

Redaktion

H.-P. Tony, Würzburg



C. Kneitz² · J. Atta³ · H. Burkhardt¹

¹ Abteilung Rheumatologie & Fraunhofer IME, Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

² Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin II (Rheumatologie und Klinische Immunologie, Geriatrie), Rostock, Deutschland

³ Tumortherapie-Center, Offenbach am Main, Deutschland

Zytopenien

Anämie, Leukopenie und Thrombopenie

Anämie als komplexe Komorbidität der rheumatoiden Arthritis

H. Burkhardt

Die Anämie ist eine typische Komorbidität entzündlich rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis mit schweregradabhängig negativen Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit, das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität. Die Anämie ist dabei häufig Ausdruck der Aktivität und Schwere der zugrunde liegenden rheumatischen Inflammationserkrankung und reflektiert die Wirkungen proinflammatorischer Zytokine auf den Eisenstoffwechsel und die Erythropoese. In der klinischen Praxis gilt es jedoch zu beachten, dass multiple weitere Faktoren zur Entwicklung einer Anämie beitragen können, wie u. a. Vitaminmangelzustände, Blutverluste, Hämolyse oder unerwünschte Medikamentenwirkungen. Somit ist es wichtig, die multifaktorielle Pathogenese der Anämie als komplexes medizinisches Problem für die Beurteilung und therapeutische Entscheidungsfindung im Einzelfall zu berücksichtigen.

Anämie als häufig auftretende Komorbidität

Die Entwicklung einer Anämie ist eine häufige Komorbidität entzündlich rheumatischer Erkrankungen und verbunden mit negativen Auswirkungen auf die körperliche Aktivität, kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patienten in Abhängigkeit von ihrem

Schweregrad. Die Prävalenzraten der chronischen Entzündungsanämie (cEA) sind bei rheumatischen Systemerkrankungen im Allgemeinen hoch, unterscheiden sich jedoch je nach Krankheitsentität. Für die rheumatoide Arthritis (RA) sind Häufigkeitsangaben zwischen 30 % und 60 % publiziert [1] mit höheren Prävalenzraten für Frauen sowie Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und einem in den letzten Jahren dank wirksamerer RA-Therapiestrategien erfreulich rückläufigen Trend. Während für den systemischen Lupus erythematoses (SLE) Anämieprävalenzen >50 % beschrieben sind, ist ihr Auftreten im Kontext von Spondyloarthritis mit 15 % deutlich geringer [2].

Chronische Entzündungsanämie: eine komplexe Komorbidität

Anämien sind präferenziell in schweren bzw. fortgeschrittenen Erkrankungsstadien nachweisbar. Die aufgrund dieser Zusammenhänge verbreitete reduktionistische Betrachtung der Anämie als ein reines Symptom der Aktivität der zugrunde liegenden Inflammationserkrankung wird ihrer Bedeutung als komplexes medizinisches Problem, das spezifische diagnostische und therapeutische Strategien erfordert, nicht gerecht. Während für chronische Entzündungsanämien (cEA) pathogenetisch inflammationsbedingte Veränderungen der Eisenhomöostase und Erythropoese dominieren [3], müssen immer auch Beiträge alternativer Faktoren wie chronische Blutverluste, Hämolyse, behandlungsassoziierte Nebenwirkungen oder Vitaminmangelzustände in Betracht gezogen werden ([2]; **Abb. 1**).

Chronische Entzündungsanämie: Zytokinwirkungen auf die Erythropoese

Es wird angenommen, dass der cEA in drei Viertel der Fälle eine immunmedierte Pathogenese zugrunde liegt, die kritisch durch Störungen der Eisenhomöostase, Beeinträchtigungen der Proliferation erythroider Progenitorzellen, eine reduzierte biologische Aktivität des Erythropoetins (EPO) sowie die Abnahme der Erythrozytenhalbwertszeit bestimmt wird.

Eine ausreichende Eisenzufuhr ist eine kritische Voraussetzung für die Synthese des Hämoglobins im funktionellen Kontext der physiologischen Erythropoese. Inflammationsprozesse können gravierende Störungen der Eisenhomöostase sowie des transzellulären Eisentransportes bewirken und damit über eine reduzierte Eisenverfügbarkeit zur insuffizienten Erythropoese führen (Übersicht: [2, 3]). Entzündungsmediatoren (z. B. Interleukin [IL]-1, IL-6 oder IL-22) stimulieren in der Leber die Synthese von Hepcidin, dem peptidischen Hauptregulator der Eisenhomöostase, der an das einzig bekannte zelluläre Eisentransportprotein Ferroportin binden und damit dessen Internalisierung sowie nachfolgende Degradation induzieren und so eine Blockade des zellulären Eisentransportes bewirken kann [4]. Erhöhte Hepcidin Spiegel im Blut führen damit zur Hemmung des Ferroportin-medierten Transportes des Nahrungseisens aus den duodenalen Enterozyten in die Zirkulation und blockieren gleichzeitig den Export des intrazellulären Eisens aus den Makrophagen, die die Hauptquelle des für die Erythropoese

