

Nephrologe 2019 · 14:496–504
<https://doi.org/10.1007/s11560-019-0357-4>
 Online publiziert: 3. Juli 2019
 © Der/die Autor(en) 2019, korrigierte
 Publikation 2019

Redaktion

D. Fliser, Homburg/Saar
 W. Kleophas, Düsseldorf



C. S. Haas¹ · M. Nitschke² · J. Menne³ · M. Guthoff⁴ · A. Gäckler⁵ · H. Bruck⁶ · L. Pape⁷ · U. Vester⁸ · E. Wühl⁹ · H. Billing¹⁰ · R. Herbst¹¹ · F. Thaiss¹² · B. Hoppe¹³ · L. T. Weber¹⁴ · S. Zschiedrich¹⁵ · T. Feldkamp¹⁶ · J. Oh¹² · M. Bald¹⁷ · B. Schröppel¹⁸ · J. B. Holle¹⁹ · W. Jabs²⁰ · J. Beckermann²¹ · K. Budde²² · R. Faulhaber-Walter²³ · F. Schaefer⁹

¹ Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Deutschland; ² Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ³ MHH Hannover, Hannover, Deutschland; ⁴ Medizinische Klinik IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵ Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ⁶ Medizinische Klinik III – Klinik für Innere Medizin, Nephrologie, Diabetologie, Rheumatologie, Endokrinologie, Helios Klinikum und KfH Nierenzentrum Krefeld, Krefeld, Deutschland; ⁷ Kinderklinik, MHH Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸ Kinderneurologie, Helios St. Johannes, Duisburg, Deutschland; ⁹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰ Universitätsklinikum Tübingen Kinderklinik, Tübingen, Deutschland; ¹¹ Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland; ¹² III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹³ Uniklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ¹⁴ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ¹⁵ Klinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁶ Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ¹⁷ Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ¹⁸ Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁹ Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselfeldmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²⁰ Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Berlin, Deutschland; ²¹ St. Marienhospital Vechta, Vechta, Deutschland; ²² Charité Berlin, Berlin, Deutschland; ²³ Facharztzentrum Aarberg, Aarberg, Deutschland

Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) in Deutschland

Daten aus dem globalen aHUS-Register

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) ist eine seltene, genetisch vermittelte Systemerkrankung, die mit einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems und thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) einhergeht. Klinisch ist das aHUS durch die Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Endorganschaden, meist im Sinne einer akuten Nierenfunktionseinschränkung, charakterisiert [6, 19, 20, 22]. Eine häufige Ursache des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), insbesondere bei Kindern, ist die Infektion mit einem shigatoxinproduzierenden enteropathischen *E.-coli*-Stamm (STEC-HUS). Davon abzugrenzen ist das seltene aHUS, das aufgrund seiner Heterogenität für

die Diagnosestellung eine komplexe Diagnostik und die Abklärung eines breiten Spektrums an Differenzialdiagnosen erfordert [2, 12, 14, 26]. Prinzipiell kann das aHUS auch sekundär, z. B. durch andere Erkrankungen oder durch Medikamente, ausgelöst werden. Bisherige Daten legen nahe, dass mindestens 50 % der betroffenen Patienten eine genetische oder autoimmune Prädisposition aufweisen, die durch einen komplementverstärkenden Auslöser zur Dysregulation des alternativen Komplementsystems führt [6, 8, 19, 22].

Vor der Zulassung der medikamentösen Komplementblockade bestanden bei aHUS-Patienten eine hohe Mortalität und eine schlechte renale Prognose. Eine französische Studie berichtete, dass

aHUS bei 29 % der Kinder und 56 % der Erwachsenen innerhalb eines Jahres nach Krankheitserstmanifestation zur terminalen Niereninsuffizienz oder zum Tod führt; wobei sich diese Rate nach 5 Jahren bei Kindern auf 36 % und bei Erwachsenen auf 64 % erhöht [5]. Die Therapie umfasste in der Vergangenheit Plasmapheresen oder Plasmainfusionen [1], welche den akuten und chronischen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können; die Langzeitergebnisse blieben jedoch häufig unbefriedigend. Mit der Entwicklung von Medikamenten zur direkten Beeinflussung des bei aHUS aktivierten Komplementsystems haben sich neue Therapieoptionen ergeben. In neueren Studien wurde die Wirksamkeit des humanisierten, monoklonalen

Tab. 1 Patientendemographie und klinische Merkmale^a

	Alle aHUS-Patienten (n = 197)	Erstmanifestation in der Kindheit (n = 73)	Erstmanifestation im Erwach- senenalter (n = 124)
Alter bei Erstmanifestation, Jahre	31,0 (6,4; 54,8)	4,8 (1,7; 8,0)	48,8 (31,6; 66,7)
Alter bei Registereintritt, Jahre	31,7 (11,9; 54,8)	7,9 (4,3; 12,4)	49,7 (33,5; 67,1)
Weibliches Geschlecht, n (%)	108 (54,8)	27 (37,0)	81 (65,3)
Positive Familienanamnese für aHUS, n (%)	13 (6,6)	10 (13,7)	3 (2,4)
Dauer zwischen Erstmanifestation und Registereintritt, Jahre	0,4 (0,1; 2,8)	2,0 (0,3; 6,2)	0,2 (0,0; 1,5)
Patienten mit Erstmanifestation innerhalb von 6 Monaten vor Registereintritt, n (%) ^b	135 (68,5)	36 (49,3)	99 (79,8)
Therapie mit Plasmapherese/Plasmainfusion vor Registereintritt, n (%)	95 (48,2)	36 (49,3)	59 (47,6)
Dauer von Plasmapherese/Plasmainfusion, Monate	0,2 (0,0; 0,7)	0,5 (0,0; 7,4)	0,2 (0,0; 0,4)
Dialysebehandlung vor Registereintritt, n (%)	106 (53,8)	42 (57,5)	64 (51,6)
Chronische Dialysetherapie (>3 Monate) vor Registereintritt, n (%)	39 (19,8)	17 (23,3)	22 (17,7)
Nierentransplantation vor Registereintritt, n (%)	34 (17,3)	11 (15,1)	23 (18,5)
Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor Registereintritt, n (%) ^c	73 (37,1)	28 (38,4)	45 (36,3)

aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

^aDie Daten sind als Median (Interquartilsabstände) oder n (%) dargestellt

^bSchließt Patienten ein, die innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation ins Register eingeschlossen oder behandelt wurden (viele Patienten wurden vor dem Registereintritt behandelt)

^cDefiniert als chronische Dialysetherapie und/oder Nierentransplantation vor Registereintritt

Antikörpers Eculizumab mit positivem Effekt auf Mortalität und Nierenfunktion nachgewiesen [3, 9, 16, 18]. Dies führte in einigen Ländern ab 2011 zur Zulassung von Eculizumab bei aHUS und zur Anpassung nationaler und internationaler Therapieempfehlungen [19, 20].

