



Zentrum für **Transfusionsmedizin** und **Zelltherapie** Berlin

Ein Gemeinschaftsunternehmen der
Charité – Universitätsmedizin Berlin und
des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost



Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) Pathophysiologie und Therapie

Hämatologie Heute | Dr. B. Mayer | 19. April 2013

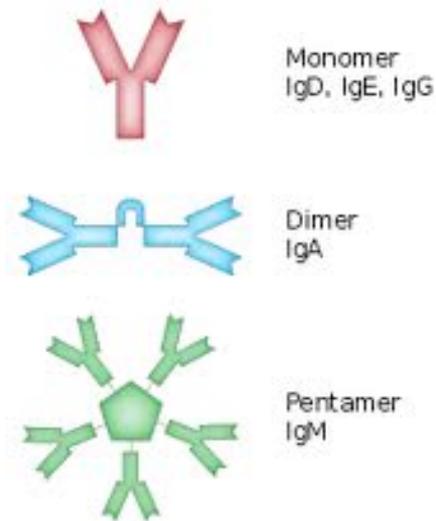


Inzidenz ca. 1-3:100 000

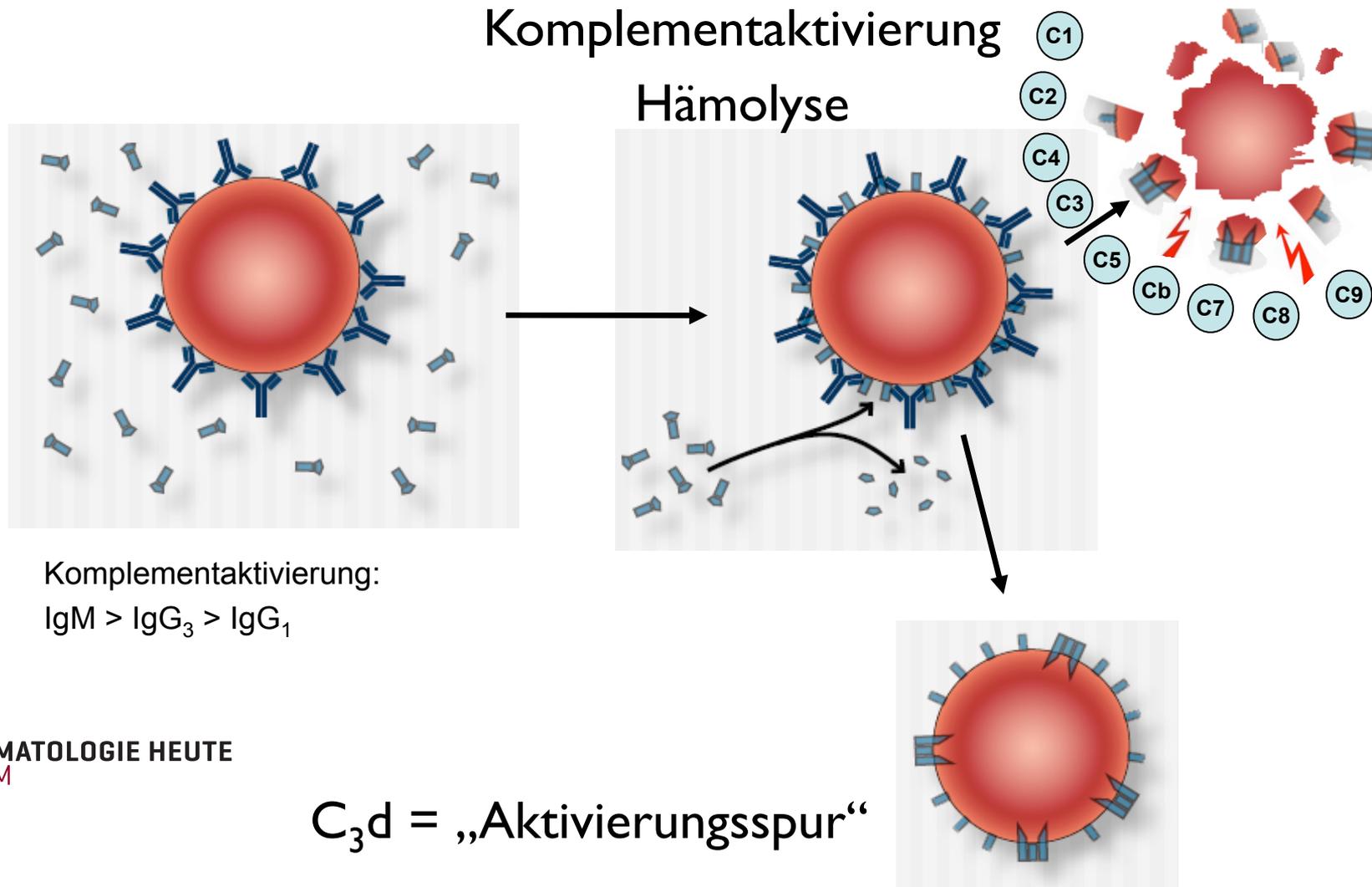
- AIHA vom Wärmetyt (ca. 70%)
- AIHA vom Kältetyt (ca. 20%)
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie (Donath-Landsteiner)
- Medikamentös-induzierte AIHA



