

Differentialdiagnostik und –therapie der Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)



DGHO 
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Martin Bommer
30.09.2017

Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Keine

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Keine

**3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds
Aktien von GSK**

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

Keine

5. Honorare

Vortragshonorare von Alexion, Vifor
Advisory Board Novartis, Ablynx

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Keine

7. Andere finanzielle Beziehungen

Keine

8. Immaterielle Interessenkonflikte

Keine



Fallbeispiel

1990

- 35 Jahre, weiblich
- Hämolytisch, urämisches Syndrom
 - Dialyse, kardiopulmonale Reanimation

Sehr geehrter Herr Kollege,

wir berichten Ihnen über unsere o.g. Patientin, die vom 29.3.-27.4.90 bei uns stationär behandelt wurde. Über die Behandlung auf der Intensivstation vom 10.3.-29.3.90 informiert Sie beiliegende Kopie des Berichtes der Intensivstation.

Diagnosen:

Dringender Verdacht auf hämolytisch-urämisches Syndrom.

Pneumonie re.

Z.n. Splenektomie am 10.3.90 wegen Milzruptur.

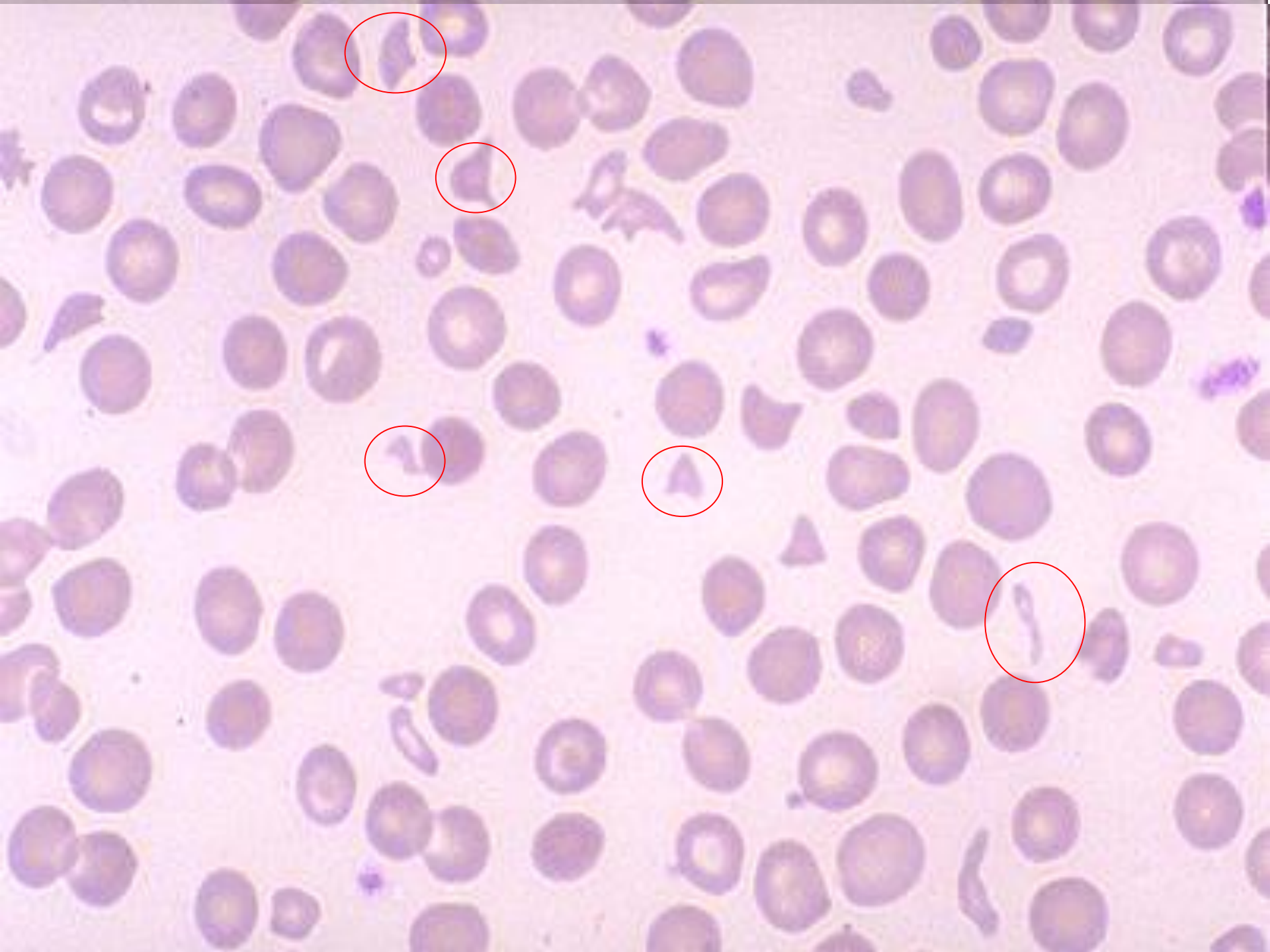
Z.n. cardio-pulmonaler Reanimation am 10.3.90 bei extremer Anämie durch Hämolyse und Milzruptur.

Fallbeispiel

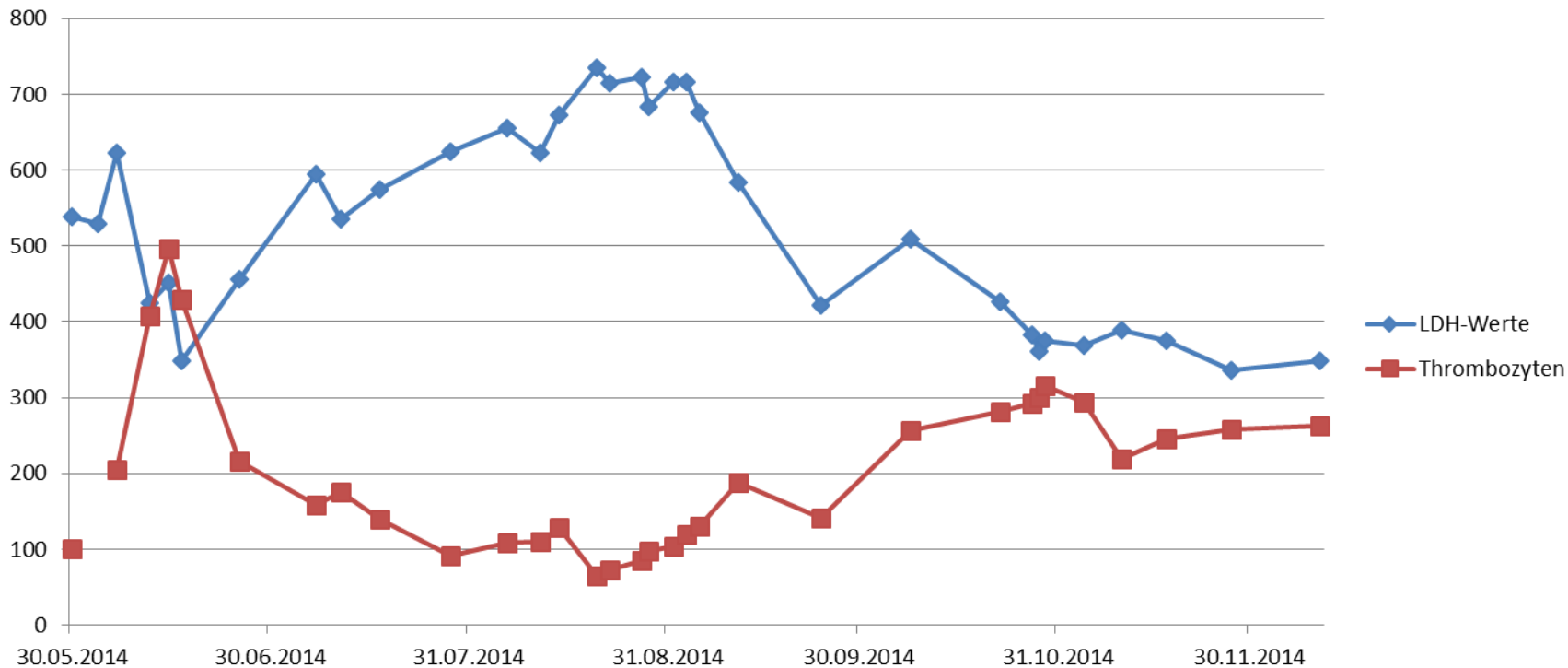
2014

Diagnosen

- Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Morbus Wegener).
 - Aktuell 6 Zyklus Cyclophosphamid mit je 1 g.
 - Subakute cerebrale Ischämien am ehesten vaskulitischer Genese bei o.g. Erkrankung 06/14
 - Steroidinduzierter Diabetes mellitus.
- Chronische Niereninsuffizienz bei Nephrosklerose CKD G4 A3.
 - *Histologie*: Glomerulosklerose bei Nephrosklerose, interstitielle Fibrose 30% (04/14).
 - *Histologie*: Glomerulosklerose, bis hochgradige Arterio-Arteriolsklerose, IFTA 20-25%, Syndrom der dünnen Basalmembran (08/14).
- V.a. atypisches hämolytisches urämisches Syndrom.
- Frische osteoparotische LWK 5 Fraktur ED 08/07.
- Colitis ulcerosa, ED 01/14.
- Einleitung einer Substitutionstherapie bei Vitamin B₁₂ Mangel
- Insult im Bereich der Arteria calcarina links 09/2010.
 - Kleiner rechtsfrontaler Insult 05/2010 unter ASS (Zufallsbefund).
 - Z.n. ischämischem Posteriorinsult links 03/2007.
 - Z.n. Subarachnoidalblutung bei Mediabifurkationsaneurysma rechts 11/2005; residualer Defekt rechts frontal mit Urge-Inkontinenz.
- Z.n. hämolytisch urämischem Syndrom 1990.
 - Z.n. akutem Nierenversagen, passagere Hämodialyse.
 - Z.n. kardiopulmonaler Reanimation.
- Mitralklappeninsuffizienz Grad I.
- Schweres obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (CPAP seit 2010).



