

Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Thrombotische Mikroangiopathien in der Schwangerschaft

Prof. Dr. med. Stefan Verloren, Hamburg

Zusammenfassung

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) sind durch die Kombination aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer Hämolyse und Organdysfunktion gekennzeichnet. TMA kann im Rahmen einer Schwangerschaftskomplikation auftreten und stellt eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Trotz ähnlicher klinischer Präsentation unterscheiden sich die zugrunde liegenden Pathomechanismen erheblich, insbesondere hinsichtlich ADAMTS13- („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“-)Mangel, dysregulierter Komplementaktivierung und infektiöser Trigger.

Eine rasche Abklärung unter Einbeziehung der ADAMTS13-Aktivität und des Shiga-Toxin-Nachweises ist entscheidend für die korrekte Diagnose und Therapie. Beim atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS) steht die Hemmung der terminalen Komplementkaskade mit Eculizumab oder Ravulizumab im Vordergrund, während die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) eine rasche Plasmapherese erfordert. Das Shiga-Toxin-assoziierte hämolytisch-urämische Syndrom (STEC-HUS) wird überwiegend supportiv behandelt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Charakteristika sowie die Relevanz thrombotischer Mikroangiopathien (TMA) in der Schwangerschaft und Postpartalphase,
- ✓ die wichtigsten Differenzialdiagnosen einschließlich ihrer typischen zeitlichen Manifestation und pathophysiologischen Grundlagen,
- ✓ die entscheidenden diagnostischen Verfahren und Biomarker zur raschen und sicheren Differenzierung der TMA-Entitäten,
- ✓ die leitliniengerechten, diagnosespezifischen Therapiestrategien sowie deren prognostische Bedeutung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



HYPERTENSIVE SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen betreffen etwa 2 % aller Schwangeren, wobei bei 10 bis 15 % aller Schwangeren im Verlauf zumindest einmal der klinische Verdacht auf eine Präeklampsie besteht. Entscheidend ist dabei die Identifikation jener Verläufe mit erhöhtem Risiko für schwere maternale und fetale Komplikationen [1]. Nach heutigem pathophysiologischen Verständnis liegt der Präeklampsie primär eine plazentare Störung zugrunde: Eine insuffiziente Trophoblasteninvasion mit konsekutiv fehlerhafter Plazentation führt zu einer veränderten Freisetzung angiogener und antiangiogener Faktoren, die eine systemische endotheliale Dysfunktion bewirken, diese gilt als zentral für die Pathogenese (■ Abb. 1) [2].

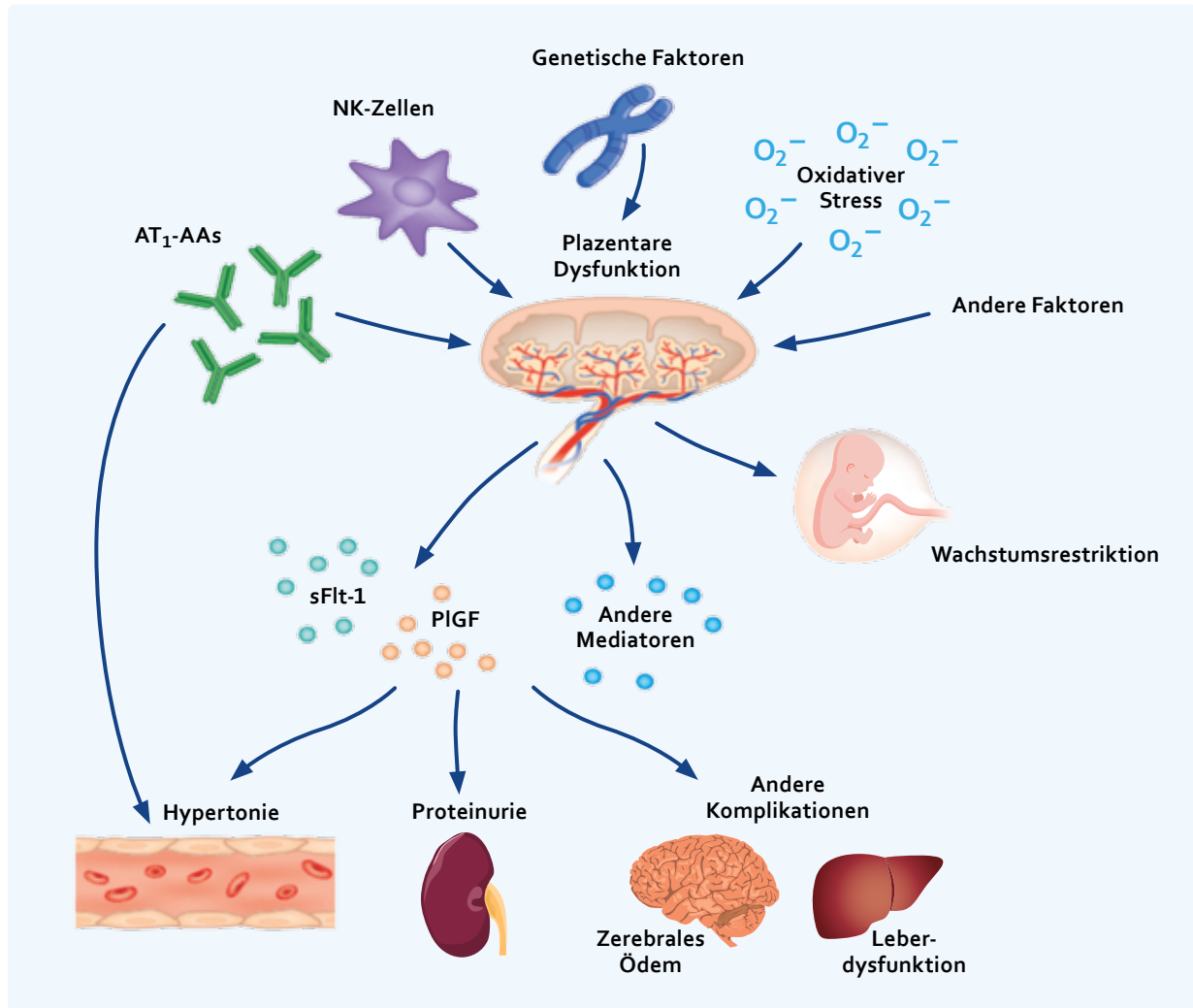


Abbildung 1
Pathophysiologie der Präeklampsie;
modifiziert nach [2, 3]

Abkürzungen

NK-Zellen = natürliche Killerzellen
sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase 1
PIGF = placental growth factor
AT₁-AAAs = Autoantikörper gegen den
Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor

Die endotheliale Dysfunktion erklärt die Multisystembeteiligung bei Präeklampsie. Neben arterieller Hypertonie und Proteinurie können zahlreiche weitere Organmanifestationen auftreten, darunter neurologische Symptome, visuelle Störungen, epigastrische oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Leberfunktionsstörungen sowie Einschränkungen der Nierenfunktion [2, 3]. Diese Vielfalt spiegelt sich auch in den potenziellen, teils lebensbedrohlichen Komplikationen wider, darunter hypertensive Entgleisungen, Eklampsie und das HELLP-Syndrom (Hämolyse [H], Erhöhung der Transaminasen [EL, „elevated liver enzymes“], Thrombozytopenie <100 G/l [LP, „low platelet count“]) [4].

