

# CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

# Immunhämolyse

DGHO Berlin 2010

Prof. Dr. A. Salama

Charité Universitätsmedizin Berlin

Institut für Transfusionsmedizin

Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Email: [abulgabar.salama@charite.de](mailto:abulgabar.salama@charite.de)

Tel.: +49 30 450 553 012

# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

## 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

## 2. Beratungstätigkeit

keine

## 3. Aktienbesitz

keiner

## 4. Honorare

keine

## 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

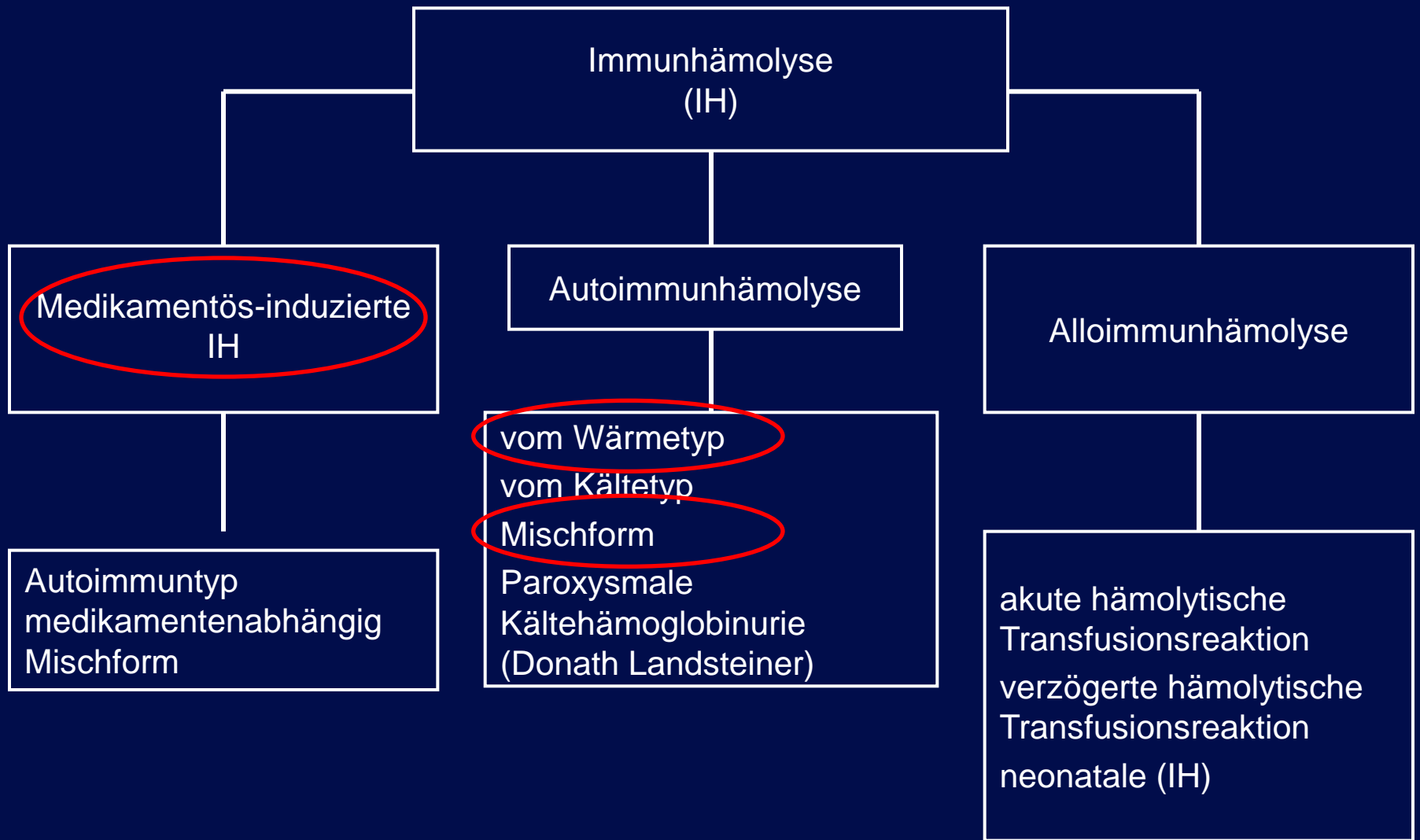
keine

## 6. Gutachtertätigkeit

keine

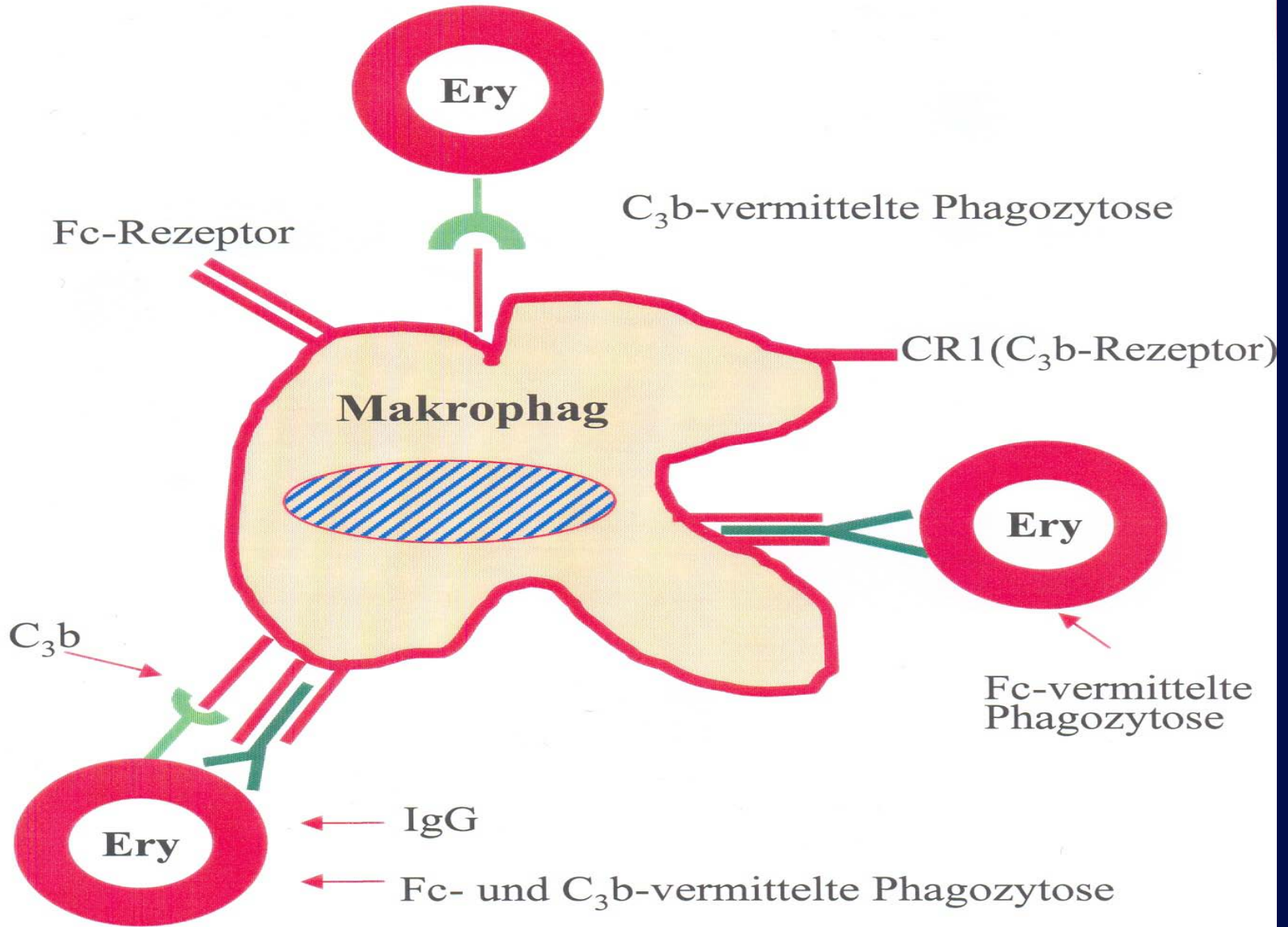
## 7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

