

Medikamentenassoziierte, immunhämolytische Anämien

G. Canellini, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Hämolyse ist eine mögliche Nebenwirkung bei der Medikamenteneinnahme und tritt in verschiedenen Formen auf: oxidativer Stress gegenüber fragilen roten Blutkörperchen (RB), thrombotische Mikroangiopathien oder immunhämolytische Anämien (HA). Die medikamentenassoziierte, immunhämolytische Anämie (MIHA) ist ein seltenes (jährliche Inzidenz schätzungsweise 1 Fall auf 1 Million Einwohner), aber potenziell ernstes Ereignis.

Mechanismen

Eine MIHA kann jederzeit während einer fortlaufenden oder intermittierenden Behandlung oder bei Reexposition auftreten. Die Immunisierung erfolgt jedoch nicht in den ersten 5 Tagen, wenn der Patient zuvor nicht exponiert wurde. Grossflächige Moleküle und solche von komplexer Struktur lösen, wie auch die i.v. oder i.m. Verabreichung im Vergleich zur oralen Gabe oder zur Inhalation, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine MIHA aus. Auch wenn die an einer MIHA beteiligten Mechanismen noch nicht vollständig erforscht sind, so werden zwei Hauptmechanismen unterschieden (vgl. Abb. 1).

– **immuno-allergisch (häufiger):** Die produzierten Antikörper (Ak) sind medikamentenabhängig, d. h. sie reagieren nur dann mit den RB, wenn das Medikament zugeführt wird. Mehrere Theorien können die Hämolyse erklären:

- Bildung von Immunkomplexen: Die Ak bilden Immunkomplexe mit dem Medikament, werden an der Oberfläche der RB adsorbiert und aktivieren das Komplement. Der Patient wurde zuvor sensibilisiert und entwickelt bei der Reexposition gegenüber dem Medikament eine schwere intravaskuläre Hämolyse. Der direkte Antiglobulintest (DAT) ist positiv vom Typ C3d. Die Hämolyse wird mit dem Absetzen des Medikaments gestoppt.
- Absorption des Medikaments: Das Medikament bindet sich kovalent (Hapten) an die Oberfläche des RB und löst eine Immunantwort aus. Der Patient entwickelt eine Hämolyse innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach Reexposition. Diese Form ist extravaskulär, weniger schwerwiegend und kann bis zu mehrere Wochen nach Absetzung der Behandlung andauern. Der DAT ist vom Typ IgG, seltener C3d.

– **auto-immun (seltener):** Das Medikament regt die Produktion von Antikörpern an, die sich gegen die Proteine der Membran des RB und nicht gegen das Medikament selbst richten, und zwar über einen Mechanismus des molekularen Mimikry oder der nichtspezifischen Stimulation des Immunsystems. Diese Ak sind von der Medikamentengabe unabhängig. Diese fortschreitende MIHA lässt sich von der klassischen auto-immunen HA nicht unterscheiden, da diese Ak dieselben Eigenschaften und dasselbe Verhalten wie Wärme- oder Kälte-Antikörper aufweisen und die Synthese auch nach Absetzung des Medikaments fortbesteht.

Beim Verdacht auf eine MIHA wird zusätzlich zur gewöhnlichen Hämolyseuntersuchung (Hämoglobin, Retikulozyten, LDH, Gesamt- und Direktbilirubin, Haptoglobin) stets eine Suche nach irregulären Antikörpern (IRA) und ein DAT durchgeführt. In der Regel ist das IRA-Ergebnis unspezifisch negativ oder positiv. Manchmal zeigen sich Wärme-/Kälte-Ak oder Ak gegen eine Spezifität der Blutgruppe (anti-Rh, anti-I, anti-Lu etc.). Der DAT ist positiv mit der Spezifität C3d oder IgG. Die MIHA unterscheidet sich daher von der auto-immunen Hämolyse aufgrund des vorübergehend positiven IRA-Ergebnisses und einer negativen Elution.

Spezielle Tests an frühzeitig während der Hämolyse entnommenen Proben (bestimmte Ak verschwinden schnell) zeigen das Vorhandensein von medikamentenbedingten Ak oder ihrer Metabolite im Serum des Patienten, sodass die Diagnose bestätigt werden kann. Diese Analysen werden in der gängigen Praxis jedoch nicht systematisch durchgeführt, da sie von nur wenigen Laboratorien im Ausland angeboten werden.

