebnisse (95%-KI) und Ereignisse bei 1000 Patient*innen mit TTP		Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
n.b.										
a: Eine Kohortenstudie von Béranger bestand aus 1174 schwangeren TMA- Patientinnen und eine weitere aus Delmas aus 50 schwangeren Patientinnen mit Thrombozyten ≤ 75 G/L b: keine einheitliche Therapie c: 108 schwangere TTP-Patientinnen (52 iTTP, 27 uTTP, 29 cTTP) und 4 TTP-Patientinnen (3cTTP und 1 iTTP) d: 2 freiwillige Schwangerschaftsabbrüche in 108 TTP-Patientinnen e: von 4 TTP-Patientinnen haben 2 ihre Babys kurz nach der Geburt verloren f: geringe Fallzahl und Ereignisse (Todesfälle) g: es wurden keine Ergebnisse zur Kontrollgruppe ohne TTP berichtet IQR: Intraquartilsbereich; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; TMA: Thrombotic microangiopathy; TTP: Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura, uTTP: acquired TTP of unidentified mechanism, LDH: Laktatdehydrogenase										

5.9.36. Fragestellung 36

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 Endpunkten Konzeption konnten keine Ergebnisse gefunden werden (siehe Tabelle 183).

In allen Studien erfolgte ein Monitoring vor oder ab Beginn der Schwangerschaft. Dabei wurden die Ergebnisse der Schwangerschaften zwischen den Frauen mit Monitoring bzw. mit verschiedenen Ausprägungen des Anti-Willebrand-Faktor-Spiegel außerhalb der Schwangerschaft und der ADAMTS13-Werte verglichen.

Zusammenfassend kann von einer geringeren TTP-Rezidivrate, weniger Aborten, mütterlicher Morbidität und kindlicher Mortalität bei geringerem NPvWF-Antigen (<195%), einer ADAMTS13-Aktivität >25% und Monitoring mit darauffolgender prophylaktischer Behandlung bei abweichenden Werten vor und zu Beginn der Schwangerschaft ausgegangen werden.

Ein Anti-Willebrand-Faktor-Spiegel außerhalb der Schwangerschaft (NPvWF) kann als möglicher Marker für ein Ansprechen auf eine FFP-Therapie während der Schwangerschaft bei Frauen mit cTTP dienen. Patientinnen mit erhöhtem NPvWF-Antigen (>195 %) wiesen im Vergleich zu einem geringeren Spiegel ein deutlich höheres Risiko für ein TTP-Rezidiv (RR 1,93; 95 %KI 1,03 bis 3,63) auf. Damit stieg das Risiko mit wachsenden NPvWF von 31 auf 60 (95 %-KI 32 bis 100) TTP-Rezidiv-Fällen während der Schwangerschaft von 100 TTP-Patientinnen. Zusätzlich wiesen Patientinnen mit einem hohen Spiegel eine höhere Rate von Aborten (RR 1,84; 95 %KI 1,13 bis 2,99) sowie eine höhere maternale Morbidität auf.

Die ADAMTS13-Aktivität vor bzw. im ersten Trimenon von Frauen scheinen ebenfalls als möglicher Marker für eine Komplikation während der Schwangerschaft dienen zu können. Patientinnen mit einer geringeren ADAMTS13-Aktivität weisen ein höheres Risiko für ein TTP-Rezidiv oder einen Abort auf.

Eine Fallserie beschreibt auf der Grundlage von 5 Schwangerschaften die erfolgreichen Ergebnisse bei Monitoring (und prophylaktische Behandlung bei Bedarf) vor und im Verlauf der Schwangerschaft. Es wurde eine Rezidiv-Rate von 20 %, eine mütterliche Morbidität von 40 % und eine kindliche Mortalität von 0% berichtet.

Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger bis niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 8):

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, aufgrund des großen Anteils fehlender Messwerte
- Aufgrund von **Indirektheit**, da die Messung der Exposition nicht immer den Einschlusskriterien entsprach
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da eine starke Heterogenität in der Behandlung vorlag
- Aufgrund von **geringer Präzision** durch die geringe Gruppengröße und Ereigniszahlen

Tabelle 183: Evidenzprofil zum präkonzeptionellen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%KI) per 100 Vergleiche von günstigen Werten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
Konzeption										
n.b.										
Rezidiv TTP										
Kohortenstudie ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	1	54 ^a	1,93 (1,03 bis 3,63)	Höhere vs. geringere NPvWF-Antigen: 60 (32 bis 100) vs. 31 von 100 ^d	⊕⊕○○ niedrig
Fall-Kontroll-Studie ^e	schwerwiegend ⁱ	schwerwiegend ^k	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^f	n.s.	2	14 ^{e, h}	5,91 (0,88 bis 39)	Geringe vs. höhere ADAMTS13-Aktivität: 66 vs. 0 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
Fallserie ^h	schwerwiegend ^l	n.s.	n.s.	schwerwiegend ⁱ	n.s.	1	5 ^k	-	Monitoring + prophylaktische Behandlung: 20 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
Abort										
Kohortenstudie ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	1	54 ^a	1,74 (0,32 bis 9,6)	Höhere vs. geringere NPvWF-Antigen: 12 vs. 7 von 100	⊕⊕○○ niedrig
Fall-Kontroll-Studie ^e , Fallserie ^h	schwerwiegend ⁱ	schwerwiegend ^k	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^f	n.s.	2	14 ^{e, h}	3,0 (0,58 bis 15,6)	Geringe vs. höhere ADAMTS13-Aktivität: 50 vs. 12 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
Mütterliche Morbidität (Preeklampsie, HELLP-Syndrom, Wachstumsretardierung, Früh- oder Fehlgeburt, Schlaganfall, Krampfanfall)										
Kohortenstudie ^a	n.s.	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	1	54 ^a	1,84 (1,13 bis 2,99)	Höhere vs. geringere NPvWF-Antigen: 76 (46 bis 100) vs. 41 von 100	⊕⊕○○ niedrig
Fallserie ^h	schwerwiegend ^l	n.s.	n.s.	schwerwiegend ⁱ	n.s.	1	5 ^k	-	Monitoring + prophylaktische Behandlung: 40 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
Mortalität Kind										

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%KI) per 100 Vergleiche von günstigen Werten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
Fallserie ^j	schwerwiegend ^l	n.s.	n.s.	schwerwiegend ⁱ	n.s.	1	5 ^j	-	Monitoring + prophylaktische Behandlung: 0 von 100	⊕○○○ sehr niedrig
a: Davidesko 2023 (54 Schwangerschaften bei 14 cTTP-Patientinnen, Vergleich NPvWF-Antigen > vs. ≤195%) b: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Schwangerschaften mit und ohne FFP-Behandlung (Abwertung um 1 Kategorie) c: retrospektive Berechnung, ohne direkt Vergleichsgruppe ohne Monitoring (Abwertung um 1 Kategorie) d: Frühzeitige TTP-Exazerbation e: Ferrari 2014 (15 Schwangerschaften bei TTP-Patientinnen: 4 gravidale TTP, 5 mit Fehlgeburt, 6 unkompliziert, Vergleich ADAMTS13-Aktivität im ersten Trimester <25% vs. ≥25% für 10 Patientinnen) f: geringe Fallzahl insgesamt und in den Vergleichsgruppen (Abwertung um 1 Kategorie) g: Messung in einer Studie erfolgte im ersten Trimester nicht vor Schwangerschaft (Abwertung um 1 Kategorie) h: Raman 2011 (3 TTP-Patientinnen, 5 Schwangerschaften, Vergleich ADAMTS13-Aktivität vor Schwangerschaft <2,5% vs. >2,5%) i: schwerwiegende Studienlimitationen in beiden Studien (hoher Anteil fehlender Werte) (Abwertung um 1 Kategorie) j: Sánchez-Luceros 2004 (5 Schwangerschaften in 3 iTTP-Patientinnen) k: Messung erfolgte zu verschiedenen Zeiten, Vergleich verschiedener Grenzwerte (Abwertung um 1 Kategorie) l: fehlende Kontrollgruppe (Abwertung um 1 Kategorie) FFP: Fresh Frozen Plasma; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; NPvW: Anti-Willebrand-Faktor-Spiegel außerhalb der Schwangerschaft; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SS: Schwangerschaften, cTTP: hereditäre thrombotische thrombozytopenische Purpura										

5.9.37. Fragestellung 37

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. Eine systematische Übersicht fasst Fallberichte und –serien für 166 Frauen mit Schwangerschaftsassoziierter TTP zusammen und berichtet, dass 21 von 166 Diagnosen postpartal gestellt wurden. Die Querschnittsstudie beschreibt die ADAMTS13-Aktivität und Thrombozytenzahl bei 202 gesunden Frauen während der Schwangerschaft und nach der Geburt (siehe Tabelle 184).

Unter 166 Schwangerschaften mit TTP wurde unabhängig vom Monitoring das postpartale Auftreten der TTP bei 127 von 1000 schwangerschaftsinduzierten TTP-Diagnosen beobachtet. Gesunde Patientinnen weisen in der frühen Phase nach der Geburt geringere und später höhere ADAMTS13-Konzentrationen auf, während die mittleren Thrombozyten in der frühen und späten postpartalen Phase nach Geburt leicht über dem Vergleichsniveau der Nicht-Schwangeren lagen.

Das Ergebnis, dass bei 127 von 1000 Frauen eine TTP im Rahmen der Schwangerschaft nach der Geburt auftritt, deutet darauf hin, dass ein Monitoring auch nach Geburt für diese Patientinnen einen Nutzen aufweisen kann. Durch die Messungen bei gesunden Frauen können indirekt Rückschlüsse auf die Verläufe bei TTP-Patientinnen gezogen werden. So stellt der Zeitraum des physiologischen Abfalls der ADAMTS13-Aktivität postpartal möglicherweise ein Risiko für Patientinnen dar, sodass diese von einer Kontrolle postpartal profitieren könnten.

Die GRADE-Bewertung basiert auf sehr niedriger Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 184):

- Aufgrund von **Studienlimitationen** in der systematischen Übersicht durch Einschluss von Fällen ab 1955 mit veralteten diagnostischen und therapeutischen Optionen
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da eine starke Heterogenität in der Behandlung der eingeschlossenen Fälle der systematischen Übersicht vorliegt
- Aufgrund von **Indirektheit** da kein direktes Monitoring in der systematischen Übersicht erfolgte und in der Querschnittsstudie keine TTP-Patientinnen eingeschlossen wurden.

Tabelle 184: Evidenzprofil zum postpartalen Monitoring bei schwangeren Patientinnen mit TTP

Studien	Studien-limitationen	Inkonsis-tenz	Indirekt-heit	Unzu-reichen-de Präzision	Publika-tions-bias	Anzahl der		Rela-tiver Effekt	Absoluter Effekt (95%KI) per 1000 TTP-Patientinnen ohne vs. mit Monitoring bzw. Daten zur Veränderung	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Stu-dien	Patient-innen			
TTP postpartal										
Systema-tische Übersicht	schwer-wiegend ^a	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	92	166 ^c	-	Ohne Monitoring: 127 von 1000	⊕○○○ sehr niedrig
Mortalität Mutter										
-										
Mortalität Kind										
-								-		
ADAMTS13-Aktivität										
Querschnit-t-studie	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	1	123 ^{d,e}	-	Früh ^f postpartal (N=31): 52% (22-89) Spät ^f postpartal (N=37): 102% (67-161) Nicht-Schwangere (N=55): 74% (36-114)	⊕○○○ sehr niedrig
Thrombozytenzahl										
Querschnit-t-studie	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^d	n.s.	n.s.	1	123 ^e	-	Früh ^f postpartal (N=16): 292 10 ⁹ /L (97-507) Spät ^f postpartal (N=25): 301 10 ⁹ /L (138-592) Nicht-Schwangere (N=19): 282 10 ⁹ /L (165-461)	⊕○○○ sehr niedrig
Präeklampsie/HELLP										
-										
a: niedrige methodische Qualität (Abwertung um 1 Kategorie)										
b: Studie schließt Patientinnen mit initialer und rekurrenter TTP ab 1955 ein und berichtet keine Vergleiche zum postpartalen Monitoring (Abwertung um 2 Kategorien)										
c: Schwangerschaften mit TTP, davon 145 vor Geburt und 21 nach Geburt										
d: keine TTP-Patientinnen, sondern gesunde Schwangere nach der Geburt und Nicht-Schwangere, Einzelmessungen der Frauen: es wurden keine Verläufe erfasst (Abwertung um 2 Kategorien)										
e: 55 Nicht-schwangere Frauen, 68 postpartale Frauen										
f: postpartal früh = im Mittel 1,5 Tage und spät = im Mittel 15,6 Tage nach der Geburt										
KI: Konfidenzintervall; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

5.9.38. Fragestellung 38

Für die kritischen Endpunkte Präeklampsie mit Proteinurie, kindlicher Tod (fötal, neonatal oder vor der Entlassung aus dem Krankenhaus), Frühgeburt, Neugeborene small-for-gestational age, postpartale Blutung > 500 ml und Plazentaablösung bezüglich der Prophylaxe mit ASS in der Schwangerschaft liegen Ergebnisse aus einer systematischen Übersichtsarbeit mit insgesamt 77 randomisierten Studien mit 40.249 schwangeren Frauen vor (siehe Tabelle 185). In der Studie erfolgte ein Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenaggregationshemmern wie Aspirin und Dipyridamol gegenüber Placebo oder gegenüber keinem Thrombozytenaggregationshemmer, bei Frauen, die in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie aufwiesen (siehe Tabelle 185).

