



Familienplanung unter Komplementinhibition

Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp
Klinik für Innere Medizin IV
Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum Schleswig Holstein



Interessenkonflikte

Forschungsunterstützung: Alexion, Omeros.

Vortragstätigkeit: Alexion, Novartis, Sanofi.

Beratertätigkeit: Akari, Alexion, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi.

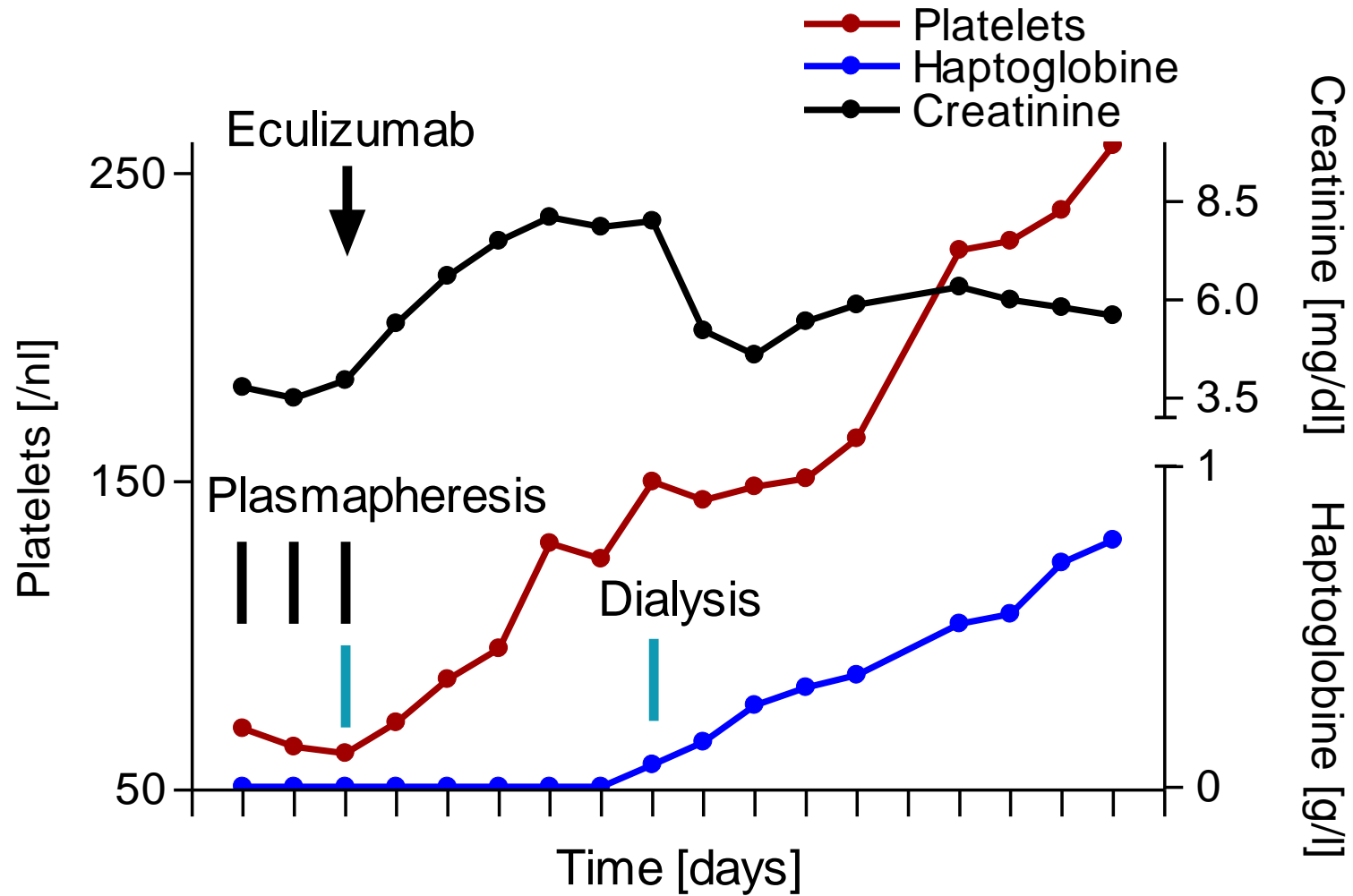


Fallbeispiel

- Vorstellung einer 18-jährigen Frau mit Übelkeit und stark reduziertem AZ
- Frühere Anamnese: Keine Besonderheiten bis auf Start einer hormonellen Kontrazeption vor vier Monaten
- Anurisches akutes Nierenversagen (Kreatinin: 8.5 mg/dl)
- Labor:
 - Thrombozytopenie (39.000/mm³)
 - Hämolytische Anämie
 - Hämoglobin 9.4 g/dl, LDH 1511 U/l, Haptoglobin < 0.06 g/l, 8 % Fragmentozyten
 - Negativer Coombs Test
- Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) in der Biopsie