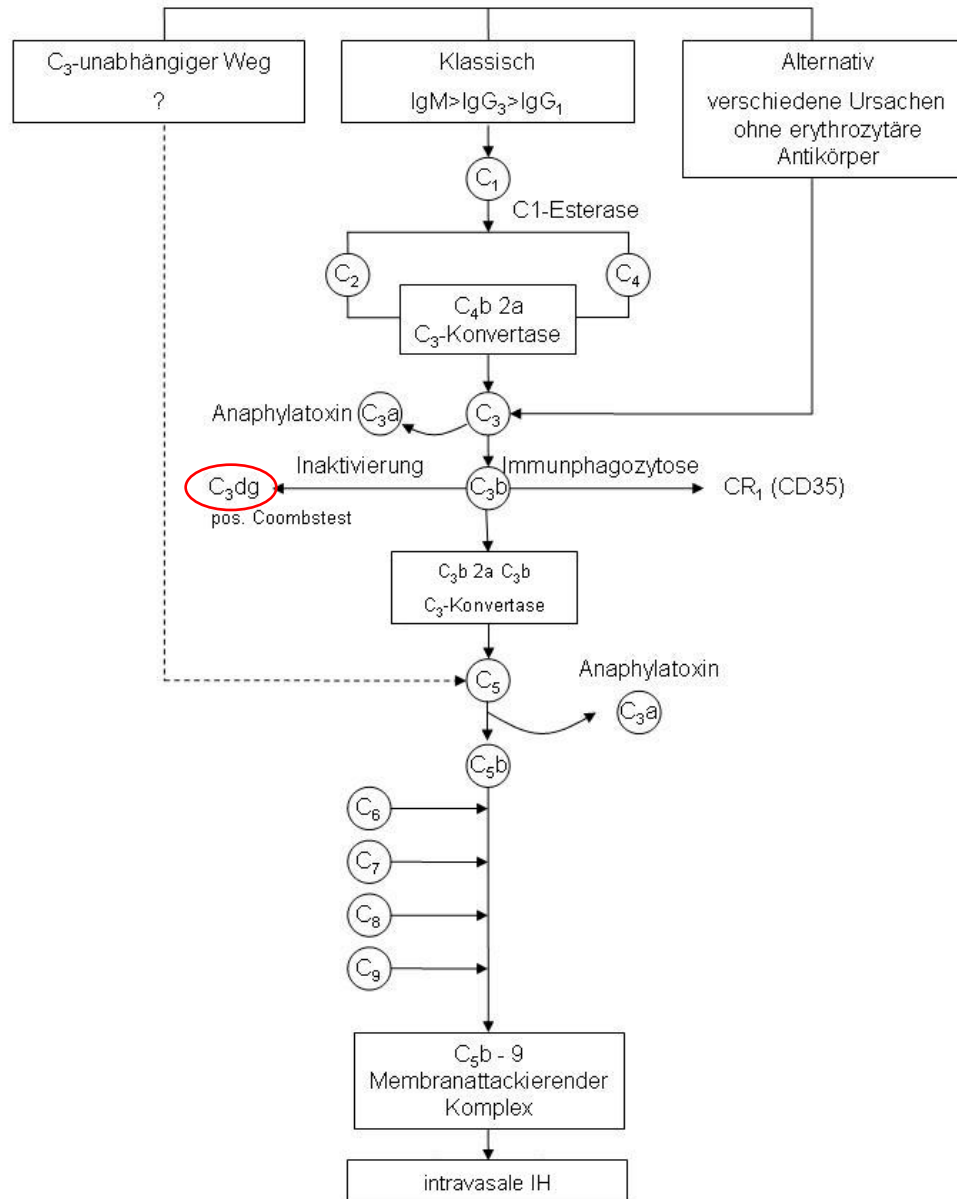


- Alle Immunhämolysen (IH) werden durch Antikörper mit oder ohne Komplementaktivierung verursacht.
- Eine IH kann nicht immer durch eine „einfache/routinemäßige“ serologische Untersuchung bewiesen oder ausgeschlossen werden.
- Die Autoimmunhämolyse ist in der Regel eine benigne Erkrankung.

