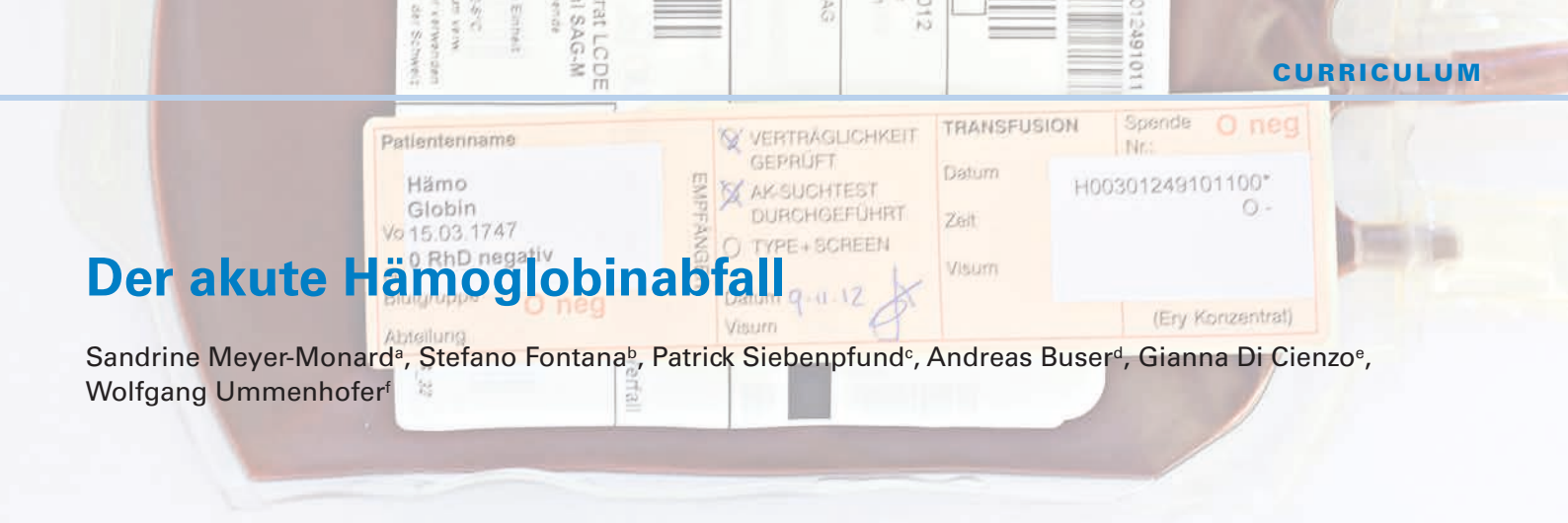

Der akute Hämoglobinabfall

Sandrine Meyer-Monard[a], Stefano Fontana[b], Patrick Siebenpfund[c], Andreas Buser[d], Gianna Di Cienzo[e], Wolfgang Ummenhofer[f]

Quintessenz

- Ein akuter Hämoglobinabfall geht mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher. Eine gezielte Anamnese und spezifische Diagnostik erlauben es, rasch eine adäquate Therapie einzuleiten. Dabei sollen vor allem die Ursache beseitigt und die Sauerstoff-Versorgung durch Transfusionen erhalten werden.
- Der Transfusionstrigger liegt bei einem Hämoglobin zwischen 70 und 80 g/l.
- Bei Traumen oder Massentransfusion kann es zu Störungen der Hämostase kommen. Deshalb müssen bei jedem akuten Hämoglobinabfall die hämostasiologischen Globaltests Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.
- Der dynamische Verlauf der Hämostase wird am besten durch dynamische Funktionskontrollen (TEG®, ROTEM®) verfolgt, die über die gesamte Kinetik der Hämostase Auskunft geben können.
- Verbindliche, interdisziplinär erarbeitete, hausinterne Transfusionsrichtlinien sind für die Patientensicherheit entscheidend, erhöhen die medizinische Qualität und ermöglichen eine kosteneffiziente Patientenbetreuung.