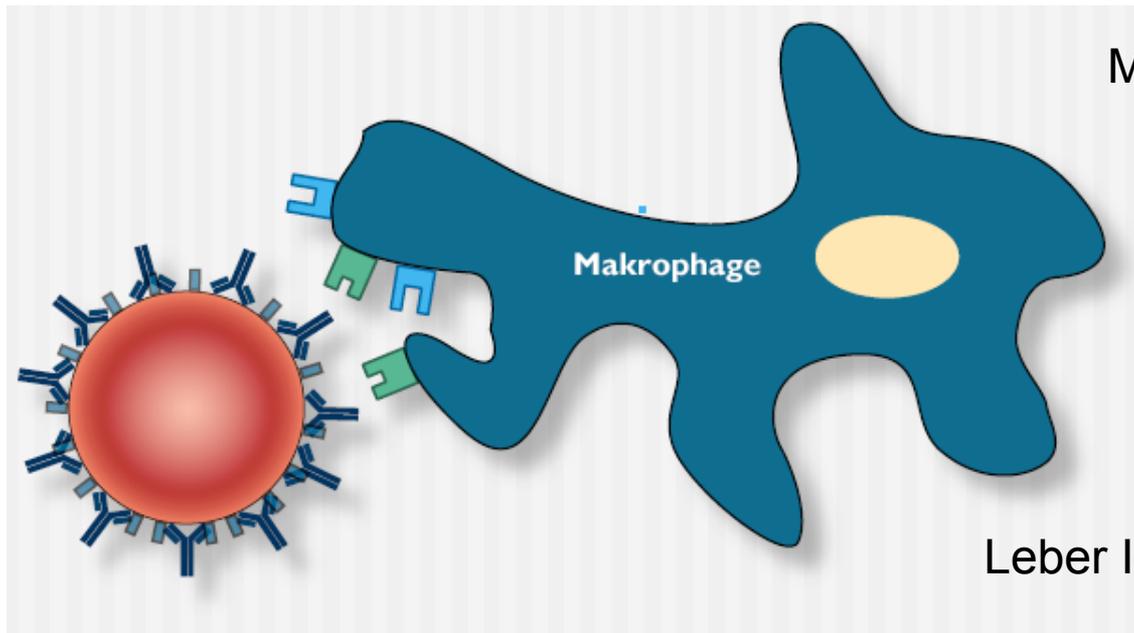
- vorzeitiger Abbau der Erythrozyten durch **Autoantikörper**
- verschiedene Immunglobulinklassen:
IgG > IgM > IgA
- mit oder ohne Komplementbeteiligung
- Extravasale und / oder intravasale Hämolyse



Intravasale Hämolyse

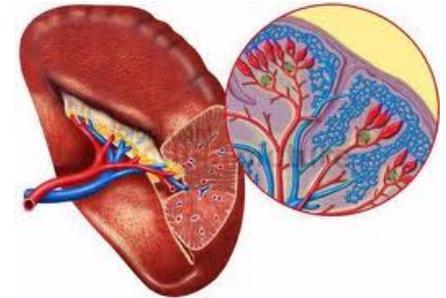


Extravasale Hämolyse

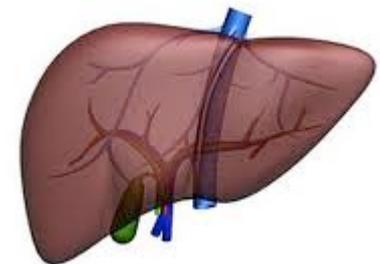


MILZ IgG

Leber IgG, C₃b



© medicalpicture no: 27540



Rezeptoren:

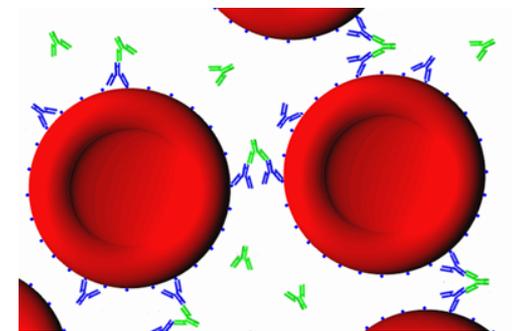
$IgG_3 > IgG_1 > IgG_2, C_3b,$

- Nachweis einer **Hämolyse** (Hb, LDH, indir. Bilirubin, Haptoglobin, Retikulozyten, Sphärozyten)

und

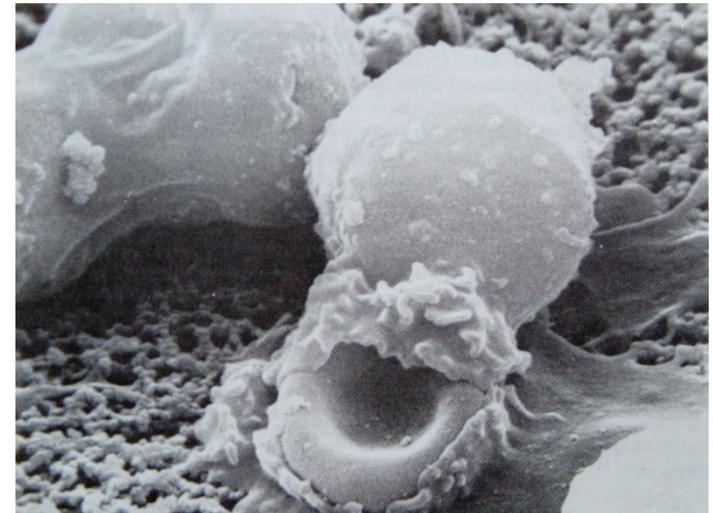
- Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten / **positiver Coombstest** (direkter Antiglobulintest*)

*Beladung der Patientenerythrozyten mit Immunglobulinen und / oder Komplement



- AIHA vom Wärmetyt
- AIHA vom Kältetyt
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie
(Donath-Landsteiner)
- Medikamentös-induzierte AIHA

- Häufigste Form der AIHA (70 - 80% aller AIHA)
- Inzidenz 1 : 30.000 bis 1: 70.000
- alle Altersstufen, 2 Altersgipfel: ältere Menschen > Kinder (< 4 Jahre)
- $\text{♀} : \text{♂} = 2 : 1$
- Häufig chronischer Verlauf



Ätiologie

- idopathische Form (50%)
- sekundäre / symptomatische Form (50%)
 - Lymphoproliferative Erkrankungen (v.a. CLL)
 - Autoimmunerkrankungen (SLE, RA, Colitis Ulcerosa)
 - solide Tumore
 - Infektionen
 - Immundefekte (angeboren und erworben)
 - Transplantation
 - selten Thymome und Leukämien

AIHA nicht selten Primärmanifestation

Klinisches Bild vorwiegend extravasale Immunhämolyse

- variabel: milde, starke, massive Hämolyse bzw. Anämie
- Symptome: abhängig von der Hämolyse – bzw. Anämiestärke

Blässe, Ikterus, Abgeschlagenheit, Angina,
Tachykardie, Dyspnoe, Palpitation, Ohrensausen

selten:
Bauch- und Flankenschmerzen,
bei massiver Hämolyse dunkler Urin,
Spleno- und/oder Hepatomegalie

AIHA vom Wärmetyt



Serologie (Coombstest)

