

34 Komplexe Gerinnungsstörungen

- 34.1 **Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien** – 530
B. Lämmle, J. A. Kremer Hovinga
- 34.2 **HELLP-Syndrom** – 542
W. Rath
- 34.3 **Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)** – 549
B. Pötzsch, K. Madlener
- 34.4 **Myeloproliferative Erkrankungen** – 556
E. Lengfelder
- 34.5 **Veno-occlusive disease (VOD)** – 563
T. Neuhaus, D. U. Bayraktar

34.1 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien

B. Lämmle, J. A. Kremer Hovinga

➤ Einleitung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) sind thrombotische Mikroangiopathien, gekennzeichnet durch eine Endothelzellschädigung mit nachfolgender Bildung von Thromben in der Mikrozirkulation mit intravasaler Hämolyse und Thrombozytopenie. Ischämische Organdysfunktionen im Gehirn, den Nieren und anderen Organen prägen das klinische Bild. Während bei Erwachsenen das Auftreten einer neurologischen Symptomatik zur Diagnose TTP führt, wird bei Kindern mit dem Leitsymptom Nierenversagen die Diagnose HUS gestellt.

Das mit Diarrhoe assoziierte HUS wird verursacht durch Verotoxintoxin produzierende enterohämorrhagische Bakterien. Die Pathogenese des atypischen HUS beinhaltet eine übermäßige Komplementaktivierung, bei der TTP wird häufig eine schwere Defizienz der vWF-spaltenden Protease ADAMTS13 gefunden. Klinisch sind TTP und atypisches HUS oft nicht unterscheidbar. Der Nachweis eines schweren ADAMTS13-Mangels untermauert die klinische Diagnose einer TTP.

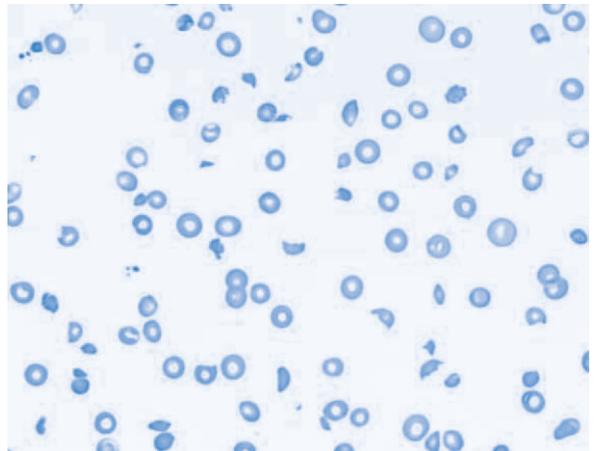
Therapie der Wahl bei idiopathischer TTP ist die Plasmapherese, die wegen der hohen Mortalität unmittelbar nach klinischer Diagnosestellung eingeleitet werden sollte. Das Rezidivrisiko der TTP ist hoch, das atypische HUS führt oft zu terminalem Nierenversagen.

34.1.1 Historische Aspekte, Terminologie

Der New Yorker Arzt Dr. Eli Moschcowitz beschrieb 1924 den Fall eines 16-jährigen Mädchens, welches akut erkrankte und nach 2-wöchigem progredientem Krankheitsverlauf mit petechialen Blutungen, Blässe, Fieber, Paralyse, Hämaturie und schließlich Koma verstarb (Moschcowitz 1924). Autopsisch fanden sich disseminierte »hyaline« Thromben in der Mikrozirkulation. Diese diffusen Thromben in Arteriolen und Kapillaren, nach heutigem Wissen vornehmlich aus Thrombozytenaggregaten bestehend (Asada et al. 1985), mit konsekutiver Organischämie sind der pathologisch-anatomisch diagnostische Wegweiser der Moschcowitz-Krankheit oder thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP).

Amorosi und Ultmann (1966) publizierten 16 eigene Fälle, verglichen sie mit den 255 in der Literatur rapportierten TTP-Patienten und leiteten folgende diagnostische Kriterien ab:

- mikroangiopathisch-hämolytische Anämie mit fragmentierten Erythrozyten (Fragmentozyten, Schistozyten) im peripheren Blutaussstrich (■ Abb. 34.1),
- Thrombozytopenie,
- neurologische Symptome und Befunde, oft fluktuierender Natur,
- Nierendysfunktion,
- Fieber.



■ **Abb. 34.1.** Peripherer Blutaussstrich eines Patienten mit akuter TTP: zahlreiche fragmentierte Erythrozyten (Fragmentozyten) und schwere Thrombozytopenie

Heute wird angenommen, dass das klinische Bild der TTP durch eine Thrombozytenverklumpung unter hohen Scherkräften in der Mikrozirkulation zustande kommt mit resultierender Verbrauchsthrombozytopenie und ischämischen Organdysfunktionen im Gehirn, den Nieren und anderen Organen sowie intravasaler Erythrozytenfragmentation in

den (partiell) obstruierten Arteriolen und Kapillaren (Moake 2002; Lämmle et al. 2005).

Eine der TTP sehr ähnliche Krankheitssymptomatik wurde von Gasser et al. (1955) als hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) bei 5 Kindern beschrieben.

In der klinischen Praxis wurde traditionell die Diagnose TTP vorwiegend bei adulten Patienten mit im Vordergrund stehender neurologischer Symptomatik gestellt, die Diagnose HUS hingegen v. a. bei Kindern mit vorwiegendem Nierenversagen. Allerdings wurde diese diagnostische Trennung nie allgemein akzeptiert und gewisse Autoren, gestützt auf den klinisch oft überlappenden Krankheitsphänotyp, bevorzugten bis heute die comprehensive Diagnose TTP-HUS (George 2000; George et al. 2008; ► Kap. 34.1.2). Davon ausgenommen sind Kinder und seltener ältere Patienten, die in Folge einer hämorrhagischen Kolitis, verursacht durch eine Infektion mit Verotoxintoxin produzierenden enterohämorrhagischen Bakterien (v. a. *Escherichia coli* O157:H7) eine intravasale Hämolyse, Thrombozytopenie und ein Nierenversagen erleiden. Dieses Krankheitsbild wird allgemein als Diarrhoe-positives (D+) HUS oder typisches HUS diagnostiziert.

TTP und HUS werden aufgrund der angenommenen Pathophysiologie auch als thrombotische Mikroangiopathien (TMA) bezeichnet. Neben sogenannten idiopathischen Fällen von TTP und HUS mit schwerer Erkrankung bei vormals Gesunden können ähnliche klinische Bilder und Laborbefunde (Thrombozytopenie, hämolytische Anämie mit Fragmentozyten, LDH-Erhöhung, vermindertes Haptoglobin) auch im Rahmen einer Schwangerschaft als sogenanntes HELLP-Syndrom (Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), bei disseminierten Tumorerkrankungen, Therapie mit Mitomycin C und anderen Zytostatika, unter diversen anderen Medikamenten (z. B. Cyclosporin, Ticlopidin, Chinin) oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftreten. Diese Syndrome werden sehr variabel als TTP, HUS, TTP-HUS, »TTP-like disease«, sekundäre TTP oder allgemein als TMA bezeichnet (George 2000; Ruggerenti u. Remuzzi 1996). Wegen dieser uneinheitlichen Terminologie hat der nicht spezialisierte Leser oft Mühe, die Literatur zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie kritisch zu werten.

34.1.2 Pathophysiologie der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Über die Jahre wurden zahlreiche Hypothesen zur Ätiopathogenese der idiopathischen TTP aufgestellt (s. Übersichten bei Moake 2002; Ruggerenti u. Remuzzi 1996; Moake u. Chow 1998; Furlan u. Lämmle 2001). Unter anderem wurde ein Endothelschaden durch oxidativen Stress, eine

verminderte endotheliale Prostazyklinproduktion, eine verminderte fibrinolytische Aktivität der Gefäßwand, anti-endotheliale Autoantikörper und speziell Autoantikörper gegen Glykoprotein IV (CD 36), welches auf mikrovaskulären Endothelzellen und Thrombozyten exprimiert wird, beschrieben (Tandon et al. 1994; Schultz et al. 1994). Ferner wurde berichtet, dass Plasma von Patienten mit akuter TTP in vitro eine Apoptose mikrovaskulärer Endothelzellen induzieren kann (Laurence et al. 1996). Im Serum bzw. Plasma von TTP-Patienten wurden ein 37-kDa- und ein 59-kDa-Protein sowie eine Ca²⁺-abhängige Protease identifiziert und für die Thrombozytenaggregation in vivo verantwortlich gemacht.

1982 fanden Moake und Mitarbeiter »unusually large« Von-Willebrand-Faktor-Multimere (ULvWF) im Plasma von 4 Patienten mit chronisch rezidivierender TTP (Moake et al. 1982). Diese ULvWF-Multimere – größer als die hochpolymeren vWF-Spezies des normalen Plasmas und ähnlich denjenigen in Überständen von Endothelzellkulturen – sind extrem adhäsiv und wurden als ursächlich für die In-vivo-Thrombozytenverklumpung angesehen. Die Autoren vermuteten, dass eine fehlende Depolymerase für die Persistenz dieser ULvWF-Multimere verantwortlich sei (Moake et al. 1982).

Furlan et al. (1996) und Tsai (1996) beschrieben eine bisher unbekannte Metalloprotease, initial vWF-spaltende Protease genannt, welche spezifisch die Peptidbindung Tyr1605–Met1606 spaltet (Tyr842–Met843 in der Aminosäuresequenznummerierung ohne das vWF-Propeptid). Da diese Peptidbindung der physiologischen Spaltstelle des vWF entspricht (Dent et al. 1990), wurde der vWF-spaltenden Protease eine physiologische Bedeutung in der Regulation der vWF-Multimergröße beigemessen.

Furlan und Mitarbeiter berichteten 1997 über 4 Patienten, darunter 2 Brüder, mit chronisch rezidivierender TTP, deren Plasma während Krankheitsremission keinerlei Aktivität der vWF-spaltenden Protease und ULvWF-Multimere zeigte (Furlan et al. 1997). Ein Jahr später beobachteten wir einen weiteren Patienten mit schwerem TTP-Krankheitsverlauf, dessen Plasma ebenfalls eine fehlende Aktivität der vWF-spaltenden Protease zeigte und inhibierende IgG-Autoantikörper gegen die Protease enthielt (Furlan et al. 1998b). Die Autoantikörper verschwanden vorübergehend nach wiederholter Plasmapheresetherapie, Ersatz von frisch gefrorenem Plasma (FFP), Kortikosteroid- und Vincristintherapie. Begleitend normalisierten sich die Aktivität der vWF-spaltenden Protease, die Thrombozytenzahlen, Hämolyse und klinischen Manifestationen der TTP. Das Wiederauftreten des IgG-Autoantikörpers und Verschwinden der Proteaseaktivität nach 3 Monaten waren gefolgt von einem ersten Krankheitsrezidiv und erst die Splenektomie nach dem zweiten TTP-Rezidiv, ein Jahr nach Krankheitsbeginn, führte zu einer anhaltenden klinischen

Remission mit normalisierter Aktivität der vWF-spaltenden Protease (Furlan et al. 1998b).

Zwei große retrospektive Studien (Furlan et al. 1998a, Tsai et al. 1998) zeigten, dass 20 von 24, respektive 37 von 37 Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten sporadischen TTP eine schwere Defizienz der vWF-spaltenden Protease aufwiesen. In den meisten Fällen war dieser schwere Mangel der Proteaseaktivität assoziiert mit inhibierenden Autoantikörpern. Diese Autoantikörper und die schwere Proteasedefizienz verschwanden bei allen (Tsai et al. 1998) oder einigen Patienten (Furlan et al. 1998a) bei Erreichen einer Krankheitsremission. 6 weitere Fälle mit einer familiären TTP (3 Geschwisterpaare) zeigten eine fehlende vWF-spaltende Proteaseaktivität ohne Inhibitoren, und 23 Patienten mit der klinischen Diagnose eines HUS hatten eine normale oder subnormale Protease-Aktivität (Furlan et al. 1998a).

! Damit war erwiesen, dass die erworbene oder konstitutionelle schwere Defizienz der vWF-spaltenden Protease, heute als ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) bezeichnet (Gerritsen et al. 2001; Fujikawa et al. 2001; Soejima et al. 2001; Zheng et al. 2001; Levy et al. 2001), einen pathogenetischen Faktor in der Pathogenese der TTP darstellt.

Hereditäre TTP

1978 folgerte Upshaw, dass eine junge Patientin mit rezidivierenden Episoden von mikroangiopathisch-hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie eine kongenitale Defizienz eines Plasmafaktors aufweise, weil sich ihre Thrombozyten und die Hämolyse nach Plasmainfusionen normalisierten (Upshaw 1978). Dieser Plasmafaktor wurde 1997 als vWF-spaltende Protease identifiziert (Furlan et al. 1997) und 2001 fanden Levy und Mitarbeiter in einem genomweiten Screening bei Familien mit hereditärer TTP das entsprechende Gen, ADAMTS13, und identifizierten 12 verschiedene Mutationen dieses Gens, welche 14 der 15 Krankheitsallele bei ihren Familien erklärten (Levy et al. 2001). Bis 2008 sind über 90 Kandidatenmutationen im ADAMTS13-Gen bei Patienten mit hereditärer TTP (Upshaw-Schulman-Syndrom) bekannt geworden (■ Abb. 34.2).

Patienten sind doppelt heterozygote oder – v. a. bei Konsanguinität – homozygote Träger einer ADAMTS13-Mutation. Missense-, Nonsense-, Splice-Site- und Frame-Shift-Mutationen verteilen sich über das gesamte ADAMTS13-Gen. Soweit bisher untersucht, führen diese Mutationen zu einem Sekretionsdefekt oder seltener zur Sekretion eines dysfunktionellen ADAMTS13-Moleküls (Kokame et al. 2002; Pimanda et al. 2004; Uchida et al. 2004; Matsumoto et al. 2004a; Schneppenheim et al. 2004; Donadelli et al. 2006; Plaimauer et al. 2006; Hommais et al. 2007).

Während die Eltern als obligate heterozygote Mutationsträger ca. 50% ADAMTS13-Aktivität aufweisen und gesund sind, zeigen die betroffenen Patienten eine stark verminderte ADAMTS13-Aktivität (<5% des Normalplasmas).

Etwa die Hälfte der Patienten scheint in den ersten 5 Lebensjahren – oft schon im Neugeborenenalter – zu erkranken, die andere Hälfte erleidet hingegen einen ersten TTP-Schub erst im Erwachsenenalter, z. B. im Rahmen einer Schwangerschaft. Es konnten über 35-jährige asymptotische Geschwister mit schwerem konstitutionellen ADAMTS13-Mangel identifiziert werden (Furlan u. Lämmle 2001).

! Dies legt nahe, dass eine hereditäre schwere ADAMTS13-Defizienz zwar eng mit dem Krankheitsbild einer konstitutionellen TTP assoziiert ist, aber exogene Trigger, wie z. B. eine Schwangerschaft oder Infekte, oft nötig sind, um einen TTP-Schub auszulösen.

Analog zeigt die ADAMTS13-Knock-out-Maus zwar einen prothrombotischen Phänotyp (Banno et al. 2006), um einen TTP-analogen Krankheitsschub auszulösen, ist aber ein exogener Trigger nötig, z. B. die Injektion von Shigatoxin (Motto et al. 2005).

Die Diagnose einer hereditären TTP wird – wahrscheinlich wegen der Seltenheit der Krankheit – oft erst verzögert oder gar erst post mortem gestellt (Furlan u. Lämmle 2001; Studt et al. 2005). Bei mehreren pädiatrischen Patienten wurden Jahre vor korrekter Diagnose Fehldiagnosen einer autoimmunen thrombozytopenischen Purpura (ITP) oder eines Evans-Syndroms gestellt (Schneppenheim et al. 2003).

Einige Patienten mit schwerem hereditären ADAMTS13-Mangel wurden klinisch als atypisches (D-) HUS diagnostiziert, da eine schwere Niereninsuffizienz im Vordergrund der klinischen Präsentation stand (Remuzzi et al. 2002; Veyradier et al. 2003). Dies zeigt, dass die klinische Unterscheidung zwischen TTP und atypischem HUS oft nicht möglich ist.

Erworbene TTP

Nach den initialen Publikationen über die schwere autoantikörpervermittelte ADAMTS13-Defizienz bei Patienten mit sporadischer TTP wurden Zweifel an der Spezifität dieses Laborbefundes geäußert (Moore et al. 2001; Mannucci et al. 2001). Eine Studie an 68 Patienten mit Thrombozytopenie verschiedener Ursachen (außer TTP und HUS) zeigte, dass kein Patient eine schwer verminderte ADAMTS13-Aktivität aufwies, in klarem Gegensatz zu TTP-Patienten, was die Spezifität der schweren ADAMTS13-Defizienz für die Diagnose der TTP untermauert (Bianchi et al. 2002).

Eine kürzliche Studie aus Japan fand allerdings eine schwer verminderte ADAMTS13-Aktivität bei 17 von 109

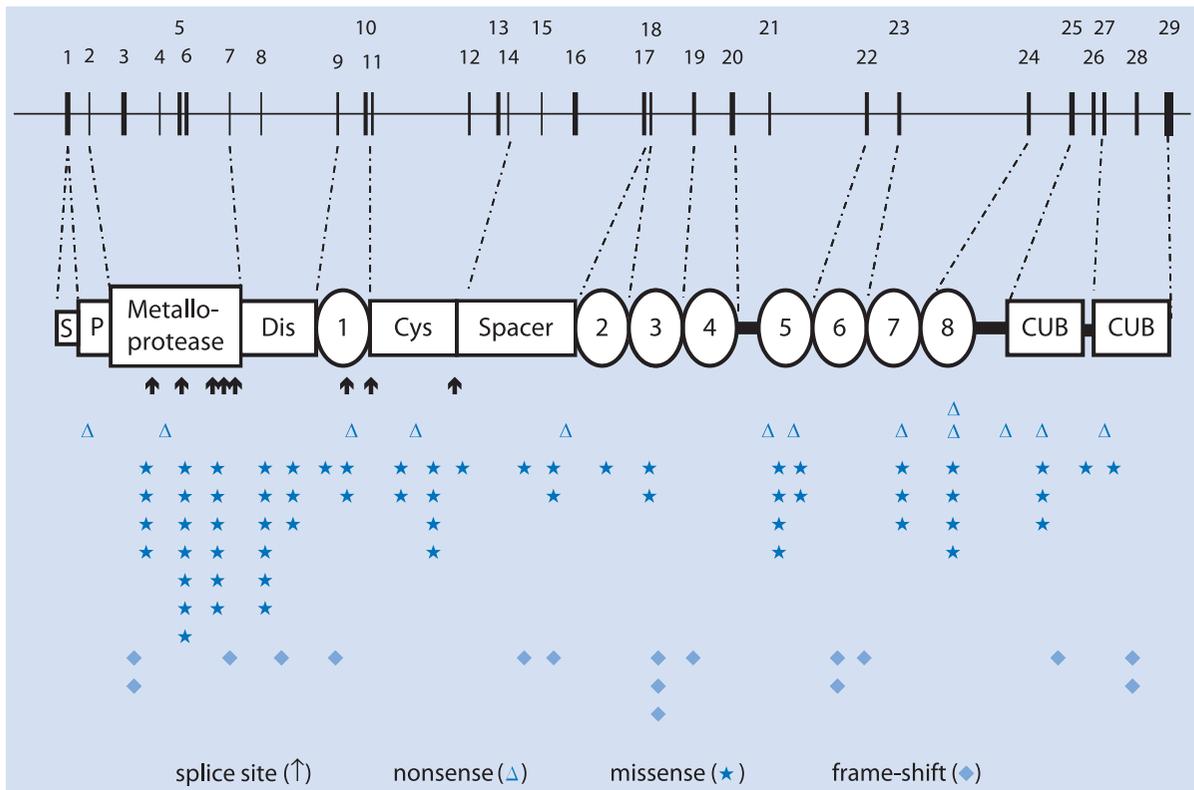


Abb. 34.2. Genstruktur, Proteindomänen und bisher identifizierte Mutationen des ADAMTS13-Gens bei Patienten mit Upshaw-Schulman-Syndrom. Das ADAMTS13-Gen (oben) besteht aus 29 Exonen, die das ADAMTS13-Protein (Mitte) kodieren: Signalpeptid (S), Propeptid (P), Metalloproteasedomäne, Disintegrin-Domäne (Dis), 8 Thrombospondin-Typ-1-Domänen (1–8), cysteinreiche (Cys) und Spacer-Domäne (Spacer) und 2 CUB-Domänen. Bis Ende 2008 wurden über 90 Mutationen (unten) entdeckt, deren Wirkung auf das Genprodukt erst bei einem Teil der Mutationen geklärt wurde: Splice-Site-Mutationen (↑), Nonsense-Mutationen (Δ), Missense-Mutationen (★), Frame-Shift-Mutationen (◆)

Patienten mit sepsisbedingter disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC; Ono et al. 2006), während 2 andere Studien bei Sepsispatienten lediglich mäßig verminderte Werte (nie <24% des Normalplasmas) berichteten (Martin et al. 2007; Kremer Hovinga et al. 2007).

! **Somit scheint die schwer verminderte ADAMTS13-Aktivität (<5%) ein spezifischer Befund für eine thrombotische Mikroangiopathie zu sein, die in aller Regel klinisch als TTP und in seltenen Fällen als atypisches (D-) HUS diagnostiziert wird (Remuzzi et al. 2002; Veyradier et al. 2003).**

Andererseits zeigten mehrere Autoren (Furlan et al. 1998a; Tsai u. Lian 1998; Veyradier et al. 2001; Mori et al. 2002; Vesely et al. 2003; Matsumoto et al. 2004b; Kremer Hovinga et al. 2004a; Zheng et al. 2004; Peyvandi et al. 2004) meist in retrospektiven multizentrischen Studien, dass nicht alle Patienten mit klinisch diagnostizierter akuter TTP eine schwere ADAMTS13-Defizienz, erfasst mittels statischer Aktivitätsmessung, aufweisen (Tab. 34.1, nach Lämmle et al. 2005).

Lediglich ca. 60% zeigen eine Aktivität von weniger als 5–10% des Normalplasmas, wobei nicht auszuschließen ist, dass in einigen Fällen eine Plasmabehandlung vor der ersten Blutentnahme erfolgte, was den Prozentsatz der Patienten mit schwerem ADAMTS13-Mangel eventuell etwas verringert haben könnte. Trotzdem stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit TTP ohne schwere ADAMTS13-Defizienz eine andere Pathophysiologie zugrunde liegt. Dies scheint durchaus möglich, da die klinischen und labormäßigen Kriterien der TTP (konsumptive Thrombozytopenie, mikroangiopathische Hämolyse mit Fragmentozyten, erhöhte LDH, mit oder ohne Organischämien mit neurologischen, renalen und anderen Dysfunktionen und Fieber) nicht sehr spezifisch sind und deshalb auch andere Pathomechanismen zu ähnlichen Symptomen und Befunden führen können (George 2000). Alternativ ist auch denkbar, dass die zurzeit üblichen statischen Messmethoden der ADAMTS13-Aktivität die physiologische In-vivo-Funktion dieser Metalloprotease nicht vollständig erfassen.

Tab. 34.1. Anteil der TTP-Patienten mit schwerer ADAMTS13-Defizienz (definiert als <5% des Normalplasmas bzw. <10% bei Peyvandi et al. [2004])

Referenz	Studienaufbau	Schwere Defizienz / Gesamtanzahl Patienten*	Sensitivität (%)
Furlan et al. 1998	Retrospektiv, multizentrisch	26/30 ^a	86
Tsai u. Lian 1998	Retrospektiv	37/37 ^a	100
Veyradier et al. 2001	Prospektiv, multizentrisch	47/66 ^a	71
Mori et al. 2002	Retrospektiv	12/18 ^a	66
Vesely et al. 2003	Prospektiv, 1 Zentrum	16/48 ^b	33
Matsumoto et al. 2004b	Multizentrisch	56/108 ^b	52
Kremer Hovinga et al. 2004a	Multizentrisch	56/93 ^c	60
Zheng et al. 2004	Prospektiv, 1 Zentrum	16/20 ^a	80
Peyvandi et al. 2004	Multizentrisch	48/100 ^a	48

* Der Nenner bezieht sich auf die Patienten mit der Diagnose ^aeiner akuten TTP, ^beiner idiopathischen TTP, ^ceiner ersten oder rezidivierenden idiopathischen TTP

ADAMTS13 spaltet die neu synthetisierten ULvWF-Multimere auf der Endotheloberfläche der Mikrozirkulation unter hohen Scherkraftbedingungen (Dong et al. 2002; Lopez u. Dong 2004). Präliminäre Daten suggerieren, dass zumindest einige Patienten mit TTP und nachgewiesenen Autoantikörpern gegen ADAMTS13 in statischen Assays eine normale Proteaseaktivität aufweisen, jedoch eine schwere ADAMTS13-Defizienz in einer Flow-basierten Messmethode (Kremer Hovinga et al. 2006b). Ebenfalls wurde berichtet, dass Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-8 die Freisetzung von ULvWF-Multimeren stimulieren und Interleukin-6 die ADAMTS13-Aktivität in Flow-basierten Assays, jedoch nicht in statischen Assays, hemmt (Bernardo et al. 2004). Als mögliches klinisches Korrelat identifizierten wir 5 Patienten, die eine akute TMA im Gefolge einer akuten Pankreatitis entwickelten, wobei 2 Patienten eine normale statische ADAMTS13-Aktivität, 2 weitere einen schweren antikörpervermittelten Mangel aufwiesen (Swisher et al. 2007).