AKTUELLE DEFINITION DER PRÄEKLAMPSIE

Gemäß der aktualisierten S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft von 2024 wird Präeklampsie als Bluthochdruckerkrankung in der Schwangerschaft mit mindestens einer zusätzlichen Organdysfunktion ohne alternative Ursache definiert. Die Unterscheidung zwischen vorbestehender und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie ist für die Definition nicht mehr erforderlich [5]. Als charakteristische Organmanifestationen gelten unter anderem

- neurologische oder visuelle Symptome,
- Leberwerterhöhungen,
- Nierenfunktionsstörungen oder Proteinurie,
- hämatologische Veränderungen,
- unspezifische klinische Symptome wie persistierende Oberbauchschmerzen [5].

Die frühere Einteilung in milde und schwere Präeklampsie entfällt in der aktuellen Leitlinie, da jeder Verlauf potenziell dynamisch ist und in eine schwere Form übergehen kann. Klinisch relevant bleiben jedoch Parameter wie signifikant erhöhte Blutdruckwerte ($\geq 160/110$ mmHg), manifeste Organfunktionsstörungen oder ein Auftreten der Präeklampsie vor der 34. Schwangerschaftswoche, da diese mit deutlich erhöhter maternaler und fetaler Morbidität assoziiert sind. Als wichtiger Biomarker hat sich in den letzten Jahren der sFlt-1/PlGF-Quotient (sFlt-1, „soluble fms-like tyrosine kinase-1“; PlGF, „placental growth factor“) etabliert [6]. Eine Erhöhung dieses Quotienten ist prädiktiv für das Auftreten einer Präeklampsie und assoziierter Komplikationen.

HELLP-SYNDROM: DEFINITION UND KLINISCHE BEDEUTUNG

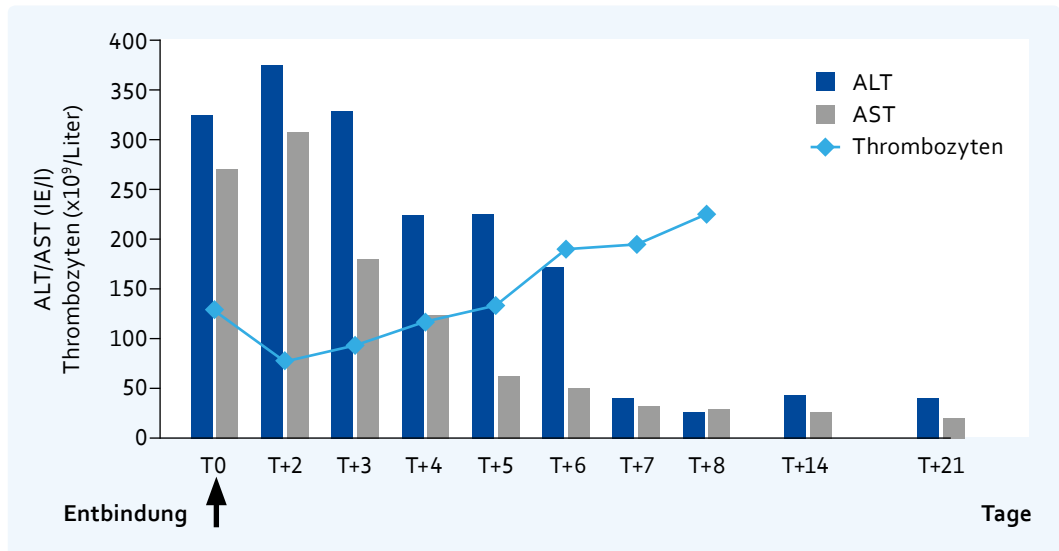
Das HELLP-Syndrom stellt eine schwere Verlaufsform des hypertensiven Schwangerschaftsformenkreises dar und ist durch eine charakteristische laborchemische Trias gekennzeichnet [5]:

- Hämolyse (z. B. nachweisbar durch erniedrigtes Haptoglobin)
- Erhöhte Lebertransaminasen (≥ 2 -fach oberhalb des Referenzbereiches)
- Thrombozytopenie ($< 100.000/\mu\text{l}$)

Die Inzidenz liegt bei etwa 0,1 bis 0,5 % aller Schwangerschaften, während 10 bis 20 % der Patientinnen mit Präeklampsie ein HELLP-Syndrom entwickeln. Das Krankheitsbild ist mit einem hohen Risiko für akute maternale Komplikationen assoziiert, darunter Leberruptur, schwere Blutungen und Multiorganversagen. Die Entbindung stellt die einzige kausale Therapie dar. Dennoch kommt es postpartal nicht unmittelbar zu einer Normalisierung der laborchemischen Parameter. Vielmehr kann sich der Befund in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Entbindung zunächst weiter verschlechtern. Insbesondere die Thrombozytenzahl erreicht häufig erst etwa zwei Tage postpartal ihren Nadir, bevor ein kontinuierlicher Anstieg einsetzt. Auch die Transaminasen können initial weiter ansteigen, zeigen jedoch in der Regel innerhalb von 48 bis 72 Stunden eine deutliche Abnahme (■ **Abb. 2**) [7]. Ein Ausbleiben dieser erwarteten postpartalen Besserung oder eine weitere Progredienz der Laborveränderungen sollte Anlass zu einer erweiterten Differenzialdiagnostik geben, insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) [5].

Abbildung 2
Beispielhafter Verlauf zentraler Laborparameter bei HELLP-Syndrom nach Entbindung; modifiziert nach [7]

Abkürzungen
ALT = Alanin-Aminotransferase
AST = Aspartat-Aminotransferase
IE = internationale Einheiten
T = Tag



VERSCHLECHTERUNG DES HELLP-SYNDROMS POSTPARTAL: HINWEIS AUF THROMBOTISCHE MIKROANGIOPATHIE

Eine postpartale Progredienz der laborchemischen und klinischen Befunde nach initialer Diagnose eines HELLP-Syndroms stellt einen zentralen diagnostischen Wendepunkt dar. Da sich das HELLP-Syndrom nach Entbindung in der Regel innerhalb von 48 bis 72 Stunden stabilisiert oder bessert, muss bei ausbleibender Erholung oder weiterer Verschlechterung differenzialdiagnostisch an eine TMA gedacht werden, die ebenfalls die für das HELLP-Syndrom typische Labortriade beinhalten kann. Die TMA ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Endothelschädigung mit konsekutiver Thrombozytenaktivierung und -aggregation sowie durch Bildung von Mikrothromben, was zur mechanischen Hämolyse und zu systemischen Organschäden führt [8, 9].