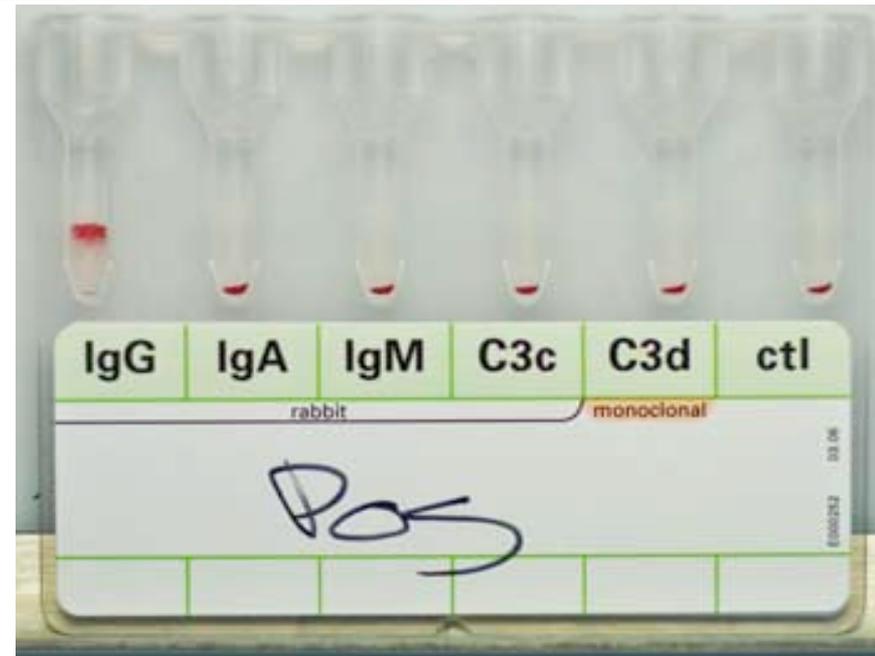
IgG 30%

IgG + C3d 60%

IgG + C3d ± IgA ± IgM 10%

IgM ± C3d selten

IgA allein sehr selten



in 40% - 60% freie Autoantikörper (panagglutinierend)
=> **positive Kreuzprobe**





Therapie: weitgehend empirisch, keine Richtlinien

- Therapie der Anämie
- Verhinderung der Hämolyse
- Ggf. Behandlung der Grunderkrankung



Therapie der Anämie

- Die schnellwirksamste Therapie ist die Bluttransfusion
- im Notfall (anämische Hypoxie) trotz positiver Kreuzprobe transfundieren

vor der Transfusion: Therapiebeginn mit
1 – 2 mg/kg/KG Prednisolon

Primärtherapie Kortikoide

<u>Therapie</u>	<u>Dosis</u>	<u>Effekt %</u>	
		<u>Initial (CR)</u>	<u>dauerhaft</u>
Prednisolon / Prednison	1 – 1,5 mg/ kg	80 (<20)	< 50
Dexamethason	40 mg/d für 4 Tage	80	?

Typische Steroid-induzierte Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Diabetes, Psychosen, Cushing etc.)

Splenektomie

- initial 60 – 75% Therapieerfolg
- langfristig hohe Rückfallrate bzw. ungenügende Remission
- Viele Pat. (30-50%) benötigen weiterhin Steroide oder andere 2nd line Therapie

- NW: Infektanfälligkeit (lebenslang)

- Keine Splenektomie bei Kindern < 5 – 7 Jahre

Rituximab

- Anti-CD20 (Lymphomtherapie), **off label use in AIHA**
- Dosis: 375 mg/m²/Woche x 4
- Wirkeintritt sehr variabel (Tage – Monate)
- wenige prospektive Studien: initial Therapieerfolg > 60% (bis zu 100%, v.a. bei Kindern)
- Langfristig? z. T. hohe Rückfallrate bzw. ungenügende Remission
- NW: B-Zell Ablation > 1 Jahr
Infektionen (z.T. schwer); Neutropenie, akute allerg. Reaktionen
prog. multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
schwere Hautreaktionen (TEN, SJS)
AIHA

Immunsuppressiva

- Azathioprin 2-4 mg / kg
- Cylophosphamid 1-2 mg / kg
- Mycophenolatmofetil 1-2 g / d

- Therapieerfolg 40 – 60%

- NW: KM-Depression, lymphoproliferative Erkrankungen, Infektionen, Hepatotoxizität

Weitere therapeutische Maßnahmen

- | | |
|---------------------------|--|
| ■ Plasmapherese | Effekt ist nicht gesichert |
| ■ i.v. Immunglobuline | Effekt ist nicht gesichert |
| ■ Immunadsorption | selten effektiv |
| ■ Stammzelltransplant. | experimentelle Therapie |
| ■ Ciclosporin | selten effektiv, hohe Toxizität |
| ■ Danazol | selten effektiv |
|
 | |
| ■ Alemtuzumab (Anti-CD52) | Einzelfälle: Refrakt. AIHA bei B-CLL
lange Immunsuppression, hohe Toxizität |
| ■ Eculizumab (Anti-C5) | Einzelfälle: Refrakt. intravasale AIHA |
|
 | |
| Erythropoetin | Einzelfälle: AIHA und Retikulozytopenie |