Zusammenfassend kann mit **niedriger bis moderater Qualität der Evidenz** von einer geringeren Rate an Präeklampsie, kindlichem Tod, Frühgeburtslichkeit, Neugeborene small-for-gestational age bei leicht erhöhtem Risiko für postpartale Blutung > 500 ml und Plazentalösung ausgegangen werden. Da die meisten Frauen in dieser Übersichtsarbeit an Studien teilnahmen, in denen niedrig dosiertes Aspirin untersucht wurde, gilt die Gewissheit über die Sicherheit von Aspirin möglicherweise nicht für höhere Dosen oder andere Thrombozytenaggregationshemmer.

Thrombozytenaggregationshemmer verringerten das Risiko für Präeklampsie mit Proteinurie um 18% (36.716 Frauen, 60 Studien, RR 0,82, 95 %-KI 0,77 bis 0,88), kindlichen Tod um 14 % (35.391 Säuglinge, 52 Studien; RR 0,85, 95 %-KI 0,76 bis 0,95), Frühgeburt um 9 % (35.212 Frauen, 47 Studien; RR 0,91, 95 %-KI 0,87 bis 0,95), Neugeborene small-for-gestational age um 16% (35.761 Säuglinge, 50 Studien; RR 0,84, 95 %-KI 0,76 bis 0,92). Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutung > 500 ml um 6 % (23.769 Frauen, 19 Studien; RR 1,06, 95% KI 1,00 bis 1,12) und ein wahrscheinlich geringfügig erhöhtes Risiko für Plazentaablösung (30.775 Frauen; 29 Studien; RR 1,21, 95 %-KI 0,95 bis 1,54).

Die GRADE-Bewertung basiert auf niedriger bis moderater Qualität der Evidenz für alle Endpunkte. Die Qualität der Evidenz wurde aus folgenden Gründen abgewertet (siehe Tabelle 185):

- Aufgrund von **Indirektheit**, da alle Studien nach der 12. Schwangerschaftswoche rekrutierten und zum Teil niedrig dosiertes Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer verwendet wurden; zudem waren keine Patientinnen mit einem Präeklampsierisiko ohne TTP eingeschlossen
- Aufgrund von **Inkonsistenz** durch klinische Heterogenität zwischen den Studien bei den Methoden zur Messung des Blutverlusts beim Endpunkt postpartale Blutung >500ml
- Aufgrund von **geringer Präzision** durch das breite Konfidenzintervalls im Endpunkt Plazentaablösung

Tabelle 185: Evidenzprofil zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ASS bei schwangeren TTP-Patientinnen auf maternale und neonatale Endpunkte mit Einschlusskriterien

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt (95 %-KI)	RR	Absoluter Effekt (95%KI) per 1000 Vergleiche von ASS vs. keine/ Placebo bei 1000 Patientinnen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patient-innen				
Präeklampsie mit Proteinurie											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	60	36.716	0.82 (0.77 bis 0.88)		76 (70 bis 81) vs. 92 von 1000	⊕⊕⊕○ moderat
Kindlicher Tod (fetal, neonatal oder vor der Entlassung aus dem Krankenhaus)											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	52	35.391	0.85 (0.76 bis 0.95)		28 (24 bis 32) vs. 33 von 1000	⊕⊕⊕○ moderat
Frühgeburt											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	47	35.212	0.91 (0.87 bis 0.95)		159 (152 bis 166) vs.175 von 1000	⊕⊕⊕○ moderat
Neugeborene Small-for-gestational age											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	50	35.761	0.84 (0.76 bis 0.92)		40 (36 bis 44) vs. 47 von 1000	⊕⊕⊕○ moderat
Postpartale Blutung >500ml											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	schwer-wiegend ^c	schwer-wiegend ^b	n.s.	n.s.	19	23.769	1.06 (1.00 bis 1.12)		134 (124 bis 143) vs. 143 von 1000	⊕⊕○○ niedrig
Plazentaablösung											
Systematische Übersicht ^a	n.s.	n.s.	schwer-wiegend ^b	schwer-wiegend ^d	n.s.	29	30.775	1.21 (0.95 bis 1.54)		5 (3 bis 7) vs. 7 von 1000	⊕⊕○○ niedrig

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Absoluter Effekt (95%KI) per 1000 Vergleiche von ASS vs. keine/ Placebo bei 1000 Patientinnen	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patientinnen			
a: Duley et al., 2019 (77 randomisierte Studien mit N= 40.249 schwangeren Frauen)										
b: Rekrutierung nach der 12. Schwangerschaftswoche und zum Teil niedrig dosiertes Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer; es wurden Schwangere mit einem Präeklampsierisiko in der Primär- und Sekundärprävention, aber keine TTP-Patientinnen eingeschlossen										
c: klinischen Heterogenität zwischen den Studien bei den Methoden zur Messung des Blutverlusts herabgestuft										
d: Abwertung aufgrund des breites Konfidenzintervalls										
n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko										

6. Literatur

1. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare (Deutsche Version) https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE_II_German-Version.pdf2010 [
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
3. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
4. Sleith C. Methodology Checklist 3: Cohort studies. In: Network SIG, editor. Studies C-C2012.
5. IQWiG. Allgemeine Methoden (Version 5.0 vom 10.07.2017). 2017.
6. Higgins JPT, Green Se. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration www.handbook.cochrane.org2011 [
7. SIGN. Checklists 2023 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>.
8. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
10. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 12. Erstellen von „Summary-of-Findings“-Tabellen — Dichotome Endpunkte. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2013;107(9-10):646-64.
11. 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.
12. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) 2021 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007#anmeldung>.
13. 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.
14. NICE. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Technology appraisal guidance [TA667] 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667>.
15. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood J, Cranfield T, Gooding R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*. 2023.
16. [Chinese guideline on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (2022)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;43(1):7-12.
17. Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(12):630.e1-e14.
18. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685-96.
19. Pascual-Izquierdo C, Piñera Salmerón P, Temboury Ruiz F, Valcárcel Ferreiras D, Jiménez Hernández S, Salinas Argente R, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical suspicion and basic management in emergency departments - an expert review and consensus statement from the Spanish societies of hematology and hemotherapy (SEHH) and emergency medicine (SEMES). *Emergencias*. 2023;35(1):44-52.

20. 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.
21. Ma Q, Xu G. New-onset and relapsed thrombotic microangiopathy post-COVID-19 vaccination. *J Med Virol.* 2023;95(7):e28946.
22. 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.
23. Capecchi 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Kundra A, Wang JC. Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:103-12.
28. 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.
29. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney international Supplement.* 2009(112):S8-S10.
30. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology.* 2016;3(5):e237-45.
31. Ramachandran P, Erdinc B, Abowali HA, Zahid U, Gotlieb V, Spitalowitz S. High Incidence of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Exacerbation Rate Among Patients With Morbid Obesity and Drug Abuse. *Cureus.* 2021;13(4):e14656.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Soares Ferreira Junior A, Pinheiro Maux 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.
37. Payday 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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).
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, et al. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2022;20(12):2810-22.
50. 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.
51. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63.
52. 2022 S. Methodology checklist 3: cohort studies 2021 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>].
53. 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.
54. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
55. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-46.
56. Volker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl 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.

57. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler 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.
58. 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.
59. Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, Canvin J, Callewaert F, De Winter H. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):537-45.
60. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1448-52.
61. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53.
62. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 2005;106(6):1932-7.
63. 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.
64. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, Belotti D, Pogliani E, Perseghin P, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):233-8.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. John ML, Scharer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie.* 2012;32 Suppl 1:S86-9.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bevan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *Br J Haematol*. 2009;144(3):430-3.

92. 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.
93. Moore GW, Meijer D, Griffiths M, Rushen L, Brown A, Budde U, et al. A multi-center evaluation of TECHNOSCREEN((R)) ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1686-94.
94. Pascual C, Nieto JM, Fidalgo T, Segui IG, Diaz-Ricart M, Docampo MF, et al. Multicentric evaluation of the new HemosIL Acustar((R)) chemiluminescence ADAMTS13 activity assay. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(3):485-93.
95. 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.
96. Chen B, Li X, Xiao D, Raimundo RD, Zhou R, Lei Y. Comparison of the efficacy and safety of caplacizumab versus placebo in thrombotic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. *Ann Transl Med*. 2022;10(12):657.
97. Djulbegovic M, Tong J, Xu A, Yang J, Chen Y, Cuker A, et al. Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2022.
98. He J, Qi J, Han H, Xu X, Li X, Song X, et al. Efficacy and safety of caplacizumab in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(5):377-85.
99. 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.
100. Doyle AJ, Stubbs MJ, Dutt T, Lester W, Thomas W, van Veen JJ, 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.
101. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematol*. 2020;112(6):764-72.
102. Zwicker JJ, 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Darmon M, Azoulay E, Thiery G, Ciroldi 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.
107. 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.
108. Shamseddine A, Saliba T, Aoun E, Chahal A, El-Saghir N, Salem Z, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 24 years of experience at the American University of Beirut Medical Center. *J Clin Apher*. 2004;19(3):119-24.

109. 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.
110. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol*. 1994;87(2):317-20.
111. 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.
112. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med*. 2007;33 Suppl 1:S17-21.
113. 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.
114. 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.
115. Takeda Produkte. Fachinformation ADZYNMA 500 / 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2024 [Available from: <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-adzynma-500-ie-1-500-ie-pulver-und-lösungsmittel-zur-herstellung-einer.pdf>].
116. (G-BA) GB. 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 [online]. : G-BA; 2024 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7948/2024-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_rADAMTS13_D-1109.pdf].
117. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: rADAMTS13 (ADZYNMA), Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13 Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 29.08.2024 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1111/>].
118. Takeda. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: rADAMTS13/ADZYNMA. 2025.
119. Takeda. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: rADAMTS13/ADZYNMA; Nachreichung. [Nachreichung]. In press 2025.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.

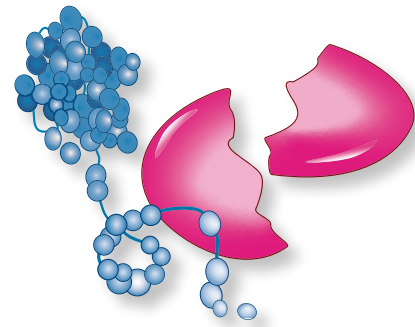
125. Kelley RA, Cheney MK, Martin CM, Cataland S, Quick LB, Keller S, et al. Health following recovery from immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the patient's perspective. *Blood Adv.* 2023;7(9):1813-22.
126. Holmes S, Podger L, Bottomley C, Rzepa E, Bailey KMA, Chandler F. Survival after acute episodes of immune-mediated 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Chang JC, Shipstone A, Llenado-Lee MA. Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura following cardiovascular surgeries. *American Journal of Hematology.* 1996;53(1):11-7.
133. Elliott MA, Nichols WL, Jr., Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(4):421-30.
134. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113(1):58-64.
135. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):47-51.
136. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2002;118(4):1112-9.
137. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth OO, 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.
138. 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.
139. 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.
140. Fidalgo T, Martinho P, Pinto CS, Oliveira AC, Salvado R, Borrás N, et al. Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(1):69-80.
141. 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.

142. 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.
143. 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).
144. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):257-62.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e453.
149. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4).
150. Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5(1):rkaa074.
151. 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.
152. 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.
153. Béranger N, Tsatsaris V, Coppo P, Veyradier A, Joly BS. High sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hypertension.* 2023;80(9):e140-e2.
154. 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.
155. 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.
156. Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, Rabelink TJ, van Lith JMM, Sueters M, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:29-36.
157. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial.* 2012;25(2):152-8.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

161. 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.
162. 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 journal of rare diseases.* 2014;9:193.
163. 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.
164. 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.
165. 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).
166. (ZI); ZfdkVidBD. Regionale Variationen in der Häufigkeit von Patient*innen mit HIV im ambulanten Sektor in Deutschland, 2021 2023 [Available from: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/137/VA-23-09-Bericht.pdf].

INFORMATION FÜR FACHPERSONAL

TTP-Schub - Schnell erkennen & behandeln



Definition der TTP

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung, die in akuten Schüben verläuft. Es handelt sich um eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA), die durch den Mangel des Enzyms ADAMTS13 entsteht. Dabei bilden sich aufgrund des Enzymmangels Mikrothromben im Kapillarstromgebiet mit Thrombozytenverbrauch und intravasaler Hämolyse. Es entsteht eine Ischämie mit Funktionsstörung aller lebens-

wichtiger Organe. Unerkannt und unbehandelt führt die Erkrankung in wenigen Tagen zum Tod durch Multiorganversagen. Wird die TTP jedoch zeitnah erkannt und behandelt, haben Betroffene eine Überlebenschance von über 90%.

Die folgende Kurzinformation für medizinisches Fachpersonal soll einen Überblick über die ersten diagnostischen und therapeutischen Schritte bei Verdacht auf einen akuten TTP-Schub geben. Eine ausführliche Darstellung und auch die weiterführende Diagnostik und Therapie sind in der [S3-TTP-Leitlinie](#) dargestellt.

Diagnostik der akuten TTP

Mögliche Symptome 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
Nephrologische Symptome	Proteinurie, Mikrohämaturie, Hämoglobinurie
Kardiale Symptome	Troponin-Erhöhlungen, 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)

Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Übersicht der Diagnostik bei V. a. einen akuten TTP-Schub

Phase	Wer + Wo	Labor	Untersuchung	Zeit	Beurteilung
Akute Lebensgefahr					
A Verdachtsdiagnose (Ambulant) <i>Empfehlung D.1+D.2</i>	Routineversorgung (Hausarzt, Notdienst, Notaufnahme)	Erstes Routine-Labor	Anamnese EKG Vitalparameter körperliche Untersuchung	2 Stunden ab Vorstellung	TTP-Verdacht Therapieindikation Transportfähigkeit Transportart
Verlegung/Aufnahme - arztbegleitet - schnellstmöglich - je nach Therapie-Optionen der Einrichtung					
B Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stationär) <i>Empfehlung D.3-D.5</i>	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	ADAMTS13-Aktivität anfordern (vor Therapieeinleitung) Weiterführende Laboruntersuchung	Neurologische Untersuchung CCT/CMRT	Tag der Erstvorstellung	PLASMIC-Score Therapie- und Betreuungsform (Intensiv/Normal) Differenzialdiagnosen Organbeteiligung Studienteilnahme

Legende: TTP-TC = TTP-Behandlungszentrum, TTP-CCC = TTP-Kompetenzzentrum, Erläuterung zum PLASMIC-Score s.u.