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von etwa 0,5 pro 1 Mio. Einwohner [14] gilt das aHUS als sehr seltene Erkrankung („ultra-rare disease“). Möglicherweise ist das aHUS jedoch häufiger vorzufinden, da die Diagnosestellung mit der Kenntnis von aHUS, dem Bewusstsein für die Krankheitsentität und den diagnostischen Möglichkeiten assoziiert zu sein scheint. Internationale Register sind daher eine wichtige Strategie, um die Prävalenz, den Verlauf der Krankheit, die Wirksamkeit klinischer Therapien, die Sicherheit von Medikamenten und die Versorgungsqualität zu erforschen [7, 24]. Aus diesem Grund wurde 2012 das globale aHUS-Register (Global aHUS Registry, NCT01522183) ins Leben gerufen.

Das globale aHUS-Register

Das globale aHUS-Register ist die größte Datenbank demographischer, klinischer und genetischer Informationen von Patienten, die an dieser seltenen Krankheit leiden; Methodik, globale Partizipation und Demographie der Patienten sowie die Ergebnisse der Gesamtkohorte wurden zuvor veröffentlicht [17, 25]. Ziel der vorliegenden Publikation ist die Charakterisierung der Population in Deutschland, insbesondere mit Blick auf die Überlebensrate ohne terminale Niereninsuffizienz, die TMA-Rate, die Beteiligung verschiedener Organe sowie die Ergebnisse der genetischen Analyse.

Methoden der Studie

Das globale aHUS-Register ist nichtinterventionell und wurde 2012 mit der Unterstützung von Alexion Pharmaceuticals Inc. (New Haven, CT) initiiert [17, 25]. Diese Beobachtungsstudie umfasst retrospektiv und prospektiv erhobene Daten von Patienten mit aHUS in Deutschland, sowie Follow-up-Daten (analog zur Gesamtpopulation [25]). Patienten wurden in das Register einge-

schlossen, wenn differenzialdiagnostisch eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP; durch ADAMTS13 [„a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“]) und STEC-HUS als Auslöser der TMA ausgeschlossen wurden (Einzelheiten siehe [17, 25]). In der aktuellen Studie wurden lediglich Daten von Patienten vor oder ohne Eculizumabbehandlung analysiert. Der Datenbankabschluss war am 05. Mai 2017 und somit in dieser Studie später als in der Gesamtkohorte (30. November 2015), wodurch eine größere Anzahl an Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnte ([25], n = 136 in Deutschland; hier n = 197, d. h. 45 % zusätzlich untersuchte Patienten). Pädiatrisch und erwachsen sind definiert als unter 18 Jahre bzw. mindestens 18 Jahre. Die initialen und chronischen Krankheitsphasen entsprechen Krankheitsdauern von 6 Monaten oder weniger und mehr als 6 Monaten. Alle Daten wurden von den Autoren überprüft. Die Analysen wurden mit SAS, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.

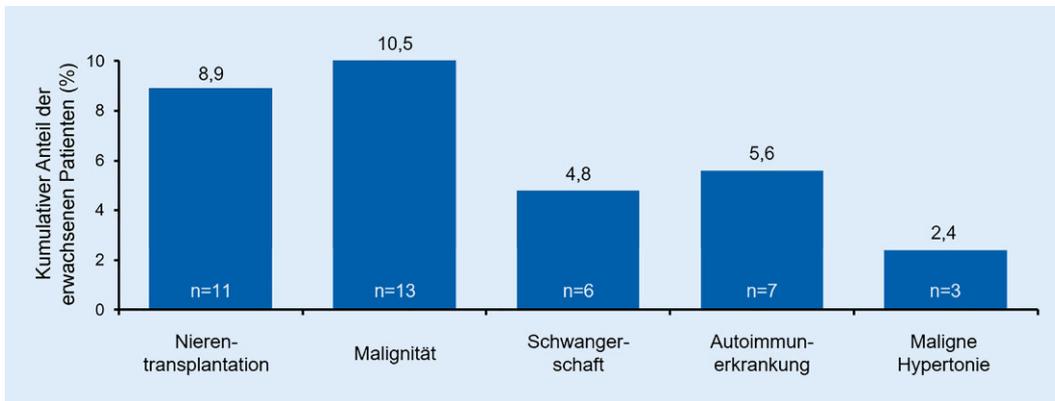


Abb. 1 ◀ Potenzielle komplementverstärkende Faktoren („complement-amplifying conditions“, CAC) vor der Diagnose eines atypischen hämolytisch-uräemischen Syndroms (aHUS) bei erwachsenen Patienten

