

Immunhämolyse

Eine Immunhämolyse (IH) ist gekennzeichnet durch eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit in der Zirkulation. Klinisch und serologisch lassen sich Immunhämolysen in verschiedene Klassen unterteilen (Abb. 1)

Alle Immunhämolysen werden durch spezifische komplement- und/oder nicht-komplement-aktivierende Antikörper, aber auch selten durch Komplementaktivierung ohne Antikörper, verursacht (Abb. 2). Die Diagnosestellung und Therapie gestalten sich häufig schwierig und erfordern spezielle klinische und serologische Kenntnisse. Eine Immunhämolyse lässt sich klinisch in der Regel nicht klassifizieren. Auch serologische Befunde lassen sich ohne klinische Daten häufig nicht richtig interpretieren. Daher ist die Diagnose stets anhand klinischer und serologischer Befunde zu erstellen, vor allem bei unklarer Autoimmunhämolyse. Diese ist in der Regel eine benigne Erkrankung und daher dürfen keine Patienten durch diagnostische oder therapeutische Versäumnisse sterben.

Der Mechanismus der Hämolyse ist geklärt. Die Antikörper gehören zur IgG-, zur IgM- oder selten zur IgA-Klasse. Im ersten Fall werden die sensibilisierten Erythrozyten über die Fc-Rezeptoren für IgG-Moleküle (IgG₃, IgG₁, selten IgG₂) und/oder über den C₃b-Komplementrezeptor (CR₁/CD35) von Makrophagen, vor allem in der Milz und bei einer starken Beladung mit Antikörpern und/oder C₃b-Fixation eher in der Leber abgebaut (Abb. 3). Die intravasale Immunhämolyse resultiert aus der Einwirkung der aktivierten terminalen Komplementkomponenten (C₅b-9-Komplex) auf die Zellmembran (Abb. 4). Der C3b-Rezeptor ist u.a. expremiert auf der Erythrozytenmembran und trägt bei der Inaktivierung fixierter C3b-Komponente bei. Daher tragen normale Erythrozyten, die eine Komplementaktivierung bzw. intravasale Immunhämolyse überleben, immer C3d (inaktive C3b Komponente).

Folgender Fall (Abb. 5) demonstriert ein praktisches Beispiel mit einer massiven Hämolyse unmittelbar nach einer Bluttransfusion. Klinisch bestand der Verdacht auf eine akute hämolytische Transfusionsreaktion. Serologisch konnte eine Immunhämolyse sofort und eindeutig ausgeschlossen werden, da der Coombstest mit Anti-C3d negativ war (Abb. 6). Denn außer bei der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) ist der Coombstest nach einer intravasalen Immunhämolyse durch Komplementaktivierung positiv. In der Tat hatte dieser Patient Milzbrand.

Klinisch und serologisch ist die Autoimmunhämolyse (AIHA) vom Wärmetyp die bedeutendste IH.

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) vom Wärmetyp

Die Erkrankung tritt isoliert und ohne erkennbare Ursachen (idiopathische bzw. primäre Form) bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten und als Begleiterkrankung (symptomatische bzw. sekundäre Form) auf (Abb. 7).

Der genaue Mechanismus für die Entstehung der Autoantikörper ist bisher nicht geklärt. Wärmeautoantikörper gehören meistens zur IgG-Klasse, die vorwiegend extravasale IH verursachen. Stark komplement-aktivierende Wärmeautoantikörper (Wärmehämolysine) sind sehr selten und gehören meistens zur IgM-Klasse. IgA-Wärmeautoantikörper allein kommen als Ursache einer auch sehr selten vor.

Die Inzidenz der AIHA vom Wärmetyp wird auf 1:70:000 Einwohner geschätzt und die Erkrankung kommt in allen Altersstufen vor. Allerdings erkranken ältere Menschen und Erwachsene (Frauen sind häufiger als Männer betroffen) viel häufiger als Kinder (Abb. 8).

