

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Geschichte	4
3 Diagnose	4
3.1 PLASMIC-Score.....	5
4 Thrombotisch thrombozytopenische Purpura - TTP	9
4.1 Zusammenfassung	9
4.2 Grundlagen	9
4.2.1 Autoimmune thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (iTTP).....	10
4.2.2 Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) - Upshaw Schulman Syndrom	10
4.3 Klinisches Bild	11
4.4 Diagnose.....	12
4.5 Therapie.....	13
4.5.1 Therapiestruktur	13
4.5.1.1 iTTP (erworbene, autoimmunvermittelte TTP)	13
4.5.1.1.1 Caplacizumab	14
4.5.1.1.2 Plasma-Austausch (TPE)	15
4.5.1.1.3 Immunsuppression	15
4.5.1.1.3.1 Rituximab	15
4.5.1.1.3.2 Corticosteroide	16
4.5.1.1.4 Supportivtherapie	16
4.5.1.1.5 Refraktäre iTTP	17
4.5.1.1.6 iTTP-Rezidive.....	17
4.6 iTTP in der Schwangerschaft.....	18
4.6.1 Diagnostik.....	18
4.6.2 Therapie.....	19
4.6.3 Geburtshilfliches Management	19
4.7 Kongenitale TTP (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrom)	20
4.7.1 cTTP und Schwangerschaft.....	21
5 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)	21
5.1 Zusammenfassung	21
5.2 Grundlagen	21
5.2.1 Definition und Basisinformationen.....	21
5.2.2 Pathogenese	22
5.3 Klinisches Bild	22
5.4 Diagnose.....	23

5.4.1 Diagnostik.....	23
5.5 Hämolytisch-Urämisches Syndrom - Krankheitsbilder	23
5.5.1 Infektionsbedingtes (typisches) HUS - STEC-HUS, SP-HUS	23
5.5.2 Komplement bedingtes HUS (cm-HUS)	23
5.5.3 Seltene angeborene Formen der TMA.....	24
5.5.3.1 Diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) Mutationen.....	24
5.5.3.2 Methylmalonic acidemia and homocystinuria cobalamin C (MMACHC) - HUS	24
5.5.4 Differentialdiagnose.....	25
5.6 Therapie.....	25
5.6.1 Therapiestruktur	25
5.6.1.1 STEC-HUS.....	25
5.6.1.2 SP-HUS.....	25
5.6.1.3 Komplement-vermitteltes HUS (cmHUS, atypisches HUS, aHUS).....	26
5.6.1.4 DGKE - HUS	26
5.6.1.5 MMACHC - HUS	26
6 Sekundäre Thrombotische Mikroangiopathien.....	26
6.1 Zusammenfassung	26
6.2 Grundlagen	27
6.2.1 Malignome	27
6.2.2 Autoimmunerkrankungen	27
6.2.3 Maligne Hypertonie.....	28
6.2.4 Arzneimittel (DI-TMA).....	28
6.2.5 Transplantationsassoziierte TMA (TA-TMA).....	29
6.2.6 Schwangerschaft	30
6.2.7 Infektionen.....	31
6.3 Therapie.....	31
9 Literatur	32
15 Anschriften der Verfasser	39
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	39

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Stand: Mai 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Martin Bommer, Charis von Auer, Clemens Feistritzer, Paul Knöbl, Johanna Anna Kremer Hovinga, Bernhard Lämmle

1 Zusammenfassung

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Organschäden können an einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) leiden. Dies ist eine lebensbedrohliche Erkrankung aufgrund von Gefäßverschlüssen/Mikrozirkulationsstörungen in vitalen Organen. Eine schnelle Diagnose der TMA ist entscheidend, um den Subtyp einer TMA einzugrenzen. In erster Linie ist dies die Identifizierung einer thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) durch Messung der ADAMTS13-Aktivität. Werte unter 10% bestätigen eine TTP und machen eine dringende Behandlung mit Medikamenten wie Caplacizumab (indiziert bei immunvermittelter TTP, iTTP) notwendig. Andere TMAs, mit ADAMTS13-Spiegeln über 10%, umfassen das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), das komplementvermittelte HUS (cmHUS) oder sekundäre TMAs durch Autoimmunerkrankungen, Malignome oder Infektionen. Behandlungen für die cmHUS umfassen C5-Inhibitoren wie Eculizumab oder Ravulizumab.

Die Differentialdiagnose kann besonders herausfordernd sein bei Schwangeren, Tumorpatienten mit komplexen Medikationsregimen und Konstellationen, welche eine TMA nachahmen. Dazu gehören z. B. das Evans-Syndrom, Vergiftungen, Infektionen oder schwere Vitamin-B12- oder Folsäuremangelerscheinungen ([Tabelle 1](#)).

2 Grundlagen

Der Begriff Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) umfasst eine ätiologisch heterogene Gruppe von Krankheiten, die durch Endothelschäden und anhaltende Hämostaseaktivierung in der Mikrozirkulation gekennzeichnet sind. Dieser Zustand führt zu einer Plättchenverklumpung in der Mikrozirkulation und mechanischer Hämolyse. Die klassische Triade, welche eine TMA definiert, umfasst die Coombs-Test-negative hämolytische Anämie mit Fragmentozyten im Blutausstrich, Thrombozytopenie und ischämische Endorganschäden. Je nach betroffenen Gefäßsystemen können Pat. Nierenversagen, neurologische Symptome, kardiale Komplikationen, Atemversagen, Sehstörungen, Pankreatitis, intestinale Ischämie und selten Hautveränderungen erleiden. Ohne Behandlung liegen die Sterblichkeitsraten zwischen 70 % und 90 % [1]. Eine rasche Erkennung und pathophysiologische Klassifizierung von TMA innerhalb der ersten Stunden sind entscheidend für eine wirksame Behandlung.

In den letzten drei Jahrzehnten sind die Mechanismen, welche einer TMA zugrunde liegen, die standardisierten diagnostischen Verfahren und die auf der Pathophysiologie basierten therapeutischen Ansätze erheblich vorangebracht worden. Wesentlich dazu beigetragen hat die Identifikation der VWF-spaltenden Protease, ADAMTS13, und deren zentraler Bedeutung für die Pathophysiologie der TTP im Jahre 1995 [2]. Der Begriff TMA umfasst u.a. Zustände wie die klassische thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), sowohl angeboren (cTTP) als auch immunvermittelt (iTTP), komplementvermitteltes HUS (cmHUS, früher atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)), Shiga-Toxin-produzierende E. coli induziertes HUS (STEC-HUS),

Streptococcus pneumoniae-assoziiertes HUS (SP-HUS) und sekundäre TMA-Erkrankungen sowie das HELLP-Syndrom (hemolysis elevated liver enzymes low platelets). Eine rasche Differenzierung zwischen STEC-HUS, SP-HUS (überwiegend bei Kindern) und TTP ist von größter Bedeutung. Eine genaue Unterscheidung kann zu Krankheitsbeginn schwierig sein. Wichtige Faktoren sind die Krankengeschichte (z. B. ein Kind mit vorangegangenen, blutigem Durchfall, das auf STEC-HUS hinweist) und die Bewertung der ADAMTS13-Aktivität und ADAMTS13-Antikörper.

2.1 Geschichte

Ein Fall von tödlicher TMA wurde erstmals 1924 von Eli Moschcowitz [3] bei einer 16-jährigen Patientin beschrieben. Die junge Frau, die sich vorher bester Gesundheit erfreut hatte, erkrankte an Schwäche, Blässe und hohem Fieber. Sie berichtete auch von Schmerzen in ihren Handgelenken und Ellbogen. Nach ihrer Einweisung in das Beth Israel Hospital in New York verschlechterte sich der Zustand der Patientin weiter. Bereits bei der Aufnahme in die Klinik wurden petechiale Blutungen an den Unterarmen beschrieben. Die damals zur Verfügung stehende Labordiagnostik war recht begrenzt, aber eine Anämie (Hämatokrit < 40%) und eine Leukozytose sind gut dokumentiert. Die Thrombozytenzahl wurde nicht bestimmt. Der Kreatininspiegel bei der Aufnahme betrug 1,1 mg/dl. Ein Test, der heute nicht mehr in Gebrauch ist, zeigte eine "Fragilität" der Erythrozyten als Zeichen der Hämolyse. In den folgenden Tagen entwickelte sich ein komplexes Krankheitsbild mit Lungenödem, Blutungsneigung, Hemiparese und schließlich Koma. Am sechsten Tag des Krankenhausaufenthalts verstarb die Patientin. Es wurde eine Autopsie durchgeführt. Eine sehr detaillierte Beschreibung der histologischen Diagnostik der untersuchten Organe (Niere, Herzmuskel, Leber und Lunge) beschreibt den Nachweis von hyalinen Thromben in kleinen und kleinsten Gefäßen aller untersuchten Organe, insbesondere im Herzen, aber auch in den Nieren. Dieser Fallbericht gilt als die erste Beschreibung einer TTP.

3 Diagnose

Klassisch für die Diagnose einer TMA ist die mikroangiopathisch-hämolytische Anämie (MAHA) mit Thrombozytopenie, vermindertem Haptoglobin, Retikulozytose und erhöhtem Laktatdehydrogenase-Spiegel (LDH) und erhöhtem indirektem Bilirubin. Der Nachweis von Fragmentozyten im Blutausschlag ist ein wichtiger und einfach durchzuführender Labortest zum Zeitpunkt der Diagnose und sollte bei Verdacht auf TMA immer zeitnah – auch nachts – durchgeführt werden. Die morphologische Beurteilung erfordert Erfahrung und Geduld, da die Anzahl der Fragmentozyten stark variiert. Im Zweifelsfall sollte der Blutausschlag am Folgetag erneut untersucht werden. Der Nachweis eines leukoerythroblastischen Blutbildes mit dem Auftreten von roten und weißen Vorstufen kann auf eine Knochenmarkkarzinose hinweisen. Da ein ausgedehnter Knochenmarkbefall bei metastasiertem Malignom häufig mit erworbenen Gerinnungsstörungen einhergeht (z. B. disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und/oder Hyperfibrinolyse) sind Blutgerinnungsuntersuchungen notwendig (zumindest PTZ, Fibrinogen, D-Dimer). Im Zweifelsfall kann eine Knochenmarkbiopsie notwendig sein.

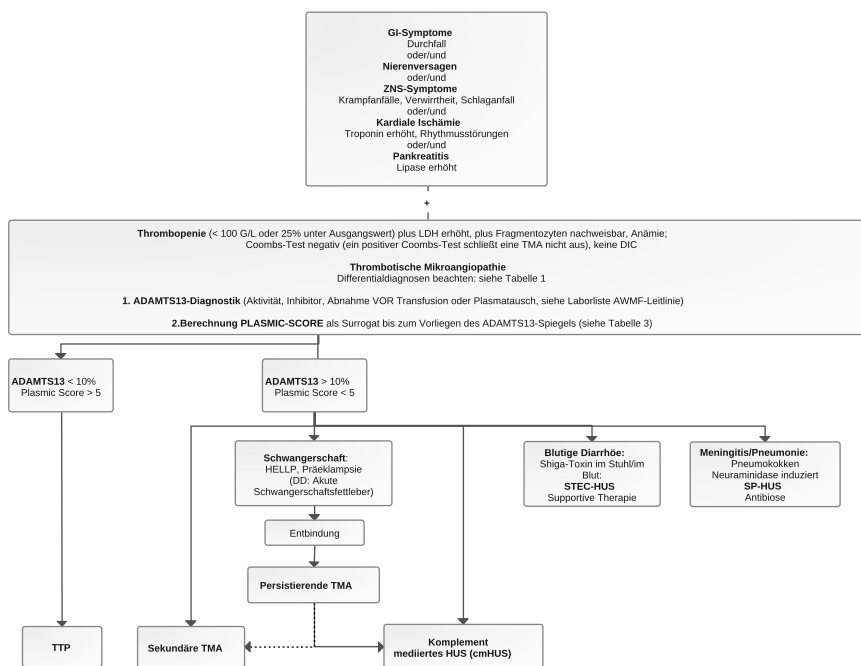
Zur Basisdiagnostik gehören neben einem maschinellen Blutbild und Blutausschlag zur morphologischen Beurteilung auch die Hämolyseparameter (LDH, Retikulozyten, Haptoglobin, Coombs-Test, indirektes Bilirubin). Um eine Organfunktionsstörung zu beurteilen, müssen Kreatinin, Troponin, NT-proBNP und Leberenzyme sowie die Lipase bestimmt werden. Es ist wichtig, die Erkrankung von anderen TMA-ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen sowie zwischen den verschiedenen Formen der TMA zu unterscheiden. Insbesondere die frühzeitige Identifizierung einer TTP und Ausschluss anderer Formen einer TMA ist essenziell. Der wichtigste Test ist die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität. Es ist zwingend erforderlich, dass die Blutprobe (in der Regel Citratblut) für diesen Test vor der ersten Substitution von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Plasma) entnommen wird, da nach der Transfusion von Blutprodukten die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität verfälscht sein kann. Sie kann sonst fälschlicherweise zu hoch gemessen werden, was zu einer falschen Interpretation des

ADAMTS13-Aktivitätstests führt. Die Verwendung von EDTA-Plasma führt ebenfalls zu einer Fehlmessung mit einer ADAMTS13-Aktivität von 0% und ist daher unbrauchbar.

Der direkte Coombs-Test (direkter Antiglobin-Test, DAT) ist in der Regel negativ. Ein positiver DAT schließt die Diagnose TMA nicht vollständig aus. Die Kombination von Coombs-positiver Autoimmunhämolyse und Immunthrombozytopenie (Evans-Syndrom) ist selten, allerdings sind die Fragmentozyten in diesem Fall nicht erhöht. Ein vollständiger Gerinnungsstatus (Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogenkonzentration, Anti-thrombinaktivität, D-Dimere) ermöglicht die Abgrenzung zur DIC und Hyperfibrinolyse, z. B. bei disseminierten Karzinomen. Eine stark eingeschränkte Nierenfunktion bei Diagnosestellung ist ein Merkmal des HUS und nicht typisch für TTP. Bei Verdacht auf HUS ist eine mikrobiologische Diagnostik notwendig, um eine Toxin-vermittelte Erkrankung zu erkennen (STEC-HUS, SP-HUS). Die empfohlenen Laboruntersuchungen sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt. Bei schwangeren Pat. sollte an eine schwangerschaftsassozierte TMA wie das HELLP-Syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) gedacht werden. Eine umfassende diagnostische Abklärung bei TMA-Pat. ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [4].

Auch bei der frühen Abklärung der TMA muss die Differentialdiagnose sorgfältig abgewogen werden, da viele andere Erkrankungen die TMA imitieren können und anders identifiziert und behandelt werden müssen. [Tabelle 1](#) gibt einen Überblick über Differentialdiagnosen einer TMA.