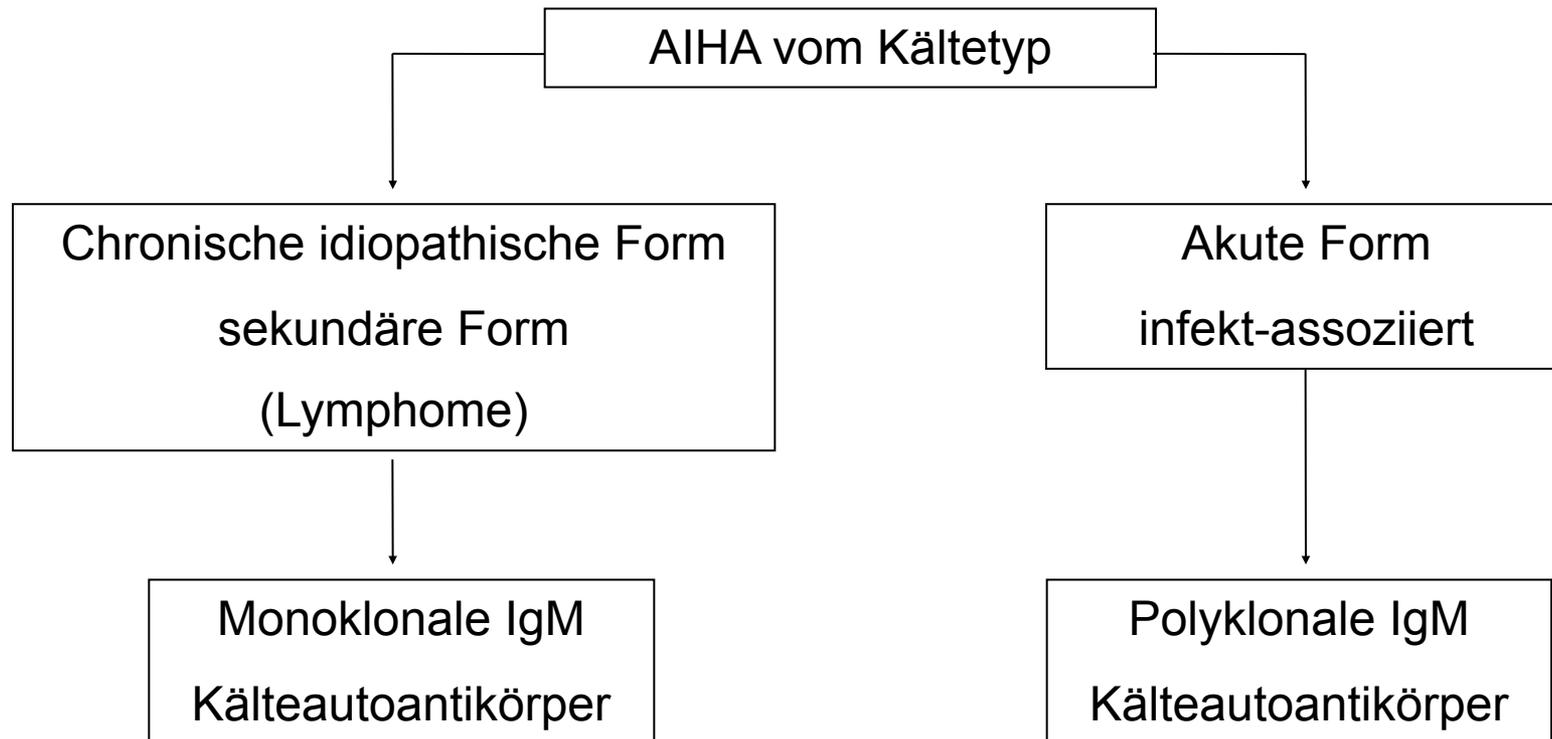
Therapie - Praktisches Vorgehen bei chronischer AIHA vom Wärmetyt

- Hb \geq 6 g/dl: Prednisolon
- Hb < 6 g/dl: Dexametason
- => Nach Stabilisierung Prednisolon (< 7,5 mg/d) als Dauertherapie
- => Keine Stabilisierung Azathioprin + Prednisolon (niedrige Dosis)
- => Keine Stabilisierung Cyclophosphamid + Prednisolon (niedrige Dosis)
- => Keine Stabilisierung Rituximab
- => Intravasale IH und keine Stabilisierung Eculizumab*
(IgM Autoantikörper + Komplement)

