

Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien

Autoren: A. Raghavachar & H. Schrezenmeier

1. Aplastische Anämie

1.1 Definition und Basisinformation

Als aplastische Anämie (Synonyma: Panmyelopathie, Panmyelophthise) wird eine Gruppe pathogenetisch uneinheitlicher Knochenmarkinsuffizienzen zusammengefaßt. Diese sind gekennzeichnet durch eine Bi- oder Trizytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen), die durch eine hämopoetische Insuffizienz infolge Hypo- oder Aplasie des hämopoetischen Knochenmarks entsteht. Knochenmarkinsuffizienzen infolge von Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen oder obligat myelo-toxischen Substanzen werden nicht als aplastische Anämie bezeichnet.

1.2 Klassifikation

Drei Subklassen von zunehmender Schwere:

- mäßig schwere aplastische Anämie = MAA
- schwere aplastische Anämie = SAA
- sehr schwere aplastische Anämie = VSAA

Diese Unterscheidung hat prognostische Bedeutung und beeinflusst das therapeutische Vorgehen.

Grenzwerte (zwei von drei Blutkriterien müssen erfüllt sein):

- Granulozyten: MAA < 1,0 G/l (SAA < 0,5 G/l, VSAA < 0,2 G/l)
- Thrombozyten: MAA < 50,0 G/l (SAA < 20,0 G/l)
- Retikulozyten: MAA < 60,0 G/l (SAA < 20,0 G/l)

Eine weitere Einteilung berücksichtigt die vermutete Ätiologie:

- idiopathisch (> 70%)
- Auslösung durch Medikamente (< 20%)
- postinfektiös (vor allem nach Hepatitis mit bisher nicht identifiziertem Erreger) (< 5%)

Mit Ausnahme der Verhütung einer Reexposition des Patienten bei medikamentös ausgelöster aplastischer Anämie hat diese Einteilung keine erwiesene prognostische bzw. therapeutische Relevanz.

Inzidenz ca. 2–3/10⁶/Jahr; Letalität der SAA unbehandelt ca. 75%, mit supportiver Therapie ca. 50%, mit immunsuppressiver Therapie oder allogener Knochenmarktransplantation < 20%.

1.3 Symptomatik und klinisches Bild

Symptome der Anämie, der neutropenischen Infektion (Mund- und Rachenulzera, nekrotisierende Gingivitis oder Tonsillitis, Pneumonien, Phlegmone) und Blutungen vom thrombozytopenischen Blutungstyp.

Lymphknotenvergrößerungen, Hepato- oder Splenomegalie sprechen gegen eine aplastische Anämie. In der Blutzellzählung Bi-, meist jedoch Trizytopenie unterschiedlicher Ausprägung.

1.4 Diagnosebeweis

Blutbild: Bi-/Trizytopenie, Anämie normozytär/normochrom, selten mäßig makrozytär und mit unauffälliger Erythrozytenmorphologie, Leukopenie durch Granulozytopenie und Monozytopenie, keine unreifen granulozytären Vorstufen im Blut; Fehlen von Riesenthrombozyten im Blutaussstrich.

Knochenmark: Knochenmarkaspiration und obligat (!) Knochenmarkhistologie (mindestens 15 mm Biopsielänge) Aplasie oder Hypoplasie des hämopoetischen Knochenmarks (Zellularität < 25%) ohne Infiltration mit neoplastischen Zellen und ohne Fibrose, dokumentiert an einem ausreichend großen Knochenmarkbiopsiezylinder (nicht selten fleckförmige Verminderung der Markzellichte, „fleckförmige Panmyelopathie“).

1.5 Differential- und Ausschlussdiagnostik

Hypoplastische akute Leukämie, Myelodysplasie, Haarzelleukämie und andere Lymphome, Hypersplenismus, schwere megaloblastäre Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Fanconi-Anämie.