! **Somit scheint bei einer Mehrheit der Fälle von erworbener TTP die fehlende proteolytische Prozessierung der ULvWF-Multimere durch eine gehemmte ADAMTS13-Aktivität ein wesentlicher Pathomechanismus zu sein (Moake 2002; Lämmle et al. 2005).**

Die im Plasma vorhandenen, extrem adhäsiven ULvWF-Multimere zeigen aktivierte A1-Domänen der vWF-Untereinheiten (Hulstein et al. 2005), welche mit hoher Affinität an das Glykoprotein Ib der Thrombozyten binden und eine Thrombozytenaktivierung und -verklumpung in der Mikrozirkulation herbeiführen. Da eine schwere ADAMTS13-

Defizienz aber über Jahre ohne akute Krankheitsmanifestation bestehen kann (Furlan u. Lämmle 2001; Kremer Hovinga et al. 2004a) und nicht alle Patienten mit einer akuten idiopathischen TTP eine schwere ADAMTS13-Defizienz aufweisen (Tab. 34.1), ist anzunehmen, dass einerseits zusätzliche Trigger für den Krankheitsausbruch nötig sind und andererseits alternative Pathomechanismen in der Entstehung der TTP eine Rolle spielen können.

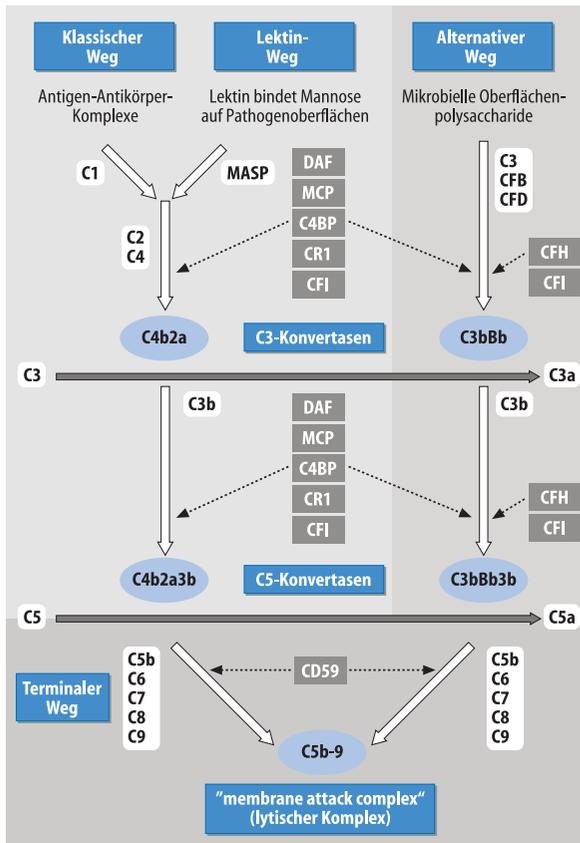
Typisches und atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Definition

Das HUS wird traditionell als klinische Triade mit mikroangiopathischer Hämolyse, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen definiert.

Das häufigere typische, mit Diarrhoe assoziierte (D+) HUS tritt im Gefolge einer hämorrhagischen Kolitis, verursacht durch Verotoxintoxin produzierende enterohämorrhagische Bakterien (v. a. Escherichia coli vom Serotyp O157:H7) auf. Betroffen sind v. a. Kinder und ältere Erwachsene, gelegentlich zeigt die Krankheit epidemischen Charakter (Moake 2002; Furlan u. Lämmle 2001; Griffin u. Tauxe 1991; Dundas et al. 1999).

In den letzten Jahren häufen sich Berichte, dass zahlreiche Patienten, deren akute TMA als atypisches (D-) HUS diagnostiziert wurde, eine defekte Regulation des alternativen Komplementaktivierungswegs aufweisen (Kavanagh u. Goodship 2007; Warwicker et al. 1998; Atkinson et al. 2005; Abb. 34.3).



■ **Abb. 34.3.** Schematische Übersicht der Komplementaktivierung und -regulation. Die 3 Aktivierungswege (klassischer Weg, Lektin-Weg [»mannose-binding lectin«], alternativer Weg) und gemeinsamer terminaler Weg der Komplementaktivierung sind mit offenen Pfeilen dargestellt. Die grauen Boxen zeigen die regulierenden Proteine der Komplementaktivierung, die gestrichelten Pfeile zeigen deren regulierende Wirkung. C1–C9 Komplementproteine C1–C9; C3bBb alternative C3-Konvertase; C3bBb3b alternative C5-Konvertase; C4BP »C4b-binding protein«; CFB Komplementfaktor B; CFD Komplementfaktor D; CFH Komplementfaktor H; CFI Komplementfaktor I; CR1 Komplementrezeptor 1; DAF »decay accelerating factor«; MASP »mannose-binding lectin«-aktivierte Serinproteasen; MCP »membrane cofactor protein«

Der alternative Weg der Komplementaktivierung wird durch die kovalente Bindung von C3b an Pathogene und veränderte Gewebestrukturen aktiviert und führt zur Bildung der alternativen C3-Konvertase (C3bBb) und C5-Konvertase (C3bBb3b) (Kavanagh u. Goodship 2007). Dies resultiert in der Generation von C3a und C5a und der Aktivierung des terminalen lytischen »membrane-attack-complex« (C5b-9). Verminderte Serumspiegel von C3 und C3-Ablagerung in den Glomeruli und Arteriolen der Niere beim atypischen HUS suggerieren die pathophysiologische Bedeutung einer übermäßigen Komplementaktivierung (Kavanagh u. Goodship 2007; Warwicker et al. 1998; Atkinson et al. 2005). Mehrere Serum- und Membranproteine

regulieren die (und schützen vor übermäßiger) Komplementaktivierung, einerseits durch proteolytische Inaktivierung von C3b und C4b (Kofaktoraktivität), andererseits durch die Dissoziation der Multikomponenten C3- und C5-Konvertasen (»decay acceleration activity«).

Mutationen im regulatorischen Komplementfaktor H (CFH) wurden 1998 von Warwicker et al. bei Patienten mit atypischem HUS beschrieben (Warwicker et al. 1998), und die Untersuchung größerer Kohorten ergab – meist heterozygote – CFH-Mutationen bei 15–30% der Patienten (Kavanagh u. Goodship 2007). Die Mehrheit dieser Mutationen betrifft den C-terminalen Bereich des CFH-Proteins, was dessen Bindung an Endothelzellen und Glykosaminoglykane hemmt und eine defekte Regulation der Komplementaktivierung auf der Zelloberfläche bewirkt. Eine komplette CFH-Defizienz führt zum Bild einer membranproliferativen Glomerulonephritis Typ II (Dragon et al. 2005).

Ein transgenes Mausmodell mit C-terminal verkürztem CFH zeigte eine erhaltene Regulation der C3-Aktivierung im Plasma, jedoch eine fehlende Regulation auf der Zelloberfläche und führte wie bei Patienten mit C-terminalen CFH-Mutationen zum Bild des atypischen HUS. In einigen Fällen von atypischem HUS wurden auch Autoantikörper gegen CFH, welche die Komplementregulation beeinträchtigen, beschrieben (Kavanagh u. Goodship 2007; Dragon et al. 2005).

Ferner wurden in den letzten Jahren Mutationen in anderen komplementregulierenden Proteinen gefunden, nämlich im zellulären Transmembranprotein »membrane cofactor protein« (MCP), im Komplementfaktor I (CFI) und den sog. »factor H related genes« (CFHR1 und CFHR3). Mutationen von MCP und CFI finden sich bei 10–13% bzw. 5–12% der bisher untersuchten Patienten (Kavanagh u. Goodship 2007). Schließlich wurde kürzlich auch über eine »Gain-of-Function«-Mutation im Komplementaktivierenden Protein, Komplementfaktor B (CFB), dem Zymogen der alternativen C3- und C5-Konvertase (C3bBb bzw. C3bBb3b) bei 2 Familien mit atypischem HUS berichtet (Goicoechea et al. 2007).

Mutationen, die zu einer übermäßigen Komplementaktivierung führen, scheinen somit in der Pathogenese des atypischen HUS eine wesentliche Rolle zu spielen, wobei eine Kombination von Mutationen bzw. von »Single-Nucleotide-Polymorphismen« das Erkrankungsrisiko wahrscheinlich erhöht.

! **In Analogie zur hereditären und akquirierten TTP mit konstitutionellem bzw. erworbenem schweren ADAMTS13-Mangel sind häufig exogene Trigger wie Infekte oder Schwangerschaft nötig, um eine manifeste Erkrankung auszulösen (Kavanagh u. Goodship 2007).**

Andere thrombotische Mikroangiopathien

Die Pathophysiologie der tumorassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), der TMA nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder nach Mitomycin-C-Behandlung ist weitgehend unbekannt. In diesen Fällen findet sich in aller Regel keine schwere ADAMTS13-Defizienz (Vesely et al. 2003; Matsumoto et al. 2004b; Kremer Hovinga et al. 2004a; Zheng et al. 2004), und es wird vermutet, dass ein Endothelschaden ursächlich im Vordergrund steht.

Patienten mit ticlopidinassoziiertes TMA (Bennett et al. 1998) zeigten in einigen Fällen eine schwere autoantikörpervermittelte ADAMTS13-Defizienz (Tsai et al. 2000), ebenso vereinzelte Fälle mit HIV-assoziiertes TMA (Gunter et al. 2007). Beim HELLP-Syndrom wurde ein erhöhter vWF-Spiegel mit erhöhtem vWF-Propeptid und aktivierter GP-Ib-bindender A1-Domäne des VWF beschrieben, allerdings bei nur leicht reduzierter oder normaler ADAMTS13-Aktivität (Hulstein et al. 2006).

34.1.3 Klinik und Diagnostik

Patienten mit akutem TTP-Schub sind in der Regel schwer krank. Nicht alle Patienten zeigen das Vollbild der diagnostischen Pentade (George 2000; Furlan u. Lämmle 2001):

- mikroangiopathische Hämolyse,
- Thrombozytopenie,
- neurologische Befunde,
- Nierendysfunktion,
- Fieber.

Cave

Problematisch ist, dass die Diagnose schnell gestellt werden muss, da die Mortalität ohne Plasmatherapie bei über 90% liegt (Amorosi u. Ulmann 1966; George 2000).

Es besteht weitgehende Einigkeit, dass eine TTP beim Vorliegen einer mikroangiopathischen Hämolyse und Thrombozytopenie, welche nicht anders erklärt werden können, diagnostiziert werden muss. Andererseits ist zu beachten, dass neben Gehirn und Niere auch andere Organe wie Myokard oder Pankreas eine ischämische Dysfunktion zeigen können (Ruggenti u. Remuzzi 1996; Moake u. Chow 1998; Furlan u. Lämmle 2001).

An Laborbefunden fallen neben einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie mit Retikulozytose, Fragmentozyten im Blutbild und Thrombozytopenie eine deutlich erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) als Folge der intravasalen Hämolyse und Ischämie diverser Organe auf sowie ein meist nur leicht erhöhtes Kreatinin. In der Regel wird

keine Histologie betroffener Organe gewonnen, da Biopsien bei den schwer kranken Patienten mit oft ausgeprägter Thrombozytopenie zu gefährlich erscheinen. Immunhistochemisch wurden bei einzelnen TTP-Patienten Thrombozyten- und vWF-reiche Thromben in der Mikrozirkulation beschrieben (Asada et al. 1985; Hosler et al. 2003), während die Mikrothromben bei typischem (D+) HUS vorwiegend aus Fibrin bestehen sollen (Hosler et al. 2003; Tsai et al. 2001). Beim D+ HUS wurden erhöhte Gerinnungsaktivierungsmarker wie Prothrombinfragment F1+2 gemessen (Chandler et al. 2002), allerdings auch bei Patienten mit TTP (Takahashi et al. 1989).

Die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität mittels vWF-Multimer-Degradation, gefolgt von SDS-Agarosegelelektrophorese und Immunoblotting (Furlan et al. 1996; Furlan et al. 1998a) oder SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese und Immunoblotting (Tsai 1996, Tsai u. Lian 1998), sowie anderen Methoden (Übersicht bei Lämmle et al. 2005) war bis vor kurzem speziellen Forschungslaboratorien vorbehalten. Die Entwicklung eines fluorogenen vWF-Peptids (FRETTS-VWF73; Kokame et al. 2005) erlaubt demgegenüber die Messung der ADAMTS13-Aktivität innerhalb einer Stunde mittels »fluorescence resonance energy transfer system« (FRETTS), und die mit dieser Technik gemessenen Werte scheinen in der Regel gut mit denen der komplexeren initialen Methoden übereinzustimmen (Kremer Hovinga et al. 2006a).

Eine ADAMTS13-Aktivität von unter 5–10% beweist die Diagnose einer TTP, höhere und auch normale Werte erlauben es allerdings nicht, die Diagnose auszuschließen. Bei stark verminderter Aktivität wird das hitzeinaktivierte Patientenplasma mit einem gleichen Volumen Normalplasma gemischt, und die Hemmung der ADAMTS13-Aktivität im Normalplasma zeigt das Vorhandensein eines zirkulierenden Inhibitors, meist ein IgG, was eine erworbene TTP beweist. Ebenfalls sind vor kurzem ELISA-Methoden zum Nachweis von Anti-ADAMTS13-Autoantikörpern und zur Messung des ADAMTS13-Antigens entwickelt worden, deren Validierung allerdings noch aussteht. Ein endothelzellabhängiger Flow-basierter ADAMTS13-Aktivitätsassay (Dong et al. 2002; Lopez u. Dong 2004) ist als Forschungsmethode von hohem Interesse, jedoch für die Routinediagnostik zu aufwendig, zu störanfällig und deshalb nicht geeignet.

Aufgrund der Anamnese, den klinischen und Laborbefunden scheint die Diagnose eines typischen HUS relativ einfach. Die klinische Differenzierung zwischen idiopathischer TTP und atypischem HUS ist hingegen bei Präsentation des Patienten oft schwierig oder unmöglich (George 2000, 2006). Dennoch scheint es, dass Kliniker oft in der Lage sind, mindestens im Verlauf der Krankheit eine Differenzierung zu machen: Keine einzige von 120 Plasmaproben von Patienten mit der klinischen Diagnose eines

HUS, die unserem Labor zur Analyse zugesandt wurden, zeigte einen schweren ADAMTS13-Mangel, allerdings auch nur 60% der 93 Plasmen von Patienten mit der Diagnose einer akuten idiopathischen TTP (Kremer Hovinga et al. 2004a).

Besonders wichtig im Krankheitsverlauf ist die Differenzierung zwischen der selteneren hereditären und häufigeren erworbenen TTP. Bei sehr raschem Ansprechen auf die Plasmatherapie (► Kap. 34.1.4) muss eine hereditäre TTP mit konstitutioneller schwerer ADAMTS13-Defizienz erwogen, gesucht und möglichst mittels genetischer Analyse des ADAMTS13-Gens bestätigt werden. Wahrscheinlich ist es ebenso angezeigt, bei Patienten mit der Präsentation als atypisches HUS eine Suche nach Mutationen der komplementregulierenden Proteine durchzuführen. Zurzeit bieten allerdings nur wenige Speziallaboratorien diese genetischen Analysen der ADAMTS13 und der Komplementregulatoren an.

34.1.4 Therapie und Verlauf

Die Therapie der TTP wurde in mehreren Übersichtsartikeln beleuchtet (Moake 2002; Lämmle et al. 2005; George 2000; Rock 2000; Fontana et al. 2004), und Richtlinien des British Committee for the Standardisation in Haematology (Allford et al. 2003) wurden publiziert. Die diesen Richtlinien zugrunde liegende Evidenz ist allerdings meist schwach.

Akuter Krankheitsverlauf

Die dramatische Reduktion der Mortalität von >90% auf ca. 20% durch die empirische Einführung der Plasmapheresetherapie mit Ersatz durch FFP (Byrnes et al. 1977) in den 1970er-Jahren ist dermaßen überzeugend, dass sich eine prospektive Studie mit einer Kontrollgruppe ohne Plasmatherapie aus ethischen Gründen verbietet.

Die Canadian Apheresis Study Group zeigte 1991 in einer prospektiven randomisierten Studie, dass die Plasmapheresebehandlung mit Austausch von 1,5 Plasmavolumina täglich über 3 Tage, gefolgt von Austausch eines Plasmavolumens täglich mit jeweiligem Ersatz durch FFP der alleinigen Infusion von FFP überlegen ist (Ansprechen nach dem ersten Behandlungszyklus von 47% und nach 6 Monaten von 78% mit Plasmaaustausch versus 25% und 49% mit alleiniger Plasmainfusion, Mortalität von 22 versus 37%; Rock et al. 1991).

Glukokortikosteroide werden häufig gleichzeitig verabreicht und wurden bei mildereren Krankheitsfällen anscheinend mit Erfolg gelegentlich alleine verwendet (Bell et al. 1991).

! Die pathophysiologische Basis für die Wirksamkeit dieser empirisch eingeführten, heutigen Standardtherapie (tägliche Plasmapheresen mit FFP-Ersatz mit oder ohne Prednison) scheint heute evident: Entfernung der Anti-ADAMTS13-Autoantikörper durch Plasmapherese, Zufuhr von ADAMTS13 mittels FFP sowie Suppression der Autoantikörperproduktion durch Steroide.

Plasmarefraktäre Patienten oder Patienten mit frühen Rezidiven werden oft mit intensiverer, z. B. 2-mal täglicher Plasmapherese behandelt (Nguyen et al. 2008). Die Splenektomie ist bei plasmarefraktären Fällen oft wirksam (Kremer Hovinga et al. 2004b) und vermindert bei chronisch rezidivierenden Fällen die Rezidivfrequenz (Kappers-Klunne et al. 2005), wahrscheinlich durch die Elimination Autoantikörper produzierender B-Zellen (Furlan et al. 1998b; Kremer Hovinga et al. 2004b). In den letzten Jahren wurde der chimäre monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei mehreren Patienten mit plasmarefraktärer oder häufig rezidivierender TTP mit offensichtlich gutem Erfolg verwendet (Fakhouri et al. 2005; Scully et al. 2007; Rüfer et al. 2007). Prospektive Studien zu dessen Langzeiterfolg sind geplant.

Eine gewisse Kontroverse besteht, ob Patienten mit klinisch diagnostizierter TTP ohne schwere erworbene ADAMTS13-Defizienz ebenfalls einer Plasmapheresetherapie unterzogen werden müssen. Hier ist zu bedenken, dass die oben erwähnte kanadische Studie (Rock et al. 1991) die Wirksamkeit des Plasmaaustauschs 6 Jahre vor der Entdeckung der pathophysiologischen Bedeutung der ADAMTS13-Defizienz nachgewiesen hat.

Einige der in ■ Tab. 34.1 aufgeführten Studien liefern genügend Details, um das Therapieansprechen bei Patienten mit und ohne schweren ADAMTS13-Mangel zu vergleichen. Mori und Mitarbeiter (2002) berichten, dass nur 2 von 12 Patienten mit, aber 4 von 6 ohne schwere ADAMTS13-Defizienz unter Plasmapherese und Steroidtherapie verstarben. Sie schließen daraus, dass die Plasmapheresetherapie bei Patienten ohne schweren ADAMTS13-Mangel möglicherweise keine ideale Behandlung darstelle (Mori et al. 2002).

Demgegenüber zeigen Daten aus dem Oklahoma TTP-HUS Registry, dass unter den 48 Patienten mit idiopathischer TTP das Ansprechen auf die Plasmaaustauschbehandlung bei den 16 Patienten mit schwerer erworbener ADAMTS13-Defizienz gleich gut schien wie bei den 32 Patienten ohne schweren Mangel. Auch die Mortalität war nicht unterschiedlich, hingegen zeigten Patienten mit initialer autoantikörperinduzierter schwerer ADAMTS13-Defizienz viel häufiger im Verlauf Rezidive als Patienten ohne schweren ADAMTS13-Mangel (Vesely et al. 2003).

Ähnliche Resultate berichten Zheng und Mitarbeiter (2004). Von 20 Patienten mit idiopathischer TTP hatten 16 einen schweren ADAMTS13-Mangel und 3 der 16 Patienten

verstarben im akuten TTP-Schub. Keiner der 4 Patienten ohne schwere Verminderung der ADAMTS13 verstarb. Eine viel höhere Mortalität (10 von 17 Patienten) fanden diese Autoren bei sekundärer TMA assoziiert mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Neoplasie oder antineoplastischer Chemotherapie. Keiner dieser 17 Patienten hatte eine schwere ADAMTS13-Verminderung (Zheng et al. 2004).

! Aus den vorliegenden Daten ergibt sich, dass derzeit eine Plasmapheresebehandlung mit FFP-Ersatz unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines schweren Mangels der ADAMTS13 bei idiopathischer TTP klar indiziert ist.

Rezidive

Patienten, die einen akuten Schub einer erworbenen TTP überleben, haben ein hohes Risiko, in den folgenden Monaten bis Jahren ein TTP-Rezidiv zu erleiden (Vesely et al. 2003; Kappers-Klunne et al. 2005; Shumak et al. 1995). Dies betrifft v. a. Patienten, die initial eine schwere autoimmune ADAMTS13-Defizienz zeigen (Vesely et al. 2003).

! Die Rezidivrate bei Patienten mit chronisch rezidivierender TTP kann durch die Splenektomie deutlich reduziert werden (Kappers-Klunne et al. 2005).

Eine retrospektive Studie mit 109 Patienten zeigte, dass die Persistenz oder das Wiederauftreten eines schweren ADAMTS13-Mangels und/oder der Autoantikörper gegen ADAMTS13 nach Remission des akuten TTP-Schubs das Rezidivrisiko erhöhen (Peyvandi et al. 2008). Bei einer Krankheit mit einem Rezidivrisiko von etwa 50% und einer Mortalitätsrate im akuten Schub von 20% ist eine prospektive Studie mit regelmäßigen Blutentnahmen zu fixierten Zeitpunkten nach Erreichen einer Remission dringend notwendig, um einerseits die prädiktive Aussagekraft der Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und der Autoantikörper gegen die Protease zu klären und andererseits den Nutzen einer Intervention zur Rezidivprophylaxe, z. B. mittels Splenektomie, Kortikosteroidtherapie oder Rituximabapplikation, zu evaluieren.

Von großer praktischer Relevanz für das Management eines Patienten ist das Erkennen einer hereditären TTP. Diese Patienten erleiden, sobald sie einen ersten Krankheitschub durchgemacht haben, ebenfalls häufige Rezidive (Furlan u. Lämmle 2001). Generell sprechen Patienten mit konstitutioneller ADAMTS13-Defizienz schnell auf die Plasmatherapie an (Furlan u. Lämmle 2001; Upshaw 1978; Kinoshita et al. 2001), und die regelmäßige, z. B. 2- bis 3-wöchentliche Infusion von 1–2 Einheiten FFP kann Rezidive über viele Jahre vollständig verhindern (Barbot et al. 2001). Es ist dringend notwendig, dass diese oft tödliche aber gut behandelbare Krankheit, deren Inzidenz und Prävalenz wahrscheinlich stark unterschätzt wird, von Pädiatern und Inter-

nisten erkannt wird, um unnütze Therapien und vorzeitige Todesfälle zu vermeiden (Furlan u. Lämmle 2001; Studt et al. 2003, 2005; Schneppenheim et al. 2003; 2006).