Die betroffenen Patienten können allmählich oder akut eine milde, mäßige bzw. starke Anämie entwickeln. Dabei ist die Symptomatik von der Dauer und Hämolyserate abhängig (Abb. 9). Patienten mit milder Hämolysen fühlen sich in der Regel relativ wohl und Patienten mit massiver Hämolysen sind schwer krank. Bei der akuten Form klagen die Patienten häufig über Flanken- bzw. Bauchschmerzen. Bei der chronischen Form können verschiedene Anämie- und Hämolysenzeichen das klinische Bild prägen. Gelegentlich ist die Hämolysen kompensiert und lässt sich nur durch die auffälligen Hämolysenparameter erkennen.

Bei der sekundären Form können die Symptome der Grunderkrankung früh oder spät auch in Erscheinung treten.

Das Blutbild ist durch verminderte Erythrozytenzahlen, niedrige Hämoglobinkonzentrationen und Hämokrit gekennzeichnet (Abb. 10). Eine mäßige bis sehr starke Leukozytose ohne Linksverschiebung findet sich beim akuten Schub mit massiver Hämolysen. Eine Begleitthrombozytopenie und/oder eine Begleitleukopenie sprechen häufig für das Vorliegen eines Evans-Syndroms (AIHA und Autoimmunthrombozytopenie bzw. Autoimmunneutropenie). Bei diesem

Syndrom überwiegt in der Regel nur eine Zytopenie, z. B. die Hämolyse. Eine Bi- oder Trizytopenie (Panzytopenie) kommt selten vor.

Im peripheren Blutausstrich lassen sich mit unterschiedlicher Ausprägung Anisozytose, Mikrozytose, Sphärozytose, Polychromasie und Retikulozytose nachweisen. Eine passagere Retikulozytopenie kommt selten im akuten Schub oder nach Parvovirus B19 vor. Das Knochenmark ist durch eine verstärkte Erythropoese gekennzeichnet.

Der Coombs-Test ist im klassischen Fall stark positiv. Freie Autoantikörper finden sich bei etwa 40 – 60 % der Fälle (Abb. 11).

Die AIHA vom Wärmetyp lässt sich meistens relativ einfach von anderen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen durch das charakteristische serologische Bild und den Nachweis von Wärmeautoantikörpern abgrenzen (Abb. 12). Allerdings kommen Wärmeautoantikörper bei der medikamentös-induzierter Immunhämolyse und bei hämolytischen Transfusionsreaktionen relativ häufig vor. Bei den hämolytischen Transfusionsreaktionen sind die Transfusionsanamnese und der Nachweis der spezifischen Alloantikörper charakteristisch. Die medikamentös-induzierte Immunhämolyse ist in der Regel abrupt und von intravasalem Charakter. Die medikamentös-induzierten Autoantikörper lassen sich serologisch von den klassischen Wärmeautoantikörpern nicht unterscheiden. In diesem Fall muss das verdächtige Medikament abgesetzt und der spontane Verlauf abgewartet werden.

Der Verlauf ist bei der idiopathischen Form in der Regel chronisch und hängt bei der symptomatischen Form von der Grunderkrankung ab. Die infekassozierte Form ist meistens unkompliziert und akut reversibel. Bei der chronischen idiopathischen Form ist der Verlauf variabel, bei adäquater und konsequenter Therapie ist die Prognose meistens günstig. Insgesamt sind Todesfälle bei der AIHA vom Wärmetyp selten geworden.

Die Therapieindikation und Auswahl hängen von verschiedenen Aspekten ab (Abb. 13). Bluttransfusionen sind bei einer anämischen Hypoxie nach Einleitung der spezifischen Therapie angezeigt und am schnellsten wirksam (Abb. 14). Die Transfusion sollte mit relativ frischen (nicht gewaschenen) Erythrozytenkonzentraten vorgenommen werden. Eine positive serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) durch freie Autoantikörper darf auf keinen Fall zu einer Verzögerung der vital indizierten Transfusion führen.