Ein akuter Hämoglobinabfall ist eine lebensbedrohliche Situation, bei der eine rasche Therapie unabdingbar ist. Er ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Als Ursache kommen in erster Linie eine akute offene oder okkulte Blutung oder eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) in Frage. Die häufigsten Blutungsursachen sind chirurgische Eingriffe, Traumen sowie gastrointestinale und peripartale Blutungen. AIHA kommen sekundär vor bei reifzelligen lymphoiden Neoplasien, rheumatologischen Erkrankungen, viralen Infekten und Tumoren. Schwere immunhämolytische Anämien können auch medikamentös induziert sein. Die primären AIHA sind weniger häufig als die sekundären.

Sandrine Meyer-Monard

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

Diagnostik

Da ein offener Blutverlust einfach zu eruieren ist, macht die Diagnosestellung eines akuten Hämoglobinabfalls in diesem Fall keine grösseren Probleme. Es sollte, wenn immer möglich, versucht werden, das Ausmass des Blutverlusts zu quantifizieren. Die Differentialdiagnose zwischen einer okkulten Blutung und einer AIHA kann oft mit einfachen anamnestischen oder klinischen Informationen gestellt werden. So weisen gastrointestinale Symptome oder ein stumpfes Trauma auf eine okkulte Blutung hin. Ein Ikterus oder eine Hämoglobinurie hingegen sind suggestiv für eine AIHA.

Je nach Ausmass der Anämie und je nach Komorbidität klagen die Patienten über Anämiesymptome wie Schwindel, Angina pectoris, Tachykardie und Müdigkeit. Eine chronische Anämie wird bis zu einem tiefen Hämoglobin erstaunlich gut vertragen. Tiefe Hämoglobinwerte ohne klinische Symptome weisen deshalb auf eine chronische Ätiologie hin. Die präzise Anamnese ist somit nicht nur für die Stellung der Diagnose, sondern auch für die Transfusionsindikation wichtig.

Eckpfeiler der Diagnosestellung im Labor ist die Hämoglobinkonzentration. Diese bestimmt neben der Klinik die Transfusionsindikation. Die akute Blutungsanämie ist typischerweise normochrom und normozytär. Eine normale Retikulozytenzahl kann bei perakut aufgetretener Blutung und noch nicht stimulierter Hämopoese vorkommen oder auf einen chronischen Blutverlust mit ausgeschöpften Substraten für die Blutbildung hinweisen. Eine hohe Retikulozytenzahl weist auf eine adäquate Knochenmarksreaktion mit Erythrozytenneubildung hin. Da Retikulozyten grösser als Erythrozyten sind, findet man bei hoher Retikulozytenzahl auch erhöhte Erythrozytenindices mit einer Makrozytose.

Bei der AIHA kann man im mikroskopischen Blutbild Sphärozyten finden. Diese entstehen durch die Entfernung von mit Antikörpern besetzten Anteilen der Erythrozytenmembran in der Milz. Als Zeichen der Hämolyse findet man in den meisten Fällen einen positiven direkten Antiglobulintest (DAT, Coombs-Test), ein tiefes Haptoglobin, eine hohe LDH und ein hohes Bilirubin; der positive direkte Antiglobulintest weist auf die immunologische Genese hin.

Die Unterscheidung zwischen Blutung und Autoimmunhämolyse hat wichtige therapeutische Konsequenzen, da die Anämie bei okkulter Blutung in erster Linie durch Ausschalten der Blutungsquelle, hämostatisch wirksame Massnahmen und – falls erforderlich – durch Transfusionen behoben wird. Bei der AIHA hingegen steht die rechtzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Vordergrund.

[a] Hämatologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Bruderholz
[b] Blutspendedienst SRK, Bern
[c] Anästhesie, Kantonsspital Baselland, Bruderholz
[d] Blutspendezentrum SRK beider Basel, Basel
[e] Frauenklinik, Kantonsspital Baselland, Bruderholz
[f] Anästhesie, Universitätsspital Basel, Basel

Therapie

Lokalisierung und Stillen der Blutung und die Wiederherstellung der hämostatischen Funktionen müssen so rasch wie möglich erfolgen. Zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffzufuhr zum Gewebe ist unter anderem auf eine adäquate Volumensubstitution und auf eine ausreichende Hämoglobinkonzentration zu achten. Letztere wird durch Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten erreicht.

