

TMA-Wissen immer zur Hand

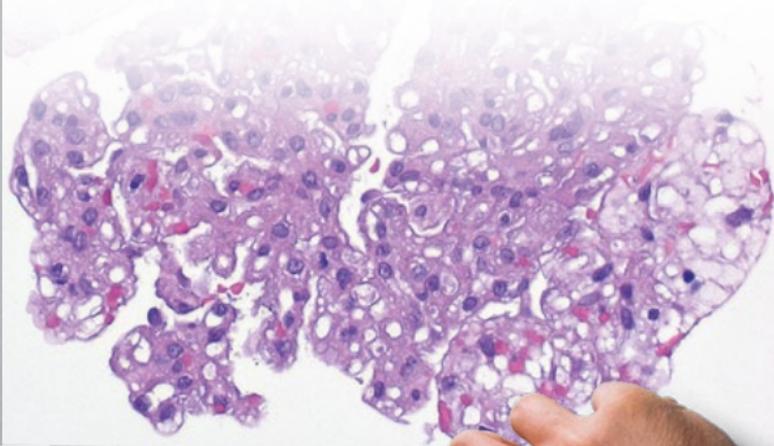
Thrombotische Mikroangiopathie

Mit der Expertise von

Prof. Dr. Kerstin Amann

Prof. Dr. Hermann Haller

PD Dr. Christoph Schmidt



TMA-Differenzialdiagnose:

aHUS, TTP und STEC-HUS

Thrombozytopenie¹

Thrombozytenzahl
< 150.000/ μ l oder
> 25% Abnahme zum
Ausgangswert

UND

Mikroangiopathische hämolytische Anämie¹

z. B. Schistozyten, erhöhte LDH,
verringertes Haptoglobin,
verringertes Hämoglobin

+ mindestens eine
Organbeteiligung

ZNS¹

z. B. Verwirrtheit,
Krampfanfälle,
Schlaganfälle, andere
zerebrale Veränderungen

Nieren^{1,2}

z. B. erhöhtes Kreatinin,
verringerte eGFR, erhöhter
Blutdruck, auffällige
Urinanalyse, Proteinurie

Verdauungssystem¹

z. B. Diarrhoe +/- Blut,
Übelkeit/Erbrechen,
abd. Schmerzen,
Gastroenteritis/Pankreatitis

Augen¹⁻³

z. B. verschwommene
Sicht, retinaler Gefäßver-
schluss, Augenblutung

Herz-Kreislauf^{1,2,4}

z. B. Myokardinfarkt,
Hypertonie, Gefäßstenose,
peripheres Gangrän

Lunge^{1,5}

z. B. Dyspnoe,
Lungenblutung, -ödem

TMA

Bestimmung
von

ADAMTS13-Aktivität

Citratplasma:
Vor der ersten Plasmaintervention abnehmen!

UND

Shigatoxin/ EHEC

Bis Vorliegen des ADAMTS13-Befundes kann TTP
nahezu ausgeschlossen werden bei⁶

- Thrombozyten > 30 x 10⁹/l oder
- Serumkreatinin > 150–200 μ mol/l (1,7–2,3 mg/dl)

Stuhlprobe

≤ 5% ADAMTS13-
Aktivität

TTP

> 5–10% ADAMTS13-
Aktivität

aHUS

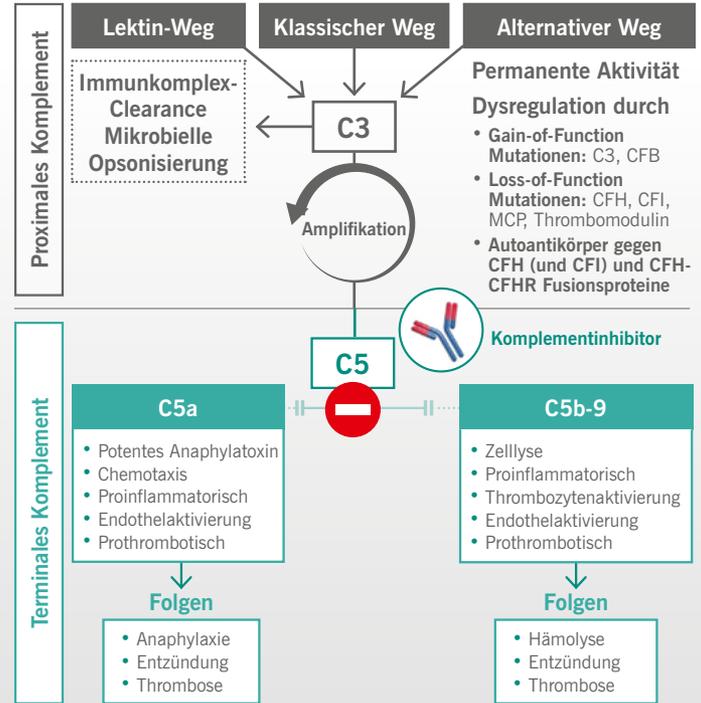
Shigatoxin/
EHEC positiv

STEC-HUS

Modifiziert nach Laurence J et al., 2016.