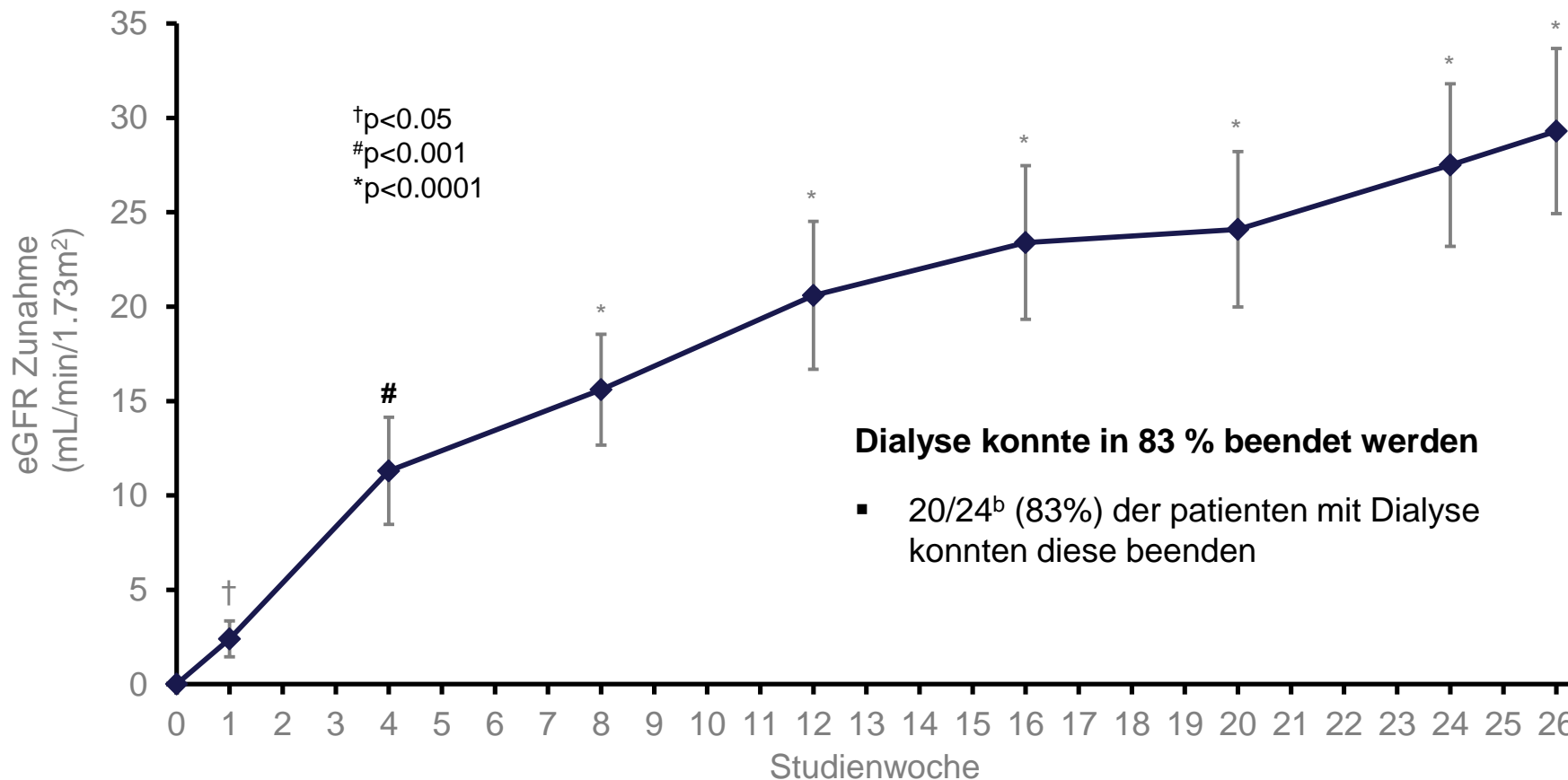
Verlauf nach Komplementblockade mit Eculizumab und weiteren Therapieoptionen



Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab

C010-004

29,3 mL/min/1,73m²: Mittlere Zunahme der eGFR nach 26 Wochen



Fallbeispiel

18-jährigen Frau mit atypischem HUS

- Nierentransplantation nach Lebendspende durch die Mutter

- aHUS

Ich plane eine Schwangerschaft!

- Beginn einer Therapie mit Eculizumab
- Sofortiger Anstieg der Diurese und der Transplantatfunktion
(Serum-Kreatinin 1,05 mg/dl nach 2 Monaten)
- Chronische Eculizumab Therapie
- Keine erneute Rekurrenz des aHUS



Chronische Nierenkrankheit

Risiken bei chronischer Nierenkrankheit in der Schwangerschaft:

- über 70 % der Schwangeren mit einem Serum- Kreatinin $> 2,5$ mg/dl haben eine Frühgeburt und mehr als 40 % entwickeln eine Präeklampsie
- Eine Verschlechterung der Nierenfunktion in der Schwangerschaft tritt bei 20-80% der Betroffenen ein.
- Prädiktive Faktoren:
 - eGFR < 40 ml/min und Proteinurie > 1 g/d vor Schwangerschaft

Imbasciati E et al., Am J Kidney Dis 2007
Jones DC and Hayslett JP, N Engl J Med 1996
Piccoli et al., J Clin Med 2018



Schwangerschaft und Nierentransplantation

- **Voraussetzung**
 - Stabile Nierenfunktion mindestens 1 Jahr nach Tx
- **Maternal**
 - Abnahme Nierenfunktion nicht wesentlich erhöht, wenn Ausgangs-Krea <1,4 mg/dl
 - Graft loss: 5-10% innerhalb von 2 Jahren post partum
 - Hypertonie ca. 30%, Rejektion 2-4% (???), Infektion 20-35%, Gestationsdiabetes 10%
- **Fetal**
 - Lebend-Geburtenrate 75-80%
 - Frühgeburtlichkeit 50%, Intrauterine Wachstumsrestriktion 50%
 - Keine erhöhte Fehlbildungsrate
- **Immunsuppression**
 - Azathioprin, CNI, Glukokortikoide