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose und Initialtherapie der TMA



3.1 PLASMIC-Score

Sollte eine ADAMTS13 Testung nicht zeitnah verfügbar sein, kann der PLASMIC-Score bestimmt werden [5]. Damit wird die Wahrscheinlichkeit eines schweren ADAMTS13 Mangels bei TMA-Pat. abgeschätzt und so die frühe Verdachtsdiagnose einer TTP erleichtert. Inzwischen wurden die Parameter vielfach validiert [6]. Folgende Parameter fließen in diesen Score ein: Thrombozytenzahl, Hämolyseparameter (Retikulozyten, Haptoglobin, indirektes Bilirubin), Kreatinin (zur Differenzierung zum HUS), Erhöhung der INR (zum Ausschluss einer plasmatischen Gerinnungsstörung), MCV (zum Ausschluss eines Vitamin B12- oder Folsäuremangels oder eines MDS) und Anamnese (bösartige Erkrankung, Organtransplantation, hämatopoetische Stammzelltransplantation). [Tabelle 3](#) gibt die Parameter des PLASMIC-Scores an. Abweichungen in der INR deuten auf Gerinnungsstörungen im Allgemeinen hin. Daher sollte jede messbare Gerinnungsstörung bei der Anwendung des PLASMIC-Scores berücksichtigt werden. Die Diagnose einer TTP mit

schwerem ADAMTS13-Mangel ist bei einem PLASMIC-Score über fünf wahrscheinlich [4]. Dennoch sind die Sensitivität und Spezifität des PLASMIC-Scores begrenzt. Der Score ermöglicht die schnelle Therapieeinleitung bei V.a. TTP, ist jedoch nicht ausreichend für die endgültige Diagnosestellung der TTP. Daher ist eine schnelle ADAMTS13 Testung der bevorzugte Standard.

Falls die ADAMTS13-Aktivität $> 10\%$ ist, ist eine echte TTP unwahrscheinlich und es gilt, ein HUS, ein cmHUS und eine sekundäre TMA abzugrenzen.

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der TMA (adaptiert nach [7] und AWMF-Leitlinie TTP)

Erkrankung	Pathophysiologie	Bemerkungen
Akute schwangerschaftsinduzierte Fettleber	Hereditäre Defekte des Fettstoffwechsels mit Leberversagen	Übelkeit, Polyurie, Bauchschmerzen, Hypoglykämie, Transaminasenerhöhung, Bilirubinerhöhung, Antithrombin vermindert, Gerinnungsfaktoren vermindert
(Prä)-Eklampsie, HELLP-Syndrom	Schwangerschaftsinduziert	Hypertonie, erhöhter sFlt1/PIGF-Quotient
Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	Unkontrollierte Inflammation, hereditär: z.B. Perforin-Defekt	Ferritin ↑ ↑, Triglyceride ↑ ↑
Verbrauchskoagulopathie (DIC)	Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren z.B. bei APL, Prostata-Ca, Magen-Ca, Sepsis, Polytrauma	Fibrinogen vermindert, Quick vermindert, aPTT verlängert, AT vermindert, D-Dimere hoch, Blästen mit Auerstäbchen im PB (APL), leukoerythroblastisches Blutbild bei KM-Metastasen
Herzklappeninduzierte Hämolyse	Mechanische Fragmentation von Erythrozyten mit Verbrauch von Thrombozyten	Anamnese Klappenprothese, Klappenvitium, TEE
Endokarditis	Bakteriämie mit Sepsis bei Klappenvegetationen	Blutkulturen, TEE
Evans-Syndrom	Immunthrombozytopenie mit Coombs-positiver Autoimmunhämolyse	Coombs-Test positiv, keine Fragmentozyten, Mikrosphärozyten
ABO-Fehltransfusion	Fulminante intravasale Hämolyse mit Komplementaktivierung	Coombs-Test positiv
Paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Erworbene, sehr selten angeborene Defizienz von PIG-verankerten Molekülen	Meist keine schwere Thrombozytopenie, Nachweis einer PIG-Defizienz in der Flow-Zytometrie, intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie, atypische Thrombosen großer Gefäße
Leukämische Lymphome und akute Leukämien	Thrombozytopenie und Anämie	Pathologische Zellen im peripheren Blut, Knochenmarkinfiltration
Knochenmarkkarzinose	Pathologische Gefäßproliferation mit Endothelläsionen	Malignom bekannt, Tumorzellen im Knochenmark, Leuko-erythroblastisches Blutbild (Nachweis roter und weißer Vorstufen im PB)
Multiple Thrombosen großer Gefäße	Arterielle und venöse Thrombosen, sekundäre Endothelschädigung, z.B. im Rahmen maligner Erkrankungen (Trousseau Syndrom)	D-Dimere stark erhöht, gelegentlich CK erhöht (Muskel-Ischämie)
Katastrophales Antiphospholipidsyndrom	Arterielle und venöse Thrombosen, sekundäre Endothelschädigung	aPTT verlängert, Cardiolipin-AK, β2GPI-AK, Lupusantikoagulans positiv
Renale Krise bei Sklerodermie	Proliferation und Verdickung der Intima, mit Verengung und Obliteration des Gefäßlumens, konzentrische "Zwiebelschalen"-Hypertrophie des Endothels	Hypertonie und Hautbeteiligung häufig, Anti - RNA Polymerase III AK positiv
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	Anti PF4 Antikörper	Exposition gegenüber Heparin, 4Ts-Score, HIT-Immunoassay
Schock nach generalisierten epileptischen Anfällen	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht
(Maligne) Hyperthermie/Hitze-schock	Rhabdomyolyse	Anamnese, CK massiv erhöht
Malaria, Babesiose	Intraerythrozytäre Parasiten mit Hämolyse und Thrombozytopenie	Morphologie des peripheren Blutes mit Nachweis der Parasiten
Hämorrhagisches Fieber, virale Infektionen	Dengue-Virus, Filoviridae, Puumula-Virus (Hanta-Virus), Influenza, COVID19	Keine Hämolyse, Expositionsanamnese
Vitamin B12-Mangel, Pseudo-TTP	Vitamin B12-Mangel mit Auftreten von Fragmentozyten und neurologischen Symptomen, hohe Homocystein-Spiegel mit Endotheldefekt	Retikulozyten vermindert, LDH extrem hoch, Methylmalonat erhöht, makrozytäre Anämie, Vitaminmangel
M. Wilson	ATP7B Mutation, Hämolyse durch Cu Freisetzung	Coeruloplasmin vermindert, Kupfererhöhung im 24h Sammelurin

Erkrankung	Pathophysiologie	Bemerkungen
		Genetik
Maligne Hypertonie	Mikrovaskuläre Endothel-Schädigung durch schwere Hypertonie	RR syst. >200mmHg, diastol. >130 mmHg
Hämoglobinopathie	z.B. Sichelzell-Krise, andere Erythrozyten-Pathologien	Erythrozytenmorphologie, Hb-Elektrophorese, FACS, Erythrozyten-Enzyme, Genetik

Legende:

TEE = Transösophageale Echokardiographie; APL = Akute promyelozytäre Leukämie; sFlt1/PIGF-Quotient: sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1; PIGF = Placental Growth Factor; PIG = Phosphatidyl-Inositol-Glykan-Anker; CK = Kreatinkinase; PF4 = Plättchenfaktor 4; HIT = Heparin induzierte Thrombopenie; LDH = Lactatdehydrogenase; COVID19 = Corona virus disease 19; ATP7B = ATPase copper transporting beta; FACS = Fluorescence-Activated Cell Sorting; Flow Zytometrie, HELLP = Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets; HLH = Histiolympozytäre Hämophagozytose

Tabelle 2: Labordiagnostik bei V. a. TMA

	Labor	Parameter	Fragestellung	
Obli- gat	Hämatologie	Komplettes Differentialblutbild (Ausstrich, Fragmentozytenanteil) Retikulozytenzahl, Polychromasie	Mikroangiopathisch, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	
	Klinische Chemie	Kreatinin, LDH, Haptoglobin, Ferritin, Triglyceride Troponin, NT-proBNP, Transaminasen, Lipase Eiweiß-Ausscheidung im Urin, Mikrohämaturie, Hämoglobinurie	Hämolyse Organdysfunktion	
	Gerinnung	PTZ, APTT, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin, ADAMTS13-Aktivität, ADAMTS13-Inhibitor, Anti- ADAMTS13 Antikörper	Hyperfibrinolyse, Sepsis, DIC, TTP	
	Mikrobiologie/ Virologie	Stuhlkulturen auf EHEC und Shigellen, Shiga- Toxin im Stuhl oder Blut Blutkulturen Serologie und PCR auf HIV, Hep. B, C, CMV, EBV, Hanta-Virus	EHEC-HUS Streptococcus pneumoniae-HUS HIV-assoziierte TMA Infektion mit Hanta-Viren, Hepatitis-Viren, CMV und EBV	
	Schwangerschaftstest (Frauen im gebärfähigen Alter)	Beta-HCG, sFLT1/PIGF	HELLP, Eklampsie	
	Immunologie	Coombs-Test		Autoimmunhämolyse, Evans-Syndrom
Anti-ADAMTS13 Autoantikörper			iTTP	
Spe- zielle Indi- kati- onen	Immunologie	sC5b-9, C3, C4, Anti-Faktor-H-AK Anti-Cardiolipin Ak ANA, Subsets	cmTMA Antiphospholipidsyndrom SLE, etc.	
	Knochenmarkpunktion	KM-Zytologie, KM-Histologie	Knochenmarkkarzinose	
	Nierenbiopsie	Immunhistochemie	Komplementabhängige Nephropathie, cmTMA	
	Hautbiopsie	Immunhistochemie	Thrombotische Mikroangiopathie	
	Molekulargenetik	ADAMTS13-Mutation		Hereditäre TTP (Upshaw-Schulman-Syn- drom)
		Faktor H-Mutation, Faktor I-Mutation, Faktor-B- Mutation, MCP-Mutation (CD46), C3-Mutation, DGKE-Mutation, Thrombomodulin-Mutation, MMACHC-Mutation, Plasminogen-Mutation		cmTMA (aHUS)

Legende:

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13, DIC = disseminierte intera-
vasale Gerinnung, TTP = thrombotisch thrombozytopenische Purpura, EHEC = enterohämorrhagische Escherichia
coli, HUS = hämolytisch urämisches Syndrom, APS = Antiphospholipid-Syndrom, cmTMA = complement-vermittelte
TMA, SLE = systemischer Lupus Erythematoses, HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, sFLT1/
PIGF = **soluble fms-like tyrosine kinase-1 / placental growth factor Ratio**, sC5b-9 = löslicher terminaler Kom-
plementkomplex, MCP = membrane cofactor protein, DGKE = Diacylglycerol-Kinase-Epsilon, MMACHC = Methylmalon-
ic aciduria and homocystinuria type C protein,

Der PLASMIC-Score ist ein Surrogat zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer ADAMTS13-Defizienz. Er berücksichtigt nicht den Verlauf von Laborparametern und sollte stets nur zur initialen Einschätzung herangezogen werden, bis das Ergebnis der ADAMTS13-Bestimmung vorliegt. Er sollte nur angewendet werden, wenn die Kriterien einer MAHAT erfüllt sind.

Tabelle 3: Parameter zur Berechnung des PLASMIC Scores nach Bendapudi et al. Lancet Haematology 2017[5]

Parameter	Grenzwert	Punktzahl
Thrombozyten	<30 G/L	1
Kreatinin	<2mg/dl	1
Hämolyse-Parameter		
Retikulozytenzahl	>2,5%	
oder indirektes Bilirubin	>2mg/dl	1
oder Haptoglobin	Nicht nachweisbar	
Keine Transplantation		1
Kein Malignom		1
INR (keine Koagulopathie)	<1,5	1
MCV	<90 fl	1
Die Addition der Punktzahl ergibt den Plasmic-Score.		
Wahrscheinlichkeit einer schweren ADAMTS13 Defizienz		
Niedrig (0%-4%)		0-4
Intermediär (5%-24%)		5
Hoch (62% - 82%)		6-7

4 Thrombotisch thrombozytopenische Purpura - TTP

4.1 Zusammenfassung

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zur Krankheitsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Leitbefund ist - wie bei allen TMA - eine Thrombozytopenie mit mikroangiopathischer Hämolyse. Die klinische Symptomatik einer TTP ist sehr variabel und wird bestimmt durch das Ausmaß der Ischämie in den betroffenen Gefäßabschnitten.

Die seltene hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom (USS), wird durch homozygote oder doppelt heterozygote Mutationen im ADAMTS13-Gen verursacht. Die erworbene Form (iTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von inhibitorischen und/oder eliminierenden Autoantikörpern gegen ADAMTS13.

Entscheidend zur Senkung von Morbidität und Mortalität sind rasche Diagnosestellung und die Einleitung gezielter Therapiemaßnahmen [8].

4.2 Grundlagen

Ursache der TTP ist ein Mangel der von-Willebrand-Faktor (vWF) - spaltenden Protease, ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13) [2] [9-11].

VWF wird in Endothelzellen und Megakaryozyten produziert. Nach Speicherung in den α -Granula der Thrombozyten und den Weibel-Palade Körperchen der Endothelzellen als ultragroße VWF (ULVWF) -Multimere, erfolgt die Freisetzung und Bindung an die Gefäßendothelien [12]. Im Blutstrom kommt es in Abhängigkeit der Scherraten zur Streckung der ULVWF-Multimere mit konformationeller Aktivierung der Bindungsstellen für Thrombozyten an der A1-Domäne sowie der Bindungsstellen für ADAMTS13 an der D4-CK Domäne und der A2-Domäne des VWF. ADAMTS13 ändert während Bindung an VWF seine Proteinkonformation: das im Blutstrom normalerweise geschlossene, inaktive Molekül öffnet sich durch Lösung einer Bindung zwischen der CUB 1-2 und der Spacer Region. Dadurch entfaltet sich das Molekül und die proteolytische Aktivität gegenüber VWF nimmt zu. ADAMTS13 reguliert damit effektiv die Größe der VWF-Moleküle: ULVWF-Multimere werden in kleinere, weniger aktive VWF-Fragmente gespalten. Da die Thrombogenität der ULVWF größer ist als die kleinerer VWF Multimere wird die Thrombogenität des VWF dadurch vermindert.

Eine TMA mit einer ADAMTS13-Aktivität $< 10\%$ ist eine TTP. Bei schwerem ADAMTS13 Mangel persistieren ULVWF-Multimere. Ein Trigger (z. B. Infektion, Schwangerschaft) kann dann zur Bildung von plättchenreichen Thromben mit Okklusion der Mikrozirkulation und dem Vollbild einer TTP führen. Zwei Formen der TTP sind heute bekannt. Die häufigere Form der autoimmunen TTP (iTTP) ist das Ergebnis der Hemmung oder der vermehrten Elimination von ADAMTS13 durch zirkulierende Autoantikörper gegen ADAMTS13 [13]. Seltener sind die ADAMTS13 Spiegel kongenital auf Grund homozygoter oder doppelt heterozygoter Mutationen im *ADAMTS13* Gen vermindert (Upshaw - Schulman-Syndrom).

