Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin III

Direktor: Professor Dr. med. Hartmut Döhner

Behandlung der thrombotisch mikroangiopathischen Anämie nach allogener Stammzelltransplantation

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Nadine Klövekorn

München

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. M. Bommer

2. Berichterstatter: Prof. W. Kratzer

Tag der Promotion: 12.05.2016

Für meine Eltern

Dr. Winfried und Anna Klövekorn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1. EINLEITUNG 1

1.1. Allogene Blutstammzelltransplantation 1
1.2. Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA) 1
1.2.1. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) 3
1.2.2. Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) 6
1.2.3. TMA nach Blutstammzelltransplantation (TA-TMA) 12
1.2.3.1. Definition der TA-TMA 12
1.2.3.2. Epidemiologie der TA-TMA 13
1.2.3.3. Pathophysiologie TA-TMA 14
1.2.3.4. Genetische Grundlagen 15
1.2.3.5. Risikofaktoren TA-TMA 15
1.2.3.6. Symptomatik 16
1.2.3.7. Diagnostik 17
1.2.3.8. Verlauf und Prognose 19
1.2.3.9. Therapieoptionen der TA-TMA 20
1.3. Fragestellung der Arbeit 24

2. MATERIAL UND METHODEN 25

2.1. Patienten 25
2.2. Definition der Zielkriterien 25
2.3. Statistische Analysen 27

3. ERGEBNISSE 29

4. DISKUSSION 38

5. ZUSAMMENFASSUNG 44

6. LITERATURVERZEICHNIS 46

Anhang 54

Danksagung 55

Lebenslauf 56

Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
aHUS	atypisches hämolytisch urämisches Syndrom
Ak	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Auto-Ak	Auto-Antikörper
BMTCTN	Blood and Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network
CFB	Komplementfaktor B
CFH	Komplementfaktor H
CFHR	Komplementfaktor H verwandtes Plasmaprotein
CFI	Komplementfaktor I
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
C3	Komplementkomponente C3
C4d	Komplementkomponente C4d
C5	Komplementkomponente C5
DEAP-HUS	CFHR defiziente und Auto-Ak positive Form des HUS
D+HUS	Diarrhoe-assoziiertes HUS (typisches HUS)
D-HUS	Nicht-Diarrhoe-assoziiertes HUS (atypisches HUS)
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DP-Gruppe	Defibrotide und Plasmatherapie Gruppe
DPR-Gruppe	Defibrotide, Plasmatherapie und Rituximab Gruppe
DR-Gruppe	Defibrotide und Rituximab Gruppe
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
E.coli	Escherichia coli
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia Coli
FFP	Gefrorenes Frischplasma
GIT	Gastrointestinaltrakt

GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Humane Leukozytenantigen
HSCT	Blutstammzelltransplantation
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
IFN-α	Alpha-Interferon
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
KG	Körpergewicht
KMT-Datenbank	Knochenmarktransplantations-Datenbank
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Membranangriffskomplex
MAHA	Mikroangiopathisch hämolytische Anämie
MCP	Membran-Cofaktor-Protein
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MM	Multiples Myelom
m	Median
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NO	Stickstoffmonoxid
PML	Progressiv multifokale Leukenzephalopathie
STEC-HUS	Shigatoxinbildende Stämme des Escherichia coli assoziiertes HUS
TA-TMA	Transplantationsassoziierte thrombotisch mikroangiopathische Anämie
THBD	Thrombomodulin
TMA	Thrombotisch mikroangiopathische Anämie
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
TTP	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
TX-100 Gruppe	Stammzelltransplantation TMA unter 100 Tagen aufgetreten
TX+100 Gruppe	Stammzelltransplantation TMA nach über 100 Tagen aufgetreten
UL-vWF	Ultralanger von-Willebrand-Faktor
VOD	Veno-occlusiv disease
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

1.1. Allogene Blutstammzelltransplantation

Die allogene Blutstammzelltransplantation (HSCT) hat sich in den letzten 30 Jahren zu einem Standardverfahren bei der Behandlung einer Vielzahl hämopoetischer und nicht hämopoetischer Erkrankungen entwickelt (Choi et al. 2009). Insbesondere der Einsatz von peripheren Blutstammzellen sowie die Verwendung nicht-myeloablativer Transplantationskonzepte haben die Zahl der für eine Transplantation in Frage kommenden Patienten, insbesondere solche mit Begleiterkrankungen und Patienten im höheren Lebensalter, erhöht (Stavrou et al. 2010). Ebenso wurden die Indikationsbereiche für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeweitet. Neben Patienten mit aplastischer Anämie – die klassische Indikation früherer Dekaden – werden heute vor allem Patienten mit malignen Erkrankungen wie akuten Leukämien, myelodysplastischen Syndromen, multiplen Myelomen oder Lymphomen transplantiert (Stavrou et al. 2010, Mii et al. 2011). Hauptkomplikationen sind die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion, GvHD), opportunistische Infektionen sowie eine ganze Reihe anderer Komplikationen, zu denen auch die transplantationsassoziierte thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TA-TMA) zählt (Choi et al. 2009, Mii et al. 2011, Yamada-Fujiwara et al. 2012).

1.2. Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA)

Der Begriff thrombotisch mikroangiopathische Anämie fasst verschiedene Krankheitsbilder zusammen und ist durch ischämische Prozesse charakterisiert, die alle Organe betreffen können, sich aber insbesondere am Gehirn, dem Gastrointestinaltrakt (GIT) oder den Nieren manifestieren (Stavrou et al. 2010, Benz et al. 2010, Barbour et al. 2012).

Eine TMA kann primär oder sekundär auftreten. Zu den primären Formen gehören die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) (Nguyen et al. 2011) und das hämolytisch urämische Syndrom (HUS). Eine sekundäre TMA kann durch Schwangerschaft, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder nach Stammzelltransplantation hervorgerufen werden (Stavrou et al. 2010, Clark 2012).

Eine weitere Einteilung in immunvermittelte und nicht-immunvermittelte Formen erfolgt durch den zugrunde liegenden Pathomechanismus (Stavrou et al. 2010).

Die immunvermittelten Formen zeigen eine Autoantikörperbildung gegen ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13) oder Komplementfaktoren (z.B. Antikörper gegen Komplementfaktor H) (Nguyen et al. 2011, Clark 2012, Noris et al. 2010, George et al. 2006). Hier lassen sich die TMA im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Medikamenten wie Clopidogrel und Ticlopidin einordnen (Stavrou et al. 2010).

Die nicht-immunvermittelten Formen entwickeln sich aufgrund einer massiven Endothelzellstimulation, die zu einer vermehrten Freisetzung von ultralangen von-Willebrand-Faktor Multimeren (UL-vWF) führt. Diese große Menge an UL-vWF kann trotz normalen oder nur leicht reduzierten Werten der ADAMTS13 nicht mehr gespalten werden. Es überlastet die Abbaufähigkeit des Systems mit der Folge einer Thrombozytenaggregation (Stavrou et al. 2010). Zu dieser zweiten Kategorie zählen die TMA im Zusammenhang mit der malignen Hypertension, metastasierten Tumore, Medikamenten (Cyclosporin, Tacrolimus, Alpha-Interferon (IFN- α), Mitomycin C), Organtransplantation und Stammzelltransplantation (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010). Die TMA nach Stammzelltransplantation lässt sich bis auf wenige Ausnahmen, in denen Auto-Antikörper (Auto-Ak) nachweisbar sind, in die Gruppe der nicht-immunvermittelten, sekundären TMA einordnen (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010, Batts et al. 2007).

Tabelle 1 auf Seite 03 zeigt einen Überblick über die Einteilung der verschiedenen Formen der TMA.

Tabelle 1: **Einteilung der verschiedenen Formen der thrombotisch mikorangiopathischen Anämie (TMA)** (Stavrou et al. 2010)

Die Einteilung erfolgt in primäre und sekundäre Formen und kann hinsichtlich des zugrundeliegenden Pathomechanismus weiter in immunvermittelt und nicht immunvermittelt untergliedert werden.

Abkürzungen: Alpha-Interferon (IFN-α), Antikörper (Ak), hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA), thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

	PRIMÄRE TMA	**SEKUNDÄRE TMA**
IMMUNVERMITTELT	• Idiopathische TTP • Atypisches HUS aufgrund inhibierender Ak gegen Komplementfaktoren	• Schwangerschaft • Autoimmunerkrankungen • Infektionen • Medikamente (Clopidogrel, Ticlopidin)
NICHT IMMUNVERMITTELT	• Hereditäre TTP • Hereditäres atypisches HUS aufgrund Mutationen der Komplementfaktoren • Sporadisches (Shigatoxin assoziiertes) HUS	• Maligne Hypertension • Organtransplantation • Stammzelltransplantation • Metastasierte Tumoren • Medikamente (Cyclosporin, Tacrolimus, IFN-α, Mitomycin C)

Die folgenden Abschnitte sollen die primären Formen der TMA, thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), genauer vorstellen.

1.2.1. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

Die TTP ist im Jahr 1925 erstmals durch Eli Moschcowitz beschrieben worden (Clark 2012) und tritt meist im Alter von 10 bis 40 Jahren auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Zipfel et al. 2011).

Klinisch tritt häufig ein Symptomenkomplex aus Thrombozytopenie, mikroangiopathisch hämolytischer Anämie (MAHA), neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen und Fieber auf. Das gemeinsame Auftreten dieser Symptome wird in der Literatur als Pentade bezeichnet (Clark 2012, Batts et al. 2007, Zheng et al. 2008, Zipfel et al. 2010a).

Der Pathomechanismus der TTP beruht auf einer Störung der Metalloproteinase ADAMTS13, die den von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltet (Benz et al. 2010, Barbour et al. 2012, Levy et al. 2001).

Die normale Aktivität der Proteinase liegt zwischen 40% und 140% (Barbour et al. 2012). Es kommt zur TTP wenn die Aktivität der ADAMTS13 <5% beträgt (Barbour et al. 2012, Bozdag et al. 2009).

Der gestörte Abbau der UL-vWF Multimere bei erniedrigter Aktivität der ADAMTS13 führt zu Thrombenbildung mit hohem Thrombozytenverbrauch und zu einer Thrombozytopenie (Zipfel et al. 2010a, Noris et al. 2012, Callewaert et al. 2012). In der histologischen Untersuchung zeigen die Mikrothromben in den Arteriolen und Kapillaren verschiedener Organe einen hohen Anteil an vWF (Nguyen et al. 2011, Zipfel et al. 2010a, Levy et al. 2001).

Durch die Thrombosen in der Mikrozirkulation entsteht eine hohe Scherkraft, die zur mechanischen Zerstörung der Erythrozyten in Schistozyten und somit zur mikroangiopathisch hämolytischen Anämie (MAHA) führt (Noris et al. 2012).

Die fehlende oder fehlerhafte Spaltung des vWF kann auch zum Endothelzellschaden führen (Zipfel et al. 2010a), der nach aktuellem Forschungsstand einen hohen Stellenwert in der Pathophysiologie der TMA einnimmt (Laskin et al. 2011). Die erniedrigte Aktivität der ADAMTS13 kann auf einer Dysfunktion (kongenital) oder Inhibition (erworben) der Proteinase basieren. Im Folgenden werden die verschiedenen Formen der TTP und die denkbaren Pathomechanismen genauer erläutert (Clark 2012, Zipfel et al. 2010a, Callewaert et al. 2012).

Hereditäre TTP (Upshaw-Schulman-Syndrom)

Die kongenitale Form der TTP ist auch unter dem Synonym Upshaw-Schulman-Syndrom bekannt und betrifft um die 5% aller TTP Fälle (Barbour et al. 2012, Levy et al. 2001, Kremer Hovinga et al. 2012). Es handelt sich um eine heterozygote oder homozygote Mutation des codierenden Gens für die ADAMTS13. Dieses Gen ist auf dem Chromosomabschnitt 9q34 lokalisiert (Barbour et al. 2012, Levy et al. 2001, Kremer Hovinga et al. 2012). Es sind bereits über 90 Mutationen beschrieben die zu einem Mangel oder einer erniedrigten Aktivität der ADAMTS13 führen. In über 90% führt die genetische Mutation auch zum Phänotyp der TTP (Barbour et al. 2012).

Die TTP manifestiert sich zu verschiedenen Zeitpunkten. In der Hälfte der Fälle tritt die TTP früh auf und die Patienten erkranken bereits in den ersten Lebensjahren („early onset“).
Der andere Teil entwickelt die TTP im Alter von 20 bis 40 Jahren und nur Wenige zeigen einen Ausbruch im Alter über 60 Jahre („late onset“). Nach dem ersten Auftreten sind Rezidive häufig. Die Hauptauslöser der hereditären TTP sind Schwangerschaft und starker Alkoholkonsum (Kremer Hovinga et al. 2012).
Die Therapie der TTP besteht darin die defekte oder fehlende ADAMTS13 zu ersetzen und die UL-vWF Mulitmere zu entfernen. Dieser Ersatz wird derzeit mit Hilfe von Plasmainfusionen erreicht (Stavrou et al. 2010, Callewaert et al. 2012). So kann die Mortalität von 90% (Levy et al. 2001) auf 10-20% gesenkt werden (Stavrou et al. 2010, Barbour et al. 2012, Zheng et al. 2008, George et al. 2012).
Gegenstand der aktuellen Forschung ist eine Therapie mit rekombinanter ADAMTS13 (Kremer Hovinga et al. 2012). In der Zukunft könnte sie neben der Behandlung der TTP auch bei weiteren Erkrankungen die durch Interaktion des vWF und Thrombozyten verursacht sind, eingesetzt werden. Diskutiert wird der Einsatz bei Myokardinfarkt oder ischämischem Apoplex (Kremer Hovinga et al. 2012).

Idiopathische TTP

Die autoimmune Form der TTP ist wesentlich häufiger als das Upshaw-Schulman-Syndrom (Zipfel et al. 2010a, George et al. 2012). Sie beruht auf einer Inhibition der ADAMTS13 durch Auto-Ak vom Typ IgG oder IgM. Die Auto-Ak beeinflussen die Stabilität der ADAMTS13 oder verhindern die Oberflächenbindung der ADAMTS13 an die Endothelzellen. Somit wird die proteolytische Spaltung der UL-vWF Multimere blockiert (Zipfel et al. 2010a).
Risikofaktoren für die Bildung von Auto-Ak sind Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen, Infektionen und bestimmte Medikamente. Als Medikamente welche die Entwicklung von Auto-Ak begünstigen, sind Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel und Ticlopidin bekannt (Stavrou et al. 2010, Barbour et al. 2012).
Zusätzlich könnte eine genetische Prädisposition die Bildung von Auto-Ak begünstigen (Kremer Hovinga et al. 2012).

Träger heterozygoter Mutationen des ADAMTS13 Allel und Träger bestimmter Haupthistokompatibilitätskomplexe Klasse II Merkmale **(**MHC-Klasse II) zeigen eine genetische Prädisposition. Laut einer Zwillingsstudie ist die Vermutung weiterer bisher unbekannter genetischer Risikofaktoren sehr wahrscheinlich (Kremer Hovinga et al. 2012).
Die Therapie der autoimmun vermittelten TTP besteht aktuell darin die Auto-Ak zu beseitigen. Standard ist nach wie vor die Plasmatherapie, in aller Regel als Plasmapherese durchgeführt. Dabei werden die Auto-Ak und UL-vWF entfernt und ADAMTS13 zugeführt (Zipfel et al. 2011, Callewaert et al. 2012). In Kenntnis eines nachgewiesenen Inhibitors, ist darüber hinaus eine immunsuppressive Behandlung gerechtfertigt. Empfohlen wird immer die Gabe von Kortikosteroiden (2mg/kg). Mittlerweile etabliert ist auch die Anwendung des monoklonalen B-Zell-Antikörpers Rituximab (Stavrou et al. 2010). Die Splenektomie kommt nur in Ausnahmefällen in Frage (Stavrou et al. 2010, Barbour et al. 2012)). Studien zur Verwendung eines anti-vWF Nanobodies (Caplacicumab) sind noch nicht abgeschlossen (Callewaert et al. 2012, Holz 2012).

