

Autoimmunhämolytische Anämie – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung

Sacha Zeerleder

Department of Immunopathology, Sanquin Research at CLB and Landsteiner Laboratory of the AMC, Amsterdam, and Department of Hematology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Quintessenz

- Eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) tritt häufig als Komplikation einer Autoimmunerkrankung oder eines Lymphoms auf, kann aber auch ohne Grunderkrankung auftreten.
- Bei einer AIHA führt die Beladung von Erythrozyten mit Autoantikörpern, z.T. begleitet durch Komplementaktivierung, zu einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten. Klinisch wird die AIHA charakterisiert durch das kombinierte Vorliegen einer hämolytischen Anämie mit einem positiven direkten Antiglobulintest (Coombs).
- Die biologischen Effekte sind von den Temperatureigenschaften und vom Isotypen der Autoantikörper abhängig. Der Isotyp bestimmt massgeblich, ob ein Autoantikörper das Komplementsystem aktivieren kann.
- Die Diagnose erfordert eine gute Zusammenarbeit zwischen Klinik und Laboratorium.
- Die Behandlung der AIHA basiert vor allem auf dem Einsatz von Immunsuppressiva.

Einleitung

Die Diagnose einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) ist nicht immer einfach und erfordert zum Teil ausgedehnte immunhämatologische Untersuchungen. Demgegenüber steht die Notwendigkeit einer schnell einzuleitenden Therapie. Nicht selten ist es auch schwierig, in kurzer Zeit ein passendes Blutprodukt freizugeben. Eine AIHA ist damit eine grosse Herausforderung für das Labor und den Kliniker. Deshalb ist eine enge Zusammenarbeit und gute Kommunikation zwischen Labor und Kliniker ein «sine qua non». Ziel dieser Übersicht ist es, die wichtigen immunhämatologischen Techniken darzustellen und auf die therapeutischen Optionen bei AIHA einzugehen.

Allgemeines

Bei einer AIHA führt die Beladung von Erythrozyten mit Autoantikörpern, z.T. begleitet durch Komplementaktivierung, zu einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten. Klinisch wird die AIHA durch das kombinierte Vorliegen einer hämolytischen Anämie mit einem positiven direkten Coombs charakterisiert. Ein negativer Coombs schliesst eine AIHA jedoch nicht definitiv aus. Häufig tritt eine AIHA *sekundär* als Komplikation einer Grunderkrankung (z.B. lymphoproliferative Erkran-

kung) auf, sie kann aber auch *primär* ohne vorliegende Grunderkrankung vorkommen (Tab. 1 [↩](#)). Wie weiter unten ausführlich beschrieben, werden die AIHA aufgrund der Temperatureigenschaften der Autoantikörper in eine AIHA vom Wärmetyp, vom Kältetyp und mit biphasischen Hämolytinen eingeteilt. Das Auftreten einer AIHA vom Wärmetyp ist mit einer Inzidenz von 1:100 000 eine seltene Erkrankung, die Inzidenz bei einer AIHA vom Kältetyp liegt noch tiefer und wird auf 1:1 000 000 geschätzt [1]. Hingegen tritt bei 10% der Patienten mit einem systemischen Lupus erythematosus eine AIHA auf [2, 3]. Häufig tritt eine AIHA als Komplikation eines Lymphoms auf, kann aber auch ein erstes Symptom eines noch nicht diagnostizierten Lymphoms sein. Rund 18% der Patienten mit einer primären AIHA entwickeln zu einem späteren Zeitpunkt ein manifestes Lymphom [4]. Die Behandlung eines niedriggradigen Lymphoms mit Fludarabin oder Cladribin löst nicht selten eine AIHA aus [5, 6].

Pathogenese

Im Zentrum einer AIHA stehen Autoantikörper, die mit Proteinen und/oder Zuckerstrukturen (Epitopen) auf Erythrozyten reagieren. Die klinische Relevanz eines Autoantikörpers hängt davon ab, wie effizient dieser das Komplementsystem aktivieren kann. Immunglobuline vom Isotyp IgM bilden einen Pentamer und sind daher sehr effiziente Aktivatoren des Komplementsystems. IgG1 und IgG3 sind ebenfalls effiziente Aktivatoren des Komplementsystems, IgG2 und IgA hingegen sind weniger effektiv. IgG4 und IgD führen zu keiner nennenswerten Komplementaktivierung. Nicht jeder an Erythrozyten gebundene potentiell Komplement-aktivierende Autoantikörper führt auch wirklich zu einer Komplementaktivierung. Die Anwesenheit von Komplementregulatoren und die Epitopdichte auf Erythrozyten sind Faktoren, die bestimmen, ob und wie stark das Komplementsystem aktiviert wird. Meist wird das Komplementsystem nicht vollständig aktiviert und Komplementabbauprodukte (C3c, C3d) bleiben dann als Spuren («Complement-footprints») auf Erythrozyten zurück. Wird das Komplementsystem vollständig aktiviert (meist durch IgM), kommt es zur Integration des Membranangriffskomplexes (C6–9) in die Erythrozytenmembran und somit zur vollständigen Lyse des Erythrozyten.

Für die klinische Bedeutung ist auch die Temperatur wichtig, bei welcher der Autoantikörper optimal an die Erythrozyten bindet. *Autoantikörper vom Kältetyp* ha-

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

ben meist ein Bindungsoptimum unter 30 °C und sind vom Typ IgM. Ein Autoantikörper vom Typ IgM mit einem Bindungsoptimum um 30 °C ist klinisch relevant, da dieser auch *in vivo* zu einer Komplementaktivierung führen kann [7]. *Autoantikörper vom Wärmetyp* hingegen binden optimal bei 37 °C und sind meist vom Typ IgG, selten vom Typ IgM und sehr selten vom Typ IgA [1]. *Biphasische Hämolsine* sind Autoantikörper vom Typ IgG, die eine optimale Bindungstemperatur unter 30 °C zeigen und bei 37 °C Komplement aktivieren [7]. Abhängig vom Isotypen der Autoantikörper und dem Grad der Komplementaktivierung, werden die Erythrozyten intravaskulär oder extravaskulär in der Milz und Leber abgebaut. Bei der *extravaskulären Hämolyse* werden die Autoantikörper- und Komplement-(C3c,

C3d-)beladenen Erythrozyten mittels Rezeptoren, die mit dem Fc-Teil der Autoantikörper reagieren, und/oder via Komplementrezeptoren durch Phagozyten in der Milz und Leber beseitigt. Kommt es zu einer starken Komplementaktivierung bis und mit Integration des Membranangriffskomplexes in die Erythrozytenmembran, werden die Erythrozyten in der Zirkulation zerstört, und es resultiert eine *intravaskuläre Hämolyse*.