Ein Teil der Pat. mit erworbener TTP hat eine ADAMTS13-Aktivität $<10\%$ ohne initialen Nachweis von ADAMTS13 IgG-Antikörpern und ohne *ADAMTS13* Mutation (bis zu 25% aller TTP-Pat.). Diese Form wird aktuell diskutiert und als TTP of unidentified pathophysiology (uTTP) bezeichnet [14]. Systematische klinische Studien zur Identifikation und Charakterisierung dieser Pat. sind notwendig, um die Pathophysiologie bei diesen Pat. zu erklären.

4.2.1 Autoimmune thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (iTTP)

Die klassische immunvermittelte TTP (iTTP) macht $>90\%$ aller TTP-Pat. aus. Antikörper gegen ADAMTS13 können bei 90% aller Pat. mit iTTP nachgewiesen werden, meist sind sie vom Typ IgG. In 20% der Pat. werden auch IgA oder IgM Antikörper gefunden. Bei vielen iTTP-Pat. sind die Antikörper inhibitorisch, andere Antikörper führen vornehmlich zu einer erhöhten Clearance des Enzyms [15]. Die Bindung der Antikörper erfolgt meist an der Spacer-Region, andere Epitope werden auch erkannt [12]. Während bei Gesunden oder Pat. mit HUS oder Sepsis ADAMTS13 in geschlossener Konformation zirkuliert, findet sich bei Pat. mit iTTP das Protein in der Regel offen. Es wurde gezeigt, dass die Bindung von ADAMTS13 Antikörpern bei der Öffnung der Konformation eine wichtige Rolle spielt [16]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sollten alle iTTP-Pat. in ein nationales TTP-Register eingeschlossen werden (z.B. TTP-Register Universitätsmedizin Mainz).

4.2.2 Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) - Upshaw Schulman Syndrom

Neben der erworbenen Form gibt es die sehr seltene angeborene TTP [17], auch Upshaw-Schulman-Syndrom genannt. Nur etwa 5% aller TTP-Fälle lassen sich auf genetische Defekte zurückführen, die Prävalenz von cTTP liegt bei 0,5-2 pro eine Million [8]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Prävalenz in der Bevölkerung sehr viel höher sein könnte und viele nicht diagnostizierte Fälle vorkommen dürften [18]. Typischerweise wird bei cTTP eine fehlende ADAMTS13-Aktivität in Abwesenheit von Anti-ADAMTS13-Antikörpern beobachtet. Die erste Beschreibung stammt von Upshaw und Schulman, die in den 1960er und 1970er Jahren über

Pat. mit wiederkehrenden TMA-Episoden berichteten [19]. Die cTTP wird durch eine homozygote oder doppelt heterozygote Mutation des *ADAMTS13-Gens* mit stark verminderter ADAMTS13 Plasmaaktivität verursacht. Heterozygote Träger gelten als asymptomatisch. Allerdings gibt es Hinweise, dass auch leicht verminderte ADAMTS13 Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle verbunden sein könnten [20]. Derzeit sind mehr als 200 pathogene Mutationen beschrieben, die über die gesamte kodierende Region der ADAMTS13 verteilt sind. Die cTTP ist eine Systemerkrankung, an der mehrere Organe beteiligt sind. Pat. mit cTTP können je nach Erkrankungsalter und Stadien des Krankheitsverlaufs manifeste oder klinisch stumme Manifestationen aufweisen. Es scheint zwei unterschiedliche Perioden mit hohem Risiko für akute cTTP zu geben: im Säuglingsalter und während der Schwangerschaft. Der genaue Mechanismus, der dieser biphasischen Verteilung zugrunde liegt, ist nicht vollständig verstanden [21]. Möglicherweise ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation abhängig von der zugrundeliegenden Mutation: manchmal sind die Pat. bereits in der frühen Kindheit symptomatisch, typisch ist ein Neugeborenen-Ikterus mit der Notwendigkeit einer Austauschtransfusion. Andere entwickeln die Erkrankung trotz persistierender, schwerer ADAMTS13-Defizienz erst im 3.-4. Lebensjahrzehnt [22]. Pat. mit cTTP haben häufig renale, kardiale und neurologische Komplikationen, ausgelöst durch chronische oder rezidivierende Mikrozirkulationsstörungen [21]. Mögliche Auslöser für akute Episoden sind Infektionen, Schwangerschaft, Operationen, aber auch Alkoholmissbrauch [23].

Wegen der Seltenheit der Erkrankung sollten alle cTTP-Pat. in das internationale Upshaw-Schulman Register eingeschlossen werden [24, 25].

4.3 Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik einer TTP ist häufig unspezifisch. So vielfältig die Beteiligung verschiedener Organe (Gehirn, Herz, Nieren, Darm), so vielfältig können die Symptome sein. Die sehr variable Klinik reicht von allgemeiner Schwäche, Durchfall oder Sehstörungen bis hin zum Schlaganfall oder plötzlichem Herztod (siehe [Tabelle 4](#)). Einzelne Symptome sind aber häufiger: allen voran stehen neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, neurologische Defizite, Sehstörungen, Aphasie und Krampfanfälle. Eine schwere Hämolyse und ausgeprägte Thrombozytopenie mit klinischer Symptomatik tritt meist erst nach gewisser Zeit der Erkrankung auf, wenn der Verbrauch von Thrombozyten und die mechanische Hämolyse einen in der Summe großen Gefäßquerschnitt umfasst. Daher kann im Umkehrschluss eine Thrombenbildung an wenigen, für die Organdurchblutung relevanten Gefäßen – z. B. am Stammhirn – zu schweren neurologischen Symptomen ohne Nachweis einer relevanten Thrombozytopenie oder Hämolyse führen. Selten kommt es auch zu einer Pankreatitis. Eine aufgrund der Mikrozirkulationsstörung bedingte Pankreatitis als sekundäres Phänomen muss unterschieden werden von einer primären Pankreatitis mit einer dadurch ausgelösten TTP.

Tabelle 4: Mögliche Symptome einer akuten TTP zum Zeitpunkt der Erstvorstellung modifiziert nach Mariotte, E. et al. 2016, Scully et al., 2023 [26, 27]

Leitbefund	Symptome	Häufigkeit
Thrombozytopenie	Petechien, Purpura, Hämatome, Epistaxis, Zahnfleischbluten, Makrohämaturie, Menorrhagie, gastrointestinale Blutungen, Netzhautblutungen, verlängertes Nachbluten (nicht obligat)	100%
Anämie, Hämolyse	Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Erschöpfung, Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Ikterus, Hyperbilirubinämie	100%
Neurologische Symptome (oft flüchtig und variabel, rasche Verschlechterung möglich)	Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Benommenheit, Aphasie, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen, Halbseitenlähmung als transiente Symptome (transiente ischämische Attacke) oder anhaltend (ischämischer Schlaganfall), epileptische Anfälle, Enzephalopathie, Koma	61%, Schwere neurologische Störungen 31%
Unspezifische Symptome	Arthralgie, Myalgie, Fieber (>37.5°C)	40%
Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung, Proteinurie, Mikrohämaturie, Oligo-/Anurie	40% (ANV 10%). Bei iTTP lediglich milde Nierenfunktionsstörung, bei cTTP deutlich häufiger Nierenbeteiligung.
Kardiale Beteiligung	Troponin-Erhöhung, EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Hypotonie, Herzinsuffizienz, erhöhtes NT-proBNP, akuter Herzstillstand	
Gastrointestinale Beteiligung	Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Pankreatitis, Hyperglykämie, Darmischämie, Laktat-Erhöhung	35%

4.4 Diagnose

Basis der Diagnose einer TTP ist der Nachweis einer Coombs-negativen Hämolyse mit Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blut und Thrombozytopenie. Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität sowie des ADAMTS13 Inhibitors bzw. von Anti-ADAMTS13 Antikörpern ist essenziell zur Abgrenzung einer TTP von anderen Formen einer TMA. (siehe [Tabelle 1](#) bis [Tabelle 3](#), sowie [Abbildung 1](#)). Die Blutentnahme in Citrat-Antikoagulans für die ADAMTS13 Diagnostik muss vor einer eventuellen Transfusion von Blutprodukten oder einer Plasmatherapie erfolgen. EDTA-Blut ist zur Bestimmung der erforderlichen Parameter nicht brauchbar, EDTA hemmt die ADAMTS13-Aktivität irreversibel [28]. Verlaufsuntersuchungen der ADAMTS13-Aktivität und der Inhibitor-Titer erlauben ein Monitoring v. a. bezüglich der Effektivität immunsuppressiver Therapie [29]. Bei Pat. mit bekannter iTTP besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen niedriger ADAMTS13-Aktivität (<10%) und dem klinischen Rezidivrisiko der Erkrankung [30]. Die Abgrenzung einzelner Formen einer TMA von anderen Erkrankungen mit Anämie und Thrombozytopenie erfordert eine Reihe von diagnostischen Schritten wie im Abschnitt TMA beschrieben. Zusätzliche Diagnostik bei Verdacht auf TTP oder HUS ist in [Tabelle 5](#) dargestellt.

Tabelle 5: Zusätzliche Diagnostik bei V. a. TTP oder HUS

Organschäden:	
Gehirn	Schädel-Computertomographie, Perfusions-MRT des Schädels, EEG, (S100 beta, NSE, neurokognitive Tests)
Nieren	Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate, Harnmengen Harn-Albuminausscheidung (z.B. Albumin/Kreatinin Ratio)
Herz	EKG, Troponin, NT-proBNP, Echokardiographie
Lunge	Sauerstoffsättigung, Gasaustausch
Koagulation	Plasmatische Gerinnung, Antiphospholipid-Antikörper
Pankreas	Blutzucker, Serum Lipase
Spezifische Diagnostik:	
Allgemeines:	Biobanking, Probenahme für mögliche klinische Studien Blutgruppe, Schwangerschaftstest, Vitamin B12, Folsäure, Coeruloplasmin, Virologie (Serologie und PCR auf HIV, Hepatitis B und C, CMV, EBV, Hanta-/Puumala-Virus), Schilddrüsenparameter, Autoimmun-Analytik (ANA, Subsets, Anti-Phospholipid-Antikörper), Harnanalyse, Ferritin
Bei V.a. Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP):	ADAMTS13-Aktivität, (-Antigen), Anti-ADAMTS13-Antikörper und -inhibitor; VWF:Ag, VWF-Aktivität, (VWF Multimerenmuster), ADAMTS13-Genanalyse bei V.a. hereditäre TTP (cTTP)
Bei V.a. Hämolytisches urämisches Syndrom (HUS):	Tests auf bakterielle Infektionen / Toxine (E. coli, Shigella, S. pneumoniae), Komplementanalysen: sC5b-9, C3, C4, CH50, APH50, C5a, CFH-Antikörper, Komplementfaktoren-Genanalysen
Krankengeschichte	Begleit- und Vorerkrankungen, mögl. Auslösefaktoren, (Malignom, Infektionen, Systemerkrankungen, Transplantation, Schwangerschaft, Operation), Drogen, Medikamente, Familienanamnese

Legende:

NSE = Neuron spezifische Enolase, S100 beta = Gliales Protein, welches bei Schädigung der Blut-Hirnschranke ins Blut ausgeschüttet wird und das Ausmaß einer Hirnschädigung abschätzen lässt.

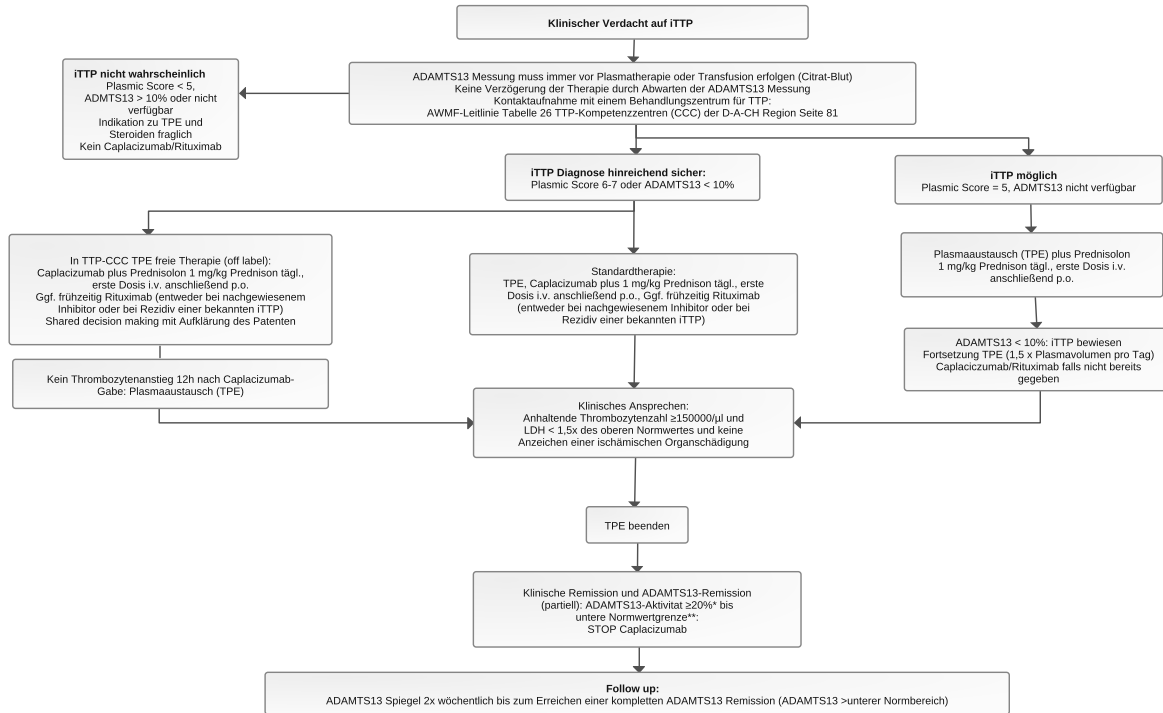
4.5 Therapie

4.5.1 Therapiestruktur

4.5.1.1 iTTP (erworbene, autoimmunvermittelte TTP)

Bei Pat. mit V. a. TTP ist ein rascher Therapiebeginn indiziert siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Behandlung bei V.a. iTTP



Legende:

* und **: Remissionskriterien nach Cuker et al., [49]

Die Behandlung von Pat. mit iTTP fußt auf folgenden Pfeilern:

1. Hemmung der Bildung von Mikrothromben durch gegen von Willebrand-Faktor (VWF) gerichtete Therapie mit Caplacizumab
2. Immunsuppression mit Rituximab (+/- Steroiden) zur Hemmung der Autoantikörperbildung
3. Elimination der anti-ADAMTS13 Autoantikörper durch Plasmaaustausch (TPE).
4. Erhöhung der ADAMTS13-Aktivität durch Plasmatherapie, in aller Regel Plasmaaustausch (TPE).