Die im Verlauf empfohlene Diagnostik für Phase C und D findet sich in der [Kurz- und Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).

Relevante Parameter im Routinelabor bei Erstvorstellung (Phase A)

Parameter	Erwarteter Befund bei TTP	Hinweis	Aktion
Hämoglobin	↓	Anfangs ggf. nur leicht erniedrigt	Sofortige Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen TTP-Behandlungszentrum oder TTP-Kompetenzzentrum (s.u.).
MCV	Normal	Normozytäre Anämie	
Thrombozytenzahl	↓	Bei Erstdiagnose meist stark erniedrigt < 30000/μl (< 30 GPT/L)	
LDH	↑	Bei Erstdiagnose 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).

Eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer hämolytischen Anämie soll an die Verdachtsdiagnose TTP denken lassen.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostasieforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Weiterführende Labordiagnostik bei V.a. TTP/TMA (Phase B)

Parameter	Erwarteter Befund bei TTP	Hinweis
Blutbild inkl. Retikulozyten		
Hämoglobin	↓	Anämie
MCV	Normal	Für PLASMIC-Score Ausschluss eines Vitamin-B12-Mangels
Thrombozytenzahl	↓	Für PLASMIC-Score
Retikulozyten	↑	Hinweis für Vitamin-B12-Mangel bei fehlendem Anstieg
Blutausstrich		
Thrombozyten	↓	Verifizierung der Thrombozytopenie Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie/Thrombozytopathie
Fragmentozyten	↑	Intravasale Hämolyse
Hämolyseparameter z. B.		
Haptoglobin	↓	Für PLASMIC-Score (mind. ein Parameter)
indirektes Bilirubin	↑	
LDH	↑	
Klinische Chemie		
Kreatinin	Nicht erhöht	Für PLASMIC-Score Beurteilung des Grades einer Nierenbeteiligung Differentialdiagnose HUS
Urin-Protein/Kreatinin Ratio	Nicht erhöht	Für modifizierten PLASMIC-Score zur Differenzierung TTP vs. aHUS Beurteilung einer möglichen renalen Manifestation einer TTP
Gerinnungsparameter		
Quick (PT)/INR	Normal	Für PLASMIC-Score Ausschluss einer DIC/Koagulopathie
aPTT	Normal	Ausschluss einer DIC/Koagulopathie
Fibrinogen	Normal	
D-Dimer	Normal	
Direkter COOMBS-Test	Negativ	Kritische Wertung auch schwach-positiver Ergebnisse

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Gefördert durch:

**Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss**

Bei Verdacht auf eine TTP **sollte** die Erhebung eines klinischen Scores (vorzugsweise PLASMIC-Score) erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit einer stark erniedrigten ADAMTS13-Aktivität (< 10%) abschätzen zu können, bevor das Ergebnis der ADAMTS13-Analyse vorliegt.

PLASMIC-Score: Parameter

Parameter	Cut-Off	Punkte
Thrombozytenzahl	< 30000/µl (< 30 GPT/L)	+1
Kreatinin	< 2 mg/dL (176.8 µmol/L)	+1
Hämolyseparameter	Retikulozytenzahl > 2,5% oder	+1
	Haptoglobin: nicht detektierbar oder	
	Indirektes Bilirubin: > 2 mg/dL (34.2 µmol/L)	
Assoziierte Erkrankungen	Keine aktive Tumorerkrankung	+1
	Keine Vorgeschichte von Organ- oder Stammzelltransplantation	+1
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	< 90 fL	+1
Kein Vorliegen einer Koagulopathie	INR < 1,5	+1

PLASMIC-Score: Auswertung

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%

Hinweis: Eine ausführliche Auflistung der Differentialdiagnosen findet sich in der [Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).

ADAMTS13-Diagnostik

Bei V.a. eine TTP soll die ADAMTS13-Aktivität aus einer vor dem ersten Plasma-Austausch/der ersten Gabe von Blutprodukten gewonnenen Citrat-Blutprobe gemessen werden.

An eine cTTP soll gedacht werden, wenn eine ADAMTS13-Aktivität von < 10% ohne nachweisbare ADAMTS13-Antikörper/-Inhibitoren vorliegt und/oder entsprechende Auffälligkeiten in der Familienanamnese bestehen.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Übersicht der aktuellen ADAMTS13-Diagnostik

Parameter	Erwarteter Befund bei TTP	Hinweis	Bemerkung
ADAMTS13-Aktivität	< 10%	Blutabnahme (Citrat-antikoaguliert) vor Therapieeinleitung bei PLASMIC-Score ≥ 6 , Ergebnis muss innerhalb von 72 h vorliegen	Vor Ort-Analytik oder zeitnaher Probenversand in ein Speziallabor (siehe Langversion)
ADAMTS13-Antikörper	Abhängig von Antikörpertyp und eingesetztem Assay (siehe Langversion)	Zur Bestätigung der iTTP, Ergebnis sollte in der ersten Woche vorliegen	Unterschiedliche Testmethoden möglich
ADAMTS13-Antigen	Kann zur Differenzierung einer cTTP beitragen (siehe Langversion)	Optional	Nicht in jedem Zentrum möglich/üblich

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

Definition des akuten TTP-Schubes

Definition	Parameter	Bemerkung
Akuter TTP-Schub (Erstdiagnose)	MAHAT mit Anzeichen von Organschäden bei ADAMTS13-Aktivität < 10%	Mehrfache Bestimmung der Parameter zur Bestätigung sinnvoll. ADAMTS13-Befund nicht therapieentscheidend.
Akuter TTP-Schub (Rezidiv)	Thrombozyten < 150000/ μ l (< 150 GpT/L) (bei Ausschluss anderer Ursachen) mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerem ADAMTS13-Mangel	Nach Erreichen einer klinischen Remission.

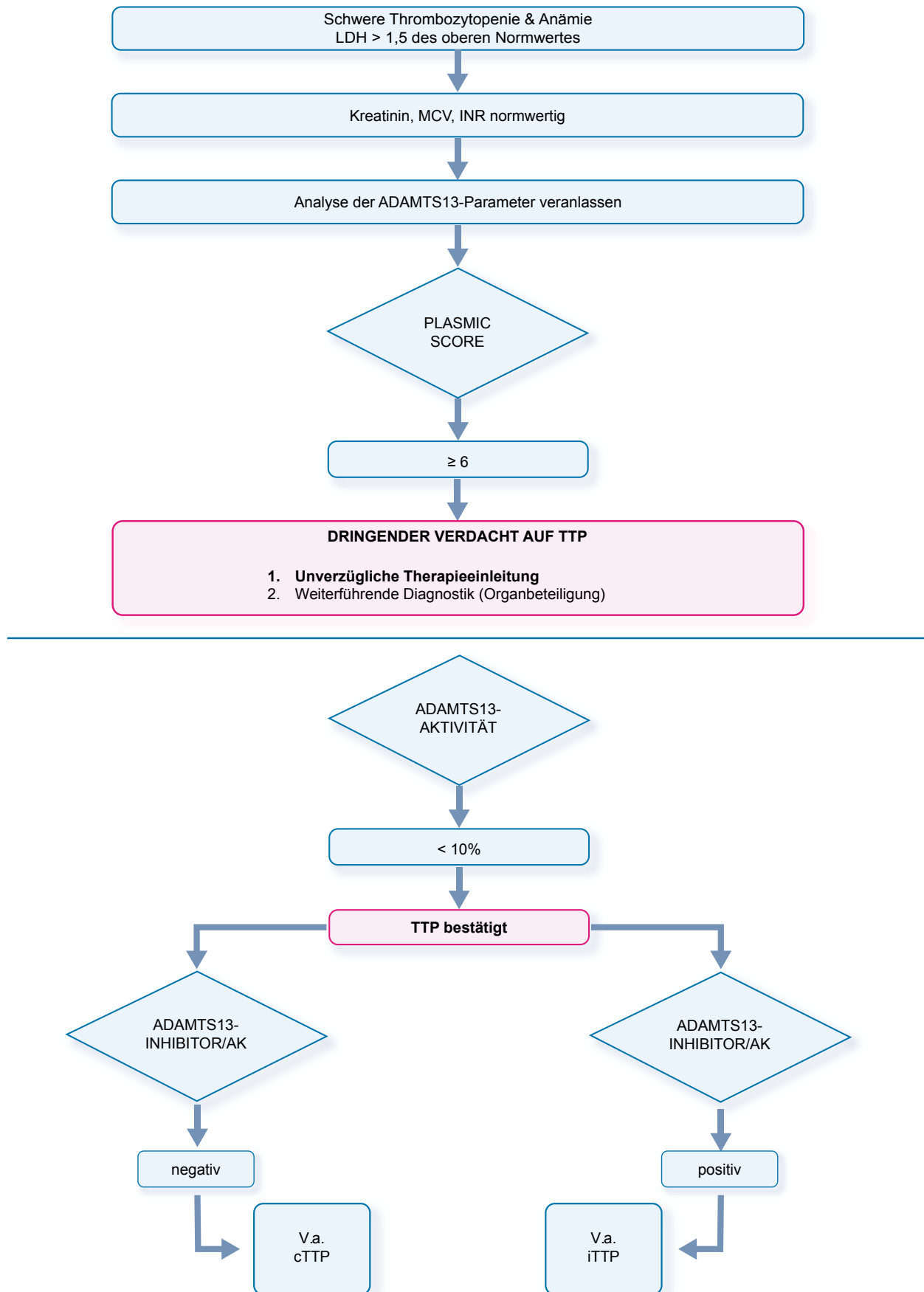
Legende: MAHAT = Mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Flussdiagramm der TTP Diagnostik



Vereinfachte Darstellung. Weiterführende Diagnostik und Erläuterungen finden sich in der [Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostasieforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Therapie der akuten TTP

Drei Säulen der TTP-Therapie

ADAMTS13	Anti-VWF	Immunsuppression
- Plasma-Transfusion (cTTP) - Plasma-Austausch (iTTP) - rADAMTS13 (cTTP)	Caplacizumab (iTTP)	- Kortikosteroide (iTTP) - Rituximab (iTTP)
Ersetzt ADAMTS13, Plasma-Austausch entfernt Autoantikörper, UL-VWF-Multimere und ermöglicht ein größeres Substitutionsvolumen	Verhindert die Bindung der Thrombozyten an den VWF und damit die Bildung von Mikrothromben	Reduziert die ADAMTS13-Antikörper

Hinweis: nicht alle Therapieoptionen sind für jede Form der TTP zugelassen. Die Einsatzgebiete sind in Klammern dargestellt. Einsatz und Kombination der unterschiedlichen Therapie-Optionen entsprechend den Empfehlungen der [S3-TTP-Leitlinie](#).

Übersicht der Therapieeinleitung bei V.a. einen akuten TTP-Schub

Phase	Wer + Wo	Zeit	Befund und Therapie
Akute Lebensgefahr			
A Verdachtsdiagnose (Ambulant) <i>Empfehlung D.3-D.5</i>	Routineversorgung (Hausarzt, Notdienst, Notaufnahme)	2 Stunden ab Vorstellung	Therapievorbereitung MAHAT Mit oder ohne klinische Symptome Ohne alternative Ätiologie
Verlegung/Aufnahme - arztbegleitet - schnellstmöglich - je nach Therapie-Option (Plasma-Austausch) der Einrichtung			
B Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stationär) <i>Empfehlung T.2, T.4-T.16</i>	Spezialversorgung (TTP-TC/CCC)	Tag der Erstvorstellung	Therapieeinleitung PLASMIC-Score 0 - 4 +/- Hinweis für Organschäden: Abklärung Differentialdiagnosen PLASMIC-Score 5 + Hinweis für Organschäden/ TTP-Symptome: Plasma-Austausch + Steroide ADAMTS13 möglichst taggleich bestimmen PLASMIC-Score 6 - 7: Plasma-Austausch + Steroide + Caplacizumab (falls keine KI)

Legende: MAHAT = Mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie, TTP-TC = TTP-Behandlungszentrum, TTP-CCC = TTP-Kompetenzzentrum, Erläuterungen zum PLASMIC-Score s.d., KI = Kontraindikation

Hinweis: Bei hochgradigem Verdacht auf einen akuten TTP-Schub (Erstdiagnose) soll die Therapie analog der Empfehlung für die iTTP erfolgen, bis eine cTTP erwiesen ist.

Handelt es sich bei dem akuten Schub um ein Rezidiv einer bekannten iTTP oder cTTP, wird direkt die entsprechende Therapieform eingesetzt und ist die o.g. Tabelle ggf. nicht vollständig umsetzbar. Hier sollte der Notfallausweis und letzte Arztbrief des betreuenden TTP-Zentrums beachtet werden.

Falls der Plasma-Austausch zeitnah nicht möglich ist, sollte rasch die Verlegung an ein entsprechendes Zentrum erfolgen. Überbrückend wird die Gabe von FFP und Kortikosteroiden empfohlen.

Achtung: Unverzögliche Therapie-Einleitung auch ohne Kenntnis der ADAMTS13-Aktivität vor ADAMTS13-Befunderhalt erforderlich. Lediglich die Blutabnahme für die ADAMTS13-Diagnostik muss vor der Therapie-Einleitung erfolgt sein.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Definition des Therapieansprechens

Definition	Parameter	Bemerkung
Klinisches Ansprechen	Anhaltende Thrombozytenzahl $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ ($\geq 150\text{ GpT/L}$) und LDH $< 1,5 \times$ des oberen Normwertes und keine Anzeichen einer ischämischen Organschädigung	Tägliche Bestimmung der Parameter

Weitere Definitionen im Verlauf der TTP finden sich in der [Kurz- und Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).