1.2.2. Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)

Die Erstbeschreibung des HUS erfolgte durch Gasser et al im Jahr 1955 (Clark 2012, Zipfel et al. 2011). Bei dieser Erkrankung steht die Nierenbeteiligung im Vordergrund (Barbour et al. 2012, Zipfel et al. 2011). Das HUS lässt sich in zwei Gruppen einteilen. Das typische HUS (D+HUS) ist mit 80-90% (Barbour et al. 2012) häufiger als das atypische HUS (D-HUS) mit 10-15% (Zipfel et al. 2011, Noris et al. 2012, Alberti et al. 2013).
Histologisch sind die Mikrothromben fibrinogen- und thrombozytenreich und enthalten im Gegensatz zur TTP, nur einen geringen Anteil des vWF (Barbour et al. 2012, Zipfel et al. 2011, Nester et al. 2013, Nester et al. 2012). Dies lässt bereits auf eine andere Genese der Thrombenbildung schließen.
Die beiden Formen des HUS lassen sich histologisch nicht unterscheiden. Sie sind durch Gefäßwandverdickung der Arteriolen und Kapillaren mit Schwellung und Ablösung der Endothelzellen von der Basalmembran sowie subendothelialer Anreicherung von Proteinen und Zelltrümmern gekennzeichnet (Noris et al. 2009).

Typisches HUS

Synonyme für das typische HUS sind STEC-HUS (Shigatoxinbildende Stämme des Escherichia coli (E.coli) assoziiertes HUS) und Diarrhoe-assoziiertes HUS (D+HUS), da dem HUS in den meisten Fällen eine Gastroenteritis oder Enterokolitis mit blutigen Diarrhoen vorausgeht (Barbour et al. 2012, Nester et al. 2012). Es wird durch eine Infektion mit Shigatoxin produzierenden Bakterien verursacht, zu denen folgende zählen: Shigatoxinbildende Stämme des E.coli (0157:H7 oder 0104:H4) (Nester et al. 2012), Shigella dysenteria type 1 und Streptococcus pneumoniae (Barbour et al. 2012, Zipfel et al. 2011, Zipfel et al. 2010a). Am häufigsten ist eine Infektion mit EHEC (Enterohämorrhagische Escherichia coli), die bei 70% der HUS Patienten nachgewiesen wird (Borgatta et al. 2012). Der Gastrointestinaltrakt (GIT) des Rindes ist das wichtigste Reservoir für EHEC und fäkal kontaminierte Lebensmittel der Hauptübertragungsmechanismus (Borgatta et al. 2012). Symptome treten 72h nach Aufnahme des Inokulums auf. Initial zeigt sich eine EHEC-Infektion klinisch mit wässrigen Diarrhoen, abdominalen Schmerzen und Erbrechen. Zwei bis drei Tage später kommt es in 90% der Fälle zur hämorrhagischen Enterokolitis. Etwa eine Woche nach Symptombeginn kommt es bei 85% der Patienten zur Spontanheilung und nur 15% entwickeln ein HUS. HUS betrifft vor allem Kinder mit einer Inzidenz von 15%, während Erwachsene mit einer Inzidenz von 6-9% betroffen sind (Noris et al. 2012, Borgatta et al. 2012, Thurman et al. 2009). Da nur eine Minderheit der mit einem Shigatoxin produzierenden Keim infizierten Patienten ein D+HUS entwickeln, könnte die Erkrankung an D+HUS von angeborenen Abweichungen in der Komplementregulation abhängig sein (Barbour et al. 2012).

Auf die Pathophysiologie des typischen HUS wird im folgenden Absatz genauer eingegangen. Das Shigatoxin produzierende Bakterium bindet an die Enterozyten und verursacht Läsionen, die als intravasale Eintrittspforte für das Toxin dienen (Borgatta et al. 2012). Das Toxin bindet an den Globotriaosylceramide 3 Rezeptor, der vor allem in den glomerulären Endothelzellen vorhanden ist (Barbour et al. 2012, Thurman et al. 2009, Ge et al. 2012). In den Endothelzellen wird die Proteinsynthese eingestellt und es kommt zur Apoptose, Organminderdurchblutung und zu Organdysfunktion. Der Endothelzellschaden bedingt neben blutigen Durchfall und Nierenversagen einen prothrombotischen Zustand (Barbour et al. 2012, Borgatta et al. 2012, Thurman et al. 2009).

Neben der direkten Schädigung des Endothels induziert das Shigatoxin verschiedene Mechanismen die zu Aktivierung des Komplementsystems, Entzündung,

Endothelzellschaden und schließlich zum Verlust der endothelialen Thromboresistenz mit Bildung von mikrovaskulären Thromben führen (Noris et al. 2012, Thurman et al. 2009). Die endotheliale Thromboresistenz ist die antithrombotische Eigenschaft des intakten Gefäßendothels, die durch einen Schutzfilm aus Glykoproteinen, Thrombinelimination, Bildung von Fibrinolyseaktivatoren und Prostazyklin gewährleistet werden (Kemkes-Matthes et al. 2001). Der alternative Weg des Komplementsystems wird direkt durch das Shigatoxin oder durch den Endothelzellschaden aktiviert (Barbour et al. 2012, Borgatta et al. 2012, Thurman et al. 2009, Lapeyraque et al. 2011, Bitzan et al. 2010).

Durch das Shigatoxin wird der Komplementfaktor H (CFH) inhibiert. CFH ist ein Komplementfaktor des alternativen Weges des Komplementsystems, der die C3-Konvertase inhibiert und somit die Aktivierung des Komplemtsystems blockiert (Noris et al. 2012). Die exakte Kaskade der Komplementaktivierung ist in Abbildung 1 auf Seite 12 dargestellt. Durch die Shigatoxin vermittelte Inhibition des CFH wird der alternative Weg des Komplementsystems aktiviert (Zipfel et al. 2010a, Thurman et al. 2009, Ge et al. 2012, Bitzan et al. 2010). Komplexe Mechanismen unter Einbeziehung von Shigatoxin, Endothelzellschaden und Komplementsystem führen zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Entstehung von Thrombosen (Zipfel et al. 2011, Noris et al. 2012, Thurman et al. 2009).

Im histologischen Bild zeigt D+HUS eine Endothelzellschwellung mit Ablösung von der Basalmembran und Ablagerungen von fibrin- und thrombozytenreichen Thromben (Noris et al. 2009, Thurman et al. 2009). Obwohl das typische (Toxin assoziierte) HUS eine relativ geringe Mortalität (5-7%) hat, ist es mit einer hohen Morbidität assoziiert. Die Hälfte der Patienten benötigt eine Behandlung mit Dialyse und 5-10% tragen dauerhafte Nierenschäden davon (Borgatta et al. 2012). Es ist die häufigste Ursache für akutes Nierenversagen zuvor gesunder Kinder (Thurman et al. 2009).

Neben den hämorrhagischen Diarrhoen gibt es weitere Symptome wie Blässe, Petechien, Hepatomegalie, Oligo- bis Anurie, Blutdruckanstieg und fakultativ zerebrale Symptome wie Krampfanfall und Somnolenz (Ge et al. 2012, Kielstein et al. 2012, Spinale et al. 2013).

Die Behandlung des STEC-HUS ist vorrangig symptomatisch, da der Einsatz von Kortikosteroiden, Plasmainfusion, Antikoagulanzien, Fibrinolytika und oralen Shigatoxin Bindern keinen Vorteil bringt (Barbour et al. 2012, Thurman et al. 2009).

Thema der aktuellen Forschung ist eine Therapie mit neutralisierenden Antikörpern (Borgatta et al. 2012). In Einzelfällen ist der C5-Inhibitor Eculizumab, der unter dem

Gliederungspunkt „Therapie“ genauer beschrieben wird, eingesetzt worden (Barbour et al. 2012, Ge et al. 2012, Delmas et al. 2013).

Atypisches HUS

Im Gegensatz zum typischen HUS geht dem atypischen HUS keine Infektion mit blutigen Durchfällen voraus. Da keine Assoziation mit Diarrhoe besteht wird es auch als Diarrhoe negatives HUS (D-HUS) bezeichnet (Zipfel et al. 2010a).

Es ist mit 10-15% aller HUS Fälle viel seltener als das D+HUS und betrifft vor allem Erwachsene über 20 Jahre (Zipfel et al. 2011). Im Kindes- und Jugendalter sind Mädchen und Jungen gleich häufig betroffen, bei den Erwachsenen sind Frauen häufiger betroffen (Nester et al. 2012).

Das atypische HUS (aHUS) beruht auf angeborenen und erworbenen Störungen des Komplementsystems (siehe Tabelle 02 Seite 11). Derzeit sind über 120 verschiedene Mutationen bekannt die in 50-60% der aHUS Fälle festgestellt werden können. Die Wichtigsten sind Mutationen im Komplementfaktor H (CFH), Komplementfaktor I (CFI), Komplementfaktor B (CFB), Membran-Cofaktor-Protein (MCP), Thrombomodulin (THBD), Komplementkomponente C3 (C3), C3-Konvertase und Auto-Ak gegen CFH (Zipfel et al. 2011, Noris et al. 2012, Nurnberger et al. 2009).

Meist führen die Mutationen der Komplementfaktoren zur Dysregulation des Komplementsystems, seltener kommt es zur Antikörperbildung gegen Faktor H (Zipfel et al. 2011). Die Mutationen treten sporadisch oder in 20% der Fälle mit familiärer Anamnese auf (Noris et al. 2009). Meist betreffen die Veränderungen den alternativen Weg der Komplementkaskade. Da dieser Arm des Komplementsystems konstitutionell aktiviert ist, unterliegt er unter physiologischen Bedingungen einer strengen intrinsischen Kontrolle damit keine unkontrollierte Entwicklung der C3 Konvertase und C5 Spaltung erfolgt (Zipfel et al. 2010a, Nester et al. 2012).

Neben den Mutationen der Komplementfaktoren ist eine autoimmune Form mit Autoantikörpern gegen Faktor H beschrieben.

Genetisch liegt dieser Form eine homozygote Deletion auf Chromosom 1q32 zugrunde, das die Abwesenheit des Komplementfaktor H verwandten Proteins (CFHR1/3 Proteins) zur Folge hat (Zipfel et al. 2010a, Zipfel et al. 2010b, Dragon-Durey et al. 2010). Sie ist unter dem Begriff „CFHR defiziente und Auto-Ak positive Form des HUS“ (DEAP-HUS) bekannt und betrifft vor allem Kinder.

Meist verursachen die Mutationen der Komplementfaktoren allein keine TMA, sondern stellen vielmehr eine Prädisposition für die Erkrankung aHUS dar (Noris et al. 2009). Die Penetranz der genetischen Mutation liegt bei 50%. Zum Ausbruch kommt es meist durch Umweltfaktoren (Zipfel et al. 2010a, Nester et al. 2012). Die Hälfte der aHUS Fälle sind durch eine Infektion getriggert, die meist die oberen Atemwege oder den Gastrointestinaltrakt betrifft (Zipfel et al. 2011). Um die 20% der Frauen mit aHUS bekommen den ersten Ausbruch des aHUS im Zusammenhang mit der Schwangerschaft. Im Rahmen der Schwangerschaft ist das Risiko in der postpartalen Zeit am höchsten (Nester et al. 2012).

Bei 16% der aHUS Patienten tritt eine sekundäre Form des aHUS auf (Nester et al. 2012). Hierzu zählt die maligne Hypertension, Organtransplantation, Stammzelltransplantation, bösartige Tumoren, Metastasen oder Medikamente wie Cyclosporin, Tacrolimus, IFN-α und Mitomycin C (Stavrou et al. 2010).

Die unkontrollierte Komplementaktivierung führt über den Endothelzellschaden und direkt zur Aktivierung der Thrombozyten mit Thrombenbildung (Barbour et al. 2012, Noris et al. 2012, Nester et al. 2012).

Das klinische Bild zeigt unspezifische Symptome wie Blässe, fehlender Appetit, Erbrechen, Müdigkeit und Benommenheit. Weitere Merkmale können Anurie, Oligurie mit oder ohne Begleitung von peripheren Ödemen und Hypertonie sein (Nester et al. 2012).

Die Prognose für Patienten mit aHUS ist von dem zugrundeliegenden genetischen Defekt abhängig. Generell ist die Prognose mit einer Mortalität von 25% und Morbidität von 50% mit terminalen Nierenversagen ungünstig (Zipfel et al. 2011, Noris et al. 2009). Die schlechteste Prognose zeigt die Mutation des CFH mit einem Risiko von 70-80% für ein terminales Nierenversagen oder Tod (Noris et al. 2012). Die beste Prognose hat eine Mutation im Membran-Cofaktor-Protein (MCP) mit einem Risiko für terminales Nierenversagen oder Tod von weniger als 20% (Noris et al. 2012). In Tabelle 02 auf Seite 11 sind die wichtigsten Mutationen mit Angabe von Prävalenz und Outcome aufgeführt.

Tabelle 2: **Genetische Abweichungen und Outcome bei Patienten mit atypischen hämolytisch urämischen Syndrom (aHUS)** (Noris et al. 2009)

Diese Tabelle zeigt eine Übersicht der abweichenden Gene, die im Zusammenhang mit dem atypischen hämolytisch urämischen Syndrom beschrieben sind und gibt einen Überblick über Prävalenz und Auswirkung der genetischen Abweichungen.

GEN	PROTEIN	HAUPTEFFEKT	PRÄVALENZ %	OUTCOME % TOD ODER TERMINALE NIERENINSUFFIZIENZ
CFH	Faktor H	Keine Endothelbindung	20-30	70-80
CFHR1/3	Faktor HR1/3	Anti-Faktor H Antikörper	6	30-40
MCP	Membran-Cofaktor-Protein	Keine Oberflächen-expression	10-15	<20
CFI	Faktor I	Reduzierte Menge oder niedrige Aktivität	4-10	60-70
CFB	Faktor B	Stabilisierung der C3 Konvertase	1-2	70
C3	Komplement C3	C3b Inaktivierung resistent	5-10	60
THBD	Thrombomodulin	Reduzierte C3b Inaktivierung	5	60

Abkürzungen: Komplementfaktor H (CFH), Komplementfaktor H verwandtes Plasmaprotein (CFHR1/3), Membran-Cofaktor-Protein (MCP), Komplementfaktor I (CFI), Komplementfaktor B (CFB), Komplementkomponente C3 (C3), Thrombomodulin (THBD)

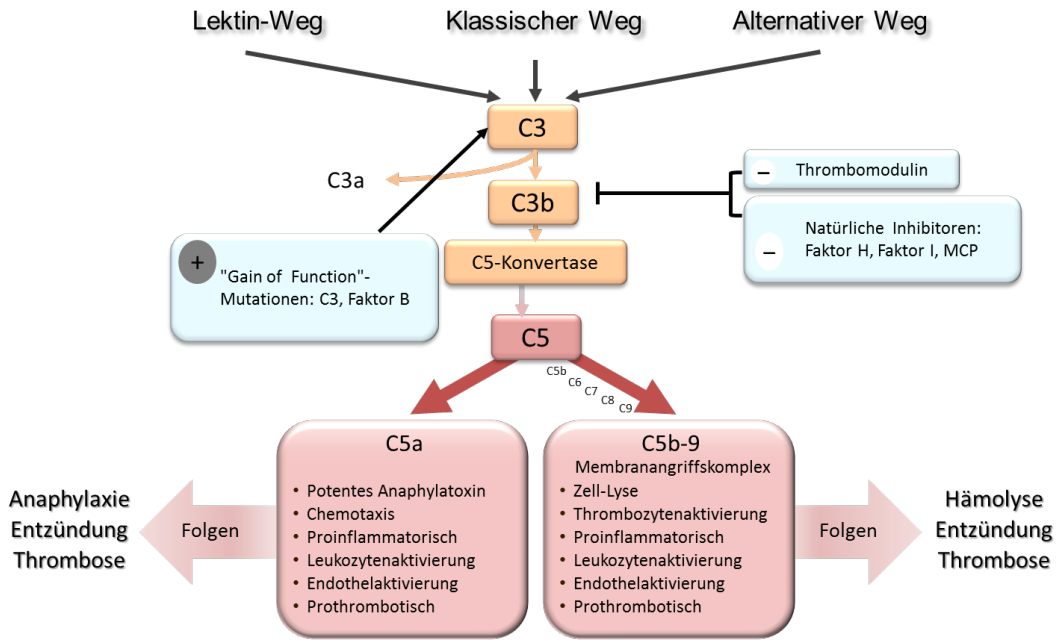

Abbildung 1: **Darstellung der Komplementaktivierung** (Noris et al. 2012)

In dieser Abbildung wird die Entstehung des Membranangriffskomplexes (MAC) als gemeinsame Endstrecke aller Aktivierungswege des Komplementsystems und mögliche Angriffspunkte einer Fehlregulation durch Mutationen (blaue Felder) dargestellt. Für die Entstehung eines atypischen hämolytischen Syndroms stehen bereits einige Mutationen dieser Faktoren im Zusammenhang. Mutationen der Faktoren Thrombomodulin, Faktor H, Faktor I und des Membranangriffsproteins (MAC) führen durch den Verlust ihres inhibierenden Effekts zu einer übersteigerten Immunreaktion. Daneben sind auch Mutationen im Komplementfaktor C3 und Faktor B im Rahmen eines atypischen hämolytischen Syndroms beschrieben, die durch „Gain of Function" zu einer Verstärkung der Immunantwort führen.