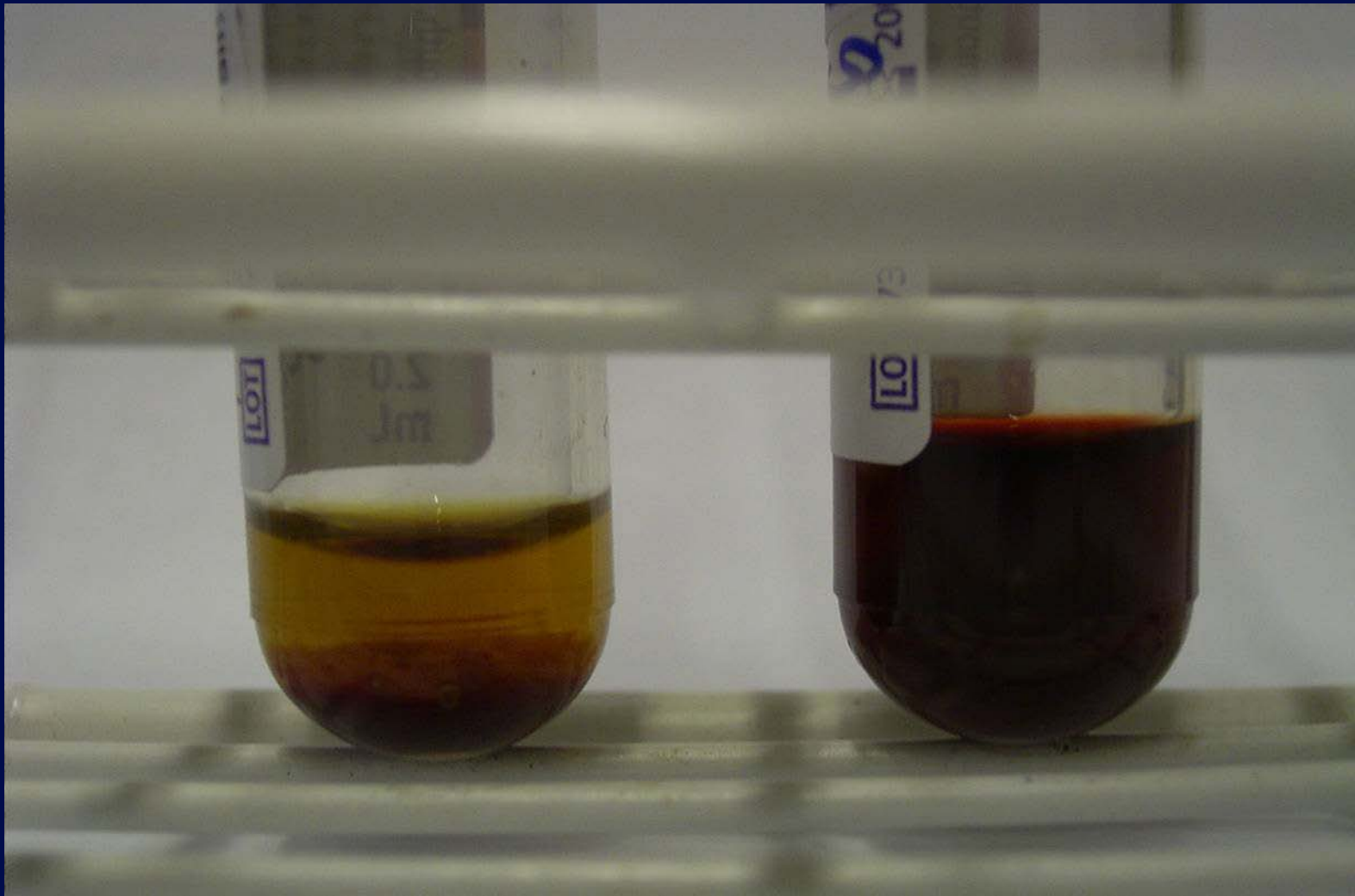
# Mechanismus der extravasalen IH



# Komplementaktivierung



# Fall X: Blutprobe vor und nach Transfusion



Aktue hämolytische Transfusionsreaktion



---

Antikörpersuche und direkter Coombstest negativ  
(IgG + C3d)

Dieser Befund schließt eine intravasale  
IMMUNHÄMOLYSE aus!

---

## Autoimmunhämolyse (AIHA) vom Wärmetyp

---

- idiopathische Form (50%)
  - sekundäre / symptomatische Form (50%):  
Infektionen, Autoimmunerkrankungen,  
lymphoproliferative Erkrankungen,  
Immundefekte, selten Thymome, solide  
Tumore und Leukämien
-

## AIHA vom Wärmetyt

---

- Inzidenz 1 : 70.000
  - alle Alterstufen
  - Ältere Menschen > Kinder
-

## AIHA vom Wärmetyt

### Klinisches Bild (meistens und vorwiegend extravasale IH)

---

variabel: milde, starke, massive Hämolyse bzw. Anämie

Symptome: abhängig von der Hämolyse – bzw. Anämiestärke  
Blässe, Ikterus, Abgeschlagenheit, Angina, Tachykardie,  
Dyspnoe, Palpitation, Ohrensausen und selten Bauch-  
und Flankenschmerzen, bei massiver Hämolyse dunkler Urin  
und selten Spleno- und/oder Hepatomegalie

---

# AIHA

## Klassische Laborbefunde

---

- Hb vermindert
  - Retis erhöht
  - LDH \* leicht / mäßig erhöht
  - Bilirubin\*\* leicht / mäßig erhöht
- 