HUS

Kinder mit typischem (D+) HUS werden generell supportiv behandelt, und oft ist eine vorübergehende Dialysebehandlung notwendig. Eine Plasmaaustauschbehandlung zeigt keinen Vorteil (Allford et al. 2003) und die Prognose ist allgemein gut, in vielen Fällen mit Erholung der Nierenfunktion. In einer Kohorte von älteren Pflegeheimbewohner mit (D+) HUS wurden 16 von 22 Patienten mit Plasmapherese-therapie und FFP-Ersatz behandelt, allerdings ohne sicher nachweisbaren positiven Effekt (Dundas et al. 1999). Ob eine antikoagulatorische Therapie beim (D+) HUS, wo eine deutliche Gerinnungsaktivierung vorzuliegen scheint (Chandler et al. 2002), von Nutzen ist, muss weiter untersucht werden.

Patienten mit atypischem (D-) HUS werden in der Regel mittels Plasmapherese und gleichzeitiger Dialyse behandelt. Die Prognose des atypischen HUS ist ungünstig mit einer Mortalität von bis zu 25% in der akuten Phase. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt eine persistierende terminale Niereninsuffizienz mit notwendiger Dauerdialyse. Neue Daten sprechen dafür, dass Patienten mit atypischem HUS und CFH-Mutationen eine deutlich schlechtere Prognose haben als jene mit MCP-Mutationen, da ca. 70% der ersteren aber weniger als 20% der letzteren eine terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln (Kavanagh u. Goodship 2007).

Die genetische Testung auf Mutationen der Komplementproteine dürfte für diejenigen Patienten wichtig sein, bei denen eine Nierentransplantation erwogen wird. Bei Patienten mit Mutationen der Serumkomplementregulatoren CFH und CFI scheint die Rezidivrate nach Nierentransplantation >80%, während Patienten mit einer Mutation des Transmembranproteins MCP eine viel bessere Überlebenschance der Transplantatniere aufweisen, da diese in der Regel ein funktionell intaktes MCP aufweist (Kavanagh u. Goodship 2007).

Andere TMA

Eine wirksame Therapie für TMA nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder bei disseminierten Neoplasien ist nicht bekannt. Gelegentlich wird eine Plasmaaustauschbehandlung vorgenommen, doch ist die Mortalität in schweren Fällen sehr hoch, wobei die Patienten entweder an der thrombotischen Mikroangiopathie oder ihrem Grundleiden versterben.

34.1.5 Ausblick

In den letzten 12 Jahren wurden wesentliche neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der seltenen Erkrankungen TTP

und atypisches HUS gewonnen. Die jährliche Inzidenz sämtlicher TTP-HUS-Verdachtsfälle wurde mit 11 pro 1 Mio. in der Bevölkerung beziffert. Die Inzidenz der sich im Hospitalisationsverlauf als idiopathische TTP-HUS herausstellenden Fälle beträgt 4,5 pro 1 Mio., und jene der Fälle mit schwerer erworbener ADAMTS13-Defizienz 1,7 pro 1 Mio. (Terrell et al. 2005).

Um bei diesen seltenen idiopathischen thrombotischen Mikroangiopathien die vielen offenen Fragen zu den Pathomechanismen weiter zu klären und zur Differenzierung von TTP und atypischem HUS beizutragen, sind multizentrische prospektive Studien unabdingbar. Diese sind auch nötig, um die Therapie dieser TMA weiter zu optimieren und die auch heute noch hohe Mortalität zu reduzieren.

Literatur

- Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ (2003) Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 120(4): 556–73
- Amorosi EL, Ultmann JE (1966) Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45: 139–159
- Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K (1985) Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 38(5): 469–79
- Atkinson JP, Liszewski MK, Richards A, Kavanagh D, Moulton EA (2005) Hemolytic uremic syndrome: an example of insufficient complement regulation on self-tissue. *Ann NY Acad Sci* 1056: 144–52
- Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T (2006) Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 107(8): 3161–6
- Barbot J, Costa E, Guerra M et al. (2001) Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 113(3): 649–51
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS (1991) Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325(6): 398–403
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D (1998) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 128(7): 541–4
- Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF (2004) Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 104(1): 100–6
- Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B (2002) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 100(2): 710–3
- Byrnes JJ, Khurana M (1977) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* 297(25): 1386–9
- Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watkins SL, Igarashi T, Tarr PI (2002) Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 346(1): 23–32
- Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM (1990) Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(16): 6306–10
- Donadelli R, Banterla F, Galbusera M et al. (2006) In-vitro and in-vivo consequences of mutations in the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemostasis* 96(4): 454–64
- Dong JF, Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, Schade AJ, McIntire LV, Fujikawa K, Lopez JA (2002) ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 100(12): 4033–9
- Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V et al. (2004) Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15(3): 787–95
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V (2005) Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16(2): 555–63
- Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT (1999) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Larnarkshire Escherichia coli O157: H7 outbreak. *Lancet* 354(9187): 1327–30
- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A et al. (2005) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 106(6): 1932–7
- Fontana S, Kremer Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lämmle B, Mansouri Taleghani B (2004) Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: review of the literature and the Bern experience in a subgroup of patients with severe acquired ADAMTS-13 deficiency. *Semin Hematol* 41(1): 48–59
- Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D (2001) Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 98(6): 1662–6
- Furlan M, Lämmle B (2001) Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 14(2): 437–54
- Furlan M, Robles R, Galbusera M et al. (1998a) Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339(22): 1578–84
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lämmle B (1998b) Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 91(8): 2839–46
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B (1997) Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 89(9): 3097–103
- Furlan M, Robles R, Lämmle B (1996) Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 87(10): 4223–34
- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R (1955) Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 85: 905–909
- George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, Lämmle B (2008) The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur J Haematol* 80(4): 277–86
- George JN (2006) Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354(18): 1927–35

- George JN (2000) How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 96(4): 1223–9
- Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M (2001) Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 98(6): 1654–61
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. (2007) Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(1): 240–5
- Griffin PM, Tauxe RV (1991) The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 13: 60–98
- Gunther K, Garizio D, Nesara P (2007) ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 47(9): 1710–6
- Hommais A, Rayes J, Houllier A, Obert B, Legendre P, Veyradier A, Girma JP, Ribba AS (2007) Molecular characterization of four ADAMTS13 mutations responsible for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *Thromb Haemost* 98(3): 593–9
- Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM (2003) Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 127(7): 834–9
- Hulstein JJ, de Groot PG, Silence K, Veyradier A, Fijnheer R, Lenting PJ (2005) A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. *Blood* 106(9): 3035–42
- Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, Lenting PJ, Bruinse HW, Silence K, de Groot PG, Fijnheer R (2006) Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 4(12): 2569–75
- Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, Lowenberg B, Brand A (2005) Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 130(5): 768–76
- Kavanagh D, Goodship TH (2007) Update on evaluating complement in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(6): 565–71
- Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD et al. (2001) Upshaw-Schulman-Syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 74(1): 101–8
- Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T (2005) FRETSS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 129(1): 93–100
- Kokame K, Matsumoto M, Soejima K et al. (2002) Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(18): 11902–7
- Kremer Hovinga JA, Zeerleder S, Kessler P et al. (2007) ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost* 5(11): 2284–90
- Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lämmle B (2006a) Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRETSS-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *J Thromb Haemost* 4(5): 1146–8
- Kremer Hovinga JA, Zahnd R, George JN et al. (2006b) Evidence for a pathophysiological role of anti-ADAMTS13 antibodies despite the presence of normal ADAMTS13 activity and presumption of an epitope spreading over time in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). In: 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2006 Orlando, Florida: Blood 2006, Abstract #1067
- Kremer Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lämmle B (2004a) von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity determination in the diagnosis of thrombotic microangiopathies: the Swiss experience. *Semin Hematol* 41(1): 75–82
- Kremer Hovinga JA, Studt JD, Demarmels Biasiutti F et al. (2004b) Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 89(3): 320–4
- Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3(8): 1663–75
- Laurence J, Mitra D, Steiner M, Staiano-Coico L, Jaffe E (1996) Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells. *Blood* 87(8): 3245–54
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al. (2001) Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413(6855): 488–94
- Lopez JA, Dong JF (2004) Cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS-13 on endothelial cells. *Semin Hematol* 41(1): 15–23
- Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E (2001) Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 98(9): 2730–5
- Martin K, Borgel D, Lerolle N, Feys HB, Trinquart L, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Legendre P, Diehl JL, Baruch D (2007) Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med* 35(10): 2375–82
- Matsumoto M, Kokame K, Soejima K et al. (2004a) Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 103(4): 1305–10
- Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y (2004b) The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 41(1): 68–74
- Moake JL (2002) Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347(8): 589–600
- Moake JL, Chow TW (1998) Thrombotic thrombocytopenic purpura: understanding a disease no longer rare. *Am J Med Sci* 316(2): 105–19
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, Seder RH, Hong SL, Deykin D (1982) Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307(23): 1432–5
- Moore JC, Hayward CP, Warkentin TE, Kelton JG (2001) Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 98(6): 1842–6
- Mori Y, Wada H, Gabazza EC, Minami N, Nobori T, Shiku H, Yagi H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y (2002) Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 42(5): 572–80
- Moschowitz E (1924) Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 24: 21–24
- Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, Zhang W, Tsai HM, Wagner DD, Ginsburg D (2005) Shiga toxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest* 115(10): 2752–61
- Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN (2008) Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 48(2): 349–57
- Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takanashi K, Ohmori T, Sakata Y (2006) Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 107(2): 528–34

34.1 · Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom

- Peyvandi F, Ferrari S, Lavoretano S, Canciani MT, Mannucci PM (2004) von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 127(4): 433–9
- Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R et al. (2008) ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 93(2): 232–9
- Pimanda JE, Maekawa A, Wind T, Paxton J, Chesterman CN, Hogg PJ (2004) Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in association with a mutation in the second CUB domain of ADAMTS13. *Blood* 103(2): 627–9
- Plaimauer B, Fuhrmann J, Mohr G, Wernhart W, Bruno K, Ferraris S, Konetschny C, Antoine G, Rieger M, Scheiflinger F (2006) Modulation of ADAMTS13 secretion and specific activity by a combination of common amino acid polymorphisms and a missense mutation. *Blood* 107(1): 118–25
- Remuzzi G, Galbusera M, Noris M et al. (2002) von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood* 100(3): 778–85
- Rock GA (2000) Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 109(3): 496–507
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325(6): 393–7
- Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Willemin WA (2007) Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly* 137(37–38): 518–24
- Ruggenenti P, Remuzzi G (1996) The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 56(4): 191–207
- Schneppenheim R, Kremer Hovinga JA, Becker T et al. (2006) A common origin of the 4143insA ADAMTS13 mutation. *Thromb Haemost* 96(1): 3–6
- Schneppenheim R, Budde U, Hassenpflug W, Obser T (2004) Severe ADAMTS-13 deficiency in childhood. *Semin Hematol* 41(1): 83–9
- Schneppenheim R, Budde U, Oyen F et al. (2003) Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood TTP. *Blood* 101(5): 1845–50
- Schultz DR, Arnold PI, Jy W, Valant PA, Gruber J, Ahn YS, Mao FW, Mao WW, Horstman LL (1998) Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol* 103(3): 849–57
- Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ (2007) Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 136(3): 451–61
- Shumak KH, Rock GA, Nair RC (1995) Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 122(8): 569–72
- Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, Nozaki C (2001) A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem (Tokyo)* 130(4): 475–80
- Studt JD, Kremer Hovinga JA, Antoine G, Hermann M, Rieger M, Scheiflinger F, Lämmle B (2005) Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood* 105(2): 542–4
- Studt JD, Kremer Hovinga JA, Alberio L, Bianchi V, Lämmle B (2003) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss Med Wkly* 133(23–24): 325–32
- Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN (2007) Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica* 92(7): 936–43
- Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Shibata A (1989) Thrombin generation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 32(4): 255–7
- Tandon NN, Rock G, Jamieson GA (1994) Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 88(4): 816–25
- Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN (2005) The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 3(7): 1432–6
- Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Wong CS, Williams GD, Tarr PI (2001) von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 49(5): 653–9
- Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL (2000) Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 132(10): 794–9
- Tsai HM, Lian EC (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339(22): 1585–94
- Tsai HM (1996) Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 87(10): 4235–44
- Uchida T, Wada H, Mizutani M et al. (2004) Identification of novel mutations in ADAMTS13 in an adult patient with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 104(7): 2081–3
- Upshaw JD (1978) Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 298(24): 1350–2
- Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, Raschke GE (2003) ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 102: 60–68
- Veyradier A, Obert B, Haddad E et al. (2003) Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 142(3): 310–7
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 98(6): 1765–72
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA (1998) Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53(4): 836–44
- Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE (2004) Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 103(11): 4043–9
- Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K (2001) Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 276(44): 41059–63

34.2 HELLP-Syndrom

W. Rath

➤ Einleitung

Das HELLP-Syndrom gehört zur Gruppe der mikroangiopathischen Erkrankungen und kann als eine schwere Verlaufsform der Präeklampsie gewertet werden. Ausgelöst wird das HELLP-Syndrom durch eine uteroplazentare Dysfunktion, die im mütterlichen Organismus eine intravasale Hämolyse, eine Leberschädigung und eine Thrombozytopenie induziert. Das Akronym HELLP leitet sich aus den 3 Leitsymptomen »hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count« ab.

Die HELLP-Inzidenz wird mit 0,17–0,85% aller Lebendgeburten angegeben und zeigt eine erhebliche ethnische Varianz. Die Erkrankung manifestiert sich im Median in der 32. Schwangerschaftswoche. Seltener tritt sie vor der 27. Schwangerschaftswoche oder in den ersten Tagen nach der Geburt auf. Die Mississippi-Klassifikation unterteilt das HELLP-Syndrom entsprechend der Stärke der Thrombozytopenie und der Transaminasenerhöhung in 3 Schweregrade ein.

Eine kausale Therapie des HELLP-Syndroms ist nur durch die Entbindung möglich. Konservative Maßnahmen wie eine Glukokortikoidgabe können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und eine Fortsetzung der Schwangerschaft ermöglichen. Im optimalen Fall kann dadurch eine extreme Frühgeburtlichkeit vermieden werden.

34.2.1 Definition

Das HELLP-Syndrom ist definiert als eine seltene Variante der Präeklampsie mit Hämolyse, pathologisch erhöhten Transaminasen und Bilirubinwerten sowie niedrigen Thrombozytenzahlen (HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count).

34.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese des HELLP-Syndroms ist multifaktoriell und in ihren Einzelheiten noch nicht komplett verstanden. Auslösende Ursache ist eine uteroplazentare Dysfunktion, deren morphologisches Korrelat eine inadäquate Umwandlung der myometranen Segmente der Spiralarterien in uteroplazentare Arterien ist. Einige Befunde deuten daraufhin, dass eine Aktivierung des mütterlichen Immunsystems gegenüber den fetalen Zellen für diese Fehlentwicklung verantwortlich ist.

Bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom konnten sehr hohe Plasmakonzentrationen an sHLA-DR-Antigen (sHLA-DR = lösliches humanes Leukozytenantigen D-related) gemessen werden. Diese waren vergleichbar mit einer akuten Abstoßungsreaktion eines transplantierten Organs, wobei der Fetus die Rolle des Transplantats übernimmt. Durch Bestimmung der sHLA-DR-Spiegel können Patientinnen mit

einem besonders hohen Risiko zur Entwicklung eines HELLP-Syndroms erkannt werden. Diese Befunde müssen anhand von klinischen Studien allerdings noch überprüft werden.

Transmembranöse Fas-Proteine, die zur Familie der Tumornekrosefaktorrezeptor-Proteinen gehören, scheinen ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese des HELLP-Syndroms zu spielen. Diese Proteine werden durch T-Lymphozyten exprimiert und sind in die Regulation der Trophoblastinvasion in das Myometrium eingebunden. Eine Substitution in Position 670 des maternalen TNFRSF6-Gens erhöht die Sensitivität der maternalen Lymphozyten gegenüber dem Trophoblasten. Die Zellen werden während der Invasion in die Gebärmutterschleimhaut erkannt und zerstört. Daraus resultiert die für das HELLP-Syndrom typische Störung der Spiralarterien (Agatista et al. 2004).

Als Folge der uteroplazentaren Insuffizienz kommt es zu einer Freisetzung von verschiedensten Mediatorsubstanzen, wie z. B. proinflammatorischen Zytokinen, Prostaglandinen und Endothelin. Diese freigesetzten Mediatoren induzieren in der mütterlichen Zirkulation eine Thrombozytenaktivierung, eine endotheliale Dysfunktion und eine arterielle Hypertonie (Benyo et al. 2001).

Aktiviert Thrombozyten adhären an das Endothel. Dadurch kommt es zu einem Verlust und einem Verbrauch der Thrombozyten. Gleichzeitig kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, die durch segmentale Spasmen weiter verstärkt wird.

Die Endothelzellaktivierung führt zu einer Freisetzung von hochmolekularen Von-Willebrand-Faktor-Multimeren, die wahrscheinlich vergleichbar der TTP und dem HUS eine wichtige Rolle in dem Thrombozytenumsatz spielen. Diese Annahme wird durch den Nachweis von erniedrigten ADAMTS13-Spiegeln, die in der TTP eine wichtige Rolle spielen, weiter untermauert (Hulstein et al. 2006).

Die Ursache für die Leberfunktionsstörung beim HELLP-Syndrom ist unklar. Wahrscheinlich vergleichbar mit der VOD (»venoocclusive disease«) und anderen sinusoidalen Obstruktionssyndromen kommt es durch eine intravasale Fibrinbildung mit einem nachfolgenden Ödem der sinusoidalen Endothelzellen zu einer Schädigung der Hepatozyten und zu einer starken Abnahme des Blutflusses in der Leber.

! Die hepatische Ischämie kann zu hepatischen Infarkten mit der Ausbildung von subkapsulären Hämatomen und parenchymatösen Blutungen führen, die im Extremfall zu einer Leberruptur mit der daraus resultierenden unmittelbaren Lebensgefahr führen können.

34.2.3 Klinik

Ein anamnestisch erkennbares Risikoprofil zur Entwicklung eines HELLP-Syndroms existiert nicht. Präexistente Leber- oder Nierenerkrankungen erhöhen das HELLP-Risiko nicht. Das mittlere Lebensalter der Schwangeren mit HELLP-Syndrom liegt zwischen 25 und 29 Jahren. Der Anteil an Erstgebärenden wird mit 52–81% angegeben.

Etwa 70% der Patientinnen entwickeln das HELLP-Syndrom im letzten Trimenon der Schwangerschaft (Sibai et al. 1993). Die Erstsymptomatik ist häufig unspezifisch und durch ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Kopfschmerzen charakterisiert. Viele Patientinnen berichten über »grippeähnliche« Symptome. Seltener sind Blutungen in Form von Epistaxis, Hämaturie und gastrointestinale Blutungen. Zu den weiteren seltenen Erstmanifestationen gehören ein Ikterus, Netzhautablösungen und kortikale Erblindungen, Glaskörpereintrübungen, Pleuraergüsse und Aszites.

In der klinischen Untersuchung findet sich eine generalisierte Ödembildung, eine unphysiologische Gewichtszunahme und eine Druckschmerzempfindlichkeit in der Lebergegend. Über rechtsseitige Oberbauchschmerzen berichten 86–92% der HELLP-Patientinnen. Obwohl das HELLP-Syndrom eine schwere Form der Präeklampsie darstellt, sind die Hypertonie und eine Proteinurie nicht obligat. Etwa 20% der Patienten sind normoton, und bei 5–18% der Patientinnen ist keine Proteinurie nachweisbar. Etwa 15% der Patientinnen mit einem eindeutigen HELLP-Syn-

drom zeigen weder Hypertonie noch Proteinurie. Für diese Gruppe der HELLP-Patientinnen wurde die Bezeichnung »HELLP-Syndrom sine praeclampsia« geprägt.

! Bei jeder Schwangeren mit Oberbauchschmerzen sollte daher nach der 18. SSW unabhängig vom Schweregrad der Präeklampsie an ein HELLP-Syndrom gedacht werden.

Der Verlauf eines HELLP-Syndroms kann nicht vorhergesagt werden. Die Erkrankung kann unter einer konservativen Therapie intermittierend mit passageren Remissionen verlaufen (Visser u. Wallenburg 1995). Das HELLP-Syndrom kann sich aus einer Präeklampsiesymptomatik plötzlich entwickeln und innerhalb weniger Stunden zu lebensbedrohlichen Komplikationen mit Entwicklung einer DIC (disseminierte intravasale Gerinnung, engl. »disseminated intravascular coagulation«) führen (Rath et al. 1994). Als prädiktiv für einen schweren Krankheitsverlauf gelten drastische Erhöhungen der LDH >1.400 U/l, der Aspartataminotransferase (AST) >150 U/l und der Harnsäure >7,8 mg/dl in Verbindung mit einer progredienten Thrombozytopenie und dynamisch ansteigenden D-Dimer-Spiegeln (Maggan u. Martin 1999).

Neben der Entwicklung einer DIC sind die Pankreatitis und die Perikarditis Begleiterkrankungen, die durch ein HELLP-Syndrom ausgelöst werden können. Postpartal auftretende HELLP-Syndrome weisen eine höhere Inzidenz an Lungenödemen und einer Niereninsuffizienz auf als präpartale.

34.2.4 Diagnostik

Die Diagnose eines HELLP-Syndroms wird durch Nachweis einer Hämolyse, einer gestörten Leberfunktion und einer Thrombozytopenie gestellt.

Hämolyse

! Ein Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) über 600 U/l bei einer gleichzeitigen Reduktion der Haptoglobinspiegel sind erste Hinweise für das Vorliegen einer Hämolyse.

Erst später kommt es zu einem Anstieg des indirekten Bilirubins und einem Abfall der Hb-Werte. Erniedrigte Haptoglobinspiegel finden sich bei 95–97% der HELLP-Patientinnen, sie haben daher eine hohe diagnostische Sensitivität (Rath et al. 2000). Nach der Entbindung kommt es nach 24–30 h zu einer Normalisierung der Haptoglobinspiegel. Die Messung der Gesamt-LDH stellt keinen zuverlässigen Hämolyseparameter beim HELLP-Syndrom dar, da die LDH-Erhöhung auch durch die Leberfunktionsstörung induziert sein kann. Als Zeichen der intravasalen Hämolyse

können Fragmentozyten im peripheren Blutbild nachgewiesen werden.

Gestörte Leberfunktion

Entscheidendes diagnostisches Kriterium für die mit dem HELLP-Syndrom verbundene Leberschädigung ist der Transaminasenanstieg. Als pathologisch wird eine Erhöhung der Transaminasen um mindestens das 3-fache der Standardabweichung über dem Mittelwert gewertet. Nach der Tennessee-Klassifikation entspricht dies einer Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST) über 70 IE/l. Die Mississippi-Klassifikation setzt den Grenzwert für die AST und/oder der Alaninaminotransferase (ALT) ebenfalls bei 70 IE/l. Der Anstieg der γ -GT und der alkalischen Phosphatase ist meist nur moderat (Martin et al. 2006).

Die bildgebende Diagnostik durch eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens spielt eine wichtige Rolle, um subkapsuläre oder parenchymatöse Leberblutungen frühzeitig zu erkennen. Unklare oder auffällige Befunde sollten durch eine kernspintomographische Untersuchung weiter abgeklärt werden. Eine Leberbiopsie ist nur erforderlich, wenn sich Hinweise auf eine andere Genese der Lebererkrankung ergeben und die differenzialdiagnostische Abklärung für das weitere therapeutische Vorgehen relevant ist.

Thrombozytopenie

Die klassische Definition des HELLP-Syndroms gibt für die Thrombozytopenie einen Wert von $<100.000/\mu\text{l}$ an. Trotzdem kann eine Thrombozytenverminderung $<150.000/\mu\text{l}$ bereits ein erstes Warnsignal darstellen.

Cave

Insbesondere ein dynamischer Abfall der Thrombozyten innerhalb von Stunden ist ein Indiz für die Progression der Erkrankung und mit erhöhter mütterlicher Morbidität verbunden.

Entsprechend der Thrombozytenzahl unterscheidet die Mississippi-Klassifikation 3 Schweregrade:

- Grad I: $<50.000/\mu\text{l}$,
- Grad II: $50.000\text{--}100.000/\mu\text{l}$,
- Grad III: $>100.000\text{--}150.000/\mu\text{l}$.

Bewertungskriterium ist der niedrigste präpartal gemessene Thrombozytenwert. Das Ausmaß der Thrombozytopenie korreliert mit der Häufigkeit mütterlicher Komplikationen, der perinatalen Morbidität und Mortalität (Magann u. Martin 1999).