Definition einer Exazerbation

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

Weitere Definitionen im Verlauf der TTP finden sich in der [Kurz- und Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).

► TTP-Kompetenzzentren (CCC) der D-A-CH Region

Standorte dargestellt auf der nebenstehenden Landkarte. Übersichtstabelle aller Zentren und Kontaktdaten online abrufbar unter:

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

► TTP-Speziallabore

Übersichtstabelle aller Speziallabore online abrufbar unter:

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

Abschließend wird in der folgenden Tabelle die empfohlene Diagnostik und Therapie der iTTP (häufigste Form) aller 4 Phasen zusammenfassend dargestellt.



Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Übersichtstabelle zur Diagnostik und Therapie der iTTP (Zusammenfassung)

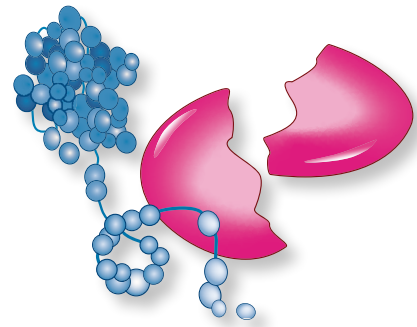
Phase	Diagnostik	Befund und Therapie
Akute Lebensgefahr		
A	Anamnese Initiale Labordiagnostik Körperliche Untersuchung Vitalparameter EKG	Therapievorbereitung MAHAT Mit oder ohne klinische Symptome Ohne alternative Ätiologie
B	Veranlassen ADAMTS13-Diagnostik PLASMIC-Score Weitere Labordiagnostik Symptome + Organbeteiligung erfassen Neurologische Untersuchung CCT/CMRT	Therapieeinleitung PLASMIC-Score 0 - 4 +/- Hinweis für Organschäden: Abklärung Differentialdiagnosen PLASMIC-Score 5 + Hinweis für Organschäden/ TTP-Symptome: Plasma-Austausch + Steroide ADAMTS13 möglichst taggleich bestimmen PLASMIC-Score 6 - 7: Plasma-Austausch + Steroide + Caplacizumab (falls keine KI)
C	Beurteilung ADAMTS13-Diagnostik Täglich Therapiemonitoring VWF-Diagnostik unter Caplacizumab Täglich neurologischer Status Täglich körperliche Untersuchung	Therapiemonitoring/Therapiemodifikation ADAMTS13 < 10% + Inhibitor: PEX + Steroide, + Caplacizumab solange keine KI oder andere Ätiologie + Rituximab ab Inhibitor Nachweis Diagnostik wiederholen ADAMTS13 > 10%: keine TTP-Therapie Therapie der Differentialdiagnose ADAMTS13 < 10% + Inhibitor: Therapie fortführen + Caplacizumab (falls keine KI) + Rituximab ADAMTS13 > 10% + < 50%: Differentialdiagnostik Therapie effektiv? Dann ggf. PEX und Steroide fortführen falls keine andere Ätiologie ADAMTS13 < 10% + Inhibitor: Therapie fortführen + Rituximab ADAMTS13 > 10% + < 50%: Diagnostik wiederholen Therapie effektiv? Dann PEX und Steroide fortführen solange keine andere Ätiologie Klinische Remission ohne partielle ADAMTS13 Remission: PEX beenden, Steroide reduziert fortführen, Caplacizumab fortführen, Rituximab komplettieren Klinische Remission mit partieller oder kompletter ADAMTS13 Remission: PEX beenden, Steroide ausschleichen, Caplacizumab beenden, Rituximab komplettieren Refraktäre TTP/Exazerbation: + Caplacizumab falls noch nicht erfolgt, + Rituximab falls noch nicht erfolgt, Fortführen der bisherigen Therapie, Differentialdiagnosen abklären, ggf. Therapieintensivierung
D	Nachsorge nach Schema Neurologische Scores Erfassung Lebensqualität Psychologische Scores Körperliche Untersuchung	Therapiebeendigung Anhaltende klinische Remission ohne mindestens partielle ADAMTS13 Remission: Steroide reduziert fortführen, Caplacizumab fortführen, weitere Immunsuppression nach Vorstellung TTP-CCC, Intensivierte Nachsorge Anhaltende klinische Remission mit mindestens partieller ADAMTS13 Remission: Steroide ausschleichen, Caplacizumab beenden, Rituximab komplettieren Anhaltende klinische Remission und erneutes ADAMTS13-Rezidiv < 20%: Präventiv Rituximab (s. GBA-Beschluss), optional Steroide

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.
Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.
Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

INFORMATION FÜR BETROFFENE

TTP - Sicher und schnell erkennen



► Definition der TTP

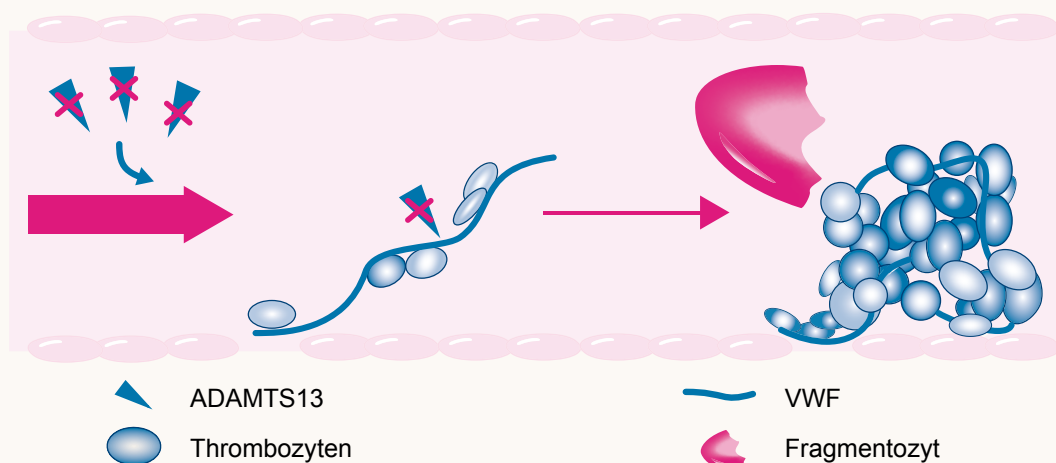
Die Abkürzung TTP steht für „thrombotisch thrombozytopenische Purpura“, eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung. Sie entsteht durch den Mangel des Enzyms ADAMTS13 und verläuft in Schüben mit plötzlichen Gefäßverschlüssen durch kleine Blutgerinnsel. Ursache dafür ist ein zu großes Eiweiß im Blut, genannt von Willebrand-Faktor (VWF), welches durch das Enzym gespalten werden sollte. Der Enzymmangel

kann durch Autoantikörper entstehen (iTTP) oder angeboren vorliegen (cTTP). Die hohe Sterblichkeit der unbehandelten Erkrankung erfordert eine schnelle Diagnostik und unverzügliche Therapieeinleitung. Durch die aktuell zur Verfügung stehenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten besteht eine Überlebenschance von über 90%.

„ Was passiert im Körper bei einem akuten TTP-Schub?

Bei Patient*innen mit TTP ist die ADAMTS13-Aktivität (hier als Dreieck dargestellt) aufgrund von ADAMTS13 Genmutationen oder Anti-ADAMTS13-Autoantikörpern stark vermindert. Folglich verbleiben ultralange VWF-Fäden im Blut und bilden mit den Blutplättchen (Thrombozyten) kleine Blutgerinnsel (Mikrothromben). Diese verschließen die kleinen Blutgefäße im Körper. Dadurch kommt es zum Sauerstoffmangel und zur Schädigung lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Nieren, Herz und Darm. Gleichzeitig

fehlen die nun gebundenen Blutplättchen an anderer Stelle im Blut, es entsteht eine sogenannte Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen). Daraus resultiert eine Blutungsneigung. An den Blutgerinnseln kommt es zudem zur Schädigung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), indem diese zerreißen und nur noch als Zellfragmente (Fragmentozyten) im Blut schwimmen. Es entsteht also neben den kleinen Blutgerinnseln ein gleichzeitiger Mangel von Thrombozyten und Erythrozyten.



Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

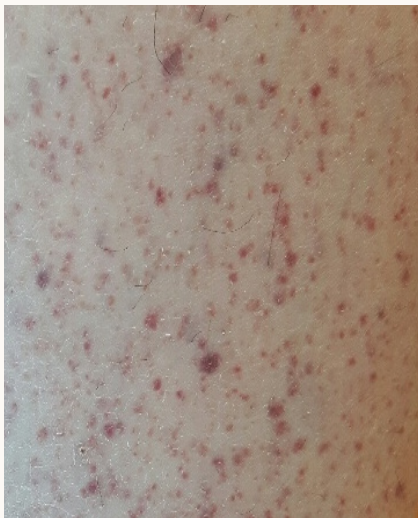
Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Symptome der TTP

Thrombozyten-Mangel (Thrombozytopenie)

Kleine punktförmige Hauteinblutungen (Petechien, siehe Foto), blaue Flecken, andere Blutungszeichen wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, starke Menstruationsblutung, Blut im Stuhl, Netzhautblutungen, verlängertes Nachbluten nach Schnittverletzungen



Quelle Foto:
Dr. C. von Auer, Universitätsmedizin Mainz

Blutarmut (Anämie)

Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Erschöpfung, Luftnot bei Belastung, Herzklopfen und Herzrasen, Gelbsucht



Nerven-Schädigung



Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Benommenheit, Sprechstörung, Gefühlsstörung, Lähmung (ggf. auch nur vorübergehend) epileptische Anfälle, Koma

Herz-Schädigung



Brustschmerzen, Herzinfarkt, zu niedriger Blutdruck, Herzversagen, EKG-Veränderungen, Anstieg der Herzenzyme, akuter Herzstillstand

Nierenfunktionsstörung



Eiweiß im Urin, Blut im Urin

Magen-Darm-Beschwerden



Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, zu hohe Blutzucker-Werte, Durchblutungsstörung im Darm

Unspezifische Zeichen



Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Fieber ($>37.5^{\circ}\text{C}$)

„ Was kann ich tun bei Beschwerden?

Wenn diese Symptome auftreten, sollte eine Vorstellung bei der Hausärztin oder dem Hausarzt erfolgen. Dort sollten die Beschwerden und die Vorgeschichte erfasst werden, eine

körperliche Untersuchung und eine Blutabnahme erfolgen. Wenn Auffälligkeiten gefunden werden, muss zeitnah eine weitere Abklärung erfolgen.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Laborwerte der TTP

” Welche Laborwerte müssen bei Verdacht auf eine akute TTP bestimmt werden?

Parameter	Erwarteter Befund bei TTP	Hinweis	Aktion
Hämoglobin	↓	Anfangs ggf. nur leicht erniedrigt	Sofortige Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen Krankenhaus, welches einen Plasma-Austausch durchführen kann
MCV	Normal	Blutarmut nicht durch Vitamin-B12-Mangel verursacht	
Thrombozytenzahl	↓	Bei Erstdiagnose meist stark erniedrigt < 30000/μl (< 30 Gpt/L)	
LDH	↑	Bei Erstdiagnose meist deutlich erhöht > 600 U/l (> 10 μmol/s*L)	

Bemerkung: Die 4 Befunde müssen im akuten Schub gleichzeitig vorliegen.

” Welche weiteren Werte müssen zeitnah bestimmt werden?

- Blutausstrich: Sind Fragmentozyten nachweisbar? (s. Bild rechts)
- Coombs-Test: negativ?
- Klinische Chemie: Sind Bilirubin und Nierenwerte erhöht? Sind Herzenzyme erhöht?
- Gerinnung: Die Gerinnungsparameter sind meist normwertig.



Quelle Foto: Dr. O. Tiebel, Universitätsklinikum Dresden

Klinische Beurteilung der Befunde

Um die ärztliche Beurteilung der erhobenen Befunde zu erleichtern, steht ein klinischer Score, der sog. PLASMIC-Score, zur Verfügung (Empfehlung D.3). Er zeigt an, wie wahrscheinlich es ist, dass die ADAMTS13-Aktivität stark erniedrigt ist und damit eine TTP vorliegt. Die maximale Punktzahl des Scores beträgt 7 Punkte. Bei einem Score von 6-7 Punkten liegt höchstwahrscheinlich ein akuter TTP-Schub vor. Es besteht akute Lebensgefahr und eine

Therapie muss noch am gleichen Tag eingeleitet werden (s. Patientenblatt TTP- sicher und schnell behandeln). **Vorher** muss jedoch eine erneute Blutabnahme erfolgen und die Probe in ein Speziallabor zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität geschickt werden. Es bleibt jedoch keine Zeit, das Ergebnis abzuwarten. Die Therapie muss also schon bei hochgradigem Verdacht auf eine TTP begonnen werden.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Spezialisierte Laborwerte der TTP: 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 können nur in wenigen Spezial-Laboren durchgeführt werden. Eine Liste der bekannten Labore findet sich in der [Langversion der Leitlinie und auf der AWMF-Website](#).

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

Die TTP wird durch eine ADAMTS13-Aktivität von < 10% bestätigt, wobei ein Ergebnis von > 20% meist auf eine andere Diagnose hinweist. Werte zwischen 10 und 20% erfordern bezüglich Diagnose und Therapie eine differenzierte weitere

Abklärung. Die Interpretation der ADAMTS13-Aktivität zur Differenzierung zwischen TTP und anderen Erkrankungen wird in der folgenden Tabelle erläutert.