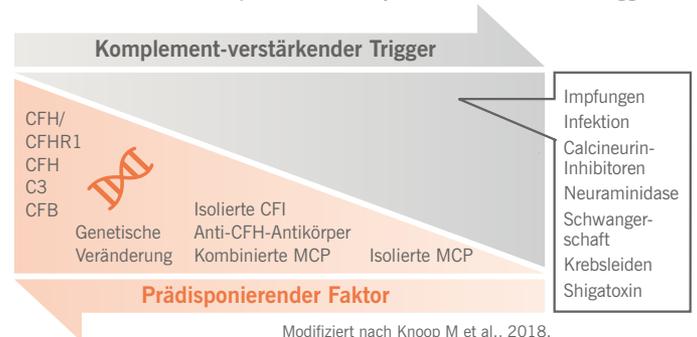
aHUS-Pathogenese:

Genetische Prädisposition führt zu
chronisch unkontrollierter Komplementaktivität¹⁻⁵



Genetische Prädispositionen in DGKE (Diacylglycerolkinase ϵ) und PLG (Plasminogen) werden ebenfalls mit der aHUS-Pathogenese in Verbindung gebracht – ihre genaue Rolle im Zusammenspiel mit dem Komplementsystem ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.⁶⁻⁸

TMA bei aHUS = **Prädisposition + Komplement-verstärkender Trigger**^{9,10}



Modifiziert nach Knoop M et al., 2018.

1 Laurence J et al., Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14 Suppl 11:2–15. 2 Sallée M et al., Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2028–2032. 3 Kavanagh D et al., Br Med Bull 2006; 77:78–85. 4 Sellier-Leclerc AL et al., JASN 2007; 18:2392–2400. 5 Greenwood GT et al., Int Med Case Rep J 2015; 8:235–239. 6 Zuber J et al., Nat Rev Nephrol 2012; 8:643–657.

1 Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Orphan J Rare Dis 2011; 6:60. 2 Noris M, Remuzzi G, N Engl J Med 2009; 361:1676–1687. 3 Holers MV, Immunol Reviews 2008; 223:300–316. 4 Hirt-Minkowski P et al., Nephron Clin Pract 2010; 114:c219–c235. 5 Noris M et al., CJASN 2010; 10:1844–1859. 6 de Cordoba RS et al., Semin Thromb Hemost 2014; 40:422–430. 7 Lemaire M et al., Nat Genet 2013; 45:531–536. 8 Bu F et al., J Am Soc Nephrol 2014; 25:55–64. 9 Knoop M et al., Internist 2018; DOI:10.1007/s00108-018-0455-9. 10 Riedl M et al., Semin Thromb Hemost 2014; 40:444–464.

Verdachtsdiagnose TMA

HUS-Formen identifizieren¹

Verdachtsdiagnose TMA

atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Ausschluss von Tumor-assoz. HUS

- Metas. Tumoren: Magen-, Brust-, Prostata-, Bronchialkarzinom und Neoplasien unbekannter Herkunft
- Differenzialdiagnose bei antineoplastischen Therapien

Ausschluss von Autoimmunerkrankungen

- ANA, Anti-DNA, ANCA, Anti-Scl-70, Anticardiolipin-AK, Lupus-Antikoagulans

Ausschluss von Medikamenten-assoz. HUS

- Antineoplastische Therapien (Gemcitabin, Mitomycin C, anti-VEGF-Therapien, Proteasom-Inhibitoren)
- Immunsupprimierende Therapien (CNI, mTOR-Inhibitoren)

Ausschluss von Infektionen

- Mikrobiologische Tests: Nachweis auf Influenza Virus H1N1, CMV, HH6, Parvovirus, HIV
- Besonders bei immunsupprimierten Patienten

Ausschluss von Schwangerschafts-assoz. HUS

- Differenzialdiagnose HELLP, Präeklampsie

andere Formen von HUS ausgeschlossen

Primäres aHUS

- Mögliche Mutationen in CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, CFHRs und auf CFH Hybrid Genen

Nachweis STEC-HUS

- Shigatoxin/EHEC-Test positiv

Nachweis TTP

- ADAMTS13-Aktivität $\leq 5\%$
- Thrombopenie massiv $< 30 \times 10^9/l$

Ausschluss von Cobalamin-C-Defizienz

- Erhöhte Plasma-Homocystein-Werte
- Erhöhte Methylmalonsäure-Konzentration im Urin oder Plasma
- Mutationen im MMACHC-Gen
- Koexistenz von HUS und pulmonaler Hypertonie
- Säuglinge, Kinder und Jugendliche

Ausschluss von HSZT-HUS

- CNI od. mTOR-Inhibitoren, Infektionen
- Graft versus Host Disease (GvHD)

Ausschluss von Organtransplantations-HUS

- CNI oder mTOR-Inhibitoren, Infektionen, akute AK-medierte Abstoßung
- Nierentransplantation: Genetik berücksichtigen!