4.5.1.1.1 Caplacizumab

Zur Behandlung der iTTP steht als einzig zugelassene Substanz der Anti-von Willebrand-Faktor Antikörper (Nanobody) Caplacizumab zur Verfügung [31]. Caplacizumab bindet an die A1-Domäne des VWF, inhibiert damit die Interaktion zwischen VWF und Thrombozyten und vermindert so die Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation. Die aktuelle Zulassung fordert in der Initialphase noch die Kombination mit Plasma-Austausch und Immunsuppression, nach Normalisierung der Thrombozytenzahlen wird Caplacizumab bis zum Anstieg der ADAMTS13-Aktivität jedoch in Kombination mit Immunsuppression gegeben. Die Anwendung von Caplacizumab verkürzt die Dauer der Thrombozytopenie, vermindert die durchschnittliche Anzahl der erforderlichen Plasma-Austausch Sitzungen (5,8 vs. 9,4 Caplacizumab vs. Placebo), geht allerdings einher mit einem erhöhten Risiko für Blutungen (erworbenes von Willebrand-Syndrom) und Kopfschmerzen [32- 37]. Caplacizumab führt zu einem unmittelbaren, anhaltenden Anstieg der Thrombozyten und verhindert wirksam das Auftreten von TTP-Exazerbationen. Caplacizumab wird in einer Dosis von 10mg pro Tag s. c. (Ausnahme: erste Dosis i.v. vor der ersten TPE) ab Diagnosestellung jeweils nach dem täglichen Plasmaaustausch angewandt. Nach Beendigung der Plasmabehandlung empfehlen die Leitlinien - entgegen der Fachinforma-

tion - die Therapie bis zum Erreichen eines ADAMTS13 Spiegels von >20% fortzusetzen. Ein vorzeitiges Absetzen (wenn ADAMTS13 noch <10% ist) führt oft zu Exazerbationen der TTP.

Eine Primärbehandlung mit Caplacizumab ohne Plasmaaustausch gewinnt an Bedeutung und ist an Zentren mit großer Erfahrung (TTP-CCC) eine mögliche Option im Sinne eines „shared decision“ Verfahrens, insbesondere wenn die Diagnose iTTP sicher ist (ADAMTS13 <10%, Rezidiv). Registerdaten und umfangreiche Fallsammlungen belegen die Sicherheit und Effektivität dieses Ansatzes. Voraussetzung dafür ist die unmittelbare Verfügbarkeit von Caplacizumab und Rituximab sowie die kurzfristige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität auch im Verlauf der Therapie [38- 42].

Beim (sehr seltenen) Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter Caplacizumab muss diese Therapie beendet und gegebenenfalls durch die Gabe eines VWF-Konzentrates antagonisiert werden. Dafür sollen nur plasmatische VWF oder FVIII/VWF Konzentrate verwendet werden. Das rekombinante VWF-Konzentrat enthält auch die ultragroßen VWF Multimere und kann zu einer Exazerbation der TTP führen. Nach Beendigung von Caplacizumab muss mit einem Rezidiv der TTP gerechnet werden, sofern ADAMTS13 noch niedrig ist. Daher sind tägliche Laborkontrollen notwendig. Eine Behandlung der TTP in einer solchen Situation muss mittels Plasmaaustausch erfolgen, experimentell steht auch das rekombinante ADAMTS13 Konzentrat zu Verfügung (nicht für die iTTP zugelassen).

4.5.1.1.2 Plasma-Austausch (TPE)

Die Einführung der Plasma-Austauschtherapie (Therapeutic Plasma Exchange - TPE) hat die Letalität der TTP schon vor ca. 35 Jahren von >90% auf etwa 20% gesenkt [1], mittlerweile liegt die Mortalität bei akuter iTTP unter TPE und heutiger Standardtherapie unter 10% [42].

Während dieses Verfahrens wird das 1,5-fache des geschätzten Plasmavolumens entfernt und durch Spenderplasma oder Virusinaktiviertes Poolplasma ersetzt. Durch TPE werden Autoantikörper, UL-VWF Multimere, Immunkomplexe und Sludge entfernt und ADAMTS13 sowie VWF mit normaler Multimerenkomposition ersetzt. Die Behandlung muss täglich über einen großlumigen zentralen Katheter erfolgen bis Thrombozytenzahl, LDH, Hämolyse und Organfunktion normalisiert sind. Bei refraktären Fällen und schwerer Organdysfunktion kann die Behandlungsintensität durch Erhöhen des ausgetauschten Plasmavolumens oder durch zweimal tägliche Therapie erhöht werden.

Pat. mit angeborenem ADAMTS13-Mangel sprechen in der Regel schnell auf eine Plasmatherapie an. Meist sind Plasmainfusionen ausreichend, in schweren Fällen auch TPE, die Thrombozytenzahl normalisiert sich innerhalb weniger Tage. Pat. mit sekundären TMA-Typen (Transplant-assoziierte, Arzneimittel- oder Infektionsinduzierte TMA) sprechen nicht gut auf TPE an.

Nachteile der TPE sind neben dem technischen und zeitlichen Aufwand (Venenzugang, Apheresemaschine, Personal, Bereitstellung und Auftauen von großen Mengen Spenderplasma) auch die Verträglichkeit (allergische Reaktionen, Citrat-Toxizität, potenzielle Infektionsübertragung, Immunogenität). Auch ist das Verfahren rein symptomatisch und behandelt nicht gezielt die zugrunde liegende Pathophysiologie.

4.5.1.1.3 Immunsuppression

4.5.1.1.3.1 Rituximab

Die Hinzunahme von Rituximab verkürzt die Dauer und Anzahl der notwendigen Plasmaaustauschsitzungen und vermindert das Rezidivrisiko [43]. Bislang ist Rituximab nicht für die The-

rapie der iTTP zugelassen. Mittlerweile (Stand 12/2024) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) die Anwendung von Rituximab bestimmter Hersteller als KV-Leistung ermöglicht. Die Liste der Hersteller kann über die Homepage des GBA abgerufen werden (<https://www.g-ba.de/service/fachnews/163/>). Die Dosierung von Rituximab ist Gegenstand aktueller Studien, derzeit ist die intravenöse Gabe von 375 mg/m² einmal wöchentlich für 4 Wochen üblich, alternativ ist die zweimalige Gabe von 1000 mg absolut im Abstand von zwei Wochen möglich. Eine Immunsuppression mit Rituximab ist bei iTTP effektiv und erreicht meist eine Elimination der Autoantikörper innerhalb weniger Wochen, die Wirkung hält teilweise langfristig an.

Eine präemptive Strategie mit Gabe von Rituximab bei ADAMTS13-Rezidiven im Verlauf vermag klinische Rezidive zu verhindern [44- 46].

4.5.1.1.3.2 Corticosteroide

Corticosteroide (1 mg/kg Prednison tägl., erste Dosis i.v. anschließend p.o.) werden bei iTTP verwendet, um die weitere Antikörperbildung zu unterdrücken, um Akut-Phasen-Reaktionen und den Scherstress zu reduzieren, die endotheliale Funktion zu verbessern und Nebenwirkungen des TPE zu reduzieren. Nach Beginn mit Rituximab kann die Steroid-Therapie meist rasch ausgeschlichen werden.

4.5.1.1.4 Supportivtherapie

Die Transfusion von Erythrozyten ist notwendig, wenn die Hämolyse zu schwerer Anämie führt, wobei die optimale Transfusionsschwelle nicht definiert ist. Eine prophylaktische Thrombozytentransfusion ist kontraindiziert. Thrombozytenkonzentrate sollten nur bei lebensbedrohlichen Blutungen zum Einsatz kommen. Bei TTP-Pat. ist häufig eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich, da sich die klinische Situation in kurzer Zeit trotz Therapie akut verschlechtern kann. Eine neurologische Verschlechterung durch zerebrale Ischämie kann eine Sedierung, mechanische Beatmung oder eine antikonvulsive Therapie erforderlich machen. Eine kardiale Minderperfusion erfordert eine hämodynamische Überwachung, Kreislaufunterstützung und ggf. koronare Interventionen. Ein Nierenversagen erfordert ein sorgfältiges Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement und gelegentlich eine Nierenersatztherapie. Während all diesen anspruchsvollen medizinischen Maßnahmen müssen TPE und spezifische TTP-Behandlungen fortgesetzt werden, was zu logistischen Herausforderungen führen kann.

Trotz konsequenter Therapie kann es nach initialem Ansprechen nach einigen Tagen zu einer Exazerbation der TTP kommen, die auch tödlich enden kann. Allerdings ist dies bei primärem Einsatz von Caplacizumab sehr selten [42]. Oft ist dies durch eine Infektion (ZVK, Steroide) getriggert, sodass ein mikrobiologisches Monitoring und eine i.v. Antibiotikatherapie schon bei geringstem Infektionsverdacht notwendig sind. Unter konventioneller Therapie mit TPE und Steroiden ist die Mortalität immer noch bei mindestens 10% [1]. Es gibt auch Hinweise auf ein Boosting der Auto-Antikörper durch TPE, daher kommt TPE-freien Konzepten mit frühzeitiger Gabe von Caplacizumab und Rituximab mittlerweile eine besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 4.5.1.1.1).

Eine Thromboseprophylaxe (z. B. mit niedermolekularen Heparinen) sollte bei hospitalisierten Pat. ab einer Thrombozytenzahl >50 G/L begonnen werden [47].

4.5.1.1.5 Refraktäre iTTP

Refraktäre iTTP-Episoden sind unter einer Behandlung mit Caplacizumab ab Start der Therapie und Rituximab sehr selten. Selbst bei persistierenden Auto-Antikörpern gegen ADAMTS13 und anhaltender, schwerer ADAMTS13-Defizienz trotz Rituximab korrigiert sich unter Caplacizumab die Thrombozytopenie in wenigen Tagen und eine refraktäre iTTP ist unter Caplacizumab äußerst selten [42]. Die sorgfältige differentialdiagnostische Aufarbeitung bei persistierender Thrombozytopenie sollte alternative Ursachen (Infektion/(Katheter)-Sepsis, DIC/Hyperfibrinolyse, Komplementaktivierung) identifizieren (siehe auch [Tabelle 1](#) Differentialdiagnosen). Eine wiederholte Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und ggf. des ADAMTS13 Antikörper-Titers können helfen, die Situation richtig einzuschätzen. Ist keine andere Ursache für die Thrombozytopenie nachweisbar, ist eine Intensivierung der TTP-Behandlung notwendig. Folgende Optionen sollten je nach klinischem Verlauf eingesetzt werden:

Plasmaaustausch (bis zu 2 x pro Tag), Caplacizumab (falls nicht bereits gegeben), Intensivierung der Immunsuppression (Rituximab falls nicht bereits gegeben, Daratumumab, Obinotuzumab, Bortezomib, alle „off-label“) [48].

4.5.1.1.6 iTTP-Rezidive

Ein TTP-Rezidiv ist definiert als erneute Thrombozytopenie $< 150\ 000/\mu\text{l}$ ($< 150\ \text{Gpt/L}$) (nach Ausschluss anderer Ursachen) mit oder ohne Anzeichen einer Organschädigung bei schwerer ADAMTS13-Defizienz [49]. Bei V. a. ein klinisches Rezidiv der TTP ist ebenfalls ein rascher Therapiebeginn erforderlich, welcher dem Behandlungsgang bei Primärdiagnose folgt ([Abbildung 2](#)). Auch im Rezidiv sollte die Diagnostik identisch ablaufen, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

Liegt kein klinisches Rezidiv, sondern nur ein Abfall der ADAMTS13-Aktivität vor, so ist die präemptive Gabe von Rituximab (off-label use) indiziert [30, 50]. Daten zum Longitudinalverlauf von ADAMTS13-Spiegeln und ADAMTS13-Inhibitor-Titern unterstützen dieses Vorgehen [51].

Das Ansprechen der iTTP auf eine Therapie sollte anhand der Kriterien in [Tabelle 6](#) erfolgen [49].

Tabelle 6: Überarbeitete Outcome-Definitionen für iTTP und ihre klinischen Implikationen (basierend auf Cuker et al., [49]).

Kategorie	Outcome	Definition	Klinische Implikationen
Response	Klinisches Ansprechen	Dauerhafte Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ und LDH $< 1,5 \times$ oberer Normwert sowie keine klinischen Hinweise auf neue oder fortschreitende ischämische Organschäden.	Vor-Remission: TPE kann in der Regel bald nach Erreichen eines klinischen Ansprechens beendet und die Pat. aus stationärer Therapie entlassen werden.
Exazerbation	Klinische Exazerbation	Nach einem klinischen Ansprechen und vor einer klinischen Remission fällt die Thrombozytenzahl erneut auf $< 150 \times 10^9/L$ (andere Ursachen ausgeschlossen), mit oder ohne klinische Hinweise auf neue oder fortschreitende ischämische Organschäden, innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen von TPE oder Caplacizumab.	Anhaltende schwere ADAMTS13-Defizienz nach klinischem Ansprechen bedeutet erhöhtes Exazerbationsrisiko. Immunsuppression (Kortikosteroide, Rituximab) kann eine ADAMTS13-Remission induzieren. Anti-VWF-Therapie (Caplacizumab) bis zum Erreichen einer ADAMTS13-Remission schützt vor Exazerbation.
Remission	Klinische Remission	Dauerhaftes klinisches Ansprechen mit entweder: (a) keine TPE und keine Anti-VWF-Therapie ≥ 30 Tage oder (b) Erreichen einer ADAMTS13-Remission (teilweise oder vollständig), je nachdem, was zuerst eintritt.	Nach-Remission: Eine ADAMTS13-Remission geht immer mit einer klinischen Remission einher. Klinische Remission kann aber auch ohne ADAMTS13-Remission auftreten.
Remission	Partielle ADAMTS13-Remission	ADAMTS13-Aktivität ≥ 20 % bis $<$ untere Normgrenze.	-
Remission	Vollständige ADAMTS13-Remission	ADAMTS13-Aktivität \geq untere Normgrenze.	-
Rezidiv	Klinisches Rezidiv	Nach einer klinischen Remission sinkt die Thrombozytenzahl auf $< 150 \times 10^9/L$ (andere Ursachen ausgeschlossen), mit mikroangiopathischer Anämie, mit oder ohne neue ischämische Organschäden. Ein klinisches Rezidiv muss durch Nachweis einer schweren ADAMTS13-Defizienz bestätigt werden.	Pat. ohne ADAMTS13-Remission oder mit ADAMTS13-Rezidiv haben ein erhöhtes Risiko für klinisches Rezidiv.
Rezidiv	ADAMTS13-Rezidiv	Nach einer ADAMTS13-Remission (teilweise oder vollständig) sinkt die ADAMTS13-Aktivität auf < 20 %.	Präemptive Immunsuppression (z. B. Rituximab) soll eingesetzt werden, um eine ADAMTS13-Remission wiederherzustellen und das Risiko eines klinischen Rezidivs zu senken.