Beurteilung der ADAMTS13-Aktivität im akuten Schub

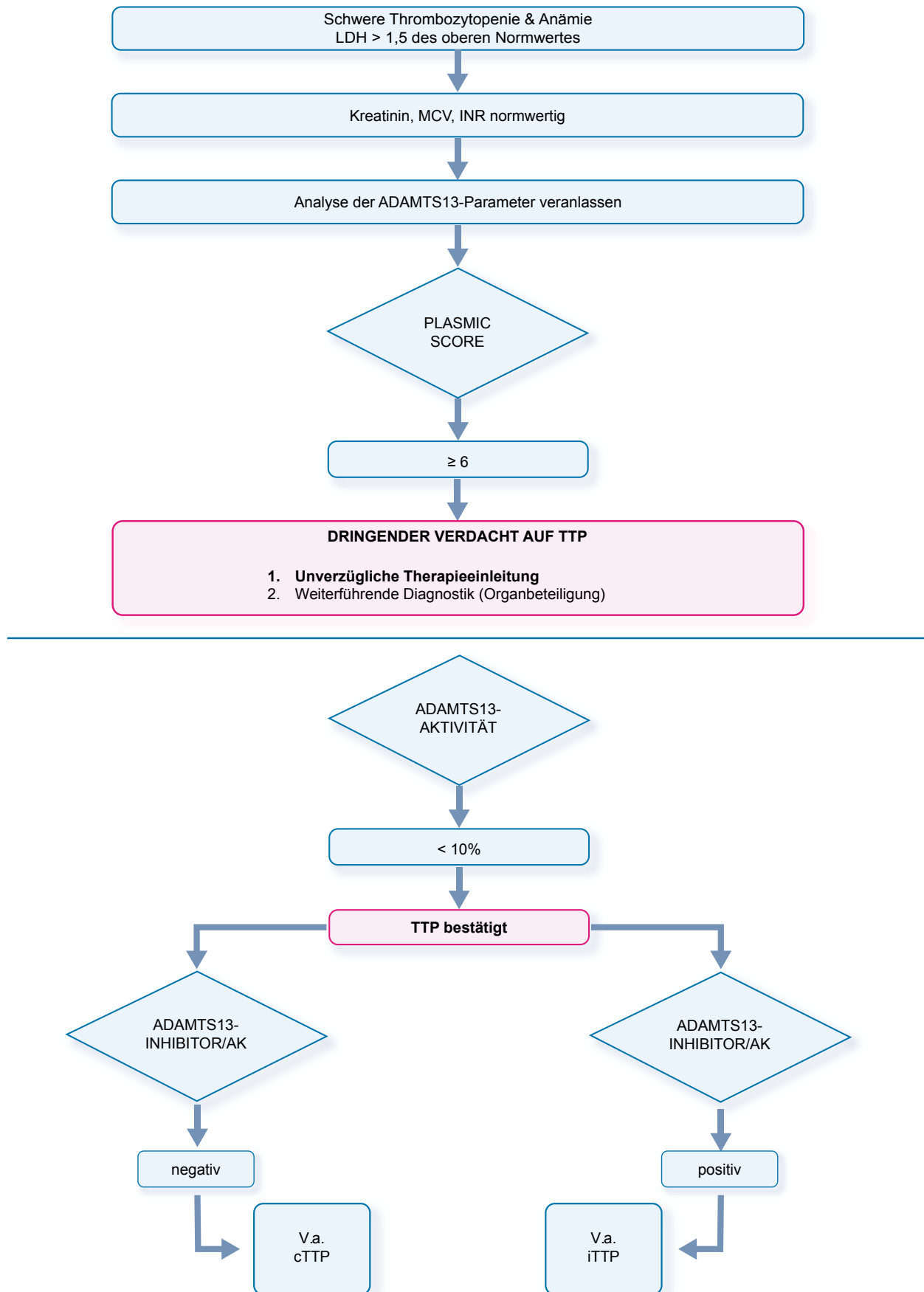
ADAMTS13-Aktivität	Beurteilung
Schwerer Mangel: < 10%	Im Zusammenhang mit entsprechenden Symptomen und Laborparametern: TTP-Diagnose bestätigt
Kritische Aktivität: 10 - 20%	Starker Verdacht auf eine TTP. Weitere Einschätzung anhand von entsprechenden Symptomen und Laborparametern durch die behandelnden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

Sobald eine stark erniedrigte ADAMTS13-Aktivität vorliegt, wird ein ADAMTS13-Antikörper-Test durchgeführt, um zwischen einer iTTP und cTTP zu unterscheiden. Dies wird im folgenden Flussdiagramm dargestellt.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>. Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Flussdiagramm der TTP Diagnostik



Bei Verdacht auf eine cTTP sollte diese weiter abgeklärt werden (Genanalyse).

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Definition des akuten TTP-Schubes

Die internationale Arbeitsgruppe zur TTP (International Working Group) hat 2017 die TTP als Kombination einer schweren Blutarmut und einer schweren Thrombozytenarmut (= MAHAT) mit assoziierten Organschäden und bestätigtem schweren ADAMTS13-Mangel < 10% definiert.

Definition	Parameter	Bemerkung
Akuter TTP-Schub (Erstdiagnose)	MAHAT mit Anzeichen von Organschäden bei ADAMTS13-Aktivität < 10%	Mehrfache Bestimmung der Parameter zur Bestätigung sinnvoll. ADAMTS13-Befund nicht therapieentscheidend. (IWG 2017)
Akuter TTP-Schub (Rezidiv)	Thrombozyten < 150000/ μ l (< 150 GPT/L) (bei Ausschluss anderer Ursachen) mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerer ADAMTS13-Defizienz	Nach Erreichen einer klinischen Remission. (IWG 2021)

Bei einem TTP-Schub besteht akute Lebensgefahr und es muss schnellstmöglich eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus und der Beginn der TTP-Therapie erfolgen.

► Akute Lebensgefahr!

” Auf welche körperlichen Zeichen muss künftig sofort reagiert werden?

Es ist wichtig, regelmäßig auf die Symptome der TTP zu achten. Bei folgenden Zeichen müssen Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben:

- Petechien (Foto) und andere Blutungszeichen
- Lähmungserscheinungen oder Ohnmacht
- Sprachstörungen oder Sehstörungen
- Atemnot
- Sehr starke Kopfschmerzen



Petechien der Haut bei Thrombozytopenie

Quelle Foto: Dr. C. von Auer,
Universitätsmedizin Mainz

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Übersicht zur Diagnostik der TTP

In der folgenden Tabelle wird die Diagnostik der TTP noch einmal zusammengefasst.

Phase	Wer + Wo	Labor	Untersuchung	Zeit	Beurteilung
Akute Lebensgefahr					
Verdachtsdiagnose (Ambulant) <i>Empfehlung D.1+2</i>	Hausarzt Notdienst Notaufnahme	Routine-Labor	Anamnese EKG Vitalparameter körperliche Untersuchung	2 Stunden ab Vorstellung	TTP-Verdacht Therapieindikation Transportfähigkeit Transportart
Verlegung/Aufnahme - arztbegleitet - schnellstmöglich - je nach Therapie-Optionen der Einrichtung					
Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stationär) <i>Empfehlung D.3-D.5</i>	Krankenhaus (TTP-TC/CCC)	Spezial-Labor ADAMTS13-Aktivität (vor Therapieeinleitung) Weiterführende Laboruntersuchung	Neurologische Untersuchung CCT/CMRT	Tag der Erstvorstellung	PLASMIC-Score Betreuungsform (Intensiv/Normal) Differenzialdiagnose Organbeteiligung Studienteilnahme
Bestätigte Diagnose (Stationär) <i>Empfehlung D.6+7</i>	Krankenhaus (TTP-TC/CCC)	Routine-Labor VWF-Diagnostik unter Caplacizumab	Verlaufskontrollen nach Bedarf täglich neurolog. Status	Täglich	ADAMTS13-Befund (Bestätigung der TTP)
Entlassung					
Remission (Ambulant) <i>Empfehlung N.1-N.8</i>	Hausärzt*innen und TTP-Zentrum	Routine-Labor und ADAMTS13-Aktivität	Neurolog. Scores Lebensqualität Psych. Scores körperliche Untersuchung	Wöchentlich Monatlich Vierteljährlich	Rezidivrisiko Prävention Spätfolgen Rehabilitation

„ Wie lese ich meine Laborwerte?

Am folgenden Beispiel eines Laborbefundes wird gezeigt, worauf zu achten ist: Die LDH und die Thrombozytenzahl.

Die Befunde können am jeweiligen Datum abgelesen werden und mit den Normwerten (Referenz) in der rechten Spalte verglichen werden. Hier sieht man, dass die LDH erhöht und die Thrombozytenzahl erniedrigt ist. Es besteht der Verdacht auf ein TTP-Rezidiv.

Bestimmung	08.02.25	08.02.25	07.02.25	Einheit	Referenz
☐ Lipase	25	36		U/l	< 60
☐ LDH	273	409		U/l	< 245
☐ CRP	173	252		mg/l	< 5
Hämatologie (EDTA-Blut)					
☐ Leukozyten	6.5	12.1		/nl	3.7 - 9.2
☐ Erythrozyten	3.82	4.53		/pl	4.4 - 5.7
☐ Hämoglobin	10.7	12.3		g/dl	13 - 17
☐ Hämatokrit	29.8	35.0		%	41 - 50
☐ MCV	78.0	77.3		fl	83 - 97
☐ MCH	28.0	27.2		pg	27 - 33
☐ MCHC	35.9	35.1		g/dl	32 - 35
☐ EVB	14.3	14.3		%	12 - 14
☐ Thrombozyten	45	43		/nl	165 - 370

Impressum

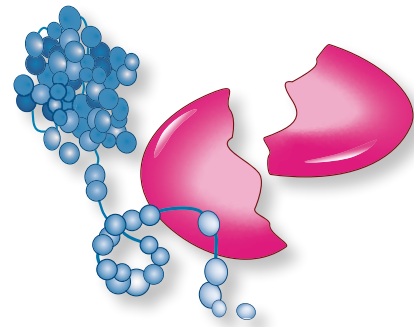
© Gesellschaft für Thrombose und Hämostasieforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

INFORMATION FÜR BETROFFENE

TTP - Sicher und schnell behandeln



► Was ist eine TTP?

Die Abkürzung TTP steht für „thrombotisch thrombozytopenische Purpura“, eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung. Sie entsteht durch den Mangel des Enzyms ADAMTS13 und verläuft in Schüben mit plötzlichen Gefäßverschlüssen durch kleine Blutgerinnsel. Ursache dafür ist ein zu großes Eiweiß im Blut, genannt von Willebrand-Faktor (VWF), welches durch das Enzym gespalten werden sollte. Der Enzymmangel kann durch Autoantikörper entstehen (iTTP) oder angeboren vorliegen (cTTP). Durch die aktuell zur Verfügung stehenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten besteht eine Überlebenschance von über 90%.

► Grundlagen der TTP-Therapie

Die Therapie einer erworbenen iTTP unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von der Behandlung einer angeborenen cTTP. Insgesamt stehen drei verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die miteinander kombiniert werden können. Dabei sollen einerseits das fehlende Enzym ADAMTS13 ersetzt, der zu lange VWF entfernt oder verändert und die Autoantikörper gegen das Enzym entfernt werden. Die folgende Darstellung zeigt eine Übersicht der heutigen Therapie-Möglichkeiten. Welches Medikament wann eingesetzt werden soll, entscheiden die behandelnden Ärzt*innen. Entscheidungshilfen sind in der [Leitlinie](#) ausführlich dargestellt.

Drei Säulen der TTP-Therapie

ADAMTS13	Anti-VWF	Immunsuppression
Plasma-Transfusion (cTTP) Plasma-Austausch (iTTP) rADAMTS13 (cTTP)	Caplacizumab (iTTP)	Kortikosteroide (iTTP) Rituximab (iTTP)
Ersetzt das fehlende Enzym und der Plasma-Austausch entfernt zudem die Autoantikörper und den zu langen VWF	Verhindert die Bindung der Thrombozyten an den VWF und damit die Blutgerinnsel	Entfernt die Autoantikörper

Legende: ADAMTS13: Name des fehlenden Enzyms | iTTP: immunologische thrombotische thrombozytopenische Purpura (Autoimmunkrankheit) | cTTP: congenitale thrombotische thrombozytopenische Purpura (angeboren) | rADAMTS13: gentechnisch hergestelltes Enzym | VWF: von Willebrand-Faktor

Nicht bei jeder Form der TTP sind alle diese Möglichkeiten zugelassen oder sinnvoll. Zum Beispiel liegen bei der angeborenen cTTP keine Autoantikörper vor. Eine Immunsuppression ist daher nicht erforderlich. Aktuell ist

Caplacizumab nur für die iTTP, rADAMTS13 nur für die cTTP zugelassen. Bei der iTTP wird der Autoantikörper und der zu lange VWF behandelt und das fehlende Enzym ersetzt. Bei der cTTP wird meist nur das fehlende Enzym ersetzt.

Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

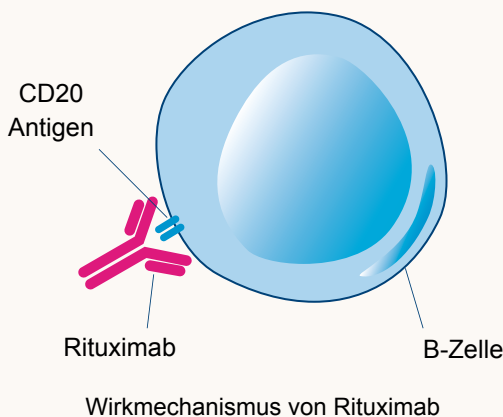
Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Medikamente der TTP-Therapie

Im Folgenden werden einzelne Medikamente (außer Kortikosteroide) und ihr Wirkmechanismus vorgestellt.

