

Leserbrief zum Beitrag von Th. Frietsch, M. Born, Ch. Lenz und K. F. Waschke:

## Anästhesiologisches Management bei Sichelzellanämie

Anästhesiologie & Intensivmedizin 2000 (41) 660-672

Die Autoren haben dankenswerterweise ein Thema aufgegriffen, über das in der deutschen medizinischen Literatur viel zu wenig berichtet wird. Durch Einwanderer aus dem Mittelmeerraum (Türkei, Italien, Griechenland, Nordafrika), dem Mittleren Osten und Zentralafrika gibt es inzwischen in Deutschland ca. 450 - 500 Sichelzellanämiepatienten (3). Etwa 60% von ihnen, aktuell 230 Patienten an 92 Kliniken und Praxen, sind in der 1987 initiierten Sichelzellanämie-Studie, einer Verlaufsstudie, registriert. Betreuende Ärzte erhalten über die Studienzentrale aktuelle Informationen über die Erkrankung und Beratung bei akuten Komplikationen. Die wenigen Patienten in Deutschland (gegen je ca. 7000 in Frankreich und England) leben überwiegend in den alten Bundesländern und sind so über das Land verteilt, daß die meisten Kliniken / Praxen 1 - 2 Patienten betreuen und keine ausreichende eigene Erfahrung mit den komplexen Problemen der Erkrankung sammeln können.

### Einige Ungenauigkeiten bzw. Unkorrektheiten in der Arbeit bedürfen der Richtigstellung.

#### Betr.: Tabelle 2

Die Trägerschaft für HbS führt nicht "kaum" zu einer Anämie, sondern nie (4). Die genetische Konstellation "AS +  $\beta$ -Thalassämie" gibt es nicht. Da sowohl das HbS als auch die  $\beta$ -Thalassämie Folge einer Mutation der  $\beta$ -Kette ist, kann es bei doppelter Heterozygotie für HbS und  $\beta$  Thal nur die Konstellation HbS- $\beta$ Thal geben, die auch als Sichel-Thalassämie bezeichnet wird. Die Konstellation HbS- $\beta$ 0Thal ist in ihrem Schweregrad identisch mit der homozygoten Erkrankung (HbSS), da kein HbA gebildet wird. Die Sichelzellanämie HbSD ist in der klinischen Symptomatik genauso schwer wie HbSS mit dem Risiko für alle schweren Komplikationen, inklusive ZNS-Infarkten.

#### Betr.: Pathogenese

Als hämolytische Krise bezeichnet man bei Sichelzellanämiepatienten lediglich eine zusätzlich zur chronischen Hämolyse abrupt hinzutretende intravaskuläre Hämolyse durch G6PD-Mangel, nicht aber eine verstärkte Hämolyse, wie sie häufig bei Infekten auftritt. Der Begriff "Sichelkrise" ist überflüssig und ungenau. Die vielfältigen Komplikationen der Erkrankung sollten mit dem dafür zur Verfügung stehenden Termin benannt werden: Schmerzkrise, aplastische Krise, Milzsequestrationskrise usw.

Der erste Schritt zur Vaso-Okklusion ist die Adhäsion von Retikulozyten am Endothel der postkapillären Venolen (6). Nur Retikulozyten haben noch Adhäsionsmoleküle auf ihrer Oberfläche (CD36, VLA-4), nicht aber der reife Erythrozyt, Retikulozyten sicher nicht, da sie noch ausreichend hydriert sind. Die durch am Endothel haftender Retikulozyten eingeeengte Strombahn kann jetzt durch dehydrierte, starre, gesichelte Erythrozyten verstopft werden.

#### Betr.: Klinische Symptomatik

Die Milz ist bei Sichelzellanämiepatienten nicht durch die Hämolyse vergrößert. Eine vergrößerte Milz bedeutet immer einen gewissen Grad von Sequestration - bis hin zur lebensbedrohlichen Milzsequestrationskrise. Ab dem 1. Lebensjahr ist die Milz bei den meisten homozygoten Patienten nicht mehr palpabel, die chronische Hämolyse besteht aber weiter lebenslanglich. Patienten mit akutem Thorax-Syndrom, einer für die Sichelzellanämie charakteristischen pulmonalen Manifestation, müssen nur in Ausnahmefällen beatmet werden. In einer Multicenter-Studie in USA betrug die Rate der beatmeten Patienten 13% (7). Frühzeitige Transfusion bzw. Austauschtransfusion kann in vielen Fällen eine Verschlechterung bzw. Beatmungsnotwendigkeit verhindern.