Klinisch relevant ist, dass mit dem Thrombozytennadir im Mittel erst 23–29 h post partum zu rechnen ist, mit anschließender Normalisierung innerhalb von 6–11 Tagen nach der Geburt. Ein fehlender Thrombozytenanstieg in-

nerhalb von 96 h post partum gilt als Hinweis für einen schweren, nicht kompensierten Krankheitsverlauf mit Gefahr des Multiorganversagens. In 20–30% der postpartalen Verläufe kommt es zu einer reaktiven Thrombozytose mit Thrombozytenwerten nicht selten $>1.000.000/\mu\text{l}$. Möglicherweise resultiert daraus ein erhöhtes Thromboembolierisiko, sodass die Gabe von niedrig dosiertem ASS erwogen werden kann.

Thrombozytopenien treten bei 6–15% aller Schwangeren in Terminnähe auf. Eine isolierte Thrombozytopenie ist deswegen noch kein Beweis für das Vorliegen eines HELLP-Syndroms, sollte aber zu einer engmaschigen Kontrolle führen, da Schwangere mit einer Gestationsthrombozytopenie ein 7,4-fach höheres Risiko zur Entwicklung eines HELLP-Syndroms aufweisen (Boehlen 2006).

Gerinnungsanalytik

Um das Ausmaß der systemischen Aktivierung des Hämostasesystems zu bewerten, wird die Durchführung eines Gerinnungsstatus unter Einschluss der Parameter APTT, Quick/INR, Fibrinogen, Antithrombin und des D-Dimers empfohlen. Spezifische Marker einer gesteigerten intravasalen Gerinnung stehen dem Geburtshelfer in der Akutsituation nicht zur Verfügung.

34.2.5 Differenzialdiagnostik

Die häufigste Ursache von persistierenden Oberbauchschmerzen in der Schwangerschaft ist das HELLP-Syndrom. Allerdings müssen folgende Erkrankungen, die ebenfalls das Symptom Oberbauchschmerzen erklären können, in die differenzialdiagnostische Überlegung einbezogen werden:

- Cholezystitis/Cholelithiasis,
- Hiatushernie,
- Pankreatitis,
- Hepatitis,
- Gastritis,
- Pyelonephritis,
- Appendizitis.

Eine Abgrenzung zu anderen Hepatopathien kann anhand der in ■ Tab. 34.2 zusammengefassten Kriterien erfolgen.

Weiterhin schwierig ist die Abgrenzung des HELLP-Syndroms von den anderen mikroangiopathischen Erkrankungen wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Die in ■ Tab. 34.3 zusammengefassten Symptome zeigen, dass das Auftreten von Fieber, die Transaminasenerhöhung sowie die Hypertonie geeignete differenzialdiagnostische Parameter sind. Hinzu kommt, dass die TTP und das HUS in der Schwangerschaft im Vergleich zum HELLP-Syndrom extrem selten auftreten.

Tab. 34.2. Differenzialdiagnostische Abgrenzung des HELLP-Syndroms zu anderen Lebererkrankungen

Kriterium	HELLP-Syndrom	Akute Schwangerschaftsfettleber	Virushepatitis	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Hämolyse	++	(+)	–	–
Anstieg der Transaminasen	++	++	+++	++
Thrombozytopenie	++	+	–	–
Hypertonie	++	+	–	–
Proteinurie	+++	+	–	–
Leukozytose	–	+++	++	–
Niereninsuffizienz	+ bis +++	+	–	–
Neurologische Symptome	+ bis +++	++	–	–
Ikterus	(+)	+	+++	++
Andere	DIC	Hypoglykämie, DIC	Bilirubinämie	Pruritus, Cholestase

DIC disseminierte intravasale Gerinnung; – i.A. nicht nachweisbar, + gering, ++ mittelgradig, +++ stark ausgeprägt

Tab. 34.3. Differenzialdiagnostische Abgrenzung des HELLP-Syndroms zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS)

Kriterium	HELLP-Syndrom	TTP	HUS
Hämolyse	++	+++	+++
Anstieg der Transaminasen	++	(+)	(+)
Thrombozytopenie	++	+++	+++
Hypertonie	++	(+)	+
Proteinurie	+++	+	++
Fieber	–	+	+
Niereninsuffizienz	+ bis +++	+	+++
Neurologische Symptome	+ bis +++	+++	+
Ikterus	(+)	+	++
ADAMTS13-Mangel	–	+++	(+)

– i.A. nicht nachweisbar, + gering, ++ mittelgradig, +++ stark ausgeprägt

Schwierig ist die Abgrenzung des HELLP-Syndroms von Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematoses, dem Antiphospholipidsyndrom und dem Evans-Syndrom. Bei Patientinnen mit systemischem Lupus erythematoses ist eine Schwangerschaftskomplikation die Propf-Präeklampsie, die mit einer Häufigkeit von 2,8–25% auftritt. Die typische Anamnese und der Nach-

weis von antinukleären Antikörpern sind diagnostisch hinweisend.

Beim Antiphospholipidsyndrom tritt in etwa 50% der Fälle eine Präeklampsie während der Schwangerschaft auf. Neben dem fehlenden Transaminasenanstieg ist eine Abgrenzung zum HELLP-Syndrom durch den Nachweis der Antiphospholipidantikörper möglich. Das Evans-Syndrom, gekennzeichnet durch die Kombination aus autoimmunhämolytischer Anämie und einer Thrombozytopenie, kann durch den positiven direkten Antiglobulintest (Coombs-Test) und durch den Nachweis von antithrombozytären Antikörpern differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden.

34.2.6 Mütterliche Morbidität und Mortalität

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung (Mississippi-Grad I–III) kommt es in 12,5–65% zu behandlungsbedürftigen mütterlichen Komplikationen (Rath et al. 2000). In der bisher größten Fallstudie zum HELLP-Syndrom waren folgende mütterliche Komplikationen führend (Sibai et al. 1993):

- disseminierte intravasale Gerinnung: 21%
- vorzeitige Plazentalösung: 16%
- akutes Nierenversagen: 8%
- Lungenödem: 6%
- ausgeprägter Aszites und Pleuraergüsse: 6–8%
- Leberruptur: 1%

Alle diese Komplikationen können auch bei schwerer Präeklampsie auftreten und sind deswegen nicht HELLP-spezifisch. Sie kommen beim HELLP-Syndrom aber signifikant häufiger vor. So lag die Frequenz schwerer mütterlicher Komplikationen beim HELLP-Syndrom der Klasse I nach der Mississippi-Klassifikation mit 50% deutlich höher als bei der schweren Präeklampsie mit 11% (Martin et al. 1999).

In Abhängigkeit vom Schweregrad des HELLP-Syndroms entwickeln 4–38% der Patientinnen eine DIC (Rath et al. 2000). In der Initialphase der Erkrankung sind die globalen Gerinnungsparameter wie Thrombinzeit, APTT, Fibrinogen und Antithrombin in 10–42% der Fälle pathologisch verändert, ohne dass es zu klinisch relevanten Blutungen kommt (Rath et al. 1991, 1994). Bei foudroyant verlaufendem HELLP-Syndrom ohne rechtzeitige Beendigung der Schwangerschaft kann es innerhalb von Stunden zu einer klinisch-manifesten DIC kommen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine vorzeitige Plazentalösung (Häufigkeit 9–16%) vorliegt, die ihrerseits bei schwerer Ausprägung in bis zu 35% der Fälle mit einer DIC assoziiert ist. Der Schweregrad der DIC korreliert mit dem Ausmaß des HELLP-Syndroms und der mütterlichen Komplikationsrate.

In der Akutsituation ist es für den Geburtshelfer, dem in dieser Situation im Allgemeinen keine spezielle Gerinnungsanalytik zur Verfügung steht, schwierig, das Ausmaß der intravasalen Gerinnungsaktivierung rechtzeitig und präzise zu erfassen. Daher sind Verlaufskontrollen des Gerinnungsstatus in kurzfristigen Intervallen (4–6 h) unerlässlich.

! Bei laborchemischem Hinweis auf eine DIC, erkennbar durch dynamisch abfallende Thrombozytenzahlen, Erniedrigung der Antithrombinspiegel und einem rapiden Anstieg der D-Dimere, sollte zur Vermeidung lebensbedrohlicher mütterlicher Komplikationen unverzüglich die Schwangerschaftsbeendigung eingeleitet werden (Rath et al. 2007).

Infolge der gestörten Hämostase muss mit Bauchdeckenhämatomen in bis zu 20% der Fälle gerechnet werden.

Die Leberruptur ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation des HELLP-Syndroms, die mit einer Häufigkeit von 1–1,5% auftritt und mit einer mütterlichen und kindlichen Mortalität von 59% und 42% belastet ist. Leberrupturen können zwischen der 16. SSW und bis zu 3 Tage post partum auftreten. Sie betreffen vorwiegend den anterior-superioren Anteil des rechten Leberlappens. Besonders gefährdet sind Schwangere mit persistierenden Oberbauchschmerzen 24–48 h post partum, bei denen vor der Geburt die Zeichen der Präeklampsie fehlten. Daher sollte bei jeder Schwangeren mit anhaltenden Oberbauchschmerzen und Verdacht auf HELLP-Syndrom möglichst frühzeitig eine Oberbauchsonographie zum Ausschluss eines subkapsu-

lären Leberhämatoms durchgeführt werden. Sonographische Auffälligkeiten der Leber lassen sich oft schon vor der laborchemischen Manifestation der Erkrankung nachweisen.

Letale Verläufe der Leberruptur können durch die rasche Diagnosestellung und umgehende operative Intervention eines erfahrenen Abdominalchirurgen vermieden werden, wobei das operative Spektrum vom »Leber-Packing« bis zur orthotopen Lebertransplantation bei ausgedehnter Leberschädigung reicht (Dessole et al. 2007).

! Eine weitere akut lebensbedrohliche Komplikation des HELLP-Syndroms ist die intrazerebrale Blutung, die in 50–65% der Fälle tödlich verläuft. Der plötzliche diastolische Blutdruckanstieg auf Werte über 120 mmHg sowie eine begleitende Gerinnungsstörung sind Faktoren, die den Verlauf einer intrazerebralen Blutung ungünstig beeinflussen.

In den westlichen Industrieländern liegt die mütterliche Mortalität des HELLP-Syndroms unter 4%, während die Mortalitätsrate in den Entwicklungsländern bis zu 30% beträgt. Eine Analyse von 54 an den Folgen eines HELLP-Syndroms verstorbenen Patientinnen nennt als Todesursachen zerebrale Blutungen, kardiopulmonale Komplikationen meist in Verbindung mit einem akuten Nierenversagen, die Entwicklung einer DIC und deren Folgen, die Entwicklung eines ARDS (»adult respiratory distress syndrome«), Sepsis, Leberruptur und die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (Baxter u. Weinstein 2004, Martin et al. 2006).

34.2.7 Kindliche Mortalität und Morbidität

Die perinatale kindliche Mortalität ist hoch und wird mit 8–37% angegeben (Baxter u. Weinstein 2004). Etwa 10–58% versterben bereits intrauterin.

Entscheidend für die neonatale Morbidität sind die Frühgeburtlichkeit und die intrauterine Mangelentwicklung des Kindes. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion durch eine chronische Plazentainsuffizienz findet sich in 30–58% der Fälle. Vorzeitige Plazentalösungen sind häufig. Das HELLP-Syndrom per se hat keinen oder allenfalls nur einen geringen Einfluss auf die kindliche Morbidität. Beispielsweise besteht keine Korrelation zwischen den hämatologischen Veränderungen des Neu-(Früh-)geborenen und denen der Mutter (Harms et al. 1995).

34.2.8 Therapie

Eine kausale Therapie des HELLP-Syndroms erfordert die Entbindung, da nur mit der Entfernung der Plazenta die krankheitsauslösende Ursache beseitigt werden kann. Kon-

servative Maßnahmen wie die Glukokortikoidgabe können die Krankheitsaktivität senken, sodass die Schwangerschaft unter kontrollierten klinischen Bedingungen fortgesetzt werden kann. Im optimalen Fall kann dadurch eine extreme Frühgeburtlichkeit vermieden werden.

Konservative Maßnahmen

Besteht klinisch der Verdacht auf das Vorliegen eines HELLP-Syndroms, sollte die sofortige Einweisung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum erfolgen. Dort erfolgt neben dem laborchemischen Screening zur Diagnosestellung bei einem Schwangerschaftsalter <34. Woche eine Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason und eine Stabilisierung des mütterlichen Zustands unter intensiver Überwachung mit folgenden Erstmaßnahmen:

- Konvulsionsprophylaxe durch hoch dosierte intravenöse Applikation von Magnesiumsulfat,
- Stabilisierbarkeit des mütterlichen Zustands einschließlich der Abschätzung einer sich anbahnenden Gerinnungsstörung,
- schonende antihypertensive Therapie zur Vermeidung von zerebrovaskulären Komplikationen, in der Akuttherapie z. B. Nifedipin oral, Urapidil oder Dihydralazin i.v., anderenfalls orale Gabe von α -Methyldopa.

Die Effektivität einer intravenösen Applikation von gering plazentagängigen Glukokortikoiden wie Methylprednisolon und Dexamethason ist in klinischen Studien untersucht (Martin et al. 2006; Rath et al. 2007).

! In der Mehrzahl der behandelten Patientinnen führte die Glukokortikoidgabe zu einer Remission des HELLP-Syndroms, die mütterliche und kindliche Morbidität konnte gesenkt werden.

Die Dauer der Remissionsphase ist sehr unterschiedlich. Einer Cochrane-Analyse zufolge ist allerdings eine abschließende Bewertung der Glukokortikoidtherapie noch nicht möglich und bleibt großen randomisierten Studien vorbehalten (Matahaba u. Moodley 2006).

Nach eigenen Erfahrungen ist durch die Gabe von Glukokortikoiden eine Schwangerschaftsprolongation von im Mittel 10 Tagen zu erreichen, allerdings kommt es dann meist zu erneuten HELLP-Schüben und zur Notwendigkeit der raschen Schwangerschaftsbeendigung. Die postpartale Gabe von Glukokortikoiden (Dexamethason) führt beim HELLP-Syndrom zu einer rascheren Normalisierung der Laborwerte, insbesondere der Thrombozytopenie.

Analog dem Vorgehen bei der TTP wurde in Einzelfällen eine Plasmapheresebehandlung antenatal und v. a. beim schweren postpartalen HELLP-Syndrom mit Organversagen eingesetzt (Eckford et al. 1998; Eser et al. 2005). Die Plasmapherese führte in diesen Fällen zu einer Verminderung der mütterlichen Morbidität und Mortalität.

Geburtshilfliches Vorgehen

Die geburtshilfliche Entscheidung, ob eine rasche Schwangerschaftsbeendigung notwendig oder ein abwartendes Vorgehen möglich ist, sollte folgende Kriterien berücksichtigen (Rath 2005):

- Schweregrad und Dynamik des HELLP-Syndroms,
- Stabilisierbarkeit des mütterlichen Zustands einschließlich der Abschätzung einer sich anbahnenden Gerinnungsstörung,
- Organreife des Kindes und dessen aktuelles Befinden in utero.
- Im Hinblick auf das Auftreten unvorhersehbarer mütterlicher Komplikationen sollte ab der 34. SSW die Schwangerschaft möglichst rasch beendet werden.

Vor der 34. SSW ist eine Prolongation der Schwangerschaft im Hinblick auf eine Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität anzustreben. Dies setzt jedoch die Möglichkeit zur Intensivüberwachung von Mutter und Kind, die Verfügbarkeit engmaschiger Laborkontrollen und die Möglichkeit zur sofortigen Schwangerschaftsbeendigung durch Sectio caesarea und einer optimalen interdisziplinären Kooperation (Neonatologie, Anästhesie, Hämostaseologie) – vorzugsweise in einem Perinatalzentrum – voraus. Grundsätzlich sollten die gültigen fetalen und mütterlichen Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung, die denen der schweren Präeklampsie entsprechen, berücksichtigt werden (Rath et al. 2007).

Gerinnungsmanagement

Die häufigste mit dem Auftreten eines HELLP-Syndroms assoziierte Gerinnungsstörung ist die DIC (► Kap. 34.3). Die grundsätzliche Gabe eines niedrig dosierten Heparins zur Prophylaxe einer DIC und zur Behandlung einer HELLP-assozierten Hyperkoagulabilität wird nicht empfohlen. Durch die Heparin-gabe könnte das Risiko unvorhersehbarer Blutungskomplikationen des HELLP-Syndroms (z. B. vorzeitige Lösung, zerebrale Blutungen) verstärkt werden. Auch besteht durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer abdominalen Schnittentbindung ein erhöhtes Blutungsrisiko (Detti et al. 2005). Post partum ist nach Konsolidierung der Gerinnungssituation, v. a. nach Sectio caesarea, eine Thromboprophylaxe mit niedermolekularem Heparin indiziert.

34.2.9 Prognose

Das Rezidivrisiko für ein HELLP-Syndrom liegt bei 2–19%, in einer deutschlandweiten Studie lag es bei 12,8% (Rath 2005). Schwangeren ohne Folgeerkrankungen ist daher nicht von einer erneuten Schwangerschaft abzuraten, die allerdings als Risikogravidität zu überwachen ist. Im Vergleich zu einem HELLP-Syndrom in Terminnähe besteht

für ein frühes HELLP-Syndrom (≤ 32 . SSW) ein höheres Wiederholungsrisiko. Diesen Frauen wird eine Untersuchung auf angeborene oder erworbene Thrombophilien empfohlen (Rath et al. 2007).

! Im Mittel muss in 20% der Fälle (16–52%) in nachfolgenden Schwangerschaften mit anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gerechnet werden (Martin et al. 2006).

Untersuchungen 5 Jahre nach HELLP-Syndrom zeigten keine negative Beeinflussung der Nieren- und Leberfunktion, wohl aber erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte im Vergleich zu Frauen nach unkomplizierten Schwangerschaften (Jacquemyn et al. 2004).

Bei Präeklampsie wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für eine chronische Hypertonie sowie zerebrokardiovaskuläre Erkrankungen mit und ohne Todesfolge im weiteren Lebensverlauf der Betroffenen festgestellt (Garovic u. Hayman 2007). Bei Erstgebärenden mit Präeklampsie lag das kumulative Risiko einer chronischen Hypertonie 15 Jahre später bei 51% gegenüber 14% nach normotensiver Schwangerschaft (Sibai et al. 1986).

Literatur

- Agatisa PK, Ness RB, Roberts JM et al. (2004) Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1389–1393
- Baxter JK, Weinstein L (2004) HELLP syndrome: The state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 59: 838–845
- Benyo DF, Smarason A, Redman CW et al. (2001) Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2505–2512
- Boehlen F (2006) Thrombocytopenie in pregnancy. *Haemostaseologie* 1: 72–74
- Detti L, Mecaci F, Piccioli A et al. (2005) Postpartum heparin therapy for patients with HELLP syndrome is associated with significant hemorrhagic complications. *J Perinat* 25: 236–240
- Dessole S, Capobianco G, Viridis P et al. (2007) Hepatic rupture after cesarean section in a patient with HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 276: 189–192
- Eckford SD, MacNab IL, Turner ML et al. (1998) Plasmapheresis in the management of HELLP syndrome. *J Obstet Gynecol* 18: 377–379
- Eser B, Guven M, Unal A et al. (2005) The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 11: 211–217
- Garovic VD, Hayman SR (2007) Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 3(11):613–622
- Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W (1995) Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 12: 1–6
- Hulstein JJ, van Runnard Heimpel PJ, Franx A et al. (2006) Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 4: 2569–2575
- Jacquemyn Y, Jochems L, Duiker E et al. (2004) Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 57: 117–120
- Magann EF, Martin JW (1999) Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Cin Obstet Gynecol* 42: 532–543
- Martin JW, May WL, Magann EF et al. (1999) Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1407–1414
- Martin JW, Rose CH, Briery ChM (2006) Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 195: 914–934
- Matahaha P, Moodley J (2006) Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy (Review). *The Cochrane Library Issue* 2
- Rath W, Loos H, Kuhn W (1994) Das HELLP-Syndrom. *Zentralbl Gynäkol* 116: 195–205
- Rath W, Wieding JU, Kuhn W (1991) Erkenntnisse über hämostaseologische Veränderungen bei Gestose und HELLP-Syndrom für die klinische Praxis. *Geburth Frauenheilk* 51: 741–746
- Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW (2000) HELLP syndrome. *J Perinat Med* 28: 249–260
- Rath W (2005) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Rath W, Friese K (Hrsg) *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Stuttgart: Thieme, S 73–97
- Rath W, Fischer T, Klockenbusch W et al. (2007) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. *AWMF 015/018: 2*
- Sibai BM, El-Nazar A, Gonzalez-Ruiz A (1986) Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women. Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 155: 1011–1016
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta J et al. (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 patients with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1000–1006
- Visser W, Wallenburg HCS (1995) Temporising management of severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *BJOG* 102: 111–120

34.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

B. Pötzsch, K. Madlener

➤ Einleitung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (engl. »disseminated intravascular coagulation«, DIC) ist eine erworbene lebensbedrohliche Gerinnungsstörung. Sie wird durch eine systemische Gerinnungsaktivierung ausgelöst und führt im Vollbild zu einem thrombotischen Multiorganversagen bei gleichzeitiger Blutungsneigung. Das Auftreten einer DIC erhöht die Morbidität und die Mortalität der auslösenden Grunderkrankung. Diagnostisch wegweisend sind das Vorliegen einer prädisponierenden Grunderkrankung und der Nachweis eines progredienten Mangels an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten bei gleichzeitigem Nachweis von löslichem Fibrin oder massiv erhöhten Fibrindeggradationsprodukten.

Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund, weil nur dadurch die DIC-auslösende Gerinnungsaktivierung unterbrochen werden kann. Durch die Substitution mit rekombinantem aktiviertem Protein-C-Konzentrat kann die Letalität der sepsisassoziierten DIC gesenkt werden. Die postulierte Wirksamkeit einer niedrig dosierten Heparintherapie genauso wie die Substitution mit Antithrombinkonzentrat und »tissue factor pathway inhibitor« konnte durch Studien nicht belegt werden. Beim Auftreten von Hb-relevanten oder bedrohlichen Blutungen besteht eine Indikation zur Substitution mit Plasma, Faktorenkonzentraten und Thrombozyten. Eine oft befürchtete Verschlechterung des DIC-Verlaufs tritt dadurch nicht auf.

34.3.1 Pathophysiologie

Systemische Gerinnungsaktivierung

Schwere Infektionen oder septische Erkrankungen sind eine Hauptursache für die Entwicklung einer DIC. Sie führen durch Induktion der Expression von Gewebethromboplastin (Tissue Factor, TF) in Endothelzellen, Monozyten und anderen vaskulären Zellen zu einer systemischen Gerinnungsaktivierung (Levi et al. 2006). Grundsätzlich können alle bakteriellen Septikämien zu einer DIC führen. Bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien kommt es durch die Freisetzung von Lipopolysaccharid zu einer direkten TF-Stimulation von Monozyten und Endothelzellen (Levi et al. 2006). Bei grampositiven Bakterien kommt es zunächst zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen durch Leukozyten, die nachfolgend zu einer prokoagulatorischen Aktivierung der Monozyten und anderen Blutzellen führen. Ein solcher »Zytokin-Shower« kann auch in der gramnegativen Sepsis die Gerinnungsaktivierung erheblich verstärken (ten Cate et al. 1999).

Neben bakteriellen können auch virale und parasitäre Infektionen eine zur DIC führende Gerinnungsaktivierung induzieren. Eher untypisch ist die Entwicklung einer DIC bei Septikämien, die durch Hefen oder Pilze ausgelöst werden.

Viele Tumorzellen überexprimieren TF oder andere gerinnungsaktivierende Substanzen (Levi et al. 2006). Daraus

kann eine starke Gerinnungsaktivierung resultieren. Diese direkte Gerinnungsaktivierung wird verstärkt durch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie z. B. Interleukin-1 β oder Tumornekrosefaktor, oder durch einen gesteigerten Zelluntergang beispielsweise durch eine zytoreduktive Therapie (Barbui u. Falanga 2001).

Bei polytraumatisierten Patienten kommt es durch den Kontakt des Blutes mit dem verletzten Gewebe und durch die Einschwemmung von TF-reichem Material in die Zirkulation zu einer massiven Gerinnungsaktivierung. Insbesondere bei offenen Schädel-Hirn-Verletzungen und bei Verletzungen von Röhrenknochen kommt es zu einer massiven Gerinnungsaktivierung. Ähnlich wie im Fall der Entzündung und bei Tumorerkrankungen wird die TF-Expression im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels zytokinabhängig verstärkt. In [Tab. 34.4](#) sind zur Ausbildung einer DIC prädisponierende Erkrankungen zusammengefasst. Eine schematische Übersicht über die Pathophysiologie der DIC zeigt [Abb. 34.4](#).