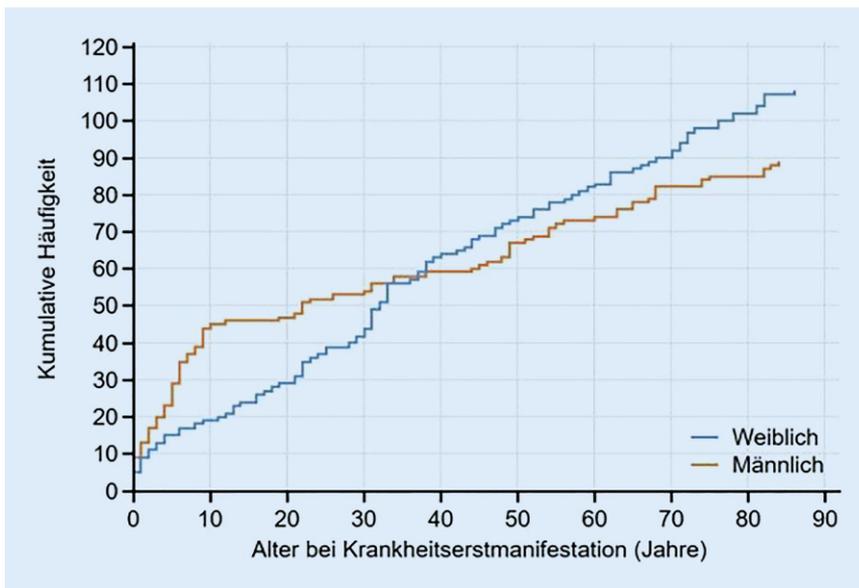


Abb. 2 ▲ Kumulatives Auftreten von aHUS in den deutschen Studienzentren nach Geschlecht. Basis der Berechnung: Gesamtanalysepopulation. aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

einen positiven Nachweis von Anti-CFH (Komplementfaktor H)-Antikörpern (Tab. 2). Patienten, bei denen die Erkrankung im Kindesalter auftrat, hatten signifikant häufiger Mutationen im CFH-Gen (11/46 [23,9%] vs. 3/40 [7,5%] bei Erwachsenen; $p = 0,046$). Bei den anderen untersuchten Komplementstörungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Am häufigsten war der Nachweis von Anti-CFH-Antikörpern (alle Patienten: 24,4%; Kinder: 27,5%; Erwachsene: 20,5%). Mutationen in Komplementfaktor I (CFI) und Diacylglycerolkinase epsilon (DGKε) kamen am seltensten vor (jeweils $n = 1$). Insgesamt konnten bei pädiatrischen Patienten häufiger Mutationen nachgewiesen werden als bei Erwachsenen.

Ergebnisse

Patientendemographie und klinische Merkmale

Insgesamt wurden 197 Patienten aus deutschen Zentren in diese Analyse eingeschlossen. Tab. 1 enthält eine Zusammenfassung der demographischen Merkmale der pädiatrischen ($n = 73$; 37%) und erwachsenen ($n = 124$; 63%) Patienten, aufgeteilt nach Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung. Eine positive Familienanamnese für aHUS wurde bei 13 Patienten (6,6%) berichtet. 49,3% ($n = 36$) der pädiatrischen und 79,8% ($n = 99$) der erwachsenen Patienten wurden innerhalb von 6 Monaten nach aHUS-Erstmanifestation in das Re-

gister eingeschlossen; bei 62 Patienten lagen hierzu keine Informationen vor. Plasmapherese oder Plasmainfusionen wurden bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar häufig durchgeführt (49,3% vs. 47,6%). Bei 40 (32,3%) erwachsenen Patienten fanden sich komplementverstärkende Faktoren als mögliche Trigger des aHUS (Abb. 1).

Mutationen in komplementregulierenden Genen und Anti-CFH-Antikörper

Von den Patienten, bei denen umfassende genetische Untersuchungen vorlagen ($n = 63$; 32,0%), hatten 43 (68,3%) eine Mutation in mindestens einem aHUS-assoziierten Gen oder

Alter bei initialer Krankheitsmanifestation

Das mediane Alter bei initialer aHUS-Manifestation war 31,0 Jahre (Tab. 1). Bei den pädiatrischen aHUS-Patienten waren die männlichen Patienten im Mittel jünger als die weiblichen ($4,8 \pm 3,4$ vs. $6,5 \pm 5,9$ Jahre). Im Gegensatz dazu waren die männlichen erwachsenen aHUS-Patienten im Mittel älter als die weiblichen ($51,5 \pm 19,3$ vs. $48,4 \pm 19,9$ Jahre). Abb. 2 stellt die unterschiedliche kumulative Häufigkeit von aHUS für männliche und weibliche Patienten dar, wobei männliche Patienten in den ersten 4 Lebensdekaden ein höheres aHUS-Risiko aufweisen.

Tab. 2 Prävalenz von Mutationen in komplementregulierenden Genen bzw. Anti-CFH(Komplementfaktor H)-Antikörpern bei aHUS(atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom)-Patienten

Komplementstörung	Komplementstörung/untersuchte Patienten; jeweils n (%) ^a			p-Wert (Kindheit vs. Erwachsenenalter)
	Alle aHUS-Patienten	Erstmanifestation in der Kindheit	Erstmanifestation im Erwachsenenalter	
Anti-CFH-Antikörper oder identifizierte Mutation ^b	14/43 (32,6)	12/23 (52,2)	2/20 (10,0)	0,004
Identifizierte Mutation ^b	12/43 (27,9)	10/23 (43,5)	2/20 (10,0)	0,0193
Spezifische Veränderung ^c				
CFH	14/86 (16,3)	11/46 (23,9)	3/40 (7,5)	0,046
CD46 (MCP)	5/63 (7,9)	5/37 (13,5)	0/26 (0,0)	0,071
CFI	1/68 (1,5)	0/36 (0,0)	1/32 (3,1)	0,471
CFB	1/47 (2,1)	1/26 (3,8)	0/21 (0,0)	1,000
C3	1/63 (1,6)	1/33 (3,0)	0/30 (0,0)	1,000
Anti-CFH-Antikörper	22/90 (24,4)	14/51 (27,5)	8/39 (20,5)	0,448
Thrombomodulin	0/38 (0,0)	0/18 (0,0)	0/20 (0,0)	–
DGKe	1/20 (5,0)	1/9 (11,1)	0/11 (0,0)	0,450

C3 Komplementfaktor 3, CD46 „cluster of differentiation 64“, CFB Komplementfaktor B, CFH Komplementfaktor H, CFI Komplementfaktor I, DGKe Diacylglycerolkinase epsilon, IQR Interquartilsabstand („interquartile range“), MCP „membrane cofactor protein“

^aBerechnungen basieren auf der Anzahl der Patienten, für die der jeweilige genetische Status verfügbar war