Abkürzungen: Komplementfaktor H (CFH), Komplementfaktor I (CFI), Membranangriffskomplex (MAC), Membran-Cofaktor-Protein (MCP), Thrombomodulin (THBD)

1.2.3. TMA nach Blutstammzelltransplantation (TA-TMA)

1.2.3.1. Definition der TA-TMA

Als TA-TMA bezeichnet man das Auftreten einer thrombotisch mikroangiopathischen Anämie bei Patienten nach Stammzelltransplantation. Derzeit existieren zwei Definitionen, eine vom Blood and Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN), die andere von der International Working Group Definition for TMA. Beide Arbeitsgruppen haben als Leitbefund den Nachweis von Schistozyten im peripheren Blut sowie eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) in ihre Definition übernommen. Die übrigen Parameter unterscheiden sich jedoch deutlich voneinander: Während die BMTCTN einen negativen Coombs-Test sowie eine Nierenfunktionsstörung oder neurologische Störungen für die Diagnose fordert, hat die International Working Group Definition eine Thrombopenie sowie eine verminderte Serum-Haptoglobin-Konzentration und eine Anämie als Voraussetzung definiert. Beide Definitionen sind in Tabelle 3 auf Seite 13

einander gegenübergestellt (Stavrou et al. 2010, Kojouri et al. 2007, Kennedy et al. 2009). Voraussetzung für die Diagnose einer TA-TMA ist der Ausschluss anderer Ursachen für eine TMA. Wichtig ist auch die Abgrenzung zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Letztere wird durch Nachweis einer normalen Blutgerinnung und negativer D-Dimere ausgeschlossen (Choi et al. 2009).

Tabelle 3: **Gegenüberstellung der Definitionsgrundlagen der Blood and Bone Marrow Transplantat Clinical Trials Network (BMTCTN) und der International Working Group einer thrombotisch mikroangiopathischen Anämie (TMA)** (Stavrou et al. 2010, Kojouri et al. 2007)
Abkürzungen: Blood and Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN), Europäische Blut- und Knochenmarktransplantationsgruppe (EBMT), Laktatdehydrogenase (LDH), thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA)

BLOOD AND BONE MARROW TRANSPLANT CLINICAL TRIALS NETWORK (BMTCTN) TOXICITY COMMITTEE CONSENSUS DEFINITION DER TMA	INTERNATIONAL WORKING GROUP DEFINITION FOR TMA (EBMT KRITERIEN)
Zeichen der Erythrozytenfragmentation mit mehr als 2 Schistozyten pro High Power Gesichtsfeld	Mehr als 4% Schistozyten im Blut
LDH-Erhöhung über den Normwert	Plötzliche persistierende LDH-Erhöhung
	Neu aufgetretene, dauerhafte oder zunehmende Thrombozytopenie (Plättchenzahl <50 G/l oder eine Verminderung um 50% oder mehr vom Ausgangswert
Negativer Coombs-Test	
	Verminderte Hämoglobinkonzentration oder erhöhte Transfusionsfrequenz
	Verminderung der Haptoglobin-Konzentration
Nierenfunktionsstörung oder neurologische Dysfunktion	

In der vorliegenden Arbeit wird die Definition der International Working Group (EBMT-Kriterien) angewandt. Ihre Sensivität und Spezifität überschreitet 80% (Ruutu et al. 2007).

1.2.3.2. Epidemiologie der TA-TMA

Die TMA nach Stammzelltransplantation wurde 1980 durch Powles et al und 1981 durch Schulman et al das erste Mal beschrieben (Kojouri et al. 2007, Ansari et al. 2011). Die TA-TMA ist wahrscheinlich eine sekundäre Form der TMA, die schwer von TTP und HUS

abzugrenzen ist, da der Pathomechanismus dieser Erkrankungen wahrscheinlich nicht einheitlich ist (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010). Ein Auftreten der TMA wurde bei autologer und allogener Stammzelltransplantation beobachtet (Laskin et al. 2011). Die Inzidenz der TA-TMA liegt aufgrund der unsicheren Diagnosestellung und abhängig von der angewandten Definitionsgrundlage in einem großen Intervall zwischen 0,5% bis 76% (Choi et al. 2009, Siami et al. 2008, Kennedy et al. 2010). Die TMA wird in den ersten Wochen bis zu 8 Monaten nach Stammzelltransplantation manifest und tritt im Durchschnitt 150 Tage nach der Transplantation auf (Choi et al. 2009, Ruutu et al. 2007). Die Gesamtsterblichkeit liegt trotz Therapie um 60% und variiert in den unterschiedlichen Fallstudien zwischen 0 bis 100% (Choi et al. 2009, Ruutu et al. 2007, Ansari et al. 2011, Jodele et al. 2010, Jodele et al. 2013).

1.2.3.3. Pathophysiologie TA-TMA

Der exakte Pathomechanismus der TA-TMA ist nicht geklärt (Ansari et al. 2011, Siami et al. 2008, Jodele et al. 2012, Arai et al. 2013). Nach aktuellem Forschungsstand ist ein Endothelzellschaden als Ursache für die Entstehung der TA-TMA sehr wahrscheinlich. Der genaue Mechanismus der zur Endothelzellschädigung führt ist letztlich unbekannt (Laskin et al. 2011, Ansari et al. 2011, Jodele et al. 2013, Laskin et al. 2013).

Da verschiedene Ereignisse mit einer TA-TMA assoziiert sind, (Laskin et al. 2011, Daly et al. 2002, Ansari et al. 2012) wird derzeit eine multifaktorielle Ätiologie des Endothelzellschadens durch die Konditionierungstherapie, Bestrahlung, Immunsuppression, Infektionen, GvHD und angeborene Störungen des Komplementsystem angenommen (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011, Kojouri et al. 2007, Kennedy et al. 2009). Analog zu den anderen Formen der TMA führt die durch den Endothelzellschaden freigelegte subendotheliale Matrix zur Thrombozytenaggregation (Ansari et al. 2011). Ferner kommt es auf dem Boden dieser Schädigung zu einer massiven Freisetzung von UL-vWF-Multimeren, die trotz normalen oder nur allenfalls geringfügig reduzierten Werten der ADAMTS13, nicht mehr gespalten werden können und zu einer Überlastung der Abbaufähigkeiten des vWF Cleavage Systems führt (Stavrou et al. 2010).

Neuere Untersuchungen sprechen für die Mitwirkung des Komplementsystems an der Entstehung einer TA-TMA. Das aHUS dient als Modellerkrankung, allerdings ist die Rolle von Auto-Ak z.B. gegen Faktor H und des Komplementsystems in der Pathophysiologie der TA-TMA noch nicht abschließend geklärt (Laskin et al. 2011). Um die

Pathophysiologie der sekundären Formen der TMA besser zu verstehen bedarf es weiterer systematischer Untersuchungen (Noris et al. 2012).

1.2.3.4. Genetische Grundlagen

Wie bereits erwähnt, könnte eine gewisse Prädisposition für das Auftreten einer TA-TMA genetisch bedingt sein (Batts et al. 2007). Werden weitere Risikofaktoren präsent, kommt es zum Ausbruch der Erkrankung. Die mit einem aHUS assoziierten, bereits bekannten Mutationen des Komplementsystems führen zu einer erhöhten Anfälligkeit für unkontrollierte Aktivierung des alternativen Komplementweges (Noris et al. 2012).
Analog zum aHUS könnte eine genetische Grundlage zur unregulierten Aktivität des Komplementsystems durch verschiedene Mutationen der Komplementfaktoren bestehen, die im Zustand nach Stammzelltransplantation eine aHUS ähnliche TMA auslösen (Choi et al. 2009, Batts et al. 2007). Beispielhaft seien die Auto-Ak gegen Faktor H genannt, die 10% aller aHUS Fälle ausmachen und bei Trägern defizienter CFHR1/3 Gene auftreten. Die relativ hohe Prävalenz des defizienten CFHR1/3 Gen von 5% in der gesunden weißen Bevölkerung macht es zum potentiellen Risikofaktor für die Entwicklung einer TA-TMA nach Stammzelltransplantation (Laskin et al. 2011). Des Weiteren sind bisher unbekannte Komplementdefekte denkbar, die Patienten empfänglich für den Ausbruch einer TA-TMA machen (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011, Nester et al. 2012, Noris et al. 2009).

1.2.3.5. Risikofaktoren TA-TMA

Für das Auftreten einer TMA nach Stammzelltransplantation gibt es verschiedene Risikofaktoren die im Folgenden aufgeführt werden.
Die TA-TMA tritt bei Frauen und Amerikanern afrikanischer Herkunft häufiger auf (Daly et al. 2002, Uderzo et al. 2006). Des Weiteren sind Patienten mit fortgeschrittener Primärerkrankung oder schwerer Leberdysfunktion in der Vorgeschichte öfter betroffen (Choi et al. 2009). Weitere Risikofaktoren sind therapiebedingte Variablen. Ein erhöhtes Risiko ist für folgende Faktoren aufgeführt: nicht-verwandter Spender, HLA-differenter Spender (HLA-Mismatch), Fludarabin basierte, nicht myeloablative Konditionierung, myeloablative Konditionierung mit Hochdosis Busulfan-Gabe (16 mg/kg) und Ganzkörperbestrahlung (Choi et al. 2009, Siami et al. 2008, Ansari et al. 2012).

Da TA-TMA nicht nur bei allogener Stammzelltransplantation sondern auch bei autologer Stammzelltransplantation auftreten kann, spricht vieles für einen relevanten Beitrag von Medikamenten wie Zytostatika bei der Entwicklung einer TA-TMA (Daly et al. 2002). Eine besondere Rolle nehmen die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus ein (Choi et al. 2009, Ansari et al. 2012). Sie dienen der Prävention der GvHD (Stavrou et al. 2010) und sind die häufigste Ursache der TA-TMA (Daly et al. 2002).
Weitere Faktoren sind Infektionen, vor allem mit dem Zytomegalievirus (CMV) oder dem humanen Herpesvirus 6 (HHV-6) sowie das Auftreten einer GvHD (Choi et al. 2009, Daly et al. 2002).

1.2.3.6. Symptomatik

Pathophysiologisch spielt sich die TA-TMA an den kleinen und kleinsten Gefäßen ab. Die Symptomatik wird durch die Thrombosen in der Mikrozirkulation verursacht, die zum Verschluss der Gefäße führen und somit zur Ischämie betroffener Organsysteme. Somit sind die klinischen Zeichen mitunter von der Lokalisation der Thrombosen abhängig und sehr variabel (Stavrou et al. 2010, Daly et al. 2002). Viele Patienten mit TA-TMA haben lediglich Laborveränderungen aber keine klinischen Symptome (Mii et al. 2011, Laskin et al. 2011), andere wiederum sind schwer krank mit neurologischen Störungen (Krampfanfälle, Lähmungen), Nierenversagen oder kardialen Ischämien (Barbour et al. 2012, Noris et al. 2012, Noris et al. 2009).
Bei Verschluss von Gefäßen, die das Zentrale Nerven System (ZNS) versorgen, fallen die Patienten durch kognitive Veränderungen und Verwirrtheit bis hin zu Krampfanfällen auf. Des Weiteren sind Symptome eines Apoplex, wie Aphasie, Paresen oder Sehstörungen möglich (Dragon-Durey et al. 2010, Uderzo et al. 2006, Neuhaus et al. 1997, Noris et al. 2005, Bianchi et al. 2002, Marr et al. 2009).
Die mangelnde Versorgung des renalen Systems führt zu einem Nierenschaden, der bis zum Nierenversagen führen kann. Es kommt zur Proteinurie, Ödemen und Hypertension (Laskin et al. 2011, Sellier-Leclerc et al. 2007, Caprioli et al. 2006, Al-Akash et al. 2011).
Ebenso kann sich eine Ischämie im Bereich des Gastrointestinaltrakts manifestieren. Die Patienten zeigen Symptome wie Erbrechen, Diarrhoe und blutigen Stuhl. Gelegentlich ist eine Abgrenzung zur Darm-GvHD nicht möglich (Noris et al. 2010, Dragon-Durey et al. 2010, Caprioli et al. 2006).

1.2.3.7. Diagnostik

Die Diagnosestellung der TA-TMA ist des Öfteren schwierig, allerdings ist der Nachweis einer Hämolyse und Verbrauchsthrombopenie mit Auftreten von Schistozyten im peripheren Blutbild ein Leitbefund (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010, Batts et al. 2007, Noris et al. 2009, Kennedy et al. 2010, Caprioli et al. 2006).

Da der Pathomechanismus nicht bekannt ist und die klinischen Zeichen und Laborwerte unspezifisch sind, muss eine Abgrenzung zu anderen Ursachen einer Anämie und Thrombopenie erfolgen (Choi et al. 2009, Kojouri et al. 2007, Kennedy et al. 2009, Kennedy et al. 2010). Insbesondere sind Infektionen, Medikamenteneffekte, GvHD und DIC abzugrenzen (Barbour et al. 2012, Kojouri et al. 2007, Siami et al. 2008). Damit ist eine TA-TMA in vielen Fällen eine Ausschlussdiagnose. Dennoch ist eine frühzeitige Diagnose wichtig, da ein zeitnaher Beginn einer Behandlung die Prognose möglicherweise verbessert (Laskin et al 2011). Daher wird im klinischen Alltag die Thrombozytopenie, Schistozyten im peripheren Blutausstrich und erhöhte LDH Werte im Serum zur Diagnosestellung als ausreichend betrachtet (Stavrou et al. 2010, Zheng et al. 2008).

Der Ausschluss anderer Ursachen wird parallel zur Initialbehandlung durchgeführt. Optimal ist der Nachweis einer TMA am Organbiopsat (Niere, Darm, evtl. Haut) mit Nachweis von C3 Ablagerungen mittels Immunhistochemie (Laskin et al. 2011, Siami et al. 2008). Dies scheitert aber in der klinischen Praxis häufig an den befürchteten Blutungskomplikationen ob der vorhandenen Thrombopenie (Laskin et al. 2011, Laskin et al. 2013).

Eine Übersicht über die groben Schritte zur Diagnosefindung, die bereits bei Auftreten von Anämie und Thrombozytopenie durchgeführt werden sollte, ist in Abbildung 2 auf Seite 19 dargestellt.

Laborparameter

In der laborchemischen Untersuchung sind die Thrombozytopenie, Anämie, erhöhte LDH, vermindertes Haptoglobin und eine indirekte Hyperbilirubinämie für eine TMA hinweisend (Stavrou et al. 2010, Nester et al. 2012, Kojouri et al. 2007). Exakte Zahlenwerte der Laborparameter, die eine TMA definieren sind unter dem Punkt „Definition“ aufgeführt.

Spezielle Labordiagnostik

Um die TA-TMA von anderen thrombotischen Syndromen abzugrenzen, ist eine spezielle Labordiagnostik erforderlich (Choi et al. 2009).

Durch die Messung der Aktivität der ADAMTS13 kann eine TTP ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zur normalen Aktivität der ADAMTS13 von über 5% mit normalen vWF-Multimeren bei TA-TMA, zeigen Patienten mit TTP eine erniedrigte Aktivität der ADAMTS13 von unter 5% (Choi et al. 2009). Da die Hämolyse im Fall einer TMA nicht autoimmun vermittelt ist, fordert die Definitionsgrundlage der BMTCN einen negativen Coombs-Test (Barbour et al. 2012, Kojouri et al. 2007). Zur Abgrenzung eines STEC-HUS ist in einzelnen Fällen ein Toxintest („EHEC-Test“) erforderlich (Bitzan et al. 2010; Noris et al. 2010).

Weitere Diagnostik

Experimentelle Laborverfahren, wie das Monitoring der Endothelzellmikropartikel für die Früherkennung der TA-TMA, sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Stavrou et al. 2010), haben jedoch bisher keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden (Laskin et al. 2011).

