



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

Thrombotische Mikroangiopathie nach Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Philipp Enghard, Berlin; Prof. Dr. med. Olaf Penack, Berlin

Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist eine hochwirksame, aber toxische Therapie, die bei aggressiven Leukämien und anderen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt wird. Trotz verbesserter Konditionierung und Supportivtherapie liegt die transplantsbedingte Mortalität weiter bei ca. 10 %. Eine intensivmedizinische Behandlung ist häufig erforderlich. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren jedoch deutlich verbessert.

Eine gefürchtete Komplikation der allo-HSZT ist die transplantsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA), die bei Erwachsenen in ca. 10 % der Fälle auftritt. Sie ist durch Endothelschädigung, Komplementaktivierung und oftmals Überlappung mit schwerer Graft-versus-Host-Reaktion gekennzeichnet. Diagnostisch wegweisend sind Schistozyten, ein Lactatdehydrogenase-Anstieg, transfusionsrefraktäre Thrombozytopenie, Hypertonie und Proteinurie. Differenzialdiagnostisch muss TA-TMA v. a. von Sepsis und disseminierter intravasaler Koagulopathie abgegrenzt werden. Früherkennung und eine umfassende interdisziplinäre Behandlung sind entscheidend für die Prognose. Hierbei stehen allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen im Vordergrund. Eine Plasmapherese hat bei TA-TMA kaum Nutzen. Komplementinhibitoren (v. a. Eculizumab, off Label) zeigen in Fallserien und Studien vielversprechende Ergebnisse.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Diagnostik bei Verdacht auf thrombotische Mikroangiopathie (TMA),
- ✓ die Pathophysiologie der transplantsassoziierten TMA (TA-TMA),
- ✓ das intensivmedizinische Management der TA-TMA,
- ✓ die potenziellen innovativen Therapieoptionen bei TA-TMA.

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 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Alexion Pharma Germany GmbH



ALLOGENE HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION

Historische Grundlagen

Die Grundlagen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) wurden bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gelegt. Präklinische Mausmodelle der 1950er- und 1960er-Jahre zeigten erstmals, dass das hämatopoetische System nach myeloablativer Schädigung durch transplantierte Stammzellen rekonstruiert werden kann [1]. Parallel rückte durch Strahlenunfälle und Atombombenexplosion die zentrale Rolle des Knochenmarkes für das Überleben in den Fokus, was umfangreiche Forschungsprogramme zur therapeutischen Wiederherstellung der Blutbildung auslöste. Tierexperimentelle Arbeiten, unter anderem von Dirk van Bekkum, bestätigten die Realisierbarkeit der allo-HSZT, machten jedoch eine wesentliche Komplikation sichtbar: eine immunvermittelte Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger, damals als „secondary disease“ bezeichnet. Diese entspricht der heute bekannten Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), die akut mit inflammatorischen Manifestationen oder chronisch mit fibrotisch-sklerosierenden Organveränderungen auftreten kann. Die GvHD stellt bis heute eine zentrale Herausforderung der allo-HSZT dar [1].

Moderne Stammzellgewinnung und Grundlagen der allogenen Transplantation

Für die Gewinnung ausreichender Mengen hämatopoetischer Stammzellen waren ursprünglich etwa 800 ml bis 1000 ml Knochenmark erforderlich. Dieses Vorgehen setzt eine Allgemeinanästhesie und einen operativen Eingriff voraus, was die Belastung für die Spender erheblich erhöht. Hauptsächlich aus diesem Grund erfolgt die Stammzellgewinnung heute überwiegend aus peripherem Blut. Durch die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) werden Stammzellen innerhalb weniger Tage aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert, wo sie mittels Apherese gesammelt werden können [1].

Indikationen und immunologische Grundlagen

In Deutschland werden jährlich >3000 allo-HSZT-Behandlungen durchgeführt [2]. Hauptindikationen sind die akute myeloische Leukämie (AML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) [3, 4]. Weitere hämatologische Neoplasien sowie einzelne nicht maligne Erkrankungen, vor allem im Kindesalter, stellen ebenfalls etablierte Anwendungsbereiche dar. Die allo-HSZT ist ein hochwirksames, potenziell lebensrettendes Therapieverfahren. Das zentrale immunologische Prinzip beruht darauf, dass die transplantierten Immunzellen eine tumorgerichtete Wirkung entfalten können (Graft-versus-Leukemia-Effekt). Dieselben immunologischen Mechanismen können jedoch auch unerwünschte Reaktionen auslösen [5].

Konditionierung des Empfängers

Eine allo-HSZT erfordert eine vorherige Konditionierung des Empfängers. Die Konditionierung dient zur Vorbereitung für die Stammzelltransplantation mit dem Ziel der Myoablation, Immunsuppression und der antileukämischen Wirkung. Die Konditionierung umfasst Chemotherapie, Bestrahlung oder Kombinationstherapien. Frühere Ansätze basierten auf hochdosierten Regimen, die nur bei Patienten <45 Jahren vertretbar waren, da die Toxizität mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Moderne, besser verträgliche Konditionierungsschemata ermöglichen heute eine allo-HSZT auch im höheren Lebensalter, zunehmend sogar im Alter >70 Jahren [4].

Wirksamkeit, Toxizität und Mortalität

Die allo-HSZT ist die effektivste verfügbare Therapie gegen zahlreiche aggressive Leukämien, bleibt jedoch in ihrer Wirksamkeit begrenzt. Ein Teil der Patienten verstirbt trotz Behandlung infolge der Grunderkrankung. Das zweite zentrale Problem ist die transplantationsassoziierte Mortalität. Historische Daten zeigen Sterblichkeitsraten >25 % (Abb. 1) [6].

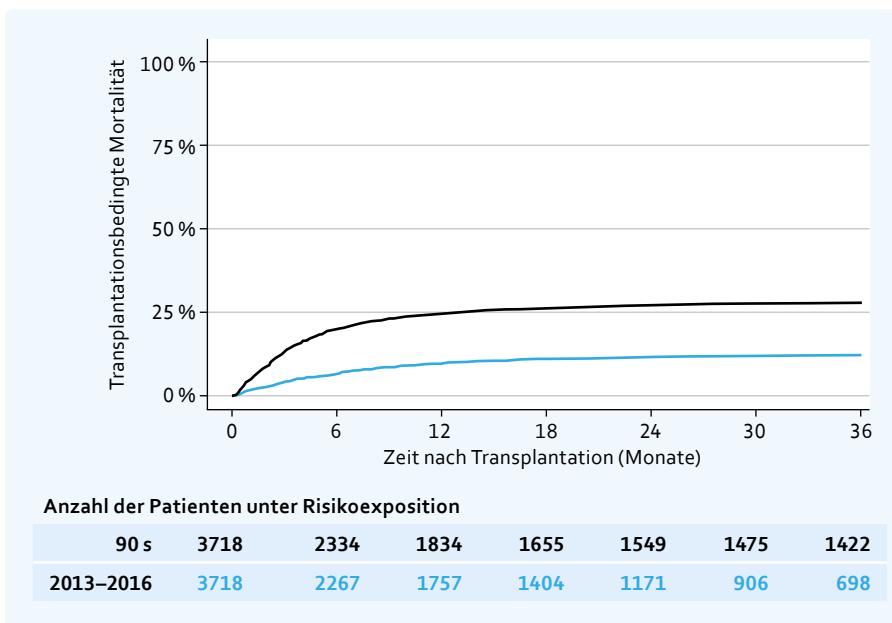


Abbildung 1
Transplantationsassoziierte Mortalität; modifiziert nach [6]

