

OrphanAnesthesia

Handlungsempfehlungen zur Anästhesie

- bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- bei der Sichelzellerkrankheit

(S. 526)

orphananesthesia

OrphanAnesthesia – Recommendation for the anaesthesiological management of patients with Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Sickle Cell Disease

A. Födinger · T. Luger · T. W. Kim · B. Hong Mershon

Das internationale Projekt OrphanAnesthesia der DGAI veröffentlicht Handlungsempfehlungen zur anästhesiologischen Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen, um die Patientensicherheit zu erhöhen. Das weltweit verstreute Wissen und die bisherigen Erfahrungen dazu werden jeweils in einer knappen, praxisorientierten Handlungsempfehlung zusammengefasst und frei zugänglich auf www.orphananesthesia.eu veröffentlicht. Ausgewählte Beiträge werden zusätzlich als zitierfähiges Online-Supplement der A&I publiziert. Zu finden sind diese unter der entsprechenden Rubrik auf ai-online.info. Ziel des Projekts ist außerdem, möglichst viele Handlungsempfehlungen auch in anderen Sprachen neben standardmäßig Englisch bereitzustellen, um es Anästhesisten aus aller Welt zu ermöglichen, einen schnellstmöglichen Überblick über die Besonderheiten der jeweiligen seltenen Erkrankung – der „orphan disease“ – zu erhalten. Einen Einblick bieten die folgenden zwei OrphanAnesthesia-Beiträge.

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

(ICD 10: D55.0; Synonyme: Favismus, G6-PDH-Mangel, G-6-PD-Mangelanämie; Originalversion: Anästh Intensivmed 2016;57:S115-S138)

Zusammenfassung

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6-PDH-Mangel) ist ein Enzymdefekt der humanen Erythrozyten [18]. Es handelt sich um einen X-chromosomal-rezessiv vererbten Gendefekt, die Prävalenz beträgt bis zu 400 Millionen Patienten weltweit. Vorwiegend betroffen sind Afroamerikaner (ca. 10%), mit geringerer Häufigkeit Menschen aus Mittelmeerländern [15,18]. Es ist bekannt, dass G-6-PDH-defiziente Zellen Schutz vor dem Malaria-Parasiten Plasmodium falciparum bieten, wahrscheinlich durch langsames Parasitenwachstum oder frühere Phagozytose durch Makrophagen [9,10,41,46]. Die G-6-PDH ist ein Enzym, das für die

Produktion von Antioxidantien erforderlich ist, die den Erythrozyten Schutz vor oxidativem Stress bieten [18]. Bei G-6-PDH-Mangel können Erythrozyten durch oxidativen Stress zerstört werden. Beispiele hierfür sind bestimmte Medikamente, metabolische Entgleisungen wie die diabetische Ketoazidose, metabolische Azidose, Infektionen [5,28,44], Hypothermie, der Farbstoff Henna, der Genuss von Fava-Bohnen oder Stress im Rahmen chirurgischer Interventionen. Hierdurch kommt es zu einer zum Teil ausgeprägten Hämolyse [17,18].

Die Erkrankungsschwere wird durch das Ausmaß des Enzymmangels bestimmt: Die Gruppe 1 hat einen schweren Enzymdefekt mit einer chronischen nicht-



Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.

Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Interessenkonflikte

Die Autoren erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitigen Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlungen wurden nicht gesponsort.

Schlüsselwörter

OrphanAnesthesia – Handlungsempfehlungen – Seltene Erkrankungen – Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel – Sichelzellerkrankheit

Keywords

OrphanAnesthesia – Recommendations – Rare Diseases – Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency – Sickle Cell Disease

spherozytischen Anämie (<10% Enzymaktivität), die Gruppe 2 hat ebenfalls einen schweren Enzymdefekt (<10% Enzymaktivität), aber nur eine intermittierende akute Hämolyse, die Gruppe 3 hat einen moderaten Enzymmangel (10–60% Enzymaktivität) und zeigt ebenfalls eine intermittierende akute Hämolyse. Gruppen 4 und 5 haben keine klinische Bedeutung – Gruppe 4 hat keinen Enzymmangel und Gruppe 5 eine gesteigerte Enzymaktivität [18]. Kaukasier sind meistens schwerer betroffen (akutes Nierenversagen) als dunkelhäutige Patienten (Selbstlimitierung der Erkrankung) [10,11]. Das Ausmaß der Hämolyse hängt ab von der Art der Mutation, dem Geschlecht des Patienten, dem Alter der Erythrozyten, der Art und Dosis gegebener Medikamente [44] und der Anzahl vorhandener Risikofaktoren wie z.B. Infektionen [39].

Die Hauptschwierigkeit für die Anästhesie besteht in der Auswahl der zu verwendenden Medikamente für Anästhesie und Schmerztherapie, da diese schwere hämolytische Krisen auslösen können.

Summary

Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD deficiency) is an enzymopathy of red blood cells in humans [18]. It is an X-linked, hereditary genetic defect, prevalent in up to 400 million people worldwide mainly in about 10% of African-Americans as well as to a lower frequency in the Mediterranean people [15,18]. It is known that G6PD-deficient cells protect against the malaria parasite *Plasmodium falciparum* in women by means of slowest parasite growing in these cells or earlier phagocytosis by macrophages [9,10,41,46]. G6PD is an enzyme necessary for the production of antioxidants which protect red blood cells from oxidative stressors [18]. In case of G6PD deficiency red blood cells can be damaged by oxidative stresses from certain drugs, metabolic conditions (diabetic ketoacidosis, metabolic acidosis), infections [5,28,44], hypothermia, lawsone (Henna), ingestion of fava beans or stress related to surgical interventions, resulting in haemolysis [17,18].

The severity of disease is determined by the magnitude of enzyme deficiency: Class I variants have severe enzyme deficiency with chronic nonspherocytic haemolytic anaemia (<10% residual enzyme activity), Class II variants also have severe enzyme deficiency (<10% residual enzyme activity) but with intermittent acute haemolysis, Class III variants have moderate enzyme deficiency (10–60% residual enzyme activity) with intermittent acute haemolysis. Class IV and V variants are of no clinical significance – Class IV has no enzyme deficiency and Class V has increased enzyme activity [18]. However, severity is more pronounced in G6PD deficient white patients (acute renal failure) than in the black population (selflimitation) [10,11]. Haemolysis is influenced by the type of mutation causing disease, genetic make-up and gender of the individual, age of erythrocytes, the type and dose of offending drug [44] and the number of other present risk factors, for example infections [39].

The main anaesthetic concern in the treatment of patients with G6PD deficiency is the choice of drugs using for anaesthetic management, and postoperative pain therapy since exposure to oxidative drugs can lead to haemolytic crisis in these patients.

Anästhesie bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Typische operative Eingriffe

Keine.

