

BÖLÜM 12

İLAÇ İLİŞKİLİ İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Dr. Gülcan Kökcü¹, Dr. Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

İlaçlar; immünizasyon, oksidasyon, methemoglobinemi, trombotik mikroanjiyopati gibi çeşitli mekanizmalar ile hemolize neden olabilmektedir. İlaç ilişkili immün hemolitik anemi (İİHA), sık görülmemekle birlikte tanı konulduğunda ilacın kesilmesi ile büyük oranda iyileşmenin sağlanması ve mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi açısından önemlidir. Antikorun gösterilebilmesi için ilacın ortamda bulunması gereken ilaca bağımlı mekanizmalar, ilacın ortamda bulunması gerekmeyen ilaca bağımsız mekanizmalar ve immünolojik olmayan protein adsorbsiyonu mekanizmaları ile İİHA meydana gelebilmektedir. Semptom ve bulgularda halsizlik, yorgunluk, koyu renk idrar, karın ağrısı, sarılık gibi damar içi ve damar dışı hemolizin klinik yansımaları görülebilir. Laboratuvar bulgularında anemi, LDH yüksekliği, retikülositoz, hiperbilirubinemi ve direk ve indirek antiglobulin(coombs) testleri pozitif saptanabilir. Tedavide öncelikle şüpheli ilaç kesilmelidir ve hemolizin şiddetine göre destek tedaviler ve immün modüle edici ilaçlar kullanılabilir.

1.GİRİŞ

İlaçlar; immün, oksidasyon, methemoglobinemi, trombotik mikroanjiyopati gibi çeşitli mekanizmalar ile hemolize neden olabilmektedir. Bu bölümde temel olarak ilaç ilişkili immün hemolitik anemiden bahsedilecektir. İlaçlar hemolitik aneminin en yaygın sebebi değildir ancak hemoliz geliştiğinde bunun ilaç ilişkili olup olmadığını, polifarmasinin sorun olduğu günümüzde hemolize hangi ilacın yol açtığını ve olası suçlu ilacın kesilmesinden başka müdahale gerekip gerekmeyeceğini belirlemek önemlidir.

İİHA yıllık insidansı yaklaşık milyonda birdir. En yaygın olarak bilinen ilaç grupları; antibiyotikler, özellikle sefalosporinler ve penisilinler, platin bileşikler, steroid olmayan yangı gidericiler (örn; diklofenak), immün kontrol noktası inhibitörleridir. Tanımlanan etken maddeler Tablo 12.1’de verilmiştir. Son zamanlarda kimerik antijen reseptör T hücre infüzyonu (CAR-T tedavisi) ile de tanımlanan hemolitik anemi olguları yayınlanmıştır.

2.PATOFİZYOLOJİ

İİHA’nın antikor aracılığı ile yaptığı hemolitik aneminin iki temel mekanizması vardır; ilaca bağımlı mekanizma ve ilaçtan bağımsız mekanizma. Ayrıca eritrositler ile antikorların direk etkileşimde olmadığı ancak hemolitik anemiye yol açan immünolojik olmayan protein adsorbsiyonu mekanizması da tanımlanmıştır. Bazı ilaçlar birinden fazla mekanizma ile İİHA yapabilirler.

2.1.İlaça Bağımlı Mekanizma

İİHA’ya sebep olan en yaygın mekanizmadır. İlaça bağımlı antikorlar ilk olarak 1956’da stibofen ile tanımlanmıştır. Bu antikorlar, ilacın bulunduğu bir çözeltide ilaçla muamele edilmiş veya edilmemiş eritrositler ile tespit edilebilir.