^bBerechnungen basieren auf der Anzahl der Patienten, die auf ≥ 5 Gene (CFH, C3, CFB, CFI, MCP, Thrombomodulin, DGKe und Anti-CFH-Antikörper) getestet wurden. Für einzelne Genmutationen und Anti-CFH-Antikörper wurden alle Patienten mit der spezifischen Anomalie eingeschlossen. Patienten mit Mutationen in ≥ 1 Gen wurden entsprechend mehrfach gewertet

^cMehrfachnennungen möglich

Tab. 3 Häufigkeit von TMA(thrombotische Mikroangiopathie)-Rezidiven im Krankheitsverlauf bei Patienten mit atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

	Alle aHUS-Patienten (n = 197)	Erstmanifestation in der Kindheit (n = 73)	Erstmanifestation im Erwachsenenalter (n = 124)
Anzahl von Patienten mit TMA-Rezidiven zwischen Diagnose und Studieneinschluss, n (%)	133 (67,5)	47 (64,4)	86 (69,4)
Anzahl der TMA-Rezidive, n (%)			
0	17 (8,6)	11 (15,1)	6 (4,8)
1	84 (42,6)	28 (38,4)	56 (45,2)
2	21 (10,7)	8 (11,0)	13 (10,5)
≥ 3	28 (14,2)	11 (15,1)	17 (13,7)
Subpopulation^a (≥ 6 Monate zwischen Erstmanifestation und Registereintritt/Behandlungsbeginn; Zeitraum 2006–2011)			
Anzahl an TMA	27	15	12
Rate an TMA pro 100 Personenjahre	21,0	17,6	27,6
95 %-KI	13,8–30,5	9,8–29,0	14,3–48,2

KI Konfidenzintervall

^aPatienten mit ≥ 6 Monaten zwischen Erstmanifestation und Registereintritt im Zeitraum von 2006 bis 2011

Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz

Die Kaplan-Meier-Analyse zum 5-Jahres-Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz zeigt, dass der Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz nicht maßgeblich beeinflusst (Abb. 3). Allerdings hatten Patienten im Kindesalter

eine 61%ige Wahrscheinlichkeit für eine weiterhin ausreichende Nierenfunktion nach 5 Jahren; bei Erwachsenen waren es hingegen nur 25% (n. s.; Logrank: $p = 0,339$). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz (Logrank: $p = 0,445$; Abb. 4). Ebenso gab es keine Assoziation des Überlebens ohne terminale Niereninsuffizienz mit der familiären

Vorgeschichte, dem Zeitraum zwischen aHUS-Erstmanifestation und -Diagnose oder potenziellen Krankheitsauslösern (Cox-Regressions-Analyse, Daten nicht gezeigt). Analysen der zugrunde liegenden Komplementstörungen zeigten dagegen eine besonders schlechte Prognose für Patienten mit Anti-CFH-Antikörpern oder mit einer Mutation im CFH-Gen (Überleben ohne terminale Nieren-

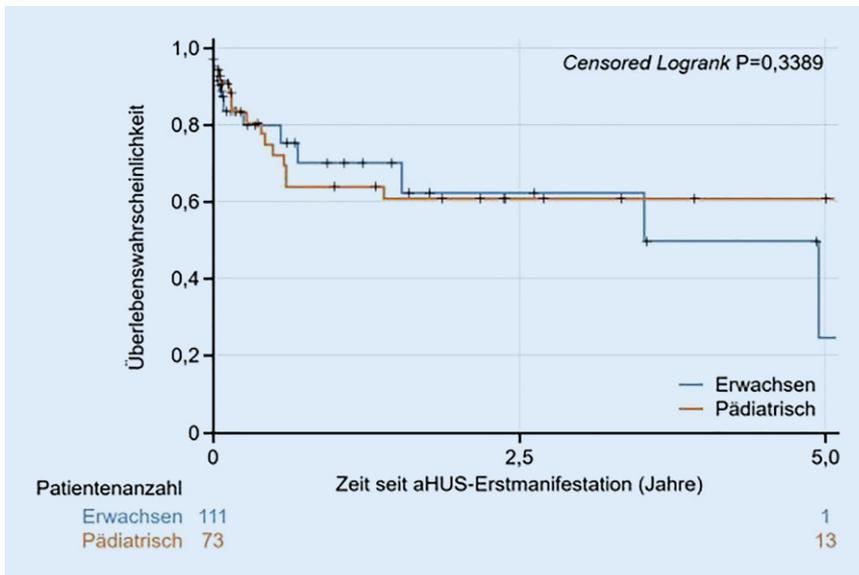


Abb. 3 ▲ Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz nach Alter bei Krankheitsmanifestation (Überlebensrate nach 5 Jahren: 25 % bei Erwachsenen und 61 % bei Kindern). aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

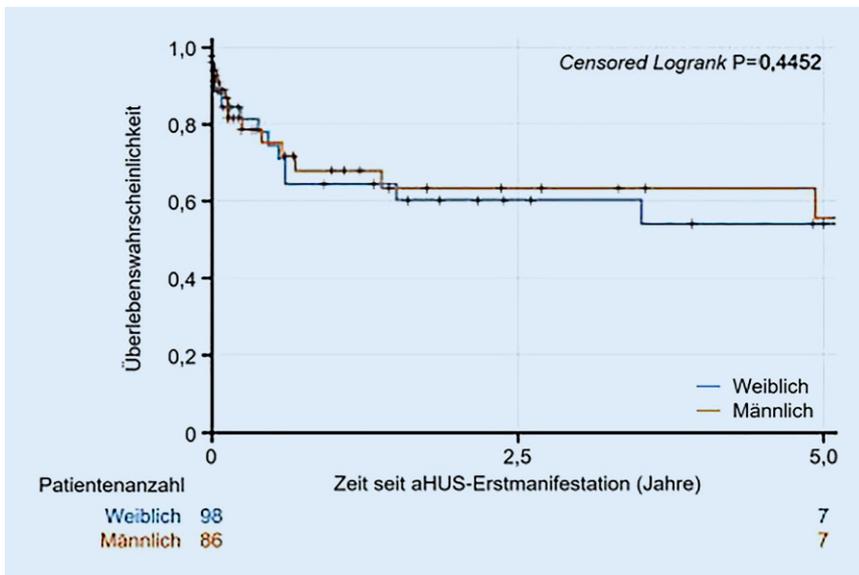


Abb. 4 ▲ Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz nach Geschlecht (Überlebensrate nach 5 Jahren: 54 % bei weiblichem und 56 % bei männlichem Geschlecht). aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

insuffizienz nach 5 Jahren: 0 % bzw. 17 %, n. s.; **Abb. 5**). Bei Kindern mit Nachweis einer CFH-Mutation war die Prognose im Vergleich zur gesamten Patientenpopulation etwas besser; 48 % hatten keine terminale Niereninsuffizienz nach 5 Jahren (Logrank: $p = 0,048$; **Abb. 6**).