Rituximab (nicht zugelassen für die TTP)

Das Medikament wurde für andere Erkrankungen entwickelt und ist nicht explizit für die TTP zugelassen. Es wird aber seit etwa 2003 mit Erfolg für die iTTP eingesetzt und auch in Leitlinien empfohlen. Es wird als Infusion einmal in der Woche meist für mehrere Wochen verabreicht und entfernt die Autoantikörper-produzierenden Zellen des Immunsystems. Dadurch wird der Autoantikörper reduziert und ADAMTS13 kann wieder in den Normbereich ansteigen und optimal funktionieren. Rituximab wird bei akuten iTTP-Schüben und zur Vorbeugung von iTTP-Rezidiven eingesetzt. Unerwünschte Nebenwirkungen können z.B. allergische Reaktionen auf das Medikament und eine Schwächung des Immunsystems sein.

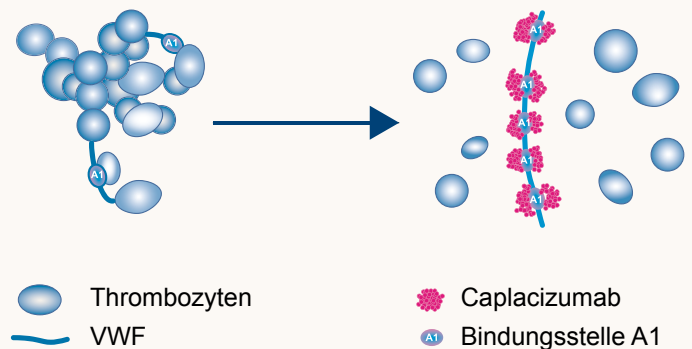


rADAMTS13 (zugelassen für cTTP)

Das Medikament wird gentechnisch mit rekombinanter DNA-Technologie hergestellt und kann das fehlende Enzym ADAMTS13 ersetzen. ADAMTS13 reguliert die Aktivität des VWF im Blut, indem sie große und ultragroße VWF-Multimere in kleinere Einheiten spaltet und dadurch die Bindungseigenschaften von VWF an Thrombozyten und die Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln reduziert. ADAMTS13 kann durch die Gabe von Plasma ersetzt werden. Alternativ zur Plasmatherapie kann das Medikament rADAMTS13 für eine prophylaktische oder bedarfsorientierte Enzymersatztherapie eingesetzt werden. Da aufgrund der Seltenheit der cTTP noch nicht vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel vorlagen, jedoch der Nutzen einer schnellen Verfügbarkeit gesehen wurde, erfolgte am 01.09.2024 in Deutschland die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“. Dies ist ein vorübergehender Schritt, bis alle Unterlagen zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Das Medikament unterliegt deshalb einer zusätzlichen Überwachung. Mögliche Nebenwirkungen können Unverträglichkeit (z.B. Kopfschmerzen) oder eine allergische Reaktion (z.B. Bildung von Antikörpern) gegen das Medikament sein.

Caplacizumab (zugelassen für iTTP)

Das Medikament ist ein Anti-VWF-Antikörperfragment (sog. Nanobody) und derzeit das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der iTTP. Es blockiert die Thrombozyten-Bindungsstelle des VWF. So ist dieser nicht so „klebrig“ und die Thrombozyten bleiben trotz seiner Größe nicht spontan daran hängen. Dadurch entstehen keine neuen Blutgerinnsel und keine Gefäßverschlüsse mehr. Weitere Organschäden können so vermieden werden. Andererseits erhöht das Medikament das Blutungsrisiko durch eine generelle Funktionsstörung des VWF. Im Notfall kann der Einsatz von VWF-Konzentraten notwendig sein, um die Blutgerinnung zu korrigieren. Das Medikament wird einmalig in die Vene und dann täglich unter die Haut gespritzt. Es ist zur Behandlung der iTTP in Kombination mit Plasma-Austausch und Immunsuppression in einer Dosierung von 10 mg pro Tag zugelassen.



Wirkmechanismus von Caplacizumab

Plasma-Therapie

Der Plasma-Austausch (eine Art Blutwäsche) entfernt ADAMTS13-Autoantikörper, den zu langen VWF und ersetzt ADAMTS13. Der Plasma-Austausch sollte so bald wie möglich, idealerweise in den ersten 4 - 8 Stunden eingeleitet werden. Dafür wird ein Katheter in eine Halsvene gelegt, über den der Plasma-Austausch erfolgen kann. Das Plasma der erkrankten Person wird dabei mit dem Plasma von gesunden Blutspender*innen ausgetauscht. Es erfolgt ein täglicher Austausch, bis sich die Laborwerte normalisiert haben. Dies dauert meist ein bis zwei Wochen. Bei der cTTP reichen oftmals nur Plasma-Infusionen aus, um einen akuten Schub zu behandeln. Diese erfolgen über die Armvene.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Zeitpunkt der TTP-Therapie

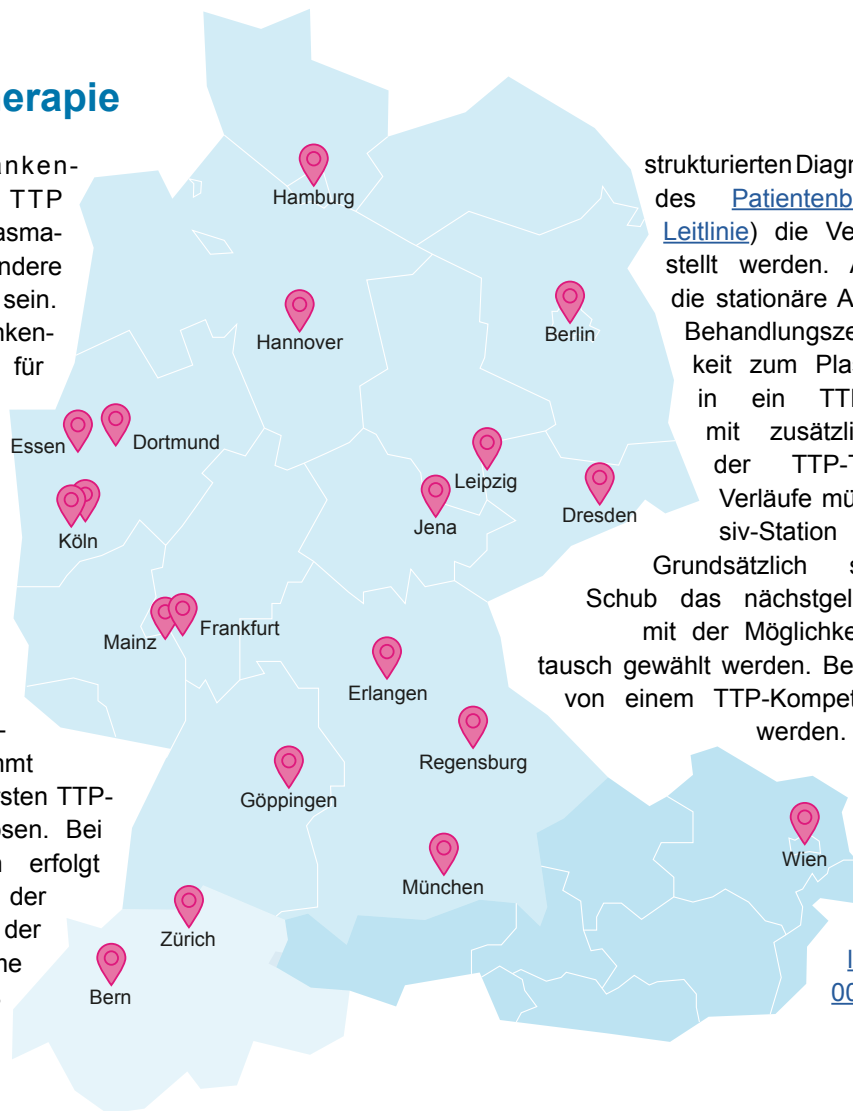
Ein akuter TTP-Schub ist ein **medizinischer Notfall**. Die TTP-Therapie erfolgt daher schnellstmöglich bereits bei Verdacht auf einen TTP-Schub. Es besteht akute Lebensgefahr durch die Gefäßverschlüsse in lebenswichtigen Organen. Erst im Verlauf der Therapie liegt das Ergebnis der ersten ADAMTS13-Analyse vor (Spezialuntersuchung).

Die stark erniedrigte Aktivität bestätigt die Diagnose. Nach einem erfolgreich behandelten Schub, kann im Verlauf erneut ein Schub (Rezidiv) auftreten. Bei regelmäßiger Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität ist es möglich, die Rezidivgefahr rechtzeitig zu erkennen und eine vorbeugende Therapie durchzuführen. Es wird daher eine entsprechende Nachsorge empfohlen.

► Ort der TTP-Therapie

Nicht jedes Krankenhaus kann eine TTP behandeln. Für einen Plasma-Austausch müssen besondere Voraussetzungen gegeben sein. Dies ist meist in größeren Krankenhäusern mit einer Abteilung für Hämatologie, Nephrologie oder Transfusionsmedizin der Fall. Zudem gibt es Krankenhäuser mit besonderer Erfahrung in der TTP-Therapie (TTP-Kompetenzzentren).

Die körperlichen Symptome der TTP sind oft unspezifisch und wechselnd, die Erkrankung ist selten. Daher kommt es insbesondere bei einem ersten TTP-Schub häufig zu Fehldiagnosen. Bei entsprechenden Symptomen erfolgt zunächst die Vorstellung in der Hausarzt-Praxis oder in der nächstgelegenen Notaufnahme eines Krankenhauses. Bereits dort sollte mit Hilfe der



strukturierten Diagnostik (s. entsprechenden [Patientenblatt](#) oder [S3-TTP Leitlinie](#)) die Verdachtsdiagnose gestellt werden. Anschließend erfolgt die stationäre Aufnahme in ein TTP-Behandlungszentrum mit Möglichkeit zum Plasma-Austausch oder in ein TTP-Kompetenzzentrum mit zusätzlicher Erfahrung in der TTP-Therapie. Schwere Verläufe müssen auf einer Intensivstation behandelt werden.

Grundsätzlich sollte im akuten Schub das nächstgelegene Krankenhaus mit der Möglichkeit zum Plasma-Austausch gewählt werden. Bei Bedarf kann dieses von einem TTP-Kompetenzzentrum beraten werden. Die Kontaktdaten der Zentren finden sich in der Langversion der Leitlinie und auf der AWMF Webseite: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Lage der TTP-Kompetenzzentren in der D-A-CH Region

► Verlauf der TTP-Therapie

Ist die TTP-Therapie schnellstmöglich eingeleitet und die Diagnose bestätigt, erfolgt die stationäre Therapieüberwachung und -anpassung. Dafür werden täglich die Laborwerte und das Befinden der Patient*innen kontrolliert. Sobald der TTP-Schub abgeklungen ist (klinische Remission),

kann die Therapie reduziert und im Verlauf abgesetzt werden. Nach Beendigung der Plasma-Austausch-Therapie ist meist eine Entlassung in die ambulante Betreuung möglich. Diese erfolgt anfangs wöchentlich, im Verlauf monatlich und schließlich vierteljährlich in einem TTP-Zentrum.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

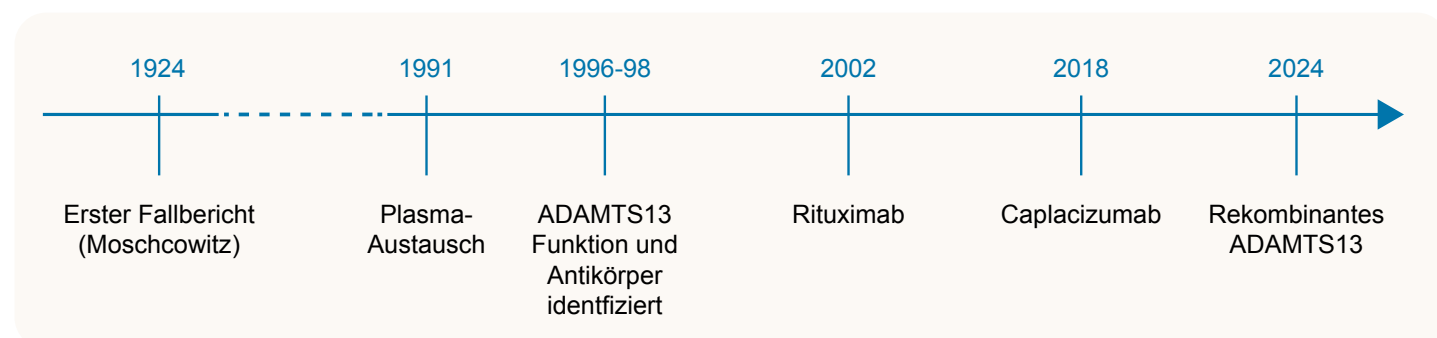
► Übersicht der TTP-Therapie (akuter Schub, Erstdiagnose)

In der folgenden Tabelle wird die Therapie der TTP noch einmal zusammengefasst.