2.1.1.Penisilin Tipi (Hapten tipi)

Beta laktam antibiyotik penisilin 1960’lardan beri İİHA yaptığı çeşitli vakalarla bildirilmiştir. İlaç özellikle yüksek dozda kullanıldığında eritrosit membranına bağlanır, bağlı ilaca

karşı IgG tipi antikorlar gelişir. Antikor eritrosit üzerindeki ilaca bağlanır ve dalak makrofajları tarafından IgG kaplı eritrositler parçalanır ve böylece 7-10 gün içinde damar dışı hemoliz gerçekleşir. Özellikle penisilin ailesi (örn; ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, nafsilin) ve bazı sefalosporinler bu mekanizma ile immün hemolize neden olurlar. Tipik olarak direk antiglobulin testi (DAT) IgG'ye karşı bazen de hem IgG hem C3'e karşı pozitifdir.

Tablo 12.1 İlaç ilişkili İmmün Hemolitik Anemi ve/veya DAT Pozitifliği Yapan İlaçlar

Antibiyotikler	Steroid Olmayan Yangı Gidericiler ve Analjezik/Antipiretikler	Anti-kanser İlaçlar	Diğer
Amoksisilin Amfoterisin B Ampisilin Sefazolin Sefotaksim Sefotetan Sefoksitin Seftazidim Seftizoksım Seftriakson Sefuroksim Sefaleksın Sefalotin Kloramfenikol Siprofloksasin Eritromisin İzoniazid Levofloksasin Meflokin Nafsilin P-aminosalisilik asit Penisilin Piperasilin Primetamin Kinidin Kinin Rifampin Stibofen Streptomisin Teikoplanin Temafloksın Tetrasiklin Tikarsilin Trimetoprim/ sulfametaksazol	Asetaminofen Aspirin Azapropazon Diklofenak Dipiron İbuprofen Metadon** Naproksen Fenasetin Sulfasalazin Sulindak Tolmetin	Atezolizumab Bendamustin Karboplatin Sisplatin Kladribin Florourasil Fludarabin İmatinib İpilimumab Metotreksat Nivolumab Oksaliplatin Pembrolizumab Pemetrekset Pentostatin	Antazolin Butiazid Karbimazol Kateşin Klorlu hidrokarbon insektisitleri Klorpromazin Klorpropamid Klofenil Siklosporin Dietilstilbestrol Furosemid** Hidroklorotiazid İnsülin Metadon** Metotreksat Nomifensin Probenezid Puerarin Kinin Kinidin Radyokontrast madde Tolbutamid Triamteren Trimellitık anhidrit
Burada en az bir kez vaka bildirimı yapılan ilaçlar yer almaktadır. İki sınıfa da ait ilaçlar her iki sütuna da eklenmiştir. ** Sadece DAT pozitifliği			

2.1.2. İmmün Kompleks Tipi

İlk olarak 1991 de seftriakson ile gösterilmiştir. İlaç ile eritrosit arasındaki bağlanma zayıftır bu nedenle düşük ilaç dozlarında da meydana gelebilir. Eritrosit membranı ve ilaç yeni bir antijen gibi davranır. Buna karşı antikor ve immün kompleks oluşur. Anti - C3 DAT pozitifdir. Yıkım kompleman aracılığı ile damar içidir. Klinik ani başlangıçlı ve ciddidir. 2012’de yayınlanan seftriakson ilişkili immün hemolitik anemi çalışmasında çocuklarda daha sık ve daha mortal olduğu, çoğu hastada damar içi hemoliz olduğu, tüm vakalarda kompleman kaplı eritrositlere karşı IgM, yarısında da IgG DAT pozitif olduğu gösterilmiştir.

2.1.3. Pasif Adsorbsiyon Tipi

İntravenöz immün globulin (IVIg) veya Rho(D) immün globulin gibi antikor preparatlarının kullanılması ile görülen tiptir. IVIg ve Rho immünglobulin, alıcının eritrosit antijenleri ile reaksiyona girerek alloimmün hemoliz oluşturan alloantikorlar içerir. Pendergrast J. ve ark.ları hemolizin aktive hasta monositleri tarafından gecikmiş başlangıçlı fagositoz yoluyla ortaya çıktığı göstermiştir. AB kan grubu olanlar, ilk kez IVIg alanlar, immünsupresif ilaç almayanlar ve infüzyondan hemen sonra 1+ ve daha güçlü DAT pozitifliği olanlar, hemoliz gelişimi için yüksek riskli olarak tanımlanmıştır.