Die Indikation zur Transfusion richtet sich nach Symptomen und Schweregrad der Anämie. Viele Studien haben den Hämoglobin-Cut-off für eine Transfusion untersucht. Die bisher verfügbaren Daten unterstützen eine restriktive Transfusionsstrategie mit Transfusionen, wenn der Hb-Wert unter 70–80 g/l liegt. Dies gilt auch für ältere Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, sofern sie bezüglich Anämie asymptomatisch sind. Eine restriktive Transfusionspolitik spart nicht nur Kosten, sondern ist möglicherweise auch prognostisch günstiger. Als allgemeine und praktikable Richtlinie kann Tabelle 1 verwendet werden [1].

Für die Auswahl des Erythrozytenkonzentrats (EK) müssen vor der Transfusion zwei Blutgruppenbestimmungen aus zwei unabhängigen Blutproben des Patienten durchgeführt werden. Falls der Patient eine gültige Blutgruppenkarte besitzt oder im System bekannt ist, genügt eine einzige Blutgruppenbestimmung. Zusätzlich wird nach Allo-Antikörpern gegen Erythrozyten gesucht (type and screen). Bei Patienten mit Allo-Antikörpern müssen diese identifiziert werden, damit ein adäquates EK ohne das jeweilige Antigen und nach Durchführung der Verträglichkeitsprobe zur Transfusion gegeben werden kann.

Diese Prozesse benötigen Zeit. Bei Notfalltransfusionen und Massenblutungen kann es erforderlich sein, bereits vor Erhalt dieser Resultate zu transfundieren. Es wird dann Blutgruppe 0 und bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Patienten mit einem anti-D auch Rhesus-D-negativ transfundiert. Die Verantwortung liegt beim verordnenden Arzt. Damit keine kostbare Zeit verloren geht, muss dieser die Dringlichkeit der Transfusion und seinen Entscheid dem Labor sofort klar mitteilen.

Unter einem massiven Blutverlust versteht man einen Blutverlust von mehr als ≥30% des totalen Blutvolumens. Ein massiver Blutverlust kommt vor allem bei kardiovaskulären Operationen, Lebertransplantationen und Leberresektionen, grossen orthopädischen Eingriffen wie Hüft- und Knieprothesen, nach Aortenruptur und nach Trauma vor. Therapierichtlinien verbessern die medizinische Qualität und sparen Kosten im Gesundheitswesen. Deshalb sollte jedes Spital über Richtlinien zum Vorgehen bei Massen- und Notfalltransfusionen verfügen und diagnostische und therapeutische Massnahmen sowie effiziente Kommunikationswege zwischen den Abteilungen festlegen.

Ein massiver Blutverlust führt schnell zu einer Störung der Gerinnung. Diese kann durch eine Verdünnung der Gerinnungsfaktoren nach zahlreichen Infusionen und EK-Transfusionen auftreten oder – insbesondere bei Traumen – aufgrund anderer Faktoren vorliegen. Neben Hypoperfusion, Hypothermie, Azidose und Verdünnung spielen aber auch je nach Ursache der Blutung der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Aktivierung des Proteins C, Hyperfibrinolyse, Hypofibrinogenämie oder Störung der Plättchenfunktion eine Rolle. Dementsprechend muss bei jedem Patienten mit einer Blutung die Hämostase kontrolliert werden. Die minimalen Untersuchungen beinhalten Plättchenzahl, Prothrombinzeit, aPTT und Fibrinogen. Eine frühe Thrombelastographie (TEG®) oder Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) kann in kurzer Zeit nützliche Hinweise auf das Funktionieren der Thrombusgenerierung geben und die Dynamik der blutungsassoziierten Gerinnungsstörung zeitnah erkennen lassen.

Tabelle 1
Beispiel einer Empfehlung für die Transfusion von EK [1].

Eine Richtlinie entbindet nicht von einer sorgfältigen Einzelfall-Evaluation. Normovolämie anstreben, supportive Massnahmen nach spitaleigenen Regeln.