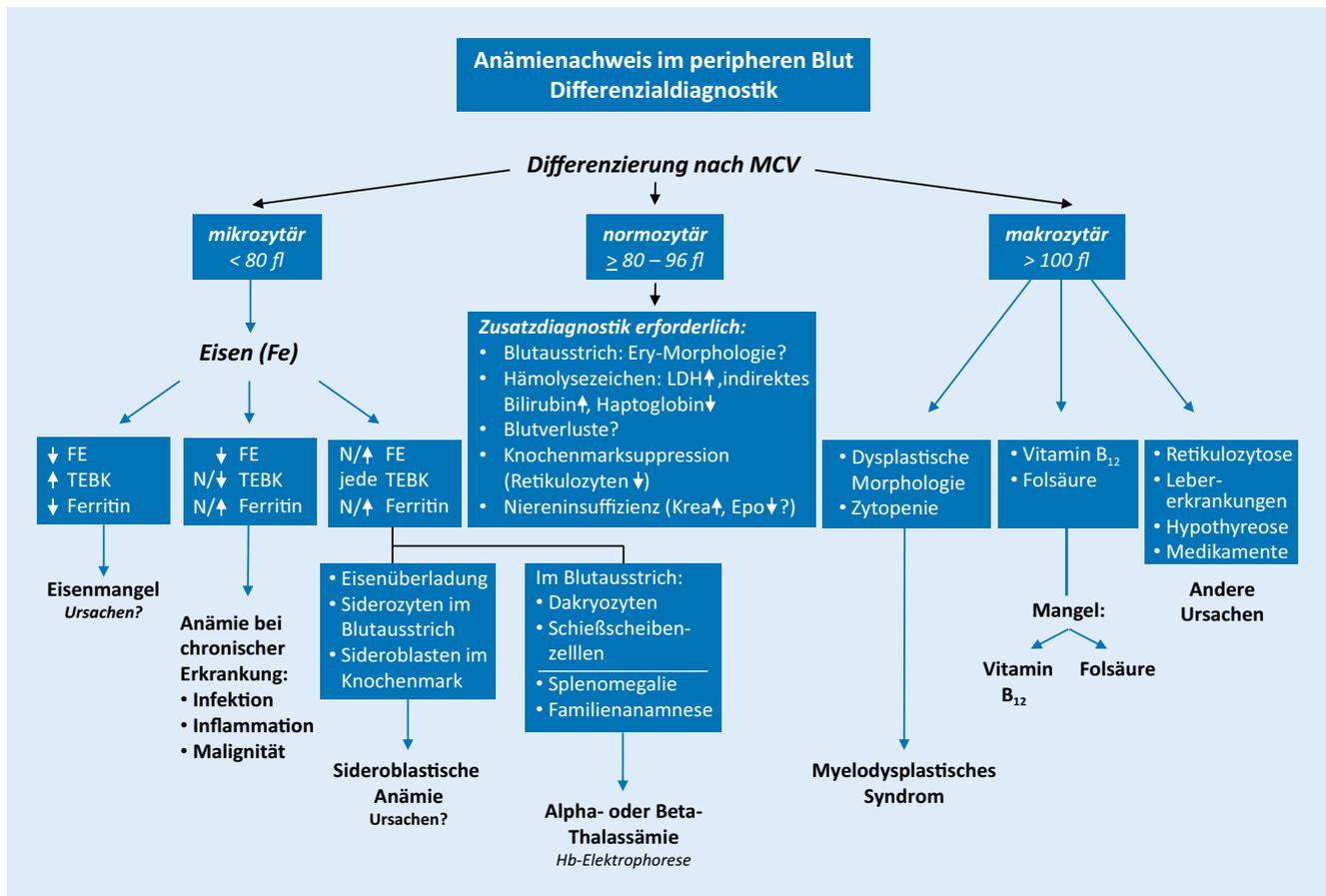


Abb. 1 ▲ Anämie bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen: differenzialdiagnostische Erwägungen in Abhängigkeit von den vorliegenden Laborkonstellationen. *N* normal; *MCV* mean corpuscular volume (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen); *Ery* Erythrozyten; *Krea* Kreatinin; *TEBK* totale Eisenbindungskapazität; *Epo* Erythropoetin

benötigten Eisens darstellen, das die Makrophagen im Rahmen eines Recyclingprozesses durch Erythrophagozytose seneszenten Erythrozyten gewinnen und zum Knochenmark transportieren [2, 3].

» **Ausreichende Eisenzufuhr ist eine kritische Voraussetzung für die Synthese des Hämoglobins**

Für proinflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor [TNF]-α, IL-1β, IL-6) sind antiproliferative Wirkungen auf erythropoetische Vorläuferzellen beschrieben, sodass bei RA-Patienten eine inverse Korrelation zwischen TNF-Serumkonzentrationen und den Progenitorzellen sowie Hämoglobinspiegeln besteht [5]. Darüber hinaus können Zytokine die Progenitorzellen über eine translationale Hemmwirkung auf die Häm-synthese und Apoptoseauslösung durch Induktion

von NO und toxischen Hydroxylradikalen schädigen (Übersicht: [2]).

Eisen- und Vitaminmangelzustände

Neben der inflammationsbedingten Eisenverwertungsstörung können sich aber auch Eisenmangelzustände z. B. infolge gastrointestinaler Blutverluste u. a. auch therapiebedingt (Nicht-steroidale Antirheumatika [NSAR], Glukokortikoide) oder einer verminderten Eisenresorption im Rahmen von Komorbiditäten wie einer autoimmunen Gastritis, einer Sprue oder *Helicobacter-pylori*-Infektion entwickeln (Abb. 1). Neben einem unzureichend verfügbaren Eisenangebot wird die Erythropoese auch durch Mangelzustände von Vitamin B₁₂ und Folsäure negativ beeinflusst, wobei eine Folsäuredefizienz auch unter einer Methotrexat (MTX)-Therapie durch unzureichende Supplementierung entstehen kann. In einer gemischten Ko-

horte von SLE und RA-Patienten konnte in 25% der aufgetretenen Anämien eine Assoziation mit einem B₁₂-Mangel, ein Folsäuremangel dagegen vergleichsweise selten detektiert werden. Der für diese Vitamindefizienzen charakteristische megaloblastäre Phänotyp der resultierenden Anämie kann durch begleitend zusätzlich vorliegende andere Faktoren der cEA, z. B. einen Eisenmangel, kaschiert werden. Ein Vitamin-D-Mangel kann insbesondere bei älteren RA-Patienten eine Anämieentwicklung begünstigen. Die Besserung unter Substitution ist möglicherweise mit der Hemmwirkung von Vitamin D₃ auf die Hepsidinsynthese [6] und der resultierend verbesserten Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese verbunden.

Störungen des Erythropoetins

Im Rahmen der chronischen Entzündungsanämie können auch disproportional

zur Anämieausprägung erniedrigte EPO-Spiegel bzw. ein inadäquates Ansprechen der Erythropoese auf den EPO-Stimulus auftreten (Übersicht: [2, 3]). Die reduzierte biologische Aktivität von EPO wird dabei als Resultat proinflammatorischer Zytokin- und toxischer Radikalwirkungen auf die EPO produzierenden Zellen in der Niere bzw. der peritubulären Infiltration mit Makrophagen und T-Zellen im Rahmen der systemischen Entzündung betrachtet – in Analogie zu entsprechenden an SLE-Patienten erhobenen Befunden. Trotz Studiendaten zu positiven Effekten einer EPO-Therapie auf die cEA sowie therapeutischer Zusatzwirkungen auf die Grunderkrankung bei RA-Patienten erfolgt aufgrund potenziell unerwünschter Wirkungen und fehlender Zulassung derzeit nur ein sehr zurückhaltender Einsatz dieser Behandlungsoption [3].

Autoimmunhämolyse und Hämophagozytose

Eine antikörpervermittelte hämolytische Anämie ist – im Gegensatz zum SLE (in ca. 10%) – keine typische Manifestation der RA, obwohl ihr Vorkommen – in erster Linie im Rahmen eines Felty-Syndroms – beschrieben ist [7]. Selten können z. T. schwerwiegende, durch Medikamente, wie z. B. nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), oder MTX induzierte Autoimmunhämolyse mit niedrigem Haptoglobin, Retikulozytose sowie positiven direkten und indirekten Coombs-Tests auftreten, die therapeutisch neben dem Absetzen des auslösenden Agens meist einer immunsuppressiven Therapie bedürfen. Das Hämophagozytosesyndrom, das präferenziell im Rahmen einer juvenilen idiopathischen Arthritis, eines SLE oder beim adulten Morbus Still auftritt, entwickelt sich infolge einer durch T-Zell-Zytokine induzierten generalisierten Makrophagenaktivierung rasch (Übersicht: [2]). Die resultierende unkontrollierte Phagozytose von Erythrozyten führt perakut zu einer schweren Anämie infolge des gesteigerten Erythrozytenabbaus und geht mit extrem erhöhten Ferritinspiegeln als diagnostisch wegweisendem Marker einher.

Z Rheumatol 2017 · 76 (Suppl 2):S63–S74 DOI 10.1007/s00393-017-0364-7
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

H. Burkhardt · C. Kneitz · J. Atta

Zytopenien. Anämie, Leukopenie und Thrombopenie

Zusammenfassung

Im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen sind hämatologische Veränderungen häufig zu beobachten. Die Auswirkungen können klinisch gravierend sein und von Anämien unterschiedlicher Schweregrade über eine erhöhte Blutungsgefährdung infolge einer Thrombopenie bis hin zu schweren Infektionen infolge hochgradiger Leukopenien reichen. Dabei werden die klinischen Folgen für den Patienten wesentlich von der Ausprägung der Zytopenie bestimmt. Als Ursache kommt zunächst die Grunderkrankung selbst infrage. Beispielhaft hierfür sind die Anämie infolge der chronischen Entzündung, die durch Antikörper vermittelte Thrombopenie, wie sie beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) vorkommt, oder eine Granulozytopenie im Rahmen eines Felty-Syndroms zu nennen. Häufig führt auch die immunsuppressive Therapie zu Blutbildveränderungen. Während

manche Substanzen wie Cyclophosphamid alle 3 Zellreihen supprimieren können, gibt es auch selektivere Effekte, wie z. B. eine isolierte Thrombopenie unter Therapie mit Tocilizumab oder Januskinase (JAK)-Inhibitoren. Mitunter kann die differenzialdiagnostische Abklärung der Zytopenien schwierig sein und erfordert dann eine systematische Aufarbeitung des Krankheitsverlaufes sowie der erfolgten Behandlung. Die hier folgenden Übersichten zu Anämie, Leukopenie und Thrombopenie stellen die für den Rheumatologen wichtigsten Inhalte zur Differenzierung hämatologischer Veränderungen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zusammen.