Die medikamentöse Therapie besteht primär aus Prednisolon/Prednison (Abb. 15). Sollte der erwünschte Effekt schnell erzielt werden, kommt eine Dexamethason-Stoßtherapie (40 mg/d an 4 aufeinander folgenden Tagen und Wiederholung je nach Verlauf alle 4 Wochen, insgesamt bis zu 6 Zyklen bei Respondern) in Frage. Falls keine Stabilisierung unter Beibehaltung einer niedrigen Dosis erfolgt, ist eine zusätzliche Gabe von Azathioprin (2 – 3 mg/kg/KG und Tag) erforderlich, vor allem, bevor schwere Nebenwirkung durch Kortikosteroide auftreten (Abb. 16). Bei Unverträglichkeiten kann Azathioprin durch Mycophenolat Mofetil (1 – 2 g/d) ersetzt werden (Abb. 17). Cyclophosphamid (1 – 2 mg/kg/KG) gilt unter Beibehaltung einer niedrigen Kortikosteroiddosis als Reservetherapie. Beim unkomplizierten Verlauf sollte die Behandlung unter kompletter Remission der Erkrankung nicht vor 6 Monaten beendet werden, um ein schnelles Rezidiv zu vermeiden. Nur, wenn die Therapiekombination unwirksam bleiben sollte oder gar nicht möglich ist, ist die Behandlung mit Anti-CD 20 (Rituximab®) zu versuchen (375 mg/m² über 5 Stunden pro einer Woche bis zu 4 Wochen). Der Erfolg dieser Therapie tritt nicht immer sofort auf und liegt unter 50% (Abb. 18) Eine hoch dosierte intravenöse IgG-Therapie (2 – 5 g/kg/KG auf 2 bis 5 Tage verteilt) kommt nur bei Kleinkindern mit Verdacht auf infekt-assoziierte AIHA vom Wärmetyp in Frage. Die Splenektomie führt bei der chronischen Verlaufsform selten zur Remission und wird nur noch als Ultima-ratio-Maßnahme angesehen. Weitere therapeutische Maßnahmen wie Plasmaaustausch, Immunadsorption, Ciclosporin und Danazol führen nur in Einzelfällen zum Erfolg. Die bisherigen therapeutischen Versuche mit hematopoietischen Stammzelltransplantationen bei der AIHA sind weitgehend experimentell (Abb. 19). Bei einer therapierefraktären und lebensbedrohlichen intravasalen Immunhämolyse durch Komplementaktivierung ist eine Behandlung mit Eculizumab (Anti-C₅) gerechtfertigt (Abb. 20).

Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp

Nach dem klinischen Bild und Verlauf lassen sich akute reversible und chronische Krankheitsbilder unterscheiden (Abb. 21).

Die akute AIHA vom Kältetyp tritt im Anschluss an eine Infektion (meistens atypische Pneumonie oder Mononukleose) auf. Die Krankheit ist selten und tritt vorwiegend ab einem Alter von 14 Jahren auf. Es handelt sich um eine akut reversible Erkrankung,

die sich meistens nach wenigen Tagen komplett zurückbildet. Die Patienten entwickeln in der Regel akut Anämiezeichen, Ikterus und Hämoglobinurie. Die spontane Agglutinabilität der Erythrozyten und die Urinfarbe sind die ersten Hinweise auf das Vorliegen einer AIHA vom Kältetyp.

Die chronische AIHA vom Kältetyp tritt als idiopathisch benigne monoklonale IgM-Gammopathie oder symptomatisch im Rahmen einer lymphoproliferativen Erkrankung auf. Die Erkrankung ist relativ selten (weniger als 10 % der AIHA) und tritt vorwiegend bei älteren Menschen auf. Die livide Hautfärbung und das klassische Bild der Akrozyanose sowie die Zeichen der intravasalen Hämolyse sind charakteristisch und ausgeprägter als bei der akuten Form (Abb. 22).

Es lassen sich meistens hochtitrige Kälteautoantikörper nachweisen und der direkte Coombs-Test ist durch die Beladung der autologen Erythrozyten mit C3d-Komplement Komponenten stark positiv.