#### Betr.: Therapie

Hydroxyharnstoff (HU) kann nie den HbS-Anteil des Blutes unter 50% senken, da der HbF-Spiegel, der maximal durch HU erreicht werden kann, in den meisten Fällen zwischen 15 - 25% liegt. Für eine präoperative Gabe von HU gibt es keine Indikation, da der HbF-Anstieg zu langsam erfolgt. Für Sichelzellanämiepatienten, die wegen multipler Erythrozyten-Antikörper nicht transfundiert werden können, kann präoperativ 2-Deoxy 5-Azacytidine (Decitabine) versucht werden, da diese Substanz zu einem schnellen Hämoglobinanstieg führt (5). Die Behandlung mit DDAVP ist obsolet.

Schmerzkrisen treten in jedem Alter auf, ab dem 4. - 6. Lebensmonat. Etwa 1/3 aller Sichelzellanämiepatienten hat keine oder sehr seltene Krisen (<3 / Jahr), ein weiteres 1/3 hat 3 - 4 Krisen pro Jahr und 1/3 der Patienten hat sehr häufige, schwere Schmerzepisoden (1). Da Schmerzkrisen nur in aktivem Knochenmark entstehen können, ist die Schmerzlokalisation entsprechend: je jünger die Kinder, desto peripherer die Schmerzen: Hände, Füße, Hand- und Fußgelenke. Erwachsene haben überwiegend Schmerzen in zentralen Knochen,

## Forum

die noch aktives Mark enthalten: Rippen, Wirbelkörper, Sternum, Becken, Femur. Die Schmerztherapie sollte sich nach dem Drei-Stufenplan der WHO richten (1).

Es gibt keine Indikation zum präoperativen Screening auf HbS-Trägerschaft. Heterozygote haben kein erhöhtes Narkoserisiko (4).

Während bei ZNS-Infarkten ein chronisches Transfusionsprogramm 90% der Rezidive verhindern kann, ist der Wert eines solchen Programms nach intrakraniellen Blutungen umstritten und wird nicht empfohlen.

5. *Koshy M, Dom L, Bressier L, Molokie R, Lavelle D, Talischy N, Hoffmann R, van Overfeld W, DeSimone J*: 2-deoxy 5-azacytidine and fetal hemoglobin induction in sickle cell anemia. *Blood* 96 (2000) 2379-2384

6. *Moore CM, Ehlayel M, Leiva LL, Sorensen RU*: New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 76 (1996) 385-400

7. *Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA*: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 342 (2000) 1855-1865.

## Literatur

1. *Dickerhoff R, von Rücker A*: Schmerzkrisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. *Klin Pädiatr* 207 (1995) 321-325

2. *Dickerhoff R, von Rücker A*: Manifestationen der Sichelzellerkrankung bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. *Klin Pädiatr* 210 (1998) 10-16

3. *Dickerhoff R, von Rücker A, Kohne E*: Sichelzellerkrankungen in Deutschland. *Dt Ärztebl* 95 (1998) A1675-1679

4. *Dickerhoff R, von Rücker A, Kohne E*: Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage. *Dt Ärztebl* 97 (2000) A 2717-2719

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roswitha Dickerhoff  
Hämatologie/Onkologie  
Johanniter Kinderklinik  
D-53754 St. Augustin.

## Antwort auf den Leserbrief von Frau Dr. R. Dickerhoff

Sehr geehrte Herausgeber,

wir bedanken uns für die Möglichkeit, den interessanten Kommentar von Frau Dr. *Dickerhoff* zu unserer Übersicht über relevante Aspekte der Anästhesie bei Patienten mit Sichelzellanämie zu beantworten und unsererseits wichtige Punkte richtigzustellen.

Großteils danken wir der Verfasserin des Leserbriefes für die Korrektur von kleineren Ungenauigkeiten, die sich in den klinischen Leitfaden eingeschlichen haben. Einige von ihr nicht mit einem Zitat belegte Fakten sind allerdings nicht ganz so unwidersprochen wie in dem Leserbrief dargestellt.