Schlüsselwörter

Rheumatologische Erkrankungen · Blutung · Infektionen · Granulozytopenie · Differenzialdiagnose

Cytopenias. Anemia, leukocytopenia and thrombocytopenia

Abstract

Hematological alterations can often be observed during rheumatic diseases. The effects can be clinically severe, ranging from anemia of different grades of severity, through increased risk of hemorrhage due to thrombocytopenia up to severe infections as a result of high-grade leukocytopenia. The clinical sequelae for patients are predominantly determined by the extent of cytopenia. The underlying disease itself can initially be considered as the cause. Examples are anemia as a result of chronic inflammation, antibody-mediated thrombocytopenia as in systemic lupus erythematosus (SLE) or granulocytopenia within the framework of Felty's syndrome. Immunosuppressive treatment also often leads to alterations in the blood constituents. Although some substances, such

as cyclophosphamide can suppress all three cell types, there are also selective effects, such as isolated thrombocytopenia under treatment with tocilizumab and JAK inhibitors. The differential diagnostic clarification of cytopenia can be difficult and necessitates a systematic work-up of the course of the disease and the subsequent treatment. The reviews of anemia, leukocytopenia and thrombocytopenia presented here summarize the most important components of the differentiation of hematological alterations in patients with rheumatic diseases.

Keywords

Rheumatic diseases · Hemorrhage · Infections · Granulocytopenia · Differential diagnosis

Aplastische Anämie

Eine erworbene Erythroblastopenie bei unbeeinträchtigteter Leukopoese und Thrombopoese im Knochenmark, die sich als normochrome Anämie mit sehr niedrigen absoluten Retikulozytenzahlen in Abwesenheit von Blutungs- oder Hämolysezeichen manifestiert, ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplika-

tion der RA [8]. Nur Einzelfallberichte weisen darauf hin, dass sich eine aplastische Anämie („pure red cell aplasia“) als seltene extraartikuläre RA-Manifestation entwickeln kann. Bei ihrem Auftreten in Abwesenheit von Milz- und Lymphknotenvergrößerungen muss in erster Linie an medikamenteninduzierte Wirkungen (u. a. NSAR, Analgetika Immunsuppressiva, Antibiotika, Thyreostatika, Psycho-

Tab. 1 Wichtige Differenzialdiagnosen von Leukopenien anhand von Blutbildveränderungen

Merkmal	Auslösende Erkrankung
Blasten	Leukämie
Dysplasie	MDS
Atypische Lymphozyten, Kernschatten	CLL
CRP-Erhöhung	Infektion (z. B. CMV, HIV, Parvovirus B19)
Megaloblastäre Erythropoese	Vitamin B ₁₂ , Folsäuremangel, medikamentös-toxisch u. a.

MDS Myelodysplastisches Syndrom, *CLL* chronisch lymphatische Leukämie, *CRP* C-reaktives Protein, *CMV* Zytomegalievirus

Tab. 2 Einteilung von Leukopenie, Granulozytopenie und Lymphopenie

	Leukopenie	Granulozytopenie/Lymphopenie
Grad 1 (gering)	≥3,0 < 4,0 × 10 ⁹ /l	≥1,5 < 2,0 × 10 ⁹ /l
Grad 2 (mäßig)	≥2,0 < 3,0 × 10 ⁹ /l	≥1,0 < 1,5 × 10 ⁹ /l
Grad 3 (stark)	≥1 < 2,0 × 10 ⁹ /l	≥0,5 < 1,0 × 10 ⁹ /l
Grad 4 (lebensbedrohlich)	<1,0 × 10 ⁹ /l	<0,5 × 10 ⁹ /l

pharmaka) durch direkte toxische oder T-Zell-vermittelte suppressive Effekte auf die autologe Hämatopoese, aber auch an eine virale Genese (z. B. Parvovirus B19, HIV oder Hepatitis B und C) gedacht werden.

Therapiestrategien bei chronischer Entzündungsanämie

Eine effektive Therapie der cEA beruht auf der Identifizierung der funktionell dominanten Ursache beim individuellen Patienten. Die wichtigste therapeutische Intervention ist die Kontrolle der Aktivität der entzündlich rheumatischen Grunderkrankung, während Eisen- und Vitaminmangel sowohl durch Substitution als auch durch Maßnahmen zur Behebung ihrer jeweiligen Ursachen behandelt werden. Anämien im Rahmen einer Knochenmarkhypoplasie als Folge toxischer Wirkungen der antirheumatischen Therapie erfordern eine Dosisanpassung bzw. einen Präparatwechsel. Für hämolytische Anämien kommen initial eine hoch dosierte Glukokortikoidtherapie (1 mg/kg Körpergewicht [KG]) und verlaufsabhängig der zusätzliche Einsatz von Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil [MMF], Cyclophosphamid, Rituximab), ggf. auch eine hoch dosierte i. v.-Immunglobulintherapie in Betracht. Zum Therapiemanagement gehören die Identifizierung und das

sofortige Absetzen einer für die Auslösung der Hämolyse im Verdacht stehenden Medikation. Eine analoges Vorgehen ist auch im Falle einer aplastischen Anämie indiziert, für die ebenfalls therapeutische Effekte von Glukokortikoiden, synthetischen Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid) und Rituximab beschrieben sind; Letzteres hat sich auch in zunächst therapierefraktären Fällen als wirksam erwiesen.

Leukopenie bei rheumatologischen Erkrankungen

C. Kneitz

Leukopenien sind relativ häufige Ereignisse bei rheumatologischen Erkrankungen. Oft handelt es sich um mild ausgeprägte, passagere Veränderungen, die bei geringer Ausprägung ohne klinische Relevanz sind. Bei stärkerer Ausprägung und persistierenden Veränderungen ist eine weitgehende Diagnostik erforderlich, die neben medikamentösen Ursachen auch Virusinfektionen und eine immunologische Genese im Rahmen der Grunderkrankung berücksichtigen muss. Kommt es bei einer ausgeprägten Granulozytopenie zu einer Infektion, ist eine umgehende antibiotische,

bei längerer Persistenz auch antimykotische Therapie, dringend indiziert.

Im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen ist eine geringe Leukopenie häufiger zu beobachten. Oft handelt es sich um eine passagere Verschiebung ohne klinische Relevanz. Bei einer anhaltenden oder ausgeprägten Abweichung (<1000/μl) drohen v. a. infektiöse Komplikationen, sodass eine weiterführende Diagnostik umgehend erforderlich ist. Hierbei ist zur Beurteilung des gesamten Blutbildes ein Differenzialblutbild wichtig, um feststellen zu können welche Zellpopulation besonders betroffen ist. Dabei finden sich im Normalfall neutrophile Granulozyten und Lymphozyten etwa im Verhältnis 2:1. Häufige Ursachen für eine Verminderung dieser Zellpopulationen finden sich in **Tab. 1**. Bei rheumatologischen Erkrankungen kann eine Granulozytopenie oder Lymphopenie beispielsweise durch die Erkrankung selbst, die immunsuppressive Therapie oder Auswirkungen einer Infektion (z. B. bakterielle Sepsis, Parvovirus B19 oder Zytomegalievirus [CMV]) bedingt sein (**Tab. 1**).