Diagnostik

Klinische Aspekte

Die klinische Präsentation einer AIHA unterscheidet sich nicht von anderen akuten hämolytischen Anämien oder akuten Krisen einer chronischen hämolytischen Anämie. Häufig präsentieren sich die Patienten mit einem Ikterus und klinischen Zeichen einer Anämie wie Blässe, Müdigkeit und Leistungsintoleranz. Klinische Symptome wie Hämoglobinurie sind selten, der Patient muss jedoch aktiv danach gefragt werden. Beim Vorliegen einer AIHA vom Kältetyp kann nach Kälteexposition, durch Agglutination von Erythrozyten in der Blutbahn, eine Zyanose der exponierten Akren (Finger, Zehen, Nase, Ohren) auftreten. Nach Aufwärmen der betroffenen Extremität verschwindet die zyanotische Verfärbung, und es kommt hierbei im Gegensatz zum Raynaud-Phänomen zu keiner reaktiven Hyperämie. Das Vorliegen einer Grundkrankheit, die häufig assoziiert ist mit dem Auftreten einer AIHA (siehe oben), kann dazu beitragen, eine Verdachtsdiagnose zu formulieren. Da viele dieser Krankheiten per se von einer Anämie begleitet werden, kann die Diagnose einer gleichzeitig vorliegenden milden AIHA leicht verpasst werden. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen von AIHA und deren Ätiologien.

Allgemeine labordiagnostische Aspekte

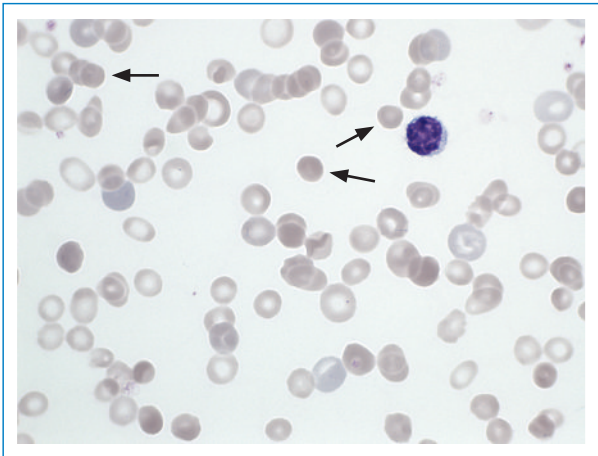
Nebst einer detaillierten Anamnese und einer ausführlichen klinischen Untersuchung nimmt die Labordiagnostik bei der Diagnose der AIHA einen zentralen Stellenwert ein. Im Zentrum stehen der laborchemische Nachweis einer Hämolyse sowie der immunhämatologische Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten. Als Zeichen des gesteigerten Abbaus von Erythrozyten aufgrund einer intra- oder extravaskulären Hämolyse können eine erhöhte LDH, eine indirekte Hyperbilirubinämie, ein erniedrigtes Haptoglobin und eine Retikulozytose nachgewiesen werden. Eine normale LDH schliesst eine Hämolyse nicht aus. Eine Retikulozytose kann zu Beginn einer AIHA und/oder bei Patienten mit eingeschränkter funktioneller Reserve des Knochenmarks (z.B. nach Chemotherapie) fehlen. Häufig finden sich im peripheren Blutbild Mikrosphärozyten (Abb. 1 ). Dies sind mit Autoantikörpern beladene Erythrozyten, die während der Passage durch die Milz einen Teil ihrer Membran und somit ihre bikonkave Form verloren haben. Bei einer intravaskulären Hämolyse wird Hämoglobin aus den zerstörten Erythrozyten freigesetzt und über die Niere ausgeschieden, wodurch der Urin bräunlich verfärbt wird (Hämoglobinurie). Noch nach Tagen kann im Urin Hämösiede-

Tabelle 1. Ätiologien der Autoimmunhämolytischen Anämie.

| Autoantikörper (Häufigkeit pro Einwohner) | | |
|--|-----------------------|--|
| Wärmetyp (1:100 000) | Primär (idiopathisch) | |
| | Sekundär | Lymphoproliferative Krankheiten (Lymphome) Autoimmunkrankheiten (SLE, Colitis ulcerosa) Nicht-lymphatische Malignitäten (z.B. Ovarialkarzinom) |
| | | |
| Kältetyp (1:1 000 000) | Primär (idiopathisch) | Vielfach Zeichen eines okkulten Lymphoms |
| | Sekundär | Lymphoproliferative Krankheiten (Lymphome, M. Waldenström) Infektionen (Mykoplasmen, Epstein-Bar-Virus) |
| Biphasische Hämolsine (selten) | Idiopathisch | |
| | Sekundär | Postviral, Siphilis |
| Mischformen mit Autoantikörpern vom Wärme- und Kältetyp | Idiopathisch | |
| | Sekundär | Autoimmunkrankheiten (SLE) |

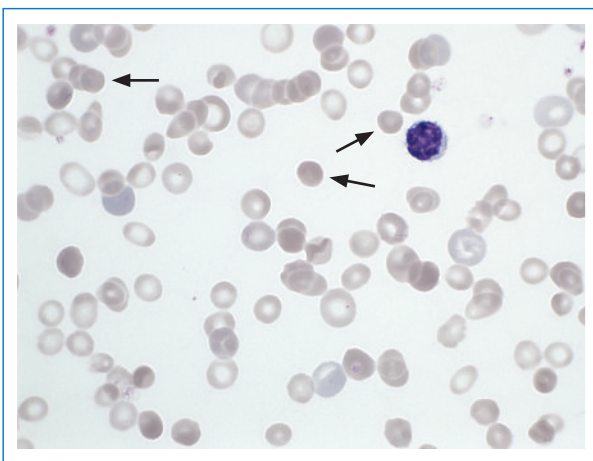


Abbildung 1

Peripheres Blutbild mit Mikrosphärozyten. Bei AIHA finden sich im peripheren Blutbild vielfach Mikrosphärozyten (Pfeil). Dies sind mit Autoantikörpern beladene Erythrozyten, die während der Passage durch die Milz einen Teil ihrer Membran und somit ihre bikonkave Form verloren haben.