Thrombinämie und endotheliale Dysfunktion

Trotz vergleichbarer Stärke der Gerinnungsaktivierung entwickelt nur ein Teil der Patienten mit den in [Tab. 34.4](#) beschriebenen Grunderkrankungen eine DIC. Eine entscheidende Voraussetzung für die DIC-Entwicklung ist, dass die Gerinnungsaktivierung unreguliert erfolgt und die

Tab. 34.4. Zur Entwicklung einer DIC prädisponierende Erkrankungen

Erkrankungsgruppe	Erkrankungen
Septische Erkrankungen und schwere Infektionen	Unabhängig vom Erreger
Schwangerschafts-/Geburtskomplikationen	Abruptio placentae, Fruchtwasserembolie, septischer Abort
Maligne Erkrankungen	Myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen, solide Tumoren
Traumata	Polytraumen, Schädel-Hirn-Traumen, Fettembolien, Verbrennungen
Organschädigungen	Nekrotisierende Pankreatitis, Leberzerfallskoma, akute Glomerulonephritis
Gefäßschädigungen/-anomalien	Aortenaneurysma, Kasabach-Merritt-Syndrom
Schwere toxische oder immunologische Systemreaktion	Hämolytische Transfusionsreaktion, akute Transplantatabstoßung, Schlangenbisse, Medikamente

zur Begrenzung der Thrombinämie führenden endogenen Regulationsmechanismen versagen. Derartige Funktionsstörungen wurden für die 3 wesentlichen Regulationssysteme der Thrombinbildung, dem »tissue factor pathway inhibitor«-System (TFPI-System), dem Antithrombin-Heparin- und dem Protein-C-Heparin-System beschrieben.

Das TFPI-System hemmt die TF-Faktor-VIIa-vermittelte FX-Aktivierung und reguliert dadurch unmittelbar die

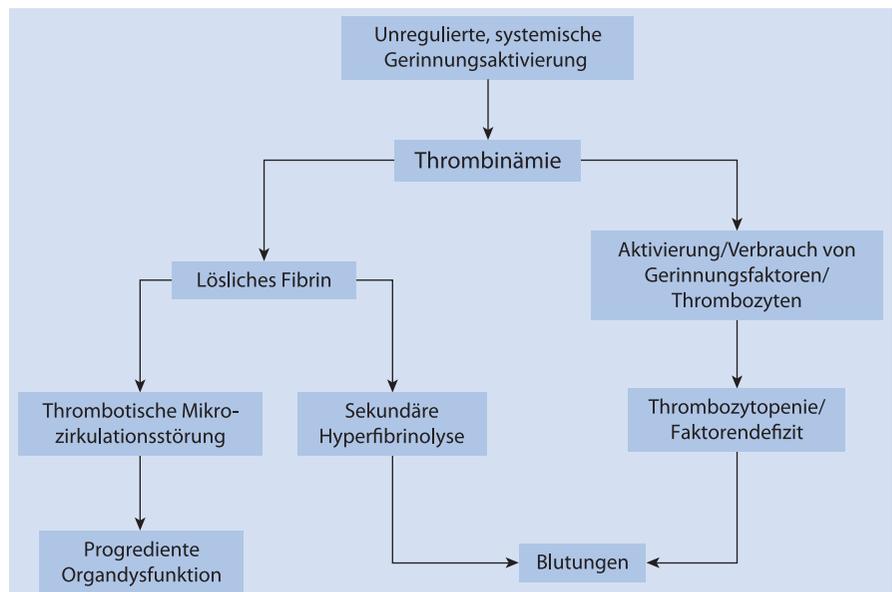
TF-abhängige Gerinnungsaktivierung. Dieser Wirkmechanismus legt nahe, dass eine verminderte TFPI-Aktivität oder eine Erschöpfung des TFPI-Systems das Entstehen einer DIC begünstigen. Tatsächlich ist bei Patienten mit einer DIC und im Endotoxin-getriggerten DIC-Tiermodell ein funktioneller TFPI-Mangel nachweisbar (Levi et al. 2001). Im Unterschied zum Tiermodell kann durch die Substitution von rekombinantem TFPI bei Patienten mit schwerer Sepsis weder das Auftreten einer DIC verhindert noch die Mortalität gesenkt werden (Abraham et al. 2001, 2003). Daraus kann geschlossen werden, dass die zur DIC führende Gerinnungsaktivierung so stark ist, dass sie durch die inhibitorische Wirkung des TFPI-Systems nicht kompensiert werden kann (Levi 2002).

Bei DIC-Patienten kommt es zu einer Erschöpfung des Antithrombin-Heparin-Systems und nachfolgend zu einer starken Erniedrigung der Antithrombinaktivität. Hierfür sind 3 verschiedene Mechanismen verantwortlich:

1. Die Thrombinämie ist so ausgeprägt, dass es durch die Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen zu einem direkten Verbrauch von Antithrombin kommt.
2. Die progrediente Leberinsuffizienz führt zu einer verminderten Synthese von Antithrombin.
3. Es kommt zu einem unspezifischen Abbau des Antithrombins durch eine Reihe von Proteasen, denn Elastase und andere proteolytisch wirkende Enzyme werden von monozytären Zellen freigesetzt (Levi et al. 1997).

Ursächlich für die Funktionsstörung des Protein-C-Systems in der DIC ist der Verbrauch von Protein C und seines Kofaktors Protein S durch die globale Aktivierung und die mit der DIC und meist schon mit der Grunderkrankung ver-

Abb. 34.4. Pathophysiologie der DIC



bundene endotheliale Dysfunktion. Ausgelöst wird die endotheliale Dysfunktion durch eine Schädigung der Endothelzellen und durch die Induktion eines prokoagulatorischen endothelialen Phänotyps, beispielsweise durch Zytokinwirkung (Levi et al. 1997). In der Anfangsphase einer DIC kommt es durch die Thrombinämie zu einer überschießenden Bildung von aktiviertem Protein C (APC) mit einem nachfolgenden Zusammenbruch des APC-Systems. Während die überschießende APC-Bildung die Blutungsneigung verstärken kann, führt der nachfolgende Ausfall des APC-Systems zu einer Verstärkung der Thrombinämie.

Die DIC-auslösende Gerinnungsaktivierung führt zu einem intravasalen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Dieser ist so ausgeprägt, dass er vom Organismus nicht kompensiert werden kann und zu einer Blutungsneigung führt. Durch die massiv gesteigerte Thrombinbildung kommt es zu einer systemischen Aktivierung von Fibrinogen. Durch das Übergewicht an Thrombin und einer unregulierten Aktivierung mit nachfolgendem Verbrauch von Faktor XIII werden hauptsächlich lösliche Fibrinpolymere gebildet. Der Anteil an quervernetztem Fibrin ist niedrig.

! Das lösliche Fibrin präzipitiert im Kapillarstromgebiet und blockiert die Mikrozirkulation. Besonders in gefäßreichen Organen führt dies frühzeitig zu einer Organdysfunktion bis hin zum Organversagen.

Hyperfibrinolyse

Die Endothelzellaktivierung durch Zytokine und lösliches Fibrin sowie die hypoxische Endothelzellschädigung führen zu einer massiven Freisetzung von Plasminogenaktivatoren. Die ausgelöste systemische Plasminogenaktivierung spiegelt sich in einer Abnahme der Konzentrationen an aktivierbarem Plasminogen, an α_2 -Antiplasmin und einem Anstieg der Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexe wider (Levi et al. 1997). Die Aktivierung des Fibrinolyse-Systems kann einerseits wahrscheinlich die thrombotische Mikrozirkulationsstörung begrenzen und eine Wiedereröffnung verschlossener Gefäßprovinzen ermöglichen. Andererseits kommt es durch einen Verbrauch und eine Synthesestörung der Plasminogenaktivatorinhibitoren und von α_2 -Antiplasmin zu einem Zusammenbruch der regulativen antifibrinolytischen Mechanismen. Die daraus resultierende systemische Hyperfibrinolyse verstärkt die Blutungsneigung.

34.3.2 Klinik

Die DIC ist mit einem progredienten thrombotischen Organversagen verbunden und induziert eine Blutungsneigung. Insgesamt wird die Morbidität und Mortalität der Grunderkrankung durch die DIC-Entwicklung erheblich

Tab. 34.5. Symptome der DIC

Symptom	Ausprägung	Häufigkeit
Blutung	Ekchymosen und Suggilationen	Meist
	Schleimhautblutungen	Meist
	Blutungen aus Punktionsstellen	Meist
	Diffuse Blutungen im Wundgebiet	Meist
	Bedrohliche Hb-relevante Blutung	Häufig
	Intrazerebrale Blutung	Selten
Thrombose	Thrombotische Mikrozirkulationsstörung mit konsekutivem Organversagen	Meist
	Thrombotische Nekrosen der Akren	Häufig
	Venöse Thrombosen	Selten
	Arterielle Thrombose	Sehr selten

gesteigert. In (Tab. 34.5) sind DIC-typische Symptome entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst.

Blutungen

Ausgelöst durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sowie durch die sekundäre Hyperfibrinolyse kommt es zu einer Blutungsneigung, die sich v. a. in Form von mikrovaskulären Blutungen manifestiert (Levi u. ten Cate 1999). Einblutungen in Schleimhäute und in die Haut treten im gesamten Körperbereich auf. Geringe Druckstellen, wie sie z. B. lagerungsbedingt auftreten können, führen häufig zu großflächigen Hautblutungen (Suggilationen, Ekchymosen).

In verletzten Gewebsbereichen und im Operationsfeld kommt es zu diffusen Blutungen. Bedrohliche intrakranielle Blutungen und transfusionspflichtige intrathorakale und intraabdominelle Blutungen werden mit einer Häufigkeit von 5–12% bei DIC-Patienten beobachtet (Dhainaut et al. 2005).

Thrombosen

Durch die Mikrothrombenbildung kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen, die besonders die Funktion von gefäßreichen Organen wie Lunge, Niere und Leber beeinträchtigen. Meist besteht durch die DIC-auslösende Erkrankung schon eine Organdysfunktion, die durch die DIC weiter verstärkt wird und häufig zum Multiorganversagen führt. Im Bereich der Akren können Mikrozirkulationsstörungen auftreten, die bis zur nekrotischen Abstoßung führen.

Thrombosen der großen Gefäße können zusammen mit einer DIC auftreten, sind aber eher selten und nicht typisch (Toh u. Dennis 2005).

34.3.3 Diagnostik

Die DIC-Diagnostik soll den Verdacht auf das Vorliegen einer DIC verifizieren und den Schweregrad und die Dynamik der Hämostasestörung erfassen. Dadurch soll der Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen beurteilt werden. Aufgrund der Komplexität der zur DIC führenden Hämostasestörung auf der einen Seite und der Limitierungen der zur Verfügung stehenden Testverfahren auf der anderen Seite können diese Ziele nur partiell erreicht werden. Am besten können die beschriebenen Ziele durch eine Kombination von verschiedenen Testverfahren mit regelmäßigen Verlaufskontrollen und einer klinischen Bewertung erreicht werden.

Die zur Thrombinämie führende systemische Gerinnungsaktivierung ist ein zentraler Schritt in der Entwicklung einer DIC. Routinetaugliche Testverfahren, mit denen die Gerinnungsaktivierung und die Thrombinämie erfasst und quantifiziert werden können, existieren nicht. Eine Bestimmung des zellgebundenen und freien TF im Blut und der Nachweis von aktivierten Gerinnungsfaktoren sowie der Thrombinbildung ist zwar mit spezifischen Testverfahren möglich, diese sind jedoch zeitaufwendig und technisch anspruchsvoll, sodass eine klinisch zeitnahe Bestimmung nicht möglich ist.

Der Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren kann diagnostisch durch Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Aktivität der Gerinnungsfaktoren im

zeitlichen Verlauf abgebildet werden. Die Thrombozytopenie tritt meist sehr früh in der DIC-Entwicklung auf und gilt deswegen als ein sensitiver Parameter. Aufgrund vielfältiger anderer möglicher Thrombozytopenieursachen ist die Spezifität jedoch gering.

Die Globaltests sind v. a. durch den früh einsetzenden Mangel an Faktor V und der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren pathologisch. Untersuchungen an Patienten mit dem Vollbild einer DIC haben gezeigt, dass nur bei etwa 30% signifikant erniedrigte Fibrinogenplasmaspiegel auftreten (Levi u. ten Cate 1999). Eine mögliche Erklärung ist eine krankheitsbedingte Steigerung der Fibrinogensynthese (Akute-Phase-Protein), die den erhöhten Fibrinogenumsatz zeitweilig kompensieren kann.

Das lösliche Fibrin und das D-Dimer gelten als Parameter, die mit einer Sensitivität zwischen 90 und 100% eine DIC erfassen können (Dempfle 1999; Carr et al. 1989). Die Spezifität beider Parameter ist jedoch gering, da Erhöhungen durch eine Vielzahl von anderen Erkrankungen induziert werden können.

In **Tab. 34.6** sind zur DIC-Diagnostik eingesetzte Testverfahren in Bezug auf Sensitivität und Spezifität zusammengefasst.

Zur Standardisierung der DIC-Diagnostik wurden von einer Arbeitsgruppe der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) und anderen Arbeitsgruppen Scores entwickelt, die auf der klinischen Wahrscheinlichkeit einer DIC und wenigen in Routinelaboren verfügbaren

Tab. 34.6. DIC-Diagnostik

Parameter	DIC-Wert	Zeitlicher Verlauf	Wertung
Thrombozytenzahl	<100.000/µl	Fallend	<ul style="list-style-type: none"> — Niedrige Spezifität — hohe Sensitivität — zur Diagnosestellung obligat
Blutausstrich	Fragmentozyten		<ul style="list-style-type: none"> — Hinweisend — DD: TTP/HUS
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	>1,5-fach	Zunehmende Verlängerung	— Zur Diagnosestellung obligat
Quick-Wert	<40%	Zunehmende Abnahme	— Zur Diagnosestellung obligat
Thrombin- und Reptilasezeit	Verlängert	Zunehmende Verlängerung	
Fibrinogen	<100 mg/dl	Fallend	— Zur Diagnosestellung obligat
Faktor-V-Aktivität	<50%	Fallend	<ul style="list-style-type: none"> — Hohe Sensitivität — eingeschränkte Spezifität
Lösliches Fibrin	Stark erhöht	Ansteigend	<ul style="list-style-type: none"> — Hohe Sensitivität — niedrige Spezifität
D-Dimer	>1 µg/ml	Ansteigend	— Zur Diagnosestellung obligat
Antithrombinaktivität	<40%	Abfallend	<ul style="list-style-type: none"> — Hohe Sensitivität — niedrige Spezifität

TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; HUS hämolytisch-urämisches Syndrom

Tab. 34.7. DIC-Score entsprechend den Kriterien der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Thrombozytenzahl	>100.000/µl	<100.000/µl	<50.000/µl
Fibrinogenkonzentration	>100 mg/dl	<100 mg/dl	–
Thromboplastinzeit (Quick-Wert)	>70%	<70%	<40%
D-Dimer-Konzentration	<500 ng/ml	>500 ng/ml	>5.000 ng/ml

Bewertung: <5 Punkte DIC unwahrscheinlich, Wiederholung der Bewertung in 6–24 h; ≥5 Punkte mit DIC vereinbar

Einzelparametern beruhen (Bakhtiari et al. 2004; Kobayashi et al. 1987). Validierungsuntersuchungen haben für diese Scores eine Spezifität und Sensitivität von 95% und besser ergeben (Gando 2006). In **Tab. 34.7** ist der DIC-Score dargestellt.

Zur Adaptation an die Verhältnisse im deutschsprachigen Raum wird die Thromboplastinzeit in Prozent als Quick-Wert und nicht in Sekunden angegeben.

! Eine obligate Voraussetzung für die Benutzung des Scores ist das Vorliegen einer zur Entwicklung einer DIC prädisponierenden Erkrankung (**Tab. 34.4**). Dadurch wird die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer DIC berücksichtigt.

Ein Score-Ergebnis ≥5 Punkte spricht für das Vorliegen einer DIC, während ein Score-Ergebnis <5 Punkte das Vorliegen einer DIC unwahrscheinlich macht. Ein Score-Ergebnis <5 Punkte schließt das Vorliegen einer DIC nicht aus. Möglicherweise liegt bei Patienten mit diesen Ergebnissen eine beginnende DIC oder eine Gerinnungsaktivierung vor, die noch nicht zur DIC geführt hat (»non-overt DIC«). In diesen Fällen sollte eine weitere engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter erfolgen.

In der vorliegenden Form erfasst der ISTH-DIC-Score die Dynamik des DIC-Geschehens nicht in Form einer eigenständigen Variablen. Ein Score, der dies berücksichtigt wurde von Kinasewitz entwickelt und validiert (Kinasewitz et al. 2005). In Ergänzung zum APACHE-II-Score ist der DIC-Score geeignet, einen Hinweis auf das Mortalitätsrisiko zu geben (Angstworm et al. 2006).

34.3.4 Therapie

Die Behandlung der Grunderkrankung ist die einzige Möglichkeit, die DIC-auslösende Gerinnungsaktivierung komplett und dauerhaft zu unterbrechen. Therapeutische Maßnahmen, die unmittelbar das Gerinnungssystem beeinflussen, werden eingesetzt, um den klinischen Verlauf einer DIC so zu stabilisieren, dass eine Behandlung der Grunderkrankung ermöglicht wird. Bei Patienten mit einem hohen

Risiko zur DIC-Entwicklung besteht zudem das Ziel, die Ausbildung einer DIC zu verhindern.

Unter der Vorstellung, die DIC-auslösende überschießende Gerinnungsaktivierung durch eine Stärkung des endogenen Inhibitorpotenzials zu korrigieren, wurden rekombinanter (r) »tissue factor pathway inhibitor« (TFPI), Antithrombinkonzentrat und rekombinantes aktiviertes Protein C (APC) sowie aus Plasma gereinigtes Protein-C-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Sepsis und bei Patienten mit DIC eingesetzt.

Die Rationale, rTFPI zur Prophylaxe und Behandlung einer DIC einzusetzen, besteht darin, die TF-vermittelte Gerinnungsaktivierung bereits auf der TF-Ebene zu kontrollieren. Untersucht wurde die rTFPI-Wirkung bei Patienten mit schwerer Sepsis (Abraham et al. 2001, 2003). In der 28-Tage-Überlebensrate und in der Häufigkeit des Auftretens einer DIC zeigten sich keine Unterschiede. Inwieweit die rTFPI-Gabe trotzdem in der Behandlung einer DIC möglicherweise in Kombination mit anderen Inhibitoren einen positiven Effekt erzielen würde, ist bisher nicht untersucht.

Die Wirksamkeit einer Antithrombinsubstitution zur DIC-Behandlung wurde in einem multizentrischen und placebokontrollierten prospektiven Studiendesign in einem Kollektiv von Patienten mit Sepsis überprüft. Die Patienten der Verumgruppe erhielten eine hoch dosierte Antithrombinsubstitution mit Zielwerten >150%. Das Ergebnis zeigte keinen Einfluss einer Antithrombinsubstitution auf die Mortalitätsrate nach 28 Tagen (Warren et al. 2001). Die Auswertung einer Subgruppe von Patienten mit klinisch manifester DIC zeigte jedoch eine signifikant bessere Überlebenschance der antithrombinsubstituierten Patienten, wenn diese nicht parallel mit Heparin behandelt wurden (Kienast et al. 2006).

Durch die Gabe von Protein C und aktiviertem Protein C konnte im Baboon-Modell der durch E. coli induzierten Sepsis ein signifikant besseres Überleben erzielt werden (Taylor et al. 1987). Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die Wirksamkeit eines rekombinanten APC-Konzentrats in der Behandlung der Sepsis untersucht (Bernard 2001). Durch die Substitution von rAPC konnte die Morta-

lität von 30,8% in der Placebogruppe auf 24,7% gesenkt werden (Bernard 2001). Den größten Benefit von einer APC-Substitution zeigten Patienten mit einer DIC (Dhainaut et al. 2004). In einer Fallkontrollstudie konnte gezeigt werden, dass die APC-Substitution bei DIC-Patienten die Thrombinämie unterbrechen kann und dadurch eine Rekonstitution des Hämostasepotenzials ermöglicht (De Pont et al. 2005). Trotz dieser Studienergebnisse ist der Einsatz von rAPC in der sepsisassoziierten DIC noch nicht etabliert. Gründe sind die durch rAPC gesteigerte Blutungsneigung und der Wirksamkeitsbeweis in Folgestudien und im klinischen Alltag.

Der Stellenwert von Antikoagulanzen in der DIC-Behandlung ist unklar. Im tierexperimentellen Ansatz konnte gezeigt werden, dass Heparine, direkte Thrombininhibitoren und andere direkt wirkende Antikoagulanzen den DIC-Verlauf positiv beeinflussen (du Toit et al. 1991; Slofstra et al. 2005; Pernerstorfer et al. 1999). In Kasuistiken und in kleineren Fallserien wird über einen positiven Effekt einer niedrig dosierten Heparintherapie berichtet (Corrigan 1977; Feinstein 1982). Demgegenüber zeigten in der AT-Studie nur die DIC-Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil, die keine begleitende Heparintherapie erhielten (Kienast et al. 2006). Erst weitere Studien können zeigen, ob eine niedrig dosierte Gabe eines unfractionierten Heparins den DIC-Verlauf günstig beeinflussen kann.

Plasma enthält alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren in einem physiologischen Verhältnis. Es ist deswegen vorstellbar, dass durch die Substitution von Plasma ein Mangel an Gerinnungsfaktoren korrigiert und eine Dysbalance zwischen prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Aktivität ausgeglichen werden kann. Daten aus kontrollierten Studien über den Stellenwert einer Plasmasubstitution bei DIC-Patienten liegen nicht vor. In kleineren Fallserien konnte gezeigt werden, dass durch die Substitution von Plasma die Hämostasesituation verbessert werden kann (Colman u. Rubin 1990).

! Bei DIC-Patienten mit therapiepflichtiger Blutung ist die Gabe von Plasma, Gerinnungsfaktorenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten indiziert (Mannucci u. Levi 2007). Eine oft befürchtete Verschlechterung der DIC-Symptomatik tritt durch diese Maßnahmen nicht auf.

Sogar aktivierter Faktor VII wurde bei DIC-Patienten erfolgreich eingesetzt ohne, dass es zu einer Verschlimmerung der DIC-Symptomatik kam (Levi et al. 2005).

Der Stellenwert von Antifibrinolytika zur Behandlung der DIC-induzierten Hyperfibrinolyse ist nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass durch eine Blockade der fibrinolytischen Aktivität die thrombotische Mikrozirkulationsstörung verstärkt und die Wiederöffnungsrate verschlossener Gefäßregionen negativ beeinflusst wird. Deswegen wird eine antifibrinolytische Therapie in der akuten DIC nicht empfohlen. Eine Ausnahme bildet die durch eine Promyelozytenleukämie induzierte DIC und die chronische DIC, wie sie z. B. beim Kasabach-Merritt-Syndrom auftritt (Avvisati 1989; Ontachi et al. 2005). In diesen Fällen steht die Hyperfibrinolyse im Vordergrund, die durch eine antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure oder ϵ -Aminocaprinsäure behandelt werden kann.

In **■** Tab. 34.8 sind Empfehlungen zur DIC-Therapie zusammengefasst. In der akuten DIC sollte ein Absinken der AT-Aktivität unter 50% durch die Substitution von Antithrombin vermieden werden. Der zur Errechnung der Substitutionsdosis angesetzte Zielwert wird mit 100% angesetzt. Bei auftretendem Volumenmangel erscheint die Gabe von FFP sinnvoll. Der Stellenwert einer rAPC-Gabe bei einer sepsisassoziierten DIC ist noch unklar.