aHUS-Rezidive nach Diagnose

Insgesamt erlitten 133 der aHUS-Patienten (67,5 %) Rezidive nach dem ersten Auftreten des aHUS (**Tab. 3**). 28 (14,2 %) dieser Patienten hatten mindestens 3 TMA-Rezidive nach der aHUS-Erstdiagnose. Patienten in einer Subgruppe ($n = 29$) mit aHUS-Erstmanifestation in den Jahren 2006 bis 2011 und Registerabschluss bei mindestens 6-mo-

natiger Krankheitsdauer hatten 27 TMA-Ereignisse (15 pädiatrisch und 12 adult), was einer Rate von 21,0 TMA/100 Personennjahre (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 13,81–30,50) entspricht. Für pädiatrische Patienten lag die Rate bei 17,6/100 Personennjahre (95 %-KI: 9,84–29,00) und für Erwachsene bei 27,6/100 Personennjahre (95 %-KI: 14,25–48,18).

Extrarenale Organmanifestationen im Zusammenhang mit aHUS

Extrarenale Manifestationen kamen vermehrt in der initialen Krankheitsphase vor (22–33 % initial vs. 8–19 % chronisch; **Abb. 7a**). Lediglich Manifestationen im zentralen Nervensystem (ZNS) bildeten eine Ausnahme und waren mit 16,3 und 19,4 % in beiden Krankheitsphasen ähnlich häufig. Ein größerer Anteil der pädiatrischen Patienten hatte im Vergleich zu den Erwachsenen initial gastrointestinale Symptome (47,2 % vs. 27,3 %), wohingegen sich dieses Verhältnis in der chronischen Krankheitsphase umkehrte (13,5 % vs. 28,0 %; **Abb. 7b, c**). Kardiovaskuläre, pulmonale und ZNS-Manifestationen kamen sowohl initial als auch chronisch vermehrt bei Erwachsenen mit aHUS vor (**Abb. 7b, c**). Die Analyse etwaiger Korrelationen zwischen genetischen Faktoren und extrarenalen Manifestationen war aufgrund der geringen Anzahl vorliegender Genanalysen nicht möglich.

Diskussion

Die vorliegenden Registerdaten einer Kohorte von aHUS-Patienten zeigen zum ersten Mal eine systematische phänotypische und genetische Charakterisierung dieser Population in Deutschland.

Im Durchschnitt waren die Patienten in Deutschland bei Krankheitserstmanifestation älter als im globalen Vergleich (mittleres Alter: 33,1 vs. 21,4 Jahre [alle Patienten]; 5,4 vs. 3,8 Jahre [pädiatrisch]; 49,4 vs. 35,4 Jahre [erwachsen]). Der Anteil der Patienten mit aHUS-Erstmanifestation im Erwachsenenalter lag höher als in der globalen Kohorte und in einer französischen Population beschrieben (63 % vs. 55 % bzw. 58 %; [5, 25]). In einer italienischen Studie war dieser Anteil mit 41 % sogar noch geringer

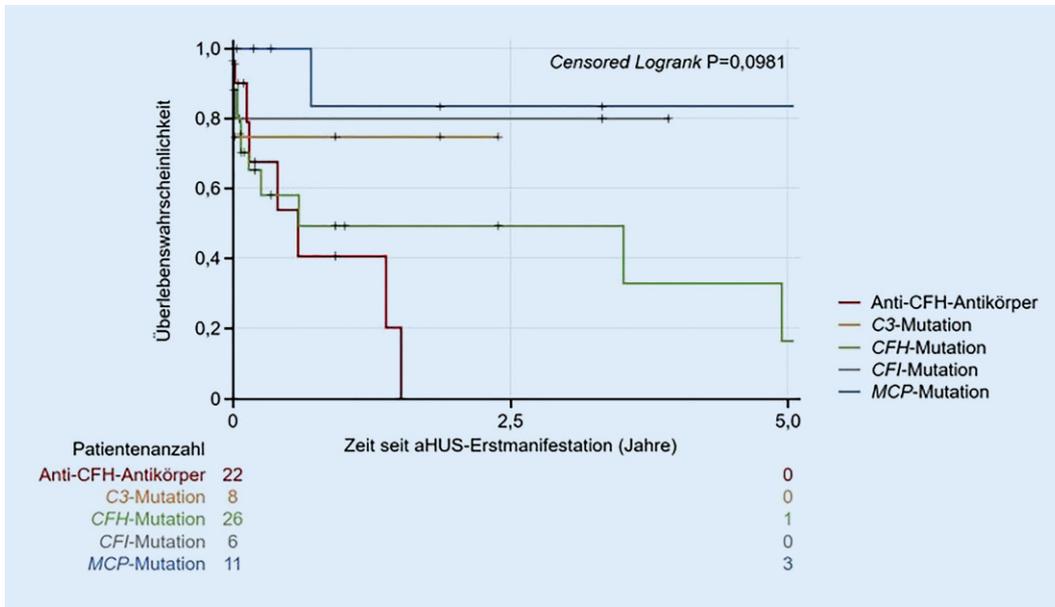


Abb. 5 ◀ Kaplan-Meier-Analysen der Überlebensraten ohne terminale Niereninsuffizienz nach spezifischer Komplementstörung. *aHUS* atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, *C3* Komplementfaktor 3, *CFH* Komplementfaktor H, *CFI* Komplementfaktor I, *MCP* „membrane cofactor protein“