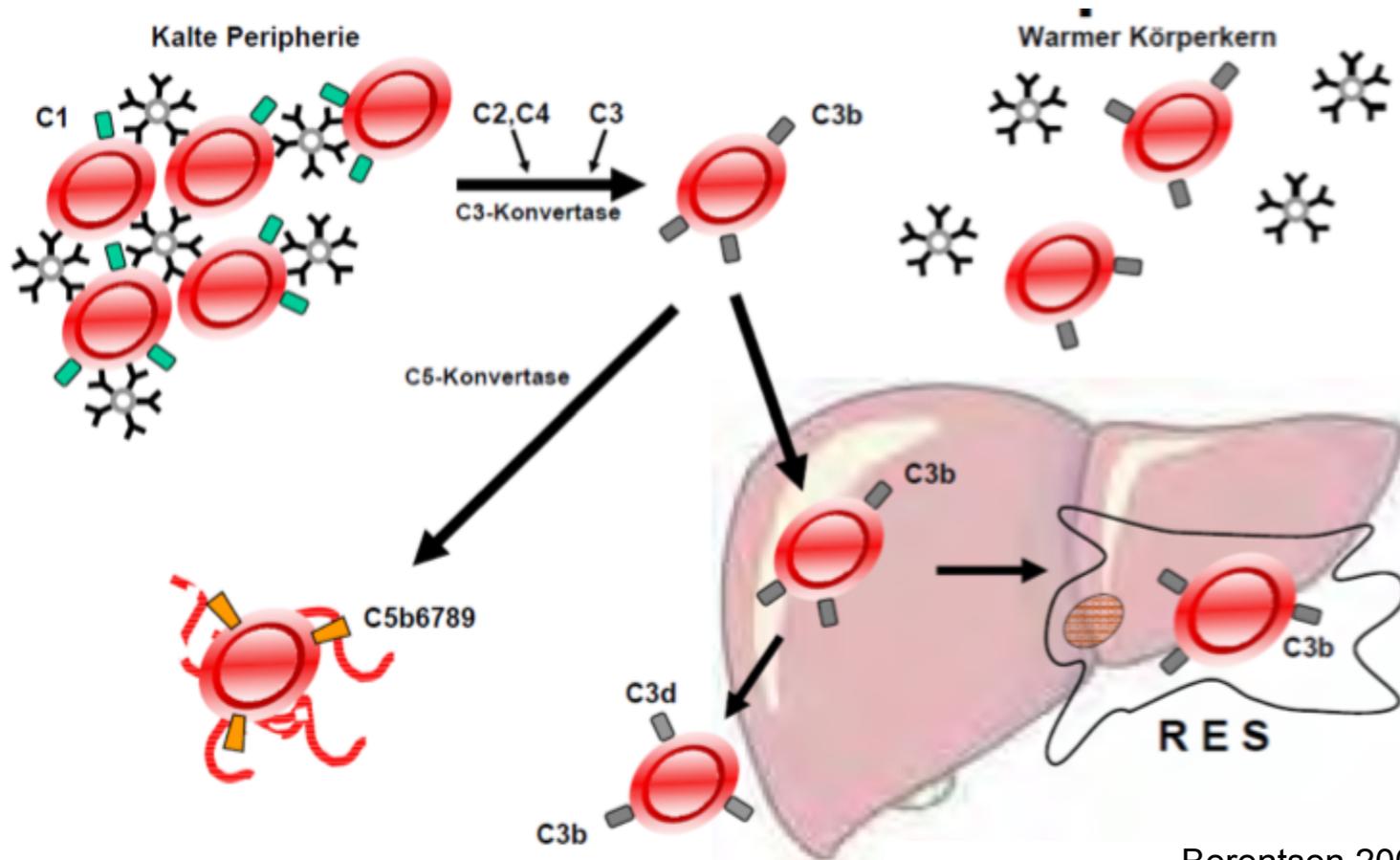
* Impfung gegen Meningokokken

- AIHA vom Wärmetyt
- **AIHA vom Kältetyt**
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie
(Donath-Landsteiner)
- Medikamentös-induzierte AIHA