Trotz deutlicher Verbesserungen in Supportivtherapie, Konditionierung und GvHD-Prophylaxe liegt die transplantationsbedingte Mortalität heute immer noch bei etwa 10 % [6]. Mikroangiopathien tragen wesentlich zur Gesamttoxizität des Verfahrens bei. Die allo-HSZT stellt somit ein hochwirksames, jedoch zugleich toxisches Therapieverfahren mit variablen Therapieergebnissen dar, dessen Risiken und Nutzen sorgfältig gegeneinander abzuwegen sind. Die therapieassoziierte Toxizität bleibt eine der wesentlichen Herausforderungen der modernen Hämatologie und Onkologie [5].

Intensivmedizinische Versorgung nach allogener Stammzelltransplantation

Patienten nach allo-HSZT weisen eine ausgeprägte Vulnerabilität gegenüber akuten Komplikationen auf und müssen daher häufig intensivmedizinisch behandelt werden. Zu den häufigsten Ursachen einer Aufnahme auf die Intensivstation gehören das akute respiratorische Versagen gefolgt von Sepsis, kardiovaskulären Komplikationen und GvHD (● Abb. 2) [7].

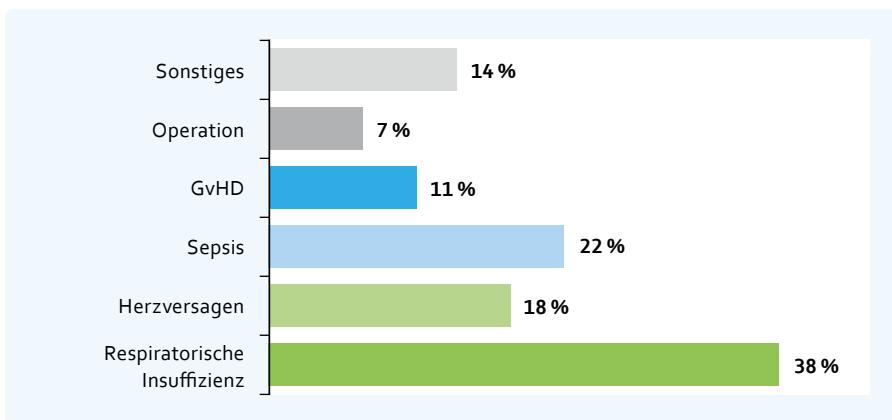
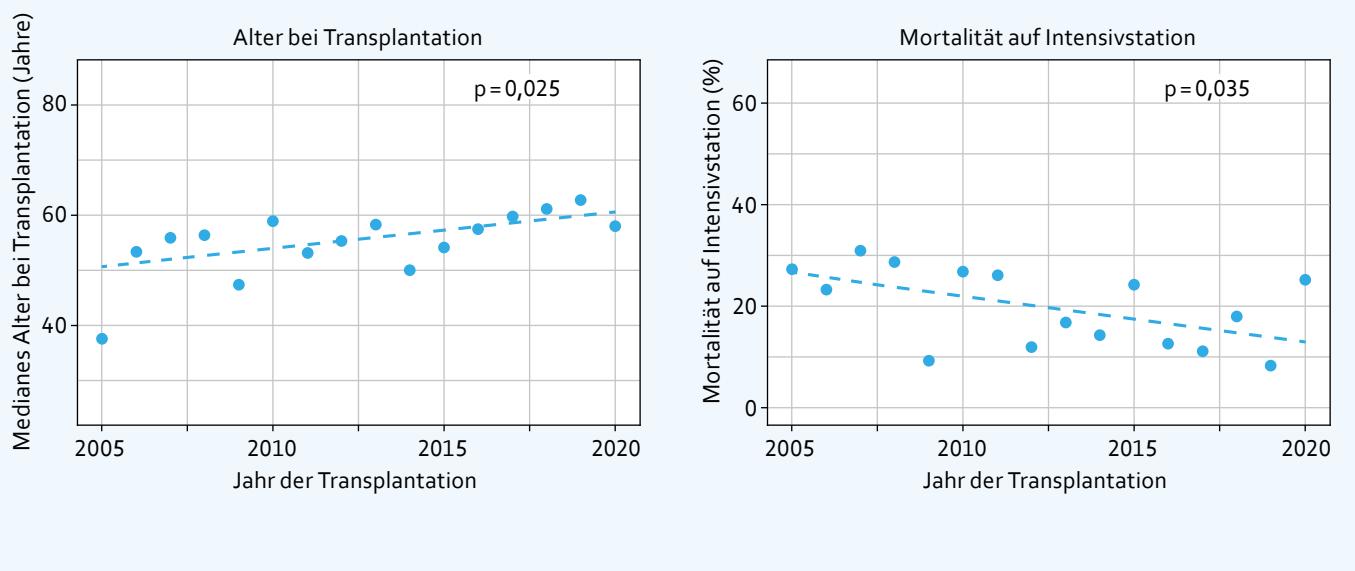


Abbildung 2
Gründe für Intensivübernahmen nach allogener Stammzelltransplantation; modifiziert nach [7]

Historische Daten zeigen extrem hohe Mortalitätsraten von bis zu 90 % bei schwerer akuter Komplikation unmittelbar nach Transplantation, insbesondere bei der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung [8]. Neuere Daten belegen jedoch eine deutliche Verbesserung der Prognose in den letzten Jahren. Kohortenstudien demonstrieren, dass die Mortalität intensivpflichtiger allo-HSZT-Patienten trotz steigenden Alters über die Jahre kontinuierlich abgenommen hat (● Abb. 3) [9].

Beobachtungsstudien aus Deutschland und Frankreich bestätigen diesen Trend. In einer großen multizentrischen Untersuchung lag das Überleben intensivmedizinisch

**Abbildung 3**

Altersentwicklung und Mortalität intensivmedizinisch behandelter allo-HSZT-Patienten 2005 bis 2020; modifiziert nach [9]

behandelter allo-HSZT-Patienten ohne invasive Beatmung bei rund 90 %, bei invasiv beatmeten Patienten bei >40 %. Auch längerfristig erreichen inzwischen viele Betroffene hohe Überlebensraten [7, 9, 10]. Mehrere Risikofaktoren beeinflussen die individuelle Prognose (● Abb. 4) [10]:

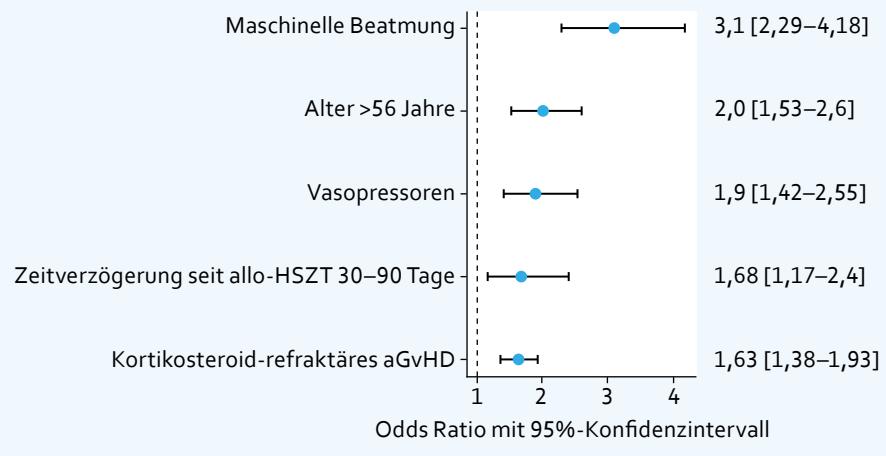
- Notwendigkeit invasiver Beatmung
- Höheres Alter
- Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren
- Zeitpunkt nach allo-HSZT
- Vorliegen einer steroidrefraktären GvHD

Abbildung 4

Prädiktoren einer ungünstigen Prognose; modifiziert nach [10]

Abkürzung

aGvHD = akute Graft-versus-Host-Krankheit



Die Intensivtherapie sollte individuell geplant und eng mit den Hämatologen abgestimmt werden, wobei insbesondere der Gesamtverlauf der Grunderkrankung berücksichtigt werden muss. Eine differenzierte Indikationsstellung ist essenziell. Das Konzept sogenannter „zeitlich begrenzter Therapieabschnitte“ („time-limited trials“) kann dabei helfen, Nutzen und Grenzen der Intensivtherapie regelmäßig kritisch zu evaluieren, ohne Situationen mit potenziell reversiblen Komplikationen vorzeitig als aussichtslos zu bewerten [11].

THROMBOTISCHE MIKROANGIOPATHIEN (TMA)

Einordnung der thrombotischen Mikroangiopathien

TMA umfassen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch die Trias aus Thrombozytopenie, mikroangiopathisch-hämolytischer Anämie und variabler Organbeteiligung, vor allem akutem Nierenversagen und neurologischen Symptomen, gekennzeichnet sind (Abb. 5) [12].

Die folgenden wichtigen Differenzialdiagnosen sind stets zu berücksichtigen:

- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP): bedingt durch einen schweren Mangel (meist <10 %) an „a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“ (ADAMTS13), entweder autoimmun (antikörpervermittelt) oder kongenital
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS):
 - Typisches (Shiga-Toxin-assoziiertes) HUS (STEC-HUS): meist ausgelöst durch Shiga-Toxin-produzierende Enterobakterien (v. a. *E. coli* O157:H7)
 - Atypisches HUS (aHUS): überwiegend durch genetische oder erworbene Störungen der Komplementregulation verursacht

Es existiert ein breites Spektrum sekundärer TMA-Formen, die in unterschiedlichen klinischen Kontexten auftreten können, u. a.:

- Transplantationsassoziierte TMA (TA-TMA, insbesondere nach allo-HSZT)
- Maligne Hypertonie
- Systemische Sklerose (skleroderme renale Krise)
- Antiphospholipid-Syndrom
- Schwangerschaftsassoziiert (HELLP-Syndrom [(Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)], Präeklampsie/Eklampsie)
- Medikamenteninduziert (z. B. Calcineurin-Inhibitoren, Gemcitabin, VEGF-Inhibitoren, Mitomycin C, Quinin etc.)
- Maligne Tumoren
- Schwere Infektionen (z. B. HIV, CMV, Influenza)
- Seltene metabolische Erkrankungen (z. B. schwerer Cobalamin-C-Mangel)

Diese Vielzahl möglicher Auslöser und überlappender Manifestationen erschwert häufig die ätiologische Zuordnung und erfordert eine systematische, interdisziplinäre diagnostische Abklärung [12, 13, 14].

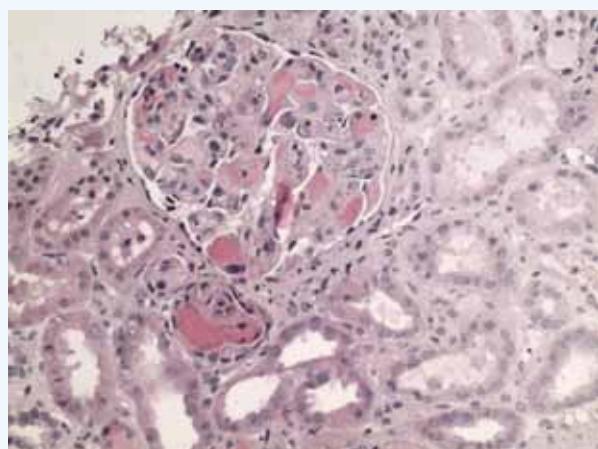


Abbildung 5

Klassisches Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) der Niere (Nierenbiopsie, wahrscheinlich PAS-Färbung, 400×); arterioläre und interlobuläre Gefäße zeigen akute thrombotische Verschlüsse mit frischen, teilweise lysierten Thromben
(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Wolfgang Schneider)

Etablierte therapeutische Strategien

Für die klassische TTP ist der therapeutische Ansatz klar definiert. Zentral ist der Plasmaaustausch, der pathologische Autoantikörper entfernt und funktionelles ADAMTS13 substituiert. Ergänzend wird Caplacizumab verabreicht, um die Interaktion zwischen von-Willebrand-Faktor und Thrombozyten zu hemmen. Parallel erfolgt eine immunsuppressive Therapie, um die Bildung neuer Autoantikörper zu reduzieren. Beim atypischen HUS steht dagegen die Hemmung des Komplementsystems im Vordergrund, typischerweise mit C5-Inhibitoren; zusätzlich erfolgt eine konsequente supportivmedizinische Behandlung. Für viele sekundäre TMA existieren hingegen bislang nur unzureichend etablierte oder situationsabhängige Behandlungsmöglichkeiten [15].