Die Krankheit ist bei der idiopathischen Form chronisch und ohne Therapie irreversibel. Die am schnellsten wirksame Therapie besteht aus dem Schutz vor Abkühlung und gegebenenfalls können Transfusionen über entsprechende Wärmegeräte durchgeführt werden (Abb. 23). Die Behandlung mit Rituximab ist nur bei bestimmten Patienten mit schwerer Verlaufsform oder vor Operationen zur Vermeidung der Hämolyse bei Unterkühlung wie bei Herzoperationen indiziert. Bei schwerer Hämolyse durch Autoantikörper mit hoher Temperaturamplitude ($> 32\text{ °C}$) scheint eine Behandlung mit Cyclophosphamid, wie bei der AIHA vom Wärmetyt, wirksam zu sein. Bei einer therapierefraktären und lebensbedrohlichen intravasalen AIHA kommt eine Therapie mit Eculizumab (Anti-C5) in Frage.

Autoimmunhämolytische Anämie vom Mischtyp

Diese Erkrankung kommt selten vor und wird gleichzeitig sowohl durch Wärme- als auch durch Kälte-Autoantikörper mit hoher Temperaturamplitude ($\geq 32\text{ °C}$) verursacht (Abb. 24).. Die Behandlung besteht wie bei der AIHA vom Wärmetyt aus einer Immunsuppression

Paroxysmale Kältehämoglobinurie (autoimmunhämolytische Anämie vom Donath-Landsteiner-Typ)

Die paroxysmale Kältehäemoglobinurie wird verursacht durch komplementaktivierende und meist niedrigtitrige Kälteautoantikörper der Klasse IgG und seltener der Klasse IgM. Die Autoantikörper reagieren wie die Kälteagglutinine mit den autologen Erythrozyten in der Kälte und aktivieren bei Temperaturen über 10 °C Komplement. Die von früher bekannte Form bei tertiärer Lues-Erkrankung kommt heute praktisch nicht mehr vor (Abb. 25). Die chronische Form ist eine Rarität. Die akute Form kommt fast ausschließlich bei Kindern unter 10 Jahren vor und tritt nach viralen Infektionen auf, wie Luftwegsinfekten, Masern, Mumps, Windpocken, Grippe und selten nach Impfungen.

Die am schnellsten wirksame Therapie ist der Schutz vor Kälteeinwirkung und gegebenenfalls Bluttransfusionen über ein Wärmegerät für Bluttransfusionen. Bei Lues-Erkrankungen ist eine hoch dosierte Penicillintherapie notwendig. Der klinische Verlauf bei der akuten Form ist trotz des in vielen Fällen schwerwiegenden hämolytischen Syndroms ausgesprochen gutartig. Die Hämolyse bildet sich in der Regel innerhalb weniger Tage spontan und komplett zurück. Rezidive nach Infektionen und Impfungen sind in Einzelfällen beschrieben. Die Behandlung bei der idiopathischen und chronischen Form besteht aus Schutz vor Kälte und bei Bedarf Bluttransfusionen über ein zugelassenes Wärmegerät. Bei einer therapierefraktären und lebensbedrohlichen intravasalen Hämolyse kommt eine Therapie mit Eculizumab (Anti-C5) in Frage.

Medikamentös induzierte Immunhämolyse

Als medikamentös induzierte Immunhämolysen werden alle hämolytischen Syndrome bezeichnet, die durch medikamenteninduzierte Antikörper (Autoantikörper und/oder medikamenten- bzw. metabolitenabhängige Antikörper) verursacht werden (Abb. 26). Die genauen Mechanismen der Immunisierung sind bisher nicht geklärt. Möglicherweise werden durch Medikamente bzw. Metabolite an der Zelloberfläche Neoantigene erzeugt, die zur Bildung von Autoantikörpern und/oder medikamentenabhängigen Antikörpern führen (Abb. 27).

Die medikamentös induzierten Autoantikörper (ohne medikamentenabhängige Antikörper) sind serologisch und klinisch von den sogenannten idiopathischen IgG-Autoantikörpern nicht zu unterscheiden. Sie aktivieren kein Komplement, liegen in der Regel in hoher Konzentration vor und verursachen extravasale