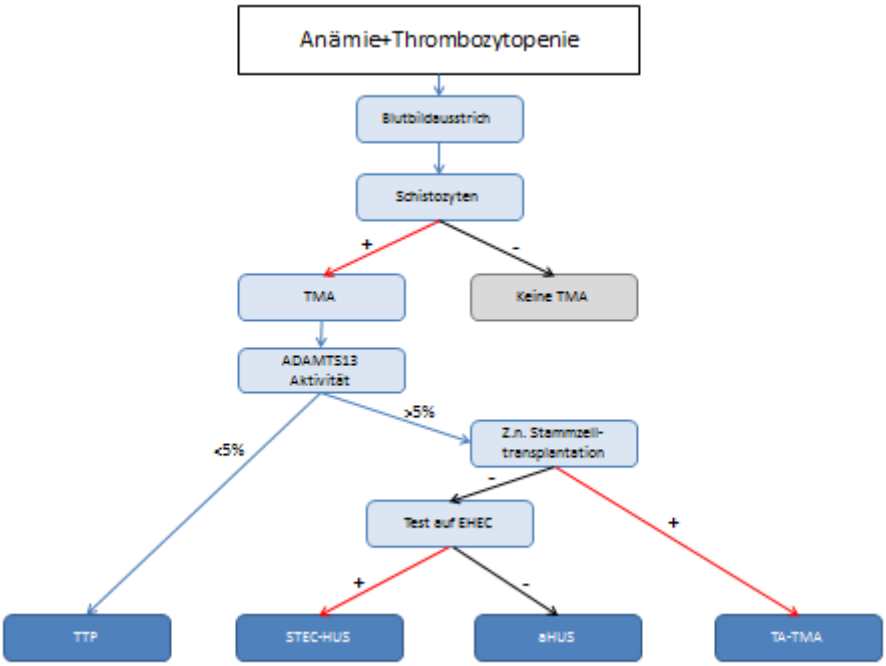

Abbildung 2: **Überblick über die diagnostischen Wege der verschiedenen Formen der thrombotisch mikroangiopathischen Anämien (TMA)**

Diese Abbildung soll eine grobe Übersicht über die diagnostischen Wege der einzelnen Formen der thrombotisch mikroangiopathischen Anämien geben. Beim gleichzeitigen Auftreten von Anämie und Thrombozytopenie sollten die diagnostischen Schritte wie in der Abbildung gezeigt durchgeführt werden.

Abkürzungen: thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA), enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC), a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13 (ADAMTS13), thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), shigatoxinbildende Stämme des Escherichia coli assoziiertes hämolytisch urämisches Syndrom (STEC-HUS), atypisches hämolytisch urämisches Syndrom (aHUS), transplantationsassoziierte thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TA-TMA)

1.2.3.8. Verlauf und Prognose

Patienten mit TA-TMA haben eine schlechte Prognose, die Mortalität ist trotz Behandlung hoch (60 – 90%) (Stavrou et al. 2010). Das mittlere Überleben liegt bei rund 40% mit großen Abweichungen in den verschiedenen Fallstudien (Kojouri et al. 2007). Einige Faktoren führen zu einer Verschlechterung der Prognose. Hierzu zählen Patienten mit TA-TMA die älter als 18 Jahre alt sind, die Stammzellen von einem nicht verwandten oder haploiden Spender erhielten, die fünf und mehr Schistozyten pro High Power Gesichtsfeld im peripheren Blutausstrich zeigen, die eine TA-TMA ohne Einnahme von Sirolimus entwickelten und Patienten mit vorbestehender Nephropathie (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010, Uderzo et al. 2006).

Nach überstandener TA-TMA besteht ein hohes Risiko für ein akutes und chronisches Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit und für einen Anstieg der Morbidität und Mortalität. Das Risiko ein chronisches Nierenversagen nach Stammzelltransplantation zu entwickeln ist bei Patienten mit TA-TMA mehr als vierfach erhöht (Laskin et al. 2011).

1.2.3.9. Therapieoptionen der TA-TMA

Da die Ätiologie der TA-TMA bisher unverstanden ist und aktuell keine Standardtherapie der TA-TMA definiert ist, bleibt die Behandlung schwierig (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010, Marr et al. 2009).

Erste Maßnahmen sollten die Beseitigung möglicher Trigger wie die Behandlung von zugrunde liegenden Infektionen, Absetzen von auslösenden Medikamenten (Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) und die Kontrolle einer akuten GvHD sein (Stavrou et al. 2010). In Analogie zur TTP wurde auch Plasmapherese durchgeführt (Laskin et al. 2011, Kennedy et al. 2009).

An medikamentösen Maßnahmen stehen, Defibrotide, Rituximab und jüngst auch Eculizumab zur Verfügung (Stavrou et al. 2010, Sinibaldi et al. 2013, Canaud et al. 2013).

Das Therapieansprechen ist generell sehr variabel und könnte von einem frühen Therapiebeginn abhängig sein. Um irreversible Organschäden zu vermeiden, sollte die Therapie bereits bei Verdacht einer TA-TMA eingeleitet werden (Laskin et al. 2011).

Plasmatherapie

Während die Plasmatherapie bei Patienten mit TTP Standard ist, bleibt die Rolle der Plasmatherapie für Patienten mit TA-TMA umstritten (Choi et al. 2009, Siami et al. 2008, Daly et al. 2002). Im Gegensatz zu TTP-Patienten, die ein schweres Defizit der ADAMTS13 mit einer Enzymaktivität von unter 5% aufweisen, haben Patienten mit TA-TMA eine normale ADAMTS13 Aktivität von über 5% (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011). Die Plasmatherapie soll durch Entfernung inhibierender Auto-Ak und durch Zuführung neuer ADAMTS13 durch das gefrorene Frischplasma (FFP) die Aktivität der ADAMTS13 verbessern (Choi et al. 2009). Die klassische TTP lässt sich mit Plasmatherapie als Standardbehandlung mit einem Ansprechen von 80-90% gut therapieren (Stavrou et al. 2010, Daly et al. 2002, Rock et al. 1991, Rock et al. 1992). Da die TA-TMA nicht auf einem Mangel der ADAMTS13 beruht, ist die Plasmatherapie mit

einem Ansprechen von 0-49% weit weniger effektiv (Stavrou et al. 2010, Kennedy et al. 2009). Erschwerend kommen diverse Komplikationen der Plasmatherapie hinzu: Infektionen, Katheter-Thrombose, Blutung, Pneumothorax und Herzbeuteltamponade. Zudem bringt die Plasmatransfusion das Risiko von Anaphylaxie und Serumkrankheit mit sich (Stavrou et al. 2010, Callewaert et al. 2012). Aufgrund der zahlreichen Komplikationen und der geringen Ansprechrate wird die Plasmatherapie bei TA-TMA nicht mehr empfohlen (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010, Marr et al. 2009, Au et al. 2007).

Defibrotide

Defibrotide ist ein Polydesoxyribonukleotid, das aus intestinaler Mukosa des Schweines gewonnen wird (Stavrou et al. 2010, Palomo et al. 2011). Die Zulassung des Defibrotide bezieht sich auf die Behandlung der Veno-occlusiv disease (VOD), einer schweren Komplikation nach allogener und autologer Blutstammzelltransplantation (Palomo et al. 2011, Corbacioglu et al. 2012, Zhang et al. 2012, Besisik et al. 2005). Der Pathomechanismus beruht auf einer Endothelschädigung sinusoidaler Gefäße der Leber mit Verschluss der kleinen Lebervenen und Leberfehlfunktion (Stavrou et al. 2010, Zhang et al. 2012). Seit mehr als 10 Jahren wird Defibrotide außerhalb der Zulassung zur Behandlung der TA-TMA eingesetzt (Corti et al. 2002). Defibrotide hat antithrombotische, antiinflammatorische und thrombolytische Eigenschaften, ohne wesentlichen Einfluss auf die systemische Antikoagulation zu nehmen (Morabito et al. 2009, Echart et al. 2009). Zudem ist in vitro eine Schutzwirkung für die Endothelzellen vor toxischen Substanzen nachgewiesen (Stavrou et al. 2010).

Durch Inhibition der durch den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) vermittelten Apoptose der Endothelzellen in vitro schützt es vor Endothelzellschaden (Stavrou et al. 2010).

Die Standarddosis wird unterschiedlich angegeben. Meist wird eine Dosis von 20 mg/kg KG pro Tag intravenös (Choi et al. 2009) empfohlen. Andere Empfehlungen differieren davon (Corti et al. 2002). Defibrotide ist gut verträglich und zeigt nur selten Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (http://hematologiegroningen.nl/protocollen/download/?id=1224 15.11.2015).

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Antigen CD20 auf B-Zellen (Choi et al. 2009, Barbour et al. 2012). Rituximab besitzt die Zulassung für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen und der rheumatoiden Arthritis (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010). Außerhalb der Zulassung findet es Anwendung in der Behandlung der erworbenen Hämophilie (Hemmkörperhämophilie), dem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, der idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP), dem systemischen Lupus erythematodes und der autoimmun vermittelten TTP (Elimination von ADAMTS13-Antikörpern) (Choi et al. 2009, George et al. 2012, Stein et al. 2011, Stavrou et al. 2010). Kleine Fallserien berichten über die erfolgreiche Behandlung der TA-TMA (Marr et al. 2009, Au et al. 2007). Die Wirkung von Rituximab beruht auf der Elimination von Auto-Ak produzierenden B-Zellen (Laskin et al. 2011, Stein et al. 2011). Durch die Depletion CD20-positiver B-Zellen wird im Fall der TTP die Bildung der Auto-Ak gegen ADAMTS13 und im Fall des aHUS die Bildung der Auto-Ak gegen CFH therapiert (Barbour et al. 2012, Batts et al. 2007, Laskin et al. 2011). Der exakte Wirkmechanismus von Rituximab in der Therapie der TA-TMA ist unbekannt (Laskin et al. 2011, Marr et al. 2009, Au et al. 2007).

Berichte über Patienten mit Deposition der Komplementkomponente C4d (C4d) oder Ak gegen CFH lassen eine positive Wirkung auf die Immunregulation, Ak-Produktion oder Komplementaktivierung vermuten (Laskin et al. 2011, Laskin et al. 2013). Die Standarddosis zur Therapie mit Rituximab ist 375 mg/m2/Woche (Marr et al. 2009, Au et al. 2007, Ponticelli et al. 2006). Als Nebenwirkungen wurden Hypotension, allergische Reaktion und sehr selten eine progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML) - eine opportunistische Virusinfektion - beschrieben (Choi et al. 2009).

Da es keine spezifischen Aktivitäts-Marker bei der TA-TMA gibt, werden Therapiedauer und Effektivität an klinischen Parametern und einfachen Laborparametern wie Plättchenzahl und LDH gemessen (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010).

Eculizumab

Ein neuer Ansatz ist die Therapie mit dem C5-Inhibitor Eculizumab (Barbour et al. 2012).

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der C5 bindet, die Bildung von inflammatorischen C5a und C5-9 verhindert und somit die Aktivierung der terminalen Komplementkaskade blockiert (Nurnberger et al. 2009, Legendre et al. 2013, Commereuc

et al. 2013). Er zählt zu den terminalen Komplementinhibitoren und ist zugelassen für die Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie und das atypische HUS (Benz et al. 2010, Ge et al. 2012, Nurnberger et al. 2009, Canaud et al. 2013, Legendre et al. 2013, Commereuc et al. 2013, Gruppo et al. 2009). Eculizumab ist während der STEC-HUS Epidemie in Deutschland 2011 off-label eingesetzt worden (Barbour et al. 2012, Ge et al. 2012, Delmas et al. 2013). Die empfohlene Dosierung beim aHUS ist 900 mg/Woche über vier Wochen, 1200 mg in der fünften Woche und im Anschluss eine Erhaltungsdosis 1200 mg alle zwei Wochen (Legendre et al. 2013). Für die Therapie der TA-TMA ist Eculizumab nicht zugelassen.

Zukunft

Weitere Therapiemöglichkeiten der TA-TMA sind in der Entwicklung. Für die Zukunft sind Medikamente, die die Endothelzellentzündung modulieren denkbar (Stavrou et al. 2010, Laskin et al. 2013). Ziel ist die Verbesserung der Endothelzellfunktion, die Beschleunigung der Endothelzellheilung und die Vorbeugung der Apoptose von Endothelzellen (Stavrou et al. 2010). In der Überlegung stehen neben Statinen auch der Endothelin Rezeptor Antagonist Bosentan, der bereits protektive Wirkung in vivo bei Ischämie-Reperfusions Verletzungsmodellen zeigt (Stavrou et al. 2010, Laskin et al. 2013). Auch Antioxidantien wie Stickstoffmonoxid-Donoren (NO-Donoren) könnten den Gefäßschaden, der durch Radikale entsteht begrenzen (Stavrou et al. 2010).

1.3. Fragestellung der Arbeit

Die TA-TMA ist eine seltene schwerwiegende Komplikation der Stammzelltransplantation, die aktuell weitgehend unverstanden bleibt. Es existieren derzeit keine Richtlinien zur Behandlung (Choi et al. 2009).

Eine Auswertung betroffener Patienten im Zeitraum 1999-2011 ermöglicht eine Übersicht über die Behandlung der thrombotisch mikroangiopathischen Anämie nach allogener Stammzelltransplantation am Zentrum Ulm.

Im Rahmen dieser Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie effektiv ist die Behandlung mit Plasmatherapie, Defibrotide und Rituximab als Kombi- oder Monotherapie? Gibt es Unterschiede bei einzelnen Subgruppen hinsichtlich Gesamtüberleben und Dauer der TMA?

2. Wie ist die Prognose der Erkrankung im untersuchten Kollektiv?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten

Die Daten sind im Rahmen einer retrospektiven Erhebung aus Patientenakten und den elektronischen Dokumentationssystemen der Universitätsklinik Ulm erhoben worden.

Die Auswahl der Patienten basiert auf einer Abfrage aus der Knochenmarktransplantations-Datenbank (KMT-Datenbank) der Universitätsklinik Ulm und erfasst alle Fälle einer TA-TMA aus den Jahren 1999 bis 2011. Als Definitionsgrundlage dienen die Kriterien der EBMT (Ruutu et al. 2007).

Die retrospektive Auswertung umfasst 31 Patienten mit TA-TMA im Alter von 24 bis 58 Jahren. Innerhalb dieses Kollektivs sind 11 Patienten weiblichen und 20 männlichen Geschlechts.

Alle Studienteilnehmer haben aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung eine Stammzelltransplantation erhalten und sind im Verlauf an einer TA-TMA erkrankt.

Im Gesamtkollektiv finden sich folgende hämatologische Grunderkrankung: Akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), chronisch myeloische Leukämie (CML), chronisch lymphatische Leukämie (CLL), Non-Hodgkin Lymphom (NHL) und multiples Myelom (MM), die zur Stammzelltransplantation geführt haben.

Die Teilnehmer der Untersuchung sind über die Transplantationsprozedur schriftlich aufgeklärt worden und erklären sich einverstanden, dass die erhobenen Daten zu Forschungszwecken ausgewertet werden.

2.2. Definition der Zielkriterien

Alter

Das Kriterium Alter gibt das Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der TMA Diagnosestellung an.

Diagnose

Die Diagnose führt die hämatologischen Grunderkrankungen, die zu einer HSCT geführt haben auf.

Geschlecht

Männliche und weibliche Patienten werden differenziert betrachtet.

Therapie

Die Therapie zeigt die angewandten Therapieformen der TA-TMA an.

Defibrotide: Unter Defibrotide sind alle Patienten, die Defibrotide erhalten haben eingerechnet. Es wurde nicht differenziert ob Defibrotide als Mono- oder Kombinationstherapie verabreicht wurde.

Plasmatherapie: Unter Plasmatherapie, sind alle Patienten, die Plasmatherapie erhalten haben aufgeführt. Mono- und Kombinationstherapien der Plasmatherapie sind hier zusammengefasst.

Rituximab: Unter Rituximab wurden alle Patienten, die eine Therapie mit Rituximab erhielten berücksichtigt. Mono- und Kombinationstherapien werden nicht voneinander differenziert.

Supportive care: In dieser Gruppe sind rein symptomatisch behandelte Patienten aufgeführt.

Kombinationstherapie: Die Patienten erhielten Kombinationstherapien mit Defibrotide und Plasmatherapie (DP-Gruppe), Defibrotide, Plasmatherapie und Rituximab (DPR-Gruppe) und Defibrotide und Rituximab (DR-Gruppe).

Monotherapie: Die Patienten erhielten Monotherapien mit Defibrotide (D-Gruppe), Plasmatherapie (P-Gruppe) und Rituximab (R-Gruppe).

Outcome

Das Outcome gibt Aussage über den Krankheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Datenerhebung (12/2012).

Die verstorbenen Patienten werden weiter unterteilt. Es werden die insgesamt verstorbenen Patienten von Patienten, die an den unmittelbaren Folgen einer TMA verstorben, getrennt betrachtet.