4.6 iTTP in der Schwangerschaft

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) stellt in der Schwangerschaft eine besondere Herausforderung dar, da sie sowohl für die Mutter als auch für das Kind mit einem hohen Risiko verbunden ist [52]. Im Folgenden werden die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von TTP bei Schwangeren zusammengefasst (vgl. aktuelle Leitlinien z.B. AWMF-S3 TTP-Leitlinie).

4.6.1 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer TTP in der Schwangerschaft ist komplex, da sie sich klinisch mit anderen schwangerschaftsassozierten Erkrankungen wie Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder disseminierter intravasaler Gerinnung überschneiden kann. Ein entscheidendes Kriterium ist die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität:

- Eine Aktivität < 10 % bestätigt die Diagnose einer TTP.
- Zwischen 10–20 % besteht eine Grauzone, in der klinische Parameter und Antikörpernachweis berücksichtigt werden müssen.

Empfohlen wird bei jeder Schwangeren mit Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie und organbezogenen Symptomen (z. B. neurologische Störungen, Nierenfunktionsstörungen) eine Bestimmung von ADAMTS13-Aktivität und Anti-ADAMTS13-Autoantikörpern einzuleiten.

4.6.2 Therapie

Die Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsstadium (Remission vs. akuter Schub) und erfordert eine enge interdisziplinäre Betreuung durch Hämatologie, Gynäkologie und Neonatologie.

Akuter Schub:

- Therapeutischer Plasmaaustausch (TPE) ist die Standardtherapie und muss unverzüglich begonnen werden.
- Kortikosteroide (Prednisolon 1 mg/kg/Tag)
- Rituximab sollte im akuten Schub während der Schwangerschaft nur bei refraktärem Verlauf oder häufigen Rezidiven eingesetzt werden, da nur begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen.
- Caplacizumab tritt über die Plazenta in den kindlichen Kreislauf über und verursacht beim Kind eine erworbene Blutungsneigung (erworbenes von Willebrand-Syndrom). Daher sollte Caplacizumab in der Schwangerschaft nicht primär Anwendung finden. Allerdings gibt es eine Reihe von Fallberichten, die eine komplikationslose Anwendung in der Schwangerschaft dokumentieren [53]. Daher sollte bei fehlendem Ansprechen auf TPE und Steroide in Ausnahmefällen die Anwendung von Caplacizumab erwogen werden.

Experimentell kann auch versucht werden, durch die Gabe des rekombinanten ADAMTS13 Konzentrates die Autoantikörper zu neutralisieren und den TTP-Schub zu beenden. Dabei sind aber ADAMTS13- Tal- und Spitzenspiegelbestimmungen zur täglichen Dosierung notwendig. Hier ist zu erwähnen, dass das rekombinante ADAMTS13-Konzentrat nicht für die iTTP zugelassen ist und generell nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vorliegen. Der Einsatz sollte daher nur in lebensbedrohlichen Situationen in TTP-Kompetenzzentren erfolgen.

Remission:

- Bei Kinderwunsch sollte eine Beratung in einem TTP-Kompetenzzentrum erfolgen.
- Schwangere mit bekannter iTTP in Remission sollten engmaschig (monatlich) von einem Expertenteam (Hämatologie und TTP-erfahrene Geburtsmedizin) mit klinischer und laborchemischer Verlaufskontrolle überwacht werden (Monitoring).
- Eine prophylaktische Gabe von Prednisolon oder Rituximab vor Konzeption oder früh in der Schwangerschaft kann bei verminderter ADAMTS13-Aktivität erwogen werden, um das Risiko eines Rezidivs zu senken [30].

Regelmäßige Bestimmungen der ADAMTS13-Aktivität (mindestens einmal pro Trimester, im 3. Trimester engmaschiger) sind notwendig, um ein drohendes Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

4.6.3 Geburtshilfliches Management

Geburt:

- Die Entbindung sollte in einem Perinatalzentrum erfolgen.
- Bei stabiler Remission ist eine vaginale Entbindung möglich.
- Ein Kaiserschnitt ist bei geburtshilflichen Indikationen durchzuführen, nicht routinemäßig.

- Peripartal sollte eine enge hämatologische Begleitung erfolgen, da das Rezidivrisiko erhöht ist.

Stillzeit:

- Plasmaaustausch und Kortikosteroide sind mit dem Stillen vereinbar.
- Rituximab und Caplacizumab sollten in der Stillzeit vermieden oder nur nach strenger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Die interdisziplinäre Betreuung bleibt auch postpartal essenziell, um Rückfälle frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

4.7 Kongenitale TTP (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrom)

Grundlage der Behandlung der cTTP ist die Anhebung der ADAMTS13-Aktivität. Es wird zwischen einer Prophylaxe und der Therapie des akuten Schubes unterschieden. Dazu stehen zwei Optionen zur Verfügung: Gabe von rekombinanter ADAMTS13 (APADAMTASE alpha) und Plasmatherapie. Die aktuelle ISTH – Leitlinie stellt bei Verfügbarkeit eindeutig die rADAMTS13 Gabe über die Gabe von Plasmapräparaten [54]. Die AWMF-S3-TTP-Leitlinie gibt aufgrund bis dato fehlender Evidenz keine Präferenz bezüglich der Anwendung von rADAMTS13 vs. Plasma [55].

Im Falle eines akuten Schubes einer cTTP mit Organfunktionsstörung ist die Gabe von rekombinanter ADAMTS13 (rADAMTS13, ADZYNMA®) möglich. Rekombinante ADAMTS13 ist von der Food and Drug Administration (FDA) und der European medicines agency (EMA) unter „außergewöhnlichen Umständen“ (aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es nicht möglich vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung zu erhalten, s. Fachinformation ADZYNMA) zugelassen und steht in Deutschland seit dem 01.09.2024 zur Behandlung der cTTP zur Verfügung [56]. Die Dosis beträgt 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1., 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2. Und 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der akuten Episode (Fachinformation ADZYNMA®). Als Rezidivprophylaxe ist die Gabe von 40 I.E./kg Körpergewicht alle 14 Tage indiziert. Falls rekombinantes ADAMTS13 nicht zur Verfügung steht, sind alternativ Plasmainfusionen (20 ml/kg KG) sinnvoll [54].

Seit der Zulassung von rADAMTS13 hat die FDA eine Sicherheitsmitteilung (safety communication) publiziert, welche auf das potentielle Risiko der Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen ADAMTS13 hinweist. Zum Zeitpunkt der Publikation dieser Leitlinie ist ein Todesfall in Zusammenhang mit der Behandlung mit rADAMT13 berichtet.

Sowohl unter Plasma-Infusionen als auch unter rekombinantem ADAMTS13 sind Einzelfälle einer Antikörperentwicklung beschrieben. Aufgrund der Erfahrung in der Therapie zahlreicher cTTP-Patienten an Zentren mit mehrjähriger Beobachtung gibt es keine weiteren Hinweise auf die Entstehung von klinisch relevanten Allo-Antikörpern, welche die Therapie beeinträchtigen. Daher sollte diese Sicherheitsmitteilung kein Grund sein, auf eine notwendige Therapie zu verzichten. Alle cTTP Pat. sollten vor Beginn der Therapie und dann regelmäßig auf Anti-ADAMTS13 Antikörper oder -inhibitoren getestet werden.

Caplacizumab ist zur Behandlung der cTTP nicht zugelassen, wäre aber im akuten Schub ebenfalls wirksam.

Ein regelmäßiges (2x/Jahr) Monitoring auf Organschäden (EKG, Echokardiografie, NT-pro-BNP, neurokognitive Testungen, Nierenwerte, neurologische/psychiatrische Untersuchungen) und auf Infektionen (Hepatitis, HIV, Parvovirus, etc.) ist sinnvoll.

4.7.1 cTTP und Schwangerschaft

Schwangerschaft ist der wichtigste Trigger für einen akuten Schub einer cTTP. Falls nicht bereits erfolgt, ist eine regelmäßige, prophylaktische Plasmainfusion für schwangere Patientinnen indiziert. Für die Anwendung von rADAMTS13 in der Schwangerschaft gibt es bislang keine ausreichenden Sicherheitsdaten. Die Anwendung von rekombinanter ADAMTS13 während der Schwangerschaft darf daher nur nach einer sorgfältigen Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos durch den behandelnden Arzt vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Dosierung und Intervalle müssen im Verlauf der Schwangerschaft angepasst werden. Unabhängig von der prophylaktischen Behandlung sind regelmäßige Überwachung von Blutbild und Hämolyseparametern sowie klinische und geburtshilfliche Kontrollen erforderlich, um eine subklinische TMA bei der Mutter und Schwangerschaftskomplikationen bei Föten (z.B. Plazentainsuffizienz durch Mikrozirkulationsstörungen) zu erkennen (s. auch Empfehlungen für schwangere iTTP-Patientinnen in Kapitel 4.6.1).

5 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)

5.1 Zusammenfassung

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine Form der Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), bei der als führendes Symptom ein Nierenversagen auftritt. Unterschieden werden das Infekt-induzierte HUS, meist nach einer Durchfallerkrankung mit Shiga-Toxin bildenden E. coli (EHEC-HUS oder STEC-HUS) oder nach einem respiratorischen Infekt mit Streptococcus pneumoniae (SP-HUS) auftretend, von einer durch Komplementaktivierung vermittelten TMA, auch als atypisches HUS (aHUS) bezeichnet.

Basis der Behandlung eines HUS ist die optimale Supportivtherapie, bei komplementvermitteltem HUS stehen mehrere Substanzen zur medikamentösen Komplementinhibition zur Verfügung. Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz ist die Einleitung einer Hämodialyse notwendig.

5.2 Grundlagen

5.2.1 Definition und Basisinformationen

Eine thrombotische Mikroangiopathie mit Nierenversagen als führendem Symptom wird als hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) bezeichnet. 1955 wurde erstmals dieser Begriff von Gasser – einem Schweizer Pädiater – verwendet [57]. Neben einem Infekt-induziertem HUS, meist nach einer Durchfallerkrankung mit Shiga-Toxin bildenden E. coli (EHEC-HUS oder STEC-HUS) oder nach einem respiratorischen Infekt mit Streptococcus pneumoniae (SP-HUS), gibt es das Komplement-vermittelte HUS (cmHUS), auch atypisches HUS (aHUS) genannt. Streng genommen darf der Begriff cmHUS nur nach Ausschluss einer Grunderkrankung oder einer Infektion verwendet werden. Der Nachweis einer Komplement-Dysregulation oder DGKE-Mutation (Diacylglycerol Kinase epsilon) ist nicht zwingend zur Diagnose eines cmHUS erforderlich [58].

Eine sichere Unterscheidung zwischen HUS und TTP ist auf Basis rein klinischer Daten schwierig, Schlüsseluntersuchung ist die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität im Plasma. Bei Kindern ist das STEC-HUS mit weitem Abstand die häufigste Form des hämolytisch-urämischen Syndroms. Etwa 80-90% aller HUS-Fälle sind darauf zurückzuführen. Nur 5-10% der Fälle sind einem aHUS zuzurechnen, ein Pneumokokken-assoziiertes SP-HUS ist mit weniger als 5% noch seltener. Für Erwachsene existieren keine exakten Zahlen zur Epidemiologie, zumal in Deutschland im Gegensatz zu den USA und Frankreich kein flächendeckendes Register für die TMA existiert.

tiert. Für den großen EHEC-Ausbruch in Deutschland aus dem Jahre 2011 gibt es systematische Untersuchungen [59].

5.2.2 Pathogenese

Pathophysiologisch gemein ist allen Formen des HUS eine vor allem das Kapillargebiet der Niere, weniger häufig anderer Organe, betreffende Endothelzellschädigung. Beim STEC-HUS wird dies durch Bindung von Shigatoxin an Globotriaosylceramid (Gb3) auf Endothelzellen der Nieren mit nachfolgender Endozytose des Toxins hervorgerufen. Shigatoxin führt zur ribosomalen Inaktivierung und schlussendlich zum Zelltod. Darüber hinaus aktiviert Shigatoxin den alternativen Komplementweg durch Bindung und Inaktivierung des regulatorischen Faktor H [60, 61] und wirkt proinflammatorisch und prothrombotisch [62]. Handelt es sich um einen vorübergehenden Auslöser (Shigatoxin, Streptococcus pneumoniae, Medikamente), so kommt es in aller Regel zu einer spontanen Remission unter Supportivtherapie. Liegt allerdings ein genetischer Defekt oder eine erworbene Dysregulation des Komplement-Systems vor, kann die TMA auch nach Kontrolle des auslösenden Triggers (Infektion, operativer Eingriff, Medikament) fortbestehen und zu einer nachhaltigen Schädigung betroffener Organe – meist der Niere – führen. Beispiele hierfür sind Komplementregulationsdefekte durch Mutationen von Faktor H, Faktor I, Faktor B, C3 oder MCP (Aktivierung des alternativen Komplementweges), Autoantikörper gegen Faktor H oder DGKE-Mutationen und Cobalamin-Stoffwechseldefekte. Klinisch unter physiologischen Bedingungen asymptomatische Mutationen der Komplementregulationsgene können zu einer Exacerbation einer TMA bei Vorliegen einer Grunderkrankung oder nach Stammzelltransplantation führen. Jodele und Mitarbeiter haben dies an einem Kollektiv von Kindern nach allogener PBSCT untersucht. Dabei konnten bei einem Teil der Pat. mit transplantations-assoziiertes TMA genetische Veränderungen, insbesondere von Faktor H, detektiert werden [63]. Möglicherweise erklären „stumme“ genetische Veränderungen, warum nur ein Teil der mit EHEC infizierten Pat. eine TMA entwickelt. Systematische Untersuchungen hierzu existieren jedoch nicht.

Künftig wird die Bezeichnung der einzelnen aktuell unter dem Begriff aHUS subsummierten Erkrankungen mehr die Pathophysiologie und evtl. zugrunde liegende Erkrankungen berücksichtigen, d. h. es werden Begriffe wie „Komplement vermitteltes HUS“, „DGKE-HUS“ oder „Transplantations-assoziiertes TMA“ zur Anwendung kommen.