Thrombozyten und LDH im Verlauf



ADAMTS13:

9%

ADAMTS13 Inhibitor:

negativ

Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA)

- Erstmals 1952 verwendet
- Coombs negative Hämolyse,
 - LDH ↑, Haptoglobin ↓,
- Thrombozytopenie
- Mikrovaskuläre Angiopathie mit Organischämie
- „Mechanische“ Fragmentation von Erythrozyten und Verbrauch von Plättchen

Systemische, komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Nieren

Über 50% der Patienten erleiden terminales Nierenversagen (ESRD)¹

- Erhöhtes Kreatinin²
- Verminderte eGFR³
- Proteinurie²
- Ödeme⁴
- Maligne Hypertonie⁵

ZNS

Bis zu 48% der Patienten haben neurologische Symptome²

- Krampfanfälle²
- Verwirrtheit⁶
- Schlaganfall⁷
- Enzephalopathie⁵

Blut

- Schistozyten¹
- Thrombozytopenie¹
- Erhöhte LDH¹
- Verringertes Hämoglobin¹
- Verringertes Haptoglobin¹



Herz-Kreislauf-System

Bis zu 43% der Patienten haben kardiovaskuläre Symptome²

- Hypertonie^{2,8}
- Peripheres Gangrän⁹
- Myokardinfarkt¹⁰
- Diffuse Vaskulopathie¹⁰

Gastrointestinal-Trakt

Bis zu 30% der Patienten präsentieren sich mit Diarrhoe¹¹

- Kolitis¹¹
- Übelkeit/Erbrechen¹²
- Pankreatitis¹²
- Bauchschmerzen¹¹
- Gastroenteritis⁵
- Lebernekrose⁵

Lunge

- Dyspnoe¹⁰
- Pulmonale Blutungen¹³
- Lungenödem¹⁰

Augen

- Verschluss von Augengefäßen¹⁴

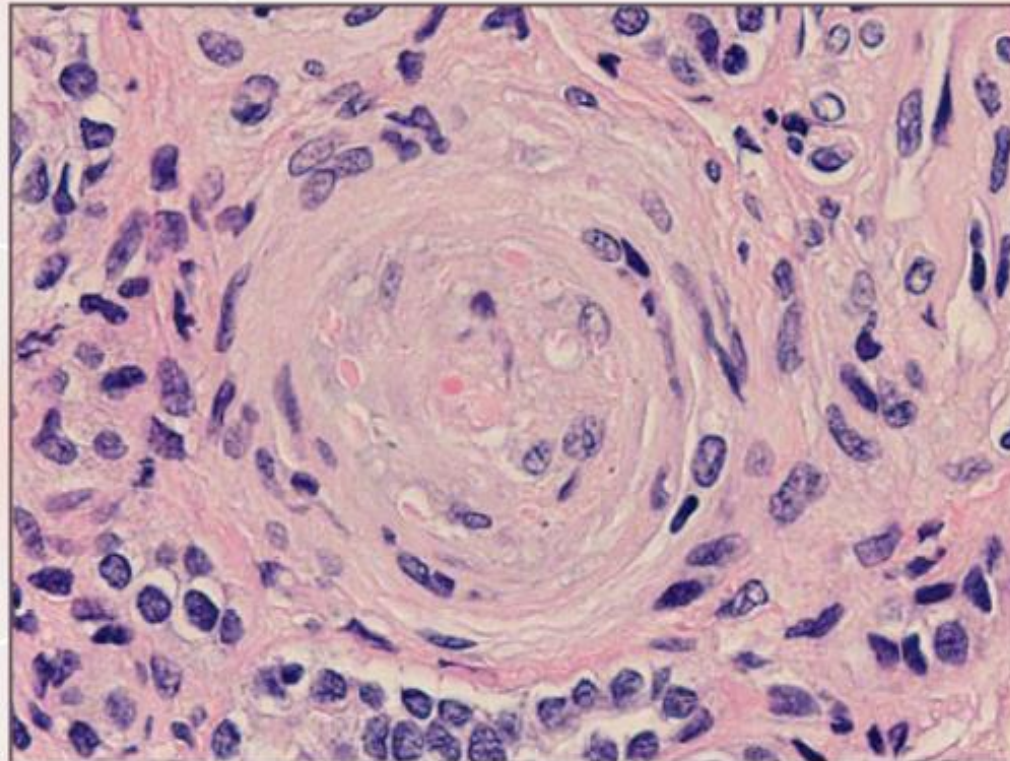
eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase.

Coagulation-mediated
TMA

Hereditary TTP
Acquired TTP

Hereditary
complement-mediated TMA
Acquired
complement-mediated TMA

Drug-mediated TMA
(immune reaction)



Drug-mediated TMA
(toxic dose-related
reaction)

Metabolism-mediated TMA
(cobalamin deficiency)

Shiga toxin-mediated
TMA (ST-HUS)

Differentialdiagnose thrombotischer Mikroangiopathien (TMA): aHUS, TTP und STEC-HUS

Thrombozytopenie¹⁻³

Thrombozytenzahl $<150\,000/\mu\text{l}^{1-3}$ oder
 $\geq 25\%$ Abnahme zum Ausgangswert⁴

UND

Mikroangiopathische hämolytische Anämie^{1,2,5}

Schistozyten^{1,2,5} und/oder
erhöhte LDH^{1,2} und/oder
verringertes Haptoglobin^{1,2} und/oder

plus ein oder mehrere der folgenden Punkte:

Neurologische Symptome⁶⁻⁹

Verwirrtheit⁷ und/oder
zerebrale Veränderungen^{7,8}
und/oder
Krampfanfälle^{6,9}

Niereninsuffizienz^{1,10,11}

erhöhtes Kreatinin¹¹ und/oder
erniedrigte eGFR¹² und/oder
auffällige Urinalyse^{10,11} und/oder
erhöhter Blutdruck¹³

Gastrointestinale Symptome^{1,9,14,15}

Diarrhoe +/- Blut^{14,15} und/oder
Übelkeit/Erbrechen⁹ und/oder
abdominale Schmerzen⁹ und/oder
Gastroenteritis^{1,14}

$\leq 5\%$ ADAMTS13 Aktivität^{8,12,13,}

TTP

$> 5\%$ ADAMTS13 Aktivität¹²

aHUS

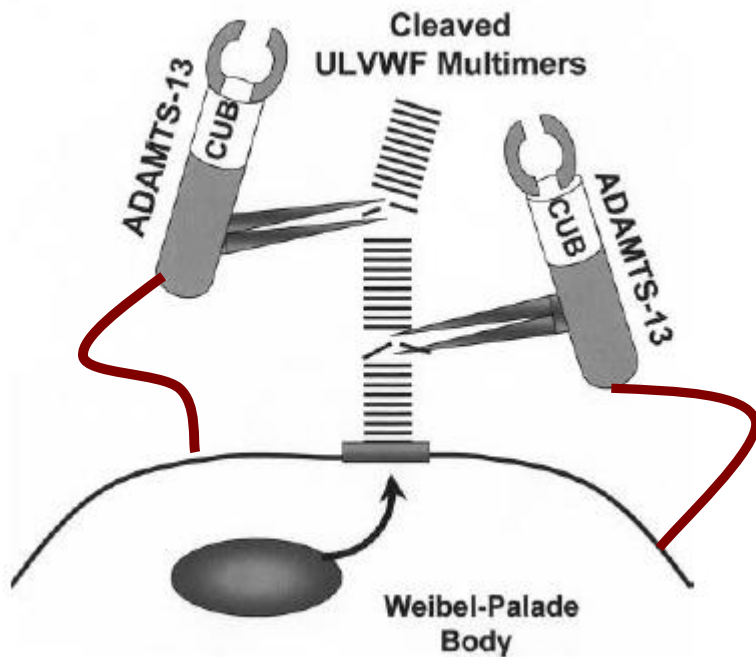
Shiga-toxin/EHEC Positiv¹⁴

STEC-HUS

VWF Cleaving Protease (ADAMTS13)