\* LDH > 1.000 U/l spricht für eine massive oder intravasale IH

\*\* Bilirubin > 10 mg/dl spricht in der Regel gegen eine IH

## AIHA vom Wärmetyt Serologie (Coombstest)

---

- IgG 30%
  - IgG + C<sub>3</sub>d 60%
  - IgG + C<sub>3</sub>d ± IgA ± IgM 10%
  - IgM C<sub>3</sub>d selten
  - IgA allein sehr selten
  - Positiver indirekter Coombstest 40% - 60%  
(freie Autoantikörper)
  - Negativer Coombstest und positives Eluat 2-3 %
-

# AIHA vom Wärmotyp

DD

---

- Hämolytische Transfusionsreaktionen
  - Medikamentös induzierte IH
  - AIHA vom Kältetyp
  - Aplastische Anämie
  - PNH
  - Tumor assoziierte Anämie
  - Toxische Hämolyse
  - HUS
  - TTP
  - Mechanische Hämolyse
  - Porphyrrie
-

## AIHA Therapie\*

---

Die schnellwirksamste Therapie im Notfall  
(anämische Hypoxie) ist die Bluttransfusion,  
auch wenn die Kreuzprobe positiv ist.

---

\* Therapiebeginn mit 1 – 2 mg/kg/KG Pred. vor  
der Transfusion



## Therapeutisch wichtige Aspekte

---

- Alter
  - Geschlecht
  - Begleiterkrankungen
  - Akuität
  - Ursache der Autoimmunisierung, z.B. Medikamente
-

## AIHA vom Wärmetyt

---

Wenn keine Kontraindikationen bestehen

Prednisolon 1 – 2 mg/kg < 3 Wochen

---

Es gibt keine EBS / Richtlinien



vor und 4 Monate nach der Behandlung mit Prednisolon

<u>Therapie</u>	<u>Dosis</u>	<u>Effekt</u>	<u>initial</u>	Effekt % <u>dauerhaft</u>
Prednisolon / Prednison	1 – 1,5 mg/kg	1 – 3 Wochen	60 – 80	< 20
Dexamethason	40 mg/d für 4 Tage	1 – 3 Tage 1 – 4 Zyklen alle 2 – 4 Wochen	80 – 90	?

---

Nebenwirkungen: Mondgesicht, Gewichtszunahme, Magenulcera, Diabetes, Hypokalämie, aseptische Nekrosen, Osteoporose, Myopathie, Psychosen, Katarakt, fragile Haut, Infektionen, Alopezie, Hypertonie, Nebenniereninsuffizienz, Cushing Syndrom

<u>Therapie</u>	<u>Dosis</u>	<u>Effekt</u>	<u>initial</u>	Effekt % <u>dauerhaft</u>
Azathioprin	2 – 4 mg/kg	1 – 3 Monate	> 80	> 80
Mycophenolat mofetil*	1 – 2 g	4 – 6 Wochen	> 80	> 80

---

Haarausfall, Zytopenien, gastrointestinale Symptome, lymphoproliferative Erkrankungen, Infektionen, Abgeschlagenheit, Hepatotoxizität, Myalgie, Arthralgie,

\* weitere Nebenwirkungen: Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypertonie

## Rituximab

```
graph TD; A[Rituximab] --> B["375 mg/m²/Woche 4 x  
Therapieerfolg nicht vorhersehbar  
(40 - 50%)  
sofort (20%) oder verzögert (20-30%)  
80% kein Soforteffekt"]; A --> C["Nebenwirkungen  
- B-Zell Depletion > 1 Jahr  
- sofort akute Reaktionen  
- Infektionen  
- Vaskulitis  
- Lymphoproliferation ?  
- langfristig ?"]; style B fill:#f0f0f0; style C fill:#f0f0f0;
```

375 mg/m<sup>2</sup>/Woche 4 x

Therapieerfolg nicht vorhersehbar  
(40 - 50%)

sofort (20%) oder verzögert (20-30%)

80% kein Soforteffekt

## Nebenwirkungen

- B-Zell Depletion > 1 Jahr
- sofort akute Reaktionen
- Infektionen
- Vaskulitis
- Lymphoproliferation ?
- langfristig ?

