

Thrombotische Mikroangiopathien

Christof Aigner

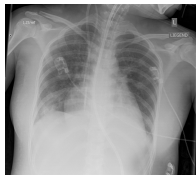
Universitätsklinik für Innere Medizin III

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse



Das "Problem"

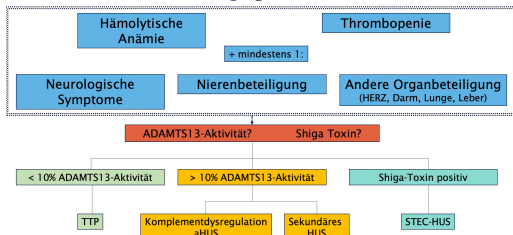
- Patientin 20a
- Vorstellung wegen Vigilanzminderung
- Labor bei Aufnahme:
 - Hämoglobin 7,8 g/dL
 - PLT 46 G/L
 - LDH 690 U/L
 - Kreatinin 11,05 mg/dL
- weitere neurologische Verschlechterung -> Schutzintubation
- Vordergründig: Hypertonie, Anurie



Klassifikation und Diagnostik



Thrombotische Mikroangiopathie



TMA Klassifikation

Name	Cause	Clinical Features	Name	Cause	Clinical Features
Inherited disorders			Acquired disorders		
ADAMTS13-deficiency mediated TMA (TTP)	Mutations in <i>ADAMTS13</i>	Neurological symptoms	ADAMTS13-deficiency mediated TMA (TTP)	Autoantibodies directed against ADAMTS13	Neurological symptoms, uncommon in children
Complement-mediated TMA	Mutations in <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CFB</i> , <i>HCP</i> , <i>C3</i> , causing uncontrolled AP activation	AKI or CKD, other organs possibly involved; disease may occur at any age	Shiga Toxin mediated TMA (STEC-HUS)	Infection with toxin-producing strains of <i>E. coli</i> or <i>Shigella</i>	Most common in small children. Usually sporadic, but large outbreaks can occur
Metabolic-mediated TMA	Homozygous mutations in <i>ADUAC2C</i>	Typically in children < 1 year; adolescent and adult manifestations have been described	Drug-mediated TMA	Immune reactions (i.e. to Quinine) or dose-dependent toxicity (i.e. to Tacrolimus)	Immune-mediated; often with acute AKI; Dose: gradual onset of AKI over weeks
Congestive-mediated TMA	Homozygous and compound-heterozygous mutations in <i>DGKE</i> , <i>THBD</i> , <i>PLG</i>	Typically AKI in children < 1 year	Complement-mediated TMA	Autoantibodies directed against <i>CFH</i> . Association with deletion in <i>CFHR</i>	AKI in children and adults

adaptiert nach George *et al.* NEJM 2014

Differentialdiagnosen

Systemische Infektionen (Sepsis, SIRS, Virus)
Systemische Malignome
Prä-Eklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom
Schwere Hypertonien (CAVE: "Henne-Ei" Problem)
Autoimmun-Erkrankungen (SLE, systemische Sklerose, APLAS)
Knochenmarks- oder Organtransplantationen

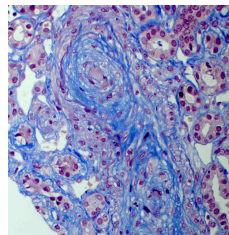
adaptiert nach George *et al.* NEJM 2014

Work-up TMA

- Blutbild mit mikroskopischem Differentialblutbild (Fragmentozyten)
- Coombs-Test
- Nierenwerte, Leberwerte, LDH
- Haptoglobin
- ADAMTS13-Aktivität und Autoantikörper
- Freies Hb
- Shiga-Toxin
- ANA, ANCA, ENA, ect...
- Bei V.a. Komplement-assoziierte Erkrankung:
 - Komplementfaktoren inkl. anti CFH-Autoantikörper!

Endorganmanifestationen

- Niere – akutes Nierenversagen
- ZNS – viele Ausprägungen
- Lunge – direkt durch TMA bis ARDS
- Herz – akutes Koronarsyndrom (TTP)
- Darm – ischämische Colitis
- Auge – Thrombosen



Fallstricke

- Wichtige DDs auf der Intensivstation
 - Sepsis +/- DIC
 - "iatrogene" Zustände (z.B.: Aplasie nach Chemotherapie)
 - Tumorlysesyndrome
 - Hämophagozytosesyndrom (Ferritin!)
- Seltene DDs:
 - Vit B12 Mangel
 - DGKE-Mutation (kein Ansprechen auf Plasmatherapie oder Komplement-Inhibition)