Anästhesieverfahren

Es gibt **keine** definitive Empfehlung entweder für die Allgemeinanästhesie oder für ein Regionalanästhesieverfahren.

Die verfügbare Literatur empfiehlt, auf Medikamente zu verzichten, die oxidativen Stress oder eine Methämoglobinämie verursachen können [18]. Im Falle einer Methämoglobinämie ist bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel eine Therapie mit Methylenblau ineffektiv

und kann wegen seiner schwachen oxidierenden Eigenschaften zu einer schweren Hämolyse führen [17]. Die Therapie einer Methämoglobinämie bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel besteht in der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, hyperbaren Sauerstofftherapie [17] und Alkalisierung des Urins.

Es existiert kein evidenzbasierter Konsens bezüglich des Einsatzes von Medikamenten bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel [47].

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Zusätzlich zu den perioperativen Standarduntersuchungen (Anamnese und körperliche Untersuchung (Ikterus), Labor) kann eine erweiterte Labordiagnostik inkl. LDH, Haptoglobin, Gesamt- und unkonjugiertem Bilirubin und der Retikulozytenzahl erfolgen.

Elektive operative Eingriffe sollten während einer hämolytischen Episode oder einer Infektion nicht durchgeführt werden.

Die Klassifikation des Patienten gemäß WHO sollte untersucht werden, um die Restaktivität und die klinische Manifestation der Erkrankung einschätzen zu können. (reduzierte Aktivität: Referenzbereich für Männer 2,7–6,62; für Frauen 3,25–7,87 U/g Hb [42].

Es kann sinnvoll sein, eine Liste kontraindizierter Medikamente in der Patientenakte vorzuhalten, um zu verhindern, dass der Patient oxidativ wirkende Medikamente auf Station oder im Aufwachraum o. ä. erhält.

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit G-6-PDH-Mangel eine geringere Mortalität durch maligne oder kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

Es ist bekannt, dass Zellen mit G-6-PDH-Mangel bei Frauen einen Schutz gegen *Plasmodium falciparum* bieten, da die Phagozytose durch Makrophagen gesteigert ist [9,41,46].

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Keine.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder die Gabe von Blutprodukten

Gekreuzte Blutprodukte sollten für den Fall einer schweren Hämolyse vorgehalten werden, insbesondere für Patienten mit einem schweren Enzymmangel (Klasse 1 und 2) [41].

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Chowdry et al. (2012) und Porto et al. (2011) verabreichten in Fallberichten Heparin ohne Zeichen von Hämolyse [12,35]. ASS wird in Bezug auf die Sicherheit bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel kontrovers diskutiert (s. Tab. 3). Porto et al. (2011) berichten über die Einnahme von Clopidogrel ohne das Auftreten einer Hämolyse [35].

Tabelle 1

Häufig eingesetzte Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), die wahrscheinlich sicher in normalen therapeutischen Dosen bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel eingesetzt werden können.

Substanz	Sicher
Amikacin	✓ [6,18,31]
Bupivacain	✓ [44]
Chloroquin	✓ [2,26]
Glycopyrrolat	✓ [44]
Halothan	✓ [4,17]
Heparin	✓ [12,34]
Ibuprofen	✓ [31]
Ketamin	✓ [4,17]
Mannitol	✓ [12,44]
N ₂ O	✓ [37,40,44]
Neostigmin	✓ [44]
Paracetamol	✓ [6,18,31]
Parecoxib	✓ [31]
Pethidin	✓ [33]
Phenytoin	✓ [6,17,18,46]
Propofol	✓ [2,17,37]
Rocuronium	✓ [44]
Succinylcholin	✓ [15]
Sufentanil	✓ [31]
Thiopental	✓ [15,40]
Tramadol	✓ [31]

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Um perioperativen Stress zu reduzieren, sollten die Patienten im OP mit Priorität behandelt werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers und eine aggressive Therapie perioperativer Hyperglykämien sollten erfolgen, wie auch ein Wärmemanagement.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Patienten mit einer chronischen hämolytischen Anämie nehmen evtl. Vitamin E oder Folsäure ein. Diesbezüglich werden keine Medikamenteninteraktionen berichtet.

Anästhesiologisches Vorgehen

Das Augenmerk bei dem anästhesiologischen Management sollte darauf liegen,

Medikamente zu vermeiden, die oxidativen Stress oder eine Methämoglobinämie auslösen können [17,19]. Es sollte eine großzügige Analgesie erfolgen, da perioperativer Stress Hämolyse auslösen kann. Hämolyse soll überwacht und behandelt werden.

Tabelle 1 enthält eine (unvollständige) Liste perioperativ häufig eingesetzter Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), die wahrscheinlich sicher in normalen therapeutischen Dosen bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel eingesetzt werden können.

Tabelle 2 enthält eine (unvollständige) Liste perioperativ häufig eingesetzter Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), deren Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel kontrovers diskutiert wird.

Youngster et al. (2010) führten in ihrem evidenzbasierten Review aus, dass diese

Tabelle 2

Häufig eingesetzte Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), deren Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel kontrovers diskutiert wird.

Kontrovers diskutiert		
Substanz	sicher (in normalen therapeutischen Dosen und/oder bei milden G-6-PDH-Varianten)	unsicher
Alfentanil	✓ [33]	✓ [17]
Ascorbinsäure	✓ [6,10,17,18,46]	✓ [10,15,46]
ASS (niedrig dosiert)	✓ [3,6,10,17,18,39,46]	✓ [10,11,15,35,46]
Chloramphenicol	✓ [6,10,17,18,39,46]	✓ [3,10,11,15,46]
Fentanyl	✓ [2,12,15,17,24,26,33,37,44]	✓ [33]
Glibenclamid	✓ [46]	✓ [6,46]
Isofluran	✓ [12,15,26,40,44]	✓ [4,17]
Isoniazid	✓ [6,17,18,46]	✓ [15,46]
Metamizol	✓ [46]	✓ [6,15,46]
Midazolam	✓ [2,12,17,26,44]	✓ [4]
Nitroprussid	✓ [34]	✓ [40]
Paracetamol	✓ [10,19,31,44,46]	✓ [17,20,27,28,36,44,46]
Penicillin	✓ [24]	✓ [15]
Prilocain	✓ [17,18,46]	✓ [15]
Remifentanil	✓ [33]	✓ [33]
Sevofluran	✓ [26,37,44]	✓ [4,17]
Streptomycin	✓ [6,17,18,46]	✓ [15]
Trimethoprim	✓ [6,17,18,46]	✓ [10,42,46]
Vitamin K	✓ [6,10,18,46]	✓ [10,15,17]

Medikamente als unsicher angesehen wurden, es aber insgesamt keine Evidenz gibt, die gegen einen Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel spricht [46].