Tod durch TMA

In „Tod durch TMA“ sind Patienten, die an den unmittelbaren Folgen einer TMA verstorben sind, gelistet. Unmittelbare Folgen einer TMA sind Blutungen, irreversible ZNS Schädigung oder Krampfanfall.

Tod

Unter Tod werden alle verstorbenen Patienten aufgezeigt. Es erfolgt keine Differenzierung von Patienten, die den unmittelbaren Folgen einer TMA erlagen und TMA unabhängiger

Todesursachen. TMA unabhängige Todesursachen waren meist ein Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung oder Infektionen.

Remission

Die Remission der TA-TMA ist erreicht wenn die Thrombozytenzahl über zwei Tage mindestens 100 000/µl beträgt und keine Schistozyten im Blutausstrich nachweisbar sind.

Überleben

Das Überleben gibt den Zeitraum zwischen der Stammzelltransplantation bis zum Tod bzw. zum Ende der Datenerhebung (31.12.2012) in Tagen an.

Dauer der TMA

Der Beginn der TMA wird mithilfe von Laborwerten entsprechend der Definition der International Working Group festgelegt.
Die Dauer der TMA wird in Tagen angegeben und endet durch Remission oder Tod.

Therapiestart

Der Therapiestart gibt den Zeitraum bis zum Start einer Therapie nach TMA Diagnosestellung in Tagen an.

Zeitpunkt

Der Zeitpunkt ermittelt den Zeitraum bis zum Auftreten einer TMA nach Stammzelltransplantation. Der Wert wird in Tagen angegeben und in die Gruppen Zeitpunkt der TMA Diagnosestellung unter 100 Tage nach HSCT und über 100 Tage nach HSCT unterteilt.
Der Zeitpunkt 100 Tage nach HSCT wurde analog zum Auftreten einer akuten GvHD, die meist unter 100 Tage nach HSCT auftritt, probatorisch gewählt.

2.3. Statistische Analysen

Die Daten sind mit Microsoft Excel 2004 erfasst und bearbeitet worden. Die Graphikerstellung ist mit Hilfe von Microsoft Power Point 2007 erfolgt.

Statistische Daten zur Schätzung des Gesamtüberlebens nach Kaplan und Meier sowie der Vergleich der Dauer der TMA Episoden sind mittels GraphPad Prism 5.0 berechnet worden.

Im Einzelnen wurden folgende Tests angewendet:

1. T-Test für unverbundene Gruppen zum Vergleich der Dauer der Episoden der Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA).

$$t = \frac{Differenz\ der\ Mittelwerte}{Gesamtvariabilität\ der\ Stichproben}$$

Für t gilt dann:
$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\mathrm{S}_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

mit

S_{x-x} = Standardabweichung der Differenz der Mittelwerte

X_k = Mittelwert der Variable k

Signifikanz wurde erreicht für $P<0,05$

2. Log-rank (Mantel-Cox) Test zum Vergleich der Überlebensdaten im Kaplan-Maier Plot

$$\mathrm{LR} = \frac{(\mathrm{O1}-\mathrm{E1})2}{E1} + \frac{(\mathrm{O2}-\mathrm{E2})2}{E2}$$

O_1 = beobachtete Ereignisse Gruppe 1 („observed“)

O_2 = beobachtete Ereignisse Gruppe 2 („observed“)

E_1 = erwartete Ereignisse Gruppe 1 („expected“)

E_2 = erwartete Ereignisse Gruppe 2 („expected“)

Signifikanz wurde erreicht für $P<0,05$ (Ziegler et al 2007)

3. ERGEBNISSE

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 31 Patienten mit TA-TMA retrospektiv ausgewertet, von denen 11 weiblichen und 20 männlichen Geschlechts waren.

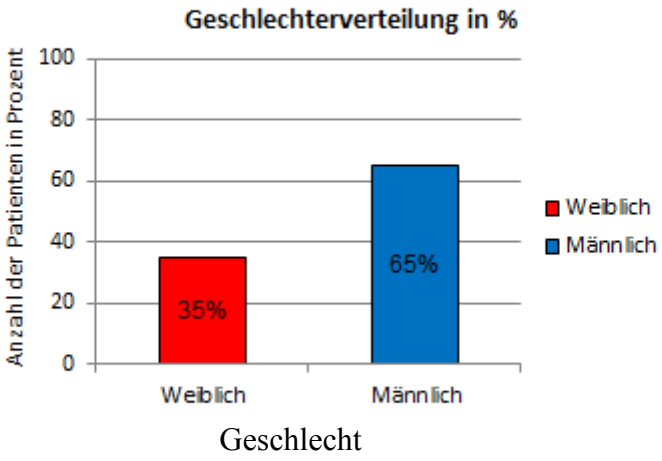

Abbildung 3: **Geschlechterverteilung in Prozent der untersuchten 31 Patienten mit thrombotisch mikroangiopathischer Anämie (TMA) nach allogener Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011.**

Im untersuchten Kollektiv mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischen Anämie waren 35% der Patienten weiblichen Geschlechts und 65% männlichen Geschlechts.

Der Medianwert (m) des Alters der Gesamtgruppe betrug 42 Jahre, das der weiblichen Patientinnen 44 Jahre, das der männlichen Patienten 41 Jahre.

Folgende Diagnosen wurden in der Gesamtgruppe gestellt:

- Akute lymphatische Leukämie (ALL) (n=8)
- Akute myeloische Leukämie (AML) (n=11)
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (n=1)
- Chronisch myeloische Leukämie (CML) (n=6)
- Multiples Myelom (MM) (n=2)
- Non-Hodgkin Lymphom (NHL) (n=3)

Von den 31 Patienten, die nach einer Stammzelltransplantation an einer TA-TMA erkrankten, sind 26 Patienten (84%) verstorben, davon zehn (32%) an den unmittelbaren Folgen der TMA.

Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug im Median (m) 364 Tage. Die Dauer der TMA betrug 71 Tage (m) und bei 15 Patienten (48%) konnte eine Remission der TMA erreicht werden.

Die Patienten erhielten eine Behandlung mit Defibrotide, Rituximab, Plasmatherapie oder eine rein symptomatische Therapie (supportive care). Die Anwendung erfolgte als Kombinations- oder Monotherapie. 23 Patienten erhielten Defibrotide, 10 Patienten Rituximab und 15 Patienten eine Plasmatherapie. Als Kombinationstherapie erhielten neun Patienten Defibrotide gemeinsam mit einer Plasmatherapie (DP-Gruppe), fünf Patienten Defibrotide und Rituximab gemeinsam mit einer Plasmatherapie (DPR-Gruppe) und zwei Patienten Defibrotide und Rituximab (DR-Gruppe). Als Monotherapie erhielt ein Patient nur Plasmatherapie, drei Patienten nur Rituximab, sieben Patienten nur Defibrotide und vier Patienten erhielten weder Defibrotide noch Rituximab noch Plasmatherapie sondern nur eine symptomatische Therapie (supportive care-Gruppe).

Abbildung 4 auf Seite 31 veranschaulicht die angewandten Therapieformen des untersuchten Patientenkollektivs.

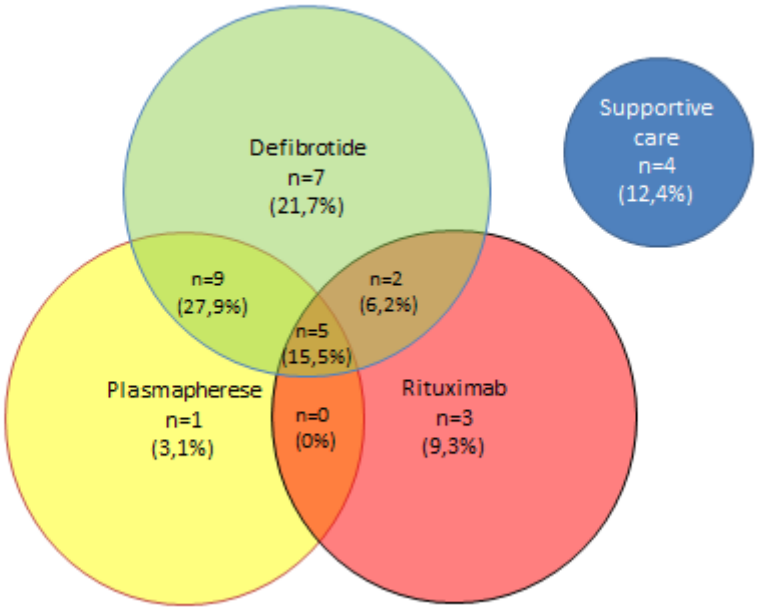

Abbildung 4: **Übersicht über die angewandten Therapieformen zur Behandlung der thrombotisch mikroangiopathischen Anämie nach allogener Stammzelltransplantation betroffener Patienten des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011 (n=31).**

Diese Abbildung veranschaulicht wie viele der untersuchten 31 Patienten mit thrombotisch mikroangiopathischer Anämie eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Defibrotide, Rituximab oder Plasmatherapie erhielten. 4 der 31 Patienten erhielten eine rein symptomatische Therapie (supportive care) und sind im blauen Kreis zusammengefasst.

n ist die Anzahl der Patienten und die Gesamtzahl von n ist 31

Monotherapie mit Defibrotide n=7 (21,7%), Monotherapie Rituximab n=3 (9,3%), Monotherapie Plasmapherese n=1 (3,1%), Supportive care n=4 (12,4%), Kombitherapie Defibrotide und Rituximab n=2 (6,2%), Kombitherapie Defibrotide und Plasmapherese n=9 (27,9%), Kombitherapie Rituximab und Plasmapherese n=0 (0%), Kombitherapie Defibrotide, Rituximab und Plasmapherese n=5 (15,5%)

Defibrotide

Von den 23 Patienten, die im Rahmen der TMA-Therapie Defibrotide erhielten, sind 20 Patienten (87%) verstorben, davon acht (35%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug im Median (m) 351 Tage. Die Dauer der TMA betrug 68 Tage (m) und bei 11 Patienten (48%) konnte eine Remission der TMA erreicht werden.

Von den acht Patienten, die kein Defibrotide erhielten, sind insgesamt sechs (75%) gestorben, davon zwei (25%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug im Median 707 Tage (m). Die Dauer der TMA

betrug 122 Tage (m) und bei vier Patienten (50%) wurde eine Remission der TMA erreicht.

Der Therapiestart mit Defibrotide erfolgte 8 Tage (m) nach Beginn der TMA.

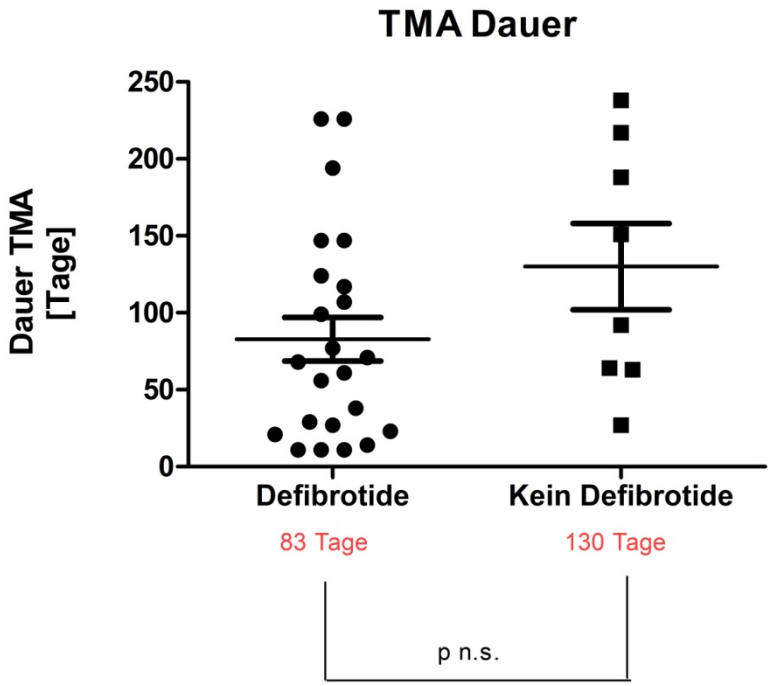

Abbildung 5: **Vergleich der Dauer einer Erkrankung mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischer Anämie (TA-TMA) betroffener Patienten des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes von Defibrotide. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 23 eine Therapie mit Defibrotide (n=23).**

Die Dauer der TMA ist der Erkrankungszeitraum in Tagen. Der Erkankungsbeginn wird durch Laborwerte gemäß der Definition der International Working Group festgelegt und endet durch Remission oder Tod.

Die TMA-Dauer lag im Durchschnitt bei Patienten mit Defibrotide-Therapie bei 83 Tagen, bei Patienten ohne Defibrotide-Therapie bei 130 Tagen. Der P-Wert beträgt 0,1167 (unpaariger t-Test). Der Vergleich der TMA-Dauer in Abhängigkeit des Einsatzes von Defibrotide ist statistisch nicht signifikant.

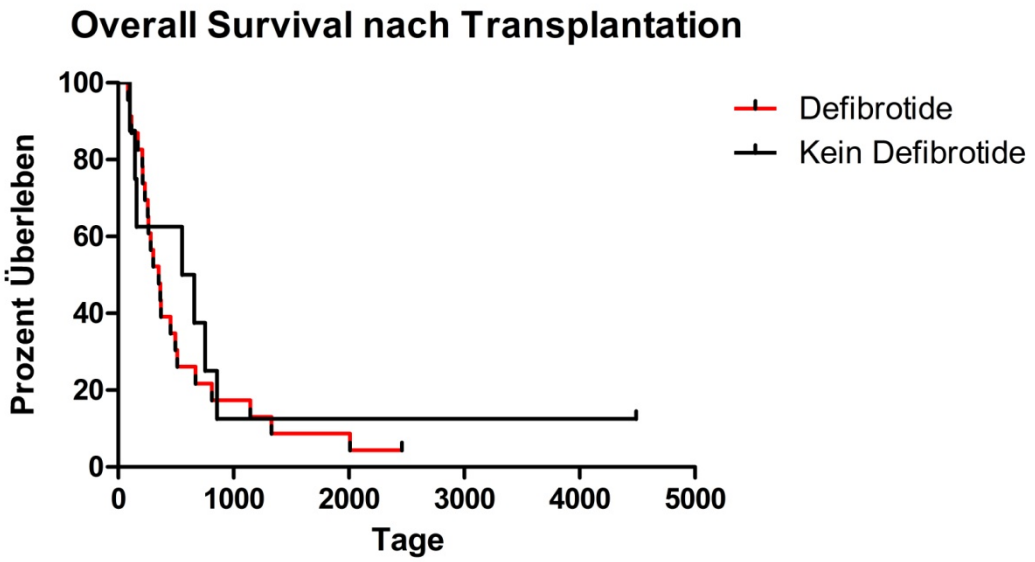

Abbildung 6: **Vergleich des Gesamtüberlebens betroffener Patienten mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischen Anämie des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes von Defibrotide. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 23 eine Therapie mit Defibrotide (n=23).**

Das Gesamtüberleben gibt den Zeitraum zwischen der Stammzelltransplantation bis zum Tod bzw. zum Ende der Datenerhebung (31.12.2012) in Tagen an.

Kaplan-Meier-Plot, gezeigt wird das Gesamtüberleben der Patienten mit Einsatz einer Therapie mit Defibrotide versus ohne Einsatz von Defibrotide. Das Überleben lag im Median bei Patienten mit Defibrotide-Therapie bei 351 Tagen mit einer Range von 86-2460 Tagen. Der Median bei Patienten ohne Defibrotide-Therapie lag bei 707 Tagen mit einer Range von 101-4491 Tagen. Der Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Einsatzes von Defibrotide ist statistisch nicht signifikant (log rank Test, P>0,05).

Rituximab

Von den 10 Patienten, die im Rahmen der TMA-Therapie Rituximab erhielten, sind acht Patienten (80%) verstorben, davon zwei (20%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug 414 Tage (m), die Dauer der TMA 148 Tage (m) und bei fünf Patienten (50%) wurde eine Remission der TMA erreicht.

Von den 21 Patienten die kein Rituximab erhielten, sind insgesamt 18 (86%) verstorben, davon acht (38%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug 351 Tage (m), die Dauer der TMA 63 Tage (m). Bei 10 Patienten (48%) trat eine Remission der TMA ein.

Der Therapiestart mit Rituximab erfolgte 32 Tage (m) nach Beginn der TMA.