Refraktäre intravasale AIHA vom Wärmetyt

Ausnahmen < 10.000

---

Anti – C5 (Eculizumab)

600 mg / Woche

900 mg / alle zwei Wochen

---

## Praktisches Vorgehen bei chronischer AIHA vom Wärmetyp

---

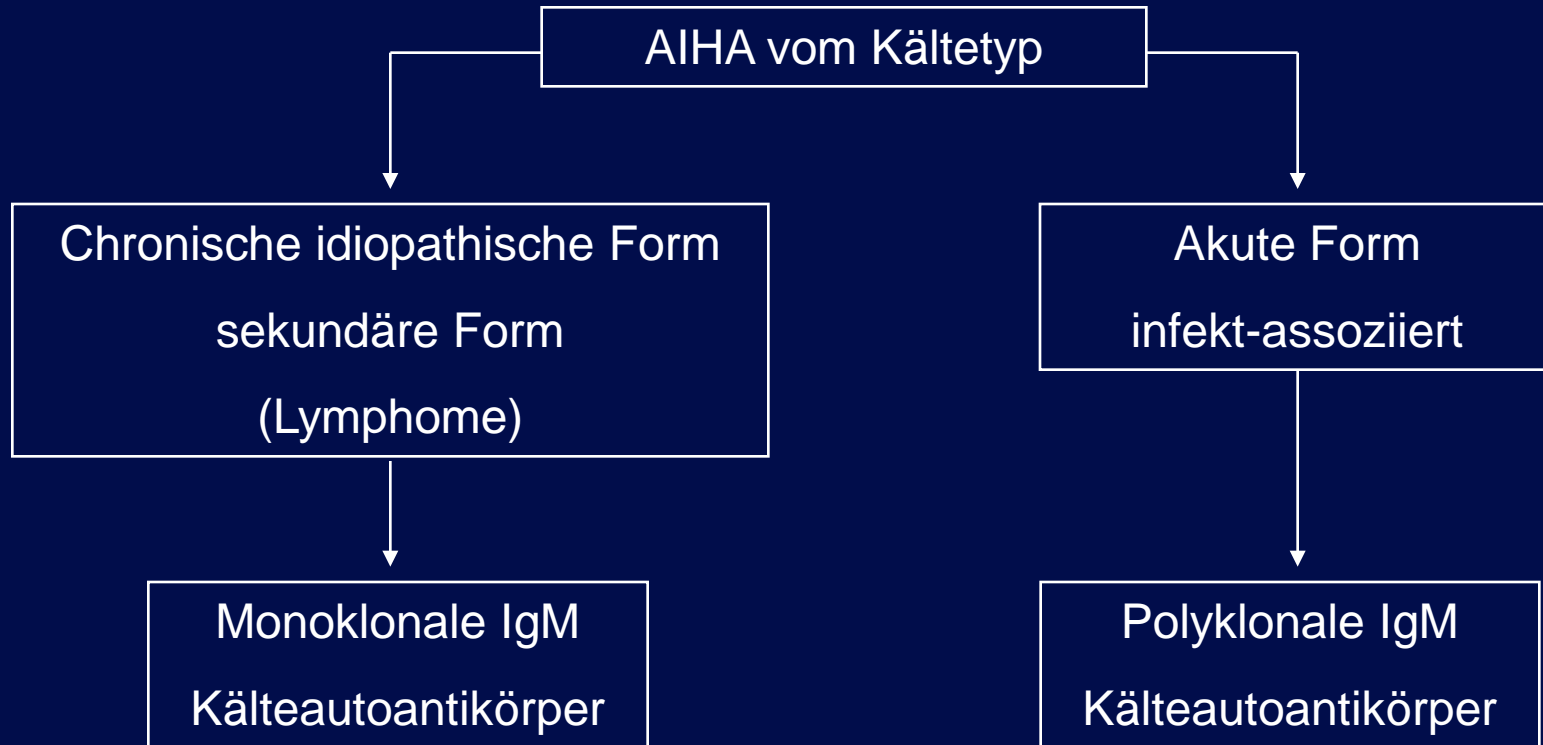
- < 40 – 50 Jahre, Hb  $\geq$  6 g/dl, keine Kontraindikation: Pred\*
- < 40 - 50 Jahre, Hb < 6 g/dl, keine Kontraindikation: Dexa\*
- ⇒ Nach Stabilisierung Pred (< 7,5 mg/d) als Dauertherapie
- ⇒ Keine Stabilisierung Aza + Pred (niedrige Dosis)
- ⇒ Keine Stabilisierung Cyclo + Pred (niedrige Dosis)
- ⇒ Keine Stabilisierung Rituximab
- ⇒ Intravasale IH und keine Stabilisierung Eculizumab\*\* (IgM Autoantikörper + Komplement)

---

\* Magenschutz und bei älteren Patienten (40-50 Jahre) sofort mit Azathioprin starten