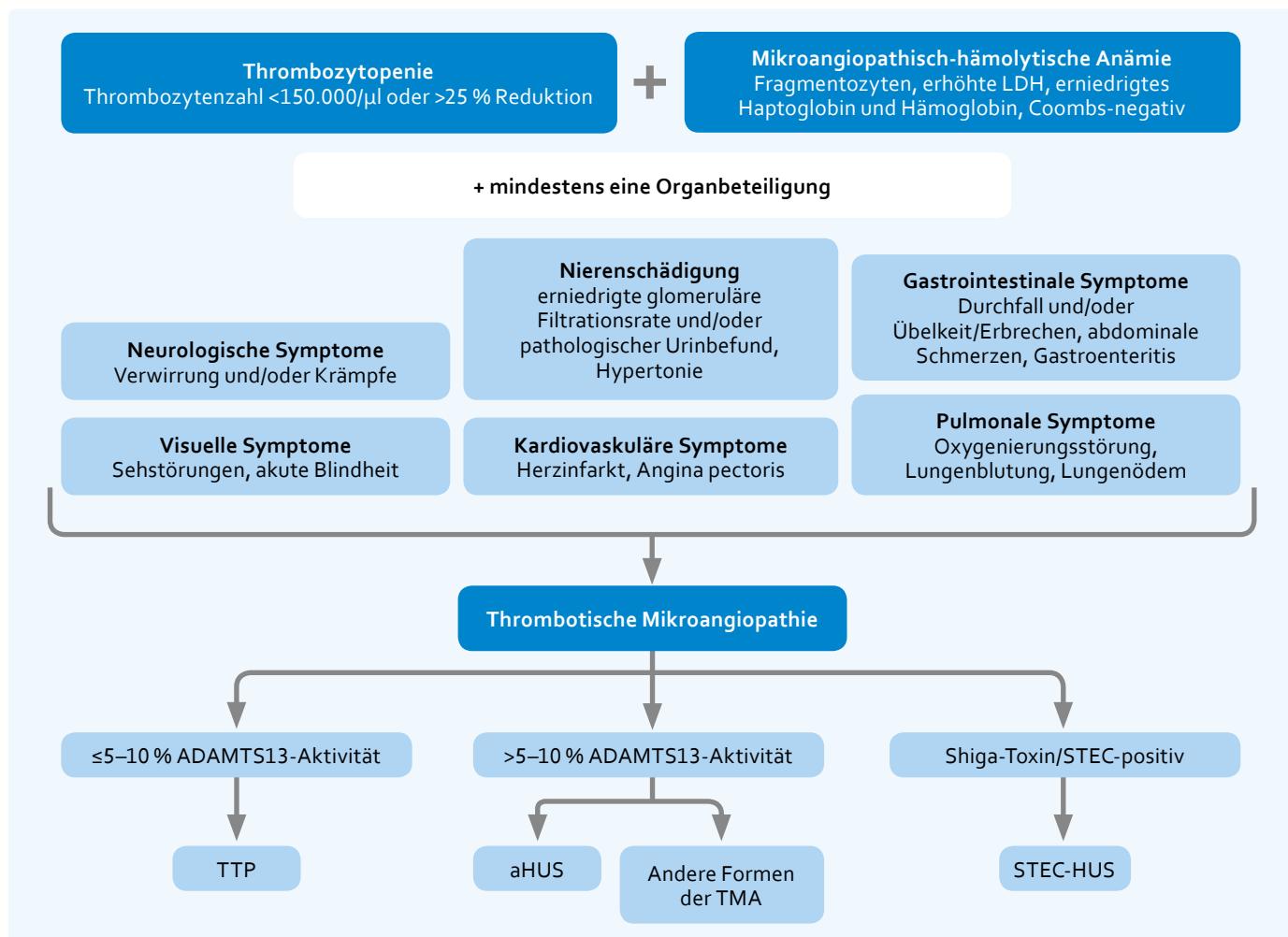
Diagnostische Grundprinzipien und Abgrenzung der Entitäten

Liegt eine Thrombozytopenie zusammen mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) und mindestens einer Organbeteiligung vor, besteht der Verdacht auf TMA. Ein schwerer ADAMTS13-Mangel (<10 %) bestätigt die Diagnose einer TTP. Der Nachweis Shiga-Toxinproduzierender Bakterien (meist *E. coli*) bei infektiöser Gastroenteritis spricht hingegen für ein typisches (Shiga-Toxin-assoziiertes) HUS (STEC-HUS). Zur raschen Risikostratifizierung und Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer schweren ADAMTS13-Defizienz hat sich der PLASMIC-Score etabliert. Er berücksichtigt folgende Parameter:

- Thrombozytenzahl
- Zeichen der Hämolyse
- Fehlen einer aktiven Tumorerkrankung
- Fehlen einer Stammzell- oder Organtransplantation
- MCV (MCV)
- INR (INR)
- Serumkreatinin

Je nach Gesamtpunktzahl lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer TTP als niedrig, intermediär oder hoch einstufen. In der klinischen Routine (z. B. auf Normal- oder Intermediate-Care-Stationen) zeigt der PLASMIC-Score eine gute Trennschärfe. Auf Intensivstationen verliert er jedoch aufgrund häufiger Multimorbidität, vorangegangener Transfusionen und anderer Störfaktoren deutlich an Spezifität und prädiktivem Wert [15]. Ein pragmatisches Vorgehen besteht darin, zunächst zu klären, ob eine mikroangiopathische Hämolyse vorliegt. Bei positivem Befund folgt die Berechnung des disseminierten intravasalen Koagulopathie-(DIC)-Scores [16]. Fällt dieser positiv aus, ist eine infektiöse oder konsumierende Genese wahrscheinlich. Ist der DIC-Score unauffällig, richtet sich der Fokus auf die TMA-Diagnostik, insbesondere auf die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität. Klinische Hinweise wie typische Petechien bei TTP oder ausgedehnte Hautnekrosen bei fulminanter DIC können unterstützend sein, wenngleich sie keine sichere Abgrenzung erlauben (Abb. 6) [15].

Da etwa 40 % der TMA-Fälle in Akutsituationen zunächst übersehen werden, ist die Sensibilisierung für diese Diagnose besonders wichtig. Für viele TMA-Formen sind potenziell lebensrettende Therapien verfügbar, für deren Wirksamkeit es aber auf einen frühen Therapiebeginn ankommt. Eine strukturierte, zügige Diagnostik ist daher essenziell, um Behandlungsverzögerungen zu vermeiden und die Prognose zu verbessern [15]. Der direkte Nachweis der Komplementaktivierung kann ebenfalls wichtige Informationen liefern. Die Beurteilung dieser Parameter im zeitlichen Verlauf ist diagnostisch besonders wertvoll, da sich die TA-TMA häufig über Tage bis Wochen entwickelt [17].



Indikationen zur Überwachung oder intensivmedizinischen Aufnahme

Eine wichtige praktische Frage ist, wann Patienten mit Verdacht auf TMA eine Überwachung auf einer Intermediate-Care- oder Intensivstation benötigen. Ein wichtiger Indikator ist eine relevante Bewusstseinsstörung als Zeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Auch Infektionen, hämodynamische Instabilität oder ein beginnendes Multiorganversagen weisen auf die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung hin. Erhöhte Troponinwerte können auf eine kardiale Beteiligung hindeuten und werden in vielen Kliniken als Entscheidungskriterium verwendet. Darüber hinaus fließen weitere Faktoren wie das Ausmaß der Thrombozytopenie, die Höhe der Lactatdehydrogenase (LDH) und der klinische Gesamtverlauf in die Entscheidung ein [18, 19].