Thrombotische Mikroangiopathie

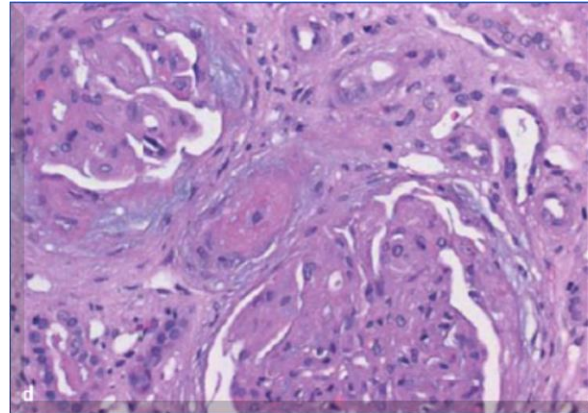
Auslöser

- Virale/bakterielle Infektionen
- Hormone/Meidkamente
- Immunkomplexe
- Hypertonie

Prädisponierender Faktor

- Dysfunktion Komplement-regulierender Proteine
- ADAMTS 13 Mangel

Endothelschädigung

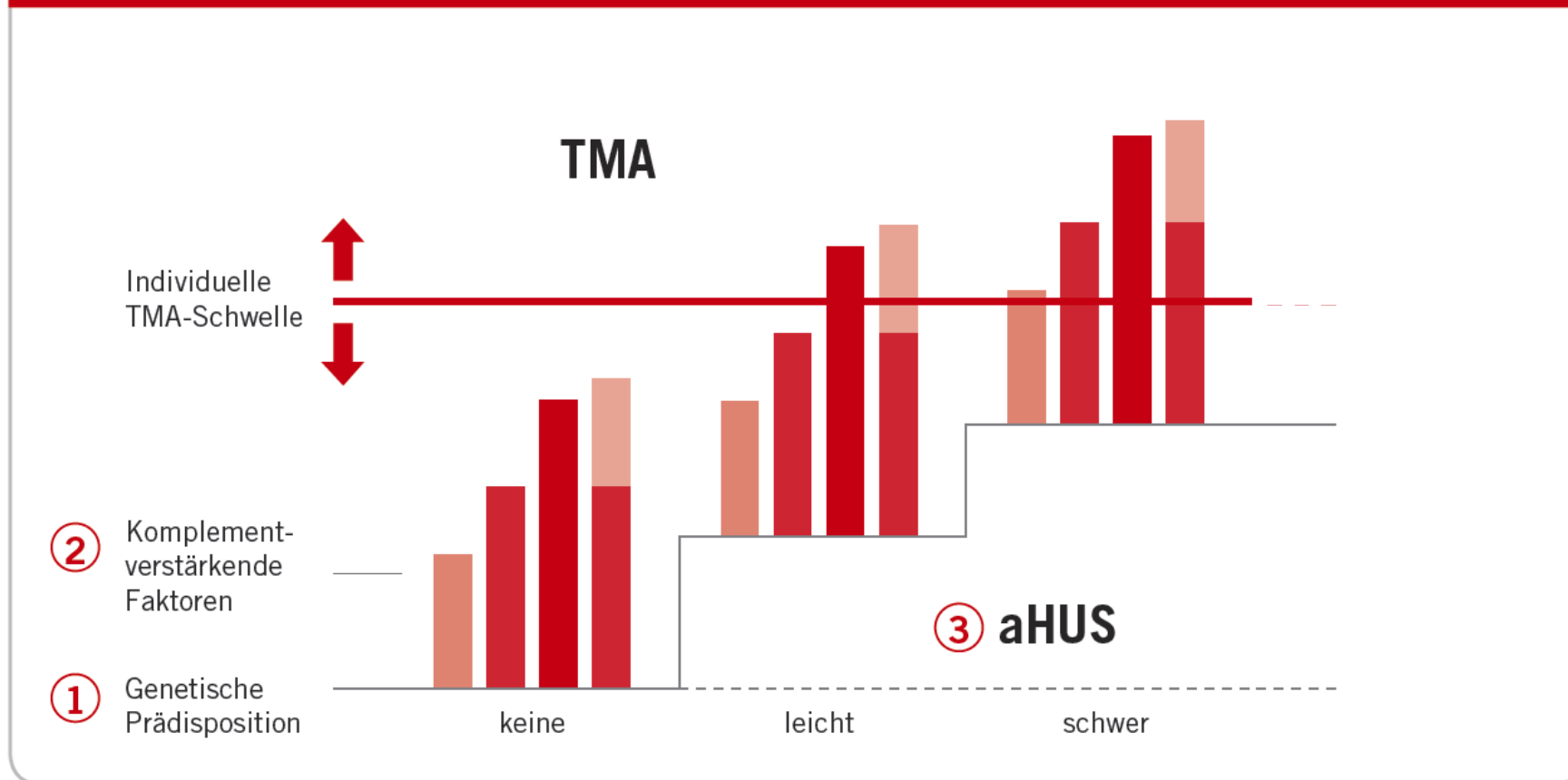


Thrombotische Mikroangiopathie



FAKTOR KOMPLEMENT – CAC-KONZEPT

Bei aHUS entstehen TMAs durch Kombination einer genetischen Prädisposition mit einem komplement-verstärkenden Faktor⁴