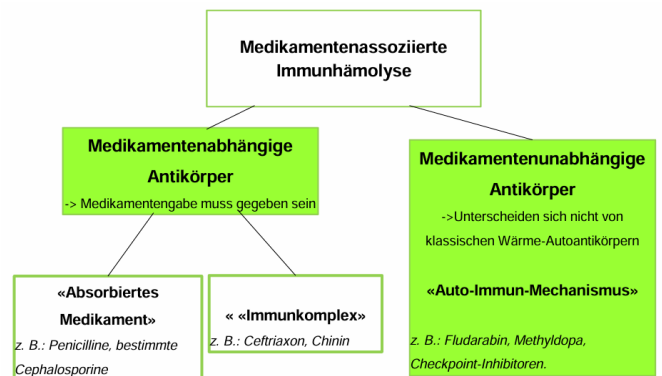


Abbildung 1: Mechanismen der medikamentenassoziierten, immunhämolytischen Anämien.

Behandlung

Der klinische Verlauf in den 1-2 Wochen nach Absetzung des Medikaments ist günstig. In schweren Fällen (50 % aller Fälle) sind Transfusionen notwendig, zusammen mit der Gabe von Steroiden (85 % aller Fälle), auch wenn es dafür keine zwingenden Hinweise in der Fachliteratur gibt. Bei Niereninsuffizienz ist mitunter eine Dialyse erforderlich. Eine prophylaktische Antikoagulation während der Hämolyse wird empfohlen.

Bei Medikamenten mit Autoimmunmechanismus setzt sich die Hämolyse nach Absetzen des Medikaments fort und wird wie eine klassische auto-immunen HA behandelt. Eine frühzeitige und aggressive Behandlung ist erforderlich bei sekundärer HA infolge von Checkpoint-Inhibitoren, die in der Regel einen schweren Verlauf nimmt.

Schlussfolgerung

Die Diagnose einer MIHA bleibt schwierig aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu auto-immunen Hämolyse und der unterschiedlichen Sensibilität der diagnostischen Tests. Die MIHA kann mit einer auto-immunen HA oder einer Transfusionsreaktion verwechselt werden. Nur die Zeit bzw. die Remission nach Absetzung der Behandlung liefert einen konkreten Hinweis auf diese Diagnose. Bei einer frischen und plötzlichen Hämolyse ist immer auch an eine medikamentöse Ursache zu denken. Das zuletzt verabreichte Medikament ist dabei als potenzieller Verursacher anzusehen und sollte daher abgesetzt werden. Eine vermutete oder nachgewiesene MIHA ist stets an die Arzneimittelbehörde zu melden.

Quellennachweis

- [1] Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014; 30:66–79.
- [2] Maquet J et al. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia: Detection of New Signals and Risk Assessment in a Nationwide Cohort. Study. *Blood Adv.* 2023. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009801.

Ansprechpartner

Dr. Giorgia Canellini

giorgia.canellini@hopitalvs.ch

Die medikamentöse Hämolyse kann mit einer auto-immunen Hämolyse oder einer Transfusionsreaktion verwechselt werden.

Bei einer frischen und plötzlichen Hämolyse ist immer auch an eine medikamentöse Ursache zu denken.

Beteiligte Medikamente

Bislang wurden über 130 Medikamente als Ursache einer MIHA in Betracht gezogen, wobei man sich vor allem auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen Verabreichung und Hämolyse ohne serologische Bestätigung stützte. Die Epidemiologie der MIHA richtet sich nach dem Entwicklungsstand der Medikamente sowie nach regionalen Gewohnheiten. Die am häufigsten betroffenen Arzneimittelklassen sind Antibiotika (Penicillin, Cephalosporine, Piperacillin), Antiphlogistika (Diclofenac), Immunsuppressiva und Krebsmedikamente (Oxaliplatin). Neue in der Onkohämatologie eingesetzte Wirkstoffe, gezielte Therapien oder Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab etc.) sind mitunter für stärkste sekundäre auto-immune Hämolyse verantwortlich.

Diagnose

In der Praxis ist die MIHA-Diagnose weiterhin eine Ausschlussdiagnose ohne spezifische Anzeichen. Die Symptome können je nach beteiligtem Mechanismus variieren. Manche Formen können sich als leicht erweisen und unbemerkt vorübergehen, während andere tödlich verlaufen können. Die Diagnose wird bei einer frühen und plötzlichen, schlecht verträglichem (Fieber, Schüttelfrost, Niereninsuffizienz, Schock) intravaskulären Hämolyse vermutet, die mit Absetzung des Medikaments schnell zurückgeht.