Definition von Leukopenie

Eine Leukopenie ist eine Verminderung der weißen Blutzellen auf Werte <4000/μl (**Tab. 2**) Von einer Granulozytopenie oder Neutropenie wird bei einer Verminderung der Granulozyten <1500/μl und von einer Lymphopenie bei einer Verminderung der Lymphozyten <1000/μl gesprochen. Eine Verminderung beider Zellpopulationen ist als besonders schwerwiegend einzuschätzen. Während das Risiko schwerer Infektionen mit dem Ausmaß der Granulozytopenie zunimmt (hohes Risiko unter 1000/μl), muss dies für eine selektive Depletion von Lymphozytensubpopulationen nicht zwangsläufig gelten, wie dies die Depletion der B-Lymphozyten durch Rituximab zeigt, wo das Infektionsrisiko unter der Therapie nur mäßig ansteigt.

Granulozytopenie

Bei einer Granulozytopenie (Synonym: Neutropenie) kommt es zu einer Verminderung der neutrophilen Granulozyten (Stadieneinteilung s. **Tab. 2** [nach [9], Outcome Measures in Rheumatology

Tab. 3 Wichtige Ursachen sekundärer autoimmuner Neutropenien. (Mod. nach [9])

Autoimmunerkrankungen	SLE Sjögren-Syndrom RA Systemische Sklerose u. a.
Infektionskrankheiten	Parvovirus B19 HIV <i>Helicobacter</i> Sepsis u. a.
Medikamente	Immunsuppressiva Propylthiouracil u. a.

SLE systemischer Lupus erythematoses, *RA* rheumatoide Arthritis

gy [OMERACT] und Centers for Disease Control and Prevention [CTC]).

Hierbei spielt das Ausmaß der Zytopenie eine besondere Rolle, wobei das Infektionsrisiko besonders bei einer Grad-4-Neutropenie deutlich erhöht ist. Derartige ausgeprägte Veränderungen sind bei rheumatologischen Erkrankungen selten und können beispielsweise bei einer schweren MTX-Intoxikation infolge einer Fehlanwendung oder bei Nierenversagen auftreten. Dabei korreliert das Auftreten schwerer Infektionen nicht nur mit der Schwere der Neutropenie (deutliche Zunahme unter 1000/ μ l) sondern auch mit der Neutropeniedauer (grobe Einteilung: geringes Risiko <5 Tage, mittleres Risiko 6 bis 9 Tage, hohes Risiko >10 Tage). Bei längerer Neutropeniedauer nimmt neben dem Risiko von bakteriellen Infektionen auch die Gefahr einer Pilzinfektion erheblich zu und muss in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden.

» Das Infektionsrisiko besonders bei einer Grad-4-Neutropenie ist deutlich erhöht

Tritt im Rahmen einer Neutropenie Fieber auf, muss umgehend eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Material zur Erregerdiagnostik (u. a. Blutkulturen, Abstriche etc.) sollte vor der ersten Antibiotikagabe asserviert und untersucht werden. Dieses Vorgehen darf den Beginn der antibiotischen Therapie jedoch nicht verzögern. Je nach Ergebnis der Diagnostik kann man zwischen Fieber unbekannter Genese, Fieber bei klinisch gesicherter

Infektion und Fieber bei mikrobiologisch gesicherter Infektion unterscheiden, wobei Letztere die besten Chancen auf eine effektive Therapie ermöglicht. Eine prophylaktische antibiotische Therapie ist bei zu erwartender kurzer Neutropeniedauer ohne Fieber in der Regel nicht indiziert. Zum Vorgehen bei längerer Neutropeniedauer oder Gaben von Wachstumsfaktoren (z. B. GM-CSF) bei neutropener Sepsis wird auf die hämatologische Fachliteratur verwiesen.

Lymphopenie

Das Ausmaß einer Lymphopenie kann nach OMERACT (Lymphopenia defined by Outcome Measures in Rheumatology) definiert werden (Tab. 2). Während bei einer Granulozytopenie v. a. bakterielle und – bei längerer Dauer – Pilzinfektionen im Vordergrund stehen, sind bei einer Lymphopenie besonders opportunistische Infektionen wie das Auftreten eines Herpes zoster, einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie oder einer CMV-Infektion oder -Reaktivierung zu beachten. Zu der Frage, inwieweit die Verminderung einzelner Lymphozytensubpopulationen hierbei relevant ist, gibt es nur wenige Untersuchungen, sodass eine Immunphänotypisierung oft nur wenig hilfreich ist.

Ursachen für eine Leukopenie

Bezüglich der Genese einer Neutropenie ist zwischen angeborenen und erworbenen Neutropenien zu unterscheiden. Ein Beispiel für eine primäre, erworbene Leukopenie ist die chronische idiopathische Neutropenie [9]. Häufiger sind sekundä-

re Leukopenien, wie z. B. im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (Tab. 3). Aus rheumatologischer Sicht sind 3 Ursachen besonders zu beachten: Neutropenien im Rahmen schwerer Infektionen, als Symptom der Grunderkrankung und als Folge der Therapie. Im Folgenden soll auf die Letztgenannten näher eingegangen werden.

Leukopenie im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen

Leukopenien können im Rahmen aller rheumatologischen Erkrankungen auftreten. Die Ausprägung ist sehr variabel und reicht von einer oft nur geringen Ausprägung (oft bei Patienten mit SLE) bis hin zu schweren Verläufen (z. B. beim Felty-Syndrom). Beim Felty-Syndrom spielen nicht nur Antikörper gegen Granulozyten eine Rolle (z. B. Hypersplenismus und Hemmung der Granulopoese). Hier ist die Therapie der Leukopenie auch besonders schwierig. Ist die Infektionsneigung der Patienten gering, so ist in der Regel keine spezifische Therapie nötig. Bei Komplikationen orientiert sich die Therapie an den Prinzipien der jeweiligen Erkrankung.

Zu beachten ist, dass es im Verlauf eines Felty-Syndroms zu einer Proliferation von sog. „large granular lymphocytes“ (LGLs) kommen kann, die – bei Nachweis einer Klonalität – auf eine LGL-Leukämie hinweisen können [9, 10]. Im Zusammenhang mit einer RA handelt es sich in der Regel um T-Zell-LGLs die oft HLA-DR4-assoziiert sind und eine schwere Neutropenie nach sich ziehen können [11]. Die Diagnose kann durch eine Immunphänotypisierung mit dem Nachweis einer Expansion von CD3⁺, CD8⁻, CD57⁻, CD56⁻-T-Zellen oder CD3⁻, CD16⁻, CD56⁺-NK (natürliche Killerzellen)-Zellen erhärtet werden. Eine Bestätigung der Klonalität ist durch eine Untersuchung des T cell receptor-Rearrangements (TCR) oder des V-Repertoires der T-Zellen und des KIR-Rezeptors oder der CD94-Expression auf NK-Zellen möglich [12]. Als Therapieansätze kommen – je nach Verlauf – zunächst MTX oder Cyclophosphamid, ggf. in Kombination mit G-CSF infrage [13].

In einer Studie bei Patienten mit früher Arthritis findet sich eine Lymphopenie (<1000/ μ l) bei 6,2% der Betroffenen, in den meisten Fällen wurde im Verlauf eine

RA festgestellt. Das Infektionsrisiko war in dem untersuchten Kollektiv nicht erhöht [14]. Beim SLE sind – je nach Studie – eine Leukopenie bei 22–42 %, eine Lymphopenie bei 15–82 % sowie eine Neutropenie bei 20–40 % der Patienten zu beobachten [12]. Während eine Leukopenie nicht von allen Autoren mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert wird [11, 12, 15], nimmt das Risiko bei einer Lymphopenie oder Neutropenie zu [12, 16], wobei eine schwere Lymphopenie v. a. für das Auftreten opportunistischer Infektionen prädisponieren kann [17]. Eine schwere Neutropenie ist selten [17, 18]. Antikörper gegen neutrophile Granulozyten oder deren Vorstufen lassen sich bei bis zu 70 % der Patienten nachweisen [16, 19, 20].