1.6 Diagnostik

Erstdiagnostik

- ausführliche Medikamentenanamnese
- klinische Untersuchung (Infektion? Blutungsgefährdung?)
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten zweimal
- Quick-Wert, PTT, Fibrinogen
- BSG, Gesamteiweiß, Elektrophorese, GOT/GPT, AP, LDH, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, Blutzucker
- Ferritin, Vitamin B12, Folsäure
- ANF, Immunglobuline
- FACS-Analyse („PNH-Defekt“), Coombs-Test
- Blutgruppe
- Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung, Knochenmarkhistologie
- *Zytogenetik (zumindest bei geplanter Therapie mit G-CSF).*
- Röntgenthorax; Sonogramm Abdomen
- Serologie: EBV, CMV, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV-Status

Nur bei spezieller Indikation

- nur bei Knochenmarktransplantationskandidaten: HLA Klasse I und II-Typisierung
- falls ungenügender Thrombozytenanstieg bei Thrombozytensubstitution:
HLA-Klasse I-Typisierung
- bei DD Fanconi-Anämie: Chromosomenbrüchigkeit; Analyse der Fanconi-Anämie-Gene, Myelodysplasie: Chromosomenanalyse

1.7 Therapie

Therapieziel

Induktion einer „Remission“ und damit Verhinderung der Gefährdung durch multiple Blutproduktgaben, der Gefährdung durch Blutungen und durch neutropenische Infektionen (1).

Therapieplanung

Die Wahl der Behandlung ist abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Alter des Patienten sowie vom Vorhandensein eines potentiellen Knochenmarkspenders. Bereits bei hinreichendem Diagnoseverdacht daher Verlegung in ein hämatologisches Zentrum!

Es ist anzustreben, daß alle Patienten im Rahmen laufender, kontrollierter Studien behandelt werden.

Therapieindikation

Gefährdung durch die Erkrankung:

- immer bei schwerer aplastischer Anämie nach Definition (SAA und VSAA)
- schwere Zytopenie einer Zellreihe mit Gefährdung durch Infekte, Blutungen oder Hämosiderose bei chronischer Substitution
- Progression einer leichteren Form in eine SAA

Supportive Therapie

- Infektprophylaxe einschließlich selektiver enteraler Dekontamination bei allen Patienten unter Antilymphozytenglobulin (ALG); Menolyse
- strikte Vermeidung aller Thrombozytenaggregationshemmer
- unter Ciclosporin Beachtung von Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Transfusionen nicht prophylaktisch (außer unter ALG), sondern restriktiv nur bei Symptomatik (Anämiesymptome, potentiell gefährliche Spontanblutungen); grundsätzlich leukozytenarme Konzentrate; rechtzeitig Chelattherapie beginnen

Bis zur Entscheidung, ob eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, Zurückhaltung mit Transfusionen, insbesondere keine Blutprodukte von Verwandten!

Standardtherapien

Allogene Knochenmarktransplantation von einem HLA-identen Geschwisterspender (Empfehlungsgrad A; 2)

- als Primärtherapie: bei schwerer aplastischer Anämie (SAA) und Alter \leq 30 Jahren; bei sehr schwerer aplastischer Anämie (VSAA) und Alter $<$ 40 Jahren
- als Sekundärtherapie: bei SAA und Alter $<$ 50 Jahren nach Versagen der immunsuppressiven Therapie

Konditionierung zur Transplantation mit Cyclophosphamid (200 mg/kg KG verteilt auf 4 Gaben an aufeinanderfolgenden Tagen) alleine oder in Kombination mit ALG; Ganz- oder Teilkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung nicht indiziert. GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin und Methotrexat. (Empfehlungsgrad A;3)

Neue Konditionierungsprotokolle (z.B. EBMT: niedrig-dosiert Cyclophosphamid, Fludarabin und ATG bei Patientin $>$ 30 Jahre oder bei Transplantation von Fremdspendern oder Familienspendern mit Mismatch im Rahmen von Studien).

Immunsuppressive Therapie: bei SAA $>$ 30 Jahren; bei VSAA ohne Knochenmarkspender, bei SAA/VSAA und Kontraindikation gegen eine Knochenmarktransplantation; bei MAA mit

Gefährdung durch schwere Zytopenie, insbesondere Thrombopenie. (Empfehlungsgrad A; 2,4,5). Keine obere Altersbegrenzung (Empfehlungsgrad A; 6).