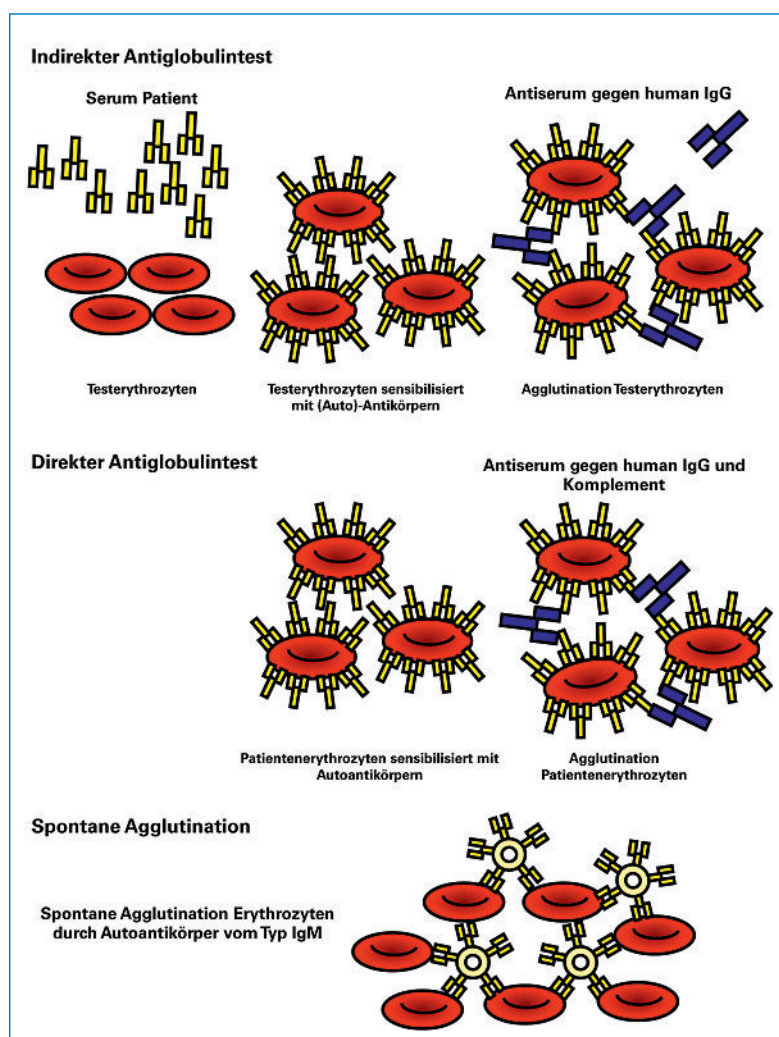


Abbildung 2

Indirekter und direkter Antiglobulintest (IAT und DAT).

Mit dem *indirekten Coombs* (IAT) werden zirkulierende Allo- und Autoantikörper im Patientenserum nachgewiesen. Hierbei werden unbehandelte oder behandelte Testerythrozyten mit Serum des Patienten inkubiert. Allo- oder Autoantikörper, die im Serum vorhanden sind, binden an die Testerythrozyten. Bei Anwesenheit von Autoantikörpern vom Typ IgM kommt es zu einer spontanen Agglutination, der Test ist positiv. Autoantikörper vom Typ IgG sind inkomplette Antikörper, die nicht zu einer Agglutination der Testerythrozyten führen. In einem zweiten Schritt werden die mit Autoantikörpern vom Typ IgG beladenen Erythrozyten mit einem Antiserum gegen humanes IgG inkubiert. Tritt eine Agglutination auf, ist der Test positiv.

Mit dem *direkten Coombs* (DAT) können Patientenerythrozyten, die mit Auto- und/oder Alloantikörpern beladen sind, nachgewiesen werden. Die Patientenerythrozyten werden mit einem polyspezifischen Antiserum gegen IgG und Komplement (C3d) inkubiert. Tritt eine Agglutination auf, ist der Test positiv, das heisst, die Erythrozyten sind beladen mit IgG und/oder Komplement.

rin als Zeichen einer stattgefundenen intravaskulären Hämolyse nachgewiesen werden.

Immunhämatologie

Im Zentrum der immunhämatologischen Diagnostik bei AIHA steht der Nachweis von Autoantikörpern. Hierbei werden der indirekte Coombs (auch indirekter Antiglobulintest [IAT]) und direkte Coombs (direkter Antiglobulintest [DAT]) verwendet. Beim *IAT* werden die im Serum des Patienten vorhandenen Autoantikörper gegen Erythrozyten nachgewiesen. Hierbei werden standardisierte Testerythrozyten mit dem Serum des Patienten inkubiert. In einem zweiten Schritt wird

antihumanes Serum zugefügt, das mit Antikörpern vom Typ IgG und Komplement (C3d) (sogenanntes polyspezifisches Antiserum) reagiert. Wurden die Testerythrozyten im ersten Schritt durch im Patientenserum enthaltene Antikörper sensibilisiert, führt das antihumane Serum zu einer Agglutination und der Test ist positiv (Abb. 2, oben ☑). Beim *DAT* werden an Erythrozyten gebundene Autoantikörper *direkt* durch Zugabe von polyspezifischem antihumanem Serum nachgewiesen (Abb. 2, unten). Eine besondere Herausforderung stellen die seltenen Situationen dar, wo zwar das Vorliegen einer AIHA mit grosser Wahrscheinlichkeit vermutet wird, der DAT jedoch negativ bleibt. In dieser Situation wird die Verdachtsdiagnose einer AIHA durch den Nachweis von Mikrosphärozyten im peripheren Blutbild indirekt unterstützt (Abb. 1).

In der täglichen Spitalpraxis werden zur Bestimmung des IAT und DAT mittlerweile vollautomatisierte Testsysteme gebraucht. Diese Systeme basieren schlussendlich alle darauf, ob eine Agglutination stattfindet oder nicht. Eine vielverwendete Technik bedient sich Antiserum-beschichteter Mikrotiterplatten. Eine andere gängige Methode verwendet mit Gelkügelchen gefüllte Mikroröhrchen. In einer Reaktionskammer werden zuerst Antikörper (Antiserum) und Erythrozyten inkubiert, danach wird das Mikroröhrchen zentrifugiert. Kommt es zu einer Agglutination, bleibt das Agglutinat beim Übertritt in die Gelkügelchen stecken, der Test ist positiv. Beim Ausbleiben einer Agglutination können die Erythrozyten ungehindert die Gelkügelchen passieren und befinden sich nach Zentrifugation am Boden des Mikroröhrchens, der Test ist negativ (Abb. 3 ☑). In grösseren Laboratorien wird zum Teil auch die Flusszytometrie verwendet, um Antikörper- und Komplement-beladene Erythrozyten nachzuweisen. Bei bestimmten Fragestellungen oder unklaren Resultaten wird immer noch auf die altbewährte Technik der visuell beurteilten Agglutination im Reagenzglas zurückgegriffen.

Positiver direkter Coombs (DAT) – und nun?