TMA-Diagnostik auf der Intensivstation: diagnostische Herausforderungen

Thrombozytopenien treten auf Intensivstationen sehr häufig auf, etwa 60 % aller Intensivpatienten weisen eine verminderte Thrombozytenzahl auf, ohne dass dies zwingend mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht. Gleichzeitig besteht bei vielen kritisch Kranken ein Multiorganversagen. Die Kombination aus Thrombozytopenie und Multiorganversagen, teilweise als „thrombocytopenia-associated multiple organ failure“ (TAMOF) bezeichnet, ist daher ein unspezifisches Muster, das sowohl bei TMA als auch bei DIC, Sepsis oder komplexen Verbrauchscoagulopathien vorkommen kann. Da die mikroangiopathische Hämolyse ein zentrales diagnostisches Kriterium darstellt, stellt sich die Frage, ob Laborparameter wie LDH, freies Hämoglobin, Haptoglobin oder Bilirubin eine ausreichende diagnostische Abgrenzung ermöglichen. Bei kritisch Kranken können jedoch all diese Marker unabhängig von einer TMA verändert sein, beispielsweise bei Leberversagen,

Abbildung 6

Diagnostischer Algorithmus bei TMA; modifiziert nach [15]

Abkürzungen

ADAMTS13 = A disintegrin and metallo-proteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13

aHUS = Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

GvHD = Graft-versus-Host-Krankheit

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

TTP = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

TMA = Thrombotische Mikroangiopathie

Schock oder systemischer Entzündungsreaktion. Die klassische Hämolysekonstellation allein erlaubt daher keine zuverlässige Differenzierung [20, 21].

Carboxyhämoglobin und Fragmentozyten als ergänzende Marker

Zusätzliche Hinweise können das Carboxyhämoglobin sowie die mikroskopische Fragmentozytendiagnostik liefern. Carboxyhämoglobin entsteht beim Abbau von freiem Hämoglobin und kann bei intravasaler Hämolyse ansteigen [22, 23]. Da es in vielen Blutgasanalysegeräten ohnehin mitgemessen wird, eignet es sich als niedrigschwelliger und rasch verfügbarer Parameter. Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft bestehen bei Nikotinabhängigkeit sowie Lebererkrankungen, die ebenfalls zu erhöhten Werten führen können.

Das Vorhandensein von Fragmentozyten ist ein etabliertes, aber fehleranfälliges Kriterium. Die manuelle Auszählung gilt als Goldstandard, ist jedoch stark untersucherabhängig, selbst erfahrene Untersucher weisen erhebliche Abweichungen in ihrer Beurteilung auf. Massive Fragmentozytosen lassen sich allerdings oft auch mit wenig Erfahrung leicht erkennen. Die diagnostische Trennschärfe ist jedoch limitiert, da auch Sepsis, mechanische Herzklappen, „extracorporeal membrane oxygenation“-(ECMO-)Therapien oder schweres Nierenversagen einen vermehrten Anfall an Fragmentozyten verursachen können.

TRANSPLANTATIONSASSOZIIERTE THROMBOTISCHE MIKROANGIOPATHIE NACH ALLOGENER STAMMZELLTRANSPLANTATION

Pathophysiologie und klinische Überlappungen

Die allo-HSZT geht mit zahlreichen sehr ausgeprägten immunologischen Effekten einher. Zu diesen Störungen zählen neben der TA-TMA das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS), früher als venookklusive Erkrankung (VOD) bezeichnet, und andere seltene Endothelerkrankungen [24, 25, 26].

Das Endothel spielt auch bei GvHD eine Schlüsselrolle. Histologische Untersuchungen zeigen bei schwerer GvHD regelmäßig ausgeprägte mikroangiopathische Veränderungen. Diese Beobachtung erklärt den häufigen klinischen Overlap zwischen therapierefraktärer GvHD und TA-TMA, der die diagnostische Abgrenzung teilweise erheblich erschwert. Zusätzlich aktiviert nahezu jede systemische Entzündung das Komplementsystem, das für die Pathophysiologie der TA-TMA von zentraler Bedeutung ist. Die Organmanifestationen sind vielfältig und abhängig vom jeweils betroffenen Gefäßbett. Besonders häufig sind renale Funktionsstörungen, aber auch neurologische Komplikationen treten regelmäßig auf [24, 25, 26]. Die TA-TMA sollte weniger als binäres Phänomen, sondern als Kontinuum endothelialer Schädigung betrachtet werden. Vielfältige Trigger wie Infektionen, wiederholte GvHD-Schübe oder medikamentöse Toxizität können das Gleichgewicht zugunsten typischer klinischer Manifestationen der TA-TMA verschieben. Eine frühe Identifikation gefährdeter Patienten, präventive Maßnahmen sowie neue therapeutische Ansätze zur Komplementhemmung gewinnen zunehmend an Bedeutung [15].

Inzidenz und diagnostische Herausforderungen

Die berichteten Inzidenzen variieren erheblich zwischen <5 % und >50 %. Unterschiede in Diagnostik, Überwachungspraxis und im klinischen Setting (pädiatrisch vs. erwachsen, allogen vs. autolog) tragen zu dieser Spannbreite bei. Die Abgrenzung zu Sepsis, DIC und schwerer GvHD bleibt herausfordernd, insbesondere bei kritisch kranken Patienten. Im Erwachsenenbereich erscheint eine reale Inzidenz um etwa 10 % plausibel, wenngleich von einer relevanten Dunkelziffer auszugehen ist [27]. Die regelmäßige Überwachung thrombotischer und renaler Parameter ist daher essenziell. Besonders Proteinurie, arterielle Hypertonie, Thrombozytenverlauf sowie LDH und Bilirubin eignen sich zur Früherkennung [17].

Rolle der Nierenbiopsie

Die Wertigkeit der histologischen Sicherung wird durch Thrombozytopenie und Blutungsrisiko limitiert. Eine Nierenbiopsie ist prinzipiell möglich, erfordert jedoch über mehrere Tage stabile Thrombozytenwerte in ausreichender Höhe. Alternative transvenöse oder bildgebungsgestützte Verfahren können das Risiko reduzieren, eliminieren es jedoch nicht. Die Indikation sollte nur gestellt werden, wenn sie relevante therapeutische Konsequenzen erwarten lässt [15].

Therapieassoziierte Herausforderungen

Ein Dilemma ergibt sich durch den Einsatz endotheltoxischer Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus), Sirolimus oder Steroiden. Diese Substanzen sind essenziell für die GvHD-Prophylaxe, können jedoch gleichzeitig eine TA-TMA fördern. Die Entscheidung über Dosisreduktion oder Umstellung erfordert eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung im interdisziplinären Kontext. Daten zu alternativen immunsuppressiven Strategien sind begrenzt [15].

