

Rezeptfreies Multiorganversagen

Hanan Besrouar^a, Markus Fopp^b, Markus Diethelm^a

^a Fachbereich Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen

^b Regionales Blutspendezentrum SRK, St. Gallen

Fallbeschreibung

Klinik

Ein 64-jähriger Lastwagenchauffeur wurde notfallmässig wegen Husten, Schüttelfrost und Fieber von 39,2 °C hospitalisiert. Bei Verdacht auf eine Pneumonie links basal wurde eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure begonnen. Wegen starker Kopfschmerzen am sechsten Tag konnte der nun afebrile Patient trotz fast normalisierten Entzündungswerten nicht wie geplant entlassen werden. Im am folgenden Tag wegen zunehmender Beschwerden durchgeführten Schädel-CT fand sich eine Schwellung der Schleimhaut aller Nasennebenhöhlen, vereinbar mit einer Pansinusitis. Es erfolgte eine Behandlung mit Diclofenac und Diazepam peroral, Xylometazin und Fluticason nasal. Vier Stunden später klagte der Patient über massive lumbale Rücken- und Bauchschmerzen sowie Übelkeit. Sein Allgemeinzustand verschlechterte sich, er war kaltschweissig, kardiopulmal aber noch stabil. In der Abdomensonographie konnte keine erklärende Pathologie gefunden werden. Nach weiteren fünf Stunden wurden bei respiratorischer Insuffizienz eine Intubation und Beatmung notwendig. Trotz Therapie mit einem Breitbandantibiotikum, hochdosierten Steroiden und Gabe von hochprozentiger Glukose, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Substitution von Gerinnungsfaktoren verstarb der Patient innert Stunden.

Labor

Schon makroskopisch waren die nach Auftreten der Lumbalschmerzen entnommenen Blutproben hämolytisch. Es bestanden ein ausgeprägter, akut aufgetretener Hämoglobinabfall (um 66 g/l innert Stunden), eine massive Erhöhung der LDH (7600 U/l) und völlig entgleiste Gerinnungswerte: INR, PTT und Fibrinogen waren nicht mehr messbar. Bei sehr hohen Transaminasen, einer Laktatazidose und einer Hypoglykämie musste von einem akuten Leberversagen ausgegangen werden (Tab. 1 [↩](#)).

Immunhämatologisch konnten in den beiden fünf Jahre vor und unmittelbar vor der aktuellen Behandlung mit Diclofenac entnommenen Blutproben unspezifisch reagierende, antierythrozytäre IgG-Antikörper auf den Erythrozyten des Patienten nachgewiesen werden (positiver direkter Coombs-Test). Zusätzlich waren vor der aktuellen Behandlung mit Diclofenac im Serum des Patienten IgG-Antikörper nachweisbar, welche nur in Gegenwart von Diclofenac reagierten und im Verlauf der perakut aufgetretenen intravasalen Hämolyse (Anti-C3d!) nicht mehr nachweisbar waren (Tab. 2 [↩](#)).

Autopsie

Autoptisch fanden sich eine karnifizierende Pneumonie im linken Unterlappen, eine exzentrische Hypertrophie des Herzens, eine mässige allgemeine Arteriosklerose und eine Splenomegalie (600 g).

Tabelle 1. Laborbefunde.

	Ausgangswert	Nach Diclofenac	Normwert
Hämoglobin (g/l)	131	65	140–180
Hämatokrit		0,19	0,4–0,55
Leukozyten (G/l)	9,2	21,1	4,0–10,0
Thrombozyten (G/l)	265	110	150–300
Kreatinin (µmol/l)	79	196	<120
AST (U/l)	10	1240	<45
ALT (U/l)	22	842	<60
LDH (U/l)		7120	<450
Glukose (mmol/l)	5,9	0,8	3,9–6,0
Quick	0,82	<0,10	0,9–1,24
INR	1,14	nicht messbar	0,9–1,1
PTT (s)		>300	28–40
Fibrinogen		<1,0	1,5–3,5 g/l

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 2. Immunhämatologie.

	Vor Diclofenac	Nach Diclofenac	Normwert
Direkter Coombs-Test	IgG	IgG, C3d, IgM, IgA	negativ
Diclofenac-Antikörper	positiv	negativ	negativ

Diskussion

Diclofenac ist ein sehr häufig eingenommenes nicht-steroidales Antirheumatikum, das rezeptfrei erhältlich ist. Zu seinen Nebenwirkungen gehören neben den häufigen gastrointestinalen Problemen auch Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und andere mehr. Eine durch Diclofenac verursachte immunhämolytische Anämie ist selten, mit letalem Ausgang glücklicherweise noch seltener.

In unserer Fallbeschreibung mit einer wenige Stunden nach Diclofenac-Gabe aufgetretenen, intravasalen Immunhämolyse mit Komplementaktivierung und konsekutivem letalem Multiorganversagen postulieren wir Diclofenac als Auslöser des fatalen Verlaufs. Der kausale Zusammenhang scheint uns aufgrund der in den unmittelbar vor dem Ereignis entnommenen Blutproben nachgewiesenen Diclofenac-abhängigen Antikörper als geklärt. Das Verschwinden der Antikörper gegen Diclofenac nach Einnahme dieses Medikaments interpretieren wir als Folge eines Verbrauchs.

Salama [1] et al. beschreiben in einer Fallserie von Patienten mit Diclofenac-induzierter Immunhämolyse, wie auch in unserem Fall nachgewiesen, das regelmässige gleichzeitige Vorhandensein von unspezifisch gegen Rhesusstrukturen gerichteten Autoantikörpern und von spezifisch Diclofenac-abhängigen Antikörpern. Diclofenac scheint aufgrund der Beobachtungen von Salama als Link zwischen den Erythrozyten und den medikamentenabhängigen Antikörpern zu wirken.

Die Präsentation dieses Falles soll daran erinnern, dass bei einer autoimmunhämolytischen Anämie immer auch an eine medikamentöse Ursache gedacht und diese gesucht werden soll. Mit der Arbeitsdiagnose

«idiopathische autoimmunhämolytische Anämie durch Wärmeautoantikörper» ohne weitere Abklärung besteht die Gefahr, dass das auslösende Agens weiter eingenommen/appliziert wird mit möglicherweise deletären Folgen.

Unser Patient war fünf Jahre vor diesem Ereignis wegen einer akuten Niereninsuffizienz mit Proteinurie, Erythrozyturie und einer Anämie hospitalisiert worden. Die Nierenfunktion verbesserte sich damals spontan (bzw. nach Absetzen der Medikamente) und die Anämie ging zurück. In der Annahme einer möglicherweise medikamentösen Ursache (der Patient stand vor der Hospitalisation unter Diclofenac) wurde im Austrittsbericht ausdrücklich vor einer Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika gewarnt. Mit Befolgung dieses Ratschlags hätte die hier diskutierte letale Komplikation wohl vermieden werden können.

Danksagung

Wir danken Herrn Hein Hustinx und Frau Franziska Still vom Blutspendedienst SRK Bern AG für die Abklärung medikamentenabhängiger Antikörper.

Korrespondenz:

Hanan Besrou
Oberärztin Innere Medizin
Kantonsspital Schaffhausen
Geissbergstr. 81
CH-8200 Schaffhausen
[hananb1403\[at\]yahoo.de](mailto:hananb1403@yahoo.de)

Literatur

- Salama A, Kroll H, Wittmann G, Mueller-Eckhardt C. Diclofenac-induced immune haemolytic anaemia: simultaneous occurrence of red blood cell autoantibodies and drug-dependent antibodies. *Br J Haematol.* 1996;95(4):640–4.