Ist der DAT mit einem polyspezifischen Antihuman-Serum positiv, wird in einem zweiten Schritt mit einem monospezifischen (monoklonalen) Serum weiter spezifiziert, ob es sich um IgG, C3c oder C3d handelt (Abb. 4 ☑). Werden Autoantikörper vom Typ IgG ohne C3c oder C3d nachgewiesen, handelt es sich um einen Autoantikörper vom Typ IgG, der kein Komplement aktiviert. Können zusätzlich auch C3c und/oder C3d nachgewiesen werden, handelt es sich hingegen um einen Komplement-aktivierenden Autoantikörper. Beide Situationen sind typisch für Autoantikörper vom Wärmetyp. Wird eine isolierte Komplementablagerung auf den Erythrozyten nachgewiesen, kann dies auf die Anwesenheit eines Autoantikörpers vom Kältetyp (IgM), vom Wärmetyp (IgM, IgA) oder eines biphasischen Antikörpers hindeuten. Dies bedingt eine weiterführende Diagnostik. In einem nächsten Schritt wird analysiert, ob Autoantikörper vom Typ IgM oder IgA nachweisbar sind. Dies kann klassisch mittels DAT mit monospezifischem Antiserum, das mit IgM oder IgA reagiert, durchgeführt werden, aber die Ausbeute ist meist

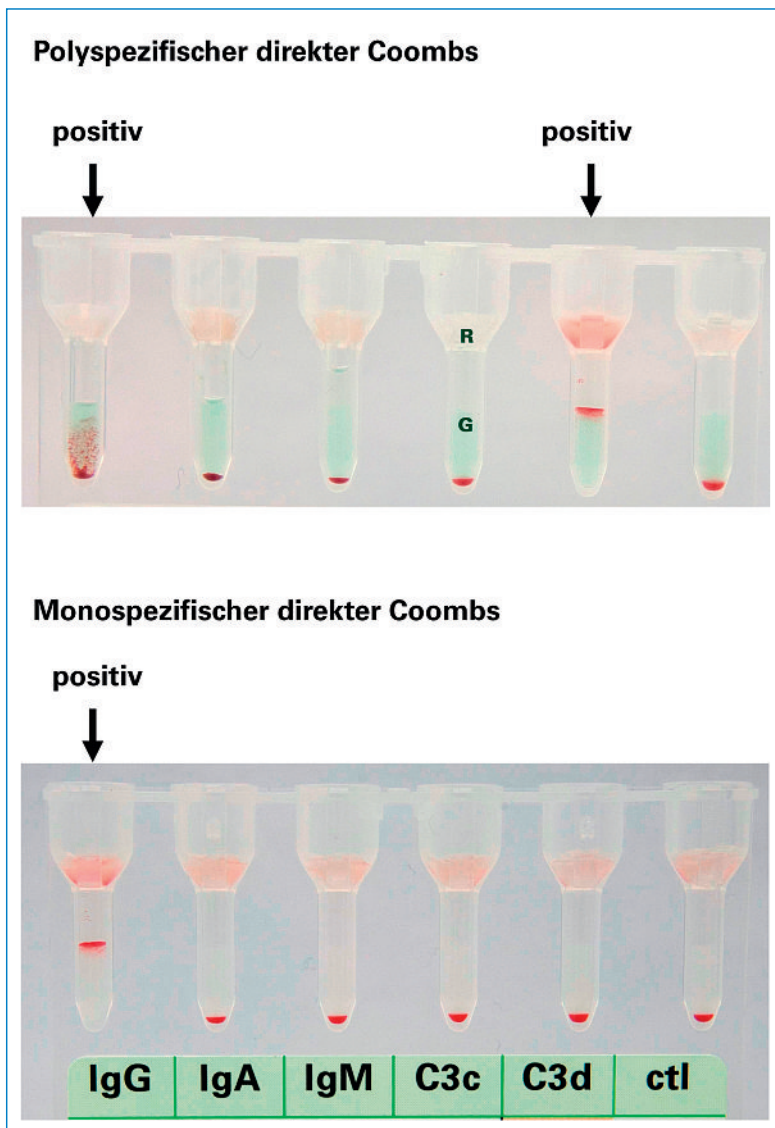



Abbildung 3

Direkter Coombs mit Hilfe der Geltechnik. Das Gelsystem besteht aus einer Reaktionskammer (R) und einem dünneren Gelmatrix-Teil (G). Die Reaktionskammer enthält entweder ein polyspezifisches (oben) oder monospezifisches (unten) humanes Antiserum gegen Immunoglobuline oder Komplement C3c/C3d. In diese Reaktionskammer werden die Patientenerozyten zugegeben und kurze Zeit inkubiert. Danach wird die Karte mit den Säulen zentrifugiert. Kam es vorgängig in der Reaktionskammer zu einer Agglutination der Patientenerozyten, bleiben diese in der Gelmatrix stecken, der Test ist positiv (Pfeil). Findet keine Agglutination statt, werden die Erythrozyten ohne grossen Widerstand durch die Gelmatrix durchzentrifugiert und sammeln sich auf dem Grund der Säule, der Test ist negativ.

mager. Autoantikörper vom Typ IgA sind sehr selten, haben eine optimale Temperaturamplitude bei 37 °C und können zu fulminanten Hämolyse führen [8, 9]. Autoantikörper vom Isotyp IgM sind wegen ihrer Grösse (Pentapeptid) schwierig nachzuweisen, da sie während der Testausführung häufig gewaschen werden. Zudem spielen beim Nachweis eines Autoantikörpers vom Typ IgM dessen Temperaturamplitude und die Temperatur, bei der der DAT-Test ausgeführt wird, eine entscheidende Rolle. Im nächsten Schritt kann nun die Eigenschaft von IgM ausgenutzt werden, dass es aufgrund seiner Struktur (Pentamer) und Grösse Erythrozyten ohne weitere Hilfsmittel agglutinieren kann

(sogenannter kompletter Antikörper, Abb. 2 unten). Das Patientenserum wird bei 16 °C mit Testerythrozyten inkubiert. Tritt eine spontane Agglutination der Testerythrozyten auf, liegt höchstwahrscheinlich ein Autoantikörper vom Kältetyp IgM vor. Ist dieser Test auch bei 30 °C positiv, muss von einem potentiell klinisch relevanten Autoantikörper ausgegangen werden. Dann muss ermittelt werden, ob der Autoantikörper potentiell auch zu einer Hämolyse führen kann. Hierbei werden vorbehandelte Testerythrozyten, die viel empfindlicher für Komplementlyse sind als herkömmliche Testerythrozyten, mit dem Patientenserum bei 16 °C und 30 °C inkubiert. Nach Zufügen von frischem Standardserum als Komplementquelle wird bei 37 °C kontrolliert, ob die Testerythrozyten lysiert werden (Abb. 5 ). Ist dies der Fall, muss von einem klinisch relevanten Autoantikörper vom Kältetyp ausgegangen werden, der potentiell auch beim Patienten zu einer intravasalen Hämolyse führen kann. Bei fulminanten intravaskulären Hämolyse haben die Autoantikörper *in vitro* das Potential, nicht vorbehandelte Erythrozyten zu lysieren. Bei Verdacht auf einen klinisch relevanten Autoantikörper vom Kältetyp spielt die Präanalytik eine entscheidende Rolle. Das Blut muss unmittelbar nach der Abnahme und während der ganzen Verarbeitung auf 37 °C gehalten werden. Bei tieferen Verarbeitungstemperaturen besteht die Gefahr, dass die IgM-Autoantikörper durch die Erythrozyten adsorbiert werden und dass diese dann nur noch in geringer Konzentration im Serum nachgewiesen werden können.