Ausschluss von Pneumokokken-Infektion

- Blut- und Sputum-Kultur für *S. pneumoniae*
- *S. pneumoniae*-Antigen-Nachweis
- Häufig assoziiert mit Lungenentzündung mit Empyem bei Kindern
- Coombs-Test könnte positiv sein

DGKE-aHUS*

- Säuglinge u. Kinder (< 2 Jahre)
- Nephrotisches Syndrom

Modifiziert nach Bernabeu AIA et al., 2020.

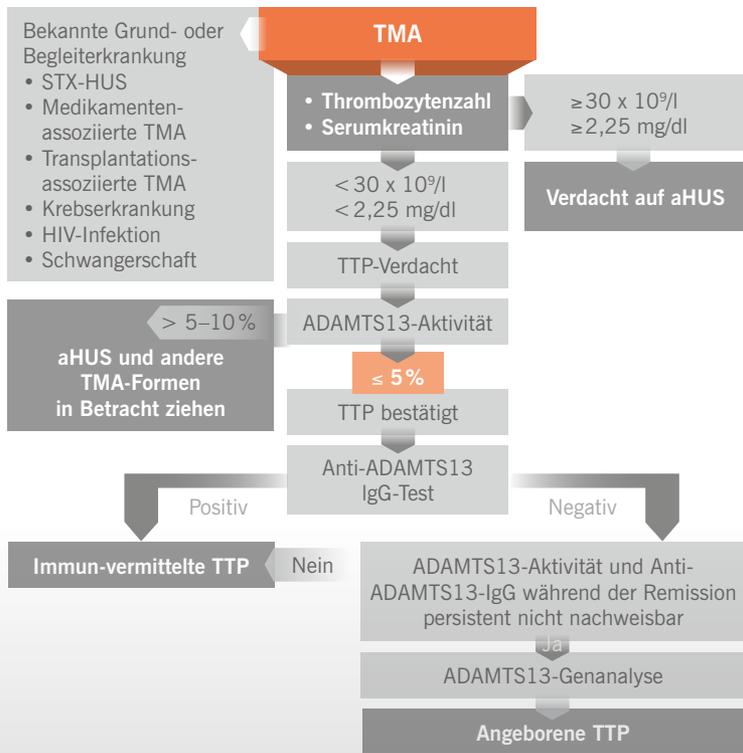
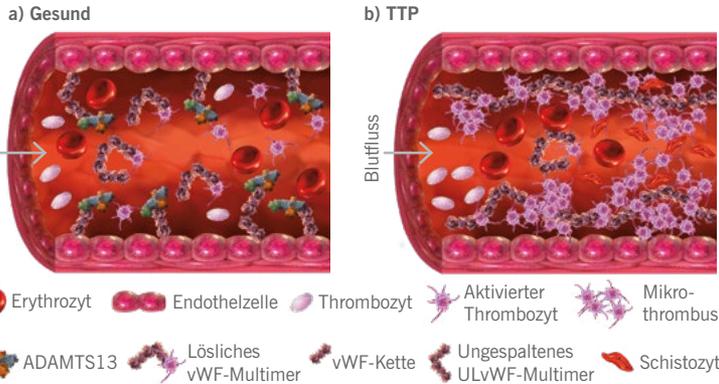
EHEC = Enterohämorrhagische *E. coli*

* nicht Komplement-assoziiert

¹ Bernabeu AIA et al., Nephron 2020; doi:10.1159/000508920.

HUS-Formen und TTP:

Diagnose und wichtige Abgrenzung



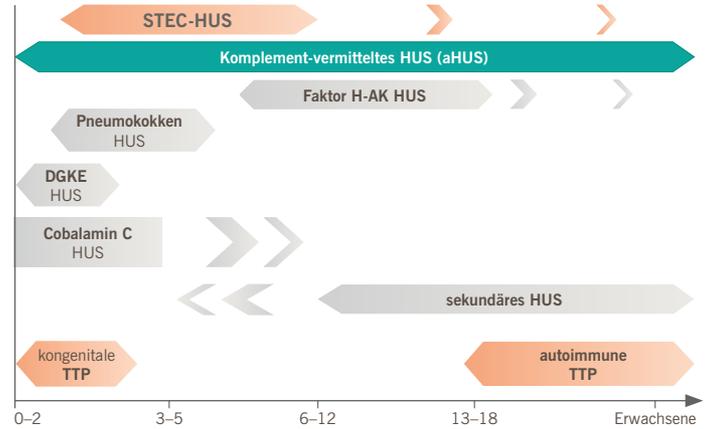
Modifiziert nach Hovinga JA et al., 2017.