Tabelle 3 enthält eine (unvollständige) Liste perioperativ häufig eingesetzter Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), deren Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel nicht sicher ist.

Youngster et al. (2010) führten in ihrem evidenzbasierten Review aus, dass diese Medikamente als unsicher angesehen wurden, es aber insgesamt keine Evidenz gibt, die gegen einen Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel spricht [46].

Tabelle 3

Häufig eingesetzte Medikamente (Anästhesie und Schmerztherapie), deren Einsatz bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel nicht sicher ist.

Substanz	unsicher
Acetanilid	✓ [6]
Acetazolamid	✓ [15]
ASS (high dose)	✓ [46]
Co-Trimoxazol	✓ [10,42,46]
Dapson	✓ [10,15,17,18,46]
Diclofenac	✓ [15]
Diazepam	✓ [4,15,17]
Gentamicin	✓ [24]
Lidocain	✓ [15,17]
Methylenblau	✓ [6,7,15,17,18,46]
Metoclopramid	✓ [15]
Naphtalin	✓ [6]
Nitrofurantoin	✓ [6,10,15,17,18,46]
Penicillin	✓ [15]
Phenazopyridin	✓ [6,10,46]
Prilocain (EMLA-Creme)	✓ [6,16]
Primaquin	✓ [3,6,10,15,17,18,46]
Chinolon-Antibiotika, z.B. Ciprofloxacin	✓ [6,10,15,46]
Rasburicase	✓ [8,32,46]
Sulfonamid-Antibiotika	✓ [3,6,10,15,17,18]
Toluidinblau	✓ [6,15,17,18,46]

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Temperatur und Blutgase sollten engmaschig überwacht werden [17], um Hypothermie zu vermeiden und Azidose und Hyperglykämie zu entdecken, die mögliche Auslöser einer hämolytischen Krise sind. Der ausgeschiedene Urin sollte beobachtet werden, um eine Hämoglobinurie als frühes Zeichen einer Hämolyse zu detektieren.

Mögliche Komplikationen

Patienten mit G-6-PDH-Mangel sind gefährdet, eine hämolytische Krise zu erleiden. Diese kann ausgelöst werden durch oxidative Stressoren wie bestimmte Medikamente, den chirurgischen Eingriff per se, metabolische Entgleisungen wie metabolische Azidose oder Ketoazidose und Infektionen [5,17,18,28,44]. Auch die Produktion oxidativer Radikale bei der Reperfusion nach Ischämie kann eine Hämolyse auslösen [22,45].

Bei Patienten mit G-6-PDH-Mangel, die sich kardiochirurgischen Operationen unterziehen, kommt es häufiger zu komplizierten Verläufen mit verlängerter Beatmungszeit, erhöhter Hämolyse und erhöhtem Transfusionsbedarf [16].

Yunker et al. berichteten 1984 über einen Fall von maligner Hyperthermie bei einem Patienten mit G-6-PDH-Mangel. Allerdings wurde nicht über eine In-vitro-Muskeldiagnostik berichtet, und nach der vorliegenden Literaturrecherche handelt es sich hier um den einzigen Fall einer MH bei einem Patienten mit G-6-PDH-Mangel [48].

Postoperative Versorgung

Klinische Zeichen einer Hämolyse zeigen sich typischerweise 24–72 Stunden nach Exposition mit dem Auslöser [18]. Die Labordiagnostik zeigt in der Regel bei einer hämolytischen Krise erniedrigtes Hämoglobin und Haptoglobin sowie erhöhte Werte von LDH, Retikulozyten und Bilirubin [10,18]. Der direkte Coombs-Test sollte negativ ausfallen, da es sich nicht um eine immunologisch vermittelte Hämolyse handelt. Im peripheren Blutausschrieb zeigen sich Heinz-Körperchen, Schistozysten und Retiku-

lozyten. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden [18].

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Es ist zu bedenken, dass bei einem nar-kotisierten Patienten klinische Zeichen einer Hämolyse wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Dyspnoe oder Rückenschmerzen nicht zu bemerken sind. Hypotension oder Tachykardie, die Zeichen einer Hämolyse sind, können unter Allgemeinanästhesie auf andere Ursachen zurückgeführt werden. Weitere Zeichen der Hämolyse wie Zyanose, Ikterus, Nierenversagen, Dunkelfärbung des Urins und Splenomegalie werden üblicherweise erst 24–72 Stunden nach Exposition mit einer Triggersubstanz auftreten [18].

Ambulante Anästhesie

Der Patient sollte über Zeichen und Symptome einer Hämolyse informiert sein, die üblicherweise 24–72 Stunden nach Exposition mit einer Triggersubstanz auftreten [18]. Daher ist eine ambulante Anästhesie nicht empfohlen.

Geburtshilfliche Anästhesie

Das Gen des G-6-PDH-Mangels ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und wird X-chromosomal-rezessiv vererbt; das bedeutet, dass homozygote männliche und homozygote weibliche Individuen Merkmalsträger sind. Nur ein Teil der heterozygoten Frauen ist betroffen [46]. Die Enzymaktivität bei heterozygoten Frauen kann normal, leicht oder stark reduziert sein, abhängig von dem Ausmaß der Inaktivierung des X-Chromosoms (Lyonization).

Es wird angenommen, dass Schwangere mit G-6-PDH-Mangel ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie haben [1]. Darüber hinaus wurden erhöhte Raten von Aborten, Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht sowie ausgeprägter postnataler Anämie berichtet [34].

Ein Neugeborenenikterus ist eine schwere Komplikation des G-6-PDH-Mangels in den ersten Lebenswochen,

da durch eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie schwere neurologische Schäden möglich sind (Kernikterus) [16,49,50].

