



Pressemitteilung

GTH erforscht EHEC-Entstehung: Entwicklung von zielgerichteten Therapien

Während die Zahl der Infektionen mit entero-hämorrhagischer *Escherichia coli* (EHEC) in Norddeutschland glücklicherweise wieder abnimmt, leiden noch immer viele Patienten am hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS). Wissenschaftler der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) erforschen Entstehungsmechanismen der Erkrankung, um zielgerichtete Therapien für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

Das HUS gehört zu einer Gruppe von Erkrankungen, den thrombotischen Mikroangiopathien, bei denen es zu unkontrollierter Bildung von Blutgerinnseln in mikroskopisch kleinen Arterien und Kapillaren der inneren Organe kommt. Neben dem HUS ist vor allem die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ein typischer Vertreter der thrombotischen Mikroangiopathien. Beide Erkrankungen haben unterschiedliche Ursachen, dagegen sind Organschäden und klinische Symptome weitgehend ähnlich. Die Abgrenzung der beiden Erkrankungen war deshalb schon immer schwierig und wurde oft hinterfragt. Nur vor diesem Hintergrund kann man verstehen, warum derzeit bestimmte neue Therapieformen bei schwer betroffenen HUS-Patienten eingesetzt werden.

Entstehung und Therapie der klassischen TTP wurden in den vergangenen Jahren intensiv und mit Erfolg erforscht. Die GTH-Mitglieder **Professor Dr. Bernhard Lämmle** und **PD Dr. Johanna Kremer Hovinga** gehören zu den führenden Wissenschaftlern auf diesem Gebiet. Sie und ihre Mitarbeiter am Inselspital in Bern konnten zeigen, dass die TTP durch die verminderte Aktivität eines im Blut zirkulierenden Enzyms ausgelöst werden kann. Dieses Enzym mit der Bezeichnung ADAMTS13 reguliert die Aktivität des von-Willebrand-Faktors, einem Gerinnungsfaktor der die Anhaftung von Blutplättchen an verletzte Gewebsbezirke vermittelt. Kommt es zu einer Verminderung der ADAMTS13-Aktivität, werden besonders aktive von-Willebrand-Faktor-Moleküle gebildet, die auch ohne Verletzung zu einer

Pressemitteilung

Verklumpung von Blutplättchen führen können. Die dadurch entstehenden kleinen Gerinnsel verlegen die Mikrostrombahn, was wiederum zu Organschäden durch Minderdurchblutung führt. Ursachen der verminderten ADAMTS-13-Aktivität sind entweder ein angeborener Mangel oder die Bildung von Antikörpern, die gegen das Enzym gerichtet sind (Abb.). Mit einem Austausch des Blutplasmas (sog. Plasmapherese mit Ersatz von gefrorenem Frischplasma, GFP) können die Autoantikörper entfernt und gleichzeitig funktionsfähige ADAMTS13 ersetzt werden. Die Plasmapherese ist deshalb Standard in der Behandlung der TTP.

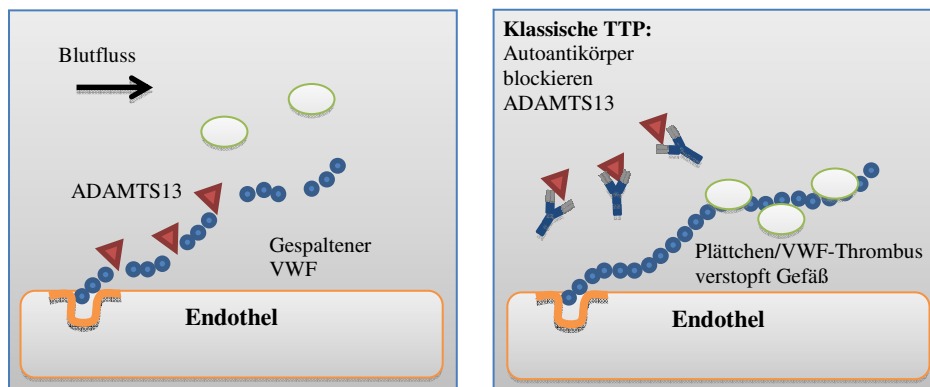


Abbildung: Pathomechanismus der klassischen TTP.

Linkes Bild: unter normalen Umständen spaltet ADAMTS13 den VWF während dessen Freisetzung aus Endothelzellen und reguliert dadurch dessen Aktivität. Rechtes Bild: kommt es zur Bildung von Autoantikörpern, kann ADAMTS13 nicht wirken. Riesige VWF-Moleküle bilden zusammen mit Blutplättchen einen Thrombus.

Auch in der **Entstehung des HUS** kommt es zu Mikrothrombosen.

Verantwortlich sind aber andere Mechanismen. Beim typischen, Diarrhö-assoziierten HUS (**D-HUS**) schädigt das Shiga-Toxin der EHEC-Bakterien die empfindlichen Endothelzellen. Davon ist auch bei der aktuellen Erkrankungswelle auszugehen. Nicht vollständig geklärt ist, wie es zur thrombotischen Mikroangiopathie und damit zum Organschaden kommt.