Keine Therapieverzögerung bei Komplement-vermitteltem HUS (aHUS): rascher Ausschluss von TTP.¹

ULVWF-Multimer = Ultralanges von Willebrand-Faktor Multimer, STX-HUS = Shigatoxin produzierendes, enterohämorrhagisches bakterieninduziertes Hämolytisches Urämisches Syndrom
¹ Hovinga JA et al., Nat Rev Dis Primers 2017; doi: 10.1038/nrdp.2017.20.

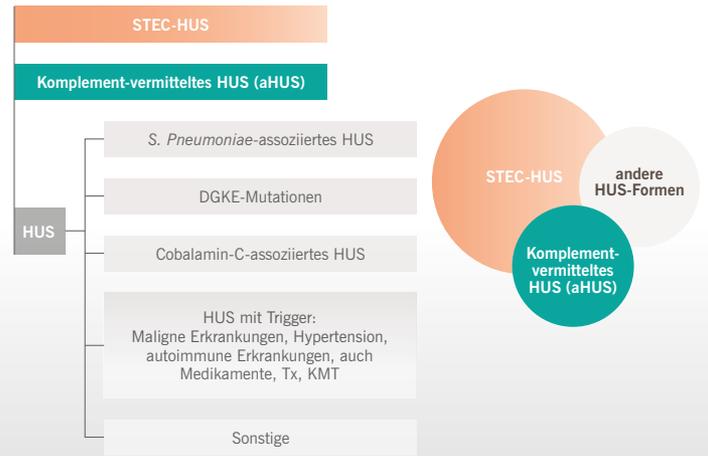
HUS-Formen:

Altersverteilung* und Schnittstellen¹



Modifiziert nach S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter, 2016.

TTP kann als kongenitale TTP (hereditärer ADAMTS13-Mangel) bei Säuglingen oder als autoimmune TTP (Anti-ADAMTS13-Antikörper) bei Adoleszenten und Schwangeren auftreten.¹



Modifiziert nach S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter, 2016.

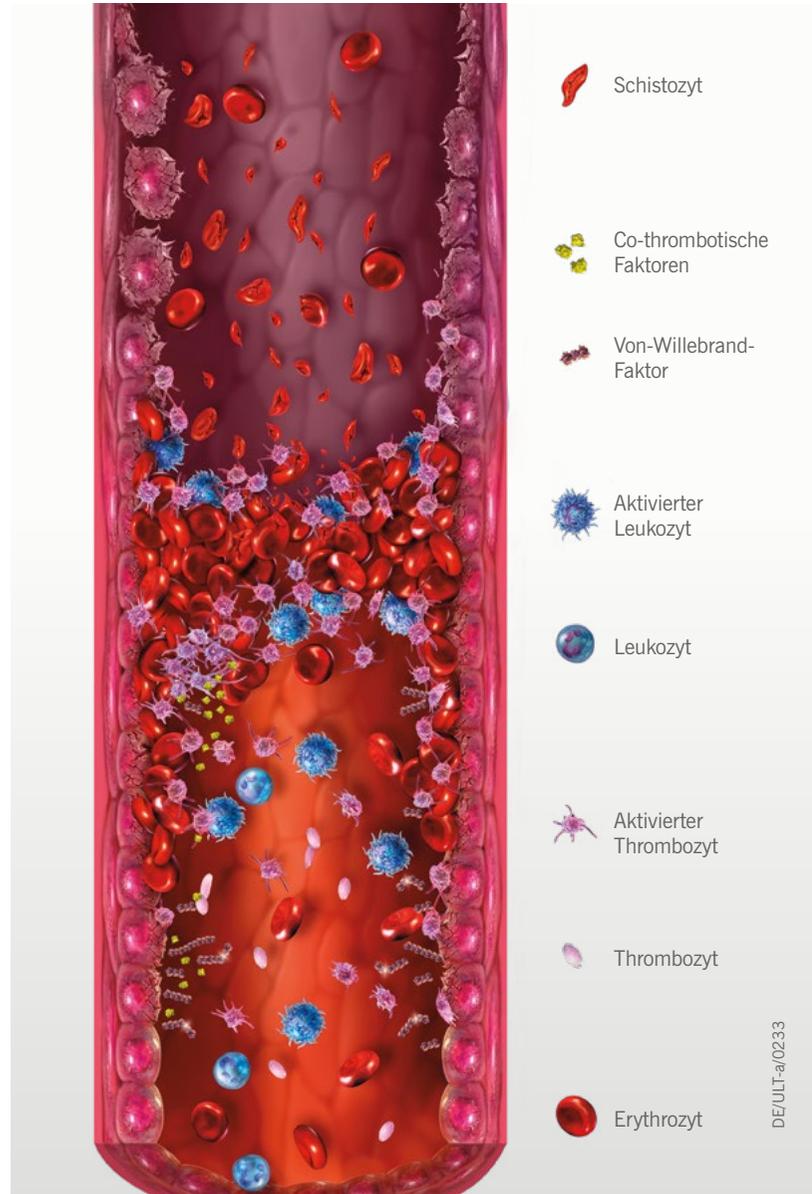
* Charakteristische Altersverteilung der HUS-Formen sowie der wichtigsten Differenzialdiagnosen, jedoch ist ein Auftreten der einzelnen Erkrankungen auch jenseits der typischen Alterskategorie möglich.
¹ Müller D., S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter, 2016; verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-0021_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_verlaengert.pdf (Letzter Zugang Mai 2021).