Literatur

- Abdulahdi NH: Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a possible risk factor for the development of preeclampsia. *Med Hypotheses* 2004;62:780–782
- Abreu de MP, Freire CCS, Miura RS: Anesthesia in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. Case Report. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52:707–711
- Alexander RE, Vosskuhler RJ: Analgesic concerns in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient dental patients: myth or reality? *Mil Med* 1991;156:681–684
- Altikat S, Ciftçi M, Büyükkuroğlu ME: In vitro effects of some anesthetic drugs on enzymatic activity of human red blood cell glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Pol J Pharmacol* 2002;54:67–71
- Au WY, Chan SC: Association between glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and fatal outcome of hepatitis E infection in middle-aged men. *Singapore Med J* 2012;53:148–149
- Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A historical perspective. *Blood* 2008;111:16–24
- Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T: Methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:594–595
- Browning LA, Kruse JA: Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. *Ann Pharmacother* 2005;39:1932–1935
- Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, et al: Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1989;92:2527–2534
- Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64–74
- Choudhry VP, Ghafary A, Zaher M, Qureshi MA, Fazel I, Ghani R: Drug-induced haemolysis and renal failure in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Afghanistan. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:335–338
- Chowdhry V, Bisoyi S, Mishra B: Perioperative challenges in a patient of severe G6PD deficiency undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2012;15:50–53
- Cocco P, Fadda D, Schwartz AG: Subjects expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient phenotype experience a lower cardiovascular mortality. *QJM* 2008;101:161–163
- Cocco P, Todde P, Fornera S, Manca MB, Manca P, Sias AR: Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 1998;91:706–709
- Depta AL, Erdös G, Werner C: Anästhesie bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel: Fallbericht und perioperatives anästhesiologisches Management. *Anaesthesist* 2006;55:550–554
- Dhillon AS, Darbyshire PJ, Williams MD, Bissenden JG: Massive acute haemolysis in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F534–F536
- Dogra N, Puri GD, Rana SS: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and cardiac surgery. *Perfusion* 2010;25:417–421
- Elyassi AR, Rowshan HH: Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog* 2009;56:86–91
- Födinger AM, Kammerlander C, Luger TJ: Ultrasound-Guided Regional Anesthesia in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Geriatric Trauma Patient. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2012;3:147–149
- Heintz B, Bock TA, Kierdorf H, Maurin N: Haemolytic crisis after acetaminophen in glucose-(6)-phosphate dehydrogenase deficiency. *Klin Wochenschr* 1989;67:1068
- Khan M: Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in adults. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:400–403
- Lan CJ, Luk HN, Wu CT, Chang WK, Tsou MY, Lui PW, et al: Bilateral pulmonary edema after endoscopic sympathectomy in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:123–126
- Lau HKY, Li CH, Lee ACW: Acute massive haemolysis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hong Kong Med J* 2006;2:149–151
- Martin, LD, Casella ES: Anesthesia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a child with congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:596–599
- Mason R: Anesthesia Databook: A Perioperative and Peripartum Manual, 3rd Edition 2001, Cambridge University Press
- Del Massa EC, Federmann S: Ambulatory Anesthesia in Deficiency Glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Internet J Anesthesiol* 2006;11:2
- Meloni T, Forteleoni G, Ogana A, Franca V: Aspirin-induced acute haemolytic anaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient children with systemic arthritis. *Acta Haematol* 1989;81:208–209
- Minucci A, De Luca D, Torti E, Concolino P, Maurizi P, Giardina B, Zuppi C, et al: Acute haemolytic crisis due to concomitant presence of infection and possible altered acetaminophen catabolism in a Philipino child carrying the G6PD-Vanua Lava mutation. *Ann Clin Biochem* 2011;48:282–285
- Mullick P, Kumar A, Dayal M, Babbar S: Aniline-induced methaemoglobinemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficient patient. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:286–288
- Muntoni S, Muntoni S: Gene-nutrient interactions in G6PD-deficient subjects – implications for cardiovascular disease susceptibility. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:49–54
- Najafi N, Van de Velde A, Poelaert J: Potential risks of hemolysis after short-term administration of analgesics in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2011;159:1023–1028
- Ng JS, Edwards EM, Egelund TA: Methemoglobinemia induced by rasburicase in a pediatric patient: a case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:425–431
- Ozmen I, Ciftçi M, Küfrevioğlu OI, Cürük MA: Investigation of the mutation points and effects of some drugs on glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient people in the Erzurum region. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2004;19:355–360
- Perkins RP: The significance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:215–223
- Porto I, Leo A, Crea F: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) deficiency in a patient with ST-segment elevation acute myocardial infarction successfully treated by simple

- thrombectomy. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:425–430
36. Rigattieri S, Silvestri P, Minucci A, Di Russo C, Ferraiuolo G, Giardina B, et al: Drug-eluting stents in a patient with favism: is the aspirin administration safe? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:1159–1162
 37. Ruha AM, Seldem B: Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Med* 2001;110:240–241
 38. Sahin S, Inal M, Kaya G, Alagol A, Günday I: Anesthesia Management of a patient with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Internet J Anesth* 2006;14:2
 39. Sanford-Driscoll, M, Knodel, LC: Induction of hemolytic anemia by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;0:925–934
 40. Shalev O: Long-term, low-dose aspirin is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP* 1991;25:1074–1075
 41. Smith CL, Snowdon SL: Anaesthesia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. A case report and review of the literature. *Anaesthesia* 1987;2:281–288
 42. Solem E: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. In: Zabransky S (Hrsg.): Screening auf angeborene endocrine und metabolische Störungen. Springer Verlag, Wien 2001:336–343
 43. Taraszewski R, Harvey R, Rosman P: Death from drug-induced hemolytic anemia. *Postgrad Med* 1989;85:79–84
 44. Thapa R, Biswas B, Mallick D, Ghosh A: Acute pancreatitis--complicating hepatitis E virus infection in a 7-year-old boy with glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:199–201
 45. Valiaveedan S, Mahajan C, Rath GP, Bindra A, Marda MK: Anaesthetic management in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency undergoing neurosurgical procedures. *Indian J Anaesth* 2011;55:68–70
 46. WHO Working Group: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989;67:601–611
 47. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al: Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010;33:713–726
 48. Younker D, DeVore M, Hartlage P: Malignant hyperthermia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Anesthesiology* 1984;60:601–603
 49. Zangen S, Kidron D, Gelbart T, Roy-Chowdhury N, Wang X, Kaplan M: Fatal kernicterus in a girl deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase: a paradigm of synergistic heterozygosity. *J Pediatr* 2009;154:616–619
 50. Zaramella P, De Salvia A, Zaninotto M, Baraldi M, Capovilla G, De Leo D, et al: Lethal effect of a single dose of rasburicase in a preterm newborn infant. *Pediatrics* 2013;131:e309–e312.

Korrespondenzadresse

Agnes Födinger

Universitätsklinikum für Anästhesie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Innsbruck
E-Mail: agnes.foedinger@uki.at

ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Luger

Universitätsklinikum für Anästhesie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Innsbruck
E-Mail: thomas.luger@i-med.ac.at

Sichelzellerkrankheit

(ICD 10: D57.1; Synonyme: Sichelzellanämie, Sichel-Hämoglobin-C-Krankheit, Sichel-Beta-plus-Thalassämie und Sichel-Beta-null-Thalassämie; Originalversion: *Anästh Intensivmed* 2018;59:S485-S493)