THROMBOTISCHE MIKROANGIOPATHIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

TMA umfasst pathogenetisch heterogene Entitäten und stellt eine seltene, aber lebensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation dar. TMA betrifft etwa eine von 25.000 Schwangerschaften [10]. Sie kann initial einem HELLP-Syndrom ähneln, das somit eine wichtige Differenzialdiagnose darstellt. Eine TMA liegt definitionsgemäß vor bei

- Thrombozytopenie ($< 150.000/\mu\text{l}$ oder Abfall um $> 25\%$),
- mikroangiopathischer Hämolyse (Fragmentozyten, erhöhtes LDH, erniedrigtes Haptoglobin, Anämie).

Zusätzlich muss mindestens eine der folgenden Organdysfunktionen vorhanden sein:

- Neurologische Symptome: Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, neurologische Ausfälle
- Nierenfunktionsstörung: akutes Nierenversagen, Anstieg von Serumkreatinin, Proteinurie
- Gastrointestinale Symptome: abdominale Schmerzen, Diarrhö
- Kardiale Symptome: Herzrhythmusstörungen, Angina
- Pulmonale Symptome: Dyspnoe, Lungenödem
- Visuelle Symptome: Sehstörungen, Flimmerskotome [11]

Vor der weiteren Differenzierung müssen akute Blutungen sowie infektiöse Ursachen, insbesondere eine Sepsis, ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer TMA-Konstellation bei Schwangeren ergeben sich v. a. vier wichtige Differenzialdiagnosen:

- HELLP-Syndrom oder schwere Präeklampsie
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) Shiga-Toxin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom (STEC-HUS)
- Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) [11]

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die TTP ist gekennzeichnet durch einen schweren funktionellen Mangel der Protease ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“). Diese Protease spaltet hochmolekulare von-Willebrand-Faktor-Multimere. Bei verminderter ADAMTS13-Aktivität verbleiben diese Multimere in hochmolekularer Form in der Blutzirkulation und führen zur unkontrollierten Thrombozytenaggregation mit Ausbildung von Mikrothromben. Die TTP kann durch zahlreiche Trigger ausgelöst werden, zu denen auch Schwangerschaft gehört, und stellt ein hochakutes, meist lebensbedrohliches Krankheitsbild dar [12].

Shiga-Toxin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom

Das STEC-HUS ist toxinvermittelt und entsteht durch eine endotheliale Schädigung infolge von Shiga-Toxin, meist produziert durch enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC). Das Toxin gelangt über das Darmepithel in den Blutkreislauf und verursacht eine systemische Endothelschädigung. Diese Entität ist klar vom aHUS abzugrenzen [13].

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Das aHUS beruht auf einer chronischen, unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems, meist des alternativen Signalweges. Diese Dysregulation führt zu einer überschießenden Aktivierung des terminalen Komplementweges mit vermehrter Bildung von C5a und konsekutiv von „membrane-attack-complexes“ (MAC), was Entzündung, Endothelschädigung, Mikrothrombenbildung und systemische Organbeteiligung zur Folge hat [14]. Genetische Mutationen in Komplementregulatoren stellen eine wesentliche Grundlage für die Pathogenese des aHUS dar, sind allein meist nicht ausreichend, um eine klinische Manifestation zu erklären. In etwa 70 % der Fälle wird aHUS durch einen klar identifizierbaren Trigger klinisch manifest, während etwa 30 % ohne identifizierbaren Auslöser auftreten. Zu den wichtigsten Triggern zählt die Schwangerschaft. Typisch ist eine Manifestation postpartal, häufig im Anschluss an eine Präeklampsie oder ein vermeintliches HELLP-Syndrom. Charakteristisch sind

- fehlende postpartale Erholung der Laborparameter,
- ausgeprägte Nierenfunktionsstörung bis hin zum akuten Nierenversagen,
- Manifestationsgipfel nach der Entbindung.

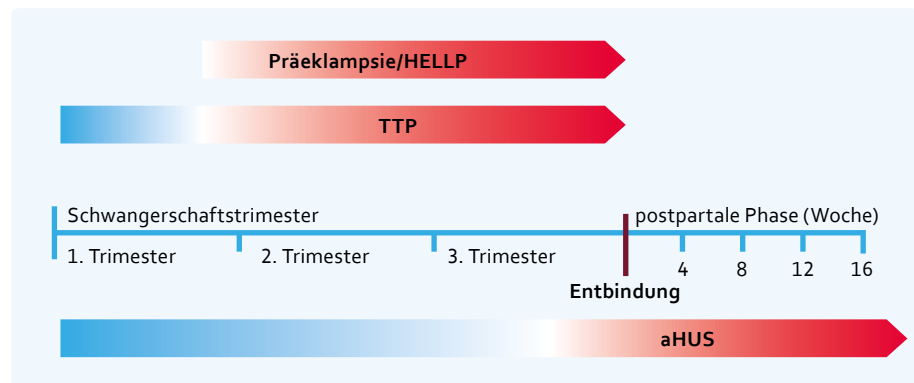
Hinweisend sind zudem eine bekannte TMA in der Anamnese, ein diagnostiziertes aHUS oder ungeklärte Nierenerkrankungen in der Familienanamnese [15].

Zeitlicher Verlauf als diagnostischer Schlüssel

Der Zeitpunkt der Manifestation in der Schwangerschaft stellt eine wichtige differenzialdiagnostische Hilfe dar:

- TTP tritt typischerweise früh auf, häufig im zweiten oder frühen dritten Trimenon, oft gemeinsam mit einer frühen schweren Präeklampsie.
- aHUS manifestiert sich überwiegend postpartal, insbesondere nach Entbindung aufgrund eines HELLP-Syndroms mit nachfolgender Verschlechterung.

Diese zeitliche Trennung reflektiert unterschiedliche pathogenetische Mechanismen und hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen (■ Abb. 3) [16].



Rolle von ADAMTS13 und Shiga-Toxin-Diagnostik

Für die differenzialdiagnostische Einordnung der TMA sind zwei laborchemische Parameter von zentraler Bedeutung: die ADAMTS13-Aktivität sowie der Nachweis von Shiga-Toxin oder Shiga-Toxin-produzierendem *Escherichia coli* (STEC). Eine ausgeprägt verminderte ADAMTS13-Aktivität $\leq 5\%$ spricht in der typischen klinisch-laborchemischen Konstellation für eine TTP, während eine erhaltene oder nur moderat reduzierte Aktivität $>5\%$ bei vergleichbarem klinischen Bild eher auf ein aHUS hinweist. Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität stellt damit einen entscheidenden Schritt zur zuverlässigen Abgrenzung zwischen TTP und aHUS dar. Der Nachweis von Shiga-Toxin oder STEC ist diagnostisch für ein STEC-HUS und erlaubt eine klare Abgrenzung gegenüber anderen TMA-Formen (■ Abb. 4) [4].