Erworbene Leukopenie durch „disease modifying antirheumatic drugs“ und Biologika

Am häufigsten stellen Medikamente die Ursache für das Auftreten einer Neutropenie dar. Hierbei kommen verschiedene Auslöser als Ursache infrage:

- verminderte Produktion (toxische oder idiosynkratische Prozesse),
- erhöhter peripherer Verbrauch durch immunologische Prozesse.

An dieser Stelle soll besonders auf die in der Rheumatologie eingesetzten Substanzen eingegangen werden (■ Tab. 4). Selbstverständlich können auch andere Substanzen wie Antibiotika, Antikonvulsiva, Thyreostatika und andere ausgeprägte Leukopenien herbeiführen [21]. Bei einer milden Leukopenie kann zunächst eine Laborkontrolle ausreichend sein. Bereits bei einer mäßigen Leukopenie sollte die Therapie unterbrochen werden. Das weitere Vorgehen orientiert sich am Verlauf.

» Bereits bei einer mäßigen Leukopenie sollte die Therapie unterbrochen werden

Für einige Substanzen gibt es spezielle Empfehlungen der Hersteller (s. Produktinformation) zum Umgang mit einer Leukopenie, die in ■ Tab. 4 zusammengefasst sind. Für die meisten Substanzen liegen keine detaillierten Angaben zum Ausmaß

der Leukopenie vor, sodass eine sichere Einschätzung nicht möglich ist.

Immunsuppressiva

Kortikosteroide

Auch nach 60 Jahren sind die Effekte einer Therapie mit Steroiden auf das Immunsystem noch nicht vollständig verstanden. Sicher ist, dass das Infektionsrisiko mit der Höhe der Kortikosteroiddosis und der Dauer der Therapie zunimmt, wobei auch eine über Jahre durchgeführte sog. „Low-dose-Therapie“ sich ungünstig auswirken kann [22].

Basistherapeutika („conventional disease modifying anti-rheumatic drugs“)

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von „conventional disease modifying anti-rheumatic drugs“ (cDMARDs) ist eine schwergradige Neutropenie selten und bessert sich oft nach Anpassung der Dosis oder Pausieren rasch. In seltenen Fällen kann es zu einer lebensbedrohlichen Leukopenie, wie z. B. bei einer dosisbedingten Knochenmarktoxizität unter Therapie mit Methotrexat (cave: Beachtung der Nierenfunktion, v. a. bei älteren Betroffenen), kommen. Auf die Besonderheiten der einzelnen Substanzen verweist ■ Tab. 4. Weiterhin ist das erheblich erhöhte Infektionsrisiko bei Patienten mit Kleingefäßvaskulitiden unter Therapie mit Cyclophosphamid hervorzuheben, was in besonderer Weise auf das Auftreten von Neutro- und Lymphopenien zurückzuführen ist [23].

Biologika Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs)

TNF-Blocker. Auch unter Therapie mit TNF-Blockern werden Leukopenien beschrieben. Die vorliegenden Daten fasst Bessisow [24] in einem Review zusammen. Er ermittelt eine transiente Neutropenie bei bis zu 16 % der Behandelten. Diese tritt oft zu Beginn der Behandlung auf. Das Risiko ist bei Patienten, die unter anderen Therapien eine Leukopenie entwickelt hatten, und solchen mit einer Neutrophilenzahl unter 4000/µl vor Be-

ginn der Therapie erhöht [24]. Nur wenige der Patienten erlitten schwere Infektionen.

Rituximab. Nach Gabe von Rituximab kommt es innerhalb von wenigen Tagen zu einer B-Zell-Depletion. Diese hält in der Regel mindestens 6 Monate an, kann sich aber auch über deutlich längere Zeiträume erstrecken [25], wobei es in der Regel zu einer sukzessiven Rekonstitution des B-Zell-Repertoires kommt. Das hiermit assoziierte Infektionsrisiko ist als gering einzuschätzen und entspricht – mit Ausnahme der Patienten, die einen Immunglobulinmangel entwickeln – dem anderer Biologika. Unter Therapie mit Rituximab wird sowohl eine frühe wie auch eine spät einsetzende Neutropenie beschrieben (mindestens Grad 2) [25]. Letztere manifestiert sich nach der vorliegenden Literatur bei etwa 1–6 % der Patienten typischerweise erst mehr als 4 Wochen, mitunter mehrere Monate nach Durchführung der Therapie. Obwohl es offensichtlich in allen Fällen zu einer Rekonstitution kommt, scheint das Infektionsrisiko doch leicht erhöht zu sein [26, 27, 28, 29]. So berichtet Tesfa [29] von 11 Patienten, bei denen es im Mittel nach 102 Tagen zu einer ausgeprägten Neutropenie gekommen ist, wobei 7/11 Patienten eine schwere Infektion erlitten und antibiotisch behandelt werden mussten. Sechs von 7 erhielten auch eine Therapie mit G-CSF. Das Auftreten einer Leukopenie unter Therapie mit Rituximab muss allerdings nicht zwangsläufig zur Beendigung der Therapie führen. Vollenhofen [30] berichtet, dass die meisten Patienten, die trotzdem eine erneute Therapie erhielten, keine schwerwiegenden Komplikationen aufwiesen. Die Entscheidung, ob die Therapie fortgeführt werden kann, muss daher auch die individuellen Risiken des Patienten berücksichtigen und mit dem möglichen Nutzen der Therapie abgewogen werden.

Tocilizumab. Das Auftreten einer Neutropenie unter Tocilizumab kommt häufig vor und kann bereits in den Tagen nach der ersten Infusion einsetzen und ggf. eine Anpassung der Therapie erfordern (■ Tab. 4).



Tab. 4 Leukopenie unter immunsuppressiver Therapie

Substanz	Überwachungsbögen der DGRh (Arztformular) (Bari- bzw. Tofacitinib: Produktinformation)
Abatacept	Häufig: Leukopenie
TNF-Blocker	Leukopenie: — Häufig: Adalimumab, Certolizumab — Gelegentlich: Etanercept, Golimumab, Infliximab
Anakinra	Häufig: Leukopenie
Antimalaria	Unterbrechung bei Neutropenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$
Apremilast	Keine Angaben
Baricitinib (Produktinformation)	Noch keine Stellungnahme, Angaben der Produktinformation: Gelegentlich Neutropenie $<1,0 \times 10^9/l$ und Lymphopenie $<0,5 \times 10^9/l$: dann Therapie nicht beginnen oder unterbrechen <i>Lymphopenie:</i> Absolute Lymphozytenzahl $<0,5 \times 10^9/l$: Therapieunterbrechung Bei Lymphozyten $>0,5 \times 10^9/l$ Wiederbeginn möglich <i>Granulozytopenie:</i> Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $<1,0 \times 10^9/l$: Therapieunterbrechung Bei Neutrophilen $>1,0 \times 10^9/l$ Wiederbeginn möglich
Azathioprin	Häufig: Leukopenie Unterbrechung bei Leukopenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$; selten Panzytopenie; keine gleichzeitige Therapie mit Xanthinoxidaseinhibitoren
Belimumab	Häufig: Leukopenie
Cyclophosphamid	Häufig: Leukopenie Unterbrechung bei Neutropenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$
Ciclosporin	Keine Angaben
Gold parenteral	Unterbrechung bei Neutropenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$
Leflunomid	Häufig: Leukopenie Unterbrechung bei Leukopenie $<2,5 \times 10^9/l$, Granulozytopenie $<1,5 \times 10^9/l$ und Lymphopenie $<0,8 \times 10^9/l$ Sehr selten Panzytopenie
Methotrexat	Selten: Leukopenie/Granulozytopenie Unterbrechung bei Neutropenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$; bei Leukozytensturz wirkt Folsäure in hoher Dosis als Antidot zu Methotrexat
Mycophenolat-Mofetil	Häufig: Leukopenie Unterbrechung bei Leukopenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$
Rituximab	Gelegentlich: Leukopenie
Secukinumab	Gelegentlich: Neutropenie
Sulfasalazin	Selten: Leukopenie (Agranulozytose) Unterbrechung bei Neutropenie $<3 \times 10^9/l$ und bei Granulozytopenie $<2 \times 10^9/l$
Tocilizumab	Häufig: Leuko- und Neutropenie <i>Granulozytopenie:</i> 0,5 bis $1,0 \times 10^9/l$: Therapieunterbrechung Bei $>1,0 \times 10^9/l$: Wiederbeginn mit 4 mg/kg, bei subkutaner Gabe evtl. alle 2 Wochen $<0,5$ bis $1,0 \times 10^9/l$ Absetzen