Zusammenfassung

Die Sichelzellerkrankheit (SZK) stellt eine Gruppe erblich bedingter Störungen der Hämoglobin- β -Kette dar. Normales Hämoglobin schließt drei verschiedene Arten von Hämoglobin ein – Hämoglobin A, A2 und F. Das im Rahmen der Sichelzellerkrankheit auftretende Hämoglobin S weist eine anomale β -Kette – kodiert auf Chromosom 11, wo es zur Substitution von Valin durch Glutaminsäure kommt – auf. Es handelt sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Der Begriff Sichelzellerkrankheit umschreibt einen spezifischen Genotyp, der mit der Vererbung einer Kopie des HbS-Gens und eines weiteren Gens einhergeht und eine qualitativ oder

quantitativ anomale β -Kette kodiert. Die Sichelzellanämie (HbSS) beschreibt Patienten, die homozygot für das HbS-Gen sind, während es bei heterozygoten Formen zur Paarung von HbS mit anderen Genen, die anomales Hämoglobin kodieren, kommen kann. Beispielhaft ist Hämoglobin C zu nennen, eine autosomal rezessive Mutation, bei der Glutaminsäure gegen Lysin ausgetauscht ist. Zudem können Patienten auch eine Kombination aus HbS und β -Thalassämie erben. Die β -Thalassämien repräsentieren eine autosomal rezessive Erkrankung mit reduzierter Produktion oder Fehlen von β -Ketten, mit daraus resultierender Anämie. Weitere Genotypen sind unter anderem HbSD, HbSO-Arab und HbSE.

Das im Rahmen dieser Erkrankungen vorhandene Sichelhämoglobin führt unter niedrigem Sauerstoffpartialdruck zur Polymerisierung betroffener roter Blutkörperchen, was dann zur charakteristischen Sichelform führt. Eine Aggregation der Sichelzellen in der Mikrozirkulation aufgrund von Entzündung, Anomalitäten des Endothels sowie Thrombophilie führt zur Ischämie von Endorganen und Gewebe distal der Blockade. Die Sichelzellerkrankung prädestiniert für vier Hauptarten von Krisen: vaso-okklusiv, Milzsequestrierung, aplastisch und hämolytisch. Die Morbidität (und Mortalität) dieser Ereignisse kann sich in Form von Schmerzen, einem akuten Thoraxsyndrom (intrapulmonale Sichel-

bildung), pulmonaler Hypertension, kardialen Anomalien, zerebrovaskulärer Blutung oder Infarzierung, Milz- oder Lebersequestrierung, Autosplenektomie, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, avaskulärer Nekrose des Hüftkopfes, Priapismus sowie lebensbedrohlichen akuten hämolytischen oder aplastischen Anämien äußern. Auslöser einer akuten Krise sind unter anderem Hypoxie, Dehydrierung, Azidose, Stress, Infektion, Trauma sowie Hypothermie; in manchen Fällen ist jedoch kein auslösender Faktor auszumachen.

Derzeit konzentriert sich die Behandlung der Erkrankung auf die Vermeidung von Komplikationen durch frühzeitige Diagnosestellung im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings, prophylaktische Antibiotikagabe, Hydrierung, Schmerztherapie, krankheitsmodifizierende Behandlung sowie transkranielles Dopplerscreening (mit anschließender Transfusion), insoweit dieses zu Vermeidung der Apoplexie erforderlich ist. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Vermeidung der Erkrankung durch genetische Beratung von Sichelzellenträgern. Neuere Ansätze zur Heilung oder Verbesserung der Symptome umfassen unter anderem die hämatopoietische Zelltransplantation und die Behandlung mit Hydroxycarbamid. Die Lebenserwartung derer mit SZK (alle Genotypen zusammengenommen) wird mit 53 Jahren für Männer und 58 Jahren für Frauen angegeben.

Aufgrund der umfangreichen Palette an Komplikationen, die im Rahmen der SZK auftreten können, benötigen Betroffene häufig chirurgische Eingriffe zur Behandlung oder Vermeidung bestimmter Komplikationen. Die 1995 veröffentlichte Cooperation Study of Sickle Cell Disease berichtet über eine 30-Tages-Mortalität von 1,1% nach chirurgischen Eingriffen, wobei 3 Todesfälle in Zusammenhang mit dem Eingriff selbst und/oder der Anästhesie (0,3%) gebracht wurden; es gab keine Todesfälle bei Kindern unter 14 Jahren. Untersucht wurden 717 Patienten mit SZK, die sich über einen 10-Jahreszeitraum insgesamt mehr als 1.000 chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten.

Summary

Sickle cell disease (SCD) is a group of inherited disorders of the β -haemoglobin chain. Normal haemoglobin has 3 different types of haemoglobin – haemoglobin A, A2, and F. Haemoglobin S in sickle cell disease contains an abnormal β -globin chain encoded by a substitution of valine for glutamic acid on chromosome 11. This is an autosomal recessive disorder. Sickle cell disease refers to a specific genotype in which a person inherits one copy of the HbS gene and another gene coding for a qualitatively or quantitatively abnormal β -globin chain. Sickle cell anaemia (HbSS) refers to patients who are homozygous for the HbS gene, while heterozygous forms may pair HbS with genes coding for other types of abnormal haemoglobin such as haemoglobin C, an autosomal recessive mutation which substitutes lysine for glutamic acid. In addition, persons can inherit a combination of HbS and β -thalassaemia. The β -thalassemias represent an autosomal recessive disorder with reduced production or absence of β -globin chains resulting in anaemia. Other genotype pairs include HbSD, HbSO-Arab and HbSE. Sickle haemoglobin in these disorders cause affected red blood cells to polymerize under conditions of low oxygen tension resulting in the characteristic sickle shape. Aggregation of sickle cells in the microcirculation from inflammation, endothelial abnormalities, and thrombophilia lead to ischemia in end organs and tissues distal to the blockage. Inheritance of sickle cell disease predisposes to four main types of crises: vaso-occlusive, splenic sequestration, aplastic and haemolytic. The morbidity and mortality from these events may be manifested as pain, acute chest syndrome (intrapulmonary sickling), pulmonary hypertension, cardiac abnormalities, cerebrovascular haemorrhage/infarct, splenic or hepatic sequestration, autosplenism, renal disease, liver disease, avascular necrosis of the femoral head, priapism, and life-threatening acute haemolytic or aplastic anaemia. Triggers for an acute crisis include hypoxemia, dehydration, acidosis,

stress, infection, trauma, hypothermia or, in some cases, no identifiable predisposing risk factors.

Current treatment focuses on prevention of complications through early diagnosis by newborn screening, prophylactic antibiotics, hydration, pain management, disease-modifying therapies, and transcranial Doppler screening (with subsequent transfusion therapy) if needed for stroke prevention. Additional emphasis is placed on disease prevention through genetic counseling of gene carriers for sickle haemoglobin. New therapies to cure or ameliorate symptoms include hematopoietic cell transplantation and hydroxyurea therapy. Life expectancy for persons with SCD (all genotypes combined) is reported to be 53 years for men and 58 years old for women.