Phase	Wer + Wo	Zeit	Ziel
Akute Lebensgefahr			
Verdachtsdiagnose (Ambulant) <i>Empfehlung T.1 und T.3</i>	Hausarzt Notdienst Notaufnahme	2 Stunden ab Vorstellung (Notfall!)	Auffällige Laborbefunde (erniedrigte Thrombozyten und erhöhte LDH) mit oder ohne TTP-Symptomen Therapievorbereitung (Einweisung und Transport in ein Krankenhaus mit Therapiemöglichkeit zum Plasma-Austausch)
Verlegung/Aufnahme - arztbegleitet, schnellstmöglich			
Hochgradige Verdachtsdiagnose (Stationär) <i>Empfehlung T.2, T.4-T.16</i>	Krankenhaus (TTP-TC/CCC)	Tag der Erstvorstellung (Notfall!)	Therapieeinleitung mit Plasma-Austausch, Kortikosteroiden und gegebenenfalls Caplacizumab
Bestätigte Diagnose (Stationär) <i>Empfehlung T.16-T.26</i>	Krankenhaus (TTP-TC/CCC)	Täglich	Therapieüberwachung und Therapieanpassung Falls iTTP: zusätzliche Gabe von Rituximab, im Verlauf Reduktion von Kortikosteroiden Falls cTTP: Absetzen von Kortikosteroiden und Caplacizumab, ggf. Reduktion der Plasmatherapie auf Plasma-Infusionen statt Plasma-Austausch oder Therapie mit rADAMTS13
Entlassung			
Remission (Ambulant) <i>Empfehlung N.9-N.18 und E.1-E.18</i>	Hausärzt*innen und TTP-Zentrum	Wöchentlich Monatlich Vierteljährlich	Therapiebeendigung und Nachsorge Falls iTTP: Kortikosteroide ausschleichen, Caplacizumab beenden, Rituximab komplettieren Falls cTTP: Beenden der akuten Plasma-Therapie/rADAMTS13-Therapie, Fortführen einer Prophylaxe

Hinweis: Handelt es sich bei dem akuten Schub um ein Rezidiv einer bekannten iTTP oder cTTP, wird direkt die entsprechende Therapieform eingesetzt. Hier sollte der Notfallausweis und letzte Arztbrief des betreuenden TTP-Zentrums beachtet werden.

► Historische Entwicklung der TTP-Therapie



Impressum

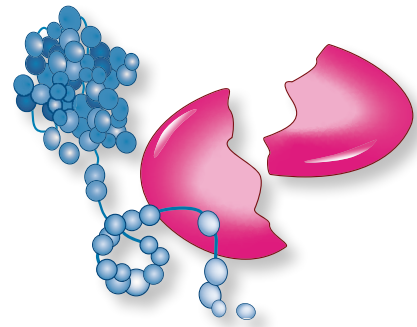
© Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

INFORMATION FÜR BETROFFENE

TTP - Sicher durch den Alltag



► Nachsorge der TTP

Die Nachsorge bei der TTP ist ein entscheidender Bestandteil der Behandlung, um Rezidive frühzeitig zu erkennen, vorzubeugen und um Spätfolgen zu vermeiden. Die vierteljährliche Überwachung der ADAMTS13-Aktivität sowie die gezielte Behandlung von Spätfolgen sind von entscheidender Bedeutung für eine gute Lebensqualität der Betroffenen.

Rehabilitation

Nach einem TTP-Schub können ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich sein, um die körperliche und psychische Erholung zu unterstützen. Auch eine sozialmedizinische Beurteilung und Beratung ist dadurch möglich. Ziel der Rehabilitation ist es, Funktionsschäden zu behandeln und die Berufsfähigkeit und Selbstständigkeit wieder herzustellen und zu erhalten. Zudem ist nach einem lebensbedrohlichen TTP-Schub eine zeitnahe Unterstützung der Krankheitsverarbeitung erforderlich, um psychische Spätfolgen zu vermeiden. In den TTP-Kompetenzzentren können geeignete Rehabilitations-Einrichtungen angefragt werden.

TTP-Zentren

Nach einem akuten TTP-Schub ist vor Entlassung aus dem Krankenhaus die Organisation der Nachsorge erforderlich. Die weitere Betreuung durch eine hämatologische/hämostaseologische Ambulanz oder eine nephrologische/rheumatologische Ambulanz, idealerweise in einem TTP-Zentrum, wird empfohlen. Eine Liste der TTP-Kompetenzzentren findet sich in der Langversion der Leitlinie und auf der AWMF-Webseite (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007>).

► Definition der TTP

Die Abkürzung TTP steht für „thrombotisch thrombozytopenische Purpura“, eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung. Sie entsteht durch den Mangel des Enzyms ADAMTS13 und verläuft in Schüben mit plötzlichen Gefäßverschlüssen durch kleine Blutgerinnsel. Ursache dafür ist ein zu großes Eiweiß im Blut, genannt von Willebrand-Faktor (VWF), welches durch das Enzym gespalten werden sollte. Der Enzymmangel kann durch Autoantikörper entstehen (iTTP) oder angeboren vorliegen (cTTP). Durch die aktuell zur Verfügung stehenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten besteht eine Überlebenschance von über 90%. In weiteren Patientenblättern wird die Diagnostik und die Therapie der TTP erklärt (siehe [Patientenblatt 1 & 2](#)).

Dieses Patientenblatt erörtert die Nachsorge nach einem erfolgreich behandelten TTP-Schub und die häufigsten Fragen bezüglich der weiteren Lebensgestaltung.

Mehr als die Hälfte der Betroffenen bemerken als Folge der Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe Spätfolgen der TTP. Dies führt bei einigen Patient*innen zu deutlichen Einschränkungen mit veränderten Lebensbedingungen im beruflichen und sozialen Umfeld.

Bei knapp der Hälfte der Betroffenen tritt die Krankheit innerhalb von ein bis zwei Jahren erneut auf (Rezidiv). Daher liegt ein besonderes Augenmerk in der Nachsorge der TTP darauf, weitere Schübe frühzeitig zu erkennen oder sogar zu verhindern. Dafür werden die hier dargestellten strukturierten Verlaufskontrollen empfohlen.

Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>. Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Die folgende Tabelle zeigt die von der Leitliniengruppe empfohlene Gestaltung der Nachsorge:

Nachsorge-Schema der iTTP (häufigste Form)

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
	Wenn ADAMTS13-Aktivität < 20% und nicht ansteigend → Verlängerung/Intensivierung der Immunsuppression erwägen	Wöchentlich	Vorstellung in TTP-CCC ggf. alternative Immunsuppression
ab 4. Monat	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 → 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 I Laborparameter zur Beurteilung von Organmanifestationen im Rahmen der TTP („Organparameter“): Bilirubin, Kreatinin (eGFR), Proteinurie I ADAMTS13-Aktivität und Inhibitor I Beurteilung klinischer Symptome: Anamnese und klinische Untersuchung zur Erfassung akuter TTP-Symptome und/oder Spätfolgen I Expertenempfehlungen, medizinische begründete Abweichungen möglich

**Einzelheiten siehe Langversion

Ein Schema für die cTTP findet sich in der [Langversion](#) der S3-TTP-Leitlinie.

Notfallausweis

Alle Betroffenen sollten sich von ihrem behandelnden TTP-Zentrum einen Notfall-Ausweis ausstellen lassen. Darin werden Diagnose, Kontaktdaten des Zentrums, der Angehörigen und ggf. die Notfall-Therapie vermerkt.

Europäischer Notfallausweis

Digitaler Notfallausweis



► TTP-Register

Für die Erforschung einer seltenen Erkrankung ist Teamwork gefragt. Nur durch Bündelung der Erkenntnisse können optimale Diagnostik, Versorgung und Prävention gelingen. Mit Hilfe eines Registers können ausreichend Daten für statistische Auswertungen gesammelt werden. Das EU-Gesundheitsprogramm fordert die Etablierung von Registern zur Erforschung seltener Krankheiten. In der Nachsorge ist daher die Aufnahme aller Betroffenen in ein TTP-Register sehr wichtig. Dafür wird lediglich bei jeder Verlaufskontrolle ein Fragebogen ausgefüllt. Weitere Informationen finden sich auf der Webseite des Registers (z.B. <https://www.unimedizin-mainz.de/ttp/startseite.html>) und in der [Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#).



► Arbeiten mit TTP

Häufig bleiben Symptome wie Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Erschöpfung, Gedächtnisstörungen oder leichte Wortfindungsstörungen zurück. Insbesondere anspruchsvolle Aufgaben, die ein hohes Maß an Konzentration und Reizverarbeitung erfordern, können nach einem TTP-Schub oft nicht mehr bewältigt werden. Es muss daher geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der bisherigen Berufstätigkeit möglich ist (s. Rehabilitation). Eventuell ist die Beantragung eines Schwerbehinderten-Ausweises sinnvoll. Welcher Grad der Behinderung (GdB) vergeben wird, ist sowohl von der Art der Behinderung als auch von deren Auswirkungen auf den Alltag und die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben abhängig.

Alltag mit TTP



► Spätfolgen der TTP

Die möglichen Spätfolgen der TTP umfassen eine Vielzahl von körperlichen und psychischen Einschränkungen. Dazu gehören z.B. Konzentrationsstörungen, ein hoher Blutdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfälle und Nierenfunktionsstörungen. Zudem kommen depressive Störungen, Angststörungen, anhaltende Müdigkeit und posttraumatische Belastungsstörungen häufig vor. Die Behandlung der Organschäden erfordert die Zusammenarbeit von Haus- und Fachärzt*innen. Hinweise auf eine psychische Störung und/oder Gedächtnisstörung sollten mit standardisierten Fragebögen in allen Phasen der Nachsorge beurteilt werden.



► Reisen mit TTP

Vor einer Reise sollte die Thrombozytenzahl und idealerweise die ADAMTS13-Aktivität normwertig/stabil sein, um ein Rezidivrisiko während der Reise zu vermeiden. Die Kontaktdaten des behandelnden TTP-Zentrums und medizinische Unterlagen (Notfallausweis, letzter Arztbrief) sollten mitgenommen werden. Zudem sollte das nächstgelegene Krankenhaus, welches eine TTP behandeln kann (Plasma-Austausch) am Zielort der Reise bekannt sein. Meist sind dies große Kliniken (z.B. Universitätskliniken) mit einer Abteilung für Hämatologie oder Nephrologie.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Rezidiv der TTP

Obwohl durch die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Verlauf einer TTP verbessert werden konnte, kommt es immer noch häufig zu Rückfällen (Rezidiven). Innerhalb von 2 Jahren nach dem ersten TTP-Schub erleiden 30 - 50% der Patient*innen ein Rezidiv. Es wurden auch Spätrezidive nach mehreren Jahren dokumentiert, was die Wichtigkeit einer langfristigen Nachsorge betont.

„ Was kann das Rezidiv-Risiko erhöhen?

Die genaue Ursache der TTP bleibt oft unklar und unterschiedliche Faktoren können einen Schub auslösen. Ein erhöhtes Rezidiv-Risiko liegt vor, wenn die ADAMTS13-Aktivität $\leq 20\%$ sinkt. Meist kommt es dann durch weitere Faktoren (Trigger) zu einem erneuten TTP-Schub. Die aktuellen wissenschaftlichen Daten geben keine eindeutigen Hinweise auf Triggerfaktoren, die generell bei allen Betroffenen ein Rezidiv auslösen können. Es ist jedoch möglich, dass für einzelne Patient*innen individuelle Triggerfaktoren bestehen, die zukünftig vermieden werden sollten. (*Empfehlung E.1 - E.18*)

Das Rezidiv-Risiko wird durch das 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 Risiko erhöhen. Dazu gehören z.B. akute Erkrankungen, Infektionen, Operationen, Stress, Verletzungen oder Schwangerschaften. Rezidive können jedoch auch ohne offensichtliche Trigger-Situationen auftreten.



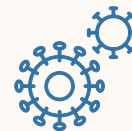
Es gibt **Medikamente**, nach deren Einsatz die Entwicklung von Anti-ADAMTS13-Antikörpern mit TTP-Schub gezeigt werden konnte. Ein vermuteter Zusammenhang besteht für Ticlopidin, Clopidogrel, Chinin, Mitomycin und Immuneckpoint-Inhibitoren. Die [Langversion der S3-TTP-Leitlinie](#) enthält eine Liste mit Medikamenten/Substanzen, die möglicherweise mit dem Auftreten einer TTP assoziiert sind.



Es gibt aktuell in der Literatur keine eindeutige Evidenz für spezifische **Nahrungsmittel**, die ursächlich für einen TTP-Schub gesehen werden. Es gibt jedoch Vermutungen eines kausalen Zusammenhangs der TTP mit Chinin oder chininhaltigen Nahrungsmitteln und Medikamenten.



Eine Schwangerschaft kann ein Rezidiv auslösen. Schwangere TTP-Patientinnen sollten während der gesamten **Schwangerschaft** engmaschig durch spezialisierte Fachärzt*innen (Hämatologie/Nephrologie) und Geburtsmediziner*innen mit TTP-Erfahrung betreut werden.



Bei TTP-Patient*innen, die eine **Infektion** haben (z.B. Grippe), besteht ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv, insbesondere bei erniedrigter ADAMTS13-Aktivität. Im Falle einer Infektion muss genau auf die bekannten Anzeichen der TTP geachtet werden.



Auch **Impfungen** können potenziell ein Trigger für eine TTP sein. Derzeit gibt es jedoch nicht ausreichende Daten, die grundsätzlich gegen die Durchführung der allgemein empfohlenen Impfungen bei TTP-Patient*innen sprechen. Vor einer Impfung sollte die ADAMTS13-Aktivität idealerweise im Normbereich liegen.

Idee

Es empfiehlt sich, eine persönliche Positivliste für Medikamente anzulegen. Beispiel:

Folgende Medikamente wurden bereits ohne zeitlichen Zusammenhang zu einem TTP-Rezidiv gegeben.

Medikament	Zeitraum der Einnahme	Bemerkung

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>. Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

„ Kann ein Rezidiv verhindert werden?

Angesichts des wesentlichen Risikos, welches mit einem TTP-Schub einhergeht, sollten Triggerfaktoren nach Möglichkeit vermieden werden. Andererseits sollte TTP-Patient*innen prinzipiell keine indizierte Therapie mit nachgewiesenem Nutzen wegen eines vermuteten Zusammenhangs mit der TTP vorenthalten werden. Patient*innen, bei denen ein Medikament mit dem Auftreten eines TTP-Schubes assoziiert war, sollen das Medikament nicht oder nur nach einer kritischen Nutzen-Risiko-Bewertung durch die behandelnden Ärzt*innen erneut einnehmen. TTP-Patientinnen sollten nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung bevorzugen.