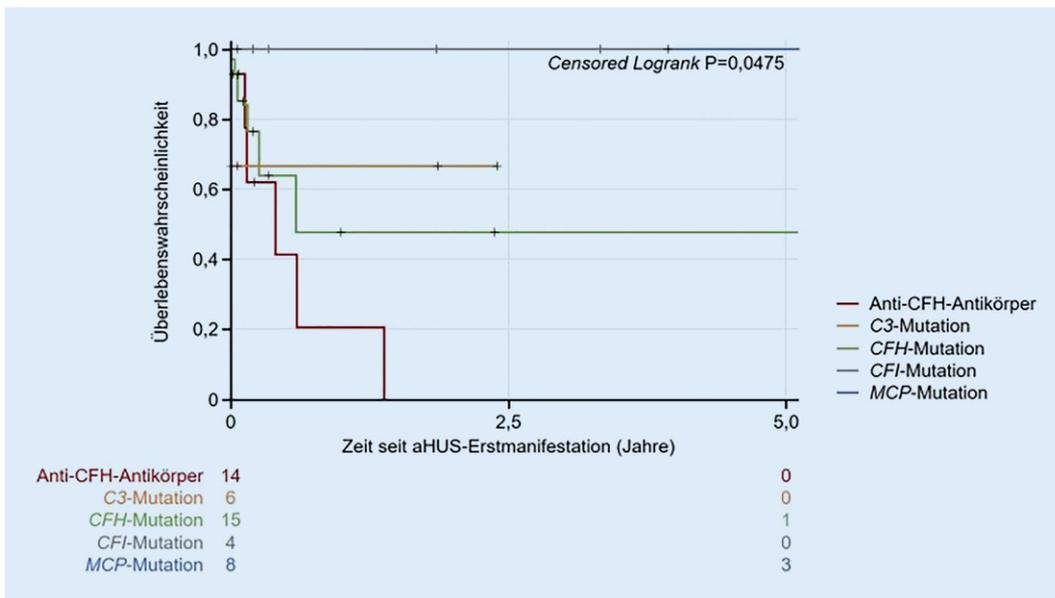


Abb. 6 ◀ Kaplan-Meier-Analysen der Überlebensraten ohne terminale Niereninsuffizienz bei pädiatrischen Patienten nach spezifischer Komplementstörung. *aHUS* atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, *C3* Komplementfaktor 3, *CFH* Komplementfaktor H, *CFI* Komplementfaktor I, *MCP* „membrane cofactor protein“

[21]. Diese Altersunterschiede bei Erstmanifestation deuten möglicherweise auf regionale Variationen hin; wahrscheinlicher sind jedoch Unterschiede beim Studieneinschluss bzw. bessere Kenntnis im Hinblick auf die Erkrankung bei älteren Patienten in den deutschen Zentren.

Der Anteil von erkrankten weiblichen und männlichen Patienten in Deutschland war mit den Daten des gesamten Registers vergleichbar (weiblich: 37% [pädiatrisch]/65% [erwachsen], männlich: 43% [pädiatrisch]/65% [erwachsen]; [25]). In der deutschen Kohorte gab es ebenfalls mehr männliche Patienten

mit pädiatrischer Krankheitserstmanifestation, wobei sich dieses Verhältnis mit zunehmendem Alter umkehrte [25]. Der Anstieg bei den weiblichen Patienten deutet möglicherweise auf ein erhöhtes postpubertäres Risiko oder ein geringeres Risiko vor dem reproduktionsfähigen Alter hin. Die Zunahme der *aHUS*-Häufigkeit bei Frauen im gebärfähigen Alter könnte mit Schwangerschaft als beschriebener Auslöser von *aHUS* zusammenhängen [4, 5]. Allerdings war nur bei 4,8% der erwachsenen weiblichen Patienten eine Schwangerschaft

dokumentiert (vergleichbar mit den Daten des gesamten Registers: 9%; [25]).

aHUS-Patienten in deutschen Zentren hatten im Vergleich zur globalen Registerpopulation seltener eine positive Familienanamnese für *aHUS* und wurden früher im Krankheitsverlauf in das Register aufgenommen [25]. Behandlungsrate und -dauer sowie die Anzahl der Nierentransplantationen waren jedoch bei beiden Populationen ähnlich. Obwohl 68,5% der Patienten bereits in der initialen Krankheitsphase eingeschlossen wurden und 48,2% mit Plasmapherese oder -infusionen behandelt