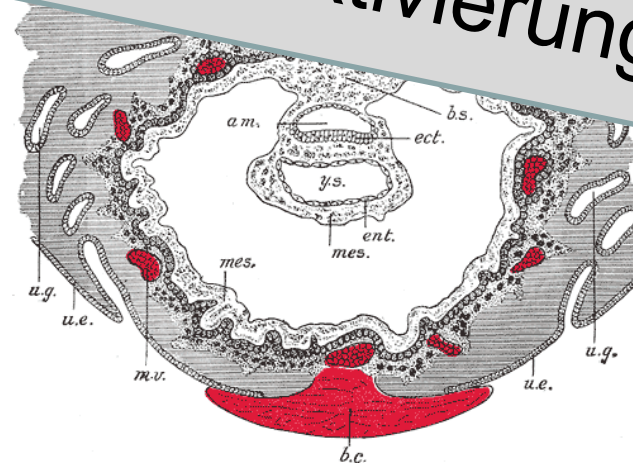
Modifiziert nach Riedl et al. *Semin Thromb Hemost* 2014



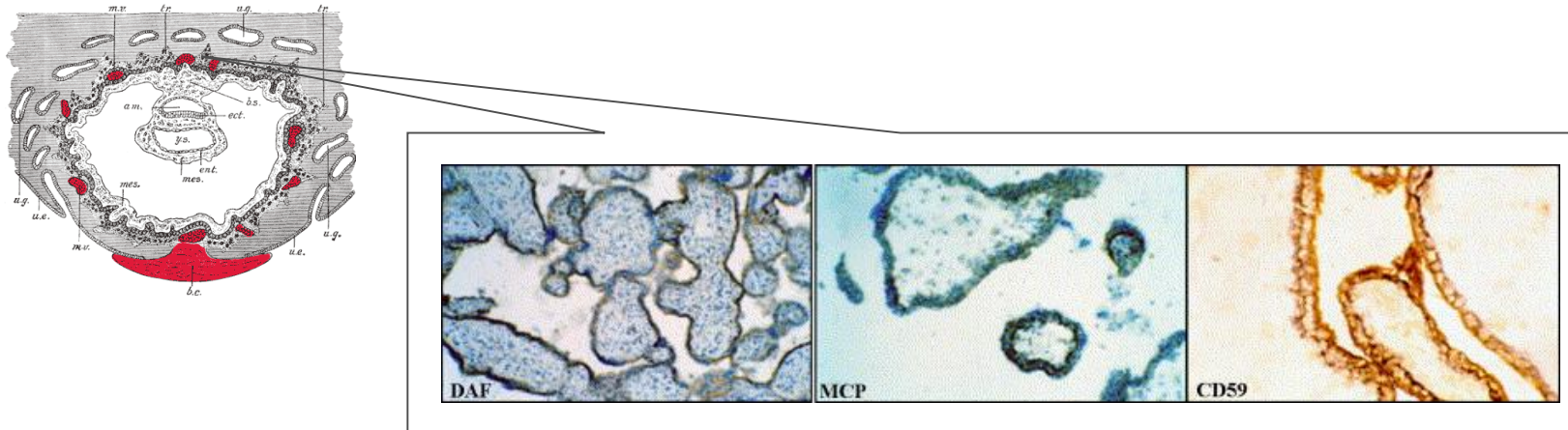
Schwangerschaft und Komplement

Ergebnis der Schwangerschaft und des Foetus als Semi-Allograft
 sind die Plazenta und Placenta als materno-fetale Schnittstelle
 und die Plazenta als trennend

Gravidität triggert Komplementaktivierung!



Schwangerschaft und Komplement



Physiologischerweise hemmen auf dem Trophoblasten exprimierte Faktoren (DAF, MCP, CD59) die Komplementaktivierung; Faktor H wird lokal gebildet

Gravidität hierüber auch bei Patientinnen mit CFH-, CFI-, C3- und CR1-Mutationen protektiv

Schwangerschaft und aHUS

Schwangerschaft Trigger für bis zu 10 % aller aHUS Fälle ¹

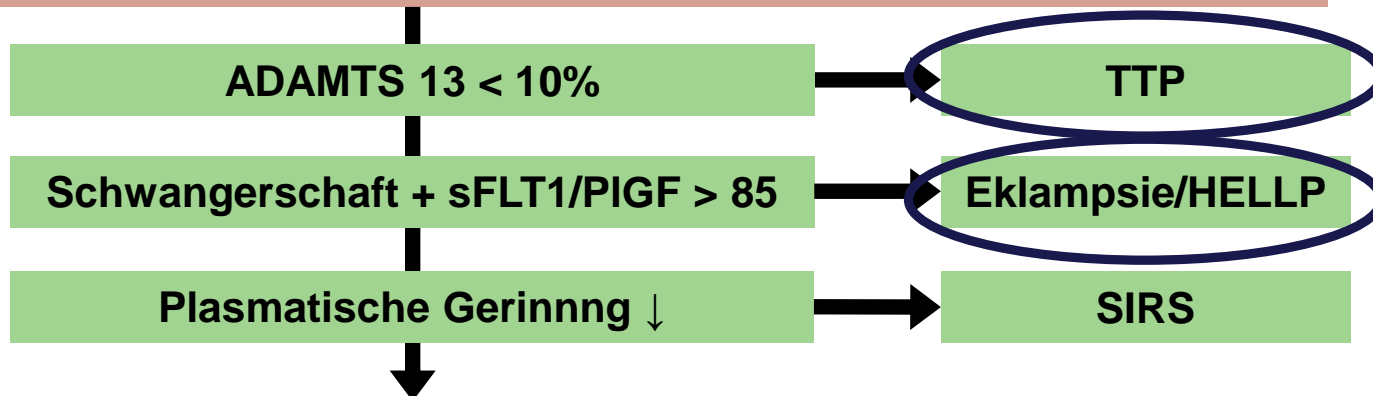
Erwachsene Frauen mit aHUS: ^{1,2}

- in 20% d. F. Schwangerschafts-assoziiert
- *ante* oder *post partum*
- Mutationen der Komplementregulation in hohem Anteil nachweisbar
- maternale Mortalität bis zu 10 %
- Risiko ESRD: 62% (1 yr.) bis 76% (long-term)