Therapeutische Konsequenzen

Die pathophysiologischen Erkenntnisse haben direkte Konsequenzen für die Therapieentscheidung bei TMA. Beim atypischen hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) steht die Blockade der terminalen Komplementaktivierung im Zentrum: Eculizumab und Ravulizumab, zwei monoklonale Antikörper gegen C5, verhindern die MAC-Bildung und unterbrechen die überschießende Komplementkaskade, wodurch die Endothelschädigung, Thrombosebildung und Organschädigung effektiv begrenzt werden.

Im Gegensatz dazu basiert die Behandlung der TTP auf der Plasmapherese in Verbindung mit immunsuppressiver Therapie, die den ADAMTS13-Mangel ausgleicht und pathologische von-Willebrand-Faktor-Multimere entfernt. Beim STEC-HUS liegt der Fokus auf supportiver Therapie – Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, Blutdruckkontrolle und gegebenenfalls Dialyse bei akutem Nierenversagen. Eine kausale medikamentöse Therapie existiert nicht; im Vordergrund stehen die Behandlung der zugrunde liegenden Infektion und die Prävention von Komplikationen.

Die korrekte und zeitnahe Differenzierung der TMA-Entitäten ist somit entscheidend, da sich die therapeutischen Strategien grundlegend unterscheiden und eine rasche Intervention die Prognose erheblich beeinflusst [4].

Abbildung 3

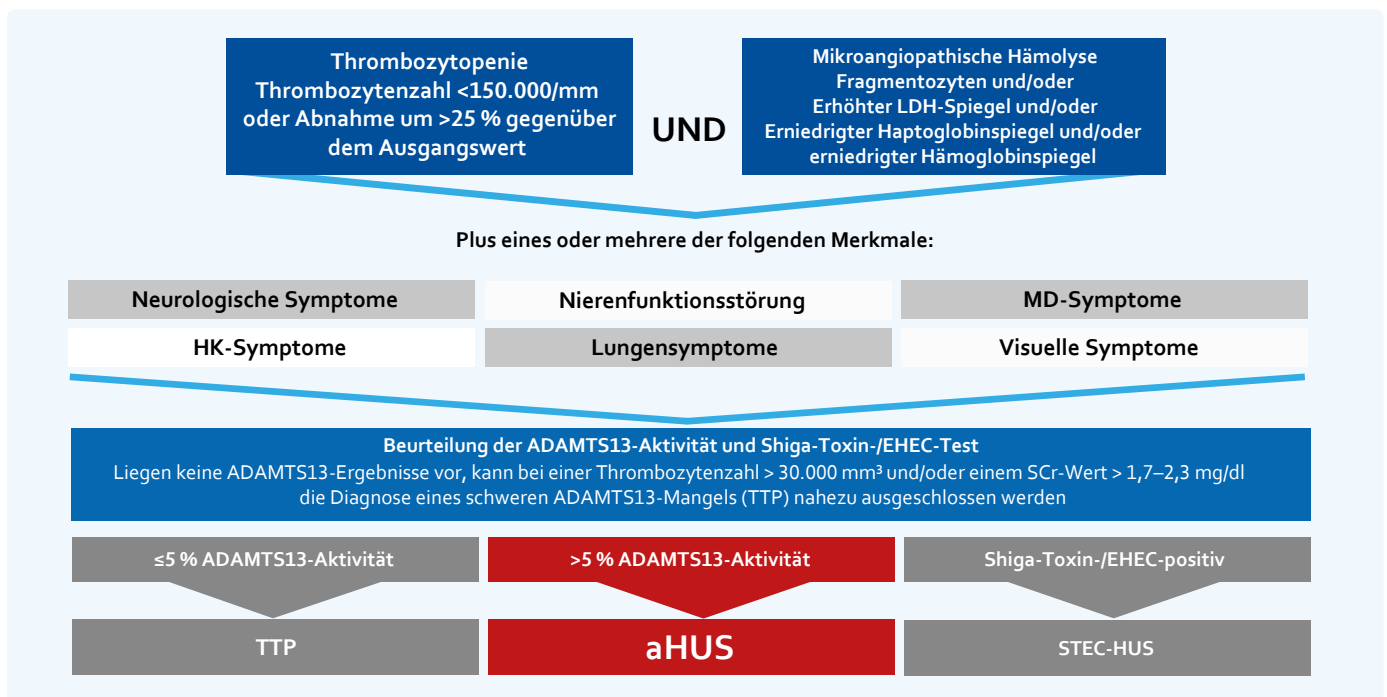
Zeitlicher Verlauf als diagnostischer Schlüssel; modifiziert nach [16]

Abkürzungen

aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

HELLP = Hämolyse [H], Erhöhung der Transaminasen [EL, elevated liver enzymes], Thrombozytopenie <100 G/l [LP, low platelet count]

TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura



FALLVIGNETTE 1:

Schwangerschaft nach postpartalem aHUS Anamnese und Vorerkrankung

Bei einer 32-jährigen Drittgravida (Para 2) bestand ein Zustand nach aHUS, der wenige Jahre zuvor postpartal im Anschluss an die zweite Schwangerschaft aufgetreten war und zu einem dialysepflichtigen akuten Nierenversagen geführt hatte. Eine intermittierende Hämodialyse war über etwa einen Monat erforderlich. Initial wurde eine Plasmapherese durchgeführt, anschließend erhielt die Patientin für etwa vier Monate Eculizumab. Unter dieser Behandlung kam es zu einer partiellen Erholung der Nierenfunktion mit einer stabilen Baseline-Kreatinin-Konzentration von etwa 1,3 bis 1,4 mg/dl.

Verlauf der aktuellen Schwangerschaft

Die Schwangerschaft entwickelte sich zunächst unauffällig. Die sonografischen Verlaufskontrollen zeigten ein zeitgerechtes fetales Wachstum, überwiegend im oberen Normbereich, ohne Hinweise auf strukturelle Fehlbildungen oder sonomorphologische Auffälligkeiten. Die uterinen Doppleruntersuchungen waren initial unauffällig. Infolge der Vorerkrankung bestand eine chronische arterielle Hypertonie, die eine antihypertensive Dreifachkombination erforderte, unter der sich der Blutdruck grenzwertig kontrolliert zeigte. Trotz des initial unauffälligen Verlaufes bestand eine ausgeprägte maternale Risikokonstellation aufgrund der vorausgegangenen aHUS-Erkrankung und der eingeschränkten Nierenfunktion.

Zeichen der plazentaren Dysfunktion

Im weiteren Verlauf kam es zu einem schrittweisen Perzentilenabfall des fetalen Wachstums bis etwa zur 50. Perzentile bei gleichzeitig zunehmenden Hinweisen auf eine plazentare Dysfunktion mit erhöhten uterinen Widerständen. Die fetalen Dopplerparameter der Nabelarterie sowie die zerebralen Flussmessungen blieben zunächst unauffällig ohne Hinweis auf eine akute fetale Dekompensation. Ab der 29. Schwangerschaftswoche fiel ein abruptes Sistieren des fetalen Wachstums auf: Der fetale Abdomenumfang nahm im Verlauf zweier Kontrolluntersuchungen sogar ab, sodass ein Wachstumsstillstand diagnostiziert wurde. Parallel zeigte sich ein ausgeprägter Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten auf einen Wert >400, was auf eine hochgradige plazentare Dysfunktion mit erheblichem maternalen und fetalen Risiko hinwies (■ Abb. 5).