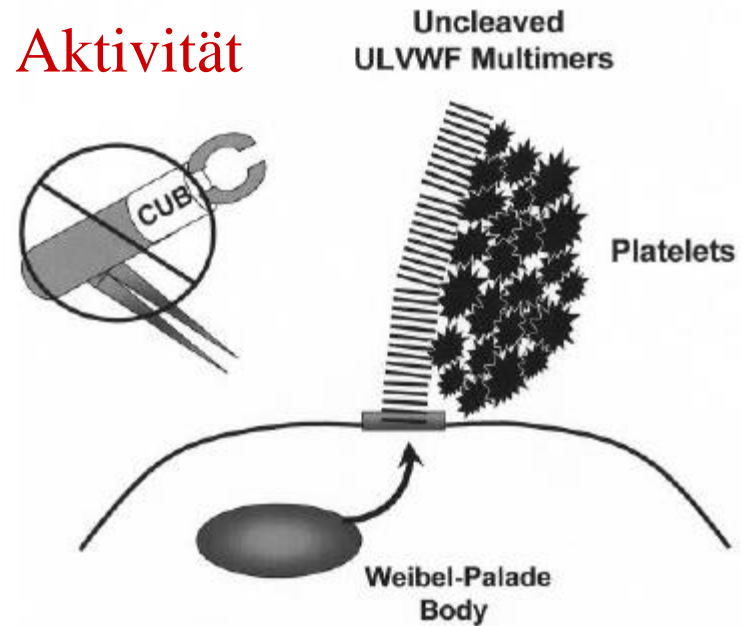
- Entdeckt 1996 von Tsai/Furlan
- Synthese i.d. Leber, HWZ 3-4 Tage
- Ca^{2+} und Zn^{2+} abhängig
- Proteolyse von VWF zw. Tyr¹⁶⁰⁵ - Met¹⁶⁰⁶
- Aktiviert durch Scherstress
- Fehlt bei Kindern m. kongenitaler TTP (Upshaw – Schulmann-Syndrom)
- Vermind. Aktivität bei der Mehrzahl der Pat. Idiopath. TTP
- Teilweise Nachweis eines IgG - Inhibitors

Pathophysiologie

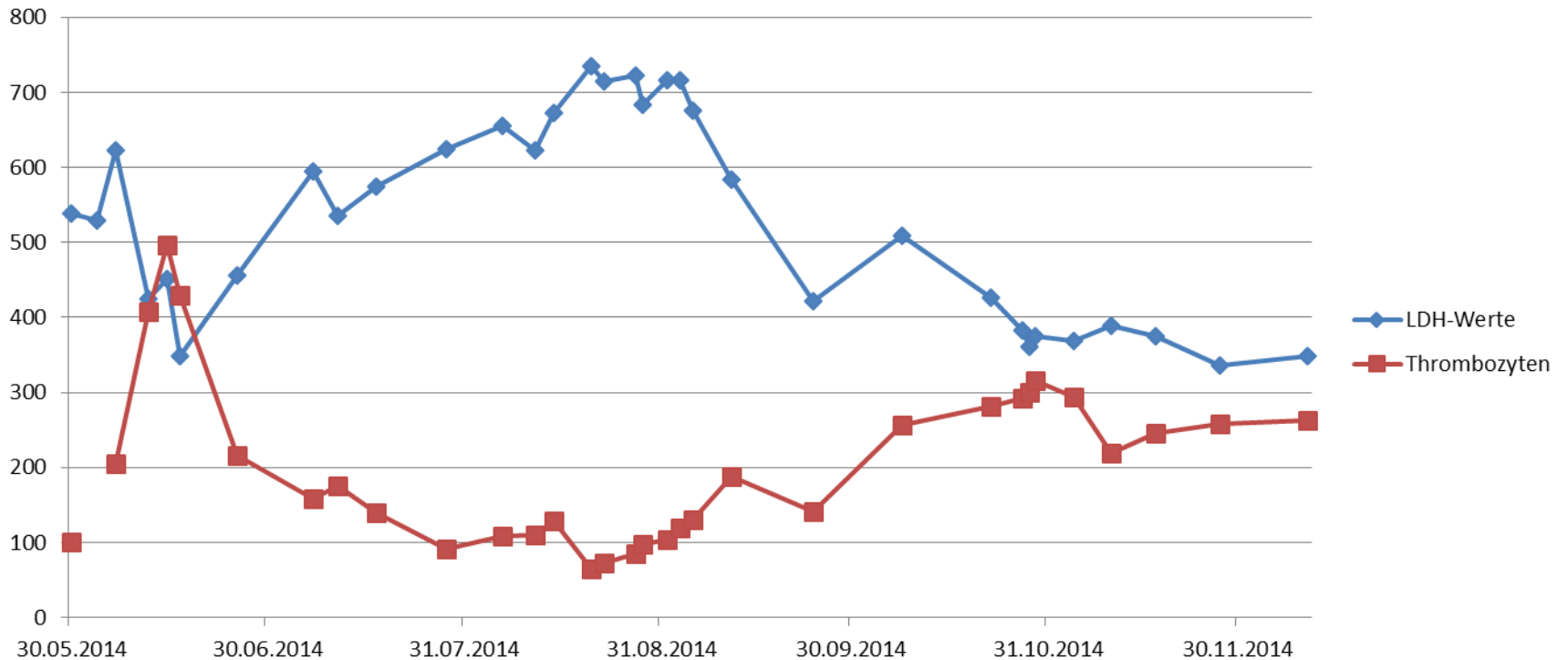


Endothelzelle

Vermind. Aktivität



Vermehrte Sekretion
ULvWF Multimere,
Endothelzelldefekt



Homozygote ADAMTS13-Mutation c.3178C>T (p.Arg1060Trp)

Homozygoter Nukleotidaustausch c.1058C>T (p.Ala353Val) in Exon 11 des MCP Gens

Upshaw – Schulmann Hereditäre TTP (cTTP)

- Angeborenes Defizit von ADAMTS 13, >90 Mutationen
- 50% Erstmanifestation bis zum 5. LJ
- 30 – 40% Erstmanifestation 21. – 40. LJ
- Ca. 10% asymptomatisch (M. >>W!)
- Trigger: Schwangerschaft, Infektionen
- Regelmäßige Plasmainfusionen alle 2-4 Wochen

Table 2 *ADAMTS13* genotype and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of 17 congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) patients

<i>ADAMTS13</i> genotype					
Mutation(s) identified					
Patient	Nucleotide change*	Exon	Amino acid change	Domain	SNPs present (not haplotype-specific)
1†	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	p.[R7W]+[R7W], p.[A1033T]+[A1033T]
2†	c.[794G > C(+)-796A > T] (novel)	7	p.[C265S(+)-S266C] (novel)	MP	p.R7W, p.A1033T
3†	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	p.P475S
	c.1787C > T	16	p.A596V	Spacer	
4†	c.3284G > A (novel)	25	p.R1095Q (novel)	TSP1-8	p.[Q448E]+[Q448E], p.[P618A]+[P618A], p.[A900V]+[A900V]
	c.305G > A (novel)	3	p.R102H (novel)	MP	
5†	c.2930G > T (novel)	23	p.C977F (novel)	TSP1-5	–
6†	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.R7W, p.Q448E, p.P618A, p.A732V, p.A900V
	c.2068G > A (novel)	17	p.A690T (novel)	TSP1-2	
7‡	c.1225C > T (novel)	10	p.R409W (novel)	TSP1-1	–
8‡	c.1192C > T (novel)	10	p.R398C (novel)	TSP1-1	p.Q448E
	c.1308G > C (novel)	11	p.Q436H (novel)	TSP1-1	
9‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.A900V
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
10‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	–
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
11‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.A900V
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
12§	c.1787C > T	16	p.A596V	Spacer	–
13§	c.587C > T	6	p.T196I	MP	p.[Q448E]+[Q448E]
14§	c.2260T > C (novel)	19	p.C754R (novel)	TSP1-3	p.[Q448E]+[Q448E]
15§	c.2260T > C (novel)	19	p.C754R (novel)	TSP1-3	p.[Q448E]+[Q448E]
16§	c.649G > C (novel)	6	p.D217H (novel)	MP	p.R7W, p.Q448E, p.A1033T
	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	
17§	c.803G > C	7	p.R268P	MP	–
	c.1368G > T (novel)	12	p.Q456H (novel)	Cysteine-rich	

del, deletion; MP, metalloprotease; TSP1, thrombospondin type 1; –, no SNPs detected. *Compound heterozygous or homozygous unless otherwise stated. †Indicates pregnancy-associated TTP; ‡ Indicates neonatal TTP; §indicates childhood TTP. NG_011934.1 was used as the genomic DNA reference sequence; NM_139025.3 was used as the cDNA reference sequence. Nucleotide numbering reflects cDNA numbering, with +1 corresponding to the A of the ATG translation initiation codon in the reference sequence, according to journal guidelines (<http://www.hgvs.org/mutnomen>). The initiation codon is codon 1.