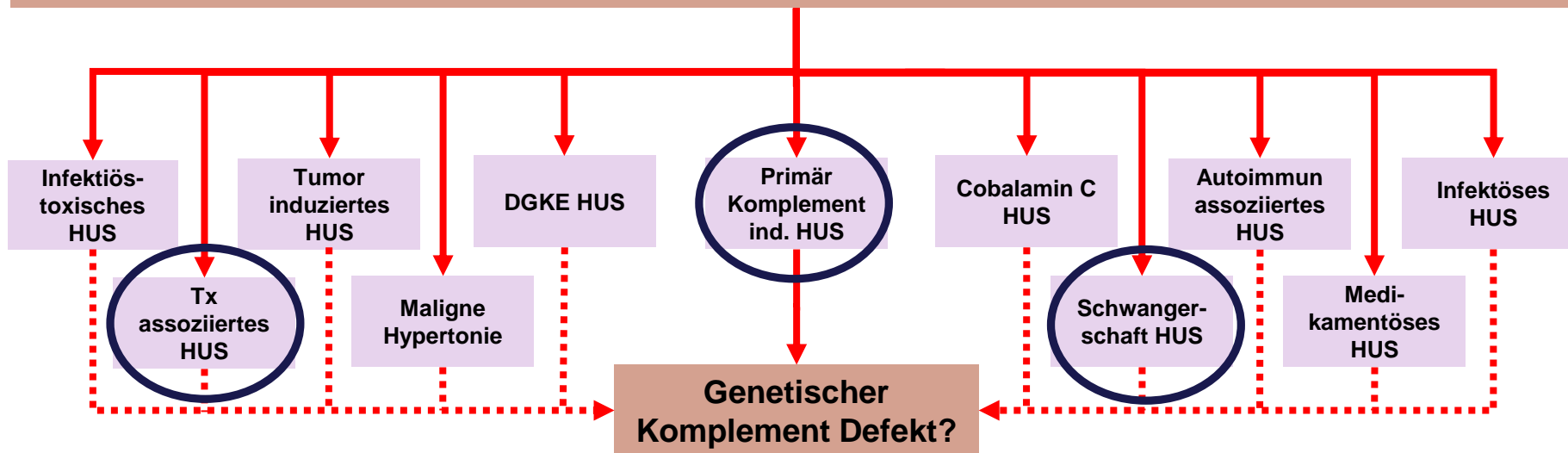
¹ Caprioli et al., Blood 2006 ² Fakhouri et al., J Am Soc Nephrol 2010



Thrombotische Mikroangiopathie



Identifiziere Endothel schädigenden Mechanismus/Faktor und Trigger



Differenzialdiagnose

Tab. 11.15 Differenzialdiagnose der TTP in der Schwangerschaft.

Parameter	Prä-/Eklampsie	HELLP	TTP	aHUS	ASFL	SLE
Zeitpunkt des Auftretens		3. Trimenon	1.–3. Trimenon	3. Trimenon post-partum	3. Trimenon	1.–3. Trimenon
MAHA	+	+	+++	+++	(+)	+
Thrombopenie	+	+	+	++	+	+
DIC	(+)	++	+	0	+++	(+)
Hypertonie	+++	++	+	0	0	+
Anstieg der Transaminasen	+	+++	(+)	+	+	(+)
Proteinurie	++	++	(+)	++	+	++
ANV	(+)	+	+	+++	+	+
ZNS-Beteiligung	++	+	+++	++	++	+