5.3 Klinisches Bild

Bei einem STEC-HUS tritt die prodromale Diarrhö nach einer Inkubationszeit von weniger als einer Woche nach Aufnahme des Erregers auf und führt zu blutigem Durchfall mit starken abdominalen Krämpfen. Konsekutiv kommt es bei einigen Pat. zum akuten Nierenversagen, zu Thrombozytopenie und Hämolyse. Nur 3%-26% der von Diarrhoe betroffenen Pat. entwickeln eine generalisierte TMA mit neurologischen, kardialen oder pulmonalen Symptomen [62].

Die Mehrzahl (>80%) der Pat. mit cmHUS präsentiert sich mit einem rasch progredienten Krankheitsbild, meist nach einem Infekt der oberen Atemwege oder einer Gastroenteritis. Letzteres erschwert die Abgrenzung zum STEC-HUS. Die Bandbreite der Nierenbeteiligung reicht von renaler (maligner) Hypertonie und Proteinurie bis hin zum akuten Nierenversagen. Nur ein kleiner Teil der Pat. (ca. 20%) entwickelt extrarenale Symptome, wobei neurologische Komplikationen (10%) am häufigsten auftreten. Letztere umfassen ein weites Spektrum beginnend mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Sehstörungen, Paresen bis hin zum Koma. Kardiale, pulmonale und intestinale Komplikationen sind wesentlich seltener [62]. Ein kleiner Teil der Pat. mit cmHUS haben lediglich wechselnde Thrombozytenzahlen und eine Anämie ohne schwerwiegende Niereninsuffizienz.

5.4 Diagnose

5.4.1 Diagnostik

Die Labordiagnostik der TMA ist in [Tabelle 2](#) (siehe oben) zusammengefasst. Bei eindeutiger Symptomatik eines HUS kann die Diagnostik gezielt erfolgen.

5.5 Hämolytisch-Urämisches Syndrom - Krankheitsbilder

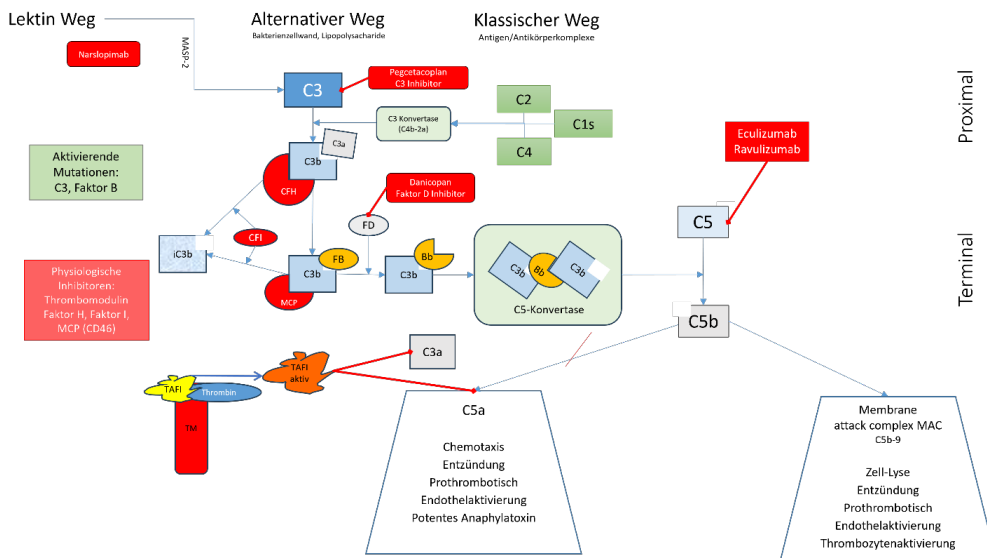
5.5.1 Infektionsbedingtes (typisches) HUS - STEC-HUS, SP-HUS

In den 1970er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen einem HUS mit Shigelleninfektionen vermutet [64], mehr als 10 Jahre später wurde erstmals eine Assoziation mit E. coli O157:H7 (EHEC, Enterohämorrhagische Escherichia Coli) nachgewiesen [65]. Im Laufe der Jahre wurden weitere auslösende Toxin-bildende E. coli Stämme identifiziert. Im Jahre 2011 kam es in Deutschland zum bislang weltweit größten Ausbruch dieser Erkrankung mit annähernd 4000 Infektionen und ca. 800 Pat. mit HUS. Ursache waren infizierte Sprossen des Bockshornklees, welche als Nahrungsbeilage serviert wurden. Im Gegensatz zu früheren Ereignissen war 2011 der Serotyp O104:H4 für die Erkrankungen verantwortlich [59]. Ausgehend von einer intestinalen Infektion führt eine Transmission von Shigatoxin durch die Darmwand zur hämatogenen Verteilung des Toxins. Eine Bindung von Shigatoxin an Endothelzellen der Niere über CD77 (Globotriaosylceramid, Gb3) bewirkt deren Apoptose mit Freisetzung von von-Willebrand-Faktor und Aktivierung der plasmatischen Gerinnung. Fibrinreiche Mikrothromben der Nierengefäße, in vielen Fällen auch anderer Stromgebiete, führen zu den für eine TMA typischen Endorganschäden. Die Aktivierung des Komplementsystems beim typischen HUS führt zusätzlich zur Zerstörung von Endothelzellen. Ein dialysepflichtiges Nierenversagen ist mit einer Rate von bis zu 50% häufig, ein Teil der Pat. (20%) erleidet eine dauerhafte Niereninsuffizienz (NI), wobei eine terminale NI selten ist (ca 1,4% - 2,9% bei pädiatrischen Pat.) [66]. Nach schweren Infektionen mit anderen Erregern wie Streptococcus pneumoniae wurden HUS-Erkrankungen v. a. bei Kindern dokumentiert und werden als SP-HUS bezeichnet. Insgesamt sind diese Fälle jedoch sehr viel seltener als das STEC-HUS [58]. Ausgesprochen rar sind Fälle von infektionsbedingtem HUS nach Influenza, bei HIV oder VZV [67].

5.5.2 Komplement bedingtes HUS (cm-HUS)

Ein kleiner Teil der Pat. mit HUS (5-10%) hat keine Vorgeschichte einer blutigen Diarrhö. Pathophysiologisch liegt dieser Erkrankungsgruppe eine erhöhte Aktivierbarkeit des alternativen Komplement-Weges zugrunde. Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems, besteht aus einer Reihe von Plasmaproteinen, welche kaskadenartig Effektorproteine aktivieren. Finaler Schritt ist die Bildung des „membrane attack complexes - MAC“ (C5b-9) mit Lyse der Zielzelle. Die Regulation erfolgt überwiegend über Inhibitoren - z. B. Faktor H, Faktor I und MCP. Sind diese Faktoren durch genetische Mutationen vermindert aktiv, resultiert eine unkontrollierte Komplementaktivität (siehe [Abbildung 3](#) [68]) mit Endothelschädigung und daraus resultierenden Thrombosen in Kapillarstromgebieten. Ebenfalls zu einer erhöhten Aktivierbarkeit des alternativen Komplementweges können hyperfunktionelle Mutationen von Faktor B und Komplementfaktor C3 führen. Der enge pathophysiologische Zusammenhang von Komplementsystem und Gerinnungssystem ist schon von Untersuchungen bei Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie bekannt, welche als eine der schwerwiegendsten erworbenen thrombophilen Diathesen gilt [69].

Abbildung 3: Komplementaktivierung nach Keir et al. [68]



Legende:

FB = factor B, Bb = aktivierter Faktor B, FD = factor D, CFH = complement factor H, CFI = complement factor I, iC3b = inaktives C3b, TM = Thrombomodulin, TAFI = thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, MCP = membrane co-factor protein

Erworbene Formen des cmHUS sind sehr selten und beruhen unter anderem auf Antikörpern gegen Faktor H (6% -10% aller cmHUS-Pat.), sie treten meist im Kindesalter oder in der Adoleszenz auf. Klinisch treten diese Pat. durch rezidivierende Episoden einer TMA in Erscheinung, bei fehlender spezifischer Therapie kommt es in etwa 25% - 30% der Fälle zu einem dauerhaften Nierenversagen [70].

Angeborene Defekte, welche zu einer Hyperaktivierbarkeit des alternativen Komplementweges führen sind häufiger als erworbene Veränderungen: am häufigsten sind Faktor H Mutationen, mittlerweile sind über 80 Mutationen identifiziert. Der überwiegende Teil davon liegt heterozygot vor. Nicht alle Träger der Mutation erkranken, das Alter der Erstmanifestation variiert individuell sehr stark. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist erhöht, Ursache ist mutmaßlich eine chronische Komplementaktivierung mit Ausbildung einer Arteriosklerose [71].

5.5.3 Seltene angeborene Formen der TMA

5.5.3.1 Diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) Mutationen

2013 wurden erstmals Fälle von TMA und membranproliferativer Glomerulonephritis (MPGN) mit einer angeborenen Mutation der DGKE beschrieben. Der genaue Pathomechanismus ist noch unklar. Nach allen bisherigen Erkenntnissen ist eine Komplementinhibition nicht wirksam [72].

5.5.3.2 Methylmalonic acidemia and homocystinuria cobalamin C (MMACHC) - HUS

Diese sehr seltene angeborene Mutation im Cobalamin-Stoffwechsel kann im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen zu einer TMA führen. Die Diagnose kann mittels Homocystein - und Methylmalonsäure - Bestimmung erhärtet werden: ein normwertiges Homocystein schließt eine MMACHC-TMA aus [73].

5.5.4 Differentialdiagnose

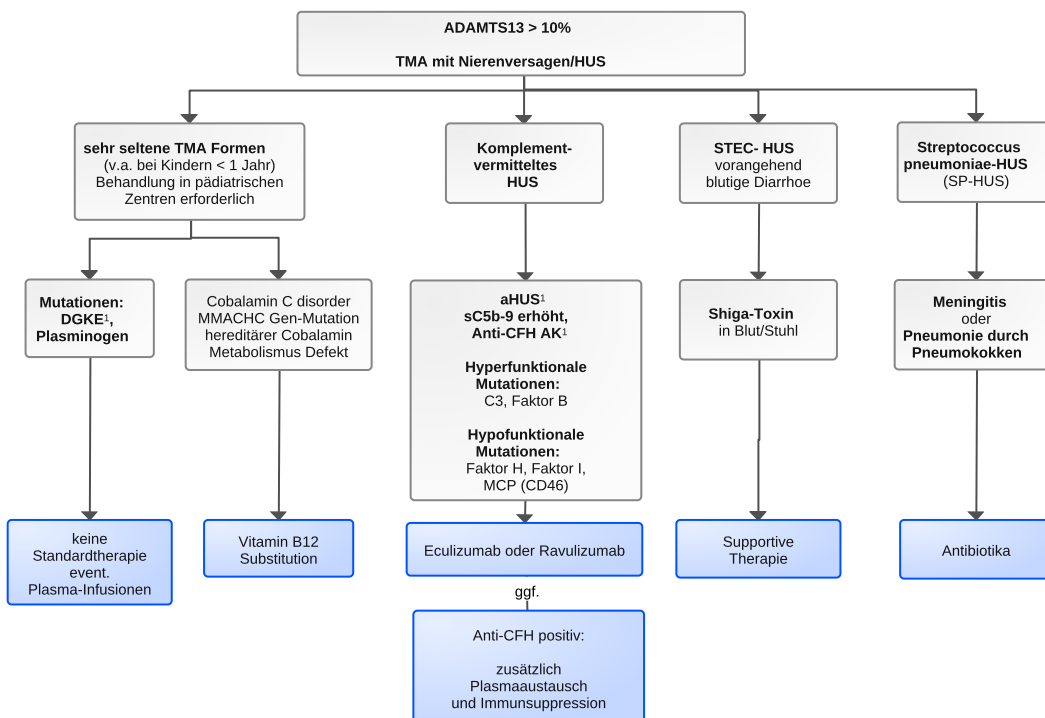
Charakteristische Laborbefunde für die Differentialdiagnose der TMA sind in den [Tabellen 1](#) und [2](#) (siehe oben) zusammengefasst.

5.6 Therapie

5.6.1 Therapiestruktur

Die Therapiestruktur der einzelnen HUS-Formen ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Therapiestruktur HUS



Legende:

¹ DGKE = Diacylglycerol-Kinase-Epsilon, aHUS = atypisches hämolytisch urämisches Syndrom, anti CFH AK = anti Complement Faktor H Antikörper

5.6.1.1 STEC-HUS

Basis der Behandlung eines STEC-HUS ist die möglichst optimale Supportivtherapie [62]. Sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung, Dialyse und Erythrozytentransfusionen sind unumstritten. Wahrscheinlich unschädlich und in vielen Fällen bei schwerer Thrombozytopenie und Blutungsneigung notwendig sind Thrombozytentransfusionen. Untersuchungen zeigen keine Verschlechterung des Erkrankungsverlaufes in Bezug auf Dialysepflichtigkeit, Hypertonie oder Letalität [74]. Nach wie vor kontrovers diskutiert wird die Gabe von Antibiotika. Im Gegensatz zu früheren Publikationen haben Untersuchungen während der deutschen EHEC-Epidemie 2011 gezeigt, dass die Gabe von Makroliden die Schwere des HUS nicht aggraviert hat, die Dauer der Ausscheidung von EHEC und die Inzidenz von Krampfanfällen jedoch reduziert wurden [75, 76].

5.6.1.2 SP-HUS

Die Therapie des Pneumokokken-assoziierten HUS ist die sachgerecht Antibiotika-Therapie. Die Mehrzahl der Pneumokokken-Stämme in Mitteleuropa ist Penicillin-G sensibel. Wichtig ist eine

ausreichende Dosis von mindestens 4x10 Mio. IE i. v. pro Tag. Alternativ kann Ceftriaxon (2g bis 4g pro Tag i. v.) angewandt werden.

5.6.1.3 Komplement-vermitteltes HUS (cmHUS, atypisches HUS, aHUS)

Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz ist die Einleitung einer Hämodialyse notwendig. Therapie der Wahl bei cmHUS ist eine komplement-inhibierende Therapie. Zur Verfügung stehen zwei Substanzen: Eculizumab und Ravulizumab. Beides sind monoklonale Antikörper gegen C5 ([Abbildung 3](#)). Durch die Bindung an C5 wird die Aktivierung von C5 in C5b und C5a blockiert und damit die Endothelschädigung reduziert [77]. In beiden prospektiven Zulassungsstudien zeigte sich bei cmHUS Pat. unter einer Therapie mit Eculizumab eine verbesserte Nierenfunktion (Verbesserung um ≥ 1 Grad bei 65% respektive 45% der Pat.) sowie Normalisierung der hämatologischen Parameter (88% respektive 90% der Pat.) nach 62 respektive 64 Wochen [78]. Eine Meningokokken-Impfung ist vor einer Therapieeinleitung mit Eculizumab und Ravulizumab obligat. Im Notfall, falls keine Zeit für eine Impfung bleibt, ist eine Antibiotika-Prophylaxe mit Penicillin V 2x 1 Mio Einheiten bis zum Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes notwendig (analog [Onkopedia Leitlinie PNH](#)).