THERAPIE DER TRANSPLANTATIONSASSOZIIERTEN THROMBOTISCHEN MIKROANGIOPATHIE

Multidisziplinäres intensivmedizinisches Vorgehen

Die Behandlung der TA-TMA erfordert ein strukturiertes, multidisziplinäres Vorgehen. Neben der Identifikation potenziell auslösender Faktoren steht eine konsequente supportive Versorgung im Vordergrund. Spezifische Therapieoptionen, insbesondere die Komplementinhibition, gewinnen zunehmend an Bedeutung, obgleich für TA-TMA weiterhin keine zugelassenen medikamentösen Behandlungen bestehen. Zentrale Ziele sind die Stabilisierung der Organfunktionen, die Kontrolle kardiopulmonaler Komplikationen sowie die frühzeitige Erkennung relevanter Folgeerkrankungen [28]. Der körperliche Untersuchungsbefund, einschließlich häufig übersehener Areale wie der Mundschleimhaut, ist integraler Bestandteil der täglichen Visiten [28]. Hypertensive Entgleisungen sind häufig und müssen konsequent kontrolliert werden. Gleichzeitig besteht ein Risiko sowohl für Volumenüberladung als auch für Volumenmangel. Eine engmaschige Bilanzierung ist daher essenziell [28]. Akute Nierenschäden mit Proteinurie und rascher Funktionsverschlechterung sind häufig. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktionsparameter, des Proteins im Urin und des Elektrolythaushaltes ist obligat. Bei progredientem Verlauf kann eine Dialyse erforderlich werden [28]. Pleuraergüsse und Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie treten ebenfalls häufig auf. Eine trans-thorakale Echokardiografie sollte niedrigschwellig durchgeführt werden, um systolische und diastolische Funktionsstörungen, Zeichen eines kardiogenen Schockes sowie eine pulmonale Hypertonie frühzeitig zu erkennen. Bei respiratorischer Insuffizienz erfolgt primär eine nicht invasive Beatmung, bei fehlendem Erfolg auch eine invasive Beatmung [28]. Krampfanfälle können im Rahmen der TA-TMA auftreten. Medikamente, die die Krampfschwelle senken, sollten wenn möglich vermieden werden. Treten epileptische Anfälle auf, ist eine konsequente neurologische Mitbetreuung erforderlich [28]. Die Patienten sind häufig von Blutungen betroffen. Ein adäquater Magenschutz sollte bedacht werden, die Indikation zu invasiven Maßnahmen ist streng zu stellen. Der Einsatz zentralvenöser Zugänge sollte sehr sorgfältig abgewogen werden [28]. Infektionen stellen häufige Begleiterkrankungen dar und müssen konsequent diagnostiziert und behandelt werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizin, Hämatologie/Onkologie, Nephrologie und Infektiologie ist entscheidend [28].

Plasmapherese: begrenzter Nutzen

Historisch war die Plasmapherese eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei TMA. Ihr Nutzen ergibt sich theoretisch aus der Entfernung zirkulierender pa-

thogener Faktoren (z. B. Antikörper) sowie aus dem Ersatz fehlender Proteaseaktivität, etwa bei ADAMTS13-Mangel im Rahmen einer TTP. Für die TA-TMA ist die Evidenz jedoch gering. Die Mehrzahl der Patienten weist keinen ADAMTS13-Mangel auf. Eine einmalige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität gehört dennoch zum diagnostischen Standard. Bei stark reduzierter Aktivität sollte nach ADAMTS13-Antikörpern gesucht werden. Nur in diesen seltenen Fällen erscheint eine Plasmapherese sinnvoll. Neben der Einschränkung hinsichtlich unzureichender Evidenz müssen auch Risiken berücksichtigt werden. Die Anlage von großlumigen Zugängen ist invasiv und bei ausgeprägter Thrombopenie besonders riskant. Darüber hinaus geht der Eingriff mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Ohne klaren pathophysiologischen Ansatzpunkt sollte daher keine Plasmapherese erfolgen [28].

Komplementinhibition

Die Aktivierung des Komplementsystems spielt in der Pathophysiologie der TA-TMA eine zentrale Rolle [29]. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage für den Einsatz komplementinhibierender Therapien (● Abb. 7), die sich zunehmend in vielen Zentren etablieren [24]. Gegenwärtig verfügbare Substanzen und supportive Ansätze sind:

- **Eculizumab:** Ein C5-Inhibitor, etabliert und zugelassen für aHUS (Kinder und Erwachsene). Für die TA-TMA besteht bisher keine Zulassung, es liegen jedoch zahlreiche Fallserien und kleinere Studien vor, die über Verbesserungen insbesondere im pädiatrischen Bereich berichten.
- **Ravulizumab:** Ein länger wirksamer C5-Inhibitor, der ebenfalls für aHUS (Kinder und Erwachsene) zugelassen und etabliert ist. Für die TA-TMA besteht aktuell keine Zulassung, jedoch werden hierzu zwei Phase-3-Studien (pädiatrisch und adult) durchgeführt; für den pädiatrischen Bereich liegen bereits Ergebnisse vor.
- **Narsoplimab:** Ein „mannan-binding lectin-associated serine protease-2“-(MASP-2)-Inhibitor, der den Lektin-Pathway moduliert. Narsoplimab wurde im Dezember 2025 von der FDA (USA) für die Behandlung der TA-TMA zugelassen; eine Zulassung in der EU steht noch aus.
- **Defibrotid:** Ein Fibrinolytikum (kein Komplementinhibitor), das für die Behandlung der venösen Verschlusskrankheit (SOS/VOD) zugelassen ist. Einzelfallberichte weisen auf einen möglichen Nutzen bei TA-TMA hin, eine belastbare Evidenzgrundlage aus klinischen Studien existiert hierfür bislang nicht.

Bislang ist es für SOS zugelassen; Einzelfallberichte weisen auf einen möglichen Nutzen bei TA-TMA hin, eine Evidenzgrundlage für TA-TMA aus klinischen Studien existiert bislang nicht. Die Datenlage zur Komplementinhibition bei TA-TMA stammt überwiegend aus nicht randomisierten Studien und retrospektiven Fallserien [29]. Besonders hervorzuheben sind Ergebnisse aus Zentren mit hoher TA-TMA-Inzidenz, die eine deutliche Reduktion der Mortalität unter Eculizumab im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen berichten (● Abb. 8) [30, 31, 32].

Beim Einsatz von Inhibitoren des Komplementsystems hat sich in den letzten Jahren ein klareres Verständnis der therapeutischen Mechanismen entwickelt. Komplementaktivierung spielt in der Pathophysiologie der TA-TMA eine zentrale Rolle, sodass eine gezielte Hemmung – etwa durch Terminalkomplementinhibitoren oder proximale Blockade – einen rationalen und zunehmend bevorzugten Ansatz darstellt. Die bisherigen Studien zeigen, dass eine frühzeitige Komplementblockade das Fortschreiten endothelialer Schäden begrenzen und Organfunktionen stabilisieren kann. In der klinischen Praxis bestehen zwei Grundstrategien:

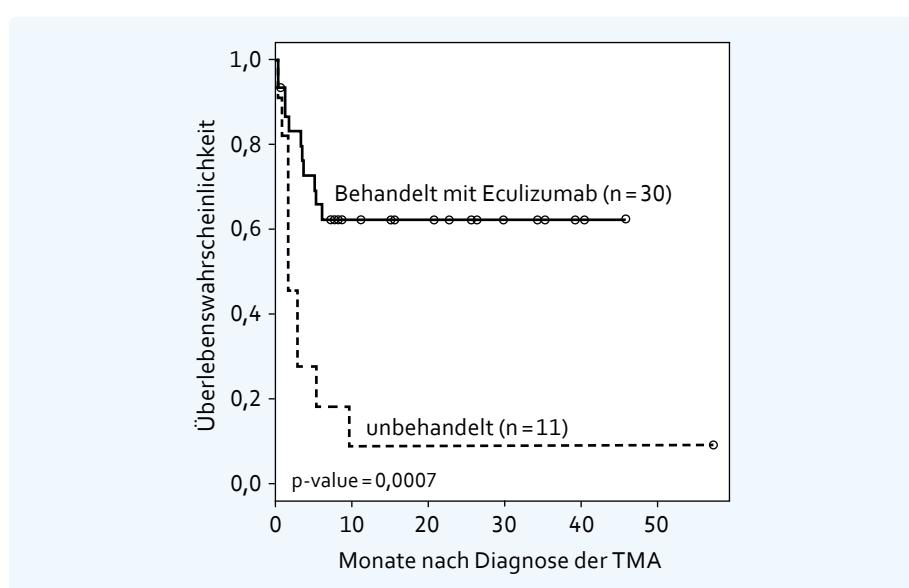
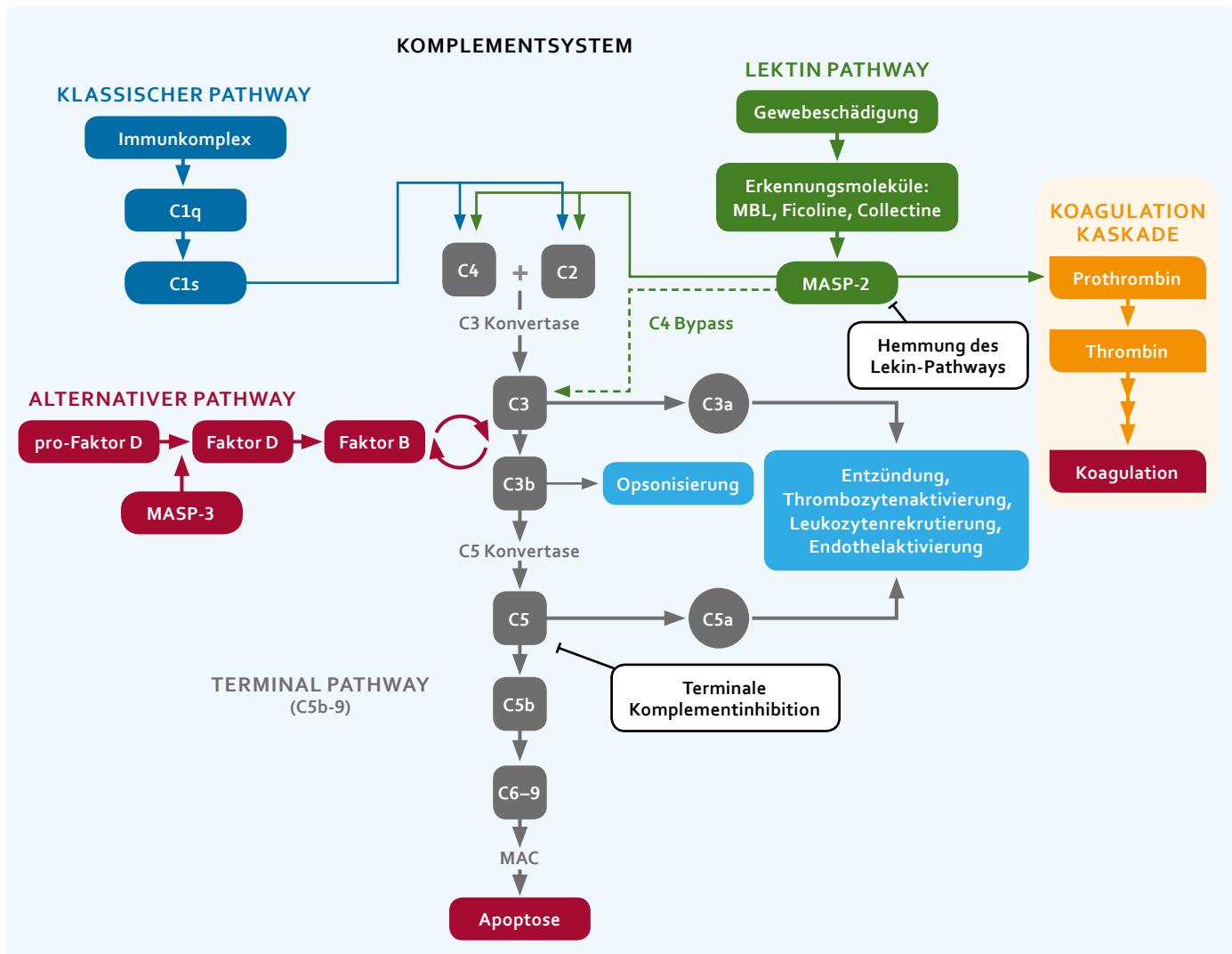


Abbildung 7
Aktivierung des Komplementsystems und komplementinhibierende Therapien; modifiziert nach [24]
Abkürzungen
MASP-2=Mannan-binding lectin-associated serine protease-2
MASP-3=Mannan-binding lectin-associated serine protease-3
MAC=Membrane attack complex (C5b-9)

Abbildung 8
Überleben bei TA-TMA unter Therapie mit Eculizumab vs. ohne (retrospektive Daten); modifiziert nach [31]

Ein eskalierendes Vorgehen mit breiter initialer Therapie („escalate to de-escalate“) oder ein stufenweises Konzept, das mit einer Monotherapie beginnt und erst bei fehlendem Ansprechen erweitert wird. Aufgrund der hohen Belastung der Patienten sowie der insgesamt begrenzten Evidenzlage werden Kombinationstherapien

weiterhin zurückhaltend beurteilt. Damit gilt derzeit eine Monotherapie mit einem Komplementinhibitor als bevorzugte Strategie, insbesondere im Rahmen klinischer Studien oder strukturierter Behandlungsprogramme. Eine Ausweitung des therapeutischen Spektrums auf Kombinationen sollte schweren, refraktären Verläufen vorbehalten bleiben und idealerweise multidisziplinär entschieden werden, um Nutzen und Risiken sorgfältig abzuwägen.

FAZIT

- Die Zahl allogener Stammzelltransplantationen steigt weiter an, auch bei älteren Patienten.
- Die Konditionierungsschemata sind zunehmend heterogen und erfordern hohe Spezialisierung.
- Die Toxizität der Verfahren bleibt das wesentliche Problem.
- Eine großzügige Intensivübernahme kann sinnvoll sein.
- Individuelle Faktoren sollten jedoch sorgfältig berücksichtigt werden.
- Ein „time-limited trial“ kann Orientierung geben.
- Die TA-TMA ist eine relevante und nicht seltene Komplikation nach allo-HSZT.
- Sie führt auf Intensivstationen häufig zu komplexen Differenzialdiagnosen bei Organversagen.
- Das Komplementsystem spielt eine zentrale pathophysiologische Rolle.
- Komplementinhibitoren werden aktuell als therapeutische Option in klinischen Studien geprüft.