2.2. İlaçtan bağımsız ancak ilaç kullanımının neden olduğu hemoliz mekanizması (Otoimmün hemolitik anemi)

Bu grupta ilk tanımlanan ilaç metildopadır. İlacın 3-6 ay kullanımından sonra %10-36 hastada güçlü DAT (IgG ve/veya C3) pozitif gelişir. Hastaların %0,8’inde damar dışı hemoliz gelişir, ilacın kesilmesi sonrası hemolitik anemi düzelir. Daha önce in vivo ilaca maruz kalmış serumdaki antikorlar, ilaç olmayan ortamda da eritrositler ile reaksiyona girer ve IgG tipi otoantikorlar sıcak tip otoantikorlarda ayırt edilemez. Otoimmün hemolitik anemiden farklı olarak, başka bir tedavi verilmeksizin ilacın kesilmesinden sonra birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir.

Piperasilin, sefotetan, seftirakson sonrası İİİHA’da in vitro ilaç olmayan ortamda allojenik ilaca maruz kalmamış eritrositler ile reaksiyon verebilir ve otoimmün hemolitik anemi ve gecikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonunu taklit edebilir.

Fludarabin ve kladribin de eritrosit otoantikorlarına ve otoimmün hemolitik anemiye (OİHA) neden olabilir. Fludarabin sonrası %5 ile %22 arasından değişen oranlarda hemolitik anemi bildirilmiştir. 2008 de yayınlanan 777 kronik lenfositik lösemi (KLL) hastasını içeren bir çalışmada tedavi öncesi hastaların %14’ünün DAT pozitif olduğu, tedavi öncesi DAT pozitifliğinin tedavi sonrası gelişebilecek OİHA için iyi bir gösterge olduğu, yalnızca fludarabin ya da klorambusil alan hastalarda, fludarabin+siklofosamid alanlara göre OİHA’nın iki kat fazla olduğu ve dolayısıyla kombine tedavinin OİHA’dan koruyucu olduğu gösterilmiştir.

2.3. İmmünolojik olmayan protein adsorbsiyonu (Membran değişimi mekanizması)

İmmünolojik olmayan protein adsorbsiyonu mekanizması ile DAT pozitifliğine sebep olduğu tanımlanan ilk ilaç sefalotindir. İlaç ilişkili DAT pozitifliği ve bazen hemolitik anemi ilaca karşı antikor olmadan da meydana gelebilir ve eritrositler dalak ve karaciğer makrofajları ile parçalanıp hemoliz oluşabilir. İlacın eritrositler ile etkileşimi antikor aracılı değildir ancak eritrosit ömrünün kısalığı hücrel immün mekanizmalara bağlıdır. İlaç eritrosit membranını değiştirerek in vivo pozitif DAT’a sebep olabilir ve in vitro ortamda hasta serumu ilaç kaplı eritrositler ile inkübe edildiğinde indirek antiglobulin testi (İAT) pozitif saptanabilir. Yıllarca klinik önemi olmadığı düşünülmekteydi ancak immünolojik olmayan protein adsorbsiyonu yapan beta laktamaz inhibitörleri ve platin bileşikleriyle ilaç ilişkili immün hemolitik anemi olduğu gösterilmiştir.

3. TANISAL YAKLAŞIM VE AYIRICI TANI

Hemoliz ilacın başlangıcından saatler ya da günler sonra görülebilir. Daha önce aynı ilacın kullanıldığı ancak hemoliz görülmeyen hastalarda sonraki kullanımlarda görülebilir. Hemoliz ciddi olduğunda yorgunluk halsizlik, volüm depresyonu gibi anemi semptomları ve sarılık, koyu renk idrar, karın ağrısı gibi tipik hemoliz semptomları görülebilmektedir.

