

Reversible Hämolyse und pulmonale Hypertonie unter Rifampicin und Ciprofloxacin

Elena Metelskaya, Piero Bonetti, Max Kuhn, Thomas Wieland, Walter Hans Reinhart

Departement Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Fallbeschreibung

Ein 70-jähriger Patient wurde mit progredienter Belastungsdyspnoe (NYHA III) und Leistungsintoleranz zugewiesen. Anamnestisch waren eine hypertensive Herzkrankheit, ein permanentes Vorhofflimmern und eine makrozytäre Anämie bekannt, die als Vitamin B₁₂-Mangel-Anämie (Serumspiegel Vitamin B₁₂: 47 pmol/l) interpretiert und als solche behandelt worden war.

Eine sechs Jahre zuvor implantierte Hüft-Totalprothese rechts hatte 16 Monate später wegen eines Protheseninfekts ausgebaut werden müssen. Es folgten ein Wiedereinbau einer neuen Prothese, mehrmalige Wundrevisionen und die Einleitung einer antibiotischen Dauertherapie mit Ciprofloxacin (2× 500 mg/d) und Rifampicin (2× 450 mg/d), die während 26 Monaten bis zur aktuellen Hospitalisation weitergeführt worden war.


Der Patient klagte bei Eintritt über eine seit längerer Zeit (ca. sechs Jahren) bestehende Dyspnoe, die im letzten Monat massiv zugenommen hatte (NYHA III). Er habe deswegen zuletzt maximal 50 Meter gehen können. Bei Verdacht auf eine kardiale Dekompensation war durch den Hausarzt eine diuretische Therapie mit Torasemid begonnen worden, was jedoch nicht zu einer Besserung geführt hatte.

Klinisch sowie radiologisch bestanden bei Eintritt weder Zeichen einer kardialen Dekompensation noch eines pulmonalen Infekts. Eine Lungenembolie schien unter gut eingestellter oraler Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns unwahrscheinlich. Lungenfunktionsdiagnostisch zeigten sich eine unauffällige Lungenmechanik sowie eine normale Diffusionskapazität. Im 6-Minuten-Gehtest betrug die Gehstrecke lediglich 90 m (18% des Sollwerts). Echokardiographisch fand sich eine hypertensive Herzkrankheit mit einem konzentrisch hypertrophen linken Ventrikel mit guter Pumpfunktion. Der echokardiographisch bei einer mittelschweren Trikuspidalinsuffizienz geschätzte systolische pulmonal-arterielle Druck (PAP) war stark erhöht (systolisch >70 mm Hg).


Im Weiteren bestanden eine makrozytäre Anämie (Hb 88 g/l, MCV 116 fl), eine erhöhte LDH (5721 U/l, Normwerte 240–480 U/l), eine Retikulozytose (88‰) und ein erniedrigtes Haptoglobin (<0,10 g/l) als Zeichen einer Hämolyse. Der Coombs-Test war negativ. Die Versorgung mit Vitamin B₁₂ war bei einem Serumspiegel von 146 pmol/l (Normwerte 150–520 pmol/l) nicht optimal, ein zusätzlicher Eisenmangel wurde ausgeschlossen. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten war normal, es lag somit kein Hinweis auf eine Sphärozytose vor. Als Ursache der Coombs-negativen Hämolyse ver-

muteten wir angesichts der seit Monaten bestehenden Antibiotika-Einnahme schliesslich einen medikamentösen Auslöser. Aus diesem Grund stellten wir die antibiotische Therapie von Rifampicin/Ciprofloxacin auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol um.

Wir werteten die zur stationären Aufnahme führende Dyspnoe als Folge der pulmonalen Hypertonie zusammen mit der ausgeprägten hämolytischen Anämie, wobei die letztere als mögliche Ursache der ersteren angesehen wurde.

Der Verlauf war ausserordentlich günstig (Tab. 1 ). Bei einer ambulanten Kontrolle vier Wochen nach dem Wechsel von Rifampicin/Ciprofloxacin auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol war der Patient beschwerdefrei. Die Hämolyse-Parameter hatten sich vollständig normalisiert. Eine klinische Kontrolle wenig später ergab einen normalen PAP und mehr als eine Verdoppelung der 6-Minuten-Gehstrecke.

Kommentar

Eine pulmonale Hypertonie wird durch Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks auf >25 mm Hg in Ruhe definiert. Die pulmonale Hypertonie wird von der WHO nach der Dana-Point-Klassifikation (2008) in Gruppen unterteilt (Tab. 2 ). Da bei unserem Patienten keine Hinweise auf eine schwere Linksherzinsuffizienz, auf eine ausgeprägte Lungenkrankheit mit Hypoxie oder auf rezidivierende Lungenembolien bestanden, suchten wir nach selteneren Ursachen. Anamnestisch hatte der Patient nie Appetitzügler genommen, ein HIV-Test war negativ, Hinweise auf eine Kollagenose bestanden klinisch nicht. Die chronische hämolytische Anämie war somit eine der möglichen Ursachen der pulmonal-arteriellen Hypertonie. Der äusserst günstige Verlauf mit einer Normalisierung des PAP nach Verschwinden der Hämolyse bestätigte diese Verdachtsdiagnose.

Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wird zunehmend als schwerwiegende Komplikation einer hämolytischen Anämie erkannt, so zum Beispiel bei der Sichelzellanämie oder der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie [1–3]. Zudem hat eine Untersuchung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie gezeigt, dass häufig eine subklinische Hämolyse als mögliche Ursache vorlag, die invers korrelierte mit der Leistungsfähigkeit in einem 6-Minuten-Gehtest [4].

Wie kann eine chronische Hämolyse eine pulmonal-arterielle Hypertonie hervorrufen? Das normalerweise in den Erythrozyten kompartementalisierte Hämoglobin

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

Tabelle 1

Zeitlicher Ablauf der Hämolyse-Parameter, des pulmonal-arteriellen Drucks und der Leistungsfähigkeit.

	Unter Rifampicin/Ciprofloxacin	Nach Absetzen	
		4 Wochen	7 Wochen
Hämoglobin (g/l)	88	142	
Retikulozyten (‰)	88	6	
LDH (U/l)	5721	432	
Pulmonal-arterieller Druck (mm Hg)	>70		<28
6-Minuten-Gehtest	90 m (18% des Soll)		216 m (44%)

Tabelle 2

Einteilung der pulmonal-arteriellen Hypertonie nach der Dana-Point-Klassifikation der WHO.

Pulmonal-arterielle Hypertonie	Idiopathisch Angeboren Medikamenten- und Toxin-induziert Mit anderen Erkrankungen assoziiert, z.B. – Kollagenosen – HIV-Infektion – Portale Hypertonie – Kongenitale Herzvitien – Schistosomiasis – Chronische Hämolyse Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
Pulmonale veno-okklusive Erkrankung	
Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung	
Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und Hypoxie	
Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	
Unklare multifaktorielle Mechanismen	Hämatologische Erkrankung: myeloproliferative Syndrome, Splenektomie Systemerkrankungen, z.B. Sarkoidose, Vasculitis etc. Metabolische Störungen, z.B. Speicherkrankheiten, Schilddrüsenerkrankung Andere

kann mit einer hohen Affinität Stickstoff-Monoxid (NO) binden, das eine starke vasodilatatorische Wirkung hat und den Gefäßtonus massgeblich bestimmt. Bei einer intravasalen Hämolyse steigt das Hämoglobin im Plasma an, wo es das von Endothelzellen freigesetzte NO ungleich stärker und rascher bindet [2]. Erythrozyten enthalten auch das Enzym Arginase, das L-Arginin, das Ausgangsmolekül für die NO-Produktion, abbaut, was zu einer weiteren Abnahme des vasodilatatorischen NO führt [5]. Beide Mechanismen führen so zu einer Abnahme der Vasodilatation und damit zu einer Zunahme der Vasokonstriktion und einer pulmonal-arteriellen Hypertonie [6].

Die chronische Hämolyse war bei unserem Patienten auf Rifampicin und/oder Ciprofloxacin zurückzuführen. Dafür spricht die vollständige Normalisierung der Hämolyse-Parameter nach Absetzen dieser Medikamente. Eine Hämolyse wurde sowohl für Rifampicin [6] als auch für Ciprofloxacin [7] beschrieben. Drei verschiedene Mechanismen der medikamentös induzierten Hämolyse sind bekannt: der Adsorptionstyp (das Medikament lagert sich direkt an die Erythrozytenmembran an), der Immunkomplex-Typ (postuliert

wird ein Medikamenten-Antigen-Komplex, der sich an die Erythrozytenmembran anlagert) und die medikamentös induzierten hämolytischen Autoantikörper [8–10]. Beim Rifampicin sind alle drei Pathomechanismen, beim Ciprofloxacin der zweite und dritte beschrieben.

Wir können letztlich nicht entscheiden, welches der beiden Medikamente die Hämolyse auslöste oder ob es die Kombination der beiden Medikamente war. Ein Reexpositionsversuch hätte eventuell mehr Klarheit schaffen können. Darauf wurde aber aus ethischen Gründen und wegen fehlender Konsequenzen verzichtet.

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Martin Wieland
Kantonsspital Graubünden
Loestrasse 170
CH-7000 Chur
[thomas.wieland\[at\]ksgr.ch](mailto:thomas.wieland[at]ksgr.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.