Kommt es während einer DIC zu einer therapiepflichtigen oder bedrohlichen Blutung, wird eine Substitution mit FFP, PPSB, Fibrinogen, Antithrombin und Thrombozyten empfohlen. Angestrebt werden Zielbereiche für den

■ Tab. 34.8. Empfehlungen zur DIC-Therapie in Ergänzung zur Therapie der Grunderkrankung

Klinische Konstellation	Therapiemaßnahme	Evidenz
Akute DIC ohne therapiepflichtige Blutung	Falls AT <50%: Gabe von AT-Konzentrat mit Zielwert 100%	Expertenempfehlung
	Bei Volumenmangel: Gabe von FFP	Expertenempfehlung
	Bei schwerer Sepsis: Substitution mit rAPC	IIA
Akute DIC mit therapiepflichtiger Blutung	Substitution von FFP, PPSB, Fibrinogen, AT und Thrombozyten	Expertenempfehlung
Chronische DIC	Antifibrinolytische Therapie mit TXA: 50–100 mg/kgKG/h oder 3-mal 1 g oral	Einzelfallberichte, Expertenempfehlung
»Non-overt DIC«	Vor Eingriffen: Gabe von FFP	Expertenempfehlung

AT Antithrombin; FFP »fresh frozen plasma«; PPSB Prothrombinkomplexkonzentrat; TXA Tranexamsäure

34.3 · Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Quick-Wert von 40–60%, für Fibrinogen von 100–150 mg/dl, für Thrombozyten von 50.000–100.000/μl und für Antithrombin von 50–100%.

Während der DIC und nach Überwindung der Akutsituation ist die Lebersynthese von Gerinnungsfaktoren und die Hämatopoese stark gesteigert. Zur Vermeidung einer Synthesestörung wird deswegen die Gabe von Vitamin K (10 mg/Tag) und von Folsäure empfohlen.

Literatur

- Abraham E, Reinhart K, Svoboda P et al. (2001) Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 29: 2081–2089
- Abraham E, Reinhart K, Opal S et al. (2003) Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 238–247
- Angstwurm MWA, Dempfle CE, Spannagl M (2006) New disseminated intravascular coagulation score: a useful tool to predict mortality in comparison with acute physiology and chronic health evaluation II and logistic organ dysfunction scores. *Crit Care Med* 34: 314–320
- Avvisati G, ten Cate JW, Büller HR et al. (1989) Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 2: 122–124
- Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E et al. (2004) Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 32: 2416–2421
- Barbui T, Falanga A (2001) Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemia. *Semin Thromb Hemost* 27: 593–604
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al.; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Bone RC (1994) Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 154: 26–34
- Carr JM, McKinney M, McDonagh J (1989) Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: role of D-Dimer. *Am J Clin Pathol* 91: 280–287
- Colman RW, Rubin RN (1990) Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 17: 172–186
- Corrigan JJ Jr (1977) Heparin therapy in bacterial septicemia. *J Pediatr* 91: 695–700
- De Pont AC, Bakhtiari K, Hutten BA et al. (2005) Recombinant human activated protein C resets thrombin generation in patients with severe sepsis: A case control study. *Crit Care* 9: R490–R497.
- Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE et al. (2004) Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2: 1924–1933
- Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL et al. (2005) Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 33: 341–348
- Dempfle CE (1999) The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. *Thromb Haemost* 82: 673–683
- du Toit H, Coetzee AR, Chalton DO (1991) Heparin treatment in thrombin-induced disseminated intravascular coagulation in the baboon. *Crit Care Med* 19: 1195–1200
- Feinstein DI (1982) Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy. *Blood* 60: 284–287
- Gando S, Sawamura A, Hayakawa M, Hoshino H, Kubota N, Oshiro A (2006) First day dynamic changes in antithrombin III activity after supplementation have a predictive value in critically ill patients. *Am J Hematol* 81: 907–14
- Gando S, Nakanishi Y, Tedo I (1995) Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 23: 1835–1842
- Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ et al. (2006) Treatment effects of high-dose antithrombin with concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 4: 90–97
- Kinasevitz GT, Zein JG, Lee GL (2005) Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 33: 2214–2221
- Kobayashi N, Maekawa T, Takada M et al. (1987) Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the research committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 49: 848–852
- Levi M, van der Poll T, ten Cate H et al. (1997) The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 27: 3–9
- Levi M, ten Cate H (1999) Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341: 586–592
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T (2001) Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 29: S90–S94
- Levi M (2002) The imbalance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med* 30: 1914–1915
- Levi M, Peters M, Buller HR (2005) Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for the treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 33: 883–890
- Levi M, van der Poll T, ten Cate H (2006) Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost* 32: 33–39
- Levi M (2007) Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35: 2191–2195
- Mannucci PM, Levi M (2007) Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 356: 2301–2311
- McCarron BI, Marder VJ, Francis CW (1999) Reactivity of soluble fibrin assays with plasmic degradation products of fibrin and in patients receiving fibrinolytic therapy. *Thromb Haemost* 82: 1722–1729.
- Ontachi Y, Asakura H, Arahata M et al. (2005) Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 69: 1150–1153
- Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J et al. (1999) Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation* 100: 2485–2490
- Slofstra SH, van't Veer C, Buurman WA et al. (2005) Low molecular weight heparin attenuates multiple organ failure in a murine model of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 33: 1455–1457
- Taylor FBJ, Chang A, Esmon CT et al. (1987) Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 79: 918–925
- Taylor FBJ, Chang A, Ruf W et al. (1991) Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 33: 127–134
- Ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M (1999) The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 82: 713–717
- Toh CH, Dennis M (2005) Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 327: 974–977
- Warren BL, Eid A, Singer P et al. (2001) Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 286: 1869–1878
- Weiner CP (1986) The obstetric patient and disseminated intravascular coagulation. *Clin Perinatol* 13: 705–717

34.4 Myeloproliferative Erkrankungen

E. Lengfelder

➤ Einleitung

Den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen liegt ein Defekt der hämatopoetischen Stammzelle zugrunde, der zu einer unkontrollierten Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen der Hämatopoese führt. Der Krankheitsverlauf ist chronisch und immer irreversibel. Arterielle und venöse Thromboembolien stellen die häufigsten Komplikationen dar und führen nicht selten zur Diagnosestellung.

Probleme der fortgeschrittenen Erkrankung, zumeist nach Jahren, sind der Übergang in eine akute Leukämie oder Myelofibrose. Durch die Entdeckung molekularer Marker, insbesondere die JAK2V617F-Mutation, ist es bei einem Teil der Fälle möglich geworden, die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen eindeutig von reaktiven Zuständen abzugrenzen.

Die Therapieziele sind bislang palliativ und auf die Kontrolle bzw. Reduktion der gesteigerten Myeloproliferation ausgerichtet. Angriffspunkt zukünftiger Therapieentwicklungen ist der direkte Ansatz am molekularen Defekt (»targeted therapy«) mit dem Ziel, den malignen Klon möglichst unmittelbar und umfassend zu reduzieren.

34.4.1 Einleitung und Definition

Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE) sind neoplastische Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch einen chronischen und immer irreversiblen Verlauf gekennzeichnet sind. Charakteristisch ist eine autonome Proliferation von zumeist mehreren Zellreihen des Knochenmarks. Zu den CMPE zählen:

- die chronische myeloische Leukämie (CML), einschließlich BCR-ABL-negativer Sonderformen,
- die Polycythaemia vera (PV),
- die essenzielle Thrombozythämie (ET),
- die chronische idiopathische Myelofibrose (IMF, Synonyme: Osteomyelosklerose, primäre Myelofibrose, myeloische Metaplasie mit Myelofibrose).

Die meisten Entitäten der CMPE, v. a. die PV, ET und IMF, können sich in ihrem klinischen Bild ähneln, sind aber aufgrund festgelegter Diagnosekriterien und durch Unterschiede im Krankheitsverlauf voneinander abgrenzbar. Die CML wird durch den Nachweis der Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom) bzw. des entsprechenden BCR-ABL-Fusionsgens belegt und als separate Entität der CMPE abgegrenzt. Daneben gibt es weitere myeloproliferative Krankheitsbilder, welche die Definitionskriterien der genannten Erkrankungen nur teilweise erfüllen oder Überlappungen zu den Myelodysplasien (MDS) zeigen.

Bei den einzelnen Entitäten steht die klonale Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen der Hämatopoese (Leuko-, Erythro- und/oder Thrombozytose) im Vorder-

grund und bestimmt das klinische Bild. Gemeinsame Kennzeichen der CMPE sind ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko eines Übergangs in eine akute Leukämie und eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Entwicklung einer Myelofibrose mit Splenomegalie. Häufigste Komplikationen, insbesondere bei ET und PV, sind arterielle und venöse Thromboembolien.

34.4.2 Pathogenese

Die genaue Ursache der CMPE ist nicht bekannt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von CMPE lässt sich eine klonale Hämatopoese nachweisen. Klonalitätsanalysen bei der ET haben jedoch ergeben, dass bei dieser Entität nur etwa zwei Drittel der Patienten eine klonale Hämatopoese haben, sodass offen ist, welche pathogenetische Bedeutung der Klonalität bei den CMPE zukommt.

In jüngster Vergangenheit wurde eine erworbene, mit verschiedenen Formen von CMPE assoziierte Punktmutation (JAK2V617F) im JAK2-Gen (Janus-Kinase-2-Gen) entdeckt (James et al. 2005). Das JAK2-Gen kodiert für eine zytoplasmatisch lokalisierte Tyrosinkinase. Die JAK2V617F-Mutation wird bei über 90% der Patienten mit Polycythaemia vera nachgewiesen. Sie wird auch bei jeweils 50% der ET- und IMF-Patienten gefunden und ist außerdem vereinzelt bei selteneren Entitäten der CMPE nachweisbar (Jones et al. 2005).

! Das Vorhandensein der Mutation beweist somit die klonale myeloproliferative Erkrankung, trägt aber nicht zur exakten differenzialdiagnostischen Abgrenzung der einzelnen Subtypen bei.

Die JAK2V617F-Mutation führt zu einer konstitutionellen, von den üblichen Regulationsmechanismen unabhängigen Zellproliferation. Ungeklärt ist, warum eine singuläre Punktmutation zur Ausbildung phänotypisch unterschiedlicher Erkrankungen führt bzw. welche zusätzlichen Faktoren für die unterschiedlichen klinischen Bilder und Verläufe verantwortlich sind. Nach bisherigen Theorien könnten sowohl die Menge, als auch die Zeitdauer des Vorhandenseins der JAK2-Mutation bzw. weitere, bislang noch unbekannt genetische Veränderungen bei der Ausbildung unterschiedlicher Phänotypen der CMPE eine Rolle spielen. Unklar ist auch, ob der Nachweis der JAK2-Mutation eine prognostische Bedeutung hat.

Bei einer Reihe von früher unklassifizierbaren Fällen von CMPE zeigte sich, dass auch andere durch reziproke Translokationen bzw. Gen-Rearrangierungen deregulierte Tyrosinkinase (z. B. PDGFR α , PDGFR β , FGFR1) eine pathogenetische Bedeutung besitzen (Apperley et al. 2002; Cross u. Reiter 2002; Gotlib et al. 2004). Der Nachweis der abnormalen Transkripte mittels RT-PCR (»reverse transcriptase-polymerase chain reaction) und FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) hat nicht nur einen diagnostischen Stellenwert, sondern auch eine unmittelbare therapeutische Konsequenz, wenn spezifische am molekularen Defekt ansetzende Medikamente verfügbar sind.

34.4.3 Klinik und Diagnostik

Gemeinsamkeiten des klinischen Verlaufs

PV, ET und IMF sind Erkrankungen des höheren Lebensalters. Der Zeitpunkt der Diagnose liegt zumeist im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, die Inzidenz bei etwa 1–2 zu 100.000 pro Jahr. CMPE kommen nur sehr selten bei Kindern und Jugendlichen vor. Sie erfordern hier eine besonders sorgfältige Diagnosesicherung mit Abgrenzung hereditärer, phänotypisch ähnlicher Formen. Wenn die CMPE im jüngeren und mittleren Lebensalter beginnt, ist die Überlebenszeit wegen geringerer Komorbidität länger als bei älteren Menschen, die relative krankheitsbezogene Mortalität aber höher. Dennoch kann bei der ET und PV zumindest bei den älteren Patienten bei guter Kontrolle der hämatologischen Parameter von einer nahezu normalen Lebenserwartung ausgegangen werden. Demgegenüber beträgt die mediane Überlebenszeit der Patienten mit IMF nur etwa 4,5 Jahre (Cervantes et al. 1998; Tefferi 2000).

Die CMPE beginnen in der Regel schleichend, zum Teil mit einer mehrere Jahre andauernden asympto-

matischen Primärphase. Die einzelnen Krankheitsbilder zeigen eine charakteristische Konstellation hämatologischer und klinischer Befunde und werden nach ihren Hauptmerkmalen unterschieden. Bei manchen Fällen ist zum Diagnosezeitpunkt noch keine sichere Zuordnung zu einem bestimmten Subtyp der CMPE möglich. Man spricht in diesem Stadium von einer »nicht klassifizierbaren CMPE«. In der Regel führt der weitere Verlauf zur Ausprägung der phänotypischen Merkmale und lässt dann die Diagnose einer der genannten Formen zu.

! Häufigste klinische Symptome der CMPE, insbesondere der ET und PV, sind arterielle und venöse Thromboembolien der großen Gefäße und Mikrozirkulationsstörungen.

Im arteriellen System stehen kardiovaskuläre und zerebrale Gefäßverschlüsse im Vordergrund. Bei den Lokalisationen im venösen System sind neben den Extremitäten v. a. auch viszerale Gefäße betroffen (Milz- und Lebervenen, V. cava [Budd-Chiari Syndrom], Lungenembolie).

Mikrozirkulationsstörungen äußern sich typischerweise als periphere Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen, Schwindel, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Bei einer lokalen schmerzhaften Überwärmung und einer marmorierten Rötung an Handflächen, Unterschenkeln oder Fußsohlen spricht man von einer Erythromelalgie. Im Extremfall können Nekrosen insbesondere im Bereich der Fingerkuppen und Zehenspitzen auftreten.

Bei der PV begünstigt der erhöhte Hämatokrit die Entstehung von Thrombosen. Bei allen CMPE mit thrombozythämischem Verlauf, insbesondere bei der ET, tragen sowohl die erhöhte Thrombozytenzahl als auch der gleichzeitige Funktionsdefekt der Thrombozyten zum Auftreten von Thrombosen bei.

Cave

Paradoxerweise kann neben der Thromboseneigung auch eine erhöhte Blutungsneigung bestehen.

Potenziell bedrohliche Blutungen werden v. a. bei sehr hohen Thrombozytenzahlen ($1\text{--}1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$) beobachtet, da diese Thrombozyten verstärkt Von-Willebrand-Faktor-Multimere an sich binden, was zu einer sekundären Von-Willebrand-Erkrankung führen kann. Auch die Thrombozytopathie kann das Auftreten von Blutungskomplikationen begünstigen.

Die zunehmende Markfibrose mit Ausbildung einer zum Teil exzessiven Splenomegalie ist Leitsymptom der IMF. Eine Markfibrose kann sich aber auch bei allen anderen CMPE entwickeln. Sie entsteht hier zumeist langsam über Jahre und stellt in der Regel ein spätes Stadium dar.

Eine weitere Spätkomplikation der CMPE ist der Übergang in eine akute Leukämie.

Der chronische, häufig stadienhafte Verlauf der CMPE bedingt, dass sich das klinische Bild der Erkrankung stark verändern kann und dass zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Komponenten und Probleme in den Vordergrund rücken, was differenzialdiagnostisch und therapeutisch zu berücksichtigen ist.

Allgemeine Diagnostik

Die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen bei den CMPE sind in **Tab. 34.9** zusammengefasst. Ziel dieser Untersuchungen ist neben der Diagnosesicherung und möglichst genauen Klassifizierung auch die Erfassung individueller Risiko- und Prognosefaktoren sowie die Charakterisierung des malignen Klons mittels konventioneller Zytogenetik und moderner molekulargenetischer Methoden.

Der Nachweis der JAK2V617F-Mutation belegt zweifelsfrei die klonale myeloproliferative Erkrankung. Weitere diagnostische Marker für CMPE sind die Überexpression des Polycythaemia-vera-rubra-Gens (PRV1-Gen) in reifen Neutrophilen und die Bildung erythropoetischer Kolonien im Erythropoetin-(EPO-)freien Milieu. Diese 3 Marker

werden bei den CMPE zumeist konkordant gefunden (bei 90% der Patienten mit PV und bei jeweils 50% der Patienten mit ET und IMF (Klippel et al. 2003; Bench u. Pahl 2005; James et al. 2005; Jones et al. 2005).

Die histologische Untersuchung des Knochenmarks stellt die einzige Methode dar, die eine Beurteilung der Fibrosierung des Marks erlaubt, was einen wichtigen diagnostischen und differenzialdiagnostischen Beitrag darstellt (Tefferi 2000).

Trotz des Einsatzes einer breiten Diagnostik sind die eindeutige Zuordnung zu einer der definierten Entitäten der CMPE und die Abgrenzung von anderen Erkrankungen des Knochenmarks oder reaktiven Zuständen oft erst im Verlauf möglich. Insbesondere kann die sichere Abgrenzung der IMF von einer Markfibrose im Rahmen jeder anderen CMPE, von Formen des MDS mit Markfibrose, von der akuten Myelofibrose (Megakaryoblastenleukämie, AML FAB M7) sowie einer sekundären Markfibrose im Rahmen von anderen Neoplasien, chronischen Infektionen oder toxischen Schäden des Knochenmarks im Einzelfall schwierig sein. Die histologische Abgrenzung der ET von frühen Formen der IMF mit erhöhter Thrombozytenzahl und noch sehr diskreter Markfibrose ist durch erfahrene Hämatopathologen möglich. Diese Frühstadien von chronischer IMF

Tab. 34.9. Diagnostik bei CMPE

Bereich	Erfasste Parameter
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> — Klinische Symptome — andere Erkrankungen
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> — Leber- und Milzgröße — extramedulläre Manifestationen — Mikrozirkulationsstörungen
Laboruntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> — Zellzählung (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Differenzialblutbild — ALP-Index — Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin — Elektrolyte (Achtung: bei Thrombozytose Pseudohyperkaliämie im Serum) — Kreatinin, Harnsäure — Laktatdehydrogenase — Erythropoetin
Knochenmarkzytologie und Knochenmarkhistologie	Eisen- und Faserfärbung
Zytogenetik	Nachweis numerischer oder struktureller Chromosomenveränderungen
Molekulargenetische Untersuchungen (z. B. RT-PCR, FISH)	Nachweis bzw. Ausschluss spezifischer molekularer Marker (V617FJAK2-Mutation, Exon-12-Mutationen, FIP1L1-PDGFRα und β, BCR-ABL)
Unter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> — Kontrollen von Zytogenetik und quantitativer RT-PCR — arterielle Sauerstoffsättigung und Erythropoetinspiegel (PV) — Thrombozytenfunktionsuntersuchungen (ET, PV, Abgrenzung von reaktiven Thrombozytosen) — Sonographie des Abdomens zur Beurteilung von Leber- und Milzgröße und weiterer extramedullärer Manifestationen

ALP alkalische Leukozytenphosphatase; FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridsierung; RT-PCR »reverse transcriptase-polymerase chain reaction«

(CIMF-0) wurden in der Vergangenheit der ET zugeordnet und sind mit einer wesentlich günstigeren Lebenserwartung verbunden als die klassische Form der IMF.

Auch in manchen Fällen von ET und PV ist auf der Basis der WHO-Kriterien eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Entitäten nicht möglich (Tefferi et al. 2007). Neuere Daten weisen darauf hin, dass Patienten mit JAK2V617F-positiver ET signifikant höhere Hb-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte haben als mit negativer, sodass diese Konstellation möglicherweise eine Übergangsform zwischen den beiden Entitäten darstellt (Campbell et al. 2005).

Zur Einschätzung des individuellen Thromboembolie- bzw. Blutungsrisikos erwiesen sich weder die Messung der Blutungszeit noch die Durchführung von Untersuchungen der Thrombozytenfunktion als hilfreich, da die Veränderungen dieser Parameter nicht mit den Komplikationen korrelierte. In einer Reihe von Kohortenstudien fand sich kein Hinweis auf eine Assoziation von Ursachen einer angeborenen Thrombophilie mit ET oder PV, sodass ein Thrombophilie-Screening nur bei besonders schweren Verläufen angebracht erscheint.

Spezielle klinische Charakteristika und Diagnostik bei ET, PV und IMF

Die ET ist durch eine chronische Thrombozytose charakterisiert, bedingt durch eine Vermehrung von atypisch geformten Megakaryozyten im Knochenmark. Die Funktionsstörung der Thrombozyten ist mit einem gesteigerten Risiko sowohl für Thromboembolien als auch für Blutungskomplikationen verbunden. Die Mehrzahl der Patienten ist bei Diagnosestellung asymptomatisch, und die Erkrankung wird aufgrund von Routinekontrollen des Blutbilds entdeckt. Die ET hat die günstigste Prognose der CMPE und geht nur selten in eine akute Leukämie über. Der individuelle Verlauf wird ganz entscheidend durch das Auftreten thrombohämorrhagischer Komplikationen bestimmt. In einer Reihe von heterogenen Patientenkollektiven der Literatur wurden Mikrozirkulationsstörungen bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet, arterielle und venöse Thrombosen bei durchschnittlich 30% und Blutungskomplikationen bei durchschnittlich 17%.

Die Diagnosekriterien der ET sind in Ermangelung spezifischer diagnostischer Marker in erster Linie darauf ausgerichtet, andere CMPE mit thrombozythämischer Komponente und eine reaktive Thrombozytose möglichst sicher auszuschließen. Die in der Vergangenheit von der Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) letztlich willkürlich festgesetzte untere Thrombozytengrenze von 600.000/ μ l führt jedoch dazu, dass Frühstadien und Fälle von ET mit niedrigeren Thrombozytenzahlen nicht erfasst werden, obwohl bereits klinische Symptome vorliegen können (Lengfelder et al. 1998).

Die von der WHO im Jahre 2007 aktualisierten Diagnosekriterien reduzierten den Grenzwert auf $\geq 450.000/\mu$ l und schließen den Nachweis der gesteigerten Megakaryopoese in der Knochenmarkshistologie mit ein (siehe Übersicht). Auch bei der ET und IMF gehört die Bestimmung der JAK2V617F-Mutation inzwischen zur Basisdiagnostik und geht in die Diagnosekriterien mit ein (Tefferi et al. 2007).

WHO-Diagnosekriterien der ET

- Thrombozytenzahl $\geq 450.000/\mu$ l
- Knochenmark mit überwiegender Proliferation der Megakaryopoese und gesteigerter Anzahl vergrößerter, reifer Megakaryozyten ohne signifikante Steigerung oder Linksverschiebung der Granulopoese oder Erythropoese
- kein Vorliegen von PV, IMF, CML oder MDS nach den WHO-Kriterien
- Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder in Abwesenheit eines klonalen Markers vorhandener Nachweis, dass die Thrombozytose nicht reaktiv ist

Die Diagnose ET erfordert das Vorliegen aller 4 Kriterien.

Bei der PV liegt zumeist eine gesteigerte Proliferation aller 3 Zellreihen, der Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese, vor, wobei die Hyperplasie der Erythropoese im Vordergrund steht. Charakteristisch für die PV ist die Ausbildung unterschiedlicher Krankheitsstadien: asymptomatische Frühphase, plethorabedingte Beschwerden, Juckreiz und thromboembolische Komplikationen (ca. 40%), Übergang in Myelofibrose (ca. 25%) und Übergang in akute Leukämie (bis etwa 10%; Berk et al. 1981; Najean et al. 1993; Gruppo Italiano Studio Polycythemia vera 1995).

Die von der WHO in jüngerer Zeit überarbeiteten Diagnosekriterien der PV bauen auf den herkömmlichen Kriterien der Polycythemia Vera Study Group (PVSG) auf (Tefferi et al. 2007). Als zusätzliche Diagnosekriterien wurden folgende Parameter neu eingeführt: die Berücksichtigung charakteristischer morphologischer Veränderungen des Knochenmarks (Panmyelose), die erythropoetinunabhängige Proliferation der Erythropoese in vitro, erniedrigter Erythropoetinspiegel und der Nachweis von klonalen zytogenetischen Aberrationen. Auch die JAK2-Mutation wird in neue Klassifikationen der PV und anderer CMPE aufgenommen werden (siehe Übersicht).

WHO-Diagnosekriterien der PV**■ Hauptkriterien:**

- Hämoglobin >18,5 g/dl bei Männern, >16,5 g/dl bei Frauen oder andere Evidenz einer gesteigerten Erythrozytenmasse
- Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder einer anderen funktionell ähnlichen Mutation (z. B. JAK2-Mutation im Exon 12)

■ Nebenkriterien

- Hyperzellularität mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese
- niedriger Erythropoetinspiegel
- Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien in vitro

Die Diagnose PV wird gestellt, wenn beide Hauptkriterien oder wenn das erste Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien vorliegen.