Um die Spezifität zu bestimmen, können die an die Erythrozyten gebundenen Autoantikörper mittels aufwendiger Elutionstechniken von den Erythrozyten getrennt werden. Das Eluat wird dann mit einem Panel Testerythrozyten inkubiert (analog dem IAT). Kann eine Spezifität des im Eluat enthaltenen Autoantikörpers nachgewiesen werden, wird diese im Befund angegeben (z.B. Anti-C). Häufig kann jedoch keine Spezifität nachgewiesen werden (unspezifische Autoantikörper). Spezifische Autoantikörper vom Wärmetyp sind häufig gegen das ganze oder Teile des Rhesussystems gerichtet, selten gegen das Kell-Antigen. Autoantikörper vom Kältetyp hingegen reagieren häufig mit dem I-Antigen, und biphasische Hämolyse sind gegen das P-Antigen gerichtet.

Type & Screen: bei AIHA schwierig

Im Hinblick auf eine Transfusion muss ein Type & Screen durchgeführt werden. Nebst der Charakterisierung des Autoantikörpers hat der Nachweis von Alloantikörpern die oberste Priorität. Gemäss Literatur haben 15–43% der Patienten mit einer AIHA auch Alloantikörper, meist im Rahmen stattgefundener Transfusionen [10]. Zudem haben Patienten, die bereits einen Alloantikörper gebildet haben, ein signifikant erhöhtes Risiko, weitere Alloantikörper zu entwickeln [10, 11]. Die Anwesenheit von Autoantikörpern auf Erythrozyten und im Patientenserum erschwert das Type & Screen. Die Blutgruppenbestimmung (*Type*) des Patienten ist serologisch schwierig und erfordert aufwendige Waschschritte («Wegwaschen» der gebundenen Autoantikörper), vielfach ist jedoch eine serologische Typi-

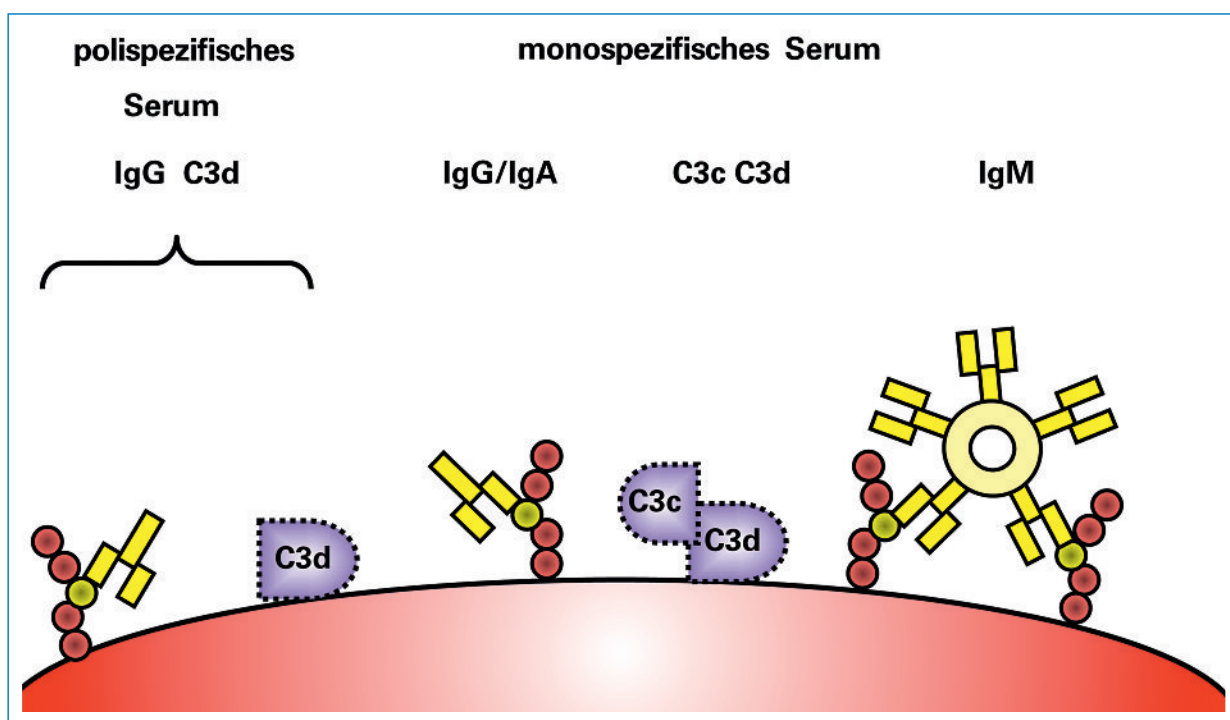


Abbildung 4


Monospezifischer direkter Antiglobulintest (Coombs).

Ist der polyspezifische Coombs positiv, muss weiterspezifiziert werden, was genau auf den Patientenerthrozyten sitzt. Hierbei werden Patientenerthrozyten mit monospezifischem Antiserum inkubiert, das entweder mit IgG, IgA, IgM, Komplementfaktor C3c oder C3d reagiert. Tritt mit einem oder mehreren Antisera eine Agglutination auf, so ist der Test positiv, das heisst, die entsprechenden Komponenten befinden sich auf den Patientenerthrozyten.

sierung nicht möglich. Hier kann eine Genotypisierung der wichtigsten Blutgruppen (Rhesus, Kell, Duffy, Kidd, SS) einen Ausweg bieten, um zu entscheiden, ob ein Allo- oder Autoantikörper vorliegt. Das Screening (*Screen*) und die Kreuztestung der Blutprodukte sind in dieser Situation ebenfalls schwierig, da die Autoantikörper auch mit den Test- oder Donor-Erythrozyten reagieren. In der Kreuztestung ist daher alles positiv. Mit verschiedenen Absorptionsmethoden (Auto- und Alloabsorption) können Autoantikörper vollständig aus dem Patientenserum entfernt werden und damit ein Screening nach Alloantikörpern durchgeführt werden. Diese Tests sind zeitraubend, erfordern viel Patientematerial und können meist nur durch Zentrallaboratorien durchgeführt werden.