Due to the vast array of complications of SCD, persons with these disorders often require surgical intervention for treatment or prevention of certain complications. According to the Cooperative Study of Sickle Cell Disease from 1995, 30 day mortality after surgery was reported to be 1.1% with three deaths reported to be related to the surgical procedure and/or anaesthesia (0.3%) with no deaths in children under 14. This study reviewed 717 patients with SCD who underwent over 1,000 surgical procedures over a 10 year period.

Anästhesie bei der Sichelzellerkrankung

Typische operative Eingriffe

Cholezystektomie, Adenotonsillektomie, Myringotomie, Splenektomie, zerebrale Revaskularisation, vitreoretinale Eingriffe, Hüftendoprothetik, Nierentransplantation, Verfahren zur zentralen Venenkatheterisierung, Dilatation und Kürettage, Sectio caesarea.

Anästhesieverfahren

Ein gut durchgeführtes Allgemein- und/oder regionales Anästhesieverfahren kann in der Versorgung von Patienten mit SZK, die präoperativ evaluiert und

auf den Eingriff vorbereitet worden sind, zum Einsatz kommen. Die Entscheidung zum Einsatz der Allgemeinanästhesie macht die Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion innerhalb anerkannter Normbereiche sowie die Optimierung des Volumenstatus und der Körpertemperatur erforderlich. Bestimmte Patienten benötigen ggf. präoperative Bluttransfusionen oder Hydrierung zur Vermeidung einer perioperativen SZK-Krise. Eine effektive Schmerztherapie ist gerade in der postoperativen Phase essenziell, um eine ausreichende Atemanstrengung sicherzustellen und so ein akutes Thoraxsyndrom zu vermeiden. Zu beachten ist, dass die Regionalanästhesie zur Umverteilung des Blutflusses mit Verbesserung der kapillaren und venösen Oxygenierung in blockierten Bereichen führen kann; die begleitende kompensatorische Vasokonstriktion in nicht blockierten Bereichen kann aber zur Abnahme der venösen Oxygenierung führen. Aus diesem Grund ist die alleinige Regionalanästhesie nur mit Vorsicht einzusetzen, da es hierbei zur regionalen Hypoperfusion und venösen Stase mit Sichelbildung kommen kann. Zudem kann ein unbeabsichtigt hoher Block die Atemmuskulatur kompromittieren und so zur Hypoxie führen.

Die **Cooperative Study of Sickle Cell Disease** stellte fest, dass es bei Patienten, die eine Regionalanästhesie erhielten, häufiger zu Komplikationen im Rahmen der SZK kam als bei denen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Eine neuere randomisierte, kontrollierte, multizentrische Untersuchung – **The Transfusion Alternatives Preoperatively on Sickle Cell Disease (TAPS)** – bestätigte erneut die Notwendigkeit der präoperativen Transfusion zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen, wie z.B. dem akuten Thoraxsyndrom.

Es bestehen keine absoluten Kontraindikationen für die Sedierung von Patienten mit SZK; allerdings ist es essenziell wichtig, Situationen, die Ereignisse wie Hypothermie, unzureichende Oxygenierung, Hypoventilation und/oder inadäquate Sedierung mit Schmerz und Vasokonstriktion auslösen könnten, zu vermeiden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

- abhängig vom Eingriff sowie den Komorbiditäten
- Hämoglobinelektrophorese
- großes Blutbild
- Stoffwechselprofil inklusive Leberfunktionstests
- Blutgerinnungstests
- Blutgruppe und Antikörperscreening bzw. Bereitstellung von Blutkonserven (frühzeitige Auftragserteilung, um rechtzeitig Antikörper zu erkennen und geeignete Konserven bereitzustellen)
- Röntgenthorax/Lungenfunktionstests
- Elektrokardiogramm/Echokardiographie
- transkraniale Dopplersonographie (alle Patienten mit HbSS oder HbSB0-Erkrankung sollten sich im Alter von 2 bis 16 Jahren jährlich einer TKD unterziehen)
- Polysomnographie (alle Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) oder Symptomen, die auf eine OSA hinweisen).

Besondere Vorbereitung des Atemwegmanagements

Patienten mit SZK, bei denen eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) diagnostiziert wurde bzw. der Verdacht auf eine OSA besteht, könnten für eine Kollapsibilität der Atemwege in der perioperativen Phase prädestiniert sein. Es sollten Vorbereitungen für den Umgang mit dem schwierigen Atemweg getroffen werden. Hiervon abgesehen sind keine auf die SZK bezogenen spezifischen Vorbereitungen erforderlich.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder die Gabe von Blutprodukten

Schon ab einem jungen Alter werden Patienten mit Sichelzellerkrankung unter Umständen häufig Blutprodukte transfundiert, sodass diese Patienten im Zusammenhang mit Transfusionen einem hohen Komplikationsrisiko unterliegen; so kann es z.B. zur Alloimmunisierung, zu verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen, zur Eisenüberladung

oder zu Infektionen wie HIV, Hepatitis und Parvovirus B19 kommen. Solche Komplikationen können die Bereitstellung geeigneter Blutprodukte erschweren und so von der Routineanwendung von Blutprodukten abhalten.

Die Blutgruppenbestimmung, der Antikörpersuchtest sowie Kreuzproben sollten bereits frühzeitig erfolgen, da es einige Stunden oder Tage dauern kann, geeignete Blutkonserven zu beziehen. Personen mit SZK sollten phänotypisch kompatible Blutkonserven erhalten. Um das anschließende Risiko der Alloimmunisierung zu verringern, sollten nach Möglichkeit auch immer die untergeordneten Blutgruppensysteme Beachtung finden.

Um Patienten mit SZK auf den Eingriff vorzubereiten, erfolgt häufig die perioperative Bluttransfusion. Hierbei kann die einfache Transfusion oder auch die Blutaustauschtransfusion zur Anwendung kommen. Strittig ist dabei der optimale Transfusionsparameter, um die Sichelbildung zu reduzieren; allerdings konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines Hyperviskositätssyndroms minimiert werden kann, wenn der Hämatokrit unter 30% gehalten wird. Im Rahmen einfacher Eingriffe mag es jedoch nicht immer notwendig sein, den Hämatokrit des Patienten über den Ausgangswert zu erhöhen. Eine Untersuchung verglich konservative (einfache) und aggressive (Austausch-) Bluttransfusionsregime miteinander; es wurde dabei festgestellt, dass die einfache Transfusion so effektiv war wie die aggressive und dabei nur halb so viele transfusionsassoziierte Komplikationen auftraten. Eine Studie legt nahe, dass präoperative Transfusionen vor kleineren elektiven Eingriffen – z.B. Hernienchirurgie, Dental-/Oralchirurgie, ophthalmologischen Eingriffen oder das Setzen von Paukenröhrchen – bei klinisch stabilen Patienten, die präoperativ eine Anämie im Bereich der eigenen Ausgangswerte aufweisen, unnötig sein könnten. Eingriffe wie z.B. die Laparotomie, Thorakotomie, Tonsillektomie und Adenoidektomie weisen allerdings ein deutlich höheres Risiko postoperativer Komplikationen auf. Insgesamt sind unterschiedliche Studien zu

unterschiedlichen Schlussfolgerungen in Bezug auf präoperative Transfusionen gekommen. Ein Cochrane Review kam zu dem Schluss, dass keine Empfehlungen ausgesprochen werden können, sondern vielmehr weitere prospektive randomisierte Untersuchungen erforderlich sind.