Leitsymptom der IMF ist eine zunehmende Fibrosierung des Knochenmarks mit gleichzeitig einhergehender hämatopoetischer Insuffizienz (siehe Übersicht). In der Frühphase findet sich im Knochenmark eine Veränderung aller 3 Zellreihen mit ineffektiver Erythropoese, Hyperplasie einer dysplastischen Megakaryopoese und Vermehrung unreifer Vorstufen der Granulopoese. Im späteren Stadium sind die Markräume fibrosiert (Retikulin- und/oder Kollagenfibrose) und zum Teil auch knöchern durchgebaut (Osteomyelosklerose).

Charakteristisch sind eine extramedulläre Blutbildung, v. a. in der zum Teil extrem vergrößerten Milz, aber auch in anderen Organen, sowie das Auftreten von verformten Erythrozyten und Normoblasten im peripheren Blutausschlag. Klinisch rücken im Verlauf Anämiesymptome mit zunehmendem Transfusionsbedarf sowie Infekt- und Blutungsneigung durch Leukozytopenie und Thrombozytopenie in den Vordergrund. Bei etwa 20% der Patienten mit IMF entwickelt sich eine akute Leukämie. Zur Einschätzung der individuellen Prognose wurden verschiedene Scores entwickelt.

WHO-Diagnosekriterien der IMF**■ Hauptkriterien:**

- gesteigerte und atypische Megakaryopoese üblicherweise mit Retikulin- und/oder Kollagenfibrose oder bei fehlender Retikulinfibrose Nachweis einer Hyperzellularität mit gesteigerter Granulopoese und verminderten erythrozytären Vorstufen (präfibrotische IMF)
- keine PV, CML, MDS oder andere CMPE nach WHO



- Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers, bei nicht nachweisbarem klonalen Marker Nachweis, dass die Myelofibroose nicht reaktiv ist (Infektion, Autoimmunerkrankung, Malignom)

■ Nebenkriterien:

- leukoerythroblastisches Differenzialblutbild
- erhöhte Serumlaktatdehydrogenase
- Anämie
- tastbare Milz

Die Diagnose einer IMF liegt vor, wenn alle 3 Hauptkriterien und 2 Nebenkriterien erfüllt sind.

34.4.4 Therapie**Therapieziele und Behandlungsmöglichkeiten**

Die Zielsetzung bei der Therapie der Philadelphia-Chromosom- und BCR-ABL-negativen CMPE ist in erster Linie palliativ. Im Vordergrund steht die Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen und Komplikationen sowie die Verzögerung und Vermeidung des Krankheitsprogresses. In Anbetracht der überwiegend günstigen Prognose und des oft asymptomatischen Verlaufs sollte die Therapie mit möglichst wenig akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen verbunden sein.

Zur Zytoreduktion stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Alkylanzien und Radiophosphor (^{32}P) sind zwar gut wirksam, wurden aber wegen ihres leukämogenen Potenzials weitgehend verlassen (Berk et al. 1981). Hydroxyurea (HU) stellt derzeit das am breitesten bei den CMPE eingesetzte Medikament dar. Neuere Therapieansätze basieren auf herkömmlichem und pegyliertem Interferon (IFN). Anagrelide führt zur isolierten Senkung der Thrombozyten bei allen CMPE. Aderlässe oder die seltener angewandte Erythrozytapherese dienen der raschen Absenkung des Hämatokrit bei der PV. Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) können die Rate vaskulärer Komplikationen beeinflussen, halten aber das Fortschreiten der Grunderkrankung nicht auf.

Indikationen zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei PV, ET und in der hyperproliferativen Phase der IMF sind in erster Linie Thromboembolien, Blutungskomplikationen, stark erhöhte Thrombozytenwerte, hohe Aderlassfrequenz bei PV sowie kontinuierliche Zunahme der Milz- und Lebergröße. Klinische Symptome wie Krankheitsaktivität, Fieber, Nachtschweiß und Leistungsminde- rung können sich unter proliferationshemmender Therapie bessern. Höheres Lebensalter, vorausgegangene Thromboembolien und Blutungskomplikationen sowie eine Throm-

bozytenzahl von $1-1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$ gelten insbesondere bei der ET als Indikation zur Absenkung der Thrombozytenzahl möglichst in den Normalbereich. Jüngere, asymptomatische Patienten in frühen Stadien der ET profitieren wahrscheinlich nicht von einer zytoreduktiven Therapie.

Supportive Therapiemaßnahmen (Substitution von Blutprodukten, Prophylaxe und Behandlung von Infektionen) stehen v. a. bei der fortgeschrittenen IMF mit peripherer Zytopenie im Vordergrund. Bei Patienten mit IMF werden kurzfristige Besserungen unter Therapie mit Kortikosteroiden und Androgenen beobachtet. Angiogenesehemmer, z. B. Thalidomid und neuere Vertreter dieser Substanzgruppe, können den Transfusionsbedarf reduzieren. Bei IMF bzw. im Spätstadium der PV können im Einzelfall bei sehr großer Milz mit Beschwerden und hohem Transfusionsbedarf eine Splenektomie oder sehr niedrig dosierte Milzbestrahlung erwogen werden.

Die einzige kurative Therapieform der BCR-ABL-negativen CMPE ist die allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation. Bei relativ hoher transplantationsassoziierten Mortalität wird die allogene Verwandten- oder Fremdspendertransplantation gegenwärtig nur bei jüngeren Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf empfohlen, wobei hier die IMF im Vordergrund steht. Nach neueren Daten kann die transplantationsassoziierte Mortalität im Rahmen von Konzepten mit reduzierter Konditionierung gesenkt werden.

Hinsichtlich der notwendigen Optimierung und Standardisierung der Therapie der CMPE sollte hervorgehoben werden, dass die lange Laufzeitdauer insbesondere bei der ET und PV die Durchführung kontrollierter Therapiestudien erschwert und eine kurzfristige Einschätzung neuerer Therapieverfahren nicht erlaubt.

Besonderheiten einzelner Substanzen und Behandlungsverfahren

Aderlass-Therapie. Die Aderlasstherapie ist die Therapie der Wahl zur raschen Absenkung des Hämatokrits bei der PV. Ziel ist die Einstellung des Hämatokrits auf Normalwerte unter Erreichen einer eisendefizitären Hämatopoese. Als Langzeittherapie ist eine alleinige Aderlasstherapie nur bei etwa 10% der Patienten mit PV praktikabel, die wahrscheinlich eine Subgruppe mit wenig aggressivem Krankheitsverlauf repräsentieren (Najean et al. 1993). Die Mehrzahl der Patienten benötigt zur Kontrolle der Myeloproliferation bzw. der Komplikationen eine zusätzliche zytoreduktive Therapie. Der Nachteil von alleiniger Aderlasstherapie im Vergleich zu zytoreduktiver Therapie liegt in einer höheren Rate an Myelofibrose und Thromboembolien.

Hydroxyurea. Hydroxyurea (HU) kann die gesteigerte Myeloproliferation bei PV, ET und in der hyperproliferativen Frühphase der IMF kontrollieren. Der Einsatz von Hydroxyurea

wird kontrovers diskutiert, da unter der Kombination bzw. sequenziellen Gabe von Alkylanzien oder Radiophosphor (^{32}P) und Hydroxyurea eine gesteigerte Rate von sekundären Leukämien gegenüber alleiniger Therapie mit Hydroxyurea beobachtet wurde. Bei Patienten, die ausschließlich Hydroxyurea erhalten hatten, ergibt sich kein sicherer Hinweis auf das vermehrte Auftreten von Leukämien, sodass HU weiterhin als zytoreduktives Standardtherapeutikum bei den CMPE gilt (Cortelazzo et al. 1995; Finazzi et al. 2000). Ziel der zytoreduktiven Therapie ist ein Hämatokrit von 40–45% bei der PV und Thrombozyten unter $400.000/\mu\text{l}$ bei der ET und PV.

Interferon α . Interferon α (IFN) ist in Deutschland zur Therapie der BCR-ABL-negativen CMPE nicht zugelassen, wird aber dennoch erfolgreich zur Kontrolle der Myeloproliferation eingesetzt. Es ist zurzeit die einzige Substanz, die zu einer nachhaltigen Suppression des malignen Klons führen und Langzeitremissionen zum Teil auch ohne Fortsetzung der Therapie induzieren kann. Leukämogene und teratogene Effekte von IFN sind nicht bekannt. Mit einer Initialdosis von durchschnittlich 3-mal 3 Mio. IE IFN pro Woche kann neben einem Rückgang oder Sistieren der Aderlassbedürftigkeit bzw. einer Absenkung der Thrombozytenzahl auch eine Kontrolle aller anderen myeloproliferativen Parameter erzielt werden. Die Zeit bis zum Ansprechen liegt zumeist zwischen 1–3 Monaten. Besonders gut wirksam ist IFN bei mit der PV assoziiertem Pruritus (Lengfelder et al. 1997, 2000).

Anagrelide. Anagrelide (Xagrid[®], Thromboreductin[®]) ist ein Imidazoquinazolinderivat, welches ursprünglich als Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt wurde. Der thrombozytenreduzierende Effekt durch eine Hemmung der Megakaryozytenreifung setzt bereits bei einer niedrigeren Dosierung ein als die Hemmung der Thrombozytenfunktion, sodass die Substanz zur Thrombozytensenkung bei den CMPE gegeben wird. Anagrelide ist in Deutschland derzeit zur Zweitlinientherapie der Hochrisiko-ET unter dem Namen Xagrid[®] zugelassen. Als Initialdosis von Anagrelide wird 1 mg pro Tag empfohlen, wobei die Dosierung im weiteren Verlauf an das individuelle Ansprechen anzupassen ist. Da Anagrelide nicht auf die Erythropoese und Granulopoese wirkt, ist bei der PV in der Regel eine Kombinationstherapie mit einer weiteren zytoreduktiven Substanz oder mit Aderlässen erforderlich. Hauptnebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, gastrointestinale, kardiale und neurologische Symptome (Anagrelide Study Group 1992).

In der kürzlich publizierten randomisierten britischen PT1-Studie wurde HU plus ASS mit Anagrelide plus ASS verglichen und die Zuverlässigkeit der thrombozytensenkenden Wirkung in beiden Therapiearmen belegt. Die Studie ergab auch, dass Anagrelide und ASS wegen des erhöhten Blutungsrisikos nicht kombiniert werden sollten (Harrison et al. 2005).

Weitere zytoreduktive Substanzen. Alkylanzien (Chlorambucil, Busulfan) und Radiophosphor (^{32}P) sollten aufgrund der relativ hohen Rate an therapieassoziierten akuten Leukämien und Sekundärneoplasien nur noch eingesetzt werden, wenn andere zytoreduktive Therapieformen nicht angewendet werden können (Berk et al. 1981). Pipobroman wird v. a. in Südeuropa und Frankreich anstelle von Hydroxyurea eingesetzt. Das Wirkungsspektrum und die Rate an sekundären Leukämien entsprechen weitgehend Hydroxyurea.

Imatinib hat nach aktuellen Berichten auch bei der PV einen antiproliferativen Effekt. Es kann die Aderlassfrequenz senken und auch die anderen myeloproliferativen Parameter bei einem Teil der Patienten kontrollieren.

Thrombozytenaggregationshemmer. Hohe Dosen ASS (900 mg/Tag) waren in einer Studie der PVSG mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Tartaglia A et al. 1986). Niedrig dosiertes ASS (100 mg pro Tag) konnte in einer randomisierten europäischen Studie die Thromboembolierate bei Patienten mit PV gegenüber Placebo signifikant senken, ohne die Blutungskomplikationen zu erhöhen (Landolfi et al. 2004). Niedrig dosiertes ASS wird deshalb zur Primärprophylaxe von vaskulären Komplikationen bei der PV empfohlen. Bei den anderen CMPE wurden zur Primärprophylaxe keine Studien durchgeführt. Mikrozirkulationsstörungen sprechen auf ASS im Allgemeinen sehr schnell an. Bei bereits vorausgegangenen Blutungskomplikationen sollte ASS nicht bzw. nur nach sorgfältiger Abwägung der Risiken verabreicht werden.

Substitution von Blutprodukten. Bedarf an Substitution von Blutprodukten besteht fast immer bei fortgeschrittener IMF. Zumeist wird ein Hb <8 g/dl als Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten angesehen. Bei klinischer Symptomatik oder kardiopulmonalen Begleiterkrankungen ist die Indikation an die individuelle Situation anzupassen. Bei hohem Transfusionsbedarf soll ein Eisenentzug durch Chelatbildner durchgeführt werden. Thrombozytenkonzentrate sind in ausgewählten Fällen und bei Blutung indiziert.

Literatur

- Anagrelide Study Group (1992) Anagrelide, a therapy for thrombocytopenic states. Experience in 577 patients. *Am J Med* 92: 69–76
- Apperley J, Gardembas M, Melo J et al. (2002) Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 347: 481–487
- Bench A, Pahl H (2005) Chromosomal and molecular markers in myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 42: 196–205
- Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN et al. (1981) Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 304: 441–447
- Campbell P, Scott L, Buck G et al. (2005) Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 366: 1945–1953
- Cervantes F, Barosi G, Demory J et al. (1998) Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Brit J Haematol* 102: 684–690
- Cortelazzo S, Viero P, Bellavita P et al. (1995) Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 332: 1132–1136
- Cross NC, Reiter A (2002) Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 16: 1207–1212
- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F et al. (2000) Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulfan and hydroxyurea: long-term follow up of a randomized trial. *Brit J Haematol* 110: 577–583
- Gotlib J, Cools J, Malone J et al. (2004) The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification and management. *Blood* 103: 2879–2891
- Gruppo Italiano Studio Polycythemia vera (1995) The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 123: 656–664
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. (2005) United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353: 33–45
- James C, Ugo V, Couédic J et al. (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 434: 1144–1148
- Jones A, Kreil S, Zoi K et al. (2005) Widespread occurrence of the JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 106: 2162–2168
- Klippel S, Strunck S, Temerinac S et al. (2003) Quantification of PRV-1 mRNA distinguishes polycythemia vera from secondary erythrocytosis. *Blood* 102: 3569–3574
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. (2004) Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350: 114–124
- Lengfelder E, Griesshammer M, Hehlmann R (1997) Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia. *Leukemia and Lymphoma* 22 (Suppl 1): 135–142
- Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U et al. (1998) Should a platelet limit of $600 \times 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. *Brit J Haematol* 100: 15–23
- Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R (2000) Interferon treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 79: 103–109
- Najean Y, Dresch C, Rain JD (1993) The very-long-term course of polycythemia: a complement to the previously published data of the polycythemia vera study group. *Brit J Haematol* 86: 233–235
- Tartaglia A, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR (1986) Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 23: 172–176
- Tefferi A, Thiele J, Orazio A et al. (2007) Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendation from an ad hoc international expert panel. *Blood* 110: 1092–1097
- Tefferi A (2000) Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 342, 1255–1265
- Thiele J (2005) Prefibrotic and classical chronic idiopathic myelofibrosis or myelofibrosis with myeloid metaplasia/agnogenic myeloid metaplasia. In: Michiels JJ, Kvasnicka MM, Thiele J (Hrsg.) Myeloproliferative disorders. Bad Honnef: Grunwald, S 62–83

34.5 Veno-occlusive disease (VOD)

T. Neuhaus, D. U. Bayraktar

➤ Einleitung

Die »veno-occlusive disease« (VOD) ist eine vaskuläre Lebererkrankung, die durch eine toxische Schädigung der sinusoidalen Leberendothelzellen ausgelöst wird. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Verschluss der kleinen Lebervenen sowie zu einer Obstruktion der Sinusoide, weshalb alternativ die Bezeichnung »sinusoidales Obstruktionssyndrom« (SOS) geprägt wurde. Die VOD ist eine typische Komplikation der Hochdosischemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Klinische Symptome der VOD sind schmerzhafte Leberschwellung, Gewichtszunahme, Ikterus und eine progrediente Leberinsuffizienz. Entsprechend des VOD-Verlaufs können 3 Schweregrade definiert werden, die Mortalität der VOD liegt in Abhängigkeit hiervon zwischen 3 und 98%. Eine standardisierte Therapie der VOD existiert nicht. Therapeutische Maßnahmen umfassen je nach klinischem Verlauf die Gabe von Heparin, allgemeine symptomatische Therapiemaßnahmen wie die Kontrolle des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts und die Gabe von Defibrotide.

Patienten mit einer vorbekannten Leberschädigung sind besonders prädisponiert, eine VOD zu entwickeln. Eine gesicherte VOD-Prophylaxe ist nicht bekannt, jedoch wird über protektive Effekte von Ursodeoxycholsäure, Heparin und Defibrotide berichtet.

34.5.1 Definition

Die »veno-occlusive disease« (VOD), auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet, ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Hochdosischemotherapien mit Stammzelltransplantation, deren histopathologisches Korrelat die Obstruktion der kleinen Lebervenen und -sinusoide darstellt. Klinisch stehen eine Leberschwellung, die Ausbildung von Aszites und Ikterus sowie schließlich die Leberinsuffizienz im Vordergrund. Eine standardisierte oder kausale Therapie existiert aktuell nicht.

34.5.2 Pathogenese und Pathophysiologie

Auslöser für die VOD scheint eine Schädigung der sinusoidalen Endothelzellen und derjenigen Hepatozyten zu sein, die nah an der Zentralvene in der Zone 3 des Leberazinus liegen. In der Frühphase der VOD kommt es zu einem Verlust der endothelialen Schrankenfunktion (DeLeve et al. 1999). Histopathologisch findet sich ein subendotheliales Ödem, die Extravasation von Erythrozyten, die Ablagerung von Fibrin sowie die Expression von Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor (vWF) in der Wand kleiner Venen (Shulman et al. 1987).

Im weiteren Verlauf ist eine Dilatation der Sinusoide sowie eine Nekrotisierung der Hepatozyten nachzuweisen, gefolgt von einer Ablagerung der Kollagenfasern vom Typ I und III, einer Sklerose der Gefäßwände und einer Fibrosierung der Gefäßlumen (Shulman et al. 1994). Gleichzeitig kommt es zu einer Proliferation und Aktivierung der die Sinusoide begrenzenden Stellazellen (Sato et al. 1999). Diese sezernieren neben vasoaktiven Proteinen den Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1), dem eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der VOD zuzukommen scheint (Smith et al. 2006).

Ergänzend spiegeln das lokale Vorhandensein von Fibrin und des FVIII-vWF-Komplexes eine prothrombotische Aktivierung des Gerinnungssystems wider, was durch den Nachweis erniedrigter Protein-C- und Antithrombinspiegel im Plasma der Patienten unterstützt wird (Lee et al. 2002). Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α oder die Interleukine 6 und 8 sind an der Entwicklung der VOD beteiligt (Ferra et al. 1998). Es resultieren ein Gefäßverschluss und die Obstruktion der Sinusoide, was über eine zusätzliche Ischämie in eine Leberschädigung und portale Hypertension mündet. Aufgrund der zentralen Rolle der sinusoidalen Endothelzellen in der Entwicklung einer VOD wurde 2002 von deLeve die Bezeichnung »Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS)« geprägt (deLeve et al. 2002).

Die Schädigung der sinusoidalen Leberendothelzellen ist toxisch bedingt. Die erste Publikation hierzu erschien bereits 1920 und beschrieb die Folgen einer Vergiftung mit Pyrrolizidinalkaloiden der Pflanze Senecio (Greiskraut) in Südafrika (Willmot u. Robertson 1920). Der Begriff VOD wurde erstmals in einer 1954 erschienen Arbeit verwandt, in der der Autor über eine nicht thrombotische, fibrös-obliterierende Entzündung der Zentralvenen berichtete, ausgelöst durch eine Intoxikation von Tees aus Senecio-Arten bei einer Gruppe jamaikanischer Kinder (Bras et al. 1954).

Erst mit dem Aufkommen der Hochdosischemotherapien, wie sie im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingesetzt werden, nahm die Inzidenz der VOD sprunghaft zu (Berk et al. 1979). Weitere, seltene Auslöser einer VOD sind beispielsweise Kontrazeptiva (Alpert 1976), Alkohol oder Strahlenschäden (Fajardo u. Colby 1980). Auch nach der Transplantation solider Organe wie Niere, Lunge oder Leber wird das Auftreten einer VOD gesehen, wobei offensichtlich Azathioprin das schädigende Agens darstellt (Sebagh et al. 1999).

Hauptauslöser im Kontext der Hochdosischemotherapien sind alkylierende Substanzen wie Busulfan, Carmustin oder Metabolite des Cyclophosphamids, deren Detoxifikation u.a. durch die Mitglieder der Zytochrom-P450-Familie und die Glutathion-S-Transferasen erreicht wird (El Mouehli u. Kaufmann 1986). Besonders reich an Zytochrom P450 sind Hepatozyten der Zone 3. Dementsprechend besteht die Vermutung, dass es über eine Erschöpfung der Enzymaktivität zur lokalen Akkumulation der hepatotoxischen Substanzen mit der Folge einer direkten Schädigung der sinusoidalen Endothelzellen kommen kann. Die Glutathionhypothese wird durch die Beobachtung unterstützt, dass im Mausmodell durch die kontinuierliche Infusion von Glutathion in die V. porta die Ausbildung einer VOD verhindert werden kann (Wang et al. 2000). Außerdem gehen Polymorphismen im Glutathion-S-Transferase-M1-Gen (GSTM1-Gen) mit einem erhöhten Risiko zur VOD-Entwicklung bei Thaläsemiepatienten einher, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation benötigen (Srivastava et al. 2004).

Neben der hepatischen VOD gibt es auch eine pulmonale VOD (PVOD), die als seltene Ursache einer primären pulmonalen Hypertonie gilt (Rabiller et al. 2006). Histopathologisch kann eine fibrotische Okklusion der kleinen Lungenvenen nachgewiesen werden (Mandel et al. 2000). Die Ursachen der PVOD sind unklar. Neben einer vermuteten viralen Ätiologie wird die PVOD z. B. bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen, nach Gabe von Chemotherapeutika sowie, als ausgeprägte Rarität, nach Stammzelltransplantation diagnostiziert (Williams et al. 1996).

34.5.3 Risikofaktoren

Einen Risikofaktor stellt eine vorbestehende Leberschädigung dar. In einem Kollektiv von 1.652 Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten, erhöhte sich das relative Risiko, eine VOD zu entwickeln, um den Faktor 2,4, wenn vor Transplantation eine Erhöhung der Transaminasen vorlag, und um den Faktor 2,9, wenn vor Transplantation eine Strahlentherapie unter Einschluss der Abdominalregion vorgenommen wurde (Carreras et al. 1998). Offensichtlich gibt es sogar eine Korrelation zwischen der Höhe der Transaminasen und der Schwere der VOD (McDonald et al. 1993). Ebenso erhöhte das Vorhandensein von Lebermetastasen bei Vorliegen einer soliden Tumorerkrankung das VOD-Risiko (Ayash et al. 1990). Ob eine Hepatitis-C-Infektion auch ohne Erhöhung der Transaminasen das VOD-Risiko steigen lässt, ist aufgrund divergierender Studienergebnisse zurzeit noch nicht abschließend zu beantworten (Strasser et al. 1999; Rodriguez-Inigo et al. 1997).

! Entscheidenden Einfluss auf das VOD-Risiko haben die Art und die Dosis der zur Konditionierung eingesetzten Medikamente, aber auch das Transplantat selbst.

Die Inzidenz der VOD ist insbesondere erhöht bei Patienten, die Cyclophosphamid in Kombination mit Busulfan erhalten (Carreras et al. 1998), und auch eine Ganzkörperbestrahlung mit mehr als 12 Gy geht mit einem gestiegenen VOD-Risiko einher (Clift et al. 1990).

Während bei einer Transplantation mit Stammzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen wurden, das VOD-Risiko niedriger ist als bei Transplantaten, die aus dem Knochenmark extrahiert wurden (Fisher et al. 1998), steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer VOD mit der Disparität hinsichtlich des humanen Leukozytenantigen (HLA) zwischen Transplantatspender und -empfänger (Dulley et al. 1987). Auch kann die Art der immunsuppressiven Therapie zur Prophylaxe der GVHD-Auswirkungen (GVHD=»graft versus host disease«) haben auf das VOD-Risiko, das beispielsweise unter einer Kombination von Methotrexat mit Cyclosporin höher ist als unter Cyclosporin und Prednisolon (Essell 1992).