\*\* Impfung gegen Meningokokken





## AIHA vom Kältetyp charakteristisch

---

- Erythrozytenagglutinabilität
  - Hämoglobinämie
  - Hämoglobinurie
  - Anämie
  - Ikterus
  - LDH > 800 U/l
  - Erythrozytenagglutination
  - C<sub>3</sub>d-positiver Coombstest
-

## AIHA vom Kältetyp

### Therapie

---

- Wärme
  - b.B. Bluttransfusion (37°C)
  - b.B. Rituximab
  - Eculizumab bei lebensbedrohlicher Hämolyse durch AK mit hoher Temperaturamplitude (> 34°C)
-

## AIHA vom Mischtyp

---

- sehr selten
  - Wärme- und Kälteautoantikörper
- 

Wärme und Behandlung wie bei der  
AIHA vom Wärmotyp

## Paroxysmale Kältehämoglobinurie (Donath-Landsteiner Hämolyse)

---

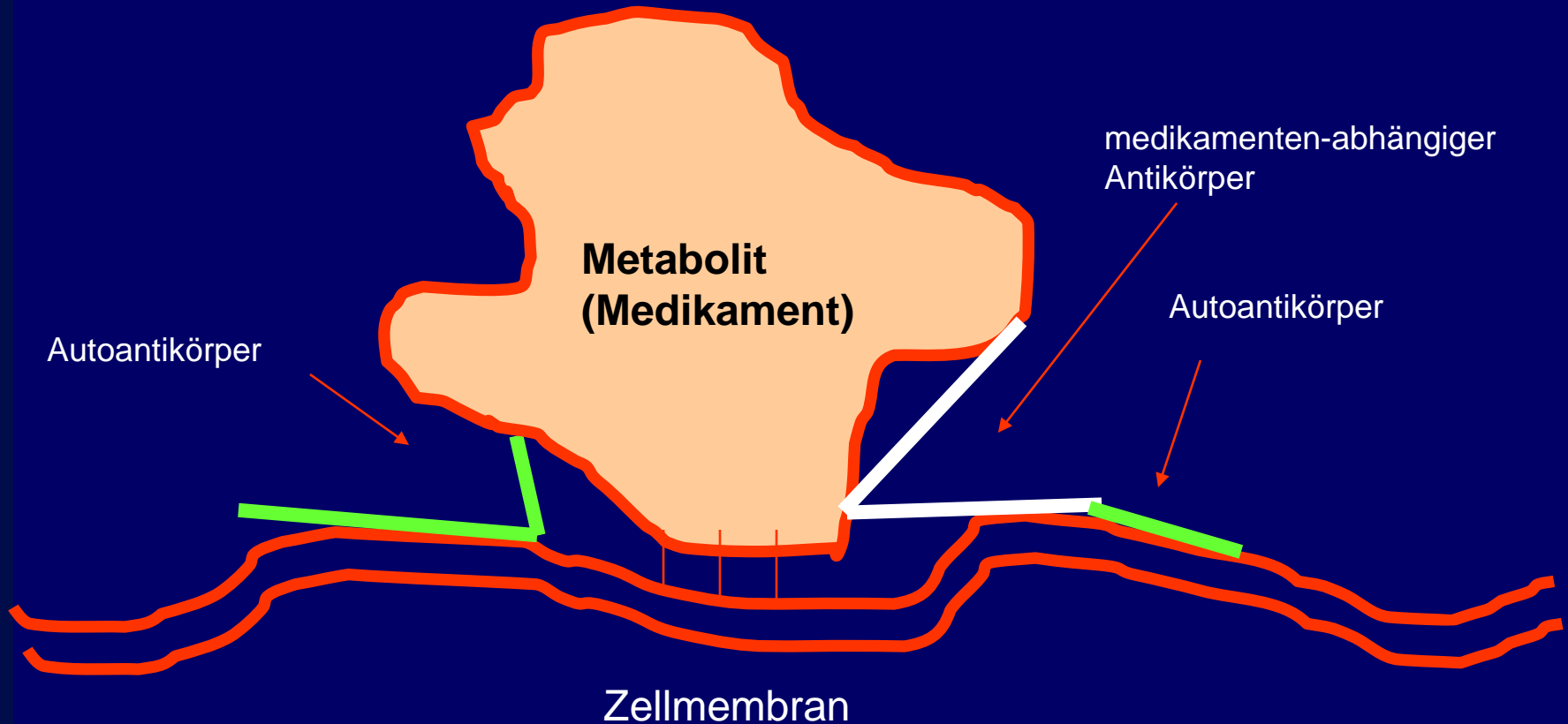
- kongenitale Form (selten)
  - syphilis – assoziierte Form (selten)
  - idiopathische Form (Rarität)
  - akute virus-assoziierte Form  
(häufigste Immunhämolyse im Kindesalter, < 10 Jahre)
-