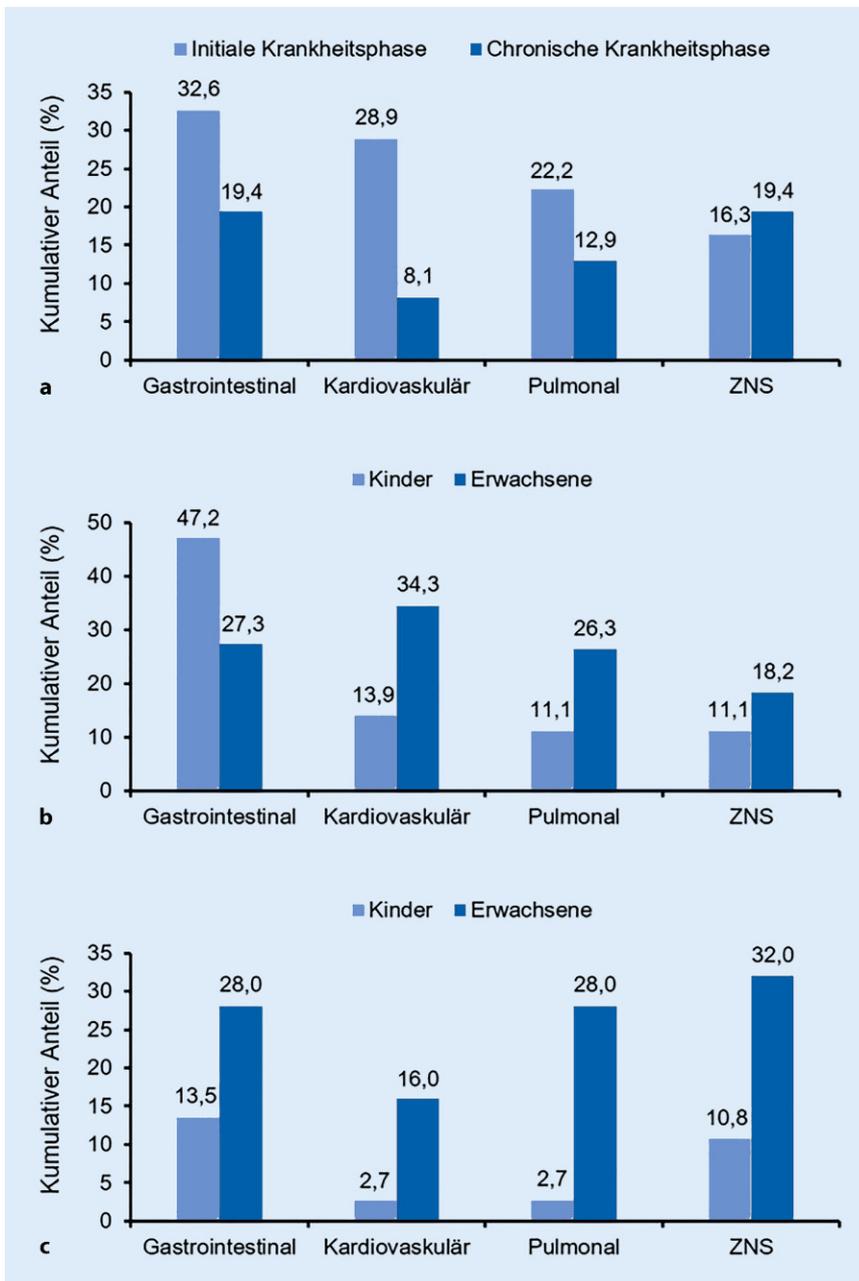


Abb. 7 ▲ Extrarenale Manifestationen im Zusammenhang mit aHUS. **a** Inzidenz extrarenaler Manifestationen in der initialen (≤ 6 Monate) und chronischen (> 6 Monate) Krankheitsphase aller Patienten. **b** Auftreten von extrarenalen Manifestationen in der initialen Krankheitsphase bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. **c** Auftreten von extrarenalen Manifestationen in der chronischen Krankheitsphase bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, ZNS zentrales Nervensystem

wurden, mussten 19,8 % vor Registereintritt chronisch dialysiert werden, 17,3 % benötigten eine Nierentransplantation, und 67,5 % erlitten ein Rezidiv der TMA. Dies bestätigt die schlechte Prognose für Patienten mit aHUS im Hinblick auf das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz.

Publizierte Daten suggerieren, dass bei bis zu zwei Drittel aller diagnostizierten aHUS-Fälle Störungen in komplementregulierenden Proteinen festgestellt werden [5, 6, 21, 22]. In der hier beschriebenen Population zeigte sich ebenfalls bei 68,3 % der Patienten mit umfassenden genetischen Untersuchun-

gen eine Mutation in aHUS-assoziierten Genen [28] oder ein positiver Nachweis von Anti-CFH-Antikörpern. Sowohl bei den pädiatrischen als auch bei den erwachsenen Patienten kamen CFH-Mutationen oder Anti-CFH-Antikörper am häufigsten vor (16,3 und 24,4%). Diese Prävalenz ist vergleichbar mit den Daten des globalen aHUS-Registers sowie deutsch-österreichischer und südkoreanischer Studien [10, 15, 25], während Anti-CFH-Antikörper in einer indischen Kohorte (56 %) häufiger und in anderen kleineren Registerstudien mit 6 % bzw. 11 % deutlich seltener vorkamen [5, 13, 21, 27]. Diese Unterschiede könnten durch regionale (z. B. ethnische) Variationen oder durch unterschiedliche Sensitivität bei der Analyse von Anti-CFH-Antikörpern erklärt werden. In der vorliegenden Kohorte zeigten sich, vergleichbar mit der Gesamtpopulation des globalen aHUS-Registers, keine Unterschiede in der Prävalenz von Anti-CFH-Antikörpern bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Dies widerspricht den Ergebnissen einer französischen Studie, die ein erhöhtes Vorkommen bei pädiatrischen Patienten berichtet [5]. Demnach kommt auch bei erwachsenen Patienten die autoimmune Form des aHUS mit 20,5 % relativ häufig vor. CFH- und MCP („membrane cofactor protein“-)-Mutationen zeigten sich in Deutschland überwiegend bei Patienten mit pädiatrischer Erstmanifestation, was den Befunden der Gesamtpopulation entspricht [25]. Da Veränderungen des Komplementsystems bei aHUS-Patienten das Überleben ohne terminale Niereninsuffizienz sowie das Rezidivrisiko nach Nierentransplantation beeinflussen können, sollten genetische Analysen und Anti-CFH-Antikörper-Untersuchungen bei jeder Erstmanifestation eines aHUS erfolgen, auch um ein umfassenderes Verständnis für den Zusammenhang von Komplementstörungen und Krankheitsverlauf gewinnen zu können.

Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne terminale Niereninsuffizienz war bei allen Patientengruppen in Deutschland niedriger als in der Gesamtpopulation (erwachsen: 25 % vs. 49 %; pädiatrisch: 61 % vs. 73 %; [25]), allerdings mit kürzerem Follow-up bei erwachsenen Patien-

ten ($\leq 7,5$ Jahre vs. 15 Jahre bei Kindern). Das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist mit dem Alter bei Erstmanifestation assoziiert, wobei 61 % der pädiatrischen, aber nur 25 % der erwachsenen Patienten nach 5 Jahren keine Nierenersatztherapie benötigten. Diese Diskrepanz zwischen den Altersgruppen ist in Deutschland ausgeprägter als in der globalen Population und in der französischen Studie beschrieben [5, 25]. Unterschiede im klinischen Alltag, insbesondere frühere Überweisung, schnellere Diagnose, kürzere Untersuchungsintervalle sowie aggressivere Behandlungsmethoden bei Kindern, könnten diese Divergenz erklären. Im Vergleich zu anderen Kohorten [5] war v. a. die renale Prognose von Patienten mit CFH-Antikörpern deutlich schlechter.