Professor Dr. Budde vom Medilys-Labor in Hamburg hat festgestellt, dass der von-Willebrand-Faktor im Blutplasma betroffener Patienten sehr wohl gespalten wird, und die ADAMTS13-Aktivität nicht vermindert ist. Der Kinderarzt **Professor Dr. Schneppenheim** vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ergänzt, dass es in seltenen Fällen auch ohne EHEC-Infektion zum HUS kommen kann. Dieses atypische HUS (**A-HUS**) beruht auf



Pressemitteilung

Störungen in der Regulation des sogenannten Komplementsystems. Dabei handelt es sich um einen angeborenen Abwehrmechanismus, der Bakterien zerstört, indem er Löcher in die Bakterienwände bohrt. Gerät seine Regulation aus dem Gleichgewicht, können auch körpereigene Zellen attackiert werden, wovon beim A-HUS typischerweise die Endothelzellen kleiner Nierengefäße betroffen sind. Aktuelle Studien legen nahe, dass eine Blockade des Komplementsystems durch den therapeutischen Antikörper Eculizumab bei Patienten mit A-HUS wirksam ist.

Tabelle: Vergleich von HUS und klassischer TTP

	D-HUS	A-HUS	Klassische TTP
Entstehung			
Auslöser	EHEC (Shiga-Toxin)	Fehlregulation des Komplementsystems	Autoantikörper gegen ADAMTS13
ADAMTS13-Aktivität	Normal oder leicht vermindert	Normal oder leicht vermindert	Stark vermindert
Thrombotische Mikroangiopathie	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden
Therapie			
Plasmapherese und Ersatz durch GFP	Wirksamkeit unklar	Wirksamkeit unklar	Standardtherapie
Eculizumab	Wirksamkeit unklar	Zwei Studien legen Wirksamkeit nahe	Nicht anzunehmen

Die **Therapie des D-HUS** ist bislang vor allem supportiv, d.h. unterstützend und an den Symptomen orientiert. Eine ursächliche, an den Entstehungsmechanismen der thrombotischen Mikroangiopathie ansetzende Therapie existiert nicht, im Gegensatz zu TTP und A-HUS.

Vor diesem Hintergrund wurden vor allem schwer betroffene HUS-Patienten in den vergangenen Wochen mit Verfahren behandelt, die für das D-HUS wissenschaftlich noch nicht gesichert sind. So ist die Wirksamkeit der Plasmapherese, die für die TTP als Standardtherapie gelten kann, beim D-HUS nicht belegt. Patienten, die nicht auf Plasmapherese angesprochen hatten, wurden zum Teil mit dem Komplement-Antikörper Eculizumab behandelt. Dies war in drei kürzlich publizierten Einzelfällen von D-HUS erfolgreich, systematische Auswertungen zur Wirksamkeit der aktuell behandelten Patienten liegen aber noch nicht vor.



Pressemitteilung

Wichtig für die **Entwicklung neuer, rationaler Therapien** erscheint ein besseres Verständnis des Entstehungsmechanismus der thrombotischen Mikroangiopathie. Produzieren EHEC-Bakterien vom Stamm O104:H4 mehr Toxin als Stämme früherer Ausbrüche? Produzieren sie zusätzlich noch andere Toxine? Oder sind Wirtsfaktoren, also individuell unterschiedliche Eigenschaften von Immunsystem und Hämostase, für den Verlauf entscheidend? **Professor Dr. Andreas Greinacher** von der Universität Greifswald und Kollegen haben die Hypothese aufgestellt, dass der schwere EHEC-Infekt vielleicht bei manchen Patienten eine Fehlregulation des Immunsystems mit Bildung von Autoantikörpern provoziert. Sind es Autoantikörper gegen ADAMTS13 wie bei der klassischen TTP? Eher nicht: zumindest ist die ADAMTS13-Aktivität der bislang untersuchten Patienten normal. Die Suche geht also weiter: nach dem fehlenden Link in der Pathogenese des HUS.

*Gern vermitteln wir Kontakt zu den o. g. Experten für ein Interview:
mail@gth-online.org*

Pressekontakt

Dr. med. Andreas Tiede, PhD (Sekretär im Vorstand)
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung (GTH) e.V.
Kontakt: mail@gth-online.org

Über die GTH

Die Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung e.V. (GTH) wurde 1956 gegründet und hat derzeit rund 820 Mitglieder. Der interdisziplinäre gemeinnützige Verein vereint Forscher aus dem deutschsprachigen Raum und fördert die Forschung und die Verbreitung der Kenntnisse auf dem Gebiet der Hämostase und Thrombose. Die Gesellschaft veranstaltet interdisziplinäre Kongresse und spezielle Symposien auf dem Gebiet der Hämostase und Thrombose. Sie unterhält Arbeitsgruppen und fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs auf ihrem Fachgebiet.

GTH Presseausendungen werden betreut durch die Schattauer GmbH für die
GTH - Geschäftsstelle | Max-Lebsche-Platz 32 | 81377 München | E-Mail: mail@gth-online.org |
Web: www.gth-online.org | Telefon: +49 89 8208 865-8 | Fax: +49 89 8208 865-9