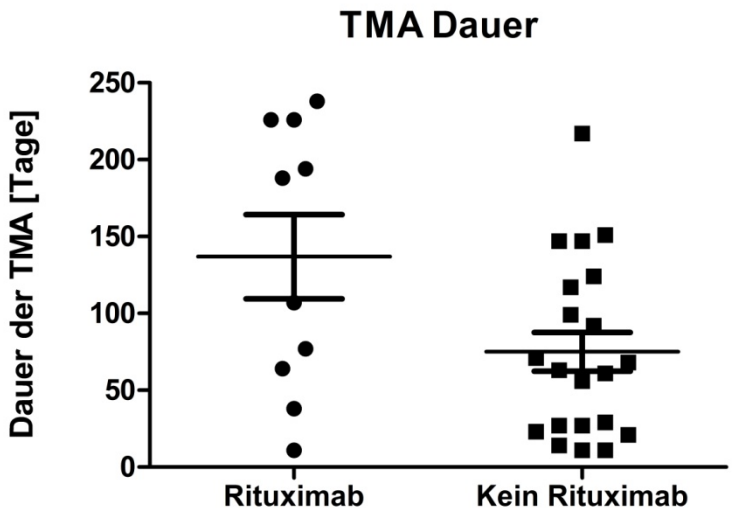

Abbildung 7: **Vergleich der Dauer einer Erkrankung mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischer Anämie (TA-TMA) erkrankter Patienten des Universiätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes von Rituximab. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 10 eine Therapie mit Rituximab (n=10).**

Die Dauer der TMA ist der Erkrankungszeitraum in Tagen. Der Erkankungsbeginn wird durch Laborwerte gemäß der Definition der International Working Group festgelegt und endet durch Remission oder Tod.

Die TMA-Dauer lag im Durchschnitt bei Patienten mit Rituximab-Therapie bei 137 Tagen, bei Patienten ohne Rituximab-Therapie bei 72 Tagen. Der P-Wert beträgt 0,0166 (unpaariger t-Test). Der Vergleich der TMA-Dauer in Abhängigkeit des Einsatzes von Rituximab ist statistisch signifikant.

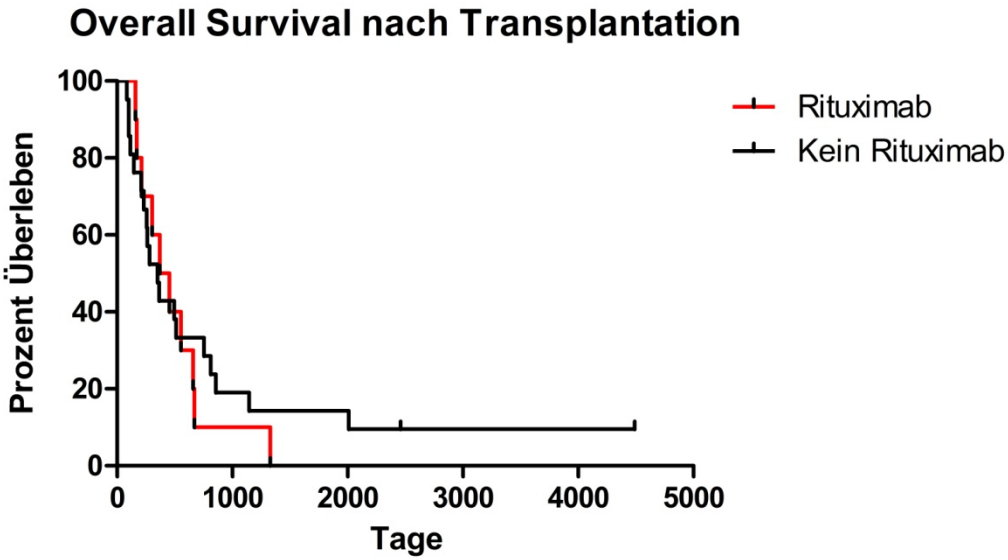

Abbildung 8: **Vergleich des Gesamtüberlebens betroffener Patienten mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischer Anämie (TA-TMA) des Universiätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes von Rituximab. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 10 eine Therapie mit Rituximab (n=10).**

Das Gesamtüberleben gibt den Zeitraum zwischen der Stammzelltransplantation bis zum Tod bzw. zum Ende der Datenerhebung (31.12.2012) in Tagen an.

Kaplan-Meier-Plot: gezeigt wird das Gesamtüberleben der Patienten mit Einsatz einer Therapie mit Rituximab versus ohne Einsatz von Rituximab. Der Median bei Patienten mit Rituximab-Therapie lag bei 414 Tagen mit einer Range von 160-1566 Tagen. Der Median bei Patienten ohne Rituximab-Therapie lag bei 351 Tagen mit einer Range von 86-4491 Tagen. Der Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Einsatzes von Rituximab ist statistisch nicht signifikant (log rank Test, P>0,05).

Plasmatherapie

Von den 15 Patienten, die im Rahmen der TMA-Therapie eine Plasmatherapie erhielten, sind 14 Patienten (93%) verstorben, davon sechs (40%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug 372 Tage (m), die Dauer der TMA 61 Tage (m), wobei bei sechs Patienten (40%) eine Remission der TMA erreicht wurde.

Von den 16 Patienten die keine Plasmatherapie erhielten, sind insgesamt 12 (75%) verstorben, davon vier (25%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug im Median 358 Tage (m). Die Dauer der TMA lag bei 96 Tagen (m). Bei neun Patienten (56%) wurde eine Remission der TMA erreicht.

Der Therapiestart mit Plasmatherapie erfolgte 9 Tage (m) nach Beginn der TMA.

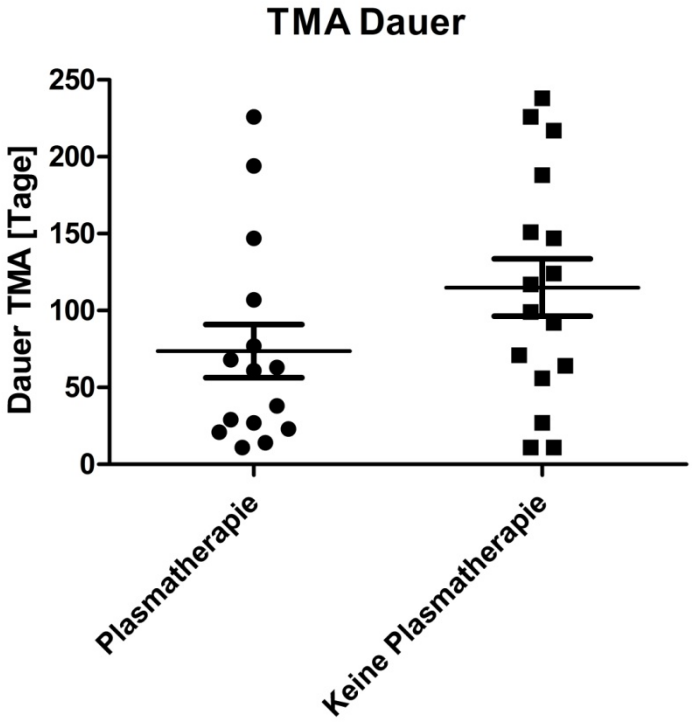

Abbildung 9: **Vergleich der Dauer einer Erkrankung mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischer Anämie (TA-TMA) erkrankter Patienten des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes einer Plasmatherapie. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 15 eine Plasmatherapie (n=15).**

Die Dauer der TMA ist der Erkrankungszeitraum in Tagen. Der Erkankungsbeginn wird durch Laborwerte gemäß der Definition der International Working Group festgelegt und endet durch Remission oder Tod.
Die Dauer der TMA lag im Durchschnitt bei Patienten mit Plasmatherapie bei 74 Tagen, bei Patienten ohne Plasmatherapie bei 111 Tagen. Der P-Wert beträgt 0,155 (unpaariger t-Test). Der Vergleich der TMA-Dauer in Abhängigkeit des Einsatzes einer Plasmatherapie ist statistisch nicht signifikant.

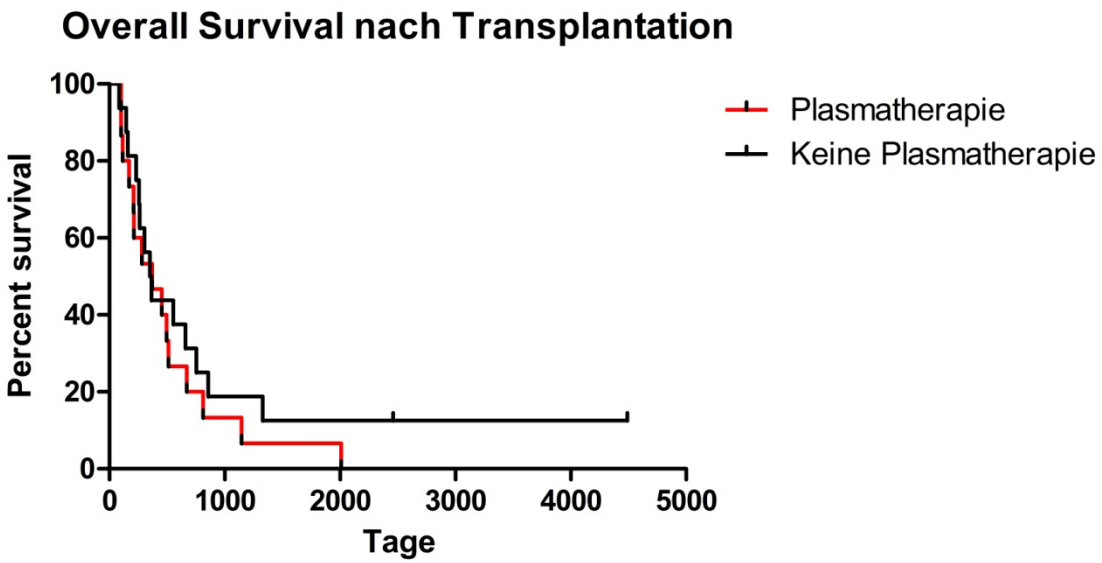

Abbildung 10: **Vergleich des Gesamtüberlebens betroffener Patienten mit transplantationsassoziierter thrombotisch mikroangiopathischer Anämie des Universitätsklinikums Ulm von 1999-2011 in Abhängigkeit des Einsatzes einer Plasmatherapie. Von insgesamt 31 Patienten erhielten 15 eine Plasmatherapie (n=15).**
Das Gesamtüberleben gibt den Zeitraum zwischen der Stammzelltransplantation bis zum Tod bzw. zum Ende der Datenerhebung (31.12.2012) in Tagen an.
Kaplan-Meier-Plot, gezeigt wird das Gesamtüberleben der Patienten mit Einsatz einer Therapie mit Plasmatherapie versus ohne Einsatz von Plasmatherapie. Der Median bei Patienten mit Plasmatherapie lag bei 372 Tagen mit einer Range von 101-2009 Tagen. Der Median bei Patienten ohne Plasmatherapie lag bei 358 Tagen mit einer Range von 86-4491 Tagen. Der Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Einsatzes von Plasmatherapie ist statistisch nicht signifikant (log rank Test, P>0,05).

Supportive care-Therapie

Von den vier Patienten, die eine rein symptomatische Therapie erhielten, sind drei Patienten (75%) verstorben, davon keiner an den unmittelbaren Folgen der TMA. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug im Median 805 Tage (m), die Dauer der TMA 122 Tage (m), wobei bei drei Patienten (75%) eine Remission der TMA erreicht wurde.

Zeitpunkt des Auftretens einer TMA nach Stammzelltransplantation

Bei 11 der untersuchten Patienten trat eine TMA innerhalb von 100 Tagen nach der Stammzelltransplantation auf (Gruppe TX-100), während bei 20 Patienten die TMA erst nach mehr als 100 Tagen aufgetreten ist (Gruppe TX+100).

In der Gruppe TX-100 verstarben 10 Patienten (91%), davon drei (27%) an den unmittelbaren Folgen der TMA. In der Gruppe TX+100 verstarben 16 (80%) Patienten, von denen sieben (35%) den unmittelbaren Folgen der TMA erlagen. Die Überlebenszeit nach der Stammzelltransplantation betrug in der Gruppe TX-100 160 Tage (m) und in der Gruppe TX+100 587 Tage (m). Die Dauer der TMA betrug in der Gruppe TX-100 77 Tage (m), wobei bei fünf Patienten (45%) eine Remission eintrat, während in der Gruppe TX+100 die Dauer der TMA bei 70 Tagen (m) lag und bei 10 Patienten (50%) eine Remission eintrat.

Alle ermittelten Werte sind in einer tabellarischen Übersicht im Anhang zusammengestellt (Tabelle 04).

4. DISKUSSION

Das Auftreten einer transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) ist eine, in den meisten Fällen schwerwiegende Komplikation einer allogenen Stammzelltransplantation. Bereits die Diagnosestellung einer TMA bereitet große Schwierigkeiten, da die Leitbefunde – erhöhte Laktat-Dehydrogenase (LDH), Thrombopenie – bei einer Vielzahl von anderen Komplikationen einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten können, ohne dass sich hieraus bereits die Diagnose einer TMA ableiten ließe (Choi et al. 2009, Kojouri et al. 2007, Kennedy et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde daher zur Definition einer transplantationsassoziierten TMA vor allem der Nachweis von Erythrozytenfragmenten, sog. Schistozyten, im peripheren Blutausstrich herangezogen. Dieser Parameter ist wahrscheinlich, nach allem was in der Literatur dazu hinterlegt ist, eine der sichersten Indizien für das Vorhandensein einer TMA. Doch auch hier gibt es keine eindeutige Grenze, ab welcher Zahl Schistozyten im peripheren Blut als pathologisch zu interpretieren sind, die beiden zur Verfügung stehenden Definitionen (siehe Tabelle 1, Seite 03) sprechen ab einer Zahl von 4% bzw. 2 Schistozyten pro High-Power Gesichtsfeld von einer TMA (Stavrou et al. 2010, Kojouri et al. 2007). In Zusammenschau mit einer Thrombopenie sowie einer hämolytischen Anämie lässt sich daraus dann mit der erforderlichen Sicherheit die klinische Diagnose einer TMA ableiten.

In der Literatur wird das weibliche Geschlecht als einer der Risikofaktoren für die Erkrankung an einer TMA genannt (Daly et al. 2002, Uderzo et al. 2006). Dieser Risikofaktor hat sich in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt. Das untersuchte Patientenkollektiv war in der Mehrheit männlichen Geschlechts (65%). Die Geschlechterverteilung wird in Abbildung 3 auf Seite 27 dargestellt.

Über die Pathomechanismen der TA-TMA ist wenig bekannt. Als gesichert gilt vor allem ein Zusammenhang zur Gabe von Calcineurin-Inhibitoren als Trigger, vermutet wird auch ein ursächlicher Zusammenhang zur chronischen Graft-versus-Host-Reaktion und Infektionen sowie zur Art der Konditionierung vor Transplantationen (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011). Da bislang kaum gesicherte Erkenntnisse zur TA-TMA vorliegen, ist eine zielgerichtete Behandlung umso schwieriger. In Analogie zu anderen TMA-Varianten wie der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) kommt die Plasmatherapie – meist in Form einer sog. Plasmapherese – zum Einsatz. Dieses Verfahren ist die Standardbehandlung bei der klassischen idiopathischen TTP und kann bei diesen Patienten

die Mortalität auf unter 10% senken. Bereits frühere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass der Erfolg der Plasmatherapie zur Behandlung der TA-TMA zwischen 0 und 49% liegt (Daly et al. 2002), während die Ansprechraten bei der klassischen TTP zwischen 78 und 91% liegen (Rock et al. 1991, Rock et al. 1992). Unsere Daten bestätigen diesen Befund, die Ansprechrate für die Plasmabehandlung lag bei unseren Patienten bei etwa 40%. Außerdem war die Plasmatherapie weder in der Lage, die Zeitdauer der TMA zu verkürzen, noch das Überleben insgesamt zu verbessern.