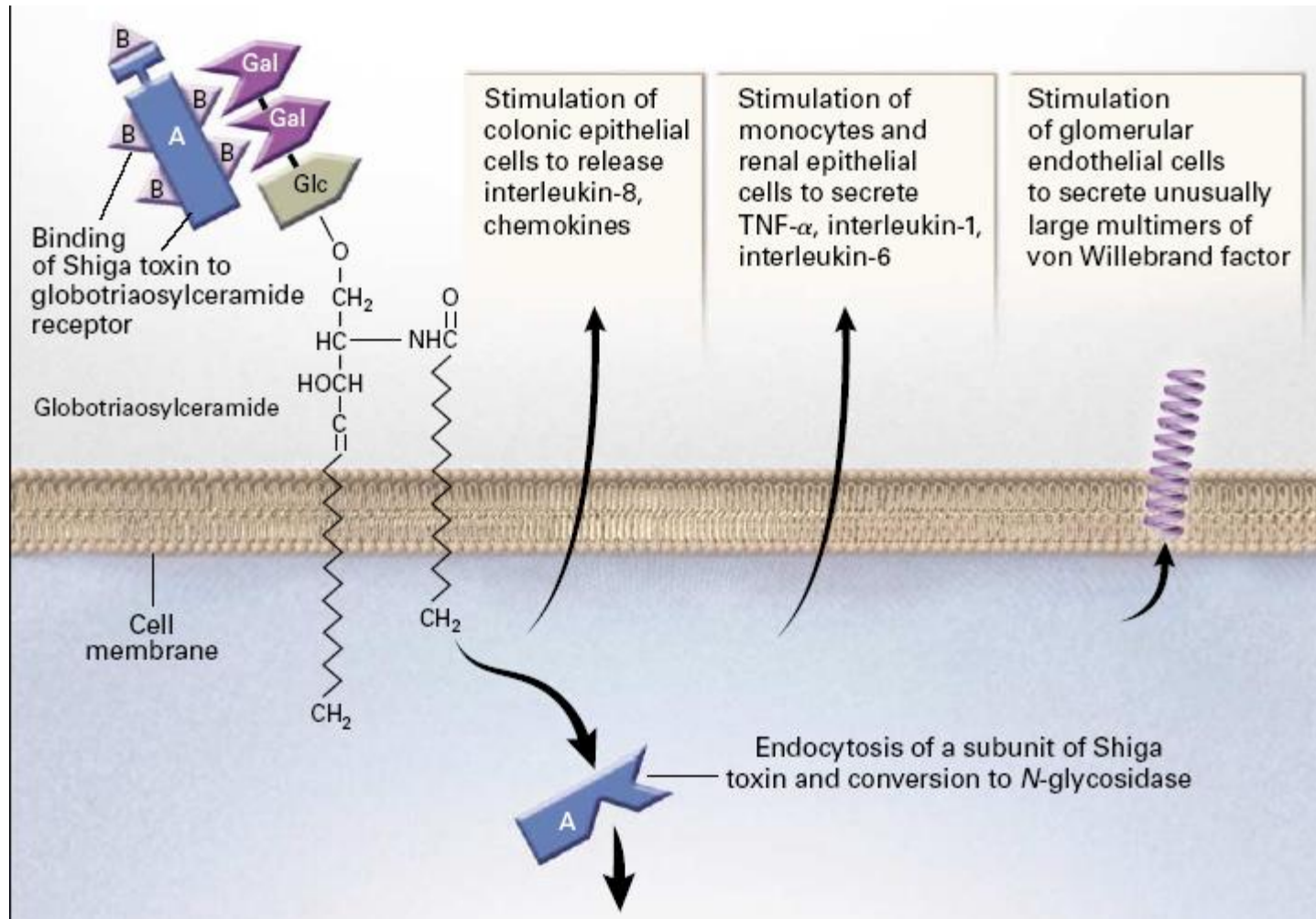
iTTP (Inhibitor getriggerte TTP)

- Mikroangiopathisch hämolytische Anämie mit systemischer Thrombenbildung/Thrombopenie
- Alle Kapillargebiete betroffen
- Erwachsene >> Kinder
- ADAMTS13 Aktivität vermindert, ADAMTS13 Inhibitor positiv
- Keine Autoimmunerkrankungen
- Keine DIC
- Keine Eklampsie
- Keine maligne Erkrankung bekannt
- Keine Calcineurin-Inhibitoren

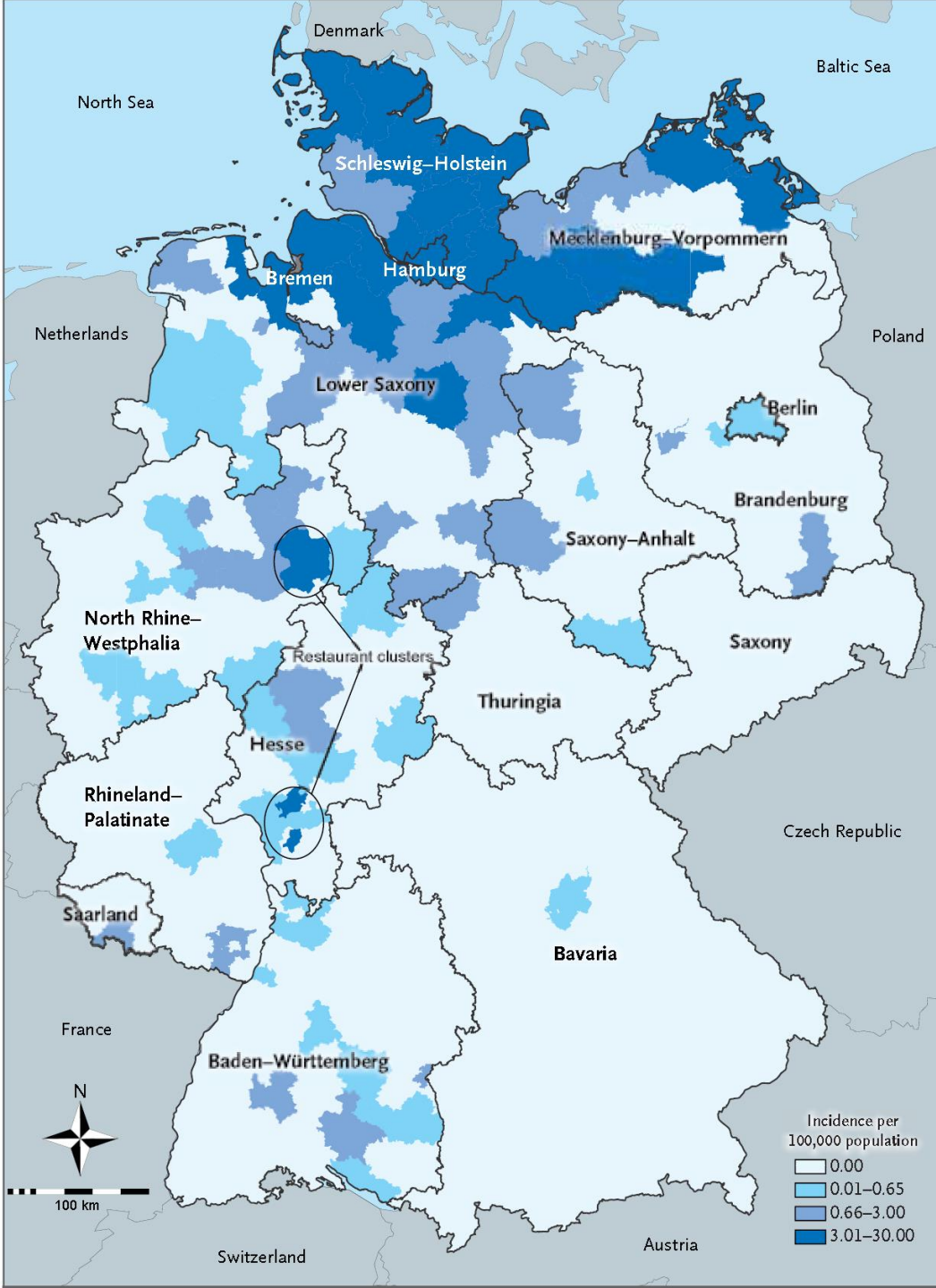
STEC-HUS, P-HUS

- TMA Thrombenbildung in den Nierengefäßen
- Nierenversagen als Leitbefund
- Kinder >> Erwachsene
- Verotoxin: Shigella dysenteria, E.coli
- Neuraminidase: Streptococcus pneumoniae
- ADAMTS 13 normal
- EHEC O150:H7 bzw. EHEC O104:H4
- Genetische Prädisposition: nicht alle Infizierten erkranken!