Hämoglobin	Anämiezeichen*	Risikofaktoren**	Transfusion
≤60 g/l	Unabhängig davon	Unabhängig davon	Ja
60–80 g/l	Ja	Nein	Ja
	Nein	Ja	Ja
	Nein	Nein	Nein
80–100 g/l	Ja	Nein	Ja
	Nein	Ja	Nein
	Nein	Nein	Nein
≥100 g/l	Unabhängig davon	Unabhängig davon	Nein

* Beispiele für Anämiezeichen: unerklärte Tachykardie, Myokardischämie im EKG, tiefe gemischtvenöse Sättigung, Laktatazidose.
** Beispiele für Risikofaktoren: klinisch relevante kardiale Erkrankung, zerebrale Durchblutungsstörung, respiratorische Insuffizienz.

Trauma

Da die Art des Traumas mit dem Blutungsausmass korreliert, kann der Unfallmechanismus Hinweise auf die Schwere einer möglichen Blutung geben. Ein Fall aus ≥6 m Höhe, penetrierende Traumen und erhebliche Dezelerationen müssen an eine potentiell signifikante Blutung denken lassen. Zur Abschätzung des Blutungsausmasses helfen Algorithmen, zum Beispiel die «Classification of blood loss» des American College of Surgeons «Advanced Trauma Life Support» (ATLS®), die auf wenigen klinischen Parametern basiert (Tab. 2). Diese Schockklassen sind auch ein geeignetes Triagierungstool, um die Dringlichkeit einer Intervention abzuschätzen. Im Jahr 2013 wurden europäische Richtlinien zum Management von Blutung nach Trauma veröffentlicht [2]. Neben generellen Massnahmen finden sich dort auch spezifischere Empfehlungen.

Da das Überleben von Traumapatienten mit persistierender Blutung von der Dauer zwischen Trauma und operativer Sanierung der Blutungsquelle abhängt, muss eine möglichst rasche Lokalisation und Blutstillung angestrebt werden. In diesem Sinn ist eine frühe Bildgebung notwendig, meist mittels Ultraschall und zunehmend auch mit Computertomographie. Laktat und

Tabelle 2
American College of Surgeons «Advanced Trauma Life Support» (ATLS®), «Classification of blood loss», basierend auf der Ausgangssituation.

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blutverlust* (ml)	bis zu 750	750–1500	1500–2000	>2000
Blutverlust (% Blutvolumen)	bis zu 15%	15–30%	30–40%	>40%
Puls	<100	100–120	120–140	>140
Blutdruck	normal	normal	vermindert	vermindert
Pulsdruck (mm Hg)	normal oder gesteigert	vermindert	vermindert	vermindert
Atemfrequenz	14–20	20–30	30–40	>35
Urinmenge (ml/h)	>30	20–30	5–20	minimal
ZNS/Psyche	leicht ängstlich	mässig ängstlich	ängstlich, verwirrt	ängstlich, lethargisch
Flüssigkeitsersatz	Kristalloid	Kristalloid	Kristalloid und Blutkonserven	Kristalloid und Blutkonserven

* Für einen 70 kg schweren Mann.
Wiedergabe mit der Genehmigung des American College of Surgeons

Basendefizit sind sensitive Marker für Verlauf und Prognose des Schockausmasses. Das empfohlene Zielhämoglobin liegt bei ansonsten gesunden jungen Traumapatienten bei 70–80 g/l. Grundsätzlich muss ein besonderes Augenmerk auf das Vermeiden einer Hypothermie und einer ausgeprägten Azidose gerichtet werden; beide Faktoren sind Trigger einer fatalen Gerinnungsstörung.
Die Hämostase beim Traumapatienten kann durch eine disseminierte intravasale Gerinnung oder durch Massentransfusion gestört werden. Initial und routinemässig sollten Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen und Thrombozytenzahl bestimmt werden; diese Bestimmungen müssen in geeigneten Zeitintervallen wiederholt werden. Viscoelastische Analysemethoden (z.B. TEG® oder ROTEM®) sind geeignet, früher als die bereits erwähnten Globaltests Hinweise auf eine Hyperfibrinolyse oder Verbrauchskoagulopathie zu liefern. Daher werden diese Tests zunehmend in entsprechende Guidelines aufgenommen. Bei massiver Blutung sollen früh eine initiale Gabe von Tranexamsäure als Kurzinfusion von 1 g über zehn Minuten und eine anschliessende Infusion von weiteren 1 g über acht Stunden erfolgen.
Bei pathologischer Gerinnung ist eine frühe Substitution der Gerinnungsfaktoren mittels Fresh-frozen-Plasma (FFP) in einer Dosierung von 10–15 ml/kg indiziert. Bei einem Wert unter 1,5–2 g/l sollte das Fibrinogen in einer Dosis von 3–4 g oder von 50 mg/kg ersetzt werden. Unterhalb eines Thrombozytenwerts von 50×10^9/l sollen Thrombozyten-Konzentrate gegeben werden; Ziel ist ein Wert $>100 \times 10^9$/l. Während einer Massentransfusion sollen das ionisierte Serumkalzium monitorisiert und ein normaler Kalziumwert angestrebt werden.
Kann trotz optimalem Einsatz dieser hämostasiologischen Massnahmen eine Blutung nicht gestillt werden, kann der Einsatz von aktiviertem Faktor VII (rFVIIa, Novo Seven®) in Betracht gezogen werden. Jede Institution, die in das Management von polytraumatisierten Patienten involviert ist, sollte einen Gerinnungsalgorithmus in ihre Behandlungspfade integrieren und dessen Wirksamkeit regelmässig überprüfen.