Patienten mit einer HbS-Trägerschaft zeigen selten ("rarely") eine nennenswerte Anämie. Auf die Trennung zwischen ursächlicher und sekundärer Symptomatik wurde in unserer Übersicht bewußt verzichtet. Wie von Frau *Dickerhoff* selbst publiziert (3), geht auch die heterozygote Trägerschaft von HbS mit einer sekundären Anämie einher. Eine primär sichelzellbedingte Anämie bei Patienten mit HbAS ist aber auch bei schweren chronischen Lungenerkrankungen und Höhenthalten (5) unter extrem hypoxämischen Bedingungen (SaO<sub>2</sub> unter 60%) (11) denkbar.

Wir danken für den Hinweis, daß die Darstellung der Hämoglobine in der Tabelle mißverständlich ist. Die relative Schwere der klinischen Symptomatik ist auf Hämolyse und Gefäßverschluß bezogen und verschiedenen Literaturstellen entnommen (7, 12, 15).

Wir stimmen mit Frau *Dickerhoff* überein, daß eine unterschiedliche Nomenklatur zur Ungenauigkeit und Begriffsverwirrung beiträgt. Da aber die medizinischen Bibliotheken bis zum heutigen Tag von Berichten über "Sichelzellkrisen" gefüllt sind (1, 4, 8, 14), und um andere nicht sichelzellbedingte Ursachen auszugrenzen, wählten wir die kritisierte Schreibweise.

Ebenso unterstützen wir die Darstellung von Frau *Dickerhoff* zur Adhäsion von Retikulozyten am Endothel, die im Artikel auch beschrieben ist. Erythrozytenrezeptoren wie der Integrin-Komplex  $\alpha_4\beta_1$  und CD36 finden sich vor allem auf Retikulozyten mit HbSS, aber auch zu geringen Teilen auf reifen Erythrozyten. Zusätzlich erwähnenswert fanden wir die Adhäsionsfähigkeit von Erythrozyten am Endothel durch weitere Moleküle wie Phosphatidyl-Äthanolamin und -Serin (13). Nach *Vijay* et al. sichten auch Retikulozyten, was in Abbildung 3 seines Artikels bildlich dargestellt ist (17).

Das akute Thoraxsyndrom (ACS) selbst führt - wie zitiert - nur in ca. 13% zu einer künstlichen Beatmung. Da aber im Vergleich zum ACS bei Kindern das ACS von Erwachsenen mit einer höheren Mortalität (4,3% vs 1,1% bei Kindern) und Krankenhausverweildauer (9 vs. 5,4 Tage), öfter multilobulär (36% vs. 24%), also insgesamt gravierender, aber seltener mit nachweisbarer Bakteriämie (1,8% vs 3,5% bei Kindern) verläuft (6), sollte beim perioperativen, durch eine bakterielle Pneumonie komplizierten ACS des Erwachsenen die

künstliche Beatmung rechtzeitig den Circulus vitiosus mit Hypoxämie und dadurch bedingter HbS-Polymerisation verhindern (2).

Die maximalen Effekte von Hydroxyharnstoff (HU) werden innerhalb von 3 - 6 Monaten erreicht (9). Dieser Zeitraum ist dennoch ausreichend, um elektive Operationen, wie zum Beispiel die Implantation einer Hüftgelenkprothese, vorzubereiten. Zu der bei häufig rezidivierenden Komplikationen indizierten Senkung des HbS-Anteils des Blutes unter 50% kann HU mit einer maximalen Steigerung des Hb F auf 35% beitragen (9). Die Behandlung der Hämaturie bei Sichelzellanämie mit DDAVP findet sich immer noch in den Empfehlungen der interaktiven *Vanderbilt Pediatric Library* (16).

