

Aktuelle Aspekte der Transfusionsmedizin

Thema III des
13. Interdisziplinären Forums
„Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“;
Köln 1989

Arzneimittelsicherheit und Qualitätsstandard

Die Neufassung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (1988) gab Anlaß, beim diesjährigen Interdisziplinären Forum einige Aspekte der Transfusionsmedizin zu besprechen. Dr. *Heinz Schmitt* (Springe) gab eine ausführliche Darstellung der rechtlichen Grundlagen der Herstellung von Blut und Blutprodukten. Zubereitungen aus menschlichem Blut und seinen Bestandteilen sind nach § 4 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechtes (AMG 1976) Arzneimittel, zu deren Herstellung eine Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) erforderlich ist.

Die Stufenpläne gemäß § 63 AMG und der neu eingeführte vertrauliche Selbstausschluß von Blutkonserven durch den Blutspender selbst haben zu einer kontinuierlichen Steigerung der Sicherheit in der Transfusionsmedizin beigetragen. Eine deutliche Verbesserung der Qualität der Blutkonserve kann durch die Verwendung neuer Stabilisatoren (CPD-A1) erreicht werden, die auch für Blutkonserven eine Begrenzung des „Wirkstoffverlusts“ auf 10 Prozent innerhalb von drei Wochen und damit eine Angleichung an den sonst für Arzneimittel geltenden Qualitätsstandard ermöglichen.

Von besonderer Bedeutung ist die Reduktion der Gefahr einer Übertragung von Krankheitserregern durch Blutprodukte. Die Übertragung der Lues spielt in der praktischen Transfusionsmedizin heute keine Rolle mehr, ebenso spielt die Malariaübertragung im nördlichen

Mitteleuropa praktisch keine Rolle. Bezüglich der Übertragung von Viren muß zwischen solchen Produkten, die einer Virusinaktivierung unterzogen werden können (alle durch Plasmafraktionierung gewonnenen Proteinpräparate wie Albumin oder Gerinnungsfaktoren, zum Beispiel Faktor VIII), und solchen, bei denen dies nicht möglich ist, unterschieden werden.

Nicht virusinaktivierbare Blutprodukte, also Blutzellkonserven und gefrorenes Frischplasma (FFP), müssen durch konsequente Spenderuntersuchung soweit wie möglich virusfrei gemacht werden. Im bundesdeutschen Spenderkollektiv finden wir heute nur noch 0,03 Prozent Hepatitis-B_s-Antigentträger. Besonders bedeutsam ist die NonA-NonB-Hepatitis: Je nach Untersuchungsgruppe werden acht bis 17 Prozent posttransfusionelle NonA-NonB-Hepatitis beobachtet, während in Kontrollgruppen von Patienten ohne Transfusionen 0,5 bis 3,3 Prozent NonA-NonB-Hepatitisfälle nach Krankenhausaufenthalt vorkommen. Da serologische Untersuchungsverfahren zum Nachweis einer Hepatitis NonA-NonB bis jetzt nicht existieren (ein erstes Testverfahren wird voraussichtlich Ende 1989 verfügbar sein), ist die Definition einer posttransfusionellen Hepatitis NonA-NonB allein aufgrund klinischer, epidemiologischer und serologischer Ausschluß-Indikatoren stets problematisch. Nach Schmidt und Schmidt ist nur eine von drei signifikanten Erhöhungen der GPT im Serum auf eine primäre Lebererkrankung zurückzuführen! Ein gewisser Anteil der Hepatitis - in jüngster Zeit wird von etwa 20 Prozent gesprochen

- wird offensichtlich durch Infektionen beziehungsweise endogene Reinfektionen mit EBV oder CMV hervorgerufen. Die Gefahr der Übertragung von HIV ist aufgrund großer Untersuchungen an 1,6 Millionen bundesdeutschen Blutspendern weiterhin als gering anzusehen: Die Prävalenz nachgewiesener HIV-Antikörper sank von 10 auf 100 000 Spenden im Jahre 1985 auf 2 je 100 000 im Jahr 1987; 1988 lag sie bei 1/120 000. Danach läßt sich das Restrisiko der Übertragung einer HIV-Infektion durch Blutkonserven heute auf weniger als 1:2 000 000 schätzen.