Als Standardtherapie (bei MAA, SAA, VSAA;) außerhalb von Studien: Kombination von ALG vom Pferd, Ciclosporin und Corticosteroide. Dosisempfehlungen: ALG (Lymphoglobulin®) 0,75 ml/kg KG/Tag fünf Tage; Ciclosporin 5 mg/kg KG/Tag p.o. für mindestens vier Monate, Dosis spiegeladaptiert (Vollblutkonzentration Talspiegel 150-250 ng/ml); Prednison 1 mg/kg KG i.v. 14 Tage, dann schrittweise Dosisreduktion.

Die Bewertung des Therapieerfolgs erfolgt nach vier Monaten. Häufig wird keine vollständige Normalisierung der peripheren Blutwerte erreicht. Rezidivrate nach erfolgreicher Therapie ca. 30%. Therapiewiederholung ist möglich (7).

Therapie mit Androgenen: bei MAA ohne Gefährdung durch schwere Zytopenie: z.B. Oxymetholon oder Nandrolon über mindestens drei Monate.

Bei Versagen der Standardtherapie kommen nicht sicher etablierte oder experimentelle Therapieformen in Frage.

- Fremdspender-Knochenmarktransplantation
- hämopoetische Wachstumsfaktoren
- alternative Immunsuppressiva–Kombination von Wachstumsfaktoren mit einer immunsuppressiven Therapie

Therapie mit Wachstumsfaktoren derzeit nur im Rahmen von Therapiestudien.

Information zu aktuellen Therapiestudien unter www.ebmt.org.

Verlaufskontrollen / Nachsorge: Hier sind nur Minimalkontrollen aufgeführt: klinische Untersuchung, Zellzählung: Abstände abhängig von Schwere der Erkrankung und Therapiephase.

Unter Therapie mit ALG täglich Thrombozyten, zweimal wöchentlich Differentialblutbild und Gerinnung, ggf. Ciclosporinspiegel.

Stabile Phase: während Regenerationsphase ein- bis zweiwöchentliche Blutbildkontrollen, Statuskontrollen, Zellzählung, Differentialblutbild alle drei Monate; Knochenmark jährlich.

Outcome: Rezidivrate nach Immunsuppression mindestens 30% (4, 8), sekundäre klonale Erkrankungen nach erfolgreicher Therapie ca. 20% (4).

2. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

2.1 Basisinformation

Einzigste erworbene korpuskuläre hämolytische Anämie, benigne klonale Erkrankung durch erworbene somatische Mutation einer hämopoetischen Stammzelle. Defekt besteht in fehlender/verminderter Expression glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI-) verankerter Proteine auf hämopoietischen Zellen. Entwicklung einer PNH aus einer aplastischen Anämie oder umgekehrt möglich. Bei aplastischer Anämie häufig Zellen mit PNH-Defekt.

Symptomatik: Schubweiser Verlauf einer Hämolyse, insbesondere wenn diese mit Thrombosen oder auch Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet ist. Häufig atypische Thrombosen (Budd-Chiari-Syndrom, mesenteriale Thrombosen, cerebrale Thrombosen). Übergang in aplastische Anämie möglich. Eisenmangel möglich (durch chronische Häm siderinurie). Klinische Symptomatik insgesamt sehr variabel.

2.2 Diagnosebeweis

Normochrome, hämolytische Anämie, häufig Hämoglobinurie und Hämosiderinurie, teilweise mäßige Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie, immunphänotypischer Nachweis der verminderten Expression GPI-verankerter Membranantigene (z.B. CD16, 55, 58, 59) auf Granulozyten, Monozyten, Retikulozyten oder positiver Säureserumtest und Zuckerwassertest

2.3 Diagnostik

- klinische Untersuchung
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten
- durchflusszytometrische Untersuchung der Expression GPI-verankerter Proteine auf Blutzellen
- Bilirubin, LDH, Haptoglobin
- Hämosiderin
- Coombs-Test
- Kreatinin
- Ferritin, Vitamin B₁₂, Folsäure
- Blutgruppe
- bei Leukopenie/Thrombopenie: Knochenmarkdiagnostik wie bei aplastischer Anämie (siehe 1.6).