Abbildung 4

Diagnostisches Vorgehen bei thrombotischer Mikroangiopathie; zusammengefasst nach [4, 11]

Abkürzungen

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13

aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

EHEC = enterohämorrhagische *Escherichia coli*

HK = Herz und Kreislauf

LDH = Laktat-Dehydrogenase

STEC-HUS = Shiga-Toxin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom

TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Abbildung 5

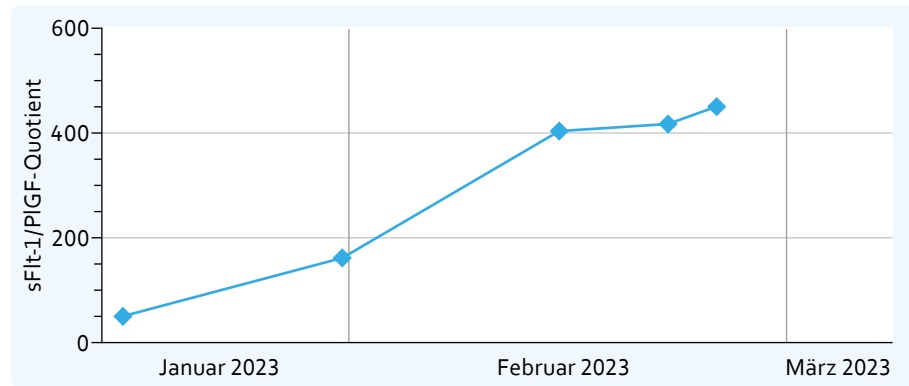
Verlauf sFlt-1/PIGF-Quotient

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Stefan Verlohren)

Abkürzungen

sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase 1

PIGF = placental growth factor



Postpartale Verschlechterung und Rezidiv des aHUS

Aufgrund der zunehmenden fetalen Gefährdung wurde die Entbindung durchgeführt. Bereits innerhalb der ersten zwölf Stunden postpartal kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion. Das Serumkreatinin stieg von einem präpartalen Ausgangswert von 1,36 mg/dl innerhalb kurzer Zeit auf 1,72 mg/dl, weiter auf 1,93 mg/dl und schließlich auf 2,5 mg/dl an. Parallel zeigte sich ein rascher Abfall der Thrombozytenzahl sowie ein Abfall des Haptoglobins unter die Nachweisgrenze. Damit lag die typische Konstellation einer TMA vor mit

- Thrombozytopenie,
- mikroangiopathischer Hämolyse,
- progredientem akuten Nierenversagen (Organbeteiligung).

Daher wurde ein postpartales Rezidiv des aHUS diagnostiziert.

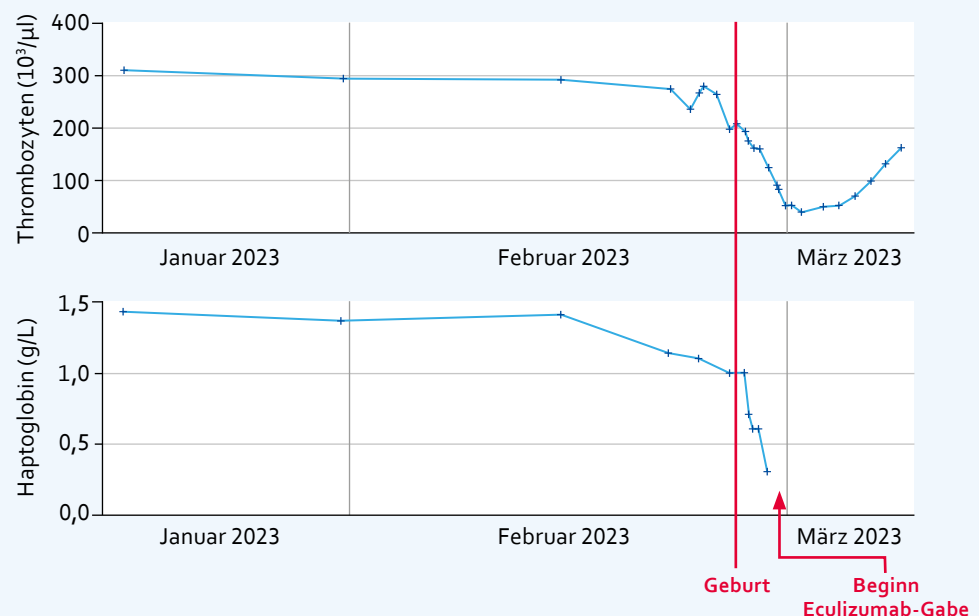
Therapieverlauf

Es wurde eine Therapie mit Eculizumab eingeleitet, einem monoklonalen Antikörper, der sich gegen den Komplementfaktor C5 richtet. Unter der Behandlung kam es zu einer raschen Stabilisierung und Erholung der hämatologischen Parameter. Insbesondere die Thrombozytenzahl zeigte einen zügigen Anstieg (Abb. 6).

Abbildung 6

Verlauf der Thrombozyten und des Haptoglobins

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Stefan Verlohren)



Zusammenfassende Bewertung

Der Fall verdeutlicht exemplarisch

- die hohe Rezidivneigung des aHUS im postpartalen Zeitraum,
- die enge Assoziation mit plazentarer Dysfunktion und fetaler Wachstumsrestriktion,
- die Bedeutung einer engmaschigen interdisziplinären Überwachung sowie
- den diagnostischen Stellenwert der postpartalen Dynamik von Nierenfunktion, Thrombozyten und Hämolyseparametern.

Der Fall unterstreicht zudem die Notwendigkeit einer Abgrenzung zwischen HELLP-Syndrom und aHUS, da sich hieraus grundlegend unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben.

FALLVIGNETTE 2:

Rezidivierende Schwangerschaftskomplikationen bei CFH-assoziiertem aHUS

Anamnese und genetischer Hintergrund

Bei einer 32-jährigen Drittgravida bestand ein genetisch gesichertes aHUS mit Nachweis einer Mutation im Complement-Factor-H-(CFH-)Gen. In einer vorausgegangenen Schwangerschaft war es zu einer Notsectio mit Frühgeburt eines 1250 g schweren Kindes gekommen. Postpartal entwickelte sich ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen im Rahmen eines aHUS, das erfolgreich mit Eculizumab behandelt werden konnte. Nach Therapieabschluss bestanden über Jahre keine klinischen Symptome. Trotz des hohen Rezidivrisikos bestand ein ausgeprägter Wunsch nach erneuter Schwangerschaft. Die Betreuung während der aktuellen Schwangerschaft erfolgte interdisziplinär unter Einbindung der Nephrologie.