(Toxin induziertes) HUS



Zelltod



3322 Infizierte Personen

855 HUS (25%)

35/18 tödlich

89% Erwachsene

68% weiblich

RKI, Berlin 2011, Abschlussbericht

Frank C. et al. NEJM, June 2011

Atypisches HUS

Symptome und Befunde der TMA^{1,2}

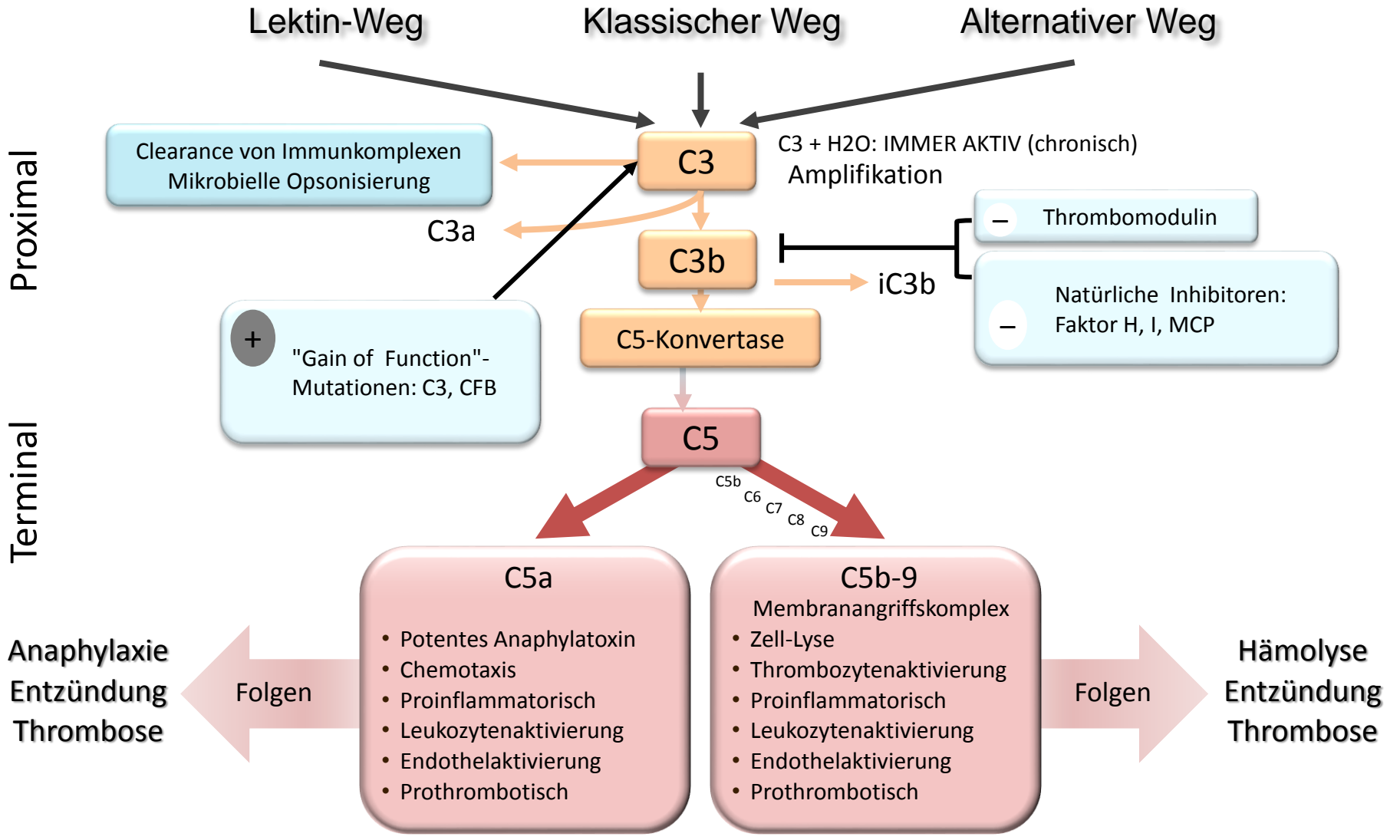
- Thrombozytopenie
- Mikroangiopathische Hämolyse
- Organschädigung (z.B. Serum-Kreatinin erhöht)

Abgrenzung zu anderen TMA Formen^{1,2}

- ADAMTS13 Aktivität >5% → Erworbene oder angeborene TTP)
- SHIGA Toxin negativ

Nachweis einer Genmutation nicht erforderlich

- 30-50% der Patienten haben keine bekannte Genmutation³

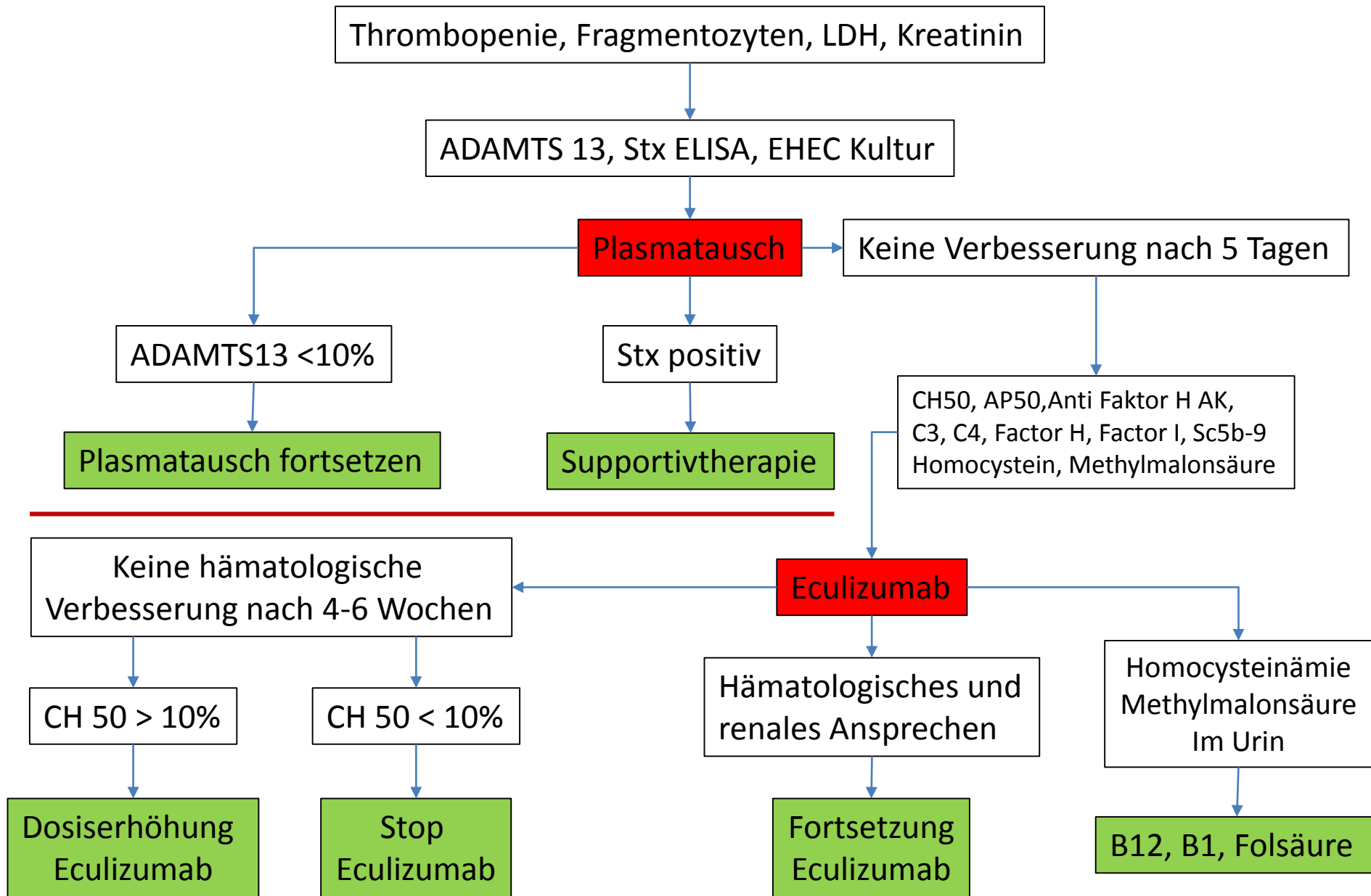


1. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Orphan J Rare Dis. 2011;6:60. 2. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med. 2009; 361:1676-1687. 3.; Holers MV. Immunol Reviews. 2008; 223:300-316. 4. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Nephron Clin Pract. 2010; 114:c219-c235. 5. Noris M et al. CJASN 2010;10:1844-1859.