Da die homozygote HbS-Trägerschaft mit einem signifikant höheren Operations- und Narkoserisiko verbunden ist, ist die Indikation für ein präoperatives Screening bei Hinweisen auf eine mögliche, aber bisher unerkannte Erkrankung bei Kindern aus den gefährdeten Regionen gegeben. Eine Konsensuskonferenz der amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH hielt die Einführung eines generellen Neugeborenen-Screenings bereits 1987 in Anbetracht der schwerwiegenden Folgen für sinnvoll (10). Mit der Kosten-Nutzen-Effektivität heutiger Methoden, wie der im Artikel erwähnten Niederdrucksäulenchromatographie kann die homozygote Trägerschaft von der heterozygoten abgegrenzt werden und ist unserer Ansicht nach bei Hinweisen auf die Erkrankung zumindest präoperativ auch indiziert.

Daß ein chronisches Transfusionsprogramm bei intrakraniellen Blutungen empfohlen ist, wird in unserem Artikel nicht behauptet.

#### Literatur

1. *Bolanos-Meade J, Keung Y K, Lopez-Arvizu C, Florendo R, Cobos E*: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with sickle cell crisis. *Ann Hematol* 78 (1999) 558
2. *Castro O, Brambilla D J, Thorington B, Reindorf C A, Scott R B, Gillette P, Vera J C, Levy P S*: The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 84 (1994) 643
3. *Dickerhoff R, von Rücker A, Kohne E*: Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage. *Dt Arztebl* 97 (2000) A2717

4. *Eichhorn R F, Buurke E J, Blok P, Berends M J, Jansen C L*: Sick cell-like crisis and bone marrow necrosis associated with parvovirus B 19 infection and heterozygosity for haemoglobins S and E. *J Intern Med* 245 (1999) 103
5. *Franklin Q J, Compeggie M*: Splenic syndrome in sickle cell trait: four case presentations and a review of the literature. *Mil Med* 164 (1999) 230
6. *Gladwin M T, Schechter A N, Shelhamer J H, Ognibene F P*: The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 159 (1999) 1368
7. *Lane P A*: Sick cell disease. *Pediatr Clin North Am* 43 (1996) 639
8. *Le P, Hunter A J*: Pneumocystis carinii pneumonia in a human immunodeficiency virus-uninfected patient with sickle cell crisis. *Clin Infect Dis* 31 (2000) E26
9. *Maier-Redelsperger M, Labie D, Elion J*: Long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. *Cur Opin Hematol* 6 (1999) 115
10. *NIH*: Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies. *NIH Consens Statement* 1987 Apr 6-8;6(9):1-22
11. *Noguchi C T, Torchia D A, Schechter A N*: Polymerization of hemoglobin in sickle trait erythrocytes and lysates. *J Biol Chem* 256 (1981) 4168
12. *Ohene-Frempong K, Schwartz E*: Sickle Cell Disease and other disorders of abnormal hemoglobin. In: Miller D R, Baehner R L, Miller L P (Hrsg). *Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 6., S. 387, The C.V. Mosby Company St. Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto (1990)
13. *Scott-Conner C E, Brunson C D*: The pathophysiology of the sickle hemoglobinopathies and implications for perioperative management. *Am J Surg* 168 (1994) 268
14. *Tachakra S S, Davies S C*: Management of sickle cell crisis. *British Association for Accident and Emergency Medicine guidelines. J Accid Emerg Med* 15 (1998) 356
15. *Massachusetts Corporation for Educational Telecommunications*: The Human Genome Project. <http://www.mcet.edu/humangenome/sicklecell/genesis/html>. (1999)
16. *Vanderbilt U*: *Vanderbilt Pediatric Interactive Digital Library*. <http://www.sicklecellct.org/links/hemo.html>. (2000)
17. *Vijay V, Cavenagh J D, Yate P*: The anaesthetist's role in acute sickle cell crisis. *Br J Anaesth* 80 (1998) 820.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Thomas Frietsch*  
 Institut für Anästhesiologie und  
 Operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Mannheim  
 Theodor Kutzer Ufer 1 - 3  
 D-68167 Mannheim.

## Personalia

*Prof. Dr. Thomas Brüssel*, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster, wird am 15.11.2001 einen "Foundation Chair in Anaesthesia" am Canberra Hospital, University of Sydney, übernehmen.

*Dr. Adelbert Klockgether-Radke*, Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Georg-August-Universität Göttingen, hat sich am 27.06.2001 mit dem Thema "Einfluß von Anästhetika und Muskelrelaxanzien auf die Vasomotorik isolierter Koronararterien-Segmente" habilitiert.