Immunhämolysen. Die komplementaktivierenden IgG- und/oder IgM-Antikörper reagieren nur in Anwesenheit des ursächlichen Medikamentes bzw. dessen Metaboliten und führen zur Komplementaktivierung und intravasaler Zellzerstörung. Es muss beachtet werden, dass die medikamenten-abhängigen Antikörper häufig in Begleitung von Autoantikörpern auftreten können. Hier handelt es sich meistens um schwache Autoantikörper, die sich relativ schnell zurückbilden. Penicillin und bestimmte Cephalosporine können auch zur Bildung von nicht-komplementaktivierenden Antikörpern führen, die nur mit Erythrozyten-Medikament-Komplexen reagieren. Alpha-Methyldopa verursacht dosis- und zeitabhängig fast ausschließlich die Bildung von nicht komplementaktivierenden IgG-Autoantikörpern gegen Erythrozyten, die nur bei einem Teil der Patienten Hämolysen verursachen können.

Das klinische Bild der medikamentös induzierten Autoimmunhämolyse ist von dem Bild bei den idiopathischen Formen nicht zu unterscheiden. Die Hämolyse beginnt meistens allmählich und bildet sich langsam, gelegentlich über Wochen und Monate nach Antigenkarenz zurück. Komplementaktivierende Antikörper verursachen eine akute intravasale Immunhämolyse, die häufig innerhalb von wenigen Minuten bis Stunden nach Einnahme des Medikamentes ausgelöst wird. Die Hämolyse ist durch Hämoglobinämie und –urie gekennzeichnet. Die Patienten klagen häufig über Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Luftnot, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Nierenversagen, Schock und Verbrauchskoagulopathie kommen, wie bei den akuten hämolytischen Transfusionsreaktionen (Abb. 28).

Die Dauer für eine primäre und klinisch relevante Immunantwort beträgt mindestens 5 – 6 Tage (Abb. 29). Die Immunisierung kann während der Therapie und häufig nach Absetzen des Medikamentes bzw. durch eine Reexposition entstehen. Theoretisch kann jedes Medikament eine Immunhämolyse verursachen. Zurzeit werden diese Reaktionen am häufigsten durch nicht-steroidale Antirheumatika, insbesondere Diclofenac, Piperacillin, Cephalosporine der dritten Generation und Tuberkulostatika ausgelöst (Abb.30).

Die genaue Anamnese spielt eine entscheidende Rolle für die Diagnosestellung einer medikamentös induzierten Immunhämolyse. Die serologische Untersuchung gibt genauen Aufschluss über die Art der vorliegenden Antikörper (Abb. 31). Zum Nachweis metaboliten-spezifischer Antikörper werden gegebenenfalls ex-vivo Antigene des ursächlichen Medikamentes verwendet (Serum und/oder Urin von

anderen Personen nach Medikamenteneinnahme). Die meisten differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen sind die autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp, die akute hämolytische Transfusionsreaktion, der anaphylaktische Schock, das hämolytisch-urämische Syndrom, die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die paroxysmale Kältehämoglobinurie, der septische Schock und selten andere Erkrankungen.

Die sofortige Antigenkarenz ist die wirksamste therapeutische Maßnahme. Bei klinisch relevanter Anämie werden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Komplikationen wie Schocksymptome und Gerinnungsstörungen werden symptomatisch behandelt. Bei Nierenversagen und persistierender Hämolyse durch Medikamentenreste in der Zirkulation ist der Plasmaaustausch bzw. Hämodialyse angezeigt. Wird die Ursache des hämolytischen Syndroms rechtzeitig erkannt, können der Verlauf und die Prognose nach Antigenkarenz trotz des initial dramatischen Krankheitsbildes insgesamt günstig verlaufen. Meist bilden sich die Krankheitssymptome innerhalb von wenigen Tagen zurück. Dennoch kommt es in der akuten Phase als Folge von begleitenden Komplikationen wie Schock, Verbrauchskoagulopathie und Nierenversagen immer wieder zu Todesfällen.

Literatur

1. Petz LD, Garraty G. Immune Hemolytic Anemias. Churchill Livingstone: Second Edition 2004.
2. Salama A. Immunreaktionen gegen erythrozytäre Antigene. In: Kiefel: Transfusionsmedizin 4. Auflage 2010, Springer Verlag.
3. Salama A. Drug-induced immune haemolytic anemia. Expert Opin. Drug Saf. 2008;8(1):1-7.