## Medikamentös induzierte Immunhämolyse (IH)

---

- AIHA wie vom Wärmetyp (IgG Autoantikörper)
  - akute intravasale IH (Komplement-aktivierende Antikörper)
  - Mischform
-

# Neoantigenität und Immunisierung durch Medikamente



## Intravasale Form

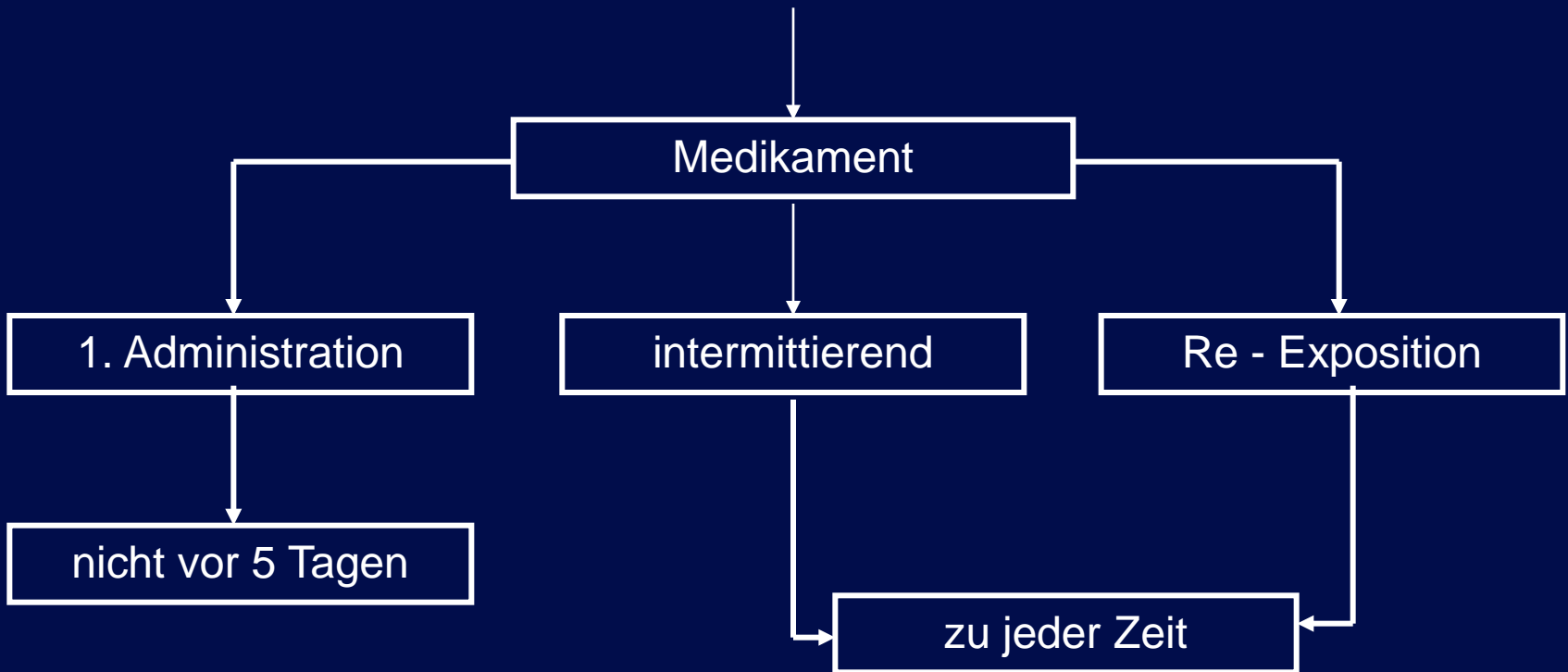
---

- abrupte intravasale Form
  - Bauchschmerzen
  - Hämoglobinurie
  - Schüttelfrost
  - Fieber
  - Übelkeit
  - Erbrechen
  - Dyspnoe
  - Schock
  - Nierenversagen
-



## Medikamenten - abhängig

---



## Diagnose

---

Serum + Medikament / Metabolit (ex vivo antigen) + Erythrozyten

---

## Medikamente

---

- Cephalosporine 3. Generation
  - Diclofenac
  - Piparacillin
  - Oxaliplatin
  - Rifampicin
  - Fludarabin
  - Penicillin (dosis – abhängig)
  - $\alpha$  - Methyldopa (dosis – abhängig)
-