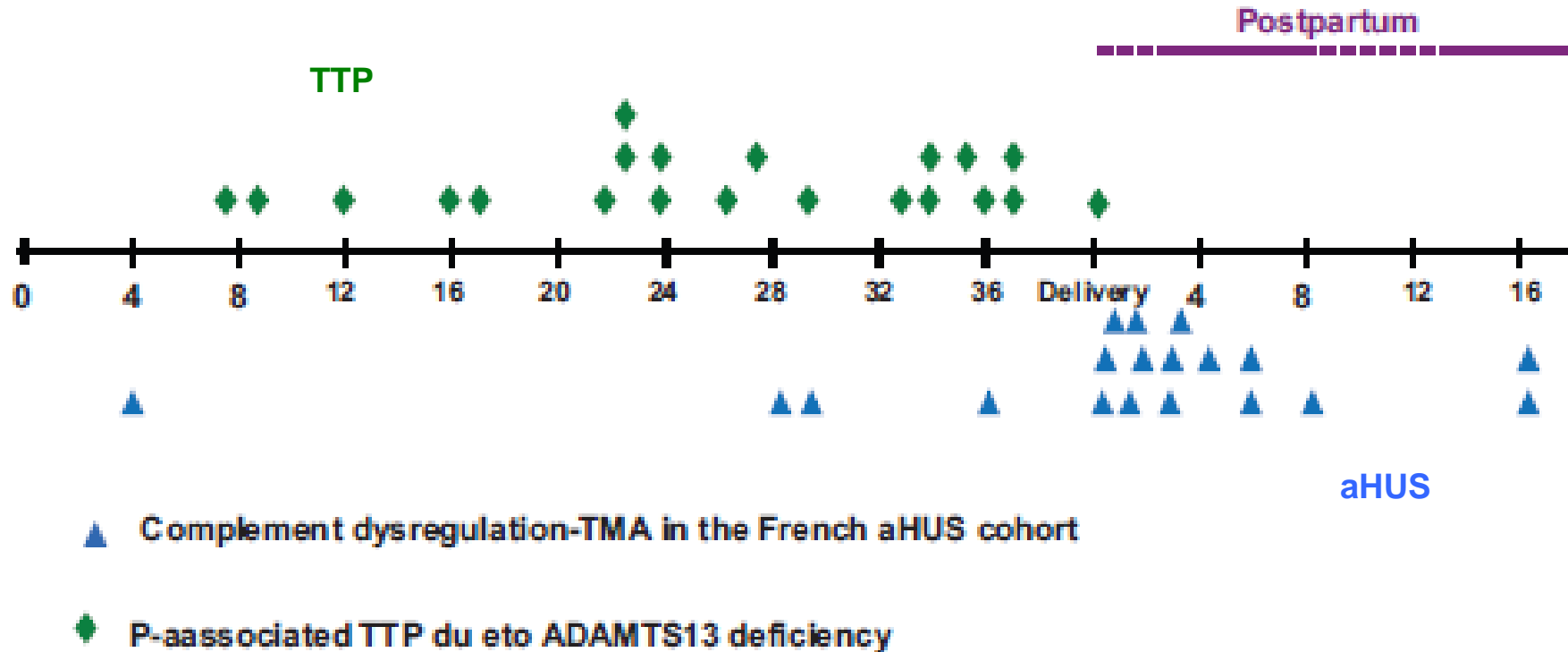
HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, TTP: thrombotisch thrombozytopenische Purpura, aHUS: atypisches hämolytisch urämisches Syndrom, ASFL: akuten Schwangerschaft assoziierten Fettleber-Syndrom, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, MAHA: Mikroangiopathische hämolytische Anämie, DIC: disseminierte intravasale Koagulopathie, ANV: akutes Nierenversagen

Therapie ist unterschiedlich!

Therapie	Entbindung	Plasma- perese	Eculizumab	Entbindung	Immunsuppression
-----------------	------------	-------------------	------------	------------	------------------