Die Entscheidung, Blut und andere Blutprodukte zu transfundieren, sollte sich nach den Bedürfnissen des Einzelfalls, dem chirurgischen Risiko und dem zugrunde liegenden Patientenzustand richten. Falls verfügbar, sollten Patienten mit SZK vor einem Eingriff von einem kompetenten Hämatologen evaluiert werden.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Bei Patienten, die perioperativ über eine längere Zeit immobilisiert sein könnten, sollte das Risiko der tiefen Venenthrombose bedacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Frühe Mobilisierung mit physiotherapeutischer Atemtherapie und die Verwendung eines Atemtrainers könnten das Risiko pulmonaler Komplikationen verringern. Patienten, die unter Asthma leiden, profitieren häufig von der postoperativen Salbutamol-Anwendung. Weitere Vorteile könnten sich durch die präoperative Transfusion ergeben (siehe oben). Eine adäquate Schmerztherapie sowie die Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung könnten ebenfalls das Risiko akuter Komplikationen entschärfen. Da viele Patienten mit SZK eine Betäubungsmitteltoleranz aufweisen, ist es wichtig, die Anamnese des Patienten zu kennen, um eine ausreichende Schmerzlinderung bewirken zu können.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Es muss auf individueller Basis die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung zwischen Anästhetika und der von Patienten mit Sichelzellerkrankung eingenommenen Medikation evaluiert werden.

Anästhesiologisches Vorgehen

Es sollte erwogen werden, bereits im präoperativen Wartebereich eine periphere Venenverweilkanüle anzulegen, damit die präoperative Hydrierung eingeleitet werden kann; sonst sollte die großzügige Einnahme klarer Flüssigkeiten bis zwei Stunden präoperativ erlaubt werden. Bei Anwendung eines Venenstauers zur Anlage der Venenverweilkanüle muss auf eine ausreichende Perfusion der Extremität distal des Venenstauers geachtet werden; die Anwendungsdauer muss auf das zur Anlage der Kanüle Notwendigste beschränkt werden. Blutsperrern ermöglichen die Blutleere im Operationsfeld und verlangen nach einer vorsichtigen Vorbereitung sowie Überwachung des SZK-Patienten. Frühere Berichte bezogen sich auf ungewöhnlich hohe Werte an fetalem Hämoglobin. In diesem Fall könnten eine präoperative Transfusion sowie invasives Monitoring erforderlich sein; dies sollte unter Einbeziehung des Hämatologen sowie des Chirurgen erfolgen.

Die Standardüberwachung sollte den Blutdruck, die Pulsoxymetrie, das Elektrokardiogramm, das endtidale CO₂ sowie die Körpertemperatur umfassen. Eine Sauerstoffsättigung kontinuierlich über 94% trägt wahrscheinlich zur Verbesserung des Outcomes bei, genauso auch die Vermeidung der Hypoxie. Ein verlängertes Blutdruckmessintervall sollte – insofern im Rahmen des Eingriffs und des Patientenzustandes angebracht – erwogen werden. Zudem sollte die Anwendung invasiver Messverfahren erwogen werden, wenn der Eingriff oder Patientenzustand hierfür spricht.

Die Raumtemperatur im OP-Saal sollte auf mindestens 24 °C oder die maximal erreichbare Temperatur auf Grundlage des Patientenalters und der zugrunde liegenden Erkrankung eingestellt werden. Geräte zur aktiven Wärmung sind zur Wahrung der Normothermie nützlich. Die Hypothermie geht mit einem erheblich erhöhten Risiko SZK-assoziierter Komplikationen einher.

Übliche intravenöse oder inhalative Anästhetika – inklusive Lachgas – können eingesetzt werden.

Antibiotika sollten bei entsprechender Indikation verabreicht werden. Weitere Gaben sollten intraoperativ nach festgelegten Intervallen erfolgen.

Patienten sollten gut präoxygeniert werden, und die Dauer der Laryngoskopie und Intubation sollte kurz gehalten werden. Um Hypoxie, Erbrechen und Aspiration von Mageninhalt vorzubeugen, sollten Husten, Krümmen sowie Laryngospasmus vermieden werden.

Patienten mit Sichelzellerkrankung können unter chronischen Schmerzsyndromen leiden und so zur Schmerzbekämpfung höhere als sonst übliche Opiatdosen oder ergänzende multimodale Therapieansätze benötigen.

Lokalanästhetika können zur neuraxialen oder peripheren Nervenblockade eingesetzt werden, wobei Patienten aber engmaschig überwacht werden sollten, da es Berichte über die durch eine Sichelzellkrise ausgelöste periphere Neuropathie nach neuraxialer Blockade gibt.

Sollte im Rahmen bildgebender Verfahren i.v.-Kontrastmittel eingesetzt werden, ist jodhaltiges Kontrastmittel relativ kontraindiziert, da die hohe Osmolarität zum Schrumpfen und zur anschließenden Sichelbildung der roten Blutkörperchen führen kann. Isotonische Kontrastmittel hingegen gelten als sicher. Wird i.v.-Kontrastmittel benötigt, wird häufig die vorhergehende Hydrierung des Patienten empfohlen.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Abhängig vom Patienten sowie vom Eingriff.

Mögliche Komplikationen

Schmerzen, ausgelöst durch eine in der postoperativen Phase auftretende vaso-okklusive Krise, stellen eine häufige Komplikation dar. Auslösende Faktoren einer solchen Krise sind die Hypothermie, die durch den operativen Schmerz bedingte Hypoventilation, das Unvermögen, Flüssigkeit zu mobilisieren, sowie eine unzureichende Oxygenierung. Komplikationen im Rahmen chirurgischer Ein-

griffe traten bei der Regionalanästhesie häufiger als bei der Allgemeinanästhesie auf. In diesem Sinne sind der bedachte Einsatz von Analgetika, die Hydrierung sowie die Sauerstoffgabe sehr wichtig, um postoperative Komplikationen zu vermeiden bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zu vermindern.