AIHA vom Kältetyp



AIHA vom Kältetyp - Pathophysiologie



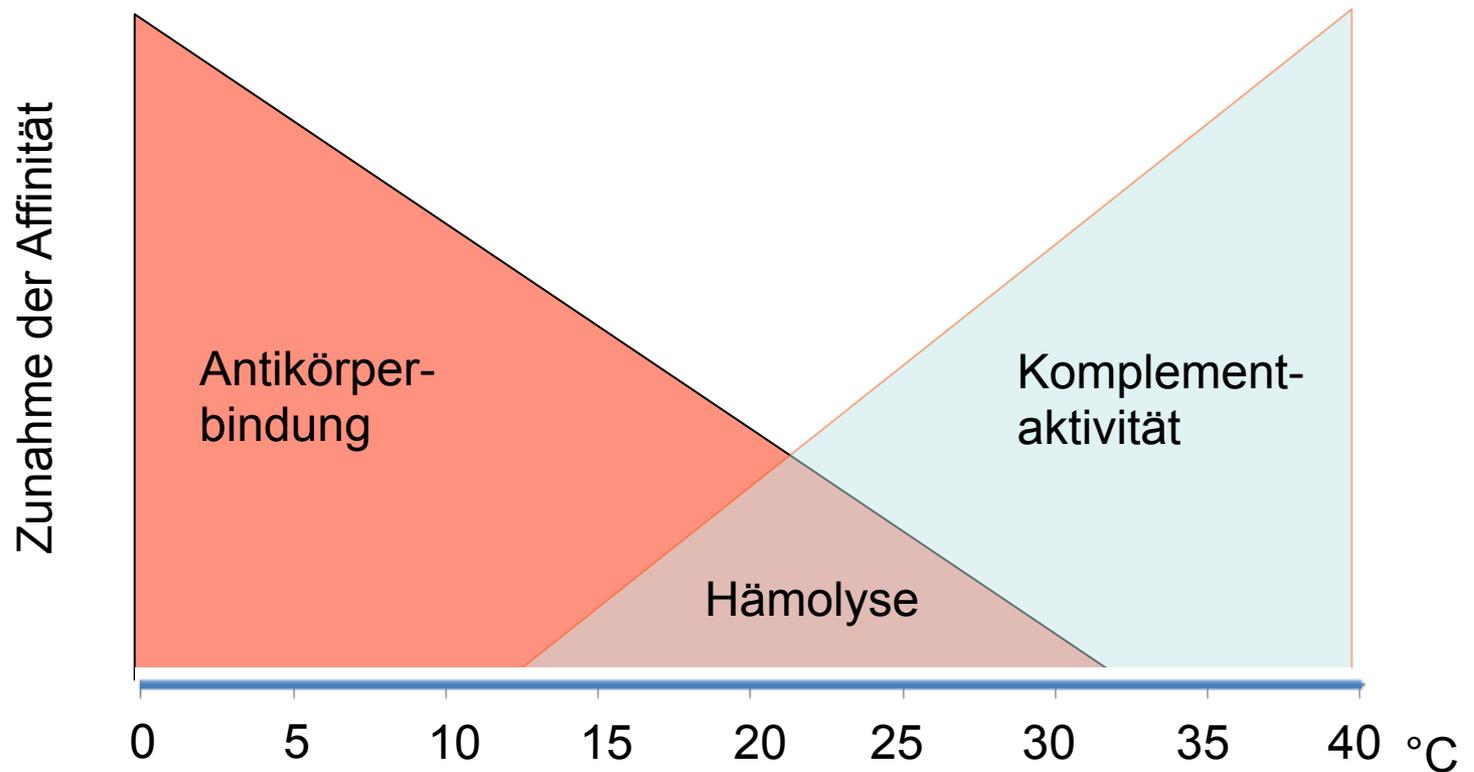
Berentsen 2007



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

AIHA vom Kältetyp

Temperaturbereiche für Antikörperbindung und
Komplementaktivität





Klinisches Bild

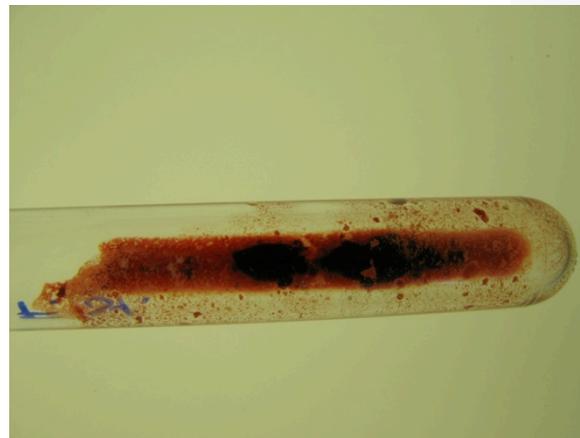
- Chronische Anämie: meist milde – moderate Hämolyse
- Hämolytische Krisen v.a. bei Kälteexposition
- Hämoglobinurie
- Akrozyanose ohne reaktive Hyperämie
- Raynaud Symptomatik



AIHA vom Kältetyp

Laborcharakteristika

- Erythrozytenagglutination (Raumtemperatur)
- C3d-positiver Coombstest
- Nachweis von Kälteagglutininen



AIHA vom Kältetyp

Therapie

- Kälteschutz: „keep it warm“
- ggf. Bluttransfusion (Wärmegerät)
- Rituximab (40-50% Therapieerfolg, häufig Rezidive)
- Eculizumab bei lebensbedrohlicher Hämolyse durch AK mit hoher Temperaturamplitude ($> 34^{\circ}\text{C}$)
- Plasmapherese (z.B. Herzchirurgie – Hypothermie)
- keine Indikation für Steroide und Splenektomie