Genetik und Autoantikörper bei (a)HUS and TTP

ABNORMALITY	GENE (LOCUS)	CASES (%)
<i>aHUS</i>		
Factor H CFH	(RCA: 1q32)	11–29
Membrane cofactor protein (MCP/CD46)	MCP (RCA)	3–17
Factor I CFI	(4q25)	2–17
C3 C3	(19p13)	2–17
Factor B	CFB (6p21)	0–5
Thrombomodulin	THBD (20p11)	0–5
Hybrid gene	CFH-CFHR (RCA)	0-2
Combined mutations		3–17
Factor H autoantibodies		4–13
<i>TTP</i>		
ADAMTS13 mutation	9q34 (90 mutations)	10
ADAMTS13 antibodies		40-50

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 2673–2685
 Int J Hematol 2010; 91: 1–19.



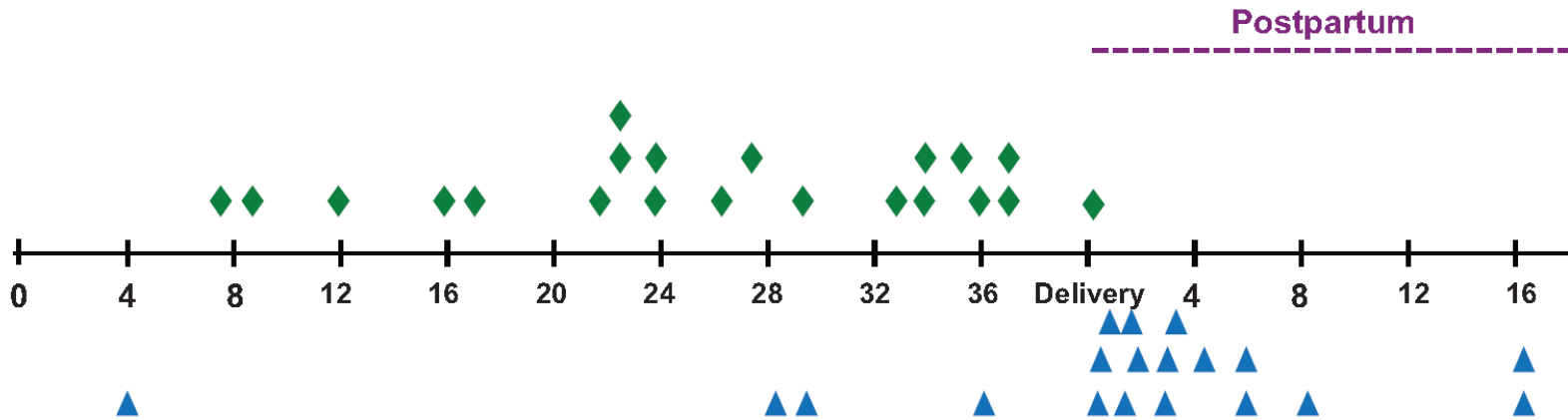
Differentialdiagnosen zur TMA

ERKRANKUNG	PATHOPHYSIOLOGIE	ABGRENZUNG ZUR TMA	THERAPIE
Vitamin B12-Mangel, Pseudo-TTP	B12-Mangel mit Auftreten von Fragmentozyten und neurologischen Symptomen, hohe Homocystein-Spiegel mit Endotheldefekt	Retikulozyten vermindert, LDH extrem hoch (> 5000 U/L), Methylmalonat erhöht	B12-Substitution
Akute schwangerschaftsinduzierte Fettleber	Hereditäre Defekte des Fettstoffwechsels mit Leberversagen	Übelkeit, Bauchschmerzen Hypoglykämie, Transaminasenerhöhung, Bilirubinerhöhung, ATIII vermindert, Gerinnungsfaktoren vermindert	Entbindung, Supportivtherapie
Hyperfibrinolyse mit DIC	Fibrinverbrauch z.B. bei APL, Prostata-Ca, Magen-Ca	Fibrinogen vermindert, Blasten mit Auerstäbchen im PB (APL), leukoerythroblastisches Blutbild	Spezifische Therapie
Herzklappeninduzierte Hämolyse	Mechanische Fragmentation von Erythrozyten mit Verbrauch von Blutplättchen	Anamnese! Klappenprothese, Klappenvitium, TEE	Korrektur des Vitiums
Endokarditis	Bakteriämie mit Sepsis bei Klappenvegetationen	Blutkulturen, TEE	Zielgerichtete Antibiose
Evans-Syndrom	Immunthrombopenie mit Coombs-positiver Autoimmunhämolyse	Coombs-Test, keine Fragmentozyten	Immunsuppression
Sepsis mit DIC	Verbrauchskoagulopathie	Blutkulturen, Procalcitonin	Sepsistherapie, Antibiose
Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom	Arterielle und venösen Thromben, sekundäre Endothelschädigung	aPTT verlängert, Cardiolipin-AK, a β 2GPI-AK	Heparin, evtl. Plasmapherese, (Eculizumab)
Malaria, Babesiose	Intrazelluläre Parasiten mit Hämolyse und Thrombopenie	Morphologie des peripheren Blutes	Antiparasitäre Therapie
Hämorrhagisches Fieber, Virale Infektionen	Dengue-Virus, Filoviridae, Puumala-Virus (Hanta-Virus)	Keine Hämolyse, Expositionsanamnese	Supportivtherapie

TMA – spezielle Situationen

- **Transplantations assoziierte TMA**
 - Calcineurin-Inhibitoren (CSA)
 - mTOR Inhibitoren (Tacrolimus)
- **Medikamentös bedingte TMA**
 - Chinin
 - Ticlopidin
 - Zytostatika
- **Schwangerschaftsassozierte TMA**
 - Präpartal
 - postpartal
- **Tumor assoziierte TMA**

TMA und Schwangerschaft

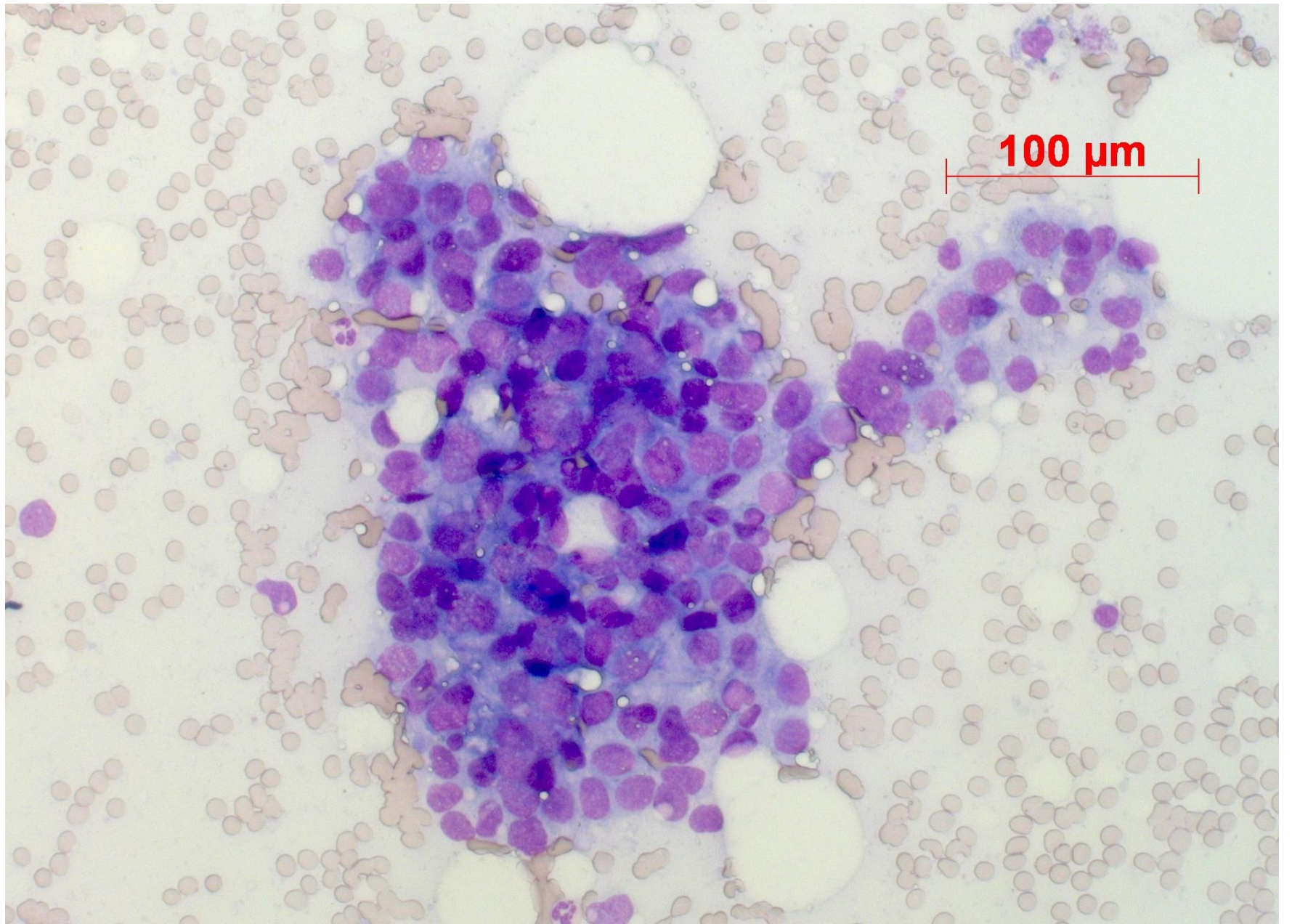


- ▲ Complement dysregulation-TMA in the French aHUS cohort
- ◆ TTP due to ADAMTS13 deficiency