Laborwerte

beim Hämolytisch-Urämischen Syndrom¹

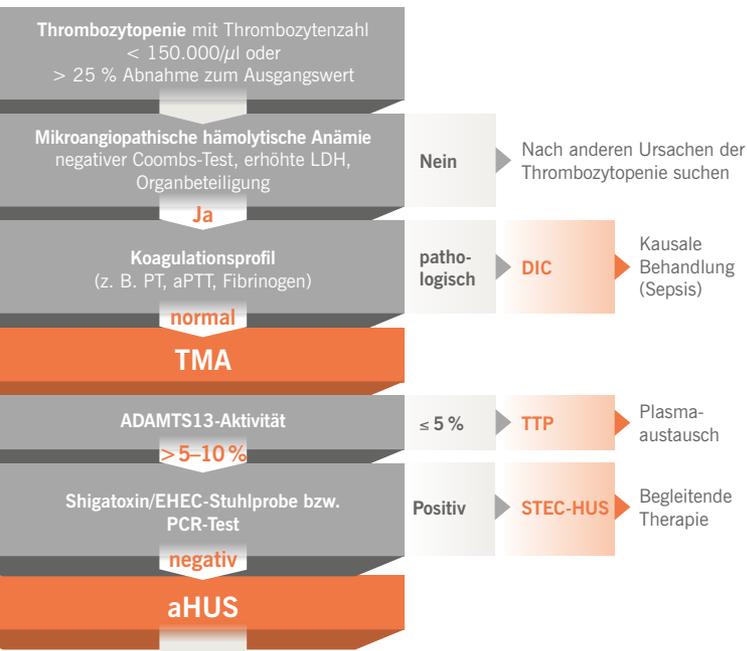
Diagnostische Gruppe	Parameter
Blutwerte	
Hämolyseparameter	LDH
	Haptoglobin
	Retikulozyten
	Indirektes Billirubin
	Schistozyten
	Coombs-Test
Hämatologische Parameter	Thrombozyten
	Leukozyten
Plasmatische Gerinnung	Fibrinogen
	Fibrinogenmonomere
	D-Dimere
	Antithrombin III
	aPTT, Quick
Renale Beteiligung	Serumkreatinin
	Kalium
	Blutgasanalyse
Hepatische Beteiligung	Leberenzyme
Komplement	C3, C4 und weitere Diagnostik nach Bedarf
Autoimmunerologie	ANA, ANCA, Anti-dsDNA, Anti-Scl-70, Anti-Zentromere, Anti-RNA-Polymerase III, Anti-Cardiolipin, Anti-PL, Anti-β2-Glykoprotein
Infektionsserologie	HIV, HCV, HBV, H1N1
ADAMTS13	ADAMTS13-Aktivität, ADAMTS13-Antikörper
Vitamin-B12-Stoffwechsel	Homocystein- und Methylmalonyl-Konzentration
Mikrobiologie	
Schwangerschafts-assoziierte Proteine	sFit-1/PIGF
GI-Infektion	Kultur
	PCR für EHEC-Gene
	ELISA für Shiga-Toxin
Infektion/Sepsis	Blutkultur
Meningitis	Liquorkultur
Urin	
Nierenschädigung	Hämaturie, Proteinurie
Harnwegsinfektion	Urinkultur, Hämaturie
Vitamin-B12-Stoffwechsel	Homocystein- und Methylmalonyl-Konzentration
<p>aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, ANA: antinukleäre Antikörper, ANCA: Antikörper gegen neutrophile zytoplasmatische Bestandteile, ds: Doppelstrang, PL: Phospholipid, ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, EHEC: enterohämorrhagische <i>E. coli</i>, sFit-1/PIGF: soluble fms like tyrosinkinase 1/placental growth factor</p>	

Entwicklung der TMA



Algorithmus

für die schnelle Differenzierung von DIC, TTP, STEC-HUS und aHUS in der Intensivmedizin¹⁻⁹



Therapie mit Komplementinhibitoren

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC):^{10,11}

- Manifestierung ähnlich TMA
- Entsteht durch verschiedene Krankheitsbilder z. B. Sepsis
- Massive Gerinnungsaktivierung mit anschließender Verbrauchskoagulopathie