Personen mit SZK haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dieses Risiko ist für Patienten mit Moyamoya-Syndrom oder früherem Schlaganfall nochmals erhöht. 41% der SZK-Patienten weisen nach einem Schlaganfall ein Risiko rezidivierender zerebrovaskulärer Ereignisse auf. Es liegen keine einheitlichen Richtlinien zum anästhesiologischen Management von SZK-Patienten mit Moyamoya-Erkrankung vor. Patienten müssen entspannt, gut hydriert, oxygeniert, normotherm und hämodynamisch stabil sein. Bei Patienten, die eine Transfusionstherapie erhalten, sollte der Eingriffszeitpunkt so gewählt werden, dass die HbS-Belastung minimiert wird.

Die häufigste nicht mit der Sichelzellerkrankung zusammenhängende Komplikation ist Fieber. Die Komplikationsrate im Rahmen chirurgischer Eingriffe war für die Allgemeinanästhesie niedriger als für die Regionalanästhesie. Dasselbe wurde auch in Bezug auf Infektionen festgestellt. Sichelzellerkrankte gelten als immunkompromittiert und sollten im Rahmen ihrer Versorgung denselben Überlegungen unterliegen wie andere immunkompromittierte Patienten – z.B. solche, die sich bei einem Krebsleiden einer Chemotherapie unterziehen oder unter AIDS leiden. Als solches sollten bei diesen Patienten Blutkulturen gewonnen, prophylaktische Antibiotika verabreicht sowie bei Vorliegen pulmonaler Symptome Röntgenaufnahmen der Lunge angefertigt werden.

Postoperative Versorgung

Es muss individuell festgestellt werden, ob die postoperative Versorgung ambulant, stationär auf einer peripheren Station, einer Monitoreinheit oder einer intensivmedizinischen Einheit erfolgen muss.

Es sollten eine aggressive Atemtherapie mit Sauerstoff, Atemtrainer, physiotherapeutischer Atemtherapie sowie Bronchodilatoren eingeleitet und eine ausreichende Schmerztherapie und Hydrierung sichergestellt werden.

Transfusionen sollten nur dann instituiert werden, wenn sie aufgrund der Erkrankung indiziert sind, oder dann, wenn es aufgrund von postoperativen lebensbedrohlichen Komplikationen erforderlich ist.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Transfusionsreaktionen aufgrund menschlichen Versagens oder Alloimmunisierung stellen eine kontinuierliche Bedrohung für Sichelzellerkrankte dar. Chronische Transfusionen können zur Entstehung von Antikörpern gegen Nicht-AB0-Blutgruppen führen. Daraus könnten Verzögerungen in der Bereitstellung von Konserven im Notfall entstehen. Liegt der Verdacht auf eine Transfusionsreaktion vor, ist die Transfusion zu unterbrechen und das institutionseigene Verfahren zum Umgang mit Transfusionsreaktionen zu befolgen.

Mit einem je nach Studie angegebenen Anteil von 20–85% ist das akute Thoraxsyndrom unter den Sichelzellerkrankten die häufigste Todesursache. Diagnostische Kriterien sind unter anderem die im Röntgenthorax festgestellte beginnende lobäre Konsolidierung, Fieber über 38,5 °C, Atemnot oder Brustschmerzen. Ausgelöst werden kann das akute Thoraxsyndrom durch Fettembolie und/oder Infektion, insbesondere durch außerhalb einer medizinischen Einrichtung erworbene Pneumonie (CAP). Risikofaktoren für eine Ateminsuffizienz sind unter anderem die Herzerkrankung, das fortgeschrittene Alter sowie neurologische Ereignisse. Die aggressive Therapie zielt auf die Verbesserung der Oxygenierung, Hydrierung, Analgesie, Bronchodilatation, Gabe von Breitspektrumantibiotika sowie Transfusionsbehandlung. Die Mortalität liegt gemäß der National Acute Chest Syndrome Study bei 3%.

Ambulante Anästhesie

Sollte ausschließlich für sehr kleine und risikoarme Eingriffe in Betracht gezogen werden.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die Allgemeinanästhesie wurde in einer Studie unter Einschluss von 55 Gebärenden als Risikofaktor für die postnatale Sichelbildung (akutes Thoraxsyndrom, vaso-okklusive Krise, Apoplexie) identifiziert; hingegen wurde die Anwendung von Ephedrin nicht als Risikofaktor identifiziert. Das Risiko des mütterlichen Todes ist bei der Allgemeinanästhesie 17-fach höher als bei der Regionalanästhesie.

Neuraxiale Techniken können sicher eingesetzt werden, allerdings ist die Überwachung auf Neuropathie und Sichelzellkrisen angebracht.

Literatur

1. Adu-Gyamfi Y, Sankarankutty M, Marwa S: Use of a tourniquet in patients with sickle-cell disease. *Can J Anaesth* 1993;40:24–72
2. Camous J, N'da A, Etienne-Julan M, Stéphan F: Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease – effect on postnatal sickling complications. *Can J Anesth* 2008;55:276–283
3. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al: Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood* 2002;99:3144–3150
4. Firth PG, Head A: Sickle Cell Disease and Anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:766–785
5. Firth PG: Anaesthesia for peculiar cells – a century of sickle cell disease. *Br J Anaesth* 2005;95:287–299
6. Fu T, Corrigan NJ, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR: Minor Elective Surgical Procedures Using General Anesthesia in Children With Sickle Cell Anemia Without Pre-Operative Blood Transfusion. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:43–47
7. Gross ML, Schwedler M, Bischoff RJ, et al: Impact of anesthetic agents on patients with sickle cell disease. *Am Surg* 1993;59:261–264
8. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, et al: The

- Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381:930–938
9. Johnson CS: Arterial Blood Pressure and Hyperviscosity in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19: 827–837
 10. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Yamada K, Miyamoto S, Kataoka H, et al: Effects of intravenous anesthesia with propofol on regional cortical blood flow and intracranial pressure in surgery for moyamoya disease. *Surgical Neurology* 2007;68:421–424
 11. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1995;86:3676–3684
 12. Marchant WA, Walker I: Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Paediatric Anaesthesia* 2003;13:473–489
 13. Park KW: Sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42:77–93
 14. Tsen LC, Cherevil G: Sickle cell induced peripheral neuropathy following spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2001;95:1298–1299
 15. Wang WC: The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:191–197
 16. Wierenga, KJ, Hambleton IR, Lewis NA: Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: A clinic-based population study. *Lancet* 2001;357:680–683
 17. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. N Engl J Med* 1995;333:206–213
 18. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al: Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855–1865.

Korrespondenzadresse

Tae W. Kim, M.D.

Clinical Associate, Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins Hospital, The Charlotte R. Bloomberg Children's Center, Baltimore, Maryland, USA
E-Mail: tkim52@jhmi.edu

Bommy Hong Mershon, M.D.

Paediatric Anaesthesia Fellow, Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, The John Hopkins Hospital, The Charlotte R. Bloomberg Children's Center, Baltimore, Maryland, USA
E-Mail: bhong3@jhmi.edu