Abgrenzung zur Eclampsie/HELLP-Syndrom
notwendig

Tumor assoziierte TMA

- Meist metastasiertes Malignom (KM-Karzinose), Muzin produzierendes Adeno-Ca. (Pankreas, Prostata, Lunge, Brust)
- Leuko-erythroblastisches Blutbild mit Ausschwemmung von roten und weißen Vorstufen
- <10% aller Pat. mit metastasiertem Malignom
- ADAMTS13 normal, kein Inhibitor
- Plasmatausch nicht wirksam
- Häufig nicht von Zytostatika ass. TMA zu trennen



100 μm

Antineoplastische Medikamente und TMA

	Type I Cancer Drug–Induced TMA	Type II Cancer Drug–Induced TMA
	Chemotherapy regimen	Anti-VEGF therapy
Characteristic agent	Mitomycin C and/or gemcitabine	Bevacizumab
Onset	Delayed; usually 6-12 mo after starting therapy	Occurs any time after the initiation of treatment and may be involved after prolonged treatment (1 dose to 29 mo)
Dose effect	Cumulative, dose related	Not dose related
Clinical	Appears to be permanent and irreversible; hematologic manifestations usually present; hypertension, acute renal failure, pulmonary edema, and ARDS are common	High likelihood of recovery after interruption (reversible); hematologic manifestations only in half of pts; hypertension, and varying degrees of proteinuria usually without kidney failure
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive; may result in intractable kidney failure	Some evidence for the relative safety of rechallenge (additional data needed)
Pathologic	Arteriolar and glomerular capillary thrombosis	Exclusive glomerular capillary thrombosis
Therapy and prognosis	High incidence of acute mortality (4-month mortality up to 75%) and chronic kidney disease requiring dialysis despite drug discontinuation, steroids, or plasma exchange before rituximab and eculizumab use	Patient and kidney survival rates are excellent after stopping drug in association with antihypertensive drugs

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; pts, patients; TMA, thrombotic microangiopathy; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Zytostatika assoziierte TMA

- Gemcitabine, Mitomycin C, Oxaliplatin, Cisplatin, Pentostatin, (Radiatio)
- Toxische Endothelschädigung
 - Dosisabhängig!
 - Kann Wochen bis Monate nach der Exposition auftreten
- Plasmatausch (meist) nicht wirksam

DRUG

**ADAMTS-13
Auto-Ab**
(interferon, ticlopidine)

↓
**Increased
UL-vWF**

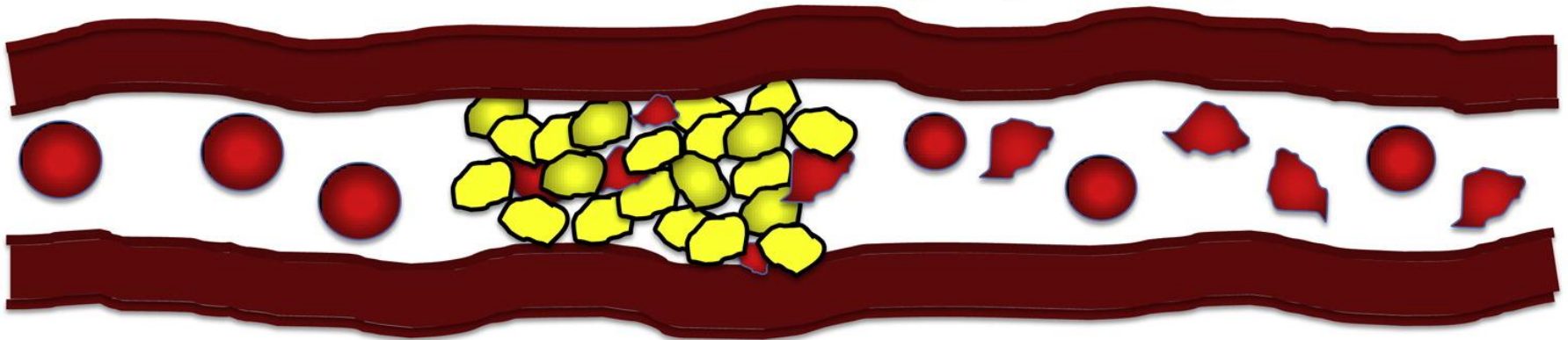
**Decreased
glomerular VEGF**
(Targeted therapies)

**Direct sub-
endothelial toxicity**
(chemotherapy)

**Complement
Factor Auto-Ab**
(?, predisposing factor?)

↓
**Decreased Inhibitory
Complement Factors**

Endothelial Injury



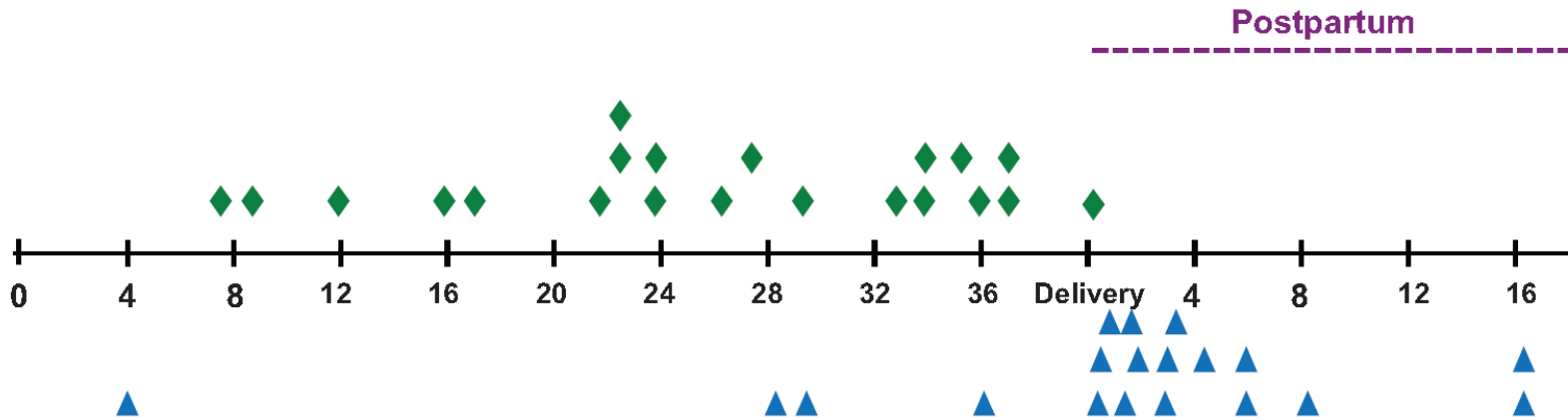
Chinin induzierte TMA

- Chinin, Chinidin häufigster Auslöser
- Medikamenten abhängige Antikörper gegen Plättchen, ADAMTS13 oder Endothel
 - Dosis unabhängig!
- Versteckte Chinin (Re-)Exposition:
 - Bitter Lemon, Tee, pflanzliche Substanzen
- Prognose günstig, Cave Rexposition
- Plasmatausch?

