

Hepatitisrisiko von Plasmaproteinpräparaten

Zu dem Beitrag von
Dr. med. Udo Sugg und Professor Dr. med. Werther Schneider
in Heft 3/1980, Seite 2545 ff.

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, das Hepatitisrisiko verschiedener Plasmaproteinpräparate gegeneinander abzuschätzen. Ganz zweifelsohne ist es einerseits ein dankenswertes, andererseits ein außerordentlich schwieriges Unterfangen, die stark voneinander abweichenden Herstellungs- und Sterilisationsverfahren unter Anwendung bei verschiedensten Erkrankungen, bei sehr unterschiedlich großen Patientenkollektiven miteinander zu vergleichen. Bei den vielen Unbekannten müßte jedoch als Grundlage die Diagnose in allen Fällen gesichert sein, ein Vergleich ist sonst unmöglich.

Die Autoren machen nun leider nur einen Laborbefund zur Grundlage der Studie und sprechen deshalb von einem „Hepatitis Hinweis“, wobei sie sich auf das amerikanische Schrifttum berufen. Als ausreichend dazu wird lediglich „eine Erhöhung der SGPT auf das 2,5fache der oberen Normgrenze“ angesehen, obwohl eine so geringe Erhöhung für die akute Hepatitis sicher nicht als ausreichend betrachtet werden darf. „Die im Zytoplasma vorkommende weitgehende leberspezifische Serumglutamylpyruvattransaminase (SGPT) und die sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytoplasma vorhandene Serumglutaminoxalattransaminase (SGOT) steigen auf das 10- bis 200fache der Normalwerte an“ (3).

Das Ansteigen der Transaminasen auf extrem hohe Werte ist auf der anderen Seite jedoch nicht allein bei der Hepatitis festzustellen. „Die zentrale Stellung der Leber im Fremdstoff-Stoffwechsel und die Sensitivität des Symptoms ‚Enzymanstieg im Serum‘ bringen es mit sich, daß eine

große Anzahl von Organ- und Systemerkrankungen Enzymveränderungen im Serum hervorruft, die eine Mitbeteiligung der Leber anzeigen. . . Bei der erstmaligen Charakterisierung einer Lebererkrankung sollte“ deshalb „die Vervollständigung des Befundmusters durch morphologische Untersuchungsverfahren (Laparoskopie, Biopsie) stets angestellt werden“ (6).

In fast allen Fällen von Arzneimittelschäden der Leber können ebenfalls Transaminaseerhöhungen in mehr oder weniger starkem Ausmaß festgestellt werden. Es sind inzwischen „über 200 Substanzen, die in weit über 1000 handelsüblichen Arzneimitteln enthalten sind“ bekannt dafür, daß sie zu Leberschäden führen können“. Diese „reichen von einer geringen Einschränkung von Teilfunktionen . . . bis zur massiven Lebernekrose . . . und allen Zeichen eines akuten Leberversagens“. Zu den verursachenden Arzneimitteln gehören keineswegs ausgefallene, selten verordnete Medikamente, sondern unentbehrliche täglich angewendete Pharmaka, wie Antibiotika, Antikoagulantien, Sedativa, Laxantien, Zytostatika, Phenothiazine u. a. (7). Der Hinweis auf vorübergehende Erhöhung der Serumtransaminasen findet sich bereits gelegentlich in den Beipackzetteln, die den Medikamenten zur Information für den Patienten beigelegt werden.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang – da von den Autoren über Untersuchungen an Patienten „mit Operationen am offenen Herzen“ berichtet wird – auch besonders die Leberschädigung nach Halothan. „Halothan führt nach wiederholter Exposition, besonders nach kürzeren Abständen, bei empfänglichen

Personen zu einer Sensibilisierung und zu schweren Leberschäden“ (1). Nach Popper (pers. Mitt.) können auch Muskelrelaxantien bereits Leberschäden verursachen, die von der Hepatitis nicht mehr unterschieden werden können.