Fallbericht Fortsetzung

- Laborchemisch: Hämolytisch Urämisches Syndrom
- Start mit Plasmapherese, Hämofiltration und Steroiden
- Mehrorganbeteiligung:
 - ZNS (Insult)
 - Herz (Rhythmusstörungen, mehrfach CPR)
 - Niere (AKI)
 - Lunge (? - hämorrhagische Pneumonitis)
- Schlechtes Ansprechen, daher Umstellung auf Eculizumab
- Weiter nur schleppende Stabilisierung und schließlich ESRD, aber nach 1 Monate Transfer auf Normalstation

Therapie

Therapie

- Plasmapherese (gegen Vollplasmen!)
- Wenn nicht verfügbar akut auch Infusionen von FFPs
- Spezifische Antikörper/Nanobodies
 - Eculizumab - (a)HUS
 - Caplazizumab - TTP
- Immunsuppression (je nach Indikation) - oft ex juvantibus Corticosteroide

Plasmatherapie

- **Plasmapherese:** 40-80 mL / kg pro Behandlung (1,5 x Plasmavolumen)
- Zufuhr von FH, FB, FI, C3, ADAMTS13 + Entfernung von defekten Komplementfaktoren
- Anfangs tgl. für 3-5 Tage, dann 3-5x pro Woche, je nach Ansprechen
- Ansprechen auf die Behandlung:
 - Hämatologisch: Thr, LDH, Hb, Haptoglobin im Referenzbereich
 - Renal: Stabilisierung, bzw. Verbesserung der GFR (oft nicht möglich)
- **Plasmafusion:** 10-20 mL/kg KG pro Infusion

Adaptiert nach Lohr Semin Thromb Hemost 2010

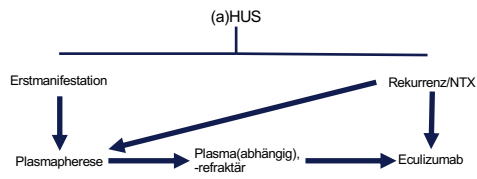
Ecilizumab

- Humanisierter, monoklonaler IgG_{2,4} Antikörper gegen C5
- Heavy chain constant region durch IgG2/IgG4 ersetzt
- Dadurch keine Fc-Bindung und keine Komplementaktivierung
- Blockiert durch Bindung von C5 die Bildung des MAC/TCC
- Zugelassen für PNH und aHUS (in vielen anderen Settings getestet)
- Therapiekosten dzt ca. 600000€ pro Patient/Jahr

Was ist unter Ecilizumab zu beachten?

- Meningokokken Impfung (gegen alle Serotypen impfen)
- Antibiotikaphylaxe für zumindest 2 Wochen (CAVE: schlechter Impfresponse)
- Keine offizielle Zulassung in der Schwangerschaft
- CAVE: interkurrente Infekten

Therapieschema HUS



Nur bei Vorliegen von Komplement-beeinflussenden Autoantikörpern:
Immunsuppression

nach Volokhina E. et al. Hus Meeting Innsbruck 2017

Therapieschema TTP

- Plasmapherese (täglich!)
- Steroide
- Immunsuppression (Rituximab) bei erworbener TTP mit Autoantikörpern
- Caplazizumab - Nanobody: gegen anti-vWF Immunoglobulin Fragment
 - Seit 2018 für die erworbene TTP zugelassen
 - Add-on zur Plasmapherese für insgesamt 30 Tage
 - Erste Dosis iv, danach sc

Vgl Scully NEJM 2019

Sekundäre TMA

Systemerkrankungen	SLE, Vaskulitis Anti-phospholipidsyndrom Sklerodermie Glomerulonephritiden	Andere Erkrankungen	Maligne Hypertonie Malignome, Monoklonale Gammopathien Methylmalonsäureurie mit Homocysteinurie Intestinale Lymphangiectasien
Infektionen	HIV, H1N1, HCV und andere Viren Sepsis/SIRS, Pneumokokken CMV- und BK-Virus	Andere Therapien	Bestrahlung Organ/ Knochenmarkstransplantation ABMR
Medikamente	Quinin Mitomycin C, Gemtabin, Cisplatin Interferon, VEGF-Inhibitoren Tyrosinkinase-Inhibitoren Ticlopidin und Clopidogrel Cydozporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus Vedacidoriv, Orale Kontrazeptiva	Schwangerschaft	HELLP, (Pre)eclampsie Postpartum TMA

Therapie?

Adaptiert nach Campistol, Nefrologia 2015