Indikationen und Grenzen der autologen Bluttransfusion

Prof. Dr. *Ulrich Diekamp*, Bremen, und Prof. Dr. *Karl Theodor Schrickler*, Erlangen, kamen in ihren Vorträgen zu folgenden Ergebnissen:

Die autologe Transfusion muß prinzipiell als die optimale Form der Transfusionstherapie bei planbaren diagnostischen und chirurgischen Eingriffen mit vorhersehbarem Transfusionsbedarf angesehen werden. Das Reinfundieren von während operativer Eingriffe anfallendem Patientenblut (Cell-Saver) gehört heute schon zum Standardrepertoire. In Zeiten der wachsenden Beunruhigung der Bevölkerung wegen der Gefahr einer HIV-Übertragung durch Fremdbluttransfusion wird der präoperativen Anlage eines individuellen autologen Blutdepots vermehrt Beachtung geschenkt. Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung dieses Verfahrens ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Operateur und der transfusionsmedizinischen Institution. Fünf Varianten der präoperativen Blutentnahme sind möglich:

1. Die Langzeitlagerung von tiefgefrorenen Erythrozyten und frisch gefrorenem Plasma nach Separation.

2. Die isovolaemische Plasma-pherese, verbunden mit unmittelbarer Reinfusion der eigenen Erythrozyten. ▶

3. Die Eigenblutspende mit Separation und Tieffrieren des Frischplasmas bei gleichzeitiger Flüssiglagerung des Erythrozytenkonzentrats.

4. Die isovolaemische Hämodilution mit Separation der gewonnenen Erythrozyten und unmittelbare Reinfusion des Eigenplasmas.

5. Die präoperative isovolaemische Hämodilution während der Anästhesieeinleitung bei gleichzeitigem Volumenersatz, bei der ein bis zwei Vollblutkonserven gewonnen und im Verlaufe oder unmittelbar nach Beendigung eines operativen Eingriffs reinfundiert werden können.

Die Vorteile der autologen Transfusion: fehlendes Risiko einer Infektionsübertragung, keine Gefahr der Immunisierung des Empfängers gegen Spenderantigene, keine Risiko einer Fehltransfusion, liegen auf der Hand. Demgegenüber sind die Risiken durch nicht sachgemäße Entnahme, Verarbeitung und Lagerung der gewonnenen Konserven nicht anders als bei homologen (Fremd-)Blutzubereitungen.

Die Eigenblutspende mit separater Lagerung von Erythrozytenkonzentrat bei + 4° C und Präparation des frisch gefrorenen Plasmas bei - 30° C ist heute das Standardverfahren, mit dem ohne Schwierigkeiten vier bis fünf Konserven präoperativ gewonnen werden können. Ungelöst ist das Problem der Kostenübernahme für die aufwendige präoperative Vorbereitung. Sie erfordert neben der frühzeitigen Vorstellung beim Operateur mehrfache Anreisen zur Herstellung der Blutkonserven und die zwischenzeitlich erforderliche Überwachung. Diese Frage muß vordringlich gelöst werden, wenn das Verfahren die ihm zustehende weite Verbreitung finden soll: Im Prinzip könnten etwa 25 Prozent der Fremdbluttransfusionen durch die autologe Transfusion abgelöst werden.

Auch in Zentren, die - wie die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen - schon seit mehr als 10 Jahren Erfahrungen mit der autologen Bluttransfusion gesammelt haben, ist dies Verfahren jedoch nur bei knapp acht Prozent der Patienten mit Herzoperationen angewandt worden. Die Gründe dafür sind ausschließlich or-

ganisatorischer Art, insbesondere - neben einfacher Unkenntnis über die Möglichkeit der autologen Transfusion - die mangelnde Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Operateur und Transfusionsmediziner sowie die ungeklärte Situation der Kostenübernahme. Nach übereinstimmender Ansicht von Experten ist hier dringend Abhilfe geboten.