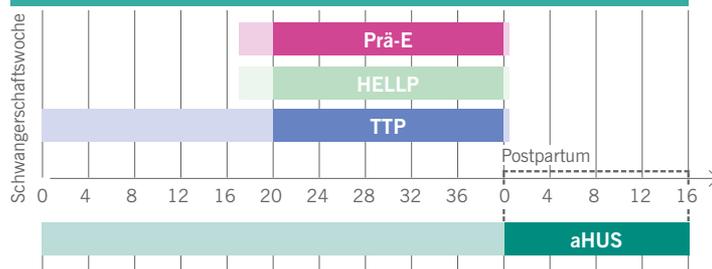
Anhaltspunkte zur Differenzierung zwischen DIC und TMA¹²

	DIC	TMA
Thrombozytenzahl	↓	↓
Fibrinogen	↓	normal
Antithrombin	↓	normal
Schistozyten	vorhanden	vorhanden
Haptoglobin	normal	↓
aPTT/INR	↑	normal
Blutdruck	↓	↑

1 Laurence J et al., Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14 Suppl 11:2-15. 2 Walle JV et al., J Nephrol 2017; 30:127-134. 3 Guthoff M, Heyne N, Med Klin Intensivmed Notfmed 2016; DOI 10.1007/s00063-016-0193-5. 4 Azoulay E et al., Chest 2017; 152:424-434. 5 Campistol JM et al., Nefrologia 2015; 35(5):421-447. 6 Yu M et al., Crit Care Med 2000; 28:1777-1780. 7 Vincent JL et al., Critical Care 2018; 22:158. 8 Asif A et al., J Nephrol 2017;30:347-362. 9 Riedl M et al., Semin Thromb Hemost 2014; 40:444-464. 10 Guthoff M et al., Med Klein Intensivmed Notfmed 2016; DOI:10.1007/s00063-016-0193-5. 11 Herold G, Inn Med 2016; (8):143-145, 148-149. 12 Campistol JM et al., Nefrologia 2015; 35(5):421-447.

TMA in der Schwangerschaft

TMA und andere Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf¹⁻⁷



Prä-E: Präeklampsie

aHUS oder HELLP? Typische Charakteristika

aHUS

- Manifestationsgipfel postpartal^{1,3}
- Nierenfunktionsstörung³
- TMA in der Anamnese⁸⁻¹⁰
- Ungeklärte Nierenerkrankung in der Familienanamnese^{8,9}
- Persistierende TMA-Anzeichen nach Entbindung/Beendigung der Schwangerschaft¹¹⁻¹³

HELLP

- Manifestationsgipfel im III. Trimenon³
- Transaminasenerhöhung³
- Oberbauchschmerzen
- Beendigung der Symptomatik durch Entbindung^{3,6,14}
- Stark erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient¹⁵

Bessert sich die TMA länger als 48-72 Stunden nach Entbindung nicht, sollte die Diagnose aHUS in Betracht gezogen werden.⁶

Schwangerschafts-assoziiertes aHUS führt häufig zu Dialysepflicht und terminalem Nierenversagen¹⁶



Retrospektive Analyse der Daten von 87 Frauen mit Schwangerschafts-assoziiertem aHUS aus den aHUS-Registern in Frankreich, Großbritannien und Italien im Zeitraum von 1983-2013.

1 Fakhouri F et al., J Am Soc Nephrol 2010; 21(5):859-867. 2 Fakhouri F et al., Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(12):2100-2106. 3 Bergmann F, Rath W, Dtsch Arztebl Int 2015; 112:795-802. 4 Stepan et al., AWMF-Register Nr. 015/018, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf (Letzter Zugang Mai 2021). 5 Scully M, Semin Thromb Hemost 2016; 42(7):774-779. 6 Cines DB, Levine LD, Blood 2017; 130(21):2271-2277. 7 Debyne A et al., Med J Obstet Gynecol 2015; 3:1064-1066. 8 Sellier-Leclerc AL et al., J Am Soc Nephrol 2007; 18:2392-2400. 9 Barbour T et al., Nephrol Dial Transplant 2012; 27:2673-2685. 10 Fakhouri F et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(1):50-59. 11 Laurence J et al., Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14 Suppl 11:2-15. 12 Asif A et al., J Nephrol 2016; 30(3):347-362 DOI 10.1007/s40620-016-0357-7. 13 Sibai BM et al., Am J Ostet Gynecol 1993; 169:1000-1006. 14 Licht C et al., Kidney International 2015; 87(5):1061-1073. 15 Zeisler H et al., N Engl J Med 2016; 374:1785-1786. 16 Bruel A et al., CJASN 2017; 12:1237-1247.