Ebenfalls in Analogie zur idiopathischen TTP, die in der Mehrzahl der Fälle Autoantikörper gegen ADAMTS13 nachweisen kann, wird der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt. Mittlerweile hat die Anwendung von Rituximab bei der Autoantikörper-vermittelten TTP Einzug in die Leitlinien gefunden, wenngleich zu berücksichtigen gilt, dass dieses Medikament für die Behandlung der TTP keine Zulassung besitzt. Für die transplantationsassoziierte TMA ist bereits gezeigt worden, dass die ADAMTS13-Antigenspiegel normal oder allenfalls geringfügig subnormal sind und Inhibitoren bei der TA-TMA wahrscheinlich keine Rolle spielen (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011). Trotzdem gibt es einige Fallberichte, die über eine erfolgreiche Behandlung der TA-TMA mit Rituximab berichten (Au et al. 2007). Größere Kohorten, die den Effekt von Rituximab bei der TA-TMA untersucht haben, sind in der Literatur nicht publiziert. Lediglich eine Arbeit (Au WY) beschreibt fünf Patienten mit TA-TMA, von denen vier mit einer Kombination aus Plasmaaustausch, Steroiden und Rituximab in Remission gekommen sind (Au et al. 2007). Lediglich bei einem Patient ist ein Anti-ADAMTS13-Antikörper messbar gewesen. In unserer Kohorte wurden 10 Patienten mit Rituximab behandelt, die Remissionsrate lag bei 50%. Systematische Untersuchungen zur Antikörperexpression bzw. zu ADAMTS13-Spiegeln wurden nicht gemacht.

Defibrotide ist im Rahmen der autologen und allogenen Transplantation ursprünglich zur Behandlung der Veno-occlusive disease (VOD) eingesetzt worden. Dies ist eine potentiell tödliche Komplikation, bei der durch Endothelzellschaden der Lebersinusoide kleine und kleinste Gefäße in der Leber verschlossen werden. Die daraus resultierende Leberfunktionsstörung führt zu einer Mortalität von bis zu 50% (Nadir et al. 2012). Der Einsatz von Defibrotide ist in der Therapie der VOD erfolgreich.

Da auch bei der Pathogenese der TA-TMA Endothelschäden vermutet werden, lag die Anwendung von Defibrotide nahe. Kleinere Fallserien, wie z.B. die von Corti und Mitarbeitern, zeigten bei bis zu 2/3 der Patienten partielles oder komplettes Ansprechen

(Corti et al. 2002b, Guglielmelli et al. 2012, Stavrou et al. 2010). Mit rund 23 Patienten, die Defibrotide allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen Maßnahmen erhielten, ist unsere Kohorte größer als die bisher publizierten Kohorten. Allerdings ist im Vergleich zur Literatur unsere Ansprechrate deutlich niedriger und liegt bei 48%. Lediglich die mittlere Dauer der TMA scheint sich durch die Anwendung von Defibrotide verkürzen zu lassen. Sie lag in der Defibrotide-Gruppe bei 83 Tagen versus 130 Tagen in der Gruppe der Nicht-Defibrotide-behandelten Patienten. Allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (t-Test: p-Wert 0,1167).

Die Dauer der TMA in dieser Arbeit kann nicht zur Aussage hinsichtlich der Effizienz einer Therapie herangezogen werden. Sie gibt den Zeitraum der TMA Erkrankung an und differenziert nicht zwischen geheilten und verstorbenen Patienten.

Bei der Beurteilung des Einflusses von therapeutischen Maßnahmen auf die Dauer der TMA ist auch zu berücksichtigen, zu welchem Zeitpunkt die jeweilige Maßnahme initiiert wurde. Während Plasmabehandlung und Defibrotide in der Regel sehr früh eingesetzt wurden (im Median zwischen acht und neun Tagen nach Beginn der TMA), ist die Gabe von Rituximab in aller Regel eine Maßnahme, die sehr spät durchgeführt wurde, im Median nach 32 Tagen. Insofern kann natürlich argumentiert werden, dass Rituximab eine Maßnahme ist, die nur bei sehr refraktären Erkrankungsbildern eingesetzt wird und bei Patienten zur Anwendung kommt, die auf die bisherige Behandlung nicht angesprochen haben. Außerdem ist der immunmodulatorische Effekt des Rituximab meist erst nach einigen Wochen zu beobachten. Daraus erklärt sich sehr wahrscheinlich die Tatsache, dass die TMA-Dauer bei den Patienten, die kein Rituximab erhielten, niedriger ist, als die von Patienten mit Rituximab Behandlung.

Offensichtlich scheinen milde Verlaufsformen der TMA, die keine relevante Klinik verursachen in der Tat harmloser zu verlaufen. Unsere kleine Gruppe von vier Patienten, die nur mit supportive care – d.h. ohne eine der spezifischen Maßnahmen sondern lediglich mit Absetzen möglicher Auslöser – behandelt wurden, zeigt den größten Anteil Remissionen. Keiner dieser Patienten verstirbt an den direkten Folgen der TMA. Diese Gruppe zeigt das längste Überleben. Allerdings ist die Aussage aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektives (n=4) nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen im Wesentlichen mit der bisherigen Literatur zur Behandlung der transplantationsassoziierten TMA überein, die keine Standardtherapie definiert und lediglich Einzelfallberichte oder kleinere Serien zu einzelnen

Therapiemodalitäten zur Verfügung hält. Wie bereits erwähnt ist dieser therapeutische Nihilismus vor allem drei Faktoren geschuldet:

1. Es existieren zwei unterschiedliche Definitionen, wann eine TMA diagnostiziert werden kann, die durchaus zu unterschiedlichen Interpretationen der TMA und damit verwandter Krankheitsbilder führen können (Kojouri et al. 2007, Ruutu et al. 2007).
2. Die Pathophysiologie der transplantationsassoziierten TMA ist bislang nicht mit der nötigen Sicherheit geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um mehrere Mechanismen, und wie immer bei multifaktorieller Genese sind therapeutische Ansätze sehr schwierig (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011).
3. Wegen der Seltenheit der Erkrankung sind systematische wissenschaftliche Ansätze bislang nicht erkennbar, insbesondere ist kein systematisches Biobanking mit Asservierung von Proben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf betrieben worden, sodass auch retrospektiv viele Fälle nicht mehr aufgearbeitet werden können. Die sehr hohe Todesrate des in dieser Arbeit untersuchten Klientels ist nur zum Teil auf die TMA zurückzuführen. Viele Patienten sind an Infektionskomplikationen sowie nicht beherrschbarer GvHD verstorben. Grundsätzlich sollten aber Obduktionen bei allen Patienten in dieser Situation angestrebt werden, um pathomorphologische Korrelate für eine TMA, insbesondere an den Nieren, nachweisen zu können.

Legt man heutige Modelle zur Entstehung einer TMA zugrunde, so gibt es wahrscheinlich in der Initialphase mehrere Pathomechanismen:

1. Verminderte ADAMTS13-Aktivität mit Nachweis eines ADAMTS13-Inhibitors. In der Folge kommt es zur verminderten Clearance von von-Willebrand-Multimeren mit Bindung von Plättchen und Bildung von Plättchenthromben (Choi et al. 2009, Stavrou et al. 2010).
2. Vermehrte Freisetzung von von-Willebrand-Multimeren, welches wiederum zur „Überlastung“ des von-Willebrand-Cleavage-Systems führt (Stavrou et al. 2010). Auch daraus resultiert eine pathologische Gerinnselbildung mit Plättchenverbrauch. Ursache dieser vermehrten Freisetzung von von-Willebrand-Multimeren ist meist ein Endothelschaden, häufig auf medikamentös-toxischer Basis, strahleninduziert oder auf der Basis von Infektionen und chronischer GvHD (Choi et al. 2009, Laskin et al. 2011, Kojouri et al. 2007).
3. Pathologische Komplementaktivierung, welche in der Endstrecke aller thrombotischen Mikroangiopathien wahrscheinlich vorkommt, aber unter Umständen als Trigger für eine TMA durch eine damit verbundene schwere Endothelschädigung massiv von-Willebrand-

Multimere freisetzt (Noris et al. 2012). Diese Komplementaktivierung kann auf dem Boden der Bildung von Inhibitoren des Komplement hemmenden Systems (z.B. Antikörper gegen Faktor H, Faktor I) auftreten oder in Folge eines angeborenen Komplementdefektes (siehe Tabelle 2, Seite 11) entstehen (Laskin et al. 2011). Diese angeborenen Komplementdefekte werden dann durch einen Trigger (Medikamente, Infektionen, Shigatoxin, Schwangerschaft) relevant und führen am Ende zu einem nicht mehr kontrollierbaren Prozess einer TMA (Noris et al. 2012). Für die TA-TMA sind alle drei Pathomechanismen in Betracht zu ziehen. Allerdings scheint ein Mangel an ADAMTS13 (dann meist über einen Inhibitor vermittelt) nur für eine verschwindende Minderheit der Fälle verantwortlich zu sein.

Welche Maßnahmen sind letztlich erforderlich, um mehr Klarheit bei der transplantationsassoziierten TMA – aber auch bei allen anderen TMA-Formen zu schaffen? Zunächst sollte die TMA-Definition vereinheitlicht werden. Wichtig ist der Nachweis von Fragmentozyten (Schistozyten) im peripheren Blutausstrich. Die in der Literatur angegebene Grenze von 4% erscheint arbiträr, ist aber wahrscheinlich sinnvoll, weil natürlich auch in-vitro-Artefakte bei der Blutentnahme, beim Transport und bei der Anfertigung der Ausstriche immer eine geringe Menge von Fragmentozyten im Ausstrich nachweisbar machen lassen (Kennedy et al. 2009). Zweifelsfrei sinnvoll ist der Nachweis einer Hämolyse mit vermindertem Haptoglobin und erhöhter LDH. Welche Grenze für die Thrombozytenzahl herangezogen wird ist arbiträr. Allerdings bietet es sich an, eine Definition in Analogie zur Heparin-induzierten Thrombopenie heranzuziehen, dort wird in den Definitionskriterien eine Halbierung der Thrombozytenzahl klassischerweise 5-10 Tage nach Beginn einer Therapie mit Heparin gefordert (Linkins et al. 2012). Unerlässlich für eine weitere pathophysiologische Klärung der transplantationsassoziierten TMA ist ein konsequentes Biobanking mit Asservation von Serum, EDTA-Plasma und DNA. Serum und Plasma sollten vor jeder Gabe von Blutprodukten asserviert werden, innerhalb einer Stunde abzentrifugiert und bei minus 70° eingefroren werden. Gleiches gilt für Folgematerialien, die zu Beginn der Behandlung zwei bis drei Mal pro Woche jeweils vor einer Plasmatherapie oder einer anderen spezifischen Behandlung asserviert werden sollten. DNA-Material kann auch nachträglich zu jedem Zeitpunkt gewonnen werden, da es letztendlich dem Nachweis hereditärer Mutationen dient.

Ein möglicher neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung der transplantationsassoziierten TMA ist die Anwendung des monoklonalen Komplement-inhibierenden Antikörpers Eculizumab (Legendre et al. 2013). Dieser ist zugelassen für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und das atypische hämolytisch urämische Syndrom (Legendre et al. 2013). Letztere könnte eine Modellerkrankung für die transplantationsassoziierte TMA sein, daher sollten auch die Komplementanalysen im Rahmen der Aufarbeitung von TA-TMA-Fällen analog zum atypischen HUS durchgeführt werden. Da Eculizumab für die transplantationsassoziierte TMA keine Zulassung besitzt und extrem kostspielig ist (1 Dosis ca. 15.000 Euro), sollte die Anwendung im Rahmen einer kontrollierten Studie erfolgen. Bisher sind nur einzelne Fallberichte zur Anwendung von Eculizumab bei transplantationsassoziierter TMA publiziert. Deutlich besser ist die Datenlage zur Anwendung von Eculizumab bei TMA anderer Genese, insbesondere beim Shigatoxin-induzierten hämolytisch urämischen Syndrom und beim atypischen hämolytisch urämischen Syndrom (Legendre et al. 2013).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) ist eine wenngleich seltene, jedoch verheerende Komplikation der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation.

Der Pathomechanismus wird nach heutigem Wissenstand auf einen Endothelzellschaden zurückgeführt, der durch verschiedene Noxen im Rahmen der Stammzelltransplantationsbehandlung und womöglich angeborener Störungen des Komplementsystems, bedingt ist. Durch den Endothelzellschaden kommt es zu thrombotischen Ereignissen und hämolytischer Anämie.

Aufgrund der geringen Fallzahlen und des weitgehend ungeklärten Pathomechanismus sind die Therapieoptionen bisher nicht ausreichend empirisch gesichert. Derzeit gibt es keine Richtlinien für die Behandlung der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie.

Ziel dieser Arbeit war die aktuell durchgeführten Therapien der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie wie Plasmatherapie, Defibrotide und Rituximab als Mono- oder Kombinationstherapie anhand einer retrospektiven Auswertung einer der größten Kohorten mit einer Fallzahl von 31 betroffenen Patienten hinsichtlich ihrer Effektivität und Prognose zu vergleichen.

Das Patientenkollektiv umfasst alle Fälle einer transplantationsassoziierten thrombotisch mikroangiopathischen Anämie aus den Jahren 1999-2011 der Knochenmarktransplantations-Datenbank der Universitätsklinik Ulm.

Unsere retrospektive Analyse zeigt, dass keine der bislang angewendeten Maßnahmen befriedigende Therapieergebnisse bei der Behandlung der transplantationsassoziierten thrombotisch mikroangiopathischen Anämie liefern.

Im Vergleich zur Literatur ist die Ansprechrate einer Therapie mit Defibrotide in unserem Patientenkollektiv deutlich niedriger und liegt bei 48%. Lediglich die mittlere Dauer der TMA scheint sich durch die Anwendung von Defibrotide verkürzen zu lassen. Allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Die Anwendung von Defibrotide ist sehr kostspielig und mit einem nennenswerten Blutungsrisiko verknüpft, sodass auch dies letztlich bisher keine befriedigenden Resultate liefert.

Das Ansprechen der Plasmatherapie entspricht mit 40% im untersuchten Patientenkollektiv den bekannten Ansprechraten von 0-49% in der Literatur. Sie konnte weder Zeitdauer der TMA, noch das Überleben insgesamt verbessern und wird aufgrund des großen

Komplikationsprofils und des geringen therapeutischen Nutzens mittlerweile auch in der Literatur nicht mehr empfohlen.

Die Gabe von Rituximab scheint in Einzelfällen wirksam zu sein. Allerdings liegt dann möglicherweise ein Inhibitor komplement-regulierender Faktoren (Anti-H, Anti-I-Antikörper) oder ein Inhibitor der ADAMTS13 vor. Aber auch dazu fehlen bislang systematische Untersuchungen.

Die schlechte Vergleichbarkeit bisher publizierter Studien hat ihre Ursache in einer fehlenden einheitlichen Definition der TA-TMA, welches sich auch in der großen Spannbreite der in der Literatur angegebenen Inzidenz der Erkrankung zwischen 0 und 70% widerspiegelt. Die vorliegende Arbeit kann zeigen, dass in Übereinstimmung mit der Literatur die bisher angewandten Maßnahmen als Standard betrachtet werden können und dass eine hohe Notwendigkeit besteht, durch weitere pathophysiologische Untersuchungen und neue Therapieansätze z.B. mit dem Komplementinhibitor Eculizumab die Situation mit dieser Komplikation zu verbessern.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Akash S I, Almond P S, Savell V H,Jr, Gharaybeh S I, Hogue C: Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. Pediatr.Nephrol., 26: 613-619 (2011)

2. Alberti M, Valoti E, Piras R, Bresin E, Galbusera M, Tripodo C, Thaiss F, Remuzzi G, Noris M: Two Patients With History of STEC-HUS, Posttransplant Recurrence and Complement Gene Mutations. Am.J.Transplant., 13:2201-2206 (2013)

3. Ansari M, Strunk D, Schallmoser K, Delco C, Rougemont A L, Moll S, Villard J, Gumy-Pause F, Chalandon Y, Parvex P, Passweg J, Ozsahin H, Kindler V: Third-party mesenchymal stromal cell infusion is associated with a decrease in thrombotic microangiopathy symptoms observed post-hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr.Transplant., 16: 131-136 (2012)

4. Ansari M, Vukicevic M, Rougemont A L, Moll S, Parvex P, Gumy-Pause F, Chalandon Y, Passweg J, Ozsahin H, Roosnek E: Do NK cells contribute to the pathophysiology of transplant-associated thrombotic microangiopathy? Am.J.Transplant., 11: 1748-1752 (2011)

5. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Watanabe T, Sakamoto S, Kitano T, Kondo T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. Biol.Blood Marrow Transplant., 19: 1683-1689 (2013)

6. Au W Y, Ma E S, Lee T L, Ha S Y, Fung A T, Lie A K, Kwong Y L: Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. Br.J.Haematol., 137: 475-478 (2007)

7. Barbour T, Johnson S, Cohney S, Hughes P: Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 27: 2673-85 (2012)

8. Batts E D, Lazarus H M: Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant., 40: 709-719 (2007)

9. Benz K, Amann K: Thrombotic microangiopathy: new insights. Current opinion in nephrology and hypertension, 19: 242-7 (2010)