Aggregationshemmer assoziierte TMA

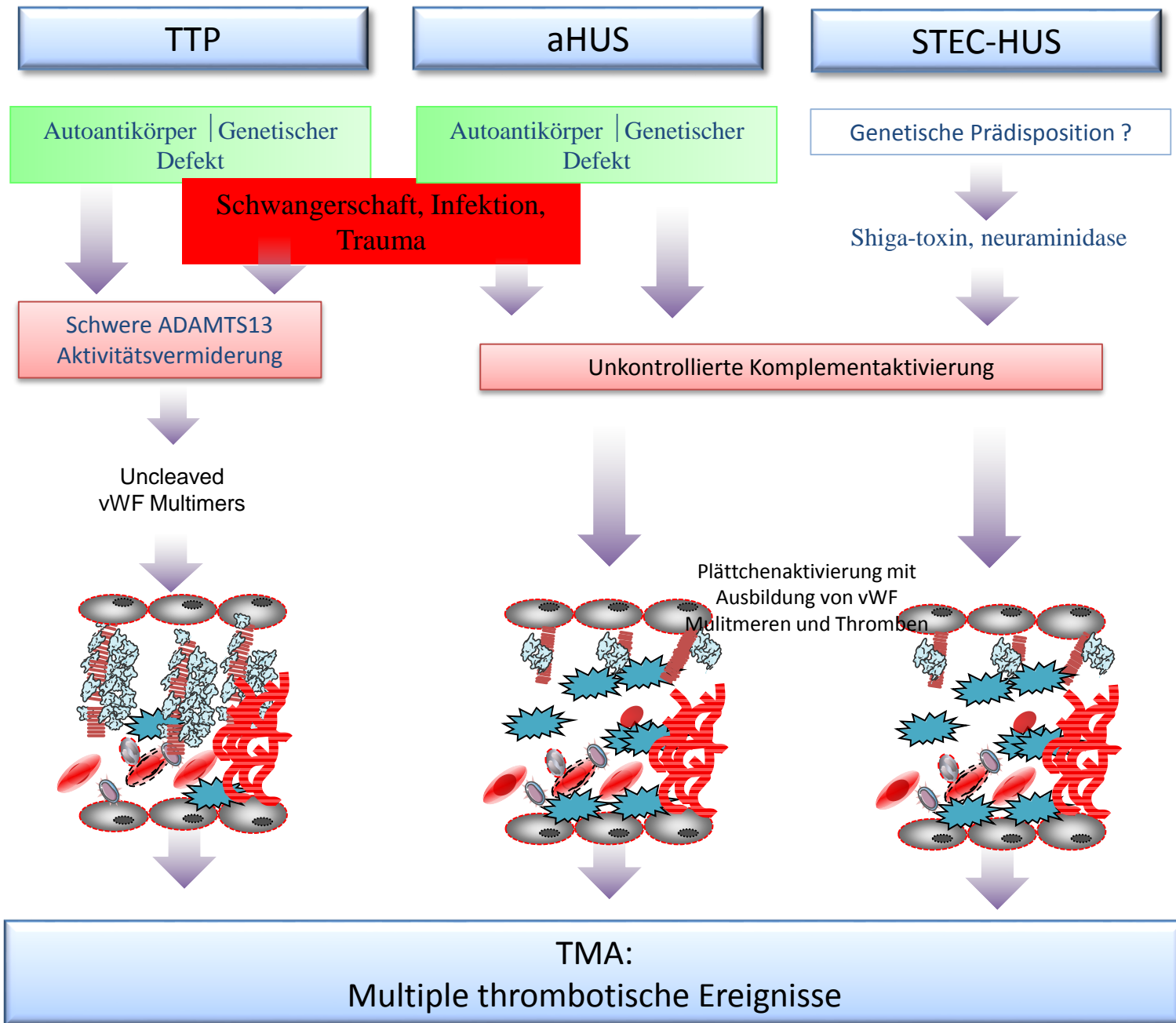
- Ticlopidin, Clopidogrel
- 2 Wochen nach Beginn der Einnahme
- ADAMTS13 häufig vermindert
- Plasmatausch effektiv (86% vs 46% Überleben)

TMA und Schwangerschaft



- ▲ Complement dysregulation-TMA in the French aHUS cohort
- ◆ TTP due to ADAMTS13 deficiency

Abgrenzung zur Eclampsie/HELLP-Syndrom
notwendig



Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/recessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmainfusion	Chronic relapsing disease

Autoimmune disorder

HIV

Ticlopidin

Cancer

Post-Transplant



Mitomycin C, Gemcitabine

Pregnancy/HELLP

Chinidin

Calcineurin-Inhibitors

Catastrophic Antiphospholipid

Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS P-HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure, CNS disease rare	Children: supportive care Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Erkrankung	Laborkonstellation, Pathogenese	Klinische Besonderheiten	Therapie
aTTP ¹	ADAMTS13 ³ <5%, Inhibitor nachweisbar	Fokale Neurologie, Krampfanfälle, Nierenbeteiligung	Plasmapherese, Steroide, Rituximab ³
cTTP ⁴ : Upshaw-Schulman	ADAMTS13 ³ Defizit, autosomal rezessiv	Häufig im Kindesalter, selten im Erwachsenenalter, Schwangerschaft als Trigger	akuter Schub: Plasmapherese Plasmainfusion,
HELLP ⁵ , Präeklampsie	Transaminasenerhöhung, ADAMTS13 ³ normal, Komplement Mutationen?	Kranpfanfälle, Hypertonus	Schnittentbindung
Sekundäre TMA ⁶ bei Autoimmunerkrankungen	SLE ⁷ , Antiphospholipid-Syndrom (APS), ADAMTS13 ³ gelegentlich vermindert: TTP	Nierenbeteiligung, Polyserositis,	Plasmapherese, Immunsuppression Bei ADAMTS13 ³ <10%: wie aTTP
Metastasiertes Malignom	Leuko-erythroblastisches Blutbild ADAMTS13 >10%	Malignom in der Anamnese	Behandlung der Grunderkrankung
Gerinnungsabhängige TMA ⁶	Thrombomodulin –Mutation	Klinisch aHUS ⁹	Eculizumab
	DGKE ⁸ – Mutation	Kinder im ersten Lebensjahr	Plasmatherapie, im Rezidiv Eculizumab
	Plasminogen - Mutationen	Klinisch aHUS ⁹	Eculizumab
Medikamente			
Antikörper vermittelt, nicht dosisabhängig	Chinin: Endothelzell-Antikörper	Nierenversagen, Lebertoxizität	Plasmapherese, Medikament absetzen
Dosis abhängige Endothelschädigung	CSA ¹⁰ , Mitomycin C, Gemcitabine, Bevacicumab	Nierenversagen, Lebertoxizität	Supportiv, Medikament absetzen
TA-TMA ¹¹	Endothelzellschädigung, Komplement-Aktivierung, sC5b-9 ¹² erhöht	Nierenversagen, Krampfanfälle, Hypertonie, Herzinsuffizienz	Supportiv, (Eculizumab ⁴)
HIV-TTP	ADAMTS 13 vermind., ADAMTS 13 Inhibitor positiv	Fokale Neurologie, Krampfanfälle, Nierenbeteiligung	Plasmatausch, HAART
HIV-TMA	ADAMTS 13 normal, Spätstadium	Nierenversagen	HAART
Atypisches HUS	Komplementvermittelte TMA, Faktor H Antikörper, Faktor H Mutation	Chronisch rezidivierende TMA ⁶	Eculizumab, bei Faktor H AK: zusätzlich Immunsuppression und Plasmapherese
STEC – HUS	E. Coli/Shigella/citrobacter (Shiga-Toxin)	Kinder, Nierenversagen, blutige Diarrhö	Supportive Therapie
SP-HUS	Streptococcus pneumoniae (Neuraminidase), Thomsen–Friedenreich Antigen	Sepsis, Meningitis mit S. Pneumoniae	Antibiose mit Beta-Laktam

¹aTTP=erworbene TTP, ²ADAMTS13= A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin repeats 13, ³off-label use, ⁴cTTP=Congenitale Thrombotisch Thrombozytopenie Purpura, ⁵HELLP=Hemolysis elevated liver enzymes low platelets, ⁶TMA=Thrombotische Mikroangiopathie, ⁷SLE systemischer Lupus erythematoses, ⁸DGKE= Diacylglycerolkinase E, ⁹aHUS=atypisch hämolytisch urämisches Syndrom, ¹⁰CSA = Cyclosporin A, ¹¹TA-TMA= Transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie, ¹²sC5b-9 = löslicher terminaler Komplementkomplex, ¹³HAART=hoch aktive antiretrovirale Therapie

Fragen

- Rolle genetischer Prädisposition bei TMA
 - Späte Manifestation der Erkrankung trotz angeborener Störung
- Verlässliche Labordiagnostik zur Komplementaktivierung
- Komplementaktivierung bei refraktärer TTP, Antiphospholipid-Syndrom, medikamentös getriggelter TMA
- Rolle von Eculizumab in der Therapie der TMA

Zusammenfassung

- aHUS wahrscheinlich häufiger als vermutet
 - Primärdiagnostik bei TMA!
 - Erkennung der unterschiedlichen Varianten der TMA
- (Akut)-Diagnostik unzureichend
- Genetik wird immer wichtiger
 - Biobanking!