Plasmapräparate in der operativen Intensivmedizin

Die Indikationen wurden von Prof. Dr. Eberhard Götz, Darmstadt, kritisch untersucht. Prinzipiell ist zwischen kolloidosmotisch wirksamen Präparaten (pasteurisierte Plasmaproteinlösungen, Humanalbumin) und gerinnungsaktiven Präparaten (FFP - fresh frozen plasma -, PPSB - partieller Prothrombinkomplex - Kryopräzipitat) zu unterscheiden. Kolloidosmotisch wirksame Eiweißpräparationen eignen sich nicht zum primären Volumenersatz, für den Plasmaersatzlösungen oder Elektrolytlösungen herangezogen werden. Die Dosierungsgrenze für Dextran oder Hydroxyethylstärke ist im allgemeinen bei 1 bis 1,5 g/kg KG erreicht, so daß bei darüber hinausgehendem intravasalen Volumenmangel oder bei Kontraindikation für die Anwendung künstlicher Kolloide fünfprozentige Albuminlösungen zur Therapie herangezogen werden. Bei erniedrigten kolloidosmotischen Druck ohne Volumenmangel ist die Indikation für Albumin dagegen kritisch zu sehen. Kolloidosmotische Drucke unter 10 oder eine Differenz zwischen kolloidosmotischem Druck und linkem Vorhofdruck von mehr als drei mm Hg werden vielfach als absolute Indikation zur Substitution von Humanalbumin angesehen; bei gestörter Membranpermeabilität, zum Beispiel im septischen Schock, ist jedoch eine Albumininfusion keineswegs in jedem Falle nützlich. Zur reinen Kolloids substitution wird 20-bis 25prozentige Humanalbuminlösung verwandt. In jedem Falle muß nach der Gabe von ein bis zwei Therapieeinheiten der Effekt im Intravasalraum durch Messung des Eiweißgehaltes und/oder des kolloidos-

motischen Drucks überprüft werden, da eine weitere Gabe ohne nachgewiesenen Anstieg beziehungsweise bei fehlender Reduktion des Hämatokrits nicht gerechtfertigt erscheint.

Bei den Gerinnungsstörungen muß zwischen komplexen Störungen und - meist früh bekannten - Einzeldefekten unterschieden werden. Bei der Mehrzahl der erworbenen Gerinnungsstörungen handelt es sich um Verdünnungs- oder Defektkoagulopathien durch größere Blutverluste, an zweiter Stelle stehen Synthesestörungen, seltener sind iatrogene Störungen beispielsweise durch gerinnungshemmende Medikamente. Die einfachste und preiswerteste Methode der Therapie solcher Störungen besteht in der Gabe von FFP, die der Substitution einzelner Gerinnungsfaktoren prinzipiell vorzuziehen ist. In praxi können bei Substitutionsindikation nach Blutverlust eine Einheit FFP auf vier, später auf drei oder nach weiteren Gaben auch eine auf zwei Erythrozytenkonzentrate verabfolgt werden. Nur bei angeborenen Gerinnungsstörungen ist die Substitution von Einzelfaktoren gerechtfertigt. Antithrombin III sollte nur bei isoliertem ATIII-Mangel sowie bei Fällen mit nachweislich unzureichendem Heparineffekt verabfolgt werden, insbesondere wenn bei intravasaler Gerinnung Heparin in Kombination mit FFP keine ausreichende Wirkung zeigt und die Heparindosis nicht mehr erhöht werden kann. In jedem Falle ist eine ausgefeilte Gerinnungsdiagnostik Voraussetzung für die Anwendung von gerinnungsaktiven Plasmapräparaten.

Möglichkeiten und Grenzen der therapeutischen Zytapherese

Ausgehend von dem Vortrag PD Dr. Helmut Borbergs, Köln, lassen sich supportive Zytapheresen, das heißt die Präparation von Blutzellfraktionen in größeren Mengen zur therapeutischen Anwendung, von den eigentlichen therapeutischen Zytapheresen mit dem Ziel, bestimmte Zellpopulationen des zirkulierenden Blutes aus therapeutischer