Maligne Hypertonie

kann aHUS demaskieren^{1,2}

TMA bei maligner Hypertonie^{3,*}

Bei 6,8% (8/118) der MHT-Patienten wurde aHUS diagnostiziert.⁴

Organbeteiligung

Renal^a
Kardiovaskulär^b
ZNS^c
Andere^d

Thrombozytopenie

Thrombozytenzahl
< 150 x 10⁹/l oder > 25%
Abnahme gegenüber
Ausgangswert

Mikroangiopathische hämolytische Anämie

Erhöhte LDH,
Schistozyten

Ausschluss TTP und STEC-HUS

Antihypertensive Therapie

TMA behoben

TMA persistiert

Anhaltende
Nierenfunktionsstörung

Schistozyten im
Blutausstrich

Niedriges
Hämoglobin

Erhöhtes
Serumkreatinin

Niedrige
Thrombozytenzahl

Hämatologische
Verbesserung

Organschäden
beheben

TMA infolge einer malignen/
schweren Hypertonie

TMA infolge eines aHUS

a Proteinurie, Hämaturie, Oligoanurie, Ödem, erhöhte Kreatininwerte. b Myokardinfarkt, Hypertonie, Gefäßstenose, peripheres Gangrän. c Verwirrtheit, Krampfanfälle, Schlaganfall, Koma d Fatigue, Dyspnoe, Fieber, Petechien, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, retinaler Gefäßverschluss.

* Maligne Hypertonie ist gekennzeichnet durch schwere Hypertonie (meist Grad 3), verbunden mit charakteristischen funduskopischen Veränderungen (streifige Blutungen und/oder Stauungspapille), Mikroangiopathie und disseminierte intravasale Gerinnung, Enzephalopathie, akute Herzinsuffizienz und akute Verschlechterung der Nierenfunktion. Der Begriff „maligne“ bezieht sich auf die sehr schlechte Prognose dieses Zustands, falls eine Behandlung ausbleibt.

Bei 86% aller Patienten mit maligner Hypertonie und TMA konnte trotz Einnahme von Antihypertensiva eine normale Nierenfunktion nicht wiederhergestellt werden** (n = 21).⁵

** Nachbeobachtung von 21 Patienten mit nachgewiesener TMA in der Niere und schwerer maligner Hypertonie; Nachbeobachtungszeit zwischen 4 Monate und 1 Jahr. Alle Patienten wiesen eine ADAMTS13-Aktivität > 5 % auf.

1 Asif A et al., J Nephrol 2017; 30:347–362. 2 Timmermans S et al., Kidney Int 2017; 91:1420–1425. 3 ESC/ESH Pocket Guidelines Version 2018; https://www.hochdruckliga.de/fileadmin/downloads/medizinier/leitlinien/Pocket-Leitlinie_Hypertonie_2014.pdf (Letzter Zugang Mai 2021). 4 Cavero T et al., Kidney Int 2019; 96:995–1004. 5 Zhang B et al., Hypertens Res 2008; 31:479–483.

Medikamente

als Komplement-verstärkende Trigger^{1–9}

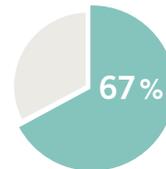
Endothelzellverletzung durch Medikamente:
Circulus vitiosus aus Endothelschädigung und
Komplementaktivierung^{1–5}

Wirkstoffe assoziiert mit TMAs⁶

- **Zytostatika**
 - Oxaliplatin
 - Gemcitabin
 - Cisplatin
 - Mitomycin C
- **Immunsuppressiva**
 - Ciclosporin A
 - Tacrolimus
 - mTOR-Inhibitoren
- **VEGF* Inhibitoren**
 - Bevacizumab
 - Aflibercept
- **Orale Kontrazeptiva**
- **Chinin**
- **Interferon-alpha**
- **Tyrosinkinaseinhibitoren**

► Persistiert die TMA trotz Absetzen des Medikaments, sollte die Diagnose aHUS in Betracht gezogen werden.^{1,8,9}

Klinisches Erscheinungsbild der Patienten:⁷



(14/21) entwickelten ein akutes Nierenversagen



(5/21) hatten eine neurologische Beteiligung



(2/21) verstarben trotz Plasmapherese**

* Vascular endothelial growth factor (VEGF)