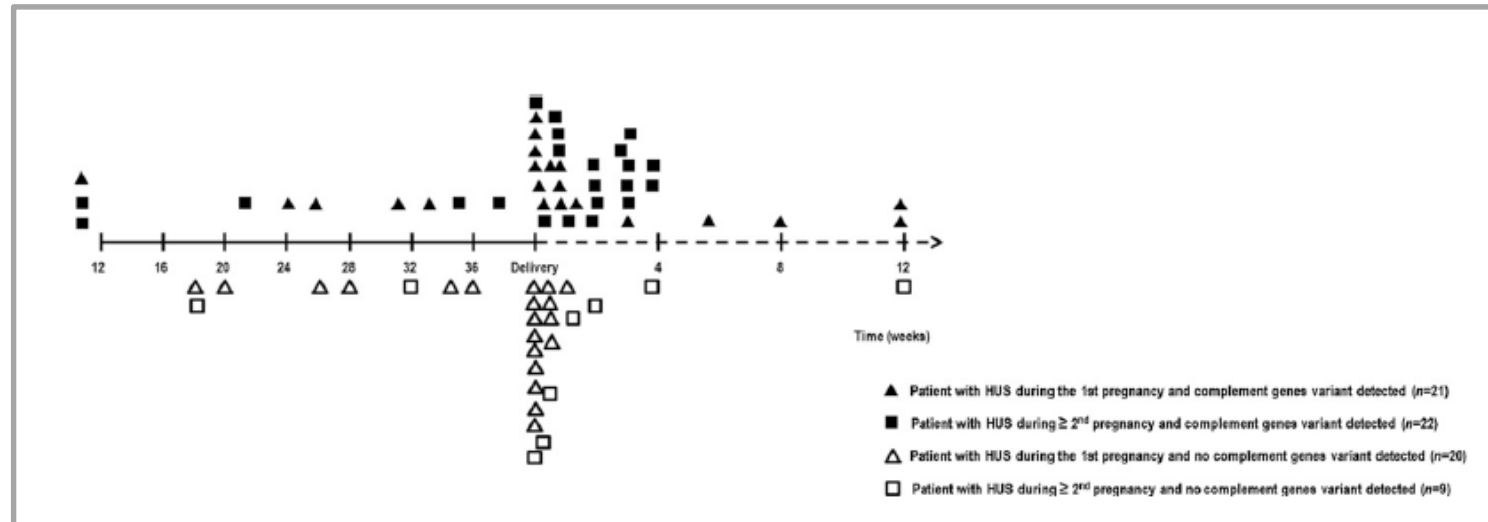
Inzidenz in der Schwangerschaft



Inzidenz in der Schwangerschaft

Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Post-Partum

Article



n = 87, aHUS National Registries France, UK, Italy

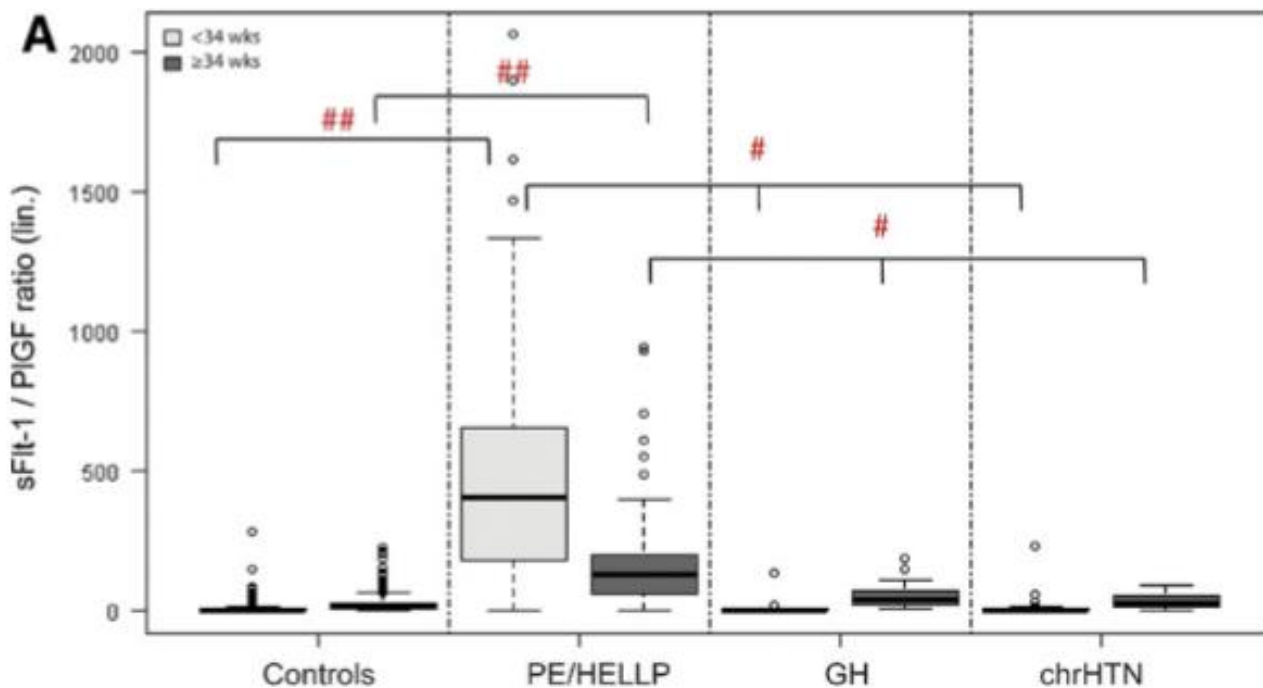


Differenzierung Eklampsie/HELLP

Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan;206(1):58.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037. Epub 2011 Jul 30.

The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients.

Verloren S¹, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H.



sFlt-1/PIGF ratio < 38 => Ausschluss Präeklampsie in Folgewoche!

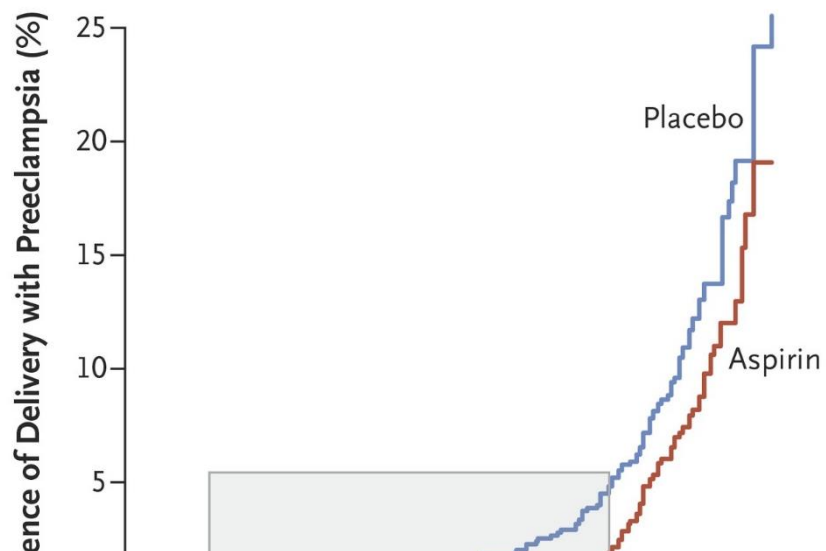


Risikofaktoren für HELLP/Eklampsie

	Relatives Risiko (RR)
Antiphospholipid-Syndrom	RR ~ 9
Z.n. Präeklampsie	RR ~ 7
Body Mass Index > 30	RR ~ 3-5
Vorbestehender Diabetes mellitus	RR ~ 3,5
Familiäre Belastung	RR ~ 3
Vorbestehende Nierenerkrankung	RR ~ 3
Erstparität	RR ~ 2,5-3
Alter > 40	RR ~ 2
Chronische Hypertonie	RR ↑
<ul style="list-style-type: none"> • mit 1 zusätzlichem Risikofaktor • mit 2 zusätzlichen Risikofaktoren • RRdiastol > 110 mm Hg (< 20 Wochen) 	RR 1,55 RR 3 RR 3,2
Autoimmunerkrankungen	RR 7-9,7
Ethnizität (afroamerikanisch)	RR 2

ASS reduziert Risiko einer Präeklampsie

ASS bis 34.-36. komplette Schwangerschaftswoche reduziert Risiko einer Präeklampsie vor 37. SSW um 63%!