Extrarenale Manifestationen wurden vor dem globalen aHUS-Register nur in geringen Fallzahlen oder Literaturreviews berichtet [11, 23], wobei die hier gezeigten Raten von 16,3–32,6 % in der initialen Krankheitsphase diesen Daten ähneln [21, 25].

Mögliche Limitationen dieser Registerstudie sind nicht berichtete Krankheitsereignisse, fehlende Daten von Patienten mit schlechter Prognose (Patienten, die vor Studieneinschluss verstarben), abweichende und unterschiedliche Interpretationen der Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss oder inadäquate Folgeuntersuchungen (Anteil „lost to follow-up“: 15,4 %). Das aHUS wird durch ein Ausschlussverfahren diagnostiziert, wodurch ein Spielraum in der Auslegung nicht auszuschließen ist [8, 14, 19]. Eine Standardisierung der Diagnostik über verschiedene Studienzentren war nicht gegeben, was sich auch im relativ geringen Anteil an Patienten mit umfassender genetischer Diagnostik ($n = 63$ von 197 Patienten) widerspiegelt. Trotz möglicher Unterschiede zwischen verschiedenen Zentren bei Diagnostik, TMA-Beurteilung und genetischen Untersuchungen tragen diese Daten grundlegend zum Verständnis des aHUS bei.

Fazit für die Praxis

- Diese Studie zeigt, dass die deutsche Subpopulation des globalen aHUS-Registers weitgehend durch die Ergebnisse der Gesamtpopulation repräsentiert wird.
- Auch in der deutschen Kohorte war eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für terminale Niereninsuffizienz assoziiert.
- Mutationen in CFH oder Anti-CFH-Antikörper sind mit einer schlechteren renalen Prognose verbunden, wohingegen MCP- und C3(Komplementfaktor 3)-Mutationen, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, einen günstigeren Verlauf bedeuten.
- Insgesamt bestätigen diese Daten die schlechte Prognose bei Patienten mit aHUS ohne zielgerichtete Therapie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Schaefer

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg,
Deutschland
franz_schaefer@med.uni-heidelberg.de

Danksagung. Wir möchten uns bei den Patienten, ihren Familien, dem klinischen Personal sowie den teilnehmenden Prüfärzten und Studienzentren bedanken. Diese Studie wurde von Alexion Pharmaceuticals Inc. (New Haven, CT) finanziert. Die Erstellung des Manuskripts wurde von Physicians World Europe GmbH (Mannheim, Deutschland), finanziert durch Alexion Pharma Germany GmbH (München, Deutschland), unterstützt. Weiterhin möchten wir C. Wanner danken für die Beteiligung an der Datenakquise.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.S. Haas, M. Nitschke, J. Menne, M. Guthoff, A. Gäckler, H. Bruck, L. Pape, U. Vester, E. Wühl, H. Billing, R. Herbst, F. Thaïss, B. Hoppe, L.T. Weber, S. Zschiedrich, T. Feldkamp, J. Oh, M. Bald, B. Schröppel, J.B. Holle, W. Jabs, J. Beckermann, K. Budde, R. Faulhaber-Walter und F. Schaefer geben an, dass sie Unterstützung oder Honorare von Alexion Pharma erhalten haben. M. Nitschke, J. Menne und W. Jabs geben an, dass sie zudem Unterstützung oder Honorare von Ablynx und Sanofi-Genzyme erhalten haben. U. Vester gibt an, dass er zudem Unterstützung oder Honorare von Pfizer Pharma erhalten hat. L.T. Weber gibt an, dass er zudem Unterstützung oder Honorare von Astellas Pharma GmbH erhalten hat. T. Feldkamp gibt an, dass er zudem Unterstützung oder Honorare von Akari, Ablynx und Sanofi erhalten hat.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al (2009) Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24:687–696
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al (2015) An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 35:421–447
3. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al (2016) Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 68:84–93
4. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 21:859–867
5. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:554–562
6. George JN, Nester CM (2014) Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371:654–666
7. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB (2014) Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. *AHRQ Methods for Effective Health Care*, Bd. 13(14)-EHC111. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville
8. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al (2017) Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 91:539–551
9. Greenbaum LA, Fila M, Ardisino G et al (2016) Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 89:701–711
10. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB et al (2013) Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:407–415
11. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T (2014) Extrarenal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2:1–16
12. Jokiranta TS (2017) HUS and atypical HUS. *Blood* 129:2847–2856
13. Jozsi M, Licht C, Strobel S et al (2008) Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 111:1512–1514

14. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez De Cordoba S (2016) Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 14(Suppl 11):2–15
15. Lee JM, Park YS, Lee JH et al (2015) Atypical hemolytic uremic syndrome: Korean pediatric series. *Pediatr Int* 57:431–438
16. Legendre CM, Licht C, Muus P et al (2013) Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368:2169–2181
17. Licht C, Ardisino G, Ariceta G et al (2015) The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *Bmc Nephrol* 16:207
18. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al (2015) Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87:1061–1073
19. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al (2016) An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 31:15–39
20. Müller D, Holle J, Jordans I et al (2016) Leitlinie “Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter”. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/166-002.html>
21. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1844–1859
22. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676–1687
23. Noris M, Remuzzi G (2014) Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 10:174–180
24. Rodwell C, Aymé S (2014) Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. Part I: Overview of rare disease activities in Europe. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArRDActivities.pdf>
25. Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G et al (2018) Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 94:408–418
26. Shatzel JJ, Taylor JA (2017) Syndromes of thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am* 101:395–415
27. Sinha A, Gulati A, Saini S et al (2014) Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 85:1151–1160
28. Vieira-Martins P, El Sissy C, Bordereau P, Gruber A, Rosain J, Fremeaux-Bacchi V (2016) Defining the genetics of thrombotic microangiopathies. *Transfus Apher Sci* 54:212–219

Hier steht eine Anzeige.