Verlauf der aktuellen Schwangerschaft

Bereits im Ersttrimester-Screening zeigte sich eine deutlich eingeschränkte uterine Perfusion. Es bestand eine arterielle Hypertonie, die unter einer Zweifachmedikation gut kontrolliert war. Die frühe fetale Entwicklung war initial unauffällig. Sonografisch zeigten sich im zweiten Trimenon jedoch frühzeitige Zeichen einer ausgeprägten plazentaren Dysfunktion. In der Schwangerschaftswoche lag 21 plus fünf das fetale Gewicht bei lediglich 315 g, entsprechend einer hochgradigen frühen fetalen Wachstumsrestriktion.

Laborchemische und dopplersonografische Befunde

Parallel zur fetalen Wachstumsrestriktion zeigte sich ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten bereits ab der 21. Schwangerschaftswoche. Im weiteren Verlauf kam es zu einem ausgeprägten Peak mit Werten bis 600, was auf eine massive plazentare Dysfunktion hinwies (■ Abb. 7).

Begleitend entwickelte sich ein nephrotisches Syndrom mit progredienter Proteinurie bis zu 8 g/24 h.

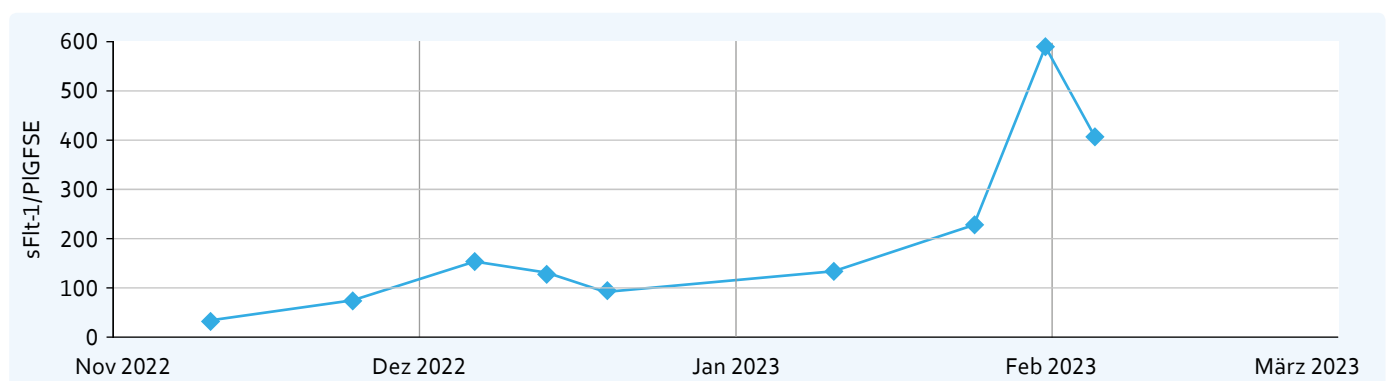
Abbildung 7

Verlauf sFlt-1/PIGF-Quotient

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Stefan Verlohren)

Abkürzungen

sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase 1
PIGF = placental growth factor



Komplementhemmende Therapie und weiterer Verlauf

Aufgrund der zunehmenden maternofetalen Gefährdung wurde bereits intrauterin erneut eine Eculizumab-Therapie begonnen, initial im 2-Wochen-Intervall. Die Entbindung erfolgte während des akuten Erkrankungsgipfels. Postpartal wurde auf Ravulizumab, einen lang wirksamen C5-Inhibitor, umgestellt. Unter der komplementhemmenden Therapie zeigte sich eine Stabilisierung der Nierenfunktion (■ Abb. 8).

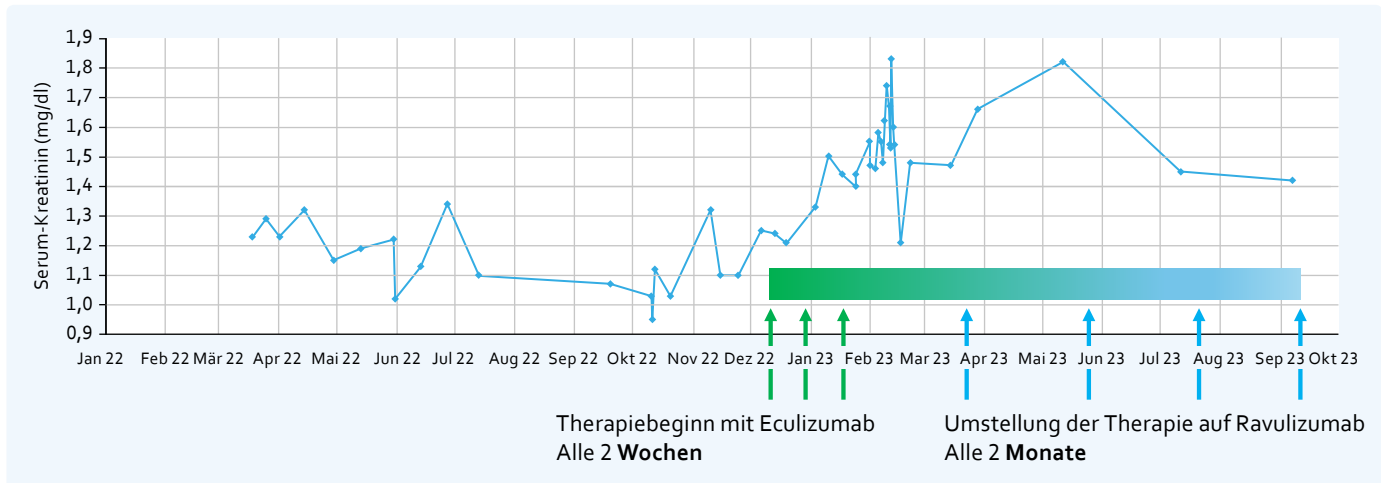


Abbildung 8

Verlauf des Serum-Kreatinin unter Therapie

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Stefan Verlohren)

Dennoch kam es trotz Therapie zu einer Progression der plazentaren Dysfunktion mit schwerster intrauteriner Wachstumsrestriktion, reversiertem enddiastolischen Fluss in der Arteria umbilicalis sowie pathologischen Flussmustern im Ductus venosus. In der Schwangerschaftswoche 25 plus vier trat eine schwere hypertensive Entgleisung trotz intensivierter antihypertensiver Therapie auf. Die Patientin wurde intensiv sowohl über die stark eingeschränkte fetale Prognose als auch das hohe Risiko maternaler Komplikationen aufgeklärt. Auf eine stationäre Aufnahme und Maximaltherapie für den Feten wurde seitens der Patientin verzichtet. In Schwangerschaftswoche 25 plus fünf kam es zum intrauterinen Fruchttod. Die maternale Nierenfunktion konnte unter fortgeführter komplementhemmender Therapie erhalten werden. Die Umstellung auf Ravulizumab erwies sich als wirksam zur Kontrolle der aHUS-Aktivität.