Tab. 4 (Fortsetzung)

Substanz	Überwachungsbögen der DGRh (Arztformular) (Bari- bzw. Tofacitinib: Produktinformation)
Tofacitinib (Produktinformation)	<p>Noch keine Stellungnahme, Angaben der Produktinformation: Häufig: Leukopenie Gelegentlich: Lymphopenie und Neutropenie <i>Lymphopenie:</i> <750 Zellen/mm³ keine Behandlung einleiten Unter Therapie – ≥750 Zellen/mm³: Dosis beibehalten – 500–750 Zellen/mm³: Behandlung unterbrechen bis >750 Zellen/mm³, dann Wiederaufnehmen möglich – <500 Zellen/mm³: Therapie beenden <i>Granulozytopenie:</i> <1000 Zellen/mm³: keine Behandlung einleiten Unter Therapie – ≥1000 Zellen/mm³: Dosis beibehalten – 500–1000 Zellen/mm³: Behandlung unterbrechen bis >1000 Zellen/mm³, dann Wiederaufnehmen möglich – <500 Zellen/mm³: Therapie beenden</p>
Ustekinumab	Keine Angaben

Angaben modifiziert auf Basis der Überwachungsbögen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); für Baricitinib und Tofacitinib liegen noch keine Bögen vor, hier wurde auf die Angaben aus der Produktinformation zurückgegriffen
 Bitte beachten: Außer wenn angegeben, beinhaltet die Produktinformation keine Angaben zum Ausmaß der Leukopenie, damit kann diese Angabe nicht pauschal von einem auf das andere Produkt in gleicher Weise übertragen werden
 Angaben zur Einteilung der Häufigkeit: sehr häufig = 10% und mehr, häufig = 1–10%, gelegentlich = 0,1–1%, selten = 0,01–1%. Die Angaben sind teilweise erheblich verkürzt und damit adaptiert dargestellt, für eine detaillierte Information verweise ich auf die Fachinformation

Januskinaseinhibitoren

Sowohl unter Baricitinib wie auch unter Tofacitinib [31] werden Lymphopenien und Granulozytopenien beschrieben, die zumeist gering ausgeprägt sind. Schulze-Koops [32] weist in einem Review der bisherigen Studien darauf hin, dass es zu einer leichten Abnahme der Leuko- und Lymphozytenzahl kommen kann, die sich in der Regel im Verlauf stabilisiert. Cohen [31] weist in einer Zusammenfassung der Langzeitdaten für Tofacitinib besonders darauf hin, dass eine ausgeprägte Lymphopenie das Risiko schwerer Infektionen erhöht. Die Hersteller empfehlen daher, dass bei einer Lympho- oder Neutropenie unter 500x10³/µl die Therapie abgebrochen werden soll. Um dies rechtzeitig zu erfassen, sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes durchgeführt werden.

Therapie von Leukopenien

Im Fall einer therapieassoziierten Leukopenie ist zunächst eine Beendigung der medikamentösen Therapie zu erwägen. Mitunter ist nach einer Behandlungspause eine Fortführung der Therapie möglich. Immer ist das Vorliegen von Faktoren zu prüfen, die zu einer vermehrten Toxizität der Substanzen beigetragen haben könn-

ten, wie z. B. eine Therapie mit Azathioprin in Kombination mit Allopurinol oder die Entstehung eines Nierenversagens bei Behandlung mit Methotrexat.

» Mitunter ist nach einer Behandlungspause eine Fortführung der Therapie möglich

Bei Vorliegen einer durch die Grunderkrankung ausgelösten Neutropenie kann dies in Einzelfällen sogar eine Indikation zur Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie darstellen (z. B. Kortikosteroide beim Felty-Syndrom). Hier ist der klinische Gesamtkontext zu werten. Bei Vorliegen einer mit Infektionen assoziierten schwergradigen Granulozytopenie (<500 Granulozyten/µl), z. B. bei Patienten mit Felty-Syndrom, kann eine Indikation zur Einleitung einer Therapie mit G-CSF bestehen, um einen Anstieg der Granulozytenzahl zu erreichen (Zielgröße >1000 Granulozyten/µl). In der Regel ist eine mehrtägige, in Einzelfällen auch dauerhafte Therapie indiziert [33]. In Einzelfällen kann auch die Durchführung einer Splenektomie eine therapeutische Option beim Felty-Syndrom darstellen.

Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei Patienten mit SLE zu diskutieren, wobei hier die Indikation kritischer zu stellen ist. In jedem Fall sollte angestrebt werden G-CSF in der niedrigsten wirksamen Dosis einzusetzen.

Thrombopenie

J. Atta

Eine Thrombopenie als isolierte quantitative Verminderung der im peripheren Blut gemessenen Thrombozyten wird im Kontext einer Vielzahl unterschiedlicher klinischer Konstellationen, von Autoimmunprozessen, Hepatosplenomegalie bis hin zu medikamentös bedingten und genuinen Bildungsstörungen der Hämatopoese im Knochenmark beobachtet und kann mit einem sehr variablen Blutungs- und auch Thromboserisiko assoziiert sein. Die Abklärung einer Thrombopenie erfordert daher eine komplexe Differenzialdiagnose und Einschätzung des Blutungs- und Thromboserisikos. In diesem Abschnitt werden die wichtigsten klinischen Zusammenhänge, in denen eine Thrombopenie auftreten kann, dargestellt und Hinweise zur Ein-

Tab. 5 Ursachen einer Thrombozytopenie	
Häufige Ursachen einer Thrombozytopenie	
Immunthrombozytopenie ITP	
Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie	Heparin (Thrombosegefahr!)
	Sulfonamide
	Acetaminophen
	Cimetidin
	Ibuprofen
	Naproxen
	Ampicillin
	Piperacillin
	Vancomycin
	GP IIb/IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Tirofiban u. a.)
Infektionen	HIV
	Hepatitis C
	EBV
	H. pylori
	Sepsis mit DIC
	Intrazelluläre Parasiten (Malaria u. a.)
Hypersplenismus	
Alkoholabusus	
Rheumatologische Erkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes
	Rheumatoide Arthritis
Schwangerschaft	Präeklampsie
	HELLP-Syndrom
Seltene Ursachen einer Thrombozytopenie	
Reifungsstörungen im Knochenmark	Myelodysplastisches Syndrom
	Akute Leukämie
	Tumorinfiltration des Knochenmarks
	Aplastische Anämie/Bone marrow failure syndrome
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)/MAHA	TTP, HUS, medikamenteninduzierte TTP
Antiphospholipidsyndrom (APS)	
Kongenitale Thrombozytopenien	Wiskott-Aldrich Syndrom
	May-Hegglin Anomalie
	Fanconi Syndrom
	Bernard-Soulier Syndrom

schätzung des Blutungsrisikos und der diagnostischen Strategie gegeben.