- AIHA vom Wärmetyt
- AIHA vom Kältetyt
- **Paroxysmale Kältehämoglobinurie**
(Donath-Landsteiner)
- Medikamentös-induzierte AIHA

Paroxysmale Kältehämoglobinurie (Donath-Landsteiner Hämolyse)



Zentrum für Transfusionsmedizin
und Zelltherapie Berlin

- akute virus-assoziierte Form
Häufigste Immunnämolyse im Kindesalter (< 10 Jahre)
- Syphilis – assoziierte Form (selten)
- idiopathische Form (Rarität)
- kongenitale Form (selten)



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

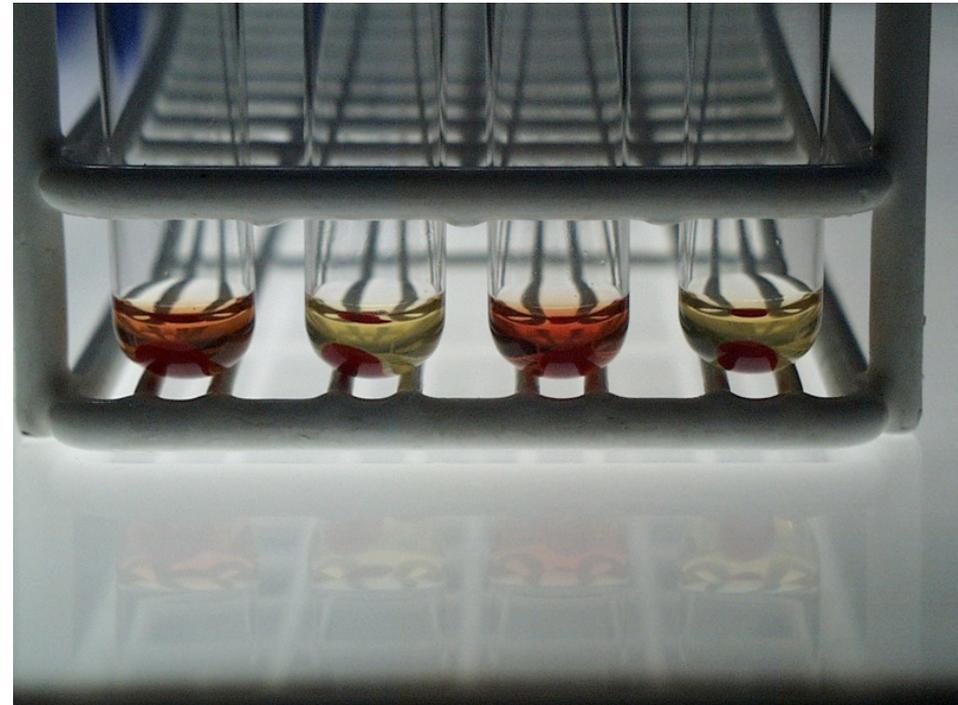
Klinisches Bild

- komplementaktivierende biphasische IgG-Kälteautoantikörper
- Manifestation typischerweise als hämolytische Krisen nach Kälteexposition
- Schwere intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie

Diagnostik:

- DAT positiv mit Anti-C3d
- Test auf biphasische Hämolyse (Donath-Landsteiner Test)

Probe warm transportieren!!





- Hämolyse in der Regel spontan reversibel

Therapie:

- Symptomatisch: **Schutz vor Kälte**
- ggf. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten über ein Wärmegerät
- Steroide: i. d. Regel wirkungslos



- AIHA vom Wärmetyt
- AIHA vom Kältetyt
- AIHA Mischformen
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie
(Donath-Landsteiner)
- **Medikamentös-induzierte AIHA**

- Komplementaktivierende, Medikamenten-abhängige Antikörper
- akute intravasale Hämolyse, z. T. drastische Hb-Abfälle
- Letalität: bis zu 40%
- Inzidenz: ca. 1:1.000.000 (Dunkelziffer?)

Welche Medikamente verursachen Hämolysen?



ca. 130 Substanzen als Auslöser beschrieben
Häufigste Gruppen: Antibiotika, NSAID, Chemotherapeutika

	Charté Berlin
Medikament	58 Fälle (1997-2013)
Diclofenac	19
Piperacillin	11
Oxaliplatin / Carboplatin	10
Ceftriaxon	9
andere Cephalosporine	2
Rifampicin	2
Cotrimoxazol	1
Imeron (Röntgen-KM)	1
Ibuprofen	1
Etoricoxib	1
5-FU (Fluorouracil)	1



Therapie

- Sofortiges **Absetzen** des Medikamentes
=> Komplettremission
- Ggf. Plasmapherese
- symptomatisch





VIELEN DANK!