LITERATUR

1. Salman J, Shapiro K, Forman SJ. History of Hematopoietic Cell Transplantation. Psycho-social Care of End-Stage Organ Disease and Transplant Patients. Cham: Springer International Publishing 2019:413–416
2. Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP et al. Long-Term Follow-up After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Dtsch Arztebl Int.* Published Online First: 23 January 2015
3. Müller LP, Müller-Tidow C. The Indications for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. *Dtsch Arztebl Int.* Published Online First: 10 April 2015
4. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). <https://dag-hszt.de/LeitlinienallogeneSCT.html>; abgerufen im November 2025
5. Penack O, Marchetti M, Aljurf M et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2024;11:e147–e159
6. Penack O, Puczynski C, Mohty M et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv* 2020;4:6283–6290
7. Lueck C, Stadler M, Koenecke C et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med* 2018;44:1483–1492
8. Munshi L, Dumas G, Ferreryro B et al. Contemporary review of critical illness following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adults. *Intensive Care Med* 2025; 51:742–755

9. Heybati K, Ochal D, Hogan W et al. Temporal trends in critical care utilization and outcomes in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Hematol* 2024; 103:957–967
10. Lafarge A, Dupont T, Canet E et al. Outcomes in Critically Ill Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:1017–1024
11. Shrim MG, Ferket BS, Scott DJ et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol* 2016; 2:76–83
12. Sheerin NS. Thrombotic Microangiopathies. *Primer on Nephrology*. Cham: Springer International Publishing 2022:875–887
13. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17020
14. Tsai H-M. Autoimmune Thrombotic Microangiopathy: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:469–482
15. Gäckler A, Witzke O. Thrombotische Mikroangiopathie. *Nephrologe* 2021; 16:113–123
16. Zini G, d'Onofrio G, Erber WN et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol* 2021; 43:1264–1271
17. Schoettler ML, Carreras E, Cho B et al. Harmonizing Definitions for Diagnostic Criteria and Prognostic Assessment of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther* 2023; 29:151–163
18. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in Critically Ill Patients. *Chest* 2009; 136:1622–1630
19. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016; 111:425–433
20. Nguyen TC. Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure. *Crit Care Clin* 2020; 36:379–390
21. Taylor F, Toh C-H, Hoots K et al. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86:1327–1330
22. Hariri G, Hodjat Panah K, Beneteau-Burnat B et al. Carboxyhemoglobin, a reliable diagnosis biomarker for hemolysis in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2021; 25:7
23. Tran TT, Martin P, Ly H et al. Carboxyhemoglobin and Its Correlation to Disease Severity in Cirrhotics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:211–215
24. Gavriilaki E, Ho VT, Schwaeble W et al. Role of the lectin pathway of complement in hematopoietic stem cell transplantation-associated endothelial injury and thrombotic microangiopathy. *Exp Hematol Oncol* 2021; 10:57
25. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:1495–1502
26. Luft T, Dreger P, Radujkovic A. Endothelial cell dysfunction: a key determinant for the outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 2326–2335
27. Epperla N, Li A, Logan B et al. Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Br J Haematol* 2020; 189:1171–1181
28. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP), Kurzversion. Version 1.0; Stand: Mai 2025; AWMF-Registernummer 086-007
29. Padilla Kelley T, King H, Malhotra A et al. Advancements in complement inhibition for PNH and primary complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Blood Adv* 2025; 9:3937–3945
30. Fachinformation Soliris®, Stand: Juli 2025
31. Vasu S, Wu H, Satoskar A et al. Eculizumab therapy in adults with allogeneic hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:1241–1244
32. Rudoni J, Jan A, Hosing C et al. Eculizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. *Eur J Haematol* 2018; 101:389–398

Referenten

Prof. Dr. med. Philipp Enghard
Leitender Oberarzt - Standortleiter CCM
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Olaf Penack
Oberarzt - Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Campus Virchow-Klinikum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Veranstalter

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

Fortbildungspartner

Alexion Pharma Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring
sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

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: MMerellinn – 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 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Trias kennzeichnet eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA)?

- Thrombozytopenie, mikroangiopathische Hämolyse, Organbeteiligung
- Neutropenie, Fieber, Leukozytose
- Anämie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie
- Thrombozytenanstieg, Ikterus, Fieber
- Thrombozytopenie, normwertige LDH, akute Dyspnoe

? Welcher Befund ist spezifisch für die thrombo-tisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)?

- Schwere Proteinurie
- Hämolyse
- ADAMTS13-Aktivität <10 %
- Blutungsneigung bei normwertiger INR
- Normwertige LDH bei starker Thrombopenie

? Welches ist ein früher und sensibler Marker der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA)?

- Proteinurie
- Petechien
- Direktes Bilirubin
- Retikulozytenzahl
- Fibrinogenabfall

? Welche Maßnahme ist bei transplantations-assozierter thrombotischer Mikroangiopathie (TATMA) nicht sinnvoll, wenn ADAMTS13 normwertig ist?

- Volumenmanagement
- Blutdruckkontrolle
- Behandlung von Infektionen
- Plasmapherese
- Komplementinhibition

? Welcher Befund unterstützt die Diagnose einer mikroangiopathischen Hämolyse?

- Ferritinabfall
- Makrozytose
- Normales Haptoglobin
- Leukozytose
- Fragmentozyten im Blutausstrich

? Welche Kombination ist typisch für die transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation?

- Hämolyse, Hypertonie, transfusionsrefraktäre Thrombopenie
- Leukopenie, CRP-Anstieg, Hypotonie
- Isolierter Kreatininanstieg
- INR-Erhöhung, Fibrinogenabfall, Hyperlaktatämie
- Bradykardie, Hypothermie

? Welche Rolle spielt das Komplementsystem bei der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA)?

- Es ist irrelevant für therapeutische Entscheidungen.
- Es ist zentral an der Pathophysiologie beteiligt.
- Es wird ausschließlich im klassischen Weg aktiviert.
- Es spielt nur eine Rolle bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP).
- Veränderungen im Komplementsystem sind als unspezifische Entzündungsmarker zu deuten.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur ADAMTS13-Bestimmung bei Verdacht auf transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) trifft zu?

- Sie muss täglich wiederholt werden.
- Sie beträgt bei TA-TMA stets <10 %.
- Sie spielt für die TA-TMA keine Rolle, da es sich um eine klinische Diagnose handelt.
- Sie sollte zum Ausschluss einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) erfolgen.
- Sie ist nur bei respiratorischem Versagen nützlich.

? Welche intensivmedizinische Maßnahme hat bei der Behandlung der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) einen zentralen Stellenwert?

- Frühzeitige Gabe hochdosierter Glukokortikoide als Standardtherapie
- Routinemäßige Anlage zentralvenöser Katheter zur Optimierung der Flüssigkeitsbilanz
- Engmaschige Bilanzierung zur Vermeidung von Volumenüberladung und Volumenmangel
- Präventive invasive Beatmung zur Reduktion pulmonaler Komplikationen
- Standardisierte antikonvulsive Therapie unabhängig vom Anfallsrisiko

? Welcher therapeutische Ansatz gilt zunehmend als zentrale Option bei der transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA)?

- Prophylaktischer Plasmaaustausch
- Hochdosisteroidstoß unabhängig von Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)
- Routinehafte Nierenbiopsie
- Isolation ohne medikamentöse Therapie
- Komplementinhibition