Definition, Schweregrade und Blutungsrisiko

Unter Thrombopenie wird jede im peripheren Blut gemessene Thrombozytenzahl von <150.000/µl verstanden. Man unterscheidet dabei nach dem Throm-

bozytenwert zwischen einer milden (100.000–150.000/µl), mäßigen (50.000–99.000/µl) oder schweren (<50.000/µl) Thrombopenie. Grundsätzlich ist eine schwere Thrombopenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert, doch besteht keine lineare Beziehung zwischen dem Schweregrad der Thrombopenie und dem faktischen Blutungsrisiko. Zusätzlich wird die Blutungswahrscheinlichkeit im

Kontext einer Thrombopenie durch weitere Faktoren wie eine Thrombozytenfunktionsstörung (Thrombopathie), eine Störung der plasmatischen Gerinnungskaskade oder durch das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypertonie entscheidend beeinflusst. Ein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko wird ab Thrombozytenwerten <50.000/µl angenommen, bei Eingriffen mit einem höheren inhärenten Blutungsrisiko (neuro- oder große kardiochirurgische bzw. orthopädische Eingriffe) bereits bei Werten <100.000/µl. Das Risiko spontaner Blutung steigt erst bei Thrombozytenwerten <20.000–30.000/µl deutlich an. Im Vordergrund stehen dabei Einblutungen in die Haut, insbesondere kleine punktförmige Blutungen (Petechien), v. a. an den abhängigen Körperpartien, konfluierende Petechien (Purpura) und Ekchymosen sowie Schleimhautblutungen. Ausgeprägte spontane intestinale oder zerebrale Blutungen sind ohne hinzutretende Risikofaktoren selten.

» Das Risiko spontaner Blutung steigt bei Thrombozytenwerten <20.000–30.000/µl deutlich an

Die Lebensdauer der Thrombozyten im Blutkreislauf beträgt ca. 8 bis 10 Tage, doch kann sie – etwa im Kontext eines autoantikörpervermittelten Abbaus – auf bis zu wenige Stunden reduziert sein. Der Abbau der Thrombozyten erfolgt, vermittelt durch Monozyten und Makrophagen, im retikuloendothelialen System von Leber und Milz.

In seltenen Fällen kann eine Thrombopenie mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sein. Beispiele hierfür sind die Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT), das Antiphospholipidsyndrom, die disseminierte intravasale Gerinnung sowie die thrombotische Mikroangiopathie und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Ursachen der Thrombopenie

Ursachen für eine Thrombozytopenie sind in **Tab. 5** aufgelistet.

Pseudothrombopenie

In Fällen einer gemessenen Thrombopenie bei asymptomatischen Patienten ohne Blutungszeichen sollte vor Einleitung einer eingehenden diagnostischen Abklärung zunächst eine Pseudothrombopenie ausgeschlossen werden. Hierbei handelt es sich um eine falsch niedrig gemessene Thrombozytenzahl. Ursachen hierfür sind nicht ausreichend gemischte oder antikoagulierte Blutproben, in denen sich unter Thrombozytenverbrauch Blutgerinnsel bilden, die zu einer falschen Thrombozytenzählung führen. In einem geringen Anteil (0,1 %) untersuchter Individuen kommt es zudem bei Kontakt mit dem Antikoagulant Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) zur Bildung von Thrombozytenverklumpungen oder Rosettenbildung um Leukozyten, die von automatischen Zählgeräten nicht erkannt werden und zu falsch niedrigen Thrombozytenwerten führen.

Splenomegalie

Physiologisch befindet sich insgesamt etwa ein Drittel des gesamten Thrombozytenpools in der Milz. In Konstellationen, die mit einem Hypersplenismus einhergehen (portale Hypertension), kann es dagegen zu einer Umverteilung von bis zu 90 % der Thrombozyten in die Milz kommen. Diese werden somit dem Körperkreislauf entzogen, woraus bei unveränderter Gesamtmenge der Thrombozyten eine Thrombopenie im peripheren Blut resultiert [34].

Heparin-induzierte Thrombopenie

Bei einem geringen Anteil der Patienten (<5 %), die mit unfraktioniertem Heparin (UFH) behandelt werden, kann es – typischerweise in den ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn – zu einem signifikanten Abfall der peripheren Thrombozyten (<50 % des Ausgangswertes) kommen. Ursächlich hierfür sind IgG-Antikörper, die durch Bindung an Plättchenfaktor-4-Heparin-Komplexe Immunkomplexe bilden. Die hieraus resultierende Thrombozytenaktivierung kann unter Thrombozytenverbrauch zur Ausbildung lebensbedrohlicher arterieller oder venöser Thrombembolien („white clot syndrome“) führen. Bei Behandlung mit UFH müssen daher in den ersten 3 Therapiewochen die Thrombozytenwerte regelmäßig über-

prüft und bei Verdacht auf eine HIT muss die UFH-Therapie sofort beendet werden.

Antiphospholipidsyndrom

Bei Patienten mit einem Antiphospholipidsyndrom (APS), insbesondere im Rahmen eines SLE, findet sich in bis zu >40 % der Fälle eine Thrombopenie [35]. Die Thrombopenie ist meist moderat ausgeprägt, Blutungskomplikationen sind selten, im Vordergrund stehen rekurrente thrombembolische Komplikationen unter Thrombozytenverbrauch.

Immunthrombopenie

Die Immunthrombopenie (ITP) ist eine wichtige Ursache einer isolierten, häufig schweren Reduktion der peripheren Thrombozyten. Hierbei kommt es durch Beladung mit im Überschuss vorhandenen Wärme- (IgG-), seltener Kälteautoantikörpern (IgM) meist gegen GPIIb/IIIa- oder GPIb/IX-Epitope zu einem durch Makrophagen vermittelten, vermehrten Abbau in der Milz und somit dramatisch verkürzter Lebensdauer der Thrombozyten. Eine isolierte, deutliche Verminderung der Thrombozyten bei sonst normalem Blutbild und Differenzialblutbild sollte daher stets den klinischen Verdacht auf eine ITP begründen. Die ITP kann primär, aber auch im Kontext komplexer Autoimmunphänomene, rheumatischer Erkrankungen, viraler Infektionen (Hepatitis C, HIV), von Medikamenten sowie Malignomen, insbesondere lymphatischer Neoplasien, ausgelöst werden. Der Sonderfall einer ITP, vergesellschaftet mit einer Autoimmunhämolyse, wird als Evans-Syndrom bezeichnet.

Thrombotische Mikroangiopathie/ mikroangiopathische hämolytische Anämie

Unter den Syndromen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) bzw. mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) werden verschiedene Entitäten verstanden, deren gemeinsame Eigenschaft in der Verbindung aus einer schweren Thrombopenie mit einer nicht autoantikörperbedingten hämolytischen Anämie besteht. Bei der klassischen thrombotisch-thrombozytopenen Purpura (TTP) kommt die Thrombopenie dadurch zustande, dass vom Gefäßendothel sezernierte, sog. „unusually large“

von-Willebrand-Multimere (ULVWF), bedingt durch das Fehlen der hierfür notwendigen Metalloprotease ADAMTS13, nicht ausreichend gespalten werden und eine pathologische Thrombozytenaggregation mit Bildung von Mikrothromben unter Thrombozytenverbrauch auslösen. Dagegen geht bei der medikamenteninduzierten TTP die Thrombozytenaktivierung mit konsekutiver Thrombenbildung von einem direkten Endotheldefekt aus, etwa durch Gabe von Immunsuppressiva (Ciclosporin A) im Rahmen einer Organ- oder Stammzelltransplantation.