Therapie

Der erste Schritt in der Behandlung einer AIHA ist die Korrektur der Anämie. Dies muss unter Kontrolle der vitalen Parameter geschehen. Unter anderem müssen das Kreatinin und die Urinmenge regelmässig kontrolliert werden. Besteht eine nicht vitale Indikation zur Transfusion, sollten zuerst die immunhämatologischen Resultate und die daraus resultierenden Transfusionsempfehlungen abgewartet werden. In einem zweiten Schritt muss versucht werden, die Hämolyse zu vermindern oder zu stoppen, entweder via Verminderung der Produktion von Autoantikörpern oder Hemmung des frühzeitigen Abbaus von Erythrozyten. Es versteht

sich von selbst, dass eine erfolgreiche Behandlung nur gelingen kann, wenn die einer AIHA zugrunde liegende Grundkrankheit behandelt wird. Abbildung 6  gibt eine Übersicht der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Mit der Verfügbarkeit einer effizienten Behandlung, um Autoantikörper-produzierende B-Zellen auszuschalten (Anti-CD20-Antikörper-Therapie), ist der Stellenwert der Splenektomie wieder Gegenstand von Diskussionen. Studien, welche die Effektivität von Behandlungen der AIHA evaluieren, sind schwierig vergleichbar, da keine einheitlichen Definitionen für Therapieansprechen und Remission bestehen. Im Folgenden wird zuerst die Behandlung der AIHA vom Wärmetyt besprochen, danach die vom Kältetyt.

Behandlung der AIHA vom Wärmetyt

Transfusion

Das Blutprodukt muss in erster Linie kompatibel für allfällig anwesende Alloantikörper (v.a. Komplementaktivierende Antikörper) sein. Weiter muss die Bildung von (weiteren) Alloantikörpern verhindert werden. Daher wird soweit möglich ein mit dem Empfänger Antigenkompatibles Blutprodukt ausgewählt, minimal wird eine Übereinstimmung betreffend Rhesus-Phänotyp und Kell-Antigen gefordert. Zudem müssen die ausgewählten Blutprodukte auch negativ sein für Antigene, gegen die im Screening nachgewiesene Alloantikörper reagieren können. Bei einer schweren Hämolyse kann, soweit dies möglich ist, zusätzlich der Spezifität der Autoantikörper Rechnung getragen werden.

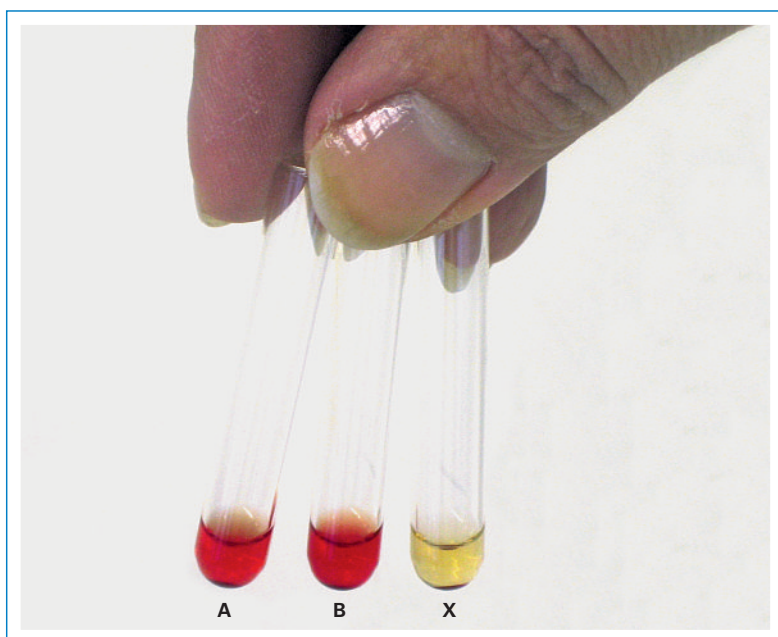


Abbildung 5

Nachweis von hämolysierenden Autoantikörpern.

Bei diesem Test geht es um den Nachweis von Autoantikörpern, die potentiell eine Hämolyse induzieren können. Vorbehandelte Testerythrozyten, die viel empfindlicher für Komplementlyse sind als herkömmliche Testerythrozyten, werden mit dem Patientenserum erst bei 16 °C (A) und 30 °C (B) inkubiert (Kontrolle: X). Nach Zufügen von frischem Standardserum als Komplementquelle werden die sensibilisierten Erythrozyten bei 37 °C inkubiert. Kommt es zu einer Lyse, muss von einem klinisch relevanten Autoantikörper vom Kältetyp ausgegangen werden, der potentiell auch beim Patienten zu einer intravasalen Hämolyse führen kann. In seltenen Fällen kann ein Autoantikörper schon mit nicht behandelten Erythrozyten zu einer fulminanten Hämolyse führen.

Steroide

Steroide sind bei der Behandlung der AIHA vom Wärmetyp effektiv und somit Therapie der Wahl. Die Steroide führen zu einer Verminderung der Autoantikörperproduktion durch B-Zellen [12]. Zudem scheinen sie die Dichte von Fc-gamma-Rezeptoren auf den Phagozyten in der Milz zu vermindern [13, 14]. Steroide führen bei 60–70% der Patienten zu einer partiellen Remission, in 10–15% wird gar eine komplette Remission erreicht [1, 15, 16]. Meist wird mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht 1-mal/Tag begonnen. Je nach klinischem Verlauf wird die Dosis langsam (!) reduziert. Bei einem in unserem Institut gängigen Abbauschema wird nach Stabilisierung des Hämoglobinwertes die Prednisondosis innerhalb von 2 Wochen auf 20 mg/Tag reduziert. Bleibt der Hämoglobinwert unter dieser Dosis weiterhin stabil, wird nach einem Monat eine weitere Dosisreduktion auf 10 mg/Tag vorgenommen. Bei stabilem Verlauf kann nach einem weiteren Monat die Steroiddosis weiter reduziert bzw. über 2 Wochen definitiv ausgeschlichen werden. Eine regelmässige Blutzuckerkontrolle zur frühzeitigen Erfassung eines Steroid-induzierten Diabetes mellitus ist angezeigt. Weiter sollte bei Start der Prednisolontherapie auch mit einer Osteoporoseprophylaxe begonnen werden, da die Behandlung mit Steroiden meist von längerer Dauer ist. Die psychischen Nebenwirkungen (Unruhe, Affektinkontinenz bis hin zur Psychose) der Prednisolontherapie werden häufig unterschätzt und können für den Patienten und seine

Umgebung sehr belastend sein. Nicht selten muss deshalb die Prednisondosis frühzeitig reduziert oder die Behandlung gar abgebrochen werden.