Laboratuvar tetkiklerinde anemi, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), indirek bilirubinde artış, haptoglobulinde azalma, retikülositoz gibi hemoliz belirtilerinden bir ya da birkaçı bulunur. Haptoglobulin akut faz reaktanı olduğundan, eş zamanlı enfeksiyonu olan bu hastalarda antibiyotikler ile gelişmiş olabilecek İİİHA'da normal bulunabilir.

Periferik yaymada sferosit veya mikrosferositler immün hemolizi desteklerken; ısırık hücresi, kabarcık hücresi ve poikilositoz daha çok ilaç ilişkili oksidatif hemolizi destekler. Ayrıca şistositler de ilaç ilişkili trombotik mikroanjiopatik hemolitik anemiye düşündürür.

Hemolizden şüphelenildiğinde yapılacak en önemli tetkik DAT ve İAT'tır. Birçok bildirilen ilaç klinik şüphe ile vaka bildiriminde olduğu gibi immün etyolojiyi destekleyen serolojik kanıtların olmaması nedeniyle kesin tanı zordur. Daha iyi tanımlanmış ilaçlarla yapılan çalışmalarda serumda IgG, kompleman C3 ve hatta IgM'e karşı antikorlar gösterilmiştir. Hastanın serumu şüpheli ilaçla muamele edilmiş eritrositler, ilaç-eritrosit çözeltileri ve sağlıklı donörlerin serumları ve eritrositleri ile karşılaştırılarak reaksiyonları gözlenir ve antikor tanımlanmaya çalışılır. Ancak bu testler yalnızca bu konu ile ilgili özelleşmiş belli merkezlerde yapılabilir.

Pozitif DAT, otoimmün hemolitik anemi ve gecikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında da saptandığından ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca bazı immün hemolizler de DAT negatif olabilmektedir ya da ilaç kullanımı öncesi düşük düzeyde DAT pozitifliği olan bir bireyde, ilaç ilişkili immün olmayan mekanizmalar ile de (oksidasyon, trombotik mikroanjiopati vb) hemoliz gelişmiş olabilir.

4. TEDAVİ

Hemolize yol açtığı düşünülen ilacın kesilmesi ilk ve en önemli adımdır. Çoğu durumda sadece ilacın kesilmesi yeterli olmaktadır. Semptomatik ve şiddetli anemisi, hızla gelişen ciddi hemolizi olan şoktaki hastalara eritrosit transfüzyonu verilir. Hastaların yaklaşık %55'i transfüzyona gereksinim duyar. Damar içi hemoliz, akut böbrek yetmezliği ya da yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen hastalarda hidrasyon ve diyaliz gibi destek tedaviler verilmelidir.

Kortikosteroidlerin yararı belirsizdir. Kortikosteroid başlanıp başlanmama kararı bireyselleştirilmelidir ve hemolizin ciddiyetine ve hemolizin ilaca bağlı olduğuna dair klinik şüphenin gücüne bağlı olmalıdır. Hemolitik anemiye yol açabileceği öngörülmemen ilaçlarda ise hemolitik anemiye yönelik tedavi vermek ve ilacı farmakovijilansa bildirmek gerekir.

Genellikle şiddetli kliniğe yol açan hemolitik anemilerde steroid (örn: prednizolon 1-2 mg/kg veya eş değer dozda diğer steroidler), intravenöz immünglobulin, plama değişimi ve relaps refrakter hastalarda rituksimab gerekebilir.

REFERANSLAR

1. Wilma Barcellini, M. Drug-induced hemolytic anemia. (UpToDate, 2023).
2. Garratty, G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood reviews* **24**, 143-150 (2010).