Zusammenfassende Bewertung

Der Fall illustriert

- das hohe Rezidiv- und Schweregradpotenzial genetisch determinierter aHUS-Formen in der Schwangerschaft,
- die enge Verknüpfung zwischen aHUS-Aktivität, plazentarer Dysfunktion und früher, schwerster fetaler Wachstumsrestriktion,
- die Möglichkeit einer maternalen Stabilisierung unter komplementhemmender Therapie bei gleichzeitig limitierter fetaler Prognose.

Er verdeutlicht zugleich die prognostischen Grenzen selbst unter frühzeitiger und konsequenter komplementinhibitorischer Therapie und unterstreicht die Notwendigkeit einer interdisziplinären, hochspezialisierten Betreuung dieser Patientinnen-gruppe.

RAVULIZUMAB BEI ATYPISCHEM HÄMOLYTISCH-URÄMISCHEN SYNDROM

Ravulizumab ist ein lang wirksamer Inhibitor des terminalen Komplementfaktors C5 und stellt eine Weiterentwicklung von Eculizumab dar. Durch strukturelle

Modifikationen wurde die Eliminationshalbwertszeit verlängert, wodurch ein deutlich verlängertes Dosierungsintervall möglich ist [17]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einer prospektiven Phase-III-Studie bei Patientinnen mit aHUS ohne vorausgegangene Komplementinhibitorthherapie untersucht [18]. Das Studienkollektiv umfasste auch unmittelbar postpartale Patientinnen. Der primäre Endpunkt, definiert als vollständiges Ansprechen der TMA, wurde bei 87,5 % der Behandelten erreicht. Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen betrug 31,5 Tage (■ Abb. 9).

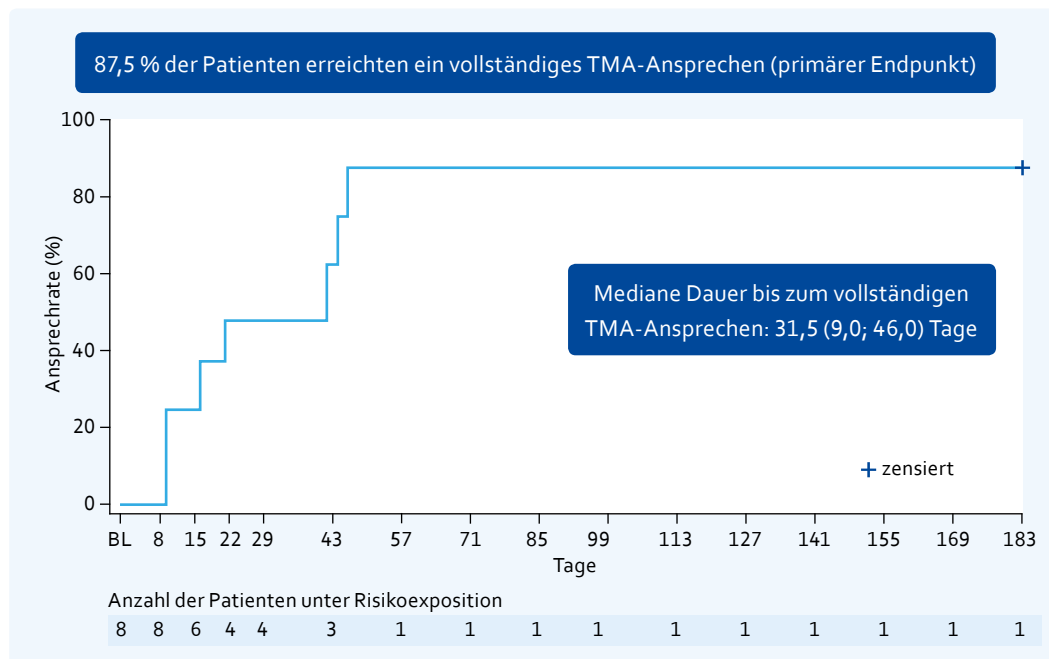


Abbildung 9
Ansprechrquote auf Ravulizumab bei aHUS; modifiziert nach [18]

Bei allen Studienteilnehmerinnen konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet werden; zuvor dialysepflichtige Patientinnen konnten die Dialyse beenden [18].

SCHWANGERSCHAFT BEI BEKANNTEM ATYPISCHEN HÄMOLYTISCH-URÄMISCHEN SYNDROM

Bei Patientinnen mit anamnestisch bekanntem aHUS besteht ein hohes Rezidivrisiko in der Schwangerschaft von etwa 25 %. Rezidive können sowohl antepartal als auch postpartal auftreten und sind insbesondere bei genetisch determinierten Formen mit erheblicher Gefährdung der Nierenfunktion assoziiert. Die Schwangerschaft stellt eine erhebliche Belastung für das renale System dar: Das Risiko eines erneuten akuten Nierenversagens mit möglicher dauerhafter Dialysepflichtigkeit ist deutlich erhöht, insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung. Schwangerschaften bei bekanntem aHUS sind stets als Hochrisikoschwangerschaften einzuordnen und erfordern eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung in Zusammenarbeit mit der Nephrologie. Klinisch ähneln die Verläufe häufig schweren hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit früher plazerarer Dysfunktion. Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Zeitraum ab der 20. Schwangerschaftswoche, in dem häufig eine klinische oder laborchemische Verschlechterung einsetzt. Typisch sind zunehmende plazerare Perfusionsstörungen, fetale Wachstumsrestriktion, Proteinurie sowie Veränderungen der Nierenfunktionsparameter. Eine prophylaktische Komplementblockade ist nicht regelhaft indiziert. Der Zeitpunkt therapeutischer Intervention richtet sich individuell nach klinischer Dynamik, Laborparametern und maternaler Organfunktion [11, 19, 20].

FAZIT

- TMA sind ein heterogenes Syndrom mit der charakteristischen Trias aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer Hämolyse und Organdysfunktion.
- TMA können als potenziell lebensbedrohliche Komplikation in der Schwangerschaft auftreten und sind vom HELLP-Syndrom abzugrenzen.
- Trotz ähnlicher Manifestationen unterscheiden sich die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen TMA-Formen erheblich.
- Eine sorgfältige Differenzialdiagnostik unter Einbeziehung laborchemischer Marker, insbesondere der ADAMTS₁₃-Aktivität und des Shiga-Toxin-Nachweises, ist essenziell.
- Die rasche Zuordnung zur korrekten TMA-Entität ermöglicht eine zielgerichtete Therapie und verhindert potenziell irreversible Organschäden.
- Während bei TTP die sofortige Plasmapherese lebensrettend ist, steht beim STEC-HUS ein konsequentes supportives Management im Vordergrund.
- Beim aHUS kommt der gezielten Hemmung der terminalen Komplementkaskade eine zentrale therapeutische Bedeutung zu, da sie die pathogenetische Endstrecke adressiert.
- Die strukturierte und zeitnahe Differenzierung der TMA-Formen sind zentraler Bestandteil der klinischen Entscheidungsfindung und bestimmen maßgeblich den Therapieerfolg.