2.4 Therapie

Kontrollierte Studien liegen nicht vor.

Supportive Therapie: Im hämolytischen Schub bzw. bei aplastischer Krise Steroide, bei persistierender Hämolyse häufig Substitution von Eisen und Folsäure sinnvoll. Antikoagulation bei Patienten mit Thrombosen. Indikation für prophylaktische Antikoagulation umstritten. Falls Erythrozytensubstitution erforderlich: leukozytenarme Präparate (gewaschene Erythrozytenkonzentrate nicht erforderlich). Frühzeitige und konsequente Behandlung von Infektionen (infektbedingte Komplementaktivierung kann Hämolyseschübe und Thrombosen auslösen). Für Risikopatienten Primärprophylaxe mit Marcumar sinnvoll (Empfehlungsgrad B; 9). Experimentelle Therapien mit hämopoietischen Wachstumsfaktoren. Günstige Beeinflussung der Hämolyseaktivität durch Antikörpertherapie mit Eculizumab (z.Zt. nur in Studien verfügbar)(10).

Einzig kurativer Ansatz: allogene Stammzelltransplantation (Empfehlungsgrad A; 11; 12) (indiziert bei PNH mit aplastischer Anämie und/oder schweren rezidivierenden Thrombosen).

Bei gleichzeitiger Granulozytopenie und Thrombozytopenie Vorgehen wie bei aplastischer Anämie.

3. Isolierte aplastische Anämie (PRCA)

3.1 Definition und Basisinformation

Kongenitale oder erworbene Aplasie bzw. starke Hypoplasie der Erythropoese bei normaler Granulo- und Thrombozytopoese („PRCA“ = pure red cell aplasia). Schwere Anämie, normochrom, fast vollständiges Fehlen der Retikulozyten.(13).

3.2 Einteilung der nichtkongenitalen PRCA

- akute, spontan reversible Verlaufsform, assoziiert mit Infektionen (transiente Erythroblastopenie des Kindesalters, aplastische Krise bei chronischer Hämolyse [Parvoviren u.a.]), Medikamenten (14), Chemikalien, Insektenstichen, akuter Anurie, allergischen Reaktionen und anderen
- chronische Verlaufsform, idiopathisch oder assoziiert mit Thymom, anderen Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, Leukämien, soliden Tumoren und anderen

3.3 Differentialdiagnose

Hämolyse, Blutung, Mangelanämien, myelodysplastische Syndrome, Anämie bei chronischen Erkrankungen, renale Anämie.

3.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf akute PRCA:

- Knochenmarkaspiration
- Medikamentenanamnese
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Retikulozyten
- Infektdiagnostik (Parvoviren)

Bei Verdacht auf chronische PRCA zusätzlich:

- Kultivierung erythropoetischer Vorläufer (BFU-E) aus dem Knochenmark
- Röntgenthorax, Oberbauchsonographie, CT-Thorax (Thymom?)
- Lymphozytentypisierung, (T-/B-Zellen, Subpopulationen), Erythropoetin
- Bilirubin, LDH, Haptoglobin (falls nicht kürzlich transfundiert), Ferritin, Coombs-Test, Immunfixation, Rheumafaktor, ANF, HIV

3.5 Verlaufskontrollen

Unter Therapie: wöchentlich Blutbild; Kontrolle von Nebenwirkungen der Immunsuppressiva; Ferritin dreimonatlich, solange erhöht; Kontrolle von Organschäden durch die Eisenüberladung, solange regelmäßige Transfusionen erforderlich.

Stabile Phase: Blutbild direkt nach Absetzen von Immunsuppressiva mindestens monatlich, nach sechs Monaten halbjährlich.