Gastrointestinale Blutung

43% der hospitalisierten Patienten mit oberer und 21% der Patienten mit unterer Gastrointestinal-(GI-)Blutung erhalten eine Bluttransfusion. Diese Patienten haben oft zusätzliche Probleme wie Ösophagusvarizen und Gerinnungsstörungen bei Leberzirrhose. Bei einer oberen GI-Blutung ist eine Endoskopie innerhalb von 24 Stunden anzustreben [3].
Die Transfusionspraxis für dieses Patientenkollektiv fluktuierte in der Vergangenheit stark. In den letzten Jahren wurde aufgrund von Metaanalysen der Transfusionstrigger bei 70 g/l eher tief gehalten. Eine kürzlich im *New England Journal of Medicine* erschienene, prospektiv-randomisierte Studie hat gezeigt, dass dank dieser restriktiven Transfusionsstrategie die Anzahl von Therapieversagen, die Hospitalisationsdauer und die Mortalität reduziert werden konnten. Bei restriktiver Transfusionsstrategie entfällt der Verdünnungseffekt auf die Gerinnungsfaktoren und die Hämostase bleibt besser erhalten. Dazu kommt, dass die Transfusion möglicherweise auch der durch die Hypovolämie im Splanchnikusgebiet ausgelösten Vasokonstriktion entgegenwirkt. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die übermässige Zufuhr von Blutprodukten zu einer Zunahme der portalen Hypertonie und dadurch zu einer vermehrten Blutung führen.

Postpartale Hämorrhagie

Unter einer postpartalen Hämorrhagie versteht man einen Blutverlust von >500 ml innerhalb von 24 Stunden nach vaginaler Geburt oder von >1000 ml innerhalb 24 Stunden nach Sectio [4]. Postpartale Blutungen sind weltweit eine wichtige Ursache für die maternale Morbidität und Mortalität. Als Ursachen kommen Uterusatonie, Uterusruptur, Komplikationen der Plazenta und eine erworbene oder angeborene, bisher unbekannte Blutungsneigung in Frage. Um das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie zu vermindern, sind eine einge-

hende präpartale Blutungsanamnese und bei auffälliger Anamnese eine hämostasiologische Abklärung unabdingbar.
Zur Blutstillung ist neben den geburtshilflichen Massnahmen die Gabe von Tranexamsäure zu erwägen (1 bis 2 g i.v., evtl. Wiederholung nach 30 min). Es gelten sonst die üblichen Transfusionstrigger und Hämostasekontrollen wie bei der Massentransfusion; grundsätzlich werden auch hier Funktionsanalysen (ROTEM®) der Dynamik des Geschehens besser gerecht. Das Fibrinogen sollte über 1 g/l gehalten werden, und allfällig verminderte Gerinnungsfaktoren müssen substituiert werden. Bei persistierender Blutung kann der Einsatz von rekombinantem Faktor VII (40–60[–90] µg/kg) notwendig werden. Zum Management der postpartalen Blutung verweisen wir auf den entsprechenden Artikel in SMF 50/2013 [5].