Therapie der Wahl bei Antikörpern gegen Faktor H ist die auf eine Elimination des Antikörpers abzielende Immunsuppression in Kombination mit Komplement-inhibierender Therapie.

5.6.1.4 DGKE - HUS

Bei Nachweis einer DGKE-Mutation [72] ist die Komplementinhibition wahrscheinlich nicht wirksam. Supportive Maßnahmen werden empfohlen.

5.6.1.5 MMACHC - HUS

Therapie der Wahl ist die Substitution von Hydroxycobalamin.

6 Sekundäre Thrombotische Mikroangiopathien

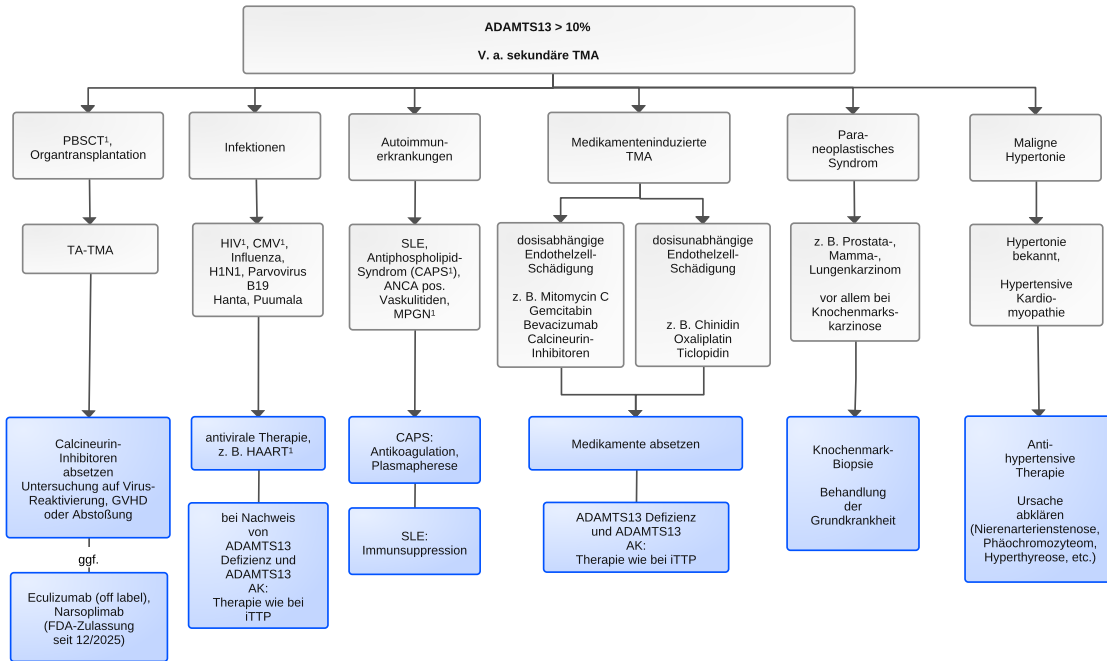
6.1 Zusammenfassung

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) können als Komplikation sehr unterschiedlicher Erkrankungen auftreten, auch als Medikamentennebenwirkungen (siehe [Abbildung 5](#)). Zu den möglichen Ursachen gehören

- Malignome
- Autoimmunerkrankungen
- Maligne Hypertonie
- Arzneimittel
- Allogene Stammzelltransplantation
- Schwangerschaft
- Infektionen (viral, bakteriell, Pilze, Parasiten)

Im Vordergrund der Betreuung stehen die gezielte Diagnostik und die Therapie der Grundkrankheit.

Abbildung 5: Algorithmus sekundäre TMA



6.2 Grundlagen

Neben den mittlerweile gut definierten Entitäten innerhalb der TMA gibt es eine Reihe von Krankheitsbildern, die weit weniger eindeutig einzuordnen sind. Diese Erkrankungen werden als sekundäre TMA bezeichnet. Zugrunde liegen Tumorerkrankungen, Stammzelltransplantation, Medikamentenanwendung, Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen, maligne Hypertonie oder Nierenerkrankungen.

6.2.1 Malignome

Thrombotische Mikroangiopathien werden v. a. bei fortgeschrittenen Malignomen des Magens, des Ovars sowie bei AML und aggressiven Lymphomen beschrieben. Der Pathomechanismus umfasst möglicherweise neben der Aktivierung des Komplementsystems auch die Aktivierung des Gerinnungssystems z. B. bei ausgedehnter Knochenmark-Karzinose oder Tumorzellaussaat ins Gefäßsystem mit Tumorembolisation. Gelegentlich kommt es auch zu einer Hyperfibrinolyse mit der dafür typischen Laborkonstellation (Fibrinogen vermindert). Die Diagnose kann in vielen Fällen mittels Knochenmarkhistologie gesichert werden, die Prognose ist ungünstig, eine Plasmapherese ist unwirksam [79]. Eine Sonderform ist die TMA nach Anwendung tumorspezifischer Therapeutika (siehe medikamentös induzierte TMA).

6.2.2 Autoimmunerkrankungen

Klassisches Beispiel einer TMA im Rahmen einer Autoimmunerkrankung ist das Antiphospholipid-Syndrom. Eine verlängerte aPTT und der Nachweis von Antikörpern gegen Phospholipid bindende Proteine sind typisch. Ein sog. „katastrophales Antiphospholipid-Syndrom“ (CAPS) ähnelt einer TMA. Therapeutisch ist im Falle eines katastrophalen Antiphospholipid-Syndroms ein Plasmaaustausch sinnvoll [80]. Experimentelle Daten sprechen zudem für eine unkontrollierte Aktivierung des klassischen Komplementweges [81]. Eine mesangio-proliferative Glomerulonephritis/C3-Glomerulopathie oder eine ANCA assoziierte Vaskulitis können ebenfalls zu einer TMA führen. Die Diagnose erfolgt mittels Serologie oder Nierenbiopsie [82]. Im Falle einer stark verminderten ADAMTS13- Aktivität (<10%) im Rahmen der TMA bei bekannter rheumatologischer

Erkrankung wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) liegt eine sekundäre iTTP vor [83, 84]. Die Therapie entspricht einer iTTP.

6.2.3 Maligne Hypertonie

Eine Endothelzellschädigung bei schwerer Hypertonie kann eine TMA auslösen. Die Unterscheidung zwischen primärer TMA mit sekundärer Hypertonie und maligner Hypertonie mit konsekutiver TMA ist häufig eine klinische Herausforderung. Wird der Hypertonus kontrolliert, bessert sich häufig die TMA [82].

6.2.4 Arzneimittel (DI-TMA)

Erstmals wurde in den 1950er Jahren ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Chinin und dessen Derivaten und dem Auftreten einer Hämolyse dokumentiert [85]. Mittlerweile wurde bei einer Vielzahl von Substanzen eine TMA als Nebenwirkung vermutet, insbesondere Zytostatika, Tyrosinkinase-Inhibitoren und VEGF-Antikörper kommen als potentielle Auslöser in Frage: Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Mitomycin C, Gemcitabin, Bevacizumab, Sunitinib, Dasatinib oder Imatinib [86]. Zwei Pathomechanismen sind beschrieben: Neben einer dosisunabhängigen Bildung von Antikörpern wie beispielsweise beim Chinin gegen Blutplättchen und Endothelzellen [87], bei Oxaliplatin gegen Thrombozyten [88] oder bei Ticlopidin gegen ADAMTS13 [89] mit Ausbildung einer sekundären iTTP, gibt es eine dosisabhängige, toxische Endothelschädigung durch Bevacizumab, Mitomycin C, liposomalem Doxorubicin, Interferon, Cyclosporin A und Tacrolimus [90- 92]. Lediglich beim Gemcitabin sind beide Mechanismen beschrieben [93]. Die Behandlung einer D-TMA besteht in der Vermeidung der Exposition. Im Falle eines Nachweises von ADAMTS13 Antikörpern ist eine Therapie wie bei iTTP angezeigt.

In [Tabelle 7](#) [94] werden mögliche Medikamente als Auslöser aufgelistet.

Tabelle 7: Medikamente als mögliche Auslöser einer TMA (DI-TMA) nach Valerio et al, [94].

Medikament		Mechanismus	Klinik
Mycophenolat-Mofetil		<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Endothel-schädigung • Antikörper-vermittelt • Prostacyclin Hem-mung 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängig, bis zu 15 Monate nach Beendigung möglich • Komplement-Aktivierung
Gemcitabine		<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Endothel-schädigung • Antikörper-vermittelt 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängig • Verspätetes Auftreten • TMA Niere
Platinderivate	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Oxaliplatin 	<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Endothel-schädigung • Vermutete Oxalipla-tin induzierte ADAMTS13-Defizi-enz [95] 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische TMA
Liposomales Doxorubicin		<ul style="list-style-type: none"> • Unbekannt 	
Bleomycin		<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Endothel-schädigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische TMA
Taxane		<ul style="list-style-type: none"> • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische TMA
Pentostatin		<ul style="list-style-type: none"> • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische TMA
VEGF Inhibitoren		<ul style="list-style-type: none"> • Indirekter Enothel-schaden • VEGF-Inhibition 	<ul style="list-style-type: none"> • TMA Niere • „Prä-Eklampsie-like“
TKI		<ul style="list-style-type: none"> • VEGF-Inhibition 	<ul style="list-style-type: none"> • „Prä-Eklampsie-like“
Proteasom-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Carfilzomib • Ixazomib 	<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Endothel-zell-Schädigung • Vermutete Bortezo-mib-induzierte ADAMTS13-Defizi-enz) [96] 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängig
Check-point Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> • unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • TMA Niere
Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab • Ramucirumab 	<ul style="list-style-type: none"> • VEGFR-Inhibition 	<ul style="list-style-type: none"> • „Prä-Eklampsie-like“ • Nephrotisches Syndrom
Thrombozytenaggregationshemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Ticlopidin 	<ul style="list-style-type: none"> • ADAMTS13-Autoan-tikörper 	<ul style="list-style-type: none"> • „TTP-like“ [89, 97]

6.2.5 Transplantationsassoziierte TMA (TA-TMA)

TA-TMA ist eine schwerwiegende Komplikation nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSCT). Sie ist charakterisiert durch mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), Thrombozytopenie und Mikrothrombosen, die zu Organversagen, insbesondere der Nieren, führen können. Zugrunde liegt wahrscheinlich eine Komplementaktivierung auf dem Boden einer Endothelzellschädigung im Rahmen der Konditionierung, als Medikamentennebenwirkung (Calcineurininhibitoren), als Folge einer chronischen graft versus host disease (GvHD) und Infektionen. Symptome umfassen Proteinurie, Hypertonie und neurologische Komplikationen wie Enzephalopathie oder Krampfanfälle.

Epidemiologie

Die Angaben zur Inzidenz einer TA-TMA ist in der Literatur sehr variabel. Die publizierte Inzidenz einer schweren TA-TMA liegt bei 12 - 22% im ersten Jahr nach der Transplantation, mit einer Mortalitätsrate zwischen 30 und 50 %. Risikofaktoren umfassen akute Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD), Infektionen und myeloablative Konditionierung [98].

Diagnose

Die Diagnostik umfasst die Standard-Laborwerte bei TMA sowie Proteinurie und spezifische Biomarker wie sC5b-9. Eine Nierenbiopsie kann zur Sicherung der Diagnose beitragen. Die Anwendung einheitlicher diagnostischer Kriterien erleichtert die Diagnose und die Interpretation von Studienergebnissen [98, 99]. Differentialdiagnostisch muss eine Abstoßungsreaktion / GVHD, eine Virusinfektion (CMV-Reaktivierung, Herpes, etc. oder eine drug-induced TMA (z.B. durch Calcineurin-Inhibitoren) ausgeschlossen werden. All diese Erkrankungen können eine TMA imitieren und können nach Transplantationen auftreten.

Therapie

Die Therapie einer TA-TMA besteht im Wesentlichen aus dem Absetzen von potenziell auslösenden Medikamenten, ein Plasma-Austausch ist nicht sinnvoll [99, 100].

Medikamentöse Ansätze umfassen die Behandlung auslösender Faktoren wie GVHD und die Verwendung von Komplement-Inhibitoren wie Eculizumab, welche die Überlebensrate signifikant verbessern können. Weitere Substanzen wie Narsoplimab und Ravulizumab werden derzeit klinisch erprobt (Tabelle 8). Narsoplimab wurde im Dezember 2025 von der FDA als erste spezifische Therapie bei pädiatrischen und erwachsenen Pat. mit TA-TMA zugelassen.

Tabelle 8: Studien bei TA-TMA

Therapie	Wirkmechanismus	Evidenz/Erfolg
Eculizumab	C5-Komplementinhibitor, hemmt sC5b-9-Bildung	Überlebensrate von 47-71 % bei Kindern und Erwachsenen [101]
Ravulizumab	Langwirksamer C5-Inhibitor	In klinischen Studien (Phase 3)
Narsoplimab	Hemmt MASP-2 im Lektin-Komplementweg	Überlebensrate 68 % nach 100 Tagen
Nomacopan	C5- und Leukotrienhemmer	Phase-3-Studien laufen.
Pegcetacoplan	C3-Inhibitor	In Phase-2-Studien
Defibrotide	Endothelprotektive Wirkung	Anfängliche Erfolgsrate von 60 %, jedoch nicht nachhaltig
Plasmaaustausch	Entfernt Toxine und Autoantikörper	Geringe Wirksamkeit

6.2.6 Schwangerschaft

Eine Thrombozytopenie in Verbindung mit einer LDH - Erhöhung in der Schwangerschaft ist eine besondere Herausforderung. Häufig sind schwangerschaftsbedingte Erkrankungen: HELLP-Syndrom (**H**emolysis **e**levated **l**iver enzymes **l**ow **p**latelets), akute Schwangerschaftsfettleber, Präeklampsie. Sehr viel seltener sind die durch Schwangerschaft getriggerten Erkrankungen cmHUS (1:25000 Schwangerschaften) oder TTP (1: 200000 Schwangerschaften) [102, 103]. Während ein cmHUS meist postpartal auftritt (80%), tritt die iTTP prä- als auch postpartal gleichermaßen auf [102]. Eine cTTP manifestiert sich meist im zweiten oder dritten Trimenon. Die Begutachtung eines peripheren Blutaustausches ist zwingend. Finden sich Fragmentozyten, so spricht vieles für eine schwangerschafts-getriggerte TMA. Sprechen die Befunde für eine schwangerschafts-bedingte Erkrankung (HELLP-Syndrom), ist die rasche Schnittentbindung indiziert. Mit der Initiierung eines Plasma-Austausches sollte bei Nachweis einer TMA nicht bis zum Vorliegen des ADAMTS13 Ergebnisses gewartet werden, jedoch ermöglicht die Bestim-

mung von ADAMTS13 nachträglich eine Unterscheidung zwischen TTP und cmHUS. Beide Erkrankungen können kongenital vorliegen, die Schwangerschaft ist lediglich der Trigger [102].