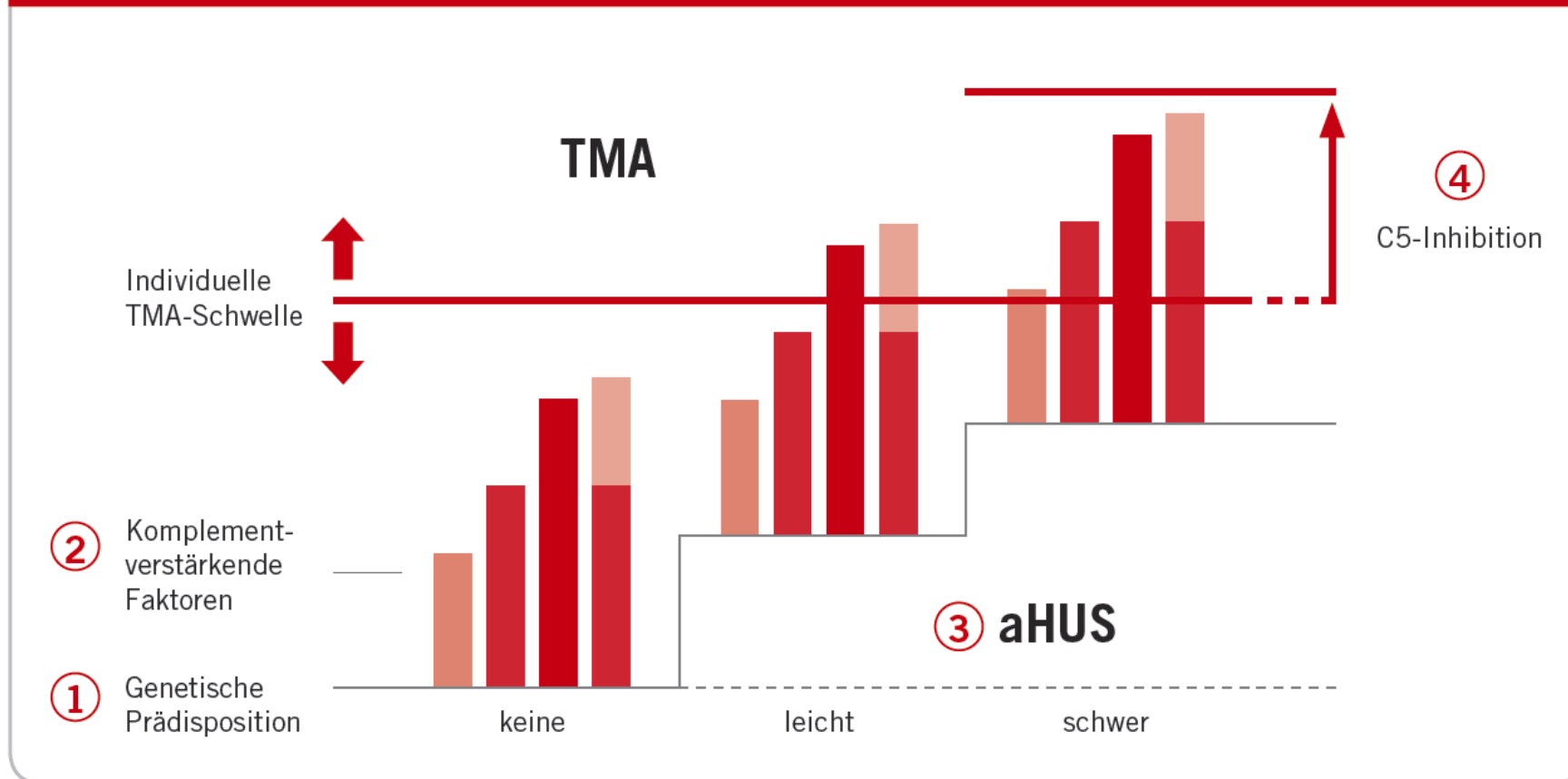
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die derzeit einzige effektive Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit anamnestischen Risiko und / oder einem hohen Präeklampsierisiko im First-Trimester-Screening besteht in einer ab der Frühschwangerschaft (möglichst vor der 16⁺⁰ SSW) beginnenden oralen Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS: 150 mg/Tag).[43]

FAKTOR KOMPLEMENT – CAC-KONZEPT

Bei aHUS entstehen TMAs durch Kombination einer genetischen Prädisposition mit einem komplement-verstärkenden Faktor⁴



Modifiziert nach Riedl et al. *Semin Thromb Hemost* 2014



Eculizumab in der Schwangerschaft – nur bei absoluter Notwendigkeit

Humanes IgG passiert die Plazentaschranke, demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. **Deshalb sollte Eculizumab einer Schwangeren nur dann verabreicht werden, wenn dies zwingend erforderlich ist.**

Eculizumab Fachinformation



Verlauf der Schwangerschaft

mit freundlicher Genehmigung durch PD Dr. Anja Gäckler

- Therapie mit Eculizumab in normaler Dosis fortgeführt
- zusätzlich: ASS (12 – 30 SSW) und low-dose Heparin (16 – 30 SSW)
- enge Zusammenarbeit mit der Geburtshilfe
- Sectio bei Zeichen eines Oligohydramnions
- Geburt eines gesunden Kindes 1790 g, 42 cm (33. SSW)



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von Alexion Pharma Germany GmbH (EUR 8.750) angeboten.