Weiterhin beeinflussen die vor Stammzelltransplantation verabreichten Medikamente das VOD-Risiko. So kann eine Therapie mit dem Calicheamicin-konjugierten monoklonalen Anti-CD33-Antikörper Gemtuzumab (Ozogamicin), der in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie eingesetzt wird, das VOD-Risiko deutlich erhöhen (Wadleigh et al. 2003). Auch die Gabe von Vancomycin oder Aciclovir vor Transplantation geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer VOD einher, wobei jedoch unklar ist, ob die zur Therapie führende Erkrankung oder

die Behandlung mit den Medikamenten das VOD-Risiko erhöhen. Auch Frauen, die mit Norethisteron behandelt werden, um Menstruationsblutungen während der Transplantationsphase zu unterbinden, haben ein gesteigertes VOD-Risiko (Hagglund et al. 1998).

Weitere Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, eine reduzierte pulmonale CO₂-Diffusionskapazität und eine bereits vorausgegangene Stammzelltransplantation (McDonald et al. 1993; Matute-Bello et al. 1998). Auch genetische Faktoren wie das Vorliegen des Hämochromatose-Allels C282Y, des GSTM1-Null-Genotyps, der F-V-Leiden- und der Prothrombin-G20210A-Mutation begünstigen die Entwicklung einer VOD.

34.5.4 Klinik und Diagnostik

Typischerweise tritt eine VOD 10–21 Tage nach Stammzelltransplantation, selten später, und im Mittel 9 Wochen nach Transplantation solider Organe auf. Charakterisiert ist sie durch die Kombination schmerzhafte Leberschwellung, Ikterus, Gewichtszunahme und Aszites (Wadleigh et al. 2003). Wesentlich ist der Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen, die insbesondere die akute »graft versus host«-Reaktion, die sepsisassoziierte Cholangitis, die medikamenteninduzierte Hepatitis, virale Hepatitiden und die kardiogene Stauungshepatitis umfassen.

Um die Diagnosesicherheit zu erhöhen, finden 2 klinische Kriterienscores Anwendung, der Seattle- und der Baltimore-Score (siehe Übersicht).

Seattle-Kriterien (McDonald et al. 1984)

- Hyperbilirubinämie
- schmerzhafte Hepatomegalie
- Aszites
- nicht erklärbare Gewichtszunahme

Die Entwicklung von mindestens 2 Symptomen innerhalb von 30 Tagen nach einer Hochdosischemotherapie machen das Vorliegen einer VOD wahrscheinlich.

Baltimore-Kriterien (Jones et al. 1987)

- Entwicklung einer Hyperbilirubinämie mit Anstieg des Serumbilirubins >2 mg/dl innerhalb von 21 Tagen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation
- zusätzlich mindestens 2 der folgenden 3 klinischen Zeichen und Symptome:
 - schmerzhafte Hepatomegalie
 - Gewichtszunahme von 5% und mehr bezogen auf das Ausgangsgewicht
 - Aszites

Die Evaluation des Seattle-Score hat gezeigt, dass bei 41% (2 der Seattle-Kriterien erfüllt) bzw. 91% (3 der Seattle-Kriterien erfüllt) der Patienten histologisch die Diagnose VOD bestätigt werden konnte (Carreras et al. 1993). Wurden die Baltimore-Kriterien erfüllt, konnte die VOD-Diagnose bei 91% der Patienten gesichert werden. Die Sensitivität beider diagnostischer Kriterien wird mit 56% angegeben (Carreras et al. 1993).

Die Bildgebung mittels Ultraschall, CT und/oder MRT dient dem Nachweis der Hepatomegalie und des Aszites und ist nicht zuletzt aus differenzialdiagnostischen Überlegungen wichtig. Dopplersonographisch kann ein verminderter oder retrograder Portalvenenblutfluss gefunden werden. Den diagnostischen Goldstandard, wenngleich er nicht regelhaft zum Einsatz kommt, stellt die transvenöse Leberbiopsie mit Messung des venösen Druckgradienten dar. Er ist bei der VOD mit einer Spezifität und einer Sensitivität von über 85% auf >10 mmHg erhöht (Shulman et al. 1995). Ein vor kurzem publizierter diagnostischer Marker scheint der plasmatische PAI-1-Antigenlevel zu sein (Pihusch et al. 2005), bei Werten über 120 ng/ml beträgt seine Sensitivität 100% und die Spezifität 30%. Ebenso werden erhöhte Spiegel für Prokollagen III und den Tumormarker CA12-5 gefunden (Rio et al. 1993; Petäjä et al. 2000).

In Abhängigkeit vom Schweregrad der VOD, deren Verlaufsform in 3 Gruppen unterteilt werden kann, liegt die Mortalität zwischen 3% und 98% (Meresse et al. 1992; Ayash et al. 1990). Patienten mit einer milden Verlaufsform benötigen in der Regel keine spezifische Therapie und zeigen innerhalb von 100 Tagen eine vollständige Normalisierung der Leberfunktion. Die Mortalität der milden Verlaufsform liegt zwischen 3 und 9% (McDonald et al. 1993). Auch bei der mittelschweren Verlaufsform kommt es zu einer Normalisierung der Leberfunktion, allerdings ist eine supportive Therapie mit Diuretika und Analgetika erforderlich, die Mortalität liegt bei etwa 20%.

Patienten mit schwerer Verlaufsform unterscheiden sich von den Patienten mit leichter und mittelgradiger Verlaufsform in Bezug auf die Gewichtszunahme, den Anstieg und die absolute Konzentration des Serumbilirubins und die Häufigkeit, mit denen Ödeme und Aszites auftreten (■ Tab. 34.11; Mc Donald et al. 1993.) Die Mortalität ist in dieser Patientengruppe sehr hoch und kann bis zu 98% betragen.

Der klinische Verlauf der VOD ist offensichtlich wesentlich vom Ausmaß der Leberschädigung abhängig. Durch die Einschränkung der Lebersynthesekapazität kommt es zu einer plasmatischen Gerinnungsstörung, die zusammen mit der meist bestehenden Thrombozytopenie das gesteigerte Blutungsrisiko erklärt.

Tab. 34.10. Klinische Parameter der Patienten mit VOD in Abhängigkeit von der Schwere des Verlaufs

Parameter	Mild	Moderat	Schwer
Gewichtszunahme (%)	7,0±3,5	10,1±5,3	15,5±9,2
Höchster Bilirubinwert bis 20 Tage nach Transplantation (mg/dl)	4,73±2,9	7,95±6,6	26,15±15,3
Patienten mit peripheren Ödemen (%)	23	70	85
Patienten mit Aszites (%)	5	16	48
Anzahl der Thrombozytentransfusionen bis 20 Tage nach Transplantation	53,8±27,6	83,6±5,0	118,3±51,8
100-Tages-Mortalität (%)	3	20	98

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung

! Dementsprechend haben VOD-Patienten einen signifikant höheren Transfusionsbedarf an Thrombozyten als Patienten mit vergleichbarer Grunderkrankung, aber ohne VOD (Rio et al. 1986).

34.5.5 Prophylaxe

Vor dem Hintergrund fehlender etablierter und v. a. effektiver Therapien der VOD (MacQuillan u. Mutimer 2004) kommt der Prophylaxe eine herausragende Bedeutung zu. Zwar gibt es keine Maßnahme, mit der sich die Entwicklung einer VOD sicher vermeiden ließe, es existieren jedoch Daten – zum Teil allerdings widersprüchliche – zu verschiedenen vorbeugenden Behandlungskonzepten.

Zunächst sollte bei Patienten mit einem hohen VOD-Risiko die Indikation zur myeloablativen Therapie besonders streng gestellt und nach Alternativen gesucht werden.

! Bleibt die Indikation zur Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation bestehen, sollte, um das VOD-Risiko zu senken, Busulfan intravenös verabreicht und die Dosis über ein Monitoring der Serumspiegel so niedrig wie möglich gehalten werden.

Des Weiteren sollte das Intervall zwischen der Ganzkörperbestrahlung und der Zytostatikagabe so lang wie möglich ausgeweitet und die Leberregion einer möglichst geringen Strahlenbelastung ausgesetzt werden (Carreras 2000).

Die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA) vor und während der Hochdosistherapie hat in 2 Studien mit einem randomisierten, prospektiven und placebokontrollierten Design die VOD-Rate senken können (Ohashi et al. 2000; Essell 1998). Diese Ergebnisse konnten in einer neueren Studie (Ruutu et al. 2002) nicht bestätigt werden. UDCA wird gut vertragen und ist weitgehend nebenwirkungsfrei, weswegen es trotz der nicht eindeutigen Datenlage großzügig zur VOD-Prophylaxe eingesetzt wird.

Nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob die Gabe von Heparin die Inzidenz der VOD zu senken vermag. Zwei Studien zeigten, dass unter einer kontinuierlichen Infusion von unfraktioniertem Heparin in niedriger Dosierung die VOD signifikant seltener auftrat (Attal et al. 1992; Rosenthal et al. 1996). Auch 2 weitere Studien, in denen niedermolekulares Heparin zum Einsatz kam, beschrieben einen präventiven Effekt durch die Antikoagulation (Or et al. 1996; Forrest et al. 2003). Dem gegenüber blieb in einer anderen randomisierten Studie dieser Benefit aus, jedoch wurde hier mit der Heparingabe erst am Tag der Transplantation und nicht, wie in den anderen Studien, bereits mit der Applikation der vorbereitenden Therapie begonnen (Marsa-Vila et al. 1991). Zwei weitere, allerdings nicht randomisierte Studien konnten ebenfalls keinen positiven Effekt durch die Gabe von Heparin aufzeigen (Carreras et al. 1998; Hagglund et al. 1998).

Dem Glutathionstoffwechsel und konkret dem Erschöpfen der intrazellulären Glutathionbestände wird eine Bedeutung in der Pathogenese der VOD zugewiesen, sodass die Steigerung der Glutathionlevel protektiv wirken müsste. In einer aktuellen Arbeit mit 160 Patienten konnte eine VOD durch die prophylaktische Gabe von N-Acetyl-L-Cystein (NAC), einem Glutathionpräkursor, jedoch nicht vermieden werden (Barkholt et al. 2008).

Positive Daten liegen für Defibrotide, einem einzelsträngigen Polydeoxyribonukleotid, das bei der VOD bereits in therapeutischer Intention Anwendung findet (► Kap. 34.5.6), nun auch in der VOD-Prophylaxe vor. Defibrotide besitzt entzündungshemmende, antithrombotische und thrombolytische Eigenschaften (Bacher et al. 1993; Ulutin et al. 1993).

! Bisher liegen 3 Arbeiten vor, in denen einheitlich die protektive Wirkung der prophylaktischen Gabe von Defibrotide beschrieben wird (Chalandon et al. 2004; Versluys et al. 2004; Dignan et al. 2007).

Basierend auf diesen Daten wird Defibrotide in einzelnen Transplantationszentren bereits eingesetzt, Ergebnisse randomisierter Studien stehen jedoch noch aus.

34.5.6 Therapie

Eine evidenzbasierte kausale Therapie der VOD ist ebenso wenig verfügbar wie eine Konsensempfehlung. In Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgt die Therapie symptomatisch. In den meisten VOD-Fällen ist eine Bilanzierung der Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit der Gabe von Diuretika und einer salzarmen Diät ausreichend. Aszitespunktionen können beispielsweise bei Beeinträchtigung der Atmung erforderlich werden. Hepatotoxisch, aber auch nephrotoxisch wirkende Arzneimittel sollten, wenn möglich, vermieden werden, und es ist darauf zu achten, Infektionen möglichst frühzeitig zu erkennen und schnellstmöglich zu behandeln. Ebenso sind eventuelle Pathologien des Gerinnungssystems zu korrigieren (Ho et al. 2007).

In verschiedenen Studien konnte eine Verbesserung des klinischen Zustands durch eine systemische und niedrig dosierte Lysetherapie mit rekombinantem »tissue-type plasminogen activator« (t-PA) und einer kontinuierlichen antikoagulatorischen Behandlung mit Heparin erzielt werden (Bearman et al. 1992, 1997; Leahy et al. 1996). Die Ansprechraten lagen bei etwa 30–40%. Einen entscheidenden Nachteil der fibrinolytischen Therapie stellte jedoch das deutlich erhöhte Risiko für das Auftreten bedrohlicher Blutungen dar (Ringden et al. 1992; Hagglund et al. 1996). In einer Fallserie von 42 Patienten profitierten 12 Patienten von einer t-PA-Lyse mit kombinierter Heparintherapie, aber 10 Patienten entwickelten bedrohliche Blutungen, mit tödlichem Ausgang bei 3 Patienten (Bearmann et al. 1997). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen kann eine Fibrinolysetherapie zur Behandlung der VOD nicht empfohlen werden.

Vielversprechende Daten liegen für Defibrotide vor. Seit der ersten Publikation 1998 (Richardson et al. 1998) sind mittlerweile etwa 300 Patienten zum Teil auch in Phase-II-Studien wegen einer VOD mit dieser Substanz behandelt worden (Chopra et al. 2000; Richardson et al. 2002, 2006; Bulley et al. 2006; Corbacioglu et al. 2004). Hierbei wurden Dosierungen zwischen 5 und 110 mg/kgKG pro Tag als intravenöse Applikation verwandt. Die Raten für eine komplette Rückbildung der VOD-Symptomatik lagen im Gesamtkollektiv zwischen 40 und 75%, und selbst bei Patienten mit einer schweren Verlaufsform und Multiorganversagen noch bei etwa 50%, nach 100 Tagen lebten 30–80% der Patienten.

Nebenwirkungen einer Behandlung mit Defibrotide beschränkten sich auf Erbrechen, eine reversible Hypotonie,

Fieber, abdominelle Krämpfe sowie vasomotorische Symptome wie z. B. Hitzewallungen (Richardson et al. 2002).

! Insgesamt scheint mit Defibrotide erstmals ein Medikament zur Verfügung zu stehen, das in der Lage ist, den Verlauf der VOD positiv zu beeinflussen.

Darüber hinaus gibt es Publikationen mit kleinen Patientenzahlen bzw. Kasuistiken, in denen über den Einsatz verschiedener Substanzen zur Therapie der VOD berichtet wurde. So profitierten 10 Patienten mit einer schweren VOD-Verlaufsform von einer 5-tägigen Antithrombinsubstitution (Morris et al. 1997). Weiterhin wurde über den erfolgreichen Einsatz einer Behandlung mit Prostaglandin E1 in Kombination mit einer Heparin-gabe bei pädiatrischen Patienten mit VOD berichtet (Schlegel et al. 1998). Bei 3 Patienten führte die Gabe von N-Acetylcystein zur Normalisierung der erhöhten Bilirubinwerte (Ringden et al. 2000), und weitere 3 Patienten konnten erfolgreich mit Glutamin in Kombination mit Vitamin E behandelt werden (Goringe et al. 1998; Nattakom et al. 1995).

In anderen Arbeiten wird der Einsatz eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Patienten mit VOD beschrieben (Azoulay et al. 2000; Fried et al. 1996; Annaloro et al. 2004). Auch wenn mit diesem Vorgehen die portale Hypertension kontrolliert werden kann, bleibt offen, ob mit einer TIPS-Anlage auch der Verlauf der VOD positiv zu beeinflussen ist. Die orthotope Lebertransplantation gilt als Mittel der letzten Wahl bei Patienten mit schwerer VOD und einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch sind deren Ergebnisse insgesamt eher enttäuschend (Hagglund et al. 1996; Nimer et al. 1990; Rapaport et al. 1991).

Literatur

- Alpert LI (1976) Veno-occlusive disease of the liver associated with oral contraceptives: case report and review of literature. *Hum Pathol* 7: 709–18
- Annaloro C, Robbiolo L, Pozzoli E et al. (2004) Four-year survival after trans-jugular intrahepatic porto-systemic shunt für veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 45: 1485–1487
- Attal M, Huguet F, Rubie H et al. (1992) Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 79: 2834–2840
- Ayash LJ, Hunt M, Antman K et al. (1990) Hepatic venoocclusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 8: 1699–1706
- Azoulay D, Castaing D, Lemoine A et al. (2000) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 987–92
- Bacher P, Kindel G, Walenga JM et al. (1993) Modulation of endothelial and platelet function by a polydeoxyribonucleotide derived drug »defibrotide«. A dual mechanism in the control of vascular pathology. *Thromb Res* 70: 343–8

- Barkholt L, Remberger M, Hassan Z et al. (2008) A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41: 785–90
- Bearman SI, Lee JL, Baron AE et al. (1997) Treatment of hepatic veno-occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 Marrow transplant patients. *Blood* 89: 1501–1506
- Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS et al. (1992) Recombinant human tissue plasminogen activator für the treatment of established severe venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 80: 2458–2462
- Berk PD, Popper H, Krueger GR et al. (1979) Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation: possible association with graft-versus-host disease. *Ann Intern Med* 90: 158–164
- Bianchi G, Barone D, Lanzarotti E et al. (1993) Defibrotide, a single-stranded polydeoxyribonucleotide acting as an adenosine receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 238: 327–334
- Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL (1954) Veno-occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 57: 285–300
- Bulley SR, Strahm B, Doyle J et al. (2006) Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* 48: 700–4
- Carreras E (2000) Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 64: 281–291
- Carreras E, Bertz H, Arcese W et al. (1998) Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 92: 3599–3604
- Carreras E, Graenena A, Navasa M et al. (1993) On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 66: 77–80
- Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B et al. (2004) Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 347–354
- Chopra R, Eaton JD, Grassi A et al. (2000) Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 111: 1122–1129
- Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. (1990) Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 76: 1867–71
- Corbacioglu S, Greil J, Peters C et al. (2004) Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 33: 189–95
- DeLeve LD, Shulmann HM, McDonald GB (2002) Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 22: 27–42
- DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X et al. (1999) Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 29: 1779–1791
- Dignan F, Gujral D, Ethell M et al. (2007) Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 40: 79–82
- Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR et al. (1987) Venoocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 43: 870–3
- El Mouelhi M, Kauffmann FC (1986) Sublobular distribution of transferases and hydrolases associated with glucuronide, sulfate and glutathione conjugation in human liver. *Hepatology* 6: 450–6
- Essell JH, Schroeder MT, Harman GS et al. (1998) Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 975–981
- Essell JH, Thompson JM, Harman GS et al. (1992) Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood* 79: 2784–2788
- Fajardo LF, Colby TV (1980) Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 104: 584–588
- Ferra C, de Sanjose S, Gallardo D et al. (1998) IL-6 and IL-8 levels in plasma during hematopoietic progenitor transplantation. *Haematologica* 83: 1082–7
- Fisher DC, Vredenburgh JJ, Petros WP et al. (1998) Reduced mortality following bone marrow transplantation for breast cancer with the addition of peripheral blood progenitor cells is due to a marked reduction in veno-occlusive disease of the liver. *Bone marrow transplant* 21: 117–22
- Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG et al. (2003) Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. *Bone Marrow Transplant* 31: 1143–9
- Fried MW, Connagan DG, Sharma S et al. (1996) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology* 24: 588–91
- Goringe AP, Brown S, O'Callaghan U et al. (1998) Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 21: 829–32
- Hagglund H, Remberger M, Klaesson S et al. (1998) Norethisterone treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 92: 4568–4572
- Hagglund H, Ringden O, Ericzon BG et al. (1996) Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator or orthotopic liver transplantation after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 62: 1076–80
- Ho VT, Linden E, Revta C et al. (2007) Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Review and update on the use of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 33: 373–88
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE et al. (1987) Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44: 778–783
- Leahey AM, Bunin NJ (1996) Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 17: 1101–1104
- Lee JH, Lee KH, Lee JH et al. (2002) Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulfan and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 118: 1087–94
- MacQuillan GC, Mutimer D (2004) Fulminant liver failure due to severe veno-occlusive disease after haematopoietic cell transplantation: A depressing experience. *Q J Med* 97: 581–9
- Mandel J, Mark EJ, Hales CA (2000) Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1964–73
- Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP et al. (1991) Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 47: 346–54

34.5 • Venous-occlusive disease (VOD)

- Matute-Bello G, McDonald GD, Hinds MS et al. (1998) Association of pulmonary function testing abnormalities and severe veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 21: 1125–30
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD et al. (1993) Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118: 255–267
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE et al. (1984) Venous-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 4: 116–122
- Merresse V, Hartmann O, Vassal G et al. (1992) Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study of 136 children. *Bone Marrow Transplant* 10: 135–141
- Morris JD, Harris RE, Hashmi R et al. (1997) Antithrombin-111 for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20: 871–878
- Nattakom TV, Charlton A, Wilmore DW (1995) Use of vitamin E and glutamine in the successful treatment of severe veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Nutr Clin Pract* 10: 16–8
- Nimer SD, Milewicz AL, Champlin RE et al. (1990) Successful treatment of hepatic venous-occlusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 49: 819–821
- Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R et al. (2000) The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 64: 32–38
- Or R, Nagler A, Shpilberg O et al. (1996) Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation* 61: 1067–71
- Petäjä J, Pitkänen S, Vettenranta K et al. (2000) Serum tumor marker CA 125 is an early and sensitive indicator of veno-occlusive disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Cancer Res* 6: 531–5
- Pihusch M, Wegner H, Goehring P et al. (2005) Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation* 80: 1376–82
- Rabiller A, Jais X, Hamid A et al. (2006) Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 27: 108–113
- Rapaport AP, Doyle HR, Starzl T et al. (1991) Orthotopic liver transplantation for life-threatening veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 8: 421–424
- Richardson PG, Soiffer R, Antin JH et al. (2006) Defibrotide (Df) for the treatment of severe veno-occlusive disease (VOD) and multi-organ failure (MOF) post SCT: final results of a phase II, multi-center, randomized, dose-finding trial. *Blood* 108: 438(abst.)
- Richardson PG, Murakami C, Jin Z et al. (2002) Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 100: 4337–43
- Richardson PG, Elias AD, Krishnan A et al. (1998) Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 92: 737–44
- Ringden O, Remberger M, Lehmann S et al. (2000) N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 993–996
- Ringden O, Wennberg L, Ericson BG et al. (1992) Altoprep for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Lancet* 340: 546–547
- Rio B, Bauduer F, Arrago JP et al. (1993) N-terminal peptide of type III procollagen: a marker for the development of hepatic veno-occlusive disease after BMT and a basis for determining the timing of prophylactic heparin. *Bone Marrow Transplant* 11: 471–2
- Rio B, Andreu G, Nicod A, et al. (1986) Thrombocytopenia in venous-occlusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood* 67: 1773–1776
- Rodriguez-Inigo E, Tomas JF, Gomez-Garcia de Soria V et al. (1997) Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: results from a prospective study. *Blood* 90: 1326–31
- Rosenthal J, Sender L, Secola R, et al. (1996) Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 18: 185–191
- Ruutu T, Eriksson B, Remes K et al. (2002) Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 100: 1977–83
- Sato Y, Asada Y, Hara S, et al. (1999) Hepatic stellate cells (Ito cells) in veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Histopathology* 34: 66–70
- Schlegel PG, Haber HP, Beck J et al. (1998) Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol* 76: 37–41
- Sebagh M, Oebette M, Samuel O, et al. (1999) Silent & qual presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as part of the process of cellular rejection with endothelial predilection. *Hepatology* 30: 1144–1150
- Shulman HM, Gooley T, Dudley MD et al. (1995) Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 59: 1015–22
- Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG et al. (1994) Venous-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 19: 1171–80
- Shulman HM, Gown AM, Nugent OJ (1987) Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 127: 549–558
- Smith LH, Dixon JD, Stringham JR et al. (2006) Pivotal role of PAI-1 in a murine model of hepatic vein thrombosis. *Blood* 107: 132–4
- Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, et al. (2004) Glutathione S-transferase M 1 polymorphism: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 104: 1574–1577
- Strasser SI, Myerson O, Spurgeon CL, et al. (1999) Hepatitis C infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 29: 1893–1899
- Ulutin ON (1993) Antithrombotic effect and clinical potential of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 19 (Suppl 1): 186–91
- Versluys B, Bhattacharaya R, Steward C, et al. (2004) Prophylaxis with defibrotide prevents veno-occlusive disease in stem cell transplantation after gemtuzumab ozogamicin exposure. *Blood* 103: 1986
- Wadleigh M, Richardson PG, Zahrie O et al. (2003) Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 102: 1578–1582
- Wang X, Kanel GC, OeLeve LO (2000) Support of sinusoidal endothelial cell glutathione prevents hepatic veno-occlusive disease in the rat. *Hepatology* 31: 428–434
- Williams LM, Nelson S, Mason CM et al. (1996) Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation: Case reports and review of the literature. *Chest* 109: 1388–91
- Willmot F, Robertson G (1920) Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. *Lancet* 2: 848–9