Zytotoxische und immunsuppressive Medikamente

Azathioprim und Cyclophosphamid unterdrücken beide die Hämatopoese und damit die T-Zell-Proliferation und führen so zu einer Verminderung der Autoantikörperproduktion. Die Therapie mit diesen Medikamenten kann erwogen werden, wenn die zu behandelnde AIHA kein befriedigendes Ansprechen auf Steroide zeigt, eine Steroiderhaltungsdosis von 20 mg/Tag oder mehr nötig ist oder die Steroidnebenwirkungen schwerwiegend sind. Cyclophosphamid (100 mg/Tag) oder Azathioprim (100–150 mg/Tag) können als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt werden. Wegen ihrer myelosuppressiven Wirkung muss das Blutbild regelmässig kontrolliert und allenfalls die Dosierung angepasst werden. Eine Stosstherapie mit Cyclophosphamid (50 mg/kg über 4 Tage) in Kombination mit Mesna und G-CSF (Neupogen®) kann in hartnäckigen Fällen eine Remission induzieren [17]. Immunsuppressive Mittel wie Cyclosporin und Mycophenolat-Mofetyl scheinen gemäss kleinen Fallserien ebenfalls effektiv zu sein [18, 19].

Splenektomie

Mit einer Splenektomie wird zum einen der Abbau der Erythrozyten vermindert, zum anderen führt diese auch zu einer Reduktion der Autoantikörperproduktion [1]. Bei der Hälfte der Patienten führt die Splenektomie innerhalb von 2 Wochen zu einer Stabilisierung der Anämie, bei weiteren 50% der Patienten kann die Steroiddosierung weiter abgebaut werden, ca. 30% der Patienten erreichen jedoch eine ungenügende Remission. Zudem liegt die Mortalität der Splenektomie via Laparatomie bei 1%, laparoskopisch bei 0,2% [20]. Sofern möglich, sollten zeitig vor der Splenektomie die nötigen Impfungen gegen bekapselte Erreger (*N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*) durchgeführt werden.

Anti-CD20-Antikörper (Rituximab)

Rituximab ist ein chimärer Antikörper gegen CD20, ein Epitop, das auf allen B-Zellen (ausser auf Plasmazellen) exprimiert wird [21]. Mit Rituximab kann die Autoantikörperproduktion vermindert werden, da die B-Zellen gezielt vernichtet werden. Leider fehlen grosse prospektive Studien, und es besteht ein erheblicher *publication bias*. Gemäss retrospektiven Studien erreichen 20–70% der Patienten eine komplette Remission. In prospektiven Studien scheinen meist >60% der Patienten eine komplette Remission zu erreichen. Leider erleiden in den retrospektiven und prospektiven Studien fast alle Patienten nach kurzer oder längerer Zeit (>24 Monate) ein Rezidiv [22]. Im Allgemeinen wird Rituximab von den Patienten ohne grössere Nebenwirkungen gut vertragen. Obwohl grössere prospektive Studien fehlen, muss Rituximab als Behandlung der Steroid-refraktären AIHA als Ersatz für die Splenektomie frühzeitig erwogen werden. Sollte bei einem Therapieversagen von Rituximab doch eine Splenektomie er-

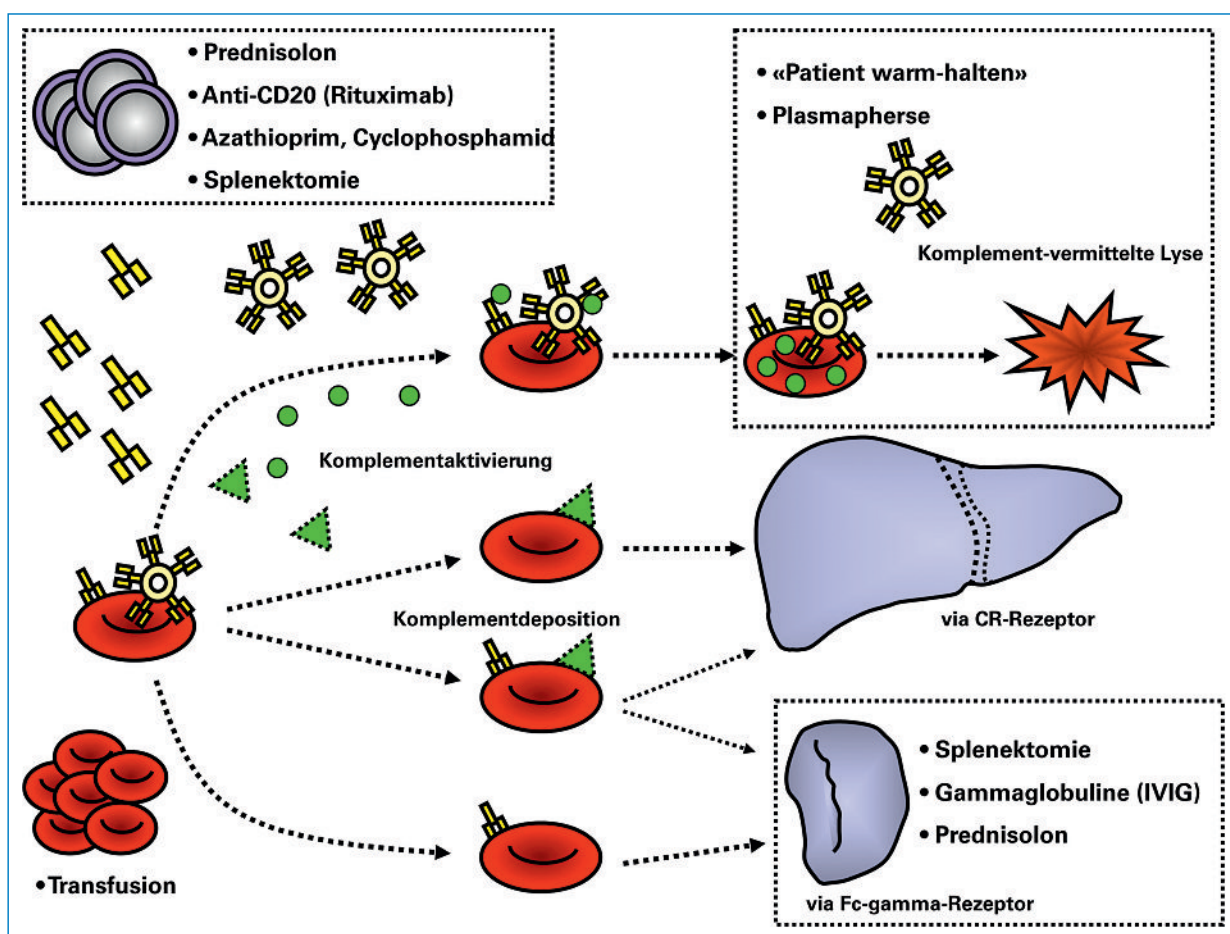


Abbildung 6

Abbaumechanismen der Erythrozyten bei autoimmunhämolytischer Anämie.