3. Brodsky, R.A. Warm autoimmune hemolytic anemia. *New England Journal of Medicine* **381**, 647-654 (2019).
4. Tanios, G.E., Doley, P.B. & Munger, R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *European Journal of Haematology* **102**, 157-162 (2019).
5. Fattizzo, B., Rampi, N. & Barcellini, W. Hematological and extra-hematological autoimmune complications after checkpoint inhibitors. *Pharmaceuticals* **15**, 557 (2022).
6. Kiem, D., *et al.* Two Cases of Pancytopenia with Coombs-Negative Hemolytic Anemia after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *International journal of molecular sciences* **22**, 5449 (2021).
7. Harris, J. Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **47**, 760-775 (1956).
8. Arndt, P.A. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology* **30**, 44-54 (2014).
9. Johnson, S.T., Fueger, J.T. & Gottschall, J.L. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. *Transfusion* **47**, 697-702 (2007).
10. Garratty, G., Postoway, N., Schwellenbach, J. & McMahon, P. A fatal case of ceftriaxone (Rocephin)-induced hemolytic anemia associated with intravascular immune hemolysis. *Transfusion* **31**, 176-179 (1991).
11. Arndt, P.A., Leger, R.M. & Garratty, G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia (CME). *Transfusion* **52**, 602-612 (2012).
12. Salama, A., Mueller-Eckhardt, C. & Kiefel, V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia: Competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? *The Lancet* **322**, 193-195 (1983).
13. Nakamura, S., Yoshida, T., Ohtake, S. & Matsuda, T. Hemolysis due to high-dose intravenous gammaglobulin treatment for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta haematologica* **76**, 115-118 (1986).
14. Copelan, E.A., Strohm, P. L., Kennedy, M. S. & Tutschka, P. J. . Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. . *Transfusion*. **26(5):410-2.**(1986).
15. Pendergrast, J., *et al.* Incidence and risk factors for IVIG-mediated hemolysis. *Blood* **130**, 2398 (2017).
16. Carstairs, K., Breckenridge, A., Dollery, C. & Worlledge, S. Incidence of a positive direct Coombs test in patients on α -methyldopa. *The Lancet* **288**, 133-135 (1966).
17. Worlledge, S., Carstairs, K. & Dacie, J. Autoimmune haemolytic anaemia associated with α -methyldopa therapy. *The Lancet* **288**, 135-139 (1966).
18. Garratty, G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert opinion on drug safety* **11**, 635-642 (2012).
19. Hamblin, T.J. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. in *Seminars in oncology*, Vol. 33 230-239 (Elsevier, 2006).
20. Ramondo, F.D., *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia patients treated with fludarabine. *Leukemia & lymphoma* **11**, 63-68 (1993).
21. Myint, H., *et al.* Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* **91**, 341-344 (1995).
22. Gonzalez, H., *et al.* Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematology and cell therapy* **40**, 113-118 (1998).
23. Hamblin, T., Orchard, J., Myint, H. & Oscier, D. Fludarabine and hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **16**, 3209-3210 (1998).
24. Dearden, C., *et al.* The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and

- cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **111**, 1820-1826 (2008).
25. Granick, H.R., Wright, L.D. & McGinniss, M.H. Coombs' positive reactions associated with sodium cephalothin therapy. *Jama* **199**, 725-726 (1967).
 26. Garratty, G. & Arndt, P.A. Positive direct antiglobulin tests and haemolytic anaemia following therapy with beta-lactamase inhibitor containing drugs may be associated with nonimmunologic adsorption of protein onto red blood cells. *British journal of haematology* **100**, 777-783 (1998).
 27. Arndt, P., Leger, R. & Garratty, G. Positive direct antiglobulin tests and haemolytic anaemia following therapy with the beta-lactamase inhibitor, tazobactam, may also be associated with non-immunologic adsorption of protein onto red blood cells. *Vox sanguinis* **85**, 53-53 (2003).
 28. Broadberry, R., *et al.* Tazobactam-induced haemolytic anaemia, possibly caused by non-immunological adsorption of IgG onto patient's red cells. *Transfusion Medicine* **14**, 53-57 (2004).
 29. Arndt, P., Garratty, G., Isaak, E., Bolger, M. & Lu, Q. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Transfusion* **49**, 711-718 (2009).
 30. Garratty, G. & Arndt, P. An update on drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* **23**, 105-119 (2007).
 31. Garbe, E., *et al.* Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *British journal of haematology* **154**, 644-653 (2011).
 32. Hill, Q.A., *et al.* Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* **177**, 208-220 (2017).