** Definiert als HUS-assoziierte Todesfälle

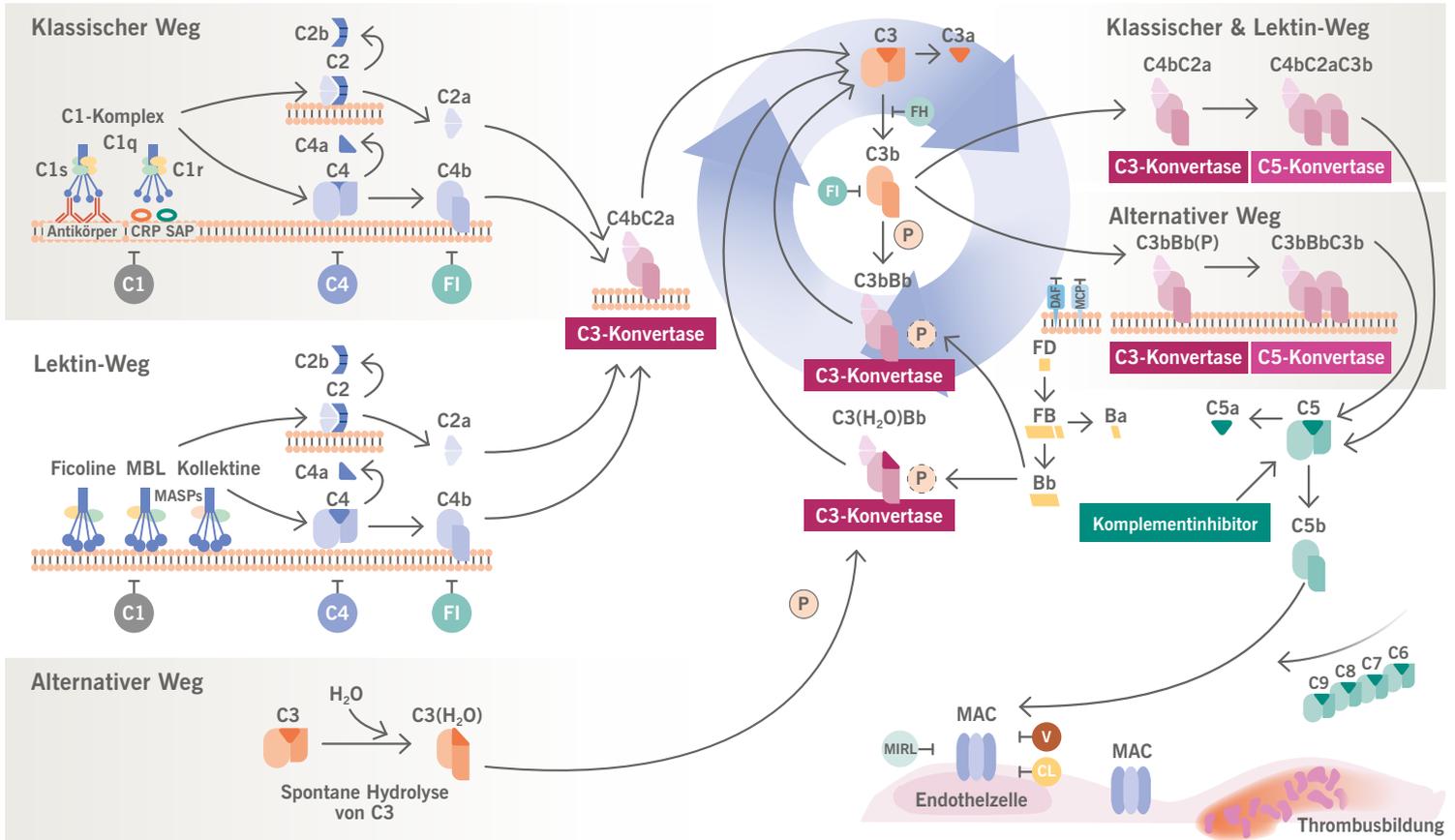
1 Campistol JM et al., Nefrologia 2015; 35(5):421–447. 2 Riedl M et al., Semin Thromb Hemost 2014; 40:444–464. 3 Nester CM et al., Mol Immunol 2015; 67(1):31–42. 4 Kavanagh D et al., Semin Nephrol 2013; 33(6) 508–530. 5 Noris M et al., 2007 Nov 16 [Updated 2016 Jun 9]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/> (Letzter Zugang Mai 2021). 6 Zuber J et al., Nat Rev Nephrol 2012; 8:643–657. 7 Vesely SK et al., Blood 2003; 102:60–68. 8 Laurence J et al., Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14 Suppl 11:2–15. 9 Campistol JM et al., Nefrologia 2015; 35(5):421–447.

Komplementsystem

Einleitung

Amplifikation

Entzündung & Zellyse



Die Komplementkaskade.

Die Komplementkaskade besteht aus drei Wegen, die letztlich in einem gemeinsamen Weg zusammenlaufen (Abbildung ist urheberrechtlich geschützt durch die Mayo-Clinic und wird mit deren Genehmigung wiedergegeben).

Regulatoren

- FH Faktor H
- FI Faktor I
- V Vitronectin
- CL Clusterin
- C1 C1-INH
- C4 C4-Bindungsprotein
- P Properdin
- MIRL Protectin, CD59
- DAF Decay Accelerating Factor
- MCP Membrankofaktorprotein



Abkürzungsverzeichnis:

TMA = Thrombotische Mikroangiopathie; **aHUS** = atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom; **TTP** = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; **STEC-HUS** = Shigatoxinproduzierende *E. coli*-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom; **LDH** = Laktatdehydrogenase; **EHEC** = Enterohämorrhagische *Escherichia coli*; **C3, C5** = Komplementkomponente 3, 5; **CFB, CFH, CFI** = Komplementfaktoren B, H und I; **MCP** = Membran-Cofaktor-Protein; **aPTT** = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR** = International Normalized Ratio; **DIC** = disseminierte intravasale Koagulation; **sFit-1** = soluble fms like tyrosinkinase 1; **PIGF** = placental growth factor; **ZNS** = zentrales Nervensystem