Erythrozyten, die mit Autoantikörpern vom Typ IgG beladen sind, werden hauptsächlich via Fc-Rezeptoren auf Makrophagen in der Milz abgebaut. Eine Komplementdeposition führt zu einem Abbau der sensibilisierten Erythrozyten durch Komplementrezeptoren auf Kupferzellen in der Leber. Bei einer fulminanten Hämolyse werden die Erythrozyten intravasal zerstört.

wogen werden, muss berücksichtigt werden, dass die vorbereitenden Impfungen gegen bekapselte Erreger nach dieser Vorbehandlung wahrscheinlich wenig effektiv sind.

Immunoglobuline

Die Verabreichung von Immunoglobulinen führt in ca. 40% der Fälle zu einer temporären Verbesserung der Anämie. Der kurzzeitige Effekt beruht vor allem auf einer Reduktion des Erythrozytenabbaus in der Milz [23]. Immunoglobuline haben sicher einen Stellenwert in lebensbedrohenden Situationen, um akut die Hämolyse zu verringern, eine bleibende Remission wird jedoch nur selten erreicht.

Behandlung der AIHA vom Kältetyp

Glücklicherweise ist die Anämie bei AIHA vom Kältetyp meist mild und erfordert keine Korrektur. Eine Hämolyse kann meist mit der simplen Basisregel «keep it warm» vermieden werden. Die Patienten müssen gut instruiert werden, dass sie sich mit Handschuhen, gefütterten Winterschuhen und einer Mütze gut gegen Kälte schützen [7]. Ist eine Transfusion indiziert, muss das Blutprodukt unter kontrollierten Bedingungen auf

37 °C aufgewärmt werden und dann auch bei 37 °C verabreicht werden. Bei operativen Eingriffen muss die Körpertemperatur perioperativ bei 37 °C gehalten werden. Die Wahl des Blutprodukts geschieht nach denselben Kriterien wie bei der AIHA vom Wärmetyt. Hingegen bleibt die zielgerichtete Behandlung der AIHA vom Kältetyp frustrierend. Es sind nur wenig kontrollierte prospektive Studien verfügbar. Steroide sind deutlich schlechter wirksam als bei der AIHA vom Wärmetyt. Das Gleiche gilt für die myelosuppressiven Medikamente Cyclophosphamid und Azathioprim. Die Splenektomie hat bei der AIHA vom Kältetyp keinen Effekt. Ein günstiger Effekt von Immunoglobulinen wird in wenigen Fällen berichtet. Mit Rituximab werden vielversprechende Resultate berichtet: 2 prospektive Studien zeigen eine Ansprechensrate von 40 bis 50%, aber auch hier bleibt eine komplette Remission selten und Rezidive sind häufig [24, 25]. Da IgM-Antikörper vor allem intravaskulär lokalisiert sind, kann eine Plasmapherese zu einer schnellen Verminderung der IgM-Antikörper führen und so bei einer AIHA vom Kältetyp zu einer Stabilisierung des Hämoglobinwertes führen [26]. Leider ist dieser Effekt nur von kurzer Dauer. Zudem ist der technische Aufwand erheblich, da die Plasmapherese bei 37 °C durchgeführt werden muss.

Behandlungsmöglichkeiten bei intravaskulärer Hämolyse

Im Falle einer fulminanten intravaskulären Hämolyse sind die therapeutischen Möglichkeiten bescheiden. Kontrollierte Studien für diese Situation gibt es nicht. Im Vordergrund steht die Überwachung der vitalen Parameter, Nierenfunktion und Hämolyseparameter. Zudem muss eine adäquate Flüssigkeitssubstitution gewährleistet sein. Die in der Literatur erwähnten Behandlungsoptionen umfassen unter anderem Plasmapherese und intravenöse Gammaglobuline. In einzelnen Fällen wurde Eculizumab, ein Komplementhemmer, eingesetzt [27]. Eculizumab hemmt die Aktivierung der Komplementkomponente C5 und somit die Bildung des Membranangriffskomplexes.

Danksagung

Ich danke Professor Dr. Dr. W. A. Wuillemin, Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern, für die

kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Kommentare. Frau Janine Wey, Biomedizinische Analytikerin, Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern, danke ich für das Bereitstellen der Fotos des Blutbildes in Abbildung 1.

Korrespondenz:

Sacha Zeerleder, MD PhD
Department of Immunopathology
Sanquin Research at CLB
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
The Netherlands
s.zeerleder@sanquin.nl

Empfohlene Literatur

- Collins PW, Newland AC. Treatment modalities of autoimmune blood disorders. *Semin Hematol.* 1992;29(1):64–74.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17–31.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1–15.
- Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009;49(2):202–3.

Autoimmunhämolytische Anämie – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung /

L'anémie hémolytique auto-immune – un défi diagnostique et thérapeutique

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17–31.
- 2 Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus.* 2008;17(8):739–43.
- 3 Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1991;80(291):605–12.
- 4 Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion.* 2009;49(2):235–42.
- 5 Chasty RC, Myint H, Oscier DG, Orchard JA, Bussutil DP, Hamon MD, et al. Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA). *Leuk Lymphoma.* 1998;29(3-4):391–8.
- 6 Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1885–9.
- 7 Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1–15.
- 8 Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009;49(2):202–3.
- 9 Bardill B, Mengis C, Tschopp M, Wuillemin WA. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *Eur J Haematol.* 2003;70(1):60–3.
- 10 Engelfriet CP, Reesink HW, Garratty G, Knight R, de SM, Contreras M, et al. The detection of alloantibodies against red cells in patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Vox Sang.* 2000;78(3):200–7.
- 11 Schonewille H, de Vries RR, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. *Transfusion.* 2009;49(3):453–7.
- 12 EVANS RS, BINGHAM M, BOEHNI P. Autoimmune hemolytic disease. Antibody dissociation and activity. *Arch Intern Med.* 1961;108:338–52.
- 13 Fries LF, Brickman CM, Frank MM. Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol.* 1983;131(3):1240–5.
- 14 Schreiber AD, Parsons J, McDermott P, Cooper RA. Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *J Clin Invest.* 1975;56(5):1189–97.
- 15 Allgood JW, Chaplin H, Jr. Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med.* 1967;43(2):254–73.
- 16 Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol.* 1997;98(4):860–2.
- 17 Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704–6.
- 18 Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341–4.
- 19 Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117(3):712–5.
- 20 Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104(9):2623–34.
- 21 Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435–45.
- 22 Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008;141(2):149–69.
- 23 Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391–5.
- 24 Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood.* 2004;103(8):2925–8.

- 25 Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(2):253–60.
- 26 Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Ther Apher Dial*. 2004;8(5):398–403.
- 27 Roth A, Huttmann A, Rother RP, Duhrsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood*. 2009;113(16):3885–6.