10. Besisik S K, Ozturk G B, Caliskan Y, Sargin D: Complete resolution of transplantation-associated thrombotic microangiopathy and hepatic veno-occlusive disease by defibrotide and plasma exchange. Turk.J.Gastroenterol., 16: 34-37 (2005)

11. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B: Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 100: 710-713 (2002)

12. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D: Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. Semin.Thromb.Hemost., 36: 594-610 (2010)

13. Borgatta B, Kmet-Lunacek N, Rello J: E. coli O104:H4 outbreak and haemolytic-uraemic syndrome. Med.Intensiva, 36: 576-583 (2012)

14. Bozdag S C, Gunaltay S, Dalva K, Ozcan M: Follow-up of ADAMTS13 enzyme and its relationship with clinical events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood Coagul.Fibrinolysis, 20: 165-169 (2009)

15. Callewaert F, Roodt J, Ulrichts H, Stohr T, van Rensburg W J, Lamprecht S, Rossenu S, Priem S, Willems W, Holz J B: Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 120: 3603-3610 (2012)

16. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noel L H, Guilbeau-Frugier C, Sberro-Soussan R, Del Bello A, Martinez F, Zuber J, Rostaing L, Legendre C: Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. Am.J.Transplant., 13: 2179-2185 (2013)

17. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang C J, Liszewski M K, Kavanagh D, Atkinson J P, Remuzzi G, International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP: Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood, 108: 1267-1279 (2006)

18. Choi C M, Schmaier A H, Snell M R, Lazarus H M: Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. Drugs, 69: 183-198 (2009)

19. Clark W F: Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. Semin.Dial., 25: 214-219 (2012)

20. Commereuc M, Karras A, Amrein C, Boussaud V, Sberro-Soussan R, Guillemain R, Bacchi V F, Thervet E: Successful treatment of acute thrombotic microangiopathy by eculizumab after combined lung and kidney transplantation. Transplantation, 96: e58-9 (2013)

21. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, Martin P, Richardson P G: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev.Hematol., 5: 291-302 (2012)

22. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, Balduzzi A: Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant., 29: 542-543 (2002)

23. CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6, Milano (Italy), Prociclide,Summary of Product Characteristics/Technical Data Sheet for Scientific Information.http://hematologiegroningen.nl/protocollen/download/?id=1224 (15.11.2015)

24. Daly A S, Xenocostas A, Lipton J H: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. Bone marrow transplantation, 30: 709-15 (2002)

25. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui H N, Lacraz A, Helou S, Bordes C, Reffet A, Llanas B, Skopinski S, Rolland P, Gruson D, Combe C: Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. Nephrol.Dial.Transplant., 29(3): 565-572 (2014)

26. Dragon-Durey M A, Sethi S K, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, Andre J L, Takagi N, Cheong H I, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman W H, Fremeaux-Bacchi V: Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. J.Am.Soc.Nephrol., 21: 2180-2187 (2010)

27. Echart C L, Graziadio B, Somaini S, Ferro L I, Richardson P G, Fareed J, Iacobelli M: The fibrinolytic mechanism of defibrotide: effect of defibrotide on plasmin activity. Blood Coagul.Fibrinolysis, 20: 627-634 (2009)

28. Ge S, Hertel B, Emden S H, Beneke J, Menne J, Haller H, von Vietinghoff S: Microparticle generation and leucocyte death in Shiga toxin-mediated HUS. Nephrol.Dial.Transplant., 27: 2768-2775 (2012)

29. George J N, Al-Nouri Z L: Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program., 2012: 604-609 (2012)

30. George J N, Woodson R D, Kiss J E, Kojouri K, Vesely S K: Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. J.Clin.Apher., 21: 49-56 (2006)

31. Gruppo R A, Rother R P: Eculizumab for Congenital Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N.Engl.J.Med., 360: 544-546 (2009)

32. Guglielmelli T, Bringhen S, Palumbo A: Update on the use of defibrotide. Expert Opin.Biol.Ther., 12: 353-361 (2012)

33. Holz J B: The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus.Apher.Sci., 46: 343-346 (2012)

34. Jodele S, Bleesing J J, Mehta P A, Filipovich A H, Laskin B L, Goebel J, Pinkard S L, Davies S M: Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr.Transplant., 16: E39-E42 (2012)

35. Jodele S, Laskin B L, Goebel J, Khoury J C, Pinkard S L, Carey P M, Davies S M: Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? Transfusion, 53: 661-667 (2013)

36. Kemkes-Matthes B, Oehler G: Blutgerinnung und Thrombose. 1.2.2 Gefäßwand. Blutgerinnung und Thrombose, Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, Stuttgart, New York S. 9-9 (2001)

37. Kennedy G A, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Kearey N, Durrant S: Posttransplant thrombotic microangiopathy: sensitivity of proposed new diagnostic criteria. Transfusion, 49: 1884-1889 (2009)

38. Kennedy G A, Kearey N, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Durrant S: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. Bone Marrow Transplant., 45: 699-704 (2010)

39. Kielstein J T, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer T N, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nurnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn E M, Samuelsson O, Brunkhorst R, Collaborators of the DGfN STEC-HUS registry: Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. Nephrol.Dial.Transplant., 27: 3807-3815 (2012)

40. Kojouri K, George J N: Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Curr.Opin.Oncol., 19: 148-154 (2007)

41. Kremer Hovinga J A, Lammle B: Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program., 2012: 610-616 (2012)

42. Lapeyraque A L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont M J, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N.Engl.J.Med., 364: 2561-2563 (2011)

43. Laskin B L, Goebel J, Davies S M, Jodele S: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Blood, 118: 1452-1462 (2011)

44. Laskin B L, Maisel J, Goebel J, Yin H J, Luo G, Khoury J C, Davies S M, Jodele S: Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Transplantation, 96: 217-223 (2013)

45. Legendre C M, Licht C, Muus P, Greenbaum L A, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen D J, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman R R, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin N S, Trivelli A, Zimmerhackl L B, Goodship T, Loirat C:

Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N.Engl.J.Med., 368: 2169-2181 (2013)

46. Levy G G, Nichols W C, Lian E C, Foroud T, McClintick J N, McGee B M, Yang A Y, Siemieniak D R, Stark K R, Gruppo R, Sarode R, Shurin S B, Chandrasekaran V, Stabler S P, Sabio H, Bouhassira E E, Upshaw J D,Jr, Ginsburg D, Tsai H M: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature, 413: 488-494 (2001)

47. Linkins L A, Dans A L, Moores L K, Bona R, Davidson B L, Schulman S, Crowther M, American College of Chest Physicians: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141: e495S-530S (2012)

48. Marr H, McDonald E J, Merriman E, Smith M, Mangos H, Stoddart C, Ganly P: Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. N.Z.Med.J., 122: 72-74 (2009)

49. Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Fujita E, Fukui M, Fujino T, Utsumi K, Yamaguchi H, Tajika K, Tsuchiya S, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y: Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pathol.Int., 61: 518-527 (2011)

50. Morabito F, Gentile M, Gay F, Bringhen S, Mazzone C, Vigna E, Musto P, Di Raimondo F, Palumbo A: Insights into defibrotide: an updated review. Expert Opin.Biol.Ther., 9: 763-772 (2009)

51. Nadir Y, Brenner B: Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. Blood reviews, 26: 183-187 (2012)

52. Nester C M, Brophy P D: Eculizumab in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome and other complement-mediated renal diseases. Curr.Opin.Pediatr., 25: 225-231 (2013)

53. Nester C M, Thomas C P: Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program., 2012: 617-625 (2012)

54. Neuhaus T J, Calonder S, Leumann E P: Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. Arch.Dis.Child., 76: 518-521 (1997)

55. Nguyen T C, Han Y Y: Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. Organogenesis, 7: 28-31 (2011)

56. Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, Caprioli J, Brioschi S, Scheiflinger F, Remuzzi G, International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP: Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. J.Am.Soc.Nephrol., 16: 1177-1183 (2005)

57. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway E M, Zipfel P F, Goodship T H, Remuzzi G: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin.J.Am.Soc.Nephrol., 5: 1844-1859 (2010)

58. Noris M, Mescia F, Remuzzi G: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat.Rev.Nephrol., 8: 622-633 (2012)

59. Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. N.Engl.J.Med., 361: 1676-1687 (2009)

60. Nurnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba H A, Kribben A, Zimmerhackl L B, Janecke A R, Nagel M, Kirschfink M: Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. N.Engl.J.Med., 360: 542-544 (2009)

61. Palomo M, Diaz-Ricart M, Rovira M, Escolar G, Carreras E: Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Biol.Blood Marrow Transplant., 17: 497-506 (2011)

62. Ponticelli C, Banfi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 19: 789-94 (2006)

63. Rock G A, Herbert C A: Therapeutic apheresis in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. J.Clin.Apher., 7: 47-48 (1992)

64. Rock G A, Shumak K H, Buskard N A, Blanchette V S, Kelton J G, Nair R C, Spasoff R A: Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N.Engl.J.Med., 325: 393-397 (1991)

65. Ruutu T, Barosi G, Benjamin R J, Clark R E, George J N, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lammle B, Moake J L, Richardson P, Socie G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T, European Group for Blood and Marrow Transplantation, European LeukemiaNet: Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica, 92: 95-100 (2007)

66. Sellier-Leclerc A L, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M A, Macher M A, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C, French Society of Pediatric Nephrology: Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J.Am.Soc.Nephrol., 18: 2392-2400 (2007)

67. Siami K, Kojouri K, Swisher K K, Selby G B, George J N, Laszik Z G: Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. Transplantation, 85: 22-28 (2008)

68. Sinibaldi S, Guzzo I, Piras R, Bresin E, Emma F, Dello Strologo L: Post-transplant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation. Pediatr.Transplant., 17: E177-E181 (2013)

69. Spinale J M, Ruebner R L, Copelovitch L, Kaplan B S: Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr.Nephrol., 28: 2097-2105 (2013)

70. Stavrou E, Lazarus H M: Thrombotic microangiopathy in haematopoietic cell transplantation: an update. Mediterr.J.Hematol.Infect.Dis., 2: e2010033 (2010)

71. Stein G Y, Blickstein D, Orlin J, Sarig G, Inbal A: Long-term response to rituximab in patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Isr.Med.Assoc.J., 13: 398-401 (2011)

72. Thurman J M, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, Holers V M, Lesser M, Kline M, Hoffman C, Christen E, Trachtman H: Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin.J.Am.Soc.Nephrol., 4: 1920-1924 (2009)

73. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe A D, Alessandrino P, Longoni D, Locatelli F, Sangalli H, Rovelli A: Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation, 82: 638-644 (2006)

74. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Ito M, Harigae H: Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. Tohoku J.Exp.Med., 227: 31-37 (2012)

75. Zhang L, Wang Y, Huang H: Defibrotide for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. Clin.Transplant., 26: 511-519 (2012)

76. Zheng X L, Sadler J E: Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu.Rev.Pathol., 3: 249-277 (2008)

77. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalayse: Der Log-Rang-Test. Dtsch Med Wochenschr, 132:e39-41 (2007)

78. Zipfel P F, Heinen S, Skerka C: Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. Current opinion in nephrology and hypertension, 19: 372-8 (2010a)

79. Zipfel P F, Mache C, Muller D, Licht C, Wigger M, Skerka C, European DEAP-HUS Study Group: DEAP-HUS: deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. Pediatr.Nephrol., 25: 2009-2019 (2010b)

80. Zipfel P F, Wolf G, John U, Kentouche K, Skerka C: Novel developments in thrombotic microangiopathies: is there a common link between hemolytic uremic

syndrome and thrombotic thrombocytic purpura? Pediatric nephrology, 26: 1947-56 (2011)

Anhang

Tabelle 4: **Tabellarische Übersicht aller in der Studie ausgewerteten Patienten**

Abkürzungen: Akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML), chronische lymphatische Leukämie (CLL), chronische myeloische Leukämie (CML), multiples Myelom (MM), Non-Hodgkin Lymphom (NHL), Defibrotide und Plasmatherapie (DP), Defibrotide, Plasmatherapie und Rituximab (DPR), Defibrotide und Rituximab (DR), Defibrotide (D), Plasmatherapie (P), Rituximab (R), Stammzelltransplantation (TX), thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA)

				Alter [a]		Outcome						Überleben [d]		Dauer der TMA [d]		Therapiestart [d]	
						Tod durch TMA		Tod		Remission							
			Anzahl	Median	Durchschnitt	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Median	Durchschnitt	Median	Durchschnitt	Median	Durchschnitt
Diagnose																	
	ALL		8			2	25%	7	88%	5	63%	358	371	92	113		
	AML		11			4	36%	10	91%	5	45%	512	595	99	105		
	CLL		1			0	0%	0	0%	1	100%	2460	2460	56	56		
	CML		6			2	33%	5	83%	2	33%	344	1239	105	112		
	MM		2			1	50%	2	100%	1	50%	548	548	44	44		
	NHL		3			1	33%	2	67%	1	33%	209	401	21	24		
Geschlecht																	
	m		20	41	39	7	35%	16	80%	9	45%	403	796	74	99		
	w		11	44	43	3	27%	10	91%	6	55%	364	525	68	88		
Therapie																	
	Defibrotide	ja	23			8	35%	20	87%	11	48%	351	599	68	83	8	39
		nein	8			2	25%	6	75%	4	50%	707	991	122	130		
	Plasmatherapie	ja	15			6	40%	14	93%	6	40%	372	533	61	74	9	28
		nein	16			4	25%	12	75%	9	56%	358	857	96	111		
	Rituximab	ja	10			2	20%	8	80%	5	50%	414	533	148	137	32	79
		nein	21			8	38%	18	86%	10	48%	351	780	63	72		
	Supportive care	ja	4			0	0%	3	75%	3	75%	805	1562	122	122		
	Kombinationstherapie																
		DP	9			4	44%	8	89%	3	33%	512	668	27	45		
		DPR	5			1	20%	5	100%	3	60%	372	376	107	128		
		DR	2			0	0%	1	50%	1	50%	935	935	119	119		
	Monotherapie																
		D	7			3	43%	6	86%	4	57%	262	573	99	89		
		P	1			1	100%	1	100%	0	0%	101	101	63	63		
		R	3			1	33%	2	67%	1	33%	661	527	188	163		
Zeitpunkt																	
	<100 Tage post TX		11			3	27%	10	91%	5	45%	160	300	77	108		
	>100 Tage post TX		20			7	35%	16	80%	10	50%	587	921	70	88		
Gesamt			31	42	41	10	32%	26	84%	15	48%	364	700	71	95		

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen, die mich bei der Erstellung der Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Döhner danke ich für die Überlassung der Rohdaten und die Möglichkeit meine Arbeit in der Abteilung Hämatologie und Onkologie des Uniklinikums Ulm durchführen zu dürfen.

Frau Dr. med. Stephanie von Harsdorf danke ich für die Auswahl des Patientenkollektivs und Herrn Prof. Dr. med. Donald Bunjes für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Martin Bommer, der die Arbeit initiierte und mir stets mit seiner fachlichen Kompetenz zur Seite stand. Ich bedanke mich von Herzen für sein außerordentlich großes Engagement, seine Geduld und unerschöpfliche Motivation während der Entstehung dieser Arbeit.

Insbesondere möchte ich mich auf diesem Weg ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir meine universitäre Ausbildung ermöglicht haben und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite standen.

Ich danke meinem Freund Julius, der mich immer unterstützt und motiviert hat und für seine Hilfe in allen technischen Fragen.

Lebenslauf

Name	Nadine Julia Klövekorn	
Geburtsdatum	26.02.1986 in München	
Schulbildung	1992-1996	Arnoldus Grundschule Gilching
	1996-2001	Christoph-Probst-Gymnasium Gilching
	2001-2005	Carl-Spitzweg-Gymnasium Germering
	2005	Allgemeine Hochschulreife
Hochschulstudium	Studium Humanmedizin	
	2006-2009	Universität Ulm
	2009-2010	Universidad Las Palmas de Gran Canaria
	2010-2013	Universität Ulm
	Praktisches Jahr in den Abteilungen Innere Medizin und Gynäkologie des Universitätsklinikums Ulm Chirurgie in der Uniklinik Bordeaux, Frankreich	
	05/2013 Staatsexamen Humanmedizin 06/2013 Approbation als Ärztin	
Beruf	12/2013 Assistenzärztin, Internistische Klinik Dr. Müller, München 05/2014 Assistenzärztin, Dermatologie, Klinikum Schwabing, München 10/2015 Assistenzärztin, Dermatologie, Hautarztpraxis Dr. Klövekorn, Dr. Wilde, Dr. Tepe, Gilching	

München, den 23.01.2016

_____

Nadine Klövekorn