Knochenmarkerkrankungen

Reifungsstörungen der Hämatopoese im Knochenmark (KM) führen regelmäßig zu einer Thrombopenie, typischerweise im Kontext einer Bildungsstörung auch der übrigen Blutzellreihen (aregenerative Anämie, Leukopenie). Als mögliche Ursachen kommen hier u. a. myelodysplastische Syndrome, akute Leukämien, aplastische Anämien, Tumorinfiltrationen des KM, stattgehabte Chemo- oder Radiotherapie oder auch eine HIV-Infektion infrage.

Grundsätzlich sollte daher bei Vorliegen einer Zytopenie mehrerer hämatopoetischer Reihen sowie bei einer isolierten Zytopenie (insbesondere Thrombo- oder Leukopenie), die nicht eindeutig kontextuell erklärt ist, eine Knochenmarkuntersuchung zum Ausschluss einer Bildungsstörung, etwa einer Myelodysplasie, erfolgen. Dies gilt insbesondere für Patienten in einem Alter >60 Jahre.

Fazit für die Praxis

Anämie als komplexe Komorbidität der rheumatoiden Arthritis:

- Die Anämie ist eine häufige Komorbidität chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis.
- Obgleich die Anämieausprägung häufig als Biomarker der chronischen Freisetzung proinflammatorischer Zytokine im Rahmen der rheumatischen Grunderkrankung die Krankheitsschwere und/oder Aktivität reflektiert, ist es in der klinischen Praxis wichtig, die multifaktorielle Pathogenese der Anämie zu beachten.

- In der Differenzialdiagnose gilt es, unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischem Befund und typischen Laborkonstellationen für den individuellen Patienten die funktionell dominante(n) Ursache(n) der Anämie zu identifizieren, um gezielt Erfolg versprechende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Leukopenie bei rheumatologischen Erkrankungen:

- Leukozytopenien kommen bei rheumatologischen Erkrankungen häufig vor.
- Wichtig ist, die Ausprägung richtig einzuschätzen, die Differenzialdiagnose zu prüfen und bei schweren Verläufen besonders auf infektiöse Komplikationen zu achten.
- Auch bei geringer Ausprägung sind zunächst engmaschige Kontrollen erforderlich, um rechtzeitig geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.
- Hierbei ist es wichtig, die besonderen Eigenschaften des eingesetzten Immunsuppressivums zu kennen, um die richtigen Maßnahmen einleiten zu können.

Thrombopenie:

- Bei Vorliegen einer Thrombopenie kommt der klinischen Einschätzung der Blutungs- oder thrombotischen Aktivität sowie der Dynamik des Thrombozytenabfalls entscheidende Bedeutung zu.
- Bei einer gemessenen, schweren Thrombopenie ohne klinisches Blutungskorrelat sollte vor Einleitung komplexer Diagnostik eine Pseudothrombopenie ausgeschlossen werden.
- Sofern allein eine quantitative Erniedrigung der Thrombozyten ohne eine Thrombopathie, Störung der plasmatischen Gerinnungsaktivität oder zusätzliche vaskuläre Risiken vorliegt, ist mit einem signifikanten Anstieg des spontanen Blutungsrisikos erst ab Thrombozytenwerten <20.000/µl zu rechnen.
- Eine diagnostische Abklärung des Knochenmarks sollte v. a. bei vorliegenden Veränderungen mehrerer Blutzellreihen sowie bei älteren Patienten erfolgen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Kneitz

Klinik für Innere Medizin II (Rheumatologie und Klinische Immunologie, Geriatrie)
Klinikum Südost Rostock
Am Südring 91, 18059 Rostock, Deutschland
christian.kneitz@klinik-sued-rostock.de

Prof. Dr. J. Atta

Tumorthherapie-Center
Prof. Dr. Stehling Institut für bildgebende Diagnostik
Strahlenbergerstr. 110 – AlphaHaus,
63067 Offenbach am Main, Deutschland
atta@tumorthherapie-center.de

Prof. Dr. H. Burkhardt

Abteilung Rheumatologie,
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt am Main
Theodor-Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
harald.burkhardt@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Dieses Manuskript entstand auf Basis einer von Roche und Chugai unterstützten Arbeitsgruppe, aber ohne jegliche Einflussnahme der Firmen auf das Ergebnis oder die Publikation. Der Beitrag ist Teil eines Supplements gesponsert von Chugai/Roche. C. Kneitz: Vorträge bzw. Boardbeteiligung: AbbVie, BMS, Berlin Chemie, Celgene, Chugai, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. J. Atta gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. H. Burkhardt: Referentenhonorare und Beraterverträge: Chugai, Roche.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN et al (1996) Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 55(1):162–168
2. Weiss G, Schett G (2013) Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 9:205–215
3. Wahle M (2012) Anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 71:864–868
4. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al (2004) IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113:1271–1276
5. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V et al (2002) Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood* 100:474–482

6. Sun CC, Vaja V, Babitt JL et al (2013) Targeting the Hepcidin-Ferroportin Axis to Develop New Treatment Strategies for Anemia of Chronic Disease and Anemia of Inflammation. *Am J Hematol* 87:392–400
7. Hansen OP, Hansen TM, Jans H, Hippe E (1984) Red blood cell membrane-bound IgG: demonstration of antibodies in patients with autoimmune haemolytic anaemia and immune complexes in patients with rheumatic diseases. *Clin Lab Haematol* 6:341–349
8. Dessypris EN, Baer MR, Sergent JS et al (1984) Rheumatoid arthritis and pure red cell aplasia. *Ann Intern Med* 100:202–206
9. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A (2005) Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 7:208–214
10. Starkebaum G, Arend WP (1979) Neutrophil-binding immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 64:902–912
11. Gibson C, Berliner N (2014) How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood* 124:1251
12. Linda C, Chiara T, Sabrina V (2015) Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Sem. Arthritis Rheum* 45:190–194
13. Lazaro E, Morel J (2015) Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 82:235–239
14. Duquenne C, Cornec D, Marhadour T et al (2015) Lymphopenia in early arthritis: Impact on diagnosis and 3-year outcomes (ESPOIR cohort). *Joint Bone Spine* 82:417–442
15. Danza A, Ruiz-Irastorza G (2013) Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 22:1286–1294
16. Bashal F (2013) Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J* 7:87–95
17. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT et al (2015) Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2:e78
18. Arenas M, Abad A, Valverde V et al (1992) Selective inhibition of granulopoiesis with severe neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35:979–980
19. Matínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J (2006) Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 45:994–998
20. Starkebaum G (2000) Leukemia of large granular lymphocytes and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 108:744–745
21. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR et al (1999) A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 159:369–374
22. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME et al (2012) Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 71:1128–1133
23. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, Deziel C, Troyanov Y, Lavergne V, Troyanov S (2013) Lymphopenia and Treatment-Related Infectious Complications in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:416–423
24. Bessisow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire, Rutgeerts P, Van Assche G (2012) Review article: non-malignant haematological complications of

- anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 36:312–323
25. Kado R, Sanders G, McCune WJ (2016) Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 29:228–233
 26. Abdulkader R, Dharmapalaiah C, Rose G et al (2014) Late-onset neutropenia in patients with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *J Rheumatol* 41:858–861
 27. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J (2012) Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM* 105:545–550
 28. Salmon JH, Cacoub P, Combe B et al (2015) Late-onset neutropenia after treatment & with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open* 1:e34
 29. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H et al (2011) Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthr Rheum* 63:2209–2214
 30. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al (2015) Longterm safety of rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Programm over 11 years. *J Rheumatol* 42:1761–1766
 31. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al (2017) Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 76:1253–1262
 32. Schulze-Koops H et al (2017) Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology* 56:46
 33. Newman KA, Akhtari M (2011) Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 10:432–437
 34. Aster RH et al (1966) Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of „hypersplenic“. *Thrombocytopenia Jclininvest* 45:645–657
 35. Uthman I, Godeau B et al (2008) The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *BloodRev* 22:187–194