Autoimmunhämolytische Anämie

Die AIHA ist eine seltene Krankheit mit einer Inzidenz von 0,8/100 000/Jahr und einer Prävalenz von 17/100 000. Der Beginn einer AIHA ist oft akut oder zumindest subakut. In der Anamnese sind Anämiesymptome wie Schwindel, Atemnot oder Müdigkeit zu eruieren. Die Patienten sind bleich oder ikterisch. Die Diagnose wird aufgrund der Laborresultate mit positivem direktem Coombs-Test, erhöhter LDH, erhöhtem indirektem Bilirubin, tiefem Haptoglobin, Retikulozytose und Sphärozytose gestellt.
Nach Diagnosestellung muss wegen der therapeutischen Konsequenzen zwischen der AIHA vom Wärme- (meist IgG) oder Kältetyp (meist IgM) unterschieden werden. Bei Wärmeantikörpern ist der DAT positiv für IgG, mit oder ohne zusätzlichen Nachweis des Komplementdegradationsprodukts C3d auf der Erythrozytenoberfläche. Kälteantikörper sind meistens vom Typ IgM. Bei Kälteantikörpern findet sich im poly- und monospezifischen DAT aber meistens nur C3d auf der Erythrozytenoberfläche, weil IgM-Antikörper bei höheren Temperaturen nicht mehr an den Erythrozyten gebunden sind. Zur definitiven Diagnose einer Kälteagglutininkrankheit muss ein pathologischer Kälteagglutinintiter eines klinisch relevanten Antikörpers mit erhöhter Temperaturamplitude und Reaktivität bei >30 °C nachgewiesen werden.
Die Grundbehandlung einer AIHA vom Wärmetyp besteht in der Gabe von Steroiden in einer Dosis von 1 mg/kG/KG [6]. Bei einer Kälteagglutininkrankheit hingegen sind Steroide in der Regel wirkungslos. Da bei der Kälteagglutininkrankheit die Agglutination der Erythrozyten durch die tiefen Temperaturen getriggert wird, muss jede Infusion über eine Wärmepumpe verabreicht werden.
Die AIHA tritt meistens sekundär im Rahmen einer reifzelligen lymphoproliferativen Neoplasie, einer rheumatologischen Erkrankung (typischerweise systemischer Lupus erythematodes) oder einem viralen Infekt auf. Sie kann auch medikamentös bedingt sein. Durch Medikamente induzierte Hämolysen können sowohl durch Autoantikörper als auch durch medikamentenabängige Antikörper vermittelt werden. Die AIHA ist eine berüchtigte Komplikation von Fludarabin, kann aber auch nach Anwendung von anderen Medikamenten vorkommen. Eine eingehende Medikamentenanamnese ist notwendig, damit eine verdächtige Substanz abgesetzt werden und damit die AIHA aufgehalten werden kann. Ein rascher Hämoglobinabfall und Todesfälle werden am häufigsten bei Patienten mit medikamenteninduzierter Immunhämolyse oder bei Vorliegen der seltenen IgM-AIHA vom Wärmetyp beobachtet. Oft ist diese aber primär oder tritt Monate bis Jahre vor der zugrundeliegenden Krankheit auf.
Eine AIHA kann sich rasant entwickeln. Ob der Patient sofort eine Transfusion benötigt, hängt vom Ausmass der Anämie, der Geschwindigkeit ihrer Entwicklung und der Schwere der Anämiesymptome ab. Da initial die Kinetik meistens unklar ist, sind engmaschige Hämoglobinkontrollen und eine kontinuierliche Beobachtung des Patienten notwendig. Obwohl die Wirksamkeit der Transfusion durch die vorliegenden Autoantikörper eingeschränkt werden kann, sollte die Transfusion von EK bei klinisch gegebener Indikation dem Patienten nicht vorenthalten werden.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Sandrine Meyer
Kantonsspital Baselland
Gemeindeholzweg 4
CH-4101 Bruderholz
Sandrine.Meyer[at]ksbh.ch

Literatur

1 Fontana S, Rigamonti V. Transfusion von Blutprodukten. Schweiz Med Forum. 2013;13(5):89–93.
2 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;17(2):R76.
3 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152(2):101–13.
4 WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage. whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf.
5 Interdisziplinäre «D-A-CH»-Konsensusgruppe PPH: Management der postpartalen Blutung. Schweiz Med Forum. 2013;13(50):1033–8.
6 Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood. 2010;116(11):1831–8.