3.6 Therapie

Therapieindikation

- nicht gegeben bei akuter PRCA, spontane Regeneration (in der Regel innerhalb eines Monats) abwarten
- immer gegeben bei chronischer PRCA ohne Spontanremission innerhalb von drei Monaten (Gefahr der Infektionsübertragung und Hämosiderose durch chronische Transfusionen)

Therapie der chronischen PRCA

- Therapie einer eventuellen Grunderkrankung, z.B. Thymomresektion, Lymphomtherapie
- bei idiopathischer PRCA sowie Ineffektivität oder Unmöglichkeit einer Behandlung der Grunderkrankung (z.B. Inoperabilität): immunsuppressive Therapie unter der gut fundierten Hypothese einer Autoimmunerkrankung

Wahl des Immunsuppressivums empirisch unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren. Stufenweise Eskalation immunsuppressiver Maßnahmen, getrennt durch eine

mindestens dreimonatige Beobachtungszeit. Nach Eintritt einer Remission vorsichtige Dosisreduktion des Immunsuppressivums über mehrere Wochen, eventuell niedrigdosierte Erhaltungstherapie.

1. Ciclosporin (Dosierung s. Kap. Aplastische Anämie).
2. Prednisolon: 2 mg/kg KG oral (erste Maßnahme bei kongenitaler PRCA).
3. Cyclophosphamid, bei jungen Patienten alternativ Azathioprin, jeweils 2–3 mg/kg KG oral, im Verlauf Dosissteigerung bis zum Auftreten einer Leukopenie. Cyclophosphamid ist Therapie der Wahl bei PRCA und Thymom.
4. Remissionen wurden in Einzelfällen beschrieben nach Splenektomie, ALG, Plasmapheresen oder hochdosierten Immunglobulinen wie bei ITP.
5. Bei PRCA und niedrigmalignem Non-Hodgkin-Lymphom eventuell Therapieversuch mit Erythropoetin.

Supportive Therapie

Erythrozytenkonzentrate (leukozytenarm!) nach Anämiesymptomatik. Rechtzeitiger Beginn einer Chelattherapie, falls keine Remission induzierbar.

4. Literatur

1. Marsh JCW, Ball SE, Darbyshire P et al:
Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia.
Br J Haematol 123(2003)782-801
2. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R et al:
Treatment of acquired severe aplastic anemia:
bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy - the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience.
Semin Hematol. 37(2000)69-80
3. Ades L, Mary JY, Robin M et al:
Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia.
Blood 103 (2004)2490-2497
4. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP et al:
Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia.
Blood 101(2003)1236-1242
5. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P et al:
Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) severe aplastic anemia working party.
Blood 93(1999)2191-2195
6. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M et al:
Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia
Ann Intern Med 130(1999)193-201
7. Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G et al:
A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anemia is only beneficial in previous responders.
Br J Haematol 129(2005)110-117

8. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O et al:
Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia - Association between hematologic response and long-term outcome.
JAMA 289(2003)1130-1135
9. Hall C, Richards S, Hillmen P:
Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).
Blood 102(2003)3587-3591
10. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW et al:
Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
N Engl J Med 350(2004)552-559
11. Hegenbart U, Niederwieser D, Forman S et al:
Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Biol Blood Marrow Transplant 9(2003)689-697
12. Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T et al.
Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Haematologica 85 (2000), 59-62.
13. Fisch P, Handgretinger R, Schaefer H.E.:
Pure red cell aplasia
Br J Haematol 111(2000) 1010-1022
14. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al:
Pure red-cell aplasia and epoetin therapy.
N Engl J Med 351(2004)1403-1408

Verzeichnis der Abkürzungen

ALG = Antilymphocytenglobulin / Antithymozytenglobulin
MAA = mäßig schwere aplastische Anämie
PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRCA= Pure red cell aplasia
SAA = schwere aplastische Anämie
VSAA= sehr schwere aplastische Anämie

5. Anschriften der Autoren

Herrn
PD Dr. med. A. Raghavachar
Medizinische Klinik 1
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal
raghava@klinikum-wuppertal.de

Herrn
Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier (Korr.)
Institut Transfus.Med.u.Immunogenetik
Helmholtzstraße 10
89081 Ulm
h.schrezenmeier@blutspende.de