LITERATUR

1. Raio L, Baumann M, Schneider H. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2016:449–494
2. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J et al. Pre-eclampsia. The Lancet 2021;398:341–354
3. Tamil Barathi P, Mohanapriya A. Pre-eclampsia: Re-visiting pathophysiology, role of immune cells, biomarker identification and recent advances in its management. J Reprod Immunol 2024;163:104236
4. Giannubilo SR, Marzioni D, Tossetta G et al. HELLP Syndrome and Differential Diagnosis with Other Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. Diagnostics 2024;14:352
5. S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. Version: 7.0; Stand: 17.07.2024
6. Verloren S, Galindo A, Schlembach D et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:161.e1-161.e11
7. Abraham KA, Connolly G, Farrell J et al. The HELLP syndrome, a prospective study. Ren Fail 2001;23:705–713
8. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N Engl J Med 2009;361:1676–1687
9. Kaufeld J, Reinhardt M, Schröder C et al. Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome Triggered by Infection With SARS-CoV2. Kidney Int Rep 2021;6:2709–2712
10. Dashe J. The Long-Term Consequences of Thrombotic Microangiopathy (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome) in Pregnancy. Obstet Gynecol 1998;91:662–668
11. Fakhouri F, Scully M, Provôt F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood 2020;136:2103–2117
12. Gounder P, Scully M. TTP and pregnancy. Br J Haematol 2024;205:1288–1290

13. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622–633
14. Desch K, Motto D. Is There a Shared Pathophysiology for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic-Uremic Syndrome? *J Am Soc of Nephrol* 2007;18:2457–2460
15. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017;129:2847–2856
16. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:859–867
17. Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* 2021;81:587–594
18. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol* 2021;22:5
19. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181
20. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation–Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys–The Future Is Now? *J Clin Med* 2019;8:407

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: Alexion Pharma Germany GmbH mit 14.900 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Verlohren erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Alexion, Biopharma, Comanche, Ferring, Neopredics, Roche Diagnostics, Siemens Healthineers und ThermoFisher Scientific

Referent

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Verlohren
Klinikdirektor
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
Gebäude O 10, Raum 02.8.074.1
20246 Hamburg

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: pressmaster – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche klinische Trias ist für TMA charakteristisch?

- ☐ Thrombozytose, Hämolyse, Hypertonie
- ☐ Thrombozytopenie, mikroangiopathische Hämolyse, Organdysfunktion
- ☐ Anämie, Leukozytose, Leberversagen
- ☐ Proteinurie, Hyperurikämie, Ödeme
- ☐ Hypertonie, Transaminasenerhöhung, Thrombozytose

? Welche Aussage zum sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Schwangeren mit thrombotischen Mikroangiopathien bzw. Präeklampsie-/HELLP-Syndrom ist korrekt?

- ☐ Ein Quotient <38 schließt ein atypisches HUS mit hoher Sicherheit aus.
- ☐ Stark erhöhte Werte (>400 bis 600) weisen meist auf eine schwere plazentare Dysfunktion hin und gehen häufig mit fetaler Wachstumsrestriktion einher.
- ☐ Der Quotient hat keinen prädiktiven Wert für das Auftreten eines postpartalen aHUS-Rezidivs.
- ☐ Bei genetisch gesichertem aHUS bleibt der Quotient während der gesamten Schwangerschaft immer im Normbereich.
- ☐ Der sFlt-1/PIGF-Quotient dient primär zur Differenzierung zwischen TTP und STEC-HUS.

? Welche Aussage zur Abgrenzung von TMA und HELLP-Syndrom ist korrekt?

- ☐ TMA hat den bisherigen Begriff HELLP abgelöst.
- ☐ TMA treten ausschließlich postpartal auf.
- ☐ Eine fehlende Normalisierung des HELLP-Labors nach der Entbindung spricht gegen ein HELLP-Syndrom.
- ☐ Beim HELLP-Syndrom ist eine ausgeprägte Niereninsuffizienz obligat.
- ☐ ADAMTS13 spielt beim HELLP-Syndrom eine zentrale Rolle.

? Welcher laborchemische Parameter ist entscheidend für die Differenzierung zwischen TTP und aHUS?

- ☐ sFlt-1/PIGF-Quotient
- ☐ LDH
- ☐ Haptoglobin
- ☐ ADAMTS13-Aktivität
- ☐ Kreatinin

? Welche ADAMTS13-Aktivität spricht für das Vorliegen einer TTP?

- ☐ $>50\%$
- ☐ 20 bis 30%
- ☐ 10 bis 20%
- ☐ $\leq 5\%$
- ☐ Normale Aktivität

? Welche Aussage zur Therapie der TTP ist korrekt?

- ☐ Primär supportives Management
- ☐ Gezielte Komplementinhibition
- ☐ Sofortige Plasmapherese ist entscheidend.
- ☐ Antibiotikatherapie ist obligat.
- ☐ Die Therapie ist identisch mit der Therapie beim aHUS.

? Welcher therapeutische Ansatz steht beim aHUS im Vordergrund?

- ☐ Plasmapherese zur Elimination von Autoantikörpern
- ☐ Hemmung der terminalen Komplementaktivierung
- ☐ Antikoagulation mit Heparin
- ☐ Antibiotische Therapie
- ☐ Immunsuppression mit Cyclophosphamid

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Therapie ist beim STEC-HUS primär indiziert?

- ☐ Komplementblockade mit Eculizumab
- ☐ Plasmapherese
- ☐ Kortikosteroidtherapie
- ☐ Immunglobuline
- ☐ Supportive Therapie

? Welche Aussage zur Rolle des Komplementsystems bei TMA trifft zu?

- ☐ Es ist ausschließlich bei der TTP relevant.
- ☐ Es spielt keine Rolle in der Schwangerschaft.
- ☐ Die terminale Komplementaktivierung ist pathogenetisch zentral beim aHUS.
- ☐ Eine Komplementhemmung ist prophylaktisch indiziert.
- ☐ Eine Komplementaktivierung tritt nur bei Infektionen auf.

? Welche Aussage zum Einsatz von Ravulizumab bei aHUS ist richtig?

- ☐ Ravulizumab hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit als Eculizumab und muss daher täglich appliziert werden.
- ☐ Eine Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab ist bei Schwangeren kontraindiziert.
- ☐ Es handelt sich um einen lang wirksamen C5-Inhibitor, der im Vergleich zu Eculizumab ein deutlich verlängertes Dosierungsintervall (meist acht Wochen) erlaubt.
- ☐ In prospektiven Studien zeigte Ravulizumab bei postpartalen aHUS-Patientinnen eine geringere Wirksamkeit als Eculizumab.
- ☐ Ravulizumab blockiert primär den alternativen Weg des Komplementsystems.