Aus dem Dargelegten geht eindeutig hervor, daß der Befund der SGPT-Erhöhung uncharakteristisch ist und zahllose Deutungen zuläßt. Davon abgesehen ist jedoch auch „das klinische Bild der Virushepatitis sehr variabel“ (5) und macht differentialdiagnostisch sehr häufig ganz erhebliche Schwierigkeiten, so daß kein klinisch tätiger Arzt die Diagnose Hepatitis auf Grund lediglich der SGPT-Erhöhung auf das 2,5fache der Norm zu stellen wagen würde. Weitere Schwierigkeiten liegen darüber hinaus sicher auch in der Unzulänglichkeit einer Aussage über das Infektionsrisiko bei Bestimmung nur eines Markers.

Die Autoren gehen wie die meisten davon aus, daß der Nachweis des HBsAg beim Spender allein bereits dessen Infektiosität kennzeichne. Für den Alltag im Bluttransfusionsdienst mag das auch ausreichend sein, um nicht noch weitere Untersuchungen einführen zu müssen. Immer jedoch wenn – wie im vorliegenden Fall – auch eine statistische Bearbeitung erfolgen soll, muß berücksichtigt werden, daß keineswegs jeder HBsAg-Träger als infektiös zu gelten hat. „Das Fehlen von HBsAg im Gewebe, von e-Antigen, von HBsAg-spezifischer DNA-Polymerase, sowie das Fehlen von Dane-Partikeln im Serum, kennzeichnen den gesunden Träger und weisen darauf hin, daß eine Virusreplikation bei lebergesunden HBsAg-Trägern nicht stattfindet. Diese Befunde stehen auch im Einklang mit der fehlenden Infektiosität des Blutes dieser Patienten“ (4).

In der Arbeit von Sugg und Schneider wird – wie in vielen anderen Arbeiten allerdings auch – einerseits ein vieldeutiger Laborbefund als Diagnose eingesetzt. Da beim Blutspender oder in den aus diesem Blut gewonnenen Präparaten anderer-

Hepatitisrisiko

seits keineswegs immer die nach derzeitigem Wissensstand zum Nachweis einer Infektion erforderlichen Voraussetzungen angetroffen werden, muß die Non-A-non-B-Hepatitis postuliert werden, von der bislang zwar jeder Nachweis fehlt, aber sehr genaue Zahlenangaben über das Auftreten vorliegen.

Als letzte Konsequenz auf diesem Weg werden – wie in der Arbeit von Gerety (2) – Zahlenangaben über Hepatitisfrequenz erstellt, gleichgültig ob beim Spender HBsAg oder HBsAk oder beides nachgewiesen wurde oder nicht, gleichgültig auch, ob Transaminaseerhöhungen beim Spender vorlagen oder nicht. Unbeachtet bleiben bei den statistischen Erhebungen auch die Primärerkrankungen der Patienten, die Behandlung sowie weitere Infektionsmöglichkeiten. Gemeinsam ist allen dort aufgeführten Fällen offenbar nur die Transaminaseerhöhung nach Übertragung von Blut oder Applikation von Präparaten, die aus Blut gewonnen wurden.

Zu einer Lösung der Hepatitisprobleme kommt man auf diesem Wege sicher nicht.

Literatur

- (1) Bode, J. Ch: Arzneimittelschäden der Leber, *Med. Welt* **29** (1978) 559–566 – (2) Gerety, R. J.: Plasmaderivate und Virushepatitis, *Die gelben Hefte* (Behring-Werke AG) **20** (1980) 137–142 – (3) Germer, W.; Wigand, R.: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1977) – (4) Knolle, J.; Born, M.; Hess, G.; Klinger, O.; Arnold, W.; Bitz, H.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.: Die Charakterisierung des klinisch gesunden Hepatitis-B-Antigen-(HBsAg)-Trägers, *Klin. Wschr.* **54** (1976) 567–578 – (5) Sodomann, C. P.: Klinik und Immunphänomene bei der Hepatitis, *Diagnostik* **10** (1977) 440–444 – (6) Schmidt E. und F. W.: *Enzym-Diagnostik von Leber-Erkrankungen in der Praxis*, *Diagnostik* **10** (1977) 348–351 – (7) Flenker, I. u. Ricken, D.: Medikamentös induzierte Leberschäden, *Diagnostik* **14** (1978) 332–334

Dr. med. H.-J. Krebs
Wissenschaftlicher Direktor des
Zentralinstituts für
Bluttransfusionswesen der
Gesundheitsbehörde der
Stadt Hamburg
Friedrichsberger Straße 60
2000 Hamburg 76