Wichtig ist in jedem Fall, dass in Risiko-Situationen oder nach Kontakt zu möglichen Triggerfaktoren zeitnah und im Verlauf eine Überwachung der Laborwerte (Blutbild, LDH

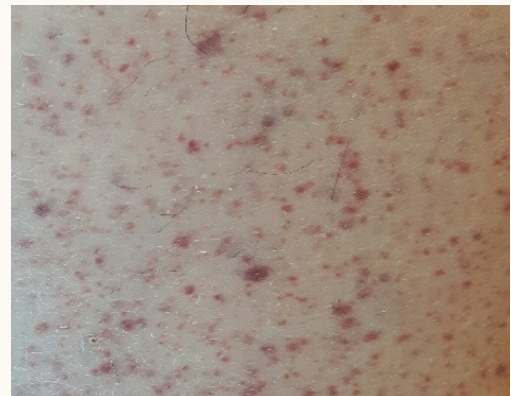
und ADAMTS13-Aktivität) erfolgt. Allen TTP-Patient*innen wird ein angepasster Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung, gemäß den Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften, empfohlen. Der wichtigste Beitrag zur Rezidiv-Vermeidung ist jedoch die vierteljährliche Kontrolle der ADAMTS13-Aktivität.

Bei iTTP-Patient*innen mit erneutem Auftreten eines ADAMTS13-Mangels, wird die Prophylaxe mit Rituximab empfohlen. Wenn Rituximab nicht gegeben werden kann (z.B. Allergie), können andere Immunsuppressiva erwogen werden. Patient*innen mit cTTP sollten eine regelmäßige Plasmainfusion erhalten. Alternativ kann zur Prophylaxe der cTTP gemäß Zulassung auch rADAMTS13 gegeben werden. (Empfehlung N.9-N.18)

„ Auf welche körperlichen Zeichen muss künftig sofort reagiert werden?

Es ist wichtig, regelmäßig auf die Symptome der TTP zu achten. Bei folgenden Zeichen müssen Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben:

- Petechien (Foto) und andere Blutungszeichen
- Lähmungserscheinungen oder Ohnmacht
- Sprachstörungen oder Sehstörungen
- Atemnot
- Sehr starke Kopfschmerzen



Petechien der Haut bei Thrombozytopenie

Quelle Foto: Dr. C. von Auer, Universitätsmedizin Mainz

„ Was ist eine Notfall-Situation?

Ein TTP-Notfall ist ein erneutes Absinken der Thrombozytenzahl mit oder auch ohne körperliche Zeichen der TTP (siehe oben). In diesem Fall muss am gleichen Tag eine Vorstellung/Rücksprache in einem TTP-Zentrum erfolgen.



Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

► Informationsmaterial zur TTP

Selbsthilfegruppen und Informationsveranstaltungen bieten Betroffenen und ihren Angehörigen wichtige Unterstützung bei der Bewältigung der Diagnose. Sie bieten einen Austausch mit Betroffenen, die ähnliche Erfahrungen gemacht haben und können wertvolle Informationen und emotionale Unterstützung liefern. In Deutschland stehen mehrere Selbsthilfe-Gruppen zur Verfügung.

TTP-Forum	Gründung 2003, Erreichbarkeit über die Internetseite www.ttpforum.de . Dort finden sich Informationen über die Erkrankung auf Deutsch und Englisch, ein Diskussionsforum zum Austausch (z.T. auch auf Englisch) sowie Flyer in Deutsch, Englisch und Französisch.
TTP Survivors Germany	Gründung 2021 unter demselben Namen auf Facebook. Auf Antrag werden Interessierte aufgenommen und können aktiv oder passiv am Austausch teilhaben.
DHG	Auch die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG) bietet Informationen und Unterstützung zur TTP an.
TTP Network	Einen Austausch auf englischer Sprache bieten internationale Selbsthilfegruppen im Internet an. Zum Beispiel das TTP Network unter https://www.ttpnetwork.org.uk/ .
Veranstaltungen	Jährlich findet ein TTP-Update (Online-Veranstaltung) in der Universitätsklinik Mainz statt. Betroffene haben die Möglichkeit, ohne Anreise und Infektionsrisiko, von zu Hause aus teilzunehmen. In den Vorträgen werden die Grundlagen der TTP-Diagnostik und Therapie sowie Neuigkeiten aus Literatur und Forschung dargestellt. Zudem findet sich genug Zeit für den Austausch und Fragen an die Referent*innen.
Ruth Möser TTP-Stiftung	Die Stiftung hat zum Ziel, die Erforschung des Krankheitsbildes voranzutreiben. Bisher fand die Bluterkrankung in der medizinischen Forschung kaum Beachtung und wenig Unterstützung. Weitere Informationen finden sich unter https://www.ruth-moeser-ttp-stiftung.de/stiftung.htm .

” Wer sollte informiert werden?

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung müssen Betroffene und Angehörige gut darüber informiert sein. Da es plötzlich zu neurologischen Symptomen wie Sprachstörungen oder Ohnmacht kommen kann, sollte auch das nähere Umfeld von TTP-Patient*innen die Notfall-Zeichen kennen und entsprechende Maßnahmen einleiten können. Nur so kann schnellstmöglich behandelt und das Risiko einer lebensbedrohlichen Situation minimiert werden.

Die Sorge vor Rückfällen kann für die Betroffenen sehr belastend sein und zu Stress- und Angstzuständen führen.

Daher ist eine medizinische und emotionale Unterstützung wichtig, um sicherzustellen, dass die psychische Gesundheit erhalten bleibt. Die Angehörigen spielen eine wichtige Rolle bei dieser Unterstützung. Eine gute Kommunikation mit dem medizinischen Personal hilft dabei, die geeignete Behandlung zu finden und die Erkrankung gut zu überwachen. Fragen an das Fachpersonal zu stellen, hilft auch, die Erkrankung besser zu verstehen und Ängste und Befürchtungen abzubauen.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

TTP - Kompetenzzentren

► TTP - Kompetenzzentren der D-A-CH-Region



Einrichtung und Abteilung	Kontakt Daten/Ansprechpartner
Deutschland	
Charité - Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Charitéplatz 1 10117 Berlin	Prof. Dr. med. Adrian Schreiber E-Mail: adrian.schreiber@charite.de Dr. med. Evelyn Seelow E-Mail: evelyn.seelow@charite.de Tel.: 030-450 614080
Klinik für Nephrologie Klinikum Dortmund gGmbH Klinikum der Universität Witten/Herdecke Beurhausstraße 40 44137 Dortmund	Dr. med. Fedai Özcan E-Mail: Fedai.Oezcan@klinikumdo.de Tel.: 0231-953 21777 Fax: 0231-953 21779
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik III Nephrologie/Dialyse Fetscherstr. 74 01307 Dresden	Dr. med. Alexander Paliege E-Mail: Alexander.paliege@ukdd.de Tel.: 0351 458 19067 Prof. Dr. med. Christian Hugo E-Mail: christian.hugo@ukdd.de Tel.: 0351 458 4233 PD Dr. med. Jens Passauer E-Mail: jens.passauer@ukdd.de Tel.: 0351 458 13473

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostasieforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.
Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.
Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Universitätsklinikum Erlangen Medizinische Klinik 4 - Nephrologie und Hypertensiologie Ulmenweg 18 91054 Erlangen	www.uk-erlangen.de/medizin-4/
Universitätsklinikum Essen Klinik für Nephrologie Hufelandstr. 55 45147 Essen	PD Dr. med. Anja Gäckler E-Mail: anja.gaeckler@uk-essen.de Dr. Kristina Schönfelder E-Mail: kristina.schoenfelder@uk-essen.de Tel.: 0201-723 2377 (24h-Bereitschaft)
Schwerpunkt Hämostaseologie/Hämophiliezentrum Universitätsklinikum Frankfurt Medizinische Klinik II Theodor-Stern-Kai 7 D-60590 Frankfurt	Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach E-Mail: miesbach@em.uni-frankfurt.de Tel.: 069-630 15051 Fax: 069-630 16738
Alb-Fils Klinikum Göppingen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin Eicherstrasse 3 73035 Göppingen	Prof. Dr. med. M. Bommer E-Mail: martin.bommer@af-k.de
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf III. Medizinische Klinik und Poliklinik (Nephrologie/Rheumatologie/Endokrinologie) Hauptgebäude O10 Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Gebäude Ost 47 Martinstraße 52 20246 Hamburg	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 Kongenitale TTP: Dr. med. Wolf-Achim Hassenpflug Tel.: 040-741 054270 Fax: 040-741 054601 E-Mail: hassenpflug@uke.de
Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Carl-Neuberg-Str. 1 Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Sprechstunde für thrombotische Mikroangiopathien Stadtfelddamm 65; Gebäude K25 30625 Hannover	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 Dr. med. Jessica Kaufeld E-Mail: tma@mh-hannover.de Elisabeth Bahlmann-Kroll Tel.: 0511-532 3000 Fax: 0511-532 9358 E-Mail: tma@mh-hannover.de

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.
Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.
Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Universitätsklinikum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Am Klinikum 1 07747 Jena	Dr. med. Karim Kentouche E-Mail: karim.kentouche@med.uni-jena.de Tel.: 03641-932 9575
Kliniken der Stadt Köln Medizinische Klinik I Klinik für Nephrologie, Transplantationsmedizin und internistische Intensivmedizin Ostmerheimer Str. 200 51109 Köln	Prof. Dr. med. Achim Jörres E-Mail: joerresa@kliniken-koeln.de Tel.: 0221-890 73406 Dr. med. Ana Harth E-Mail: hartha@kliniken-koeln.de Tel.: 0221-890 713201
Universitätsklinikum Köln Klinik II für Innere Medizin: Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin Kerpener Str. 62 50937 Köln	Univ.-Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter E-Mail: paul.brinkkoetter@uk-koeln.de PD Dr. med. Linus Völker E-Mail: Linus.voelker@uk-koeln.de Tel.: 0221-478 4480 Tel.: 0170-796 0813 (24h Bereitschaft)
Klinikum St. Georg Leipzig Klinik für Nephrologie Delitzscher Str. 141 04129 Leipzig	PD Dr. med. Ralph Wendt E-Mail: ralph.wendt@sanktgeorg.de Tel.: 0341-909 2613 oder 0341-909 4056
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

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Einrichtung und Abteilung	Kontaktdaten/Ansprechpartner
Österreich	
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	
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

Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.
 Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.
 Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.

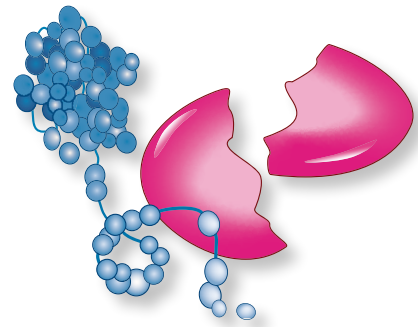


AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Gefördert durch:
**Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss**

TTP - Speziallabore

ADAMTS13-Diagnostik



► Auswahl an Speziallaboren mit Expertise in der ADAMTS13-Diagnostik

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Deutschland			
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, telefo- nische 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
Universitätsklinikum Frankfurt Laboratorien der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60596 Frankfurt am Main	069-630 14616	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
MVZ MEDILYS Laborgesellschaft mbH Paul-Ehrlich-Straße 1 22763 Hamburg	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 Hannover	0511-532 070	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Heidelberg Zentrallabor Im Neuenheimer Feld 671 69120 Heidelberg	06221 56 39853	werktags	Technozym ADAMTS13-Aktivität (ELISA)
Universitätsklinikum des Saarlandes Institut für Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin Kirrberger Straße 100 66421 Homburg	06841-163 0712	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsklinikum Köln Institut für Klinische Chemie Kerpener Str. 62 50937 Köln	0221-478 4459	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen Abteilung spezielle Gerinnung Strümpellstraße 40 04289 Leipzig	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)

Hinweis

Die Inhalte dieses Dokumentes wurden auf der Grundlage der abgestimmten Empfehlungen der [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura \(TTP\)](#) Version 1.0 erstellt. Sie wurden mit den Patient*innenvertretungen sowie der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Das Dokument wurde im 4-Augenprinzip formal von der AWMF geprüft.

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Gefördert durch:
**Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss**

Labor	Telefon	Verfügbarkeit	Assay
Universitätsklinikum Magdeburg Zentrallabor Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg	0391-671 3919	12/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität
Universitätsmedizin Mainz Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Langenbeckstraße 1 55131 Mainz	06131-173 263 / 172121	einmal wöchentlich (elektiv), im Notfall nach Rücksprache 24/7	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETS-Assay
ZKT Tübingen, Universitäts- klinikum Tübingen Otfried-Müller-Straße 4/1 72076 Tübingen	07071-296 8383	werktags, Probenannahme 24/7	Technoflour ADAMTS13- Aktivität (Ceveron s100)
Universitätsklinikum Ulm Zentrale Einrichtung Klinische Chemie Albert-Einstein-Allee 23 89081 Ulm	0731-500 67555	24/7	HemosIL AcuStar ADAMTS13-Aktivität

Österreich

Medizinische Universität Wien Klinisches Institut für Labormedizin, Gerinnungslabor Währinger Gürtel 18-20 1090 Wien	+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

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatolo- gisches Zentrallabor Inselspital CH 3010 Bern , 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 telefonsicher Absprache (+41 31 632 33 15)	ADAMTS13-Aktivität und funktioneller ADAMTS13 Inhibitor: In house FRETS-Assay Technofluor ADAMTS13 Activity von Technoclone auf dem Ceveron 100s Technozym ADAMTS13 INH ELISA

Impressum

© Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Version 1.0/2025. Das Projekt wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22002 gefördert.

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html>.

Kontakt: TTP-Leitlinie@unimedizin-mainz.de. Layout: www.ammon-weiss.de.

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.