Während der Schwangerschaft sind die therapeutischen Optionen für eine TMA eingeschränkt: die Primärbehandlung einer TTP sollte nicht mit Caplacizumab erfolgen und nur Fällen TPE refraktärer TTP vorbehalten bleiben. Außerdem sollte - wenn möglich - die Gabe von Rituximab in der Schwangerschaft vermieden werden. Hingegen sind die Plasmatherapie (TPE und Plasmainfusion bei cTTP und iTTP) sowie die Gabe von Steroiden (bei iTTP) und Eculizumab (bei cmHUS) möglich. Bei cTTP steht rADAMTS13 zur Verfügung, welches in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden kann (siehe Fachinformation ADZYMNA®).

6.2.7 Infektionen

Beschrieben sind TMA bei Infektionen mit HIV, CMV, EBV, Influenza und SARS-CoV-2 [67] [104-111]. Je nach Infektion ist eine spezifische Behandlung notwendig. TMA imitierende Krankheitsbilder (siehe auch [Tabelle 1](#)) können ebenfalls vorkommen, typisch hierfür ist die Infektion mit Viren aus der Ordnung der Bunyavirales wie Hanta-Viren. In Mitteleuropa am häufigsten beschrieben ist das Puumalavirus, welches von der Rötelmaus übertragen wird und eine Thrombozytopenie kombiniert mit einem akutem Nierenversagen verursacht. Im Zweifel sollte stets eine Bestimmung der ADAMTS13 erfolgen, da selten ADAMTS13 Antikörper mit Verminderung der ADAMTS13-Aktivität nachweisbar sind. In diesem Fall ist eine Behandlung wie bei iTTP erforderlich.

6.3 Therapie

Entscheidend ist die Identifikation und Behandlung der Grundkrankheit. Eine Plasma-Austausch Therapie ist lediglich beim CAPS oder, falls im Rahmen der Diagnostik ein ADAMTS13 Antikörper identifiziert wurde, indiziert. Eine Übersicht über den eventuellen Nutzen einer TPE-Behandlung bei verschiedenen Ursachen einer sekundären TMA findet sich in [Tabelle 9](#).

Tabelle 9: Stellenwert des Plasmaaustausch bei nicht TTP-TMA [112]

Erkrankung	Pathophysiologie	ASFA Kategorie zum TPE ¹	
EHEC-HUS	Endothelschaden durch Shiga-Toxin induzierte Apoptose	Neurologische Komplikationen: III Keine neurolog. Komplikationen: IV	
Komplement mediierte TMA	Komplement induzierter Endothelschaden: Auto-AK gegen Faktor H Mutationen von Komplementfaktoren	Factor H AK: I Komplement Mutationen: III MCP Mutationen: III	
TA-TMA	Endothelschaden durch Infektion, Chemotherapie, Radiatio, GvHD. Cave: hereditäre Komplement-Mutationen	III	
DI-TMA	ADAMTS13 AK:	Ticlopidin	I
	Endothelschädigung:	Gemcitabin	IV
		Clopidogrel	III
		Tacrolimus, CSA, Sirolimus	III
		Mitomycin C	?
	Auto-AK	Chinin	IV
	Podozytenschädigung renal	Anti-VEGF	?
Malignom ass. TMA	DIC durch tumor tissue factor, Tumorembolisation, Komplementaktivierung	IV	
SP-HUS	Komplement Aktivierung durch Neuraminidase induzierte Freilegung von endothelialen Proteinen	III	
Gerinnung - ass. TMA	Mutationen von DGKE, Plasminogen, Thrombomodulin mit Gerinnungsaktivierung	III	
HELLP-Syndrom	Komplement Mutationen	Postpartum: III Antepartum: IV	

Legende:

¹ ASFA = American society for apheresis Kategorien: I Erstlinientherapie empfohlen, II Additiv oder Zweitlinientherapie, III Nutzen unklar, individuelle Entscheidung, IV Nicht empfohlen, potenziell schädlich

9 Literatur

1. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med. 1991;325(6):393-7.
2. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood. 1996;87(10):4223-34.
3. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc. 1924;24:21.
4. Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical Evaluation and Management of Thrombotic Microangiopathy. Arthritis Rheumatol. 2024;76(2):153-65.
5. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017;4(4):e157-e64.
6. Tufano A, Polimeno M, Matani B, Cardillo G, Capasso F, Mormile R, et al. Validation of PLASMIC score in a cohort of patients with suspected thrombotic microangiopathy in an academic medical centre. Blood Transfus. 2023;21(4):345-9.

7. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327-34.
8. Lammler B, Vanhoorelbeke K, Kremer Hovinga JA, Knobl P. 100 Years of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Story of Death and Life. *Hamostaseologie.* 2024;44(1):59-73.
9. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181-8.
10. Tsai HM. High titers of inhibitors of von Willebrand factor-cleaving metalloproteinase in a fatal case of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2000;65(3):251-5.
11. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996;87(10):4235-44.
12. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017;1(10):590-600.
13. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammler B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1998;91(8):2839-46.
14. Lammler B. The third form of thrombotic thrombocytopenic purpura shows up again: what is it, does it even exist, how to find out? Comment on "Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without detectable anti-ADAMTS13 antibodies: a possible underlying autoimmune mechanism" and on "The different faces of thrombotic thrombocytopenic purpura". *Haematologica.* 2025;110(6):1445-8.
15. Underwood MI, Alwan F, Thomas MR, Scully MA, Crawley JTB. Autoantibodies enhance ADAMTS-13 clearance in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2023;21(6):1544-52.
16. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2020.
17. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-46.
18. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I, George JN, Peyvandi F. Global prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura determined by genetic analysis. *Blood Adv.* 2024;8(16):4386-96.
19. Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978;298(24):1350-2.
20. Wolters FJ, Boender J, de Vries PS, Sonneveld MA, Koudstaal PJ, de Maat MP, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 activity in relation to risk of dementia: a population-based study. *Sci Rep.* 2018;8(1):5474.
21. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):750-9.
22. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1792-801.
23. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):395-415.

24. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
25. Tarasco E, Butikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knobl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137(25):3563-75.
26. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023;203(4):546-63.
27. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237-45.
28. Liu L, Choi H, Bernardo A, Bergeron AL, Nolasco L, Ruan C, et al. Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2536-44.
29. Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, et al. ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1556-65.
30. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-53.
31. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, Stohr T, van Rensburg WJ, Lamprecht S, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120(17):3603-10.
32. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22.
33. Knobl P. New treatment options for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie*. 2017;37(3):211-5.
34. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knobl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1448-52.
35. Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(15):1639-42.
36. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46.
37. Knobl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*. 2018;11(3):220-6.
38. Kuhne L, Knobl P, Eller K, Thaler J, Sperr WR, Gleixner K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-95.
39. Chander DP, Loch MM, Cataland SR, George JN. Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;381(1):92-4.
40. Volker LA, Brinkkoetter PT, Knobl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3061-6.

41. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Braehler S, Reinhardt M, Kuhne L, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093-101.
42. Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Völker L, Brinkkötter P, Kühne L, et al. Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project). *EClinicalMedicine.* 2025;82:103168.
43. Scully M. Rituximab in the treatment of TTP. *Hematology.* 2012;17 Suppl 1:S22-4.
44. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.
45. Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):481-90.
46. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029618825309.
47. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, Martin-Loeches I, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518-39.
48. Weisinger J, Fadlallah J, Joly B, Veyradier A, Coppo P. How we manage immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab failure or intolerance. *Br J Haematol.* 2025;206(6):1560-70.
49. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):1855-61.
50. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-66.
51. Schieppati F, Russo L, Marchetti M, Barcella L, Cefis M, Gomez-Rosas P, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: A multi-institutional study. *Am J Hematol.* 2020;95(8):953-9.
52. Fakhouri F, Scully M, Provot F, Blasco M, Coppo P, Noris M, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020;136(19):2103-17.
53. Coppo P, Joly BS, French Reference Center for Thrombotic M. Caplacizumab: A game changer also in pregnancy-associated immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura? *Br J Haematol.* 2023;202(4):725-7.
54. Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2025;23(11):3711-32.
55. Von Auer C. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP). *AWMF Online.* 2025.
56. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M, Bobrowska H, Kulik J, Pietrys D, et al. Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocy-

- topenic purpura in pediatric patients in Poland. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025;23(2):635-40.
57. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1955;85(38-39):905-9.
 58. Fakhouri F, Schwotzer N, Fremeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2023;141(9):984-95.
 59. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Bohmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1763-70.
 60. Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol*. 2009;182(10):6394-400.
 61. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1920-4.
 62. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):235-46.
 63. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2013;122(12):2003-7.
 64. Rahaman MM, Greenough WB, 3rd. Shigellosis and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 1978;1(8072):1051.
 65. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Steele BT. *Escherichia coli* cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis. *Lancet*. 1983;2(8362):1299-300.
 66. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. 2017;390(10095):681-96.
 67. Condom P, Mansuy JM, Decramer S, Izopet J, Mengelle C. Atypical hemolytic uremic syndrome triggered by varicella infection. *IDCases*. 2017;9:89-90.
 68. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:195-208.
 69. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
 70. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
 71. Seifert PS, Hansson GK. Complement receptors and regulatory proteins in human atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis*. 1989;9(6):802-11.
 72. Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, Chandar J, Milford DV, Craze J, et al. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney Int*. 2020;97(6):1260-74.
 73. Karava V, Kondou A, Dotis J, Sotiriou G, Gerou S, Michelakakis H, et al. Hemolytic Uremic Syndrome Due to Methylmalonic Acidemia and Homocystinuria in an Infant: A Case Report and Literature Review. *Children (Basel)*. 2021;8(2).
 74. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(6):919-25.

75. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565.
76. Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*. 2012;307(10):1046-52.
77. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(5):544-6.
78. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-81.
79. Thomas MR, Scully M. How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer. *Blood*. 2021;137(10):1310-7.
80. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(4):365-74.
81. Erkan D, Salmon JE. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J Haematol*. 2016;33(1):1-7.
82. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-17.
83. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):371-8.
84. Gungor T, Furlan M, Lammler B, Kuhn F, Seger RA. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient suffering from acute systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(8):940-2.
85. Grewal RS. The role of quinine in haemolysis. *Br J Pharmacol Chemother*. 1958;13(2):175-7.
86. Weitz IC. Thrombotic microangiopathy in cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S103-S5.
87. Page EE, Little DJ, Vesely SK, George JN. Quinine-Induced Thrombotic Microangiopathy: A Report of 19 Patients. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(5):686-95.
88. Saad R, Hannun A, Temraz S, Finianos A, Zeenny RM. Oxaliplatin-induced thrombotic microangiopathy: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):110.
89. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol*. 2013;161(6):896-8.
90. Yokoyama S, Kakeshita K, Imamura T, Shima T, Fujioka H, Yamazaki H, et al. Pegylated-liposomal Doxorubicin-induced Glomerular Thrombotic Microangiopathy. *Intern Med*. 2024.
91. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36.
92. Kavanagh D, McGlasson S, Jury A, Williams J, Scolding N, Bellamy C, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood*. 2016;128(24):2824-33.
93. Masias C, Vasu S, Cataland SR. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood*. 2017;129(21):2857-63.

94. Valerio P, Barreto JP, Ferreira H, Chuva T, Paiva A, Costa JM. Thrombotic microangiopathy in oncology - a review. *Transl Oncol.* 2021;14(7):101081.
95. Baretta Z, Falci C, Piva E, Conte P. Fatal oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Clin Colorectal Cancer.* 2013;12(4):294-6.
96. Moore H, Romeril K. Multiple myeloma presenting with a fever of unknown origin and development of thrombotic thrombocytopenic purpura post-bortezomib. *Intern Med J.* 2011;41(4):348-50.
97. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl.* 2009(112):S20-4.
98. Vasu S, Zhao Q, Miller EG, Elder P, Langenberg L, Cataland S, et al. High incidence of severe TA-TMA increases mortality in adult allogeneic transplant recipients: a prospective MIDAS Consortium study. *Blood.* 2025;146(5):638-46.
99. Li A, Sartain SE. Transplant-associated TMA: the conundrum of diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):206-13.
100. Bohl SR, Kuchenbauer F, von Harsdorf S, Kloevekorn N, Schonsteiner SS, Rouhi A, et al. Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Comparison of Eculizumab Therapy and Conventional Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(12):2172-7.
101. Svec P, Elfeky R, Galimard JE, Higham CS, Dalissier A, Quigg TC, et al. Use of eculizumab in children with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy - a multicentre retrospective PDWP and IEWP EBMT study. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(2):129-41.
102. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):774-9.
103. Bergmann F, Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(47):795-802.
104. Warner NC, Vaughan LB, Wenzel RP. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura, a clinical conundrum. *J Clin Apher.* 2017;32(6):567-70.
105. Louw S, Gounden R, Mayne ES. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like syndrome in the HIV era. *Thromb J.* 2018;16:35.
106. Boteju M, Weeratunga P, Sivashangar A, Chang T. Cytomegalovirus induced refractory TTP in an immunocompetent individual: a case report. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):394.
107. Oka S, Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leuk Res Rep.* 2017;8:1-3.
108. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern Med.* 2010;49(7):689-93.
109. Sweeney JM, Barouqa M, Krause GJ, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Gil MR. Evidence for secondary thrombotic microangiopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020.
110. Nicolotti D, Bignami EG, Rossi S, Vezzani A. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021.
111. Tehrani HA, Darnahal M, Vaezi M, Haghighi S. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); A case series and mini-review. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107397.

112. Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):632-8.

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Bommer

Alb-Fils Kliniken Göppingen
Klinik am Eichert
Eichertstr. 3
73035 Göppingen
martin.bommer@af-k.de

Ass.-Prof. Priv. Doz. DDr. Clemens Feistritzer

Universitätskliniken Innsbruck
Univ.-Klinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
clemens.feistritzer@i-med.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Paul Knöbl

Allgemeines Krankenhaus -
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Klin. Abt. für Hämatologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
paul.knoebl@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
Johanna.kremer@insel.ch

Prof. Dr. med. Bernhard Lämmle

Centrum für Thrombose- und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
bernhard.laemmle@uni-mainz.de

Dr. med. Charis von Auer

III. Medizinische Klinik und Poliklinik (Hämatologie, Internistische Onkologie und Pneumologie)
und CTH (Centrum für Thrombose und Hämostase)
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
charis.von-auer@unimedizin-mainz.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).