Schlußwort

Die im ersten Teil des Beitrages von Dr. Krebs dargelegten Vorbehalte gegen die von uns verwendete Definition der Diagnose einer Hepatitis über Transaminasenerhöhung sind teilweise sicher angebracht, sie können jedoch in dieser Form nicht unwidersprochen hingenommen werden:

Zum ersten ist die Darstellung von Dr. Krebs nicht richtig, lediglich eine Erhöhung der SGPT auf das 2,5-fache der oberen Normgrenze werde für die Diagnose einer Hepatitis als ausreichend angesehen. Einmal wird von uns und den in unserer Arbeit zitierten Autoren die Definition einer Hepatitis enger gefaßt: Die angeführte Transaminasenerhöhung muß zwischen dem 14. bis 180. postoperativen Tag auftreten und mindestens eine Woche bestehen bleiben. Somit bleiben in diesem Zusammenhang Transaminasenerhöhungen in den ersten postoperativen Tagen, die als unmittelbare Folgen des chirurgischen Eingriffes und der Narkose auftreten können, sowie nur kurzfristige Transaminasenerhöhungen unberücksichtigt.

Zum anderen stellt der Wert der 2,5-fachen oberen Normgrenze selbstverständlich nur eine Richtgrenze dar, die in der Regel beim Vorliegen einer Hepatitis um ein Vielfaches überschritten wird. In unserem angeführten Patientengut lag die durchschnittliche Peakkonzentration der SGPT bei den 12 Patienten mit angenommener Hepatitis bei 180 U/L (70–361). Andererseits dürfte inzwischen allgemein bekannt sein, daß gerade bei der Hepatitis non A, non B die Transaminasengipfel entschieden niedriger liegen als bei den Hepatitiden A und B.

Bezüglich der Medikation unterscheiden sich in unserer Untersuchung die Gruppen mit und ohne Transaminasenerhöhung in keiner Weise, die gemessenen Erhöhungen können also nicht generell auf Arzneimittelschäden der Leber zurückgeführt werden. Der von Dr. Krebs besonders hervorgehobene Ein-

wand einer Halothan-Schädigung der Leber ist, wenigstens was unsere Studie betrifft, nicht stichhaltig, da bei keinem der 99 Patienten Halothan zur Narkose verwendet worden war. Daß andere Autoren medikamentös oder nutritiv toxische Leberschäden mit derselben Sorgfalt wie wir auszuschließen versucht haben, dürfte anzunehmen sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Diagnose einer Non-A-non-B-Hepatitis über Transaminasenerhöhung, in allen prospektiv angelegten Studien zur Erfassung auch der subklinischen Fälle angewandt, sicher nicht die sicherste, wohl aber die derzeit einzige Möglichkeit ist.

Die Sicherung der Diagnose durch histologische Untersuchungen ist leicht zu fordern, sie ist jedoch den Patienten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie nicht zuzumuten.

Aus dem zweiten Teil der vorgebrachten Kritik ist es uns unverständlich, wie man nach Durchsicht unserer Arbeit die Behauptung aufstellen kann, die Autoren seien davon ausgegangen, daß der Nachweis des HBsAg beim Spender allein bereits dessen Infektiosität kennzeichne. Hiervon ist ja in der Arbeit mit keinem Wort die Rede. Wir legten vielmehr Wert darauf aufzuzeigen, daß HBsAg-Negativität nicht eine Nicht-Infektiosität beweist. Im übrigen wurden bei allen Spendern unserer Untersuchung die HBV-Marker HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc und Anti-HBe mit radioimmunologischen Verfahren untersucht. Bemerkenswerte Befunde wie positives HBsAg oder solitäres hochtitriges Anti-HBc ergaben sich dabei nicht.

Es ist zudem natürlich etwas bitter, derzeit in einem Leserbrief eine Belehrung über die Zusammenhänge zwischen HBsAg beziehungsweise weiteren HBV-Markern und Infektiosität zu erfahren, zumal wir, wie der Großteil der zitierten Autoren, schon vor Jahren über bessere Gradmesser der Infektiosität, beispielsweise das HBeAg/Anti-HBe-System, berichtet haben. ▽