Indikation zu entfernen, trennen. Supportive Zytapheresemethoden sind Erythrozytapherese (Erythrozytentransfusion), Thrombozytapherese und Granulozytentransfusion. Die Thrombozytapherese kann entweder über die Präparation von Thrombozytenkonzentraten aus konventionellen Blutspenden ($2-7 \times 10^{10}$ Thrombozyten pro Konzentrat) oder vom Einzelspender aus Zellseparator-Präparat mit $2-6 \times 10^{11}$ Thrombozyten erfolgen. Um einen durchschnittlichen Thrombozytenanstieg um $30\,000/\mu\text{l}$ Blut beim Empfänger zu erreichen, sind vier bis sechs Thrombozytenkonzentrate oder 0,5–1 Zellseparator-Einzelspenderpräparat erforderlich. In jedem Falle sollte der Effekt der Transfusion anhand eines signifikanten Anstieges der Thrombozytenzahl, gemessen eine Stunde nach Beendigung der Transfusion, überprüft werden. Vorteile der Einzelspender-Zellseparatorpräparate sind die Reduktion der Sensibilisierungsrate und damit die Vermeidung des gefürchteten Refraktärzustandes. In der Mehrzahl der Fälle wird er durch HLA-spezifische Antikörper hervorgerufen. Zellseparator-Einzelspenden bieten die Möglichkeit der Beschränkung auf ausgesuchte kompatible Einzelspender, die ohne Gefährdung ihres eigenen Gerinnungspotential mehrfach zur Spende herangezogen werden können. Indikationen sind alle Thrombozytenbildungsstörungen mit nachgewiesener Thrombozytopenie und Blutungsneigung oder – bei zunehmender Myelosuppression im Rahmen einer Chemotherapie – abfallende Thrombozytenzahlen mit Werten unter $50\,000$ beziehungsweise $30\,000/\mu\text{l}$ Blut. Bei Thrombozytopenien durch erhöhten Verbrauch, zum Beispiel bei ITP oder Verbrauchskoagulopathie, ist eine Thrombozytentransfusion im allgemeinen nicht induziert. Die Granulozytentransfusion wird zunehmend kritisch betrachtet, weil auch von spezialisierten Teams mit modernen Präparationstechniken maximal $0,5-1,5 \times 10^{11}$ Granulozyten, und damit gerade die tägliche Umsatzrate eines Gesunden, mit Zellseparator-Techniken gewonnen werden können. Bei der relativ kurzen Halbwertszeit von

etwa sechs Stunden macht das eine mehrtägige Gabe ein- bis zweimal täglich erforderlich. Sie wird heute noch in der pädiatrischen Leukämie-therapie in Einzelfällen angewandt. Bei Verteilungsstörungen wie beim septischen Schock mit normaler Hämatopoese ist sie nicht indiziert.

Therapeutische Zytapheresen im engeren Sinne sind speziellen Indikationen vorbehalten. Erythrozytapheresen werden bei Sichelzellkrisen und bei der Polycythämia vera angewandt. Ein neuer Aspekt ist die Möglichkeit der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus dem zirkulierenden Blut für die autologe Stammzelltransplantation, die prinzipiell als Imitation der pränatalen Ansiedlung der Hämatopoese im Knochenmark angesehen werden kann. Man versucht, der Gefahr der Reinfusion von Leukämie- beziehungsweise Tumorzellen durch Elimination solcher Zellen aus dem Präparat mit Hilfe physikalischer oder immunologischer Methoden zu entgehen. Bei Thrombozytosen kann die therapeutische Thrombozytapherese, zum Beispiel im Rahmen myeloproliferativer Syndrome bei Thrombozytenzahlen über $1-1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$, eingesetzt werden. Eine nachfolgende oder parallele Chemotherapie ist hier in jedem Falle erforderlich.

Die Transfusionsmedizin hat sich zu einem eigenständigen Fach entwickelt, dessen Spektrum von der Spenderbetreuung über eine differenzierte Herstellungstechnologie bis zum methodisch breit angelegten immunhämatologischen Laboratorium einschließlich Histokompatibilitätstestung reicht und in steigendem Maße die konsiliarische Betreuung des Transfusionsempfängers beinhaltet. Es ist an der Zeit, dem Transfusionsmediziner auch in der Bundesrepublik Deutschland den ihm zukommenden Platz einzuräumen. Die klinische Medizin braucht diese Fachleute, um den Patienten und die Mitarbeiter der verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen kompetent beraten zu können.

Prof. Dr. med. H. Deicher
Medizinische Hochschule Hannover
Konstanty-Gutschow-Straße 8
3000 Hannover 61

Kontinuierliche Dienstbereitschaft senkt Aufnahmefähigkeit und Stimmung

Um die Auswirkungen von Überstunden und reduziertem Schlaf auf kognitive Aufnahmefähigkeit und Stimmung festzustellen, untersuchte eine Londoner Studien-Gruppe 20 Ärzte.

14 Männer und 6 Frauen zwischen 24 und 35 Jahren (mittleres Alter 25 Jahre) unterzogen sich gegen Ende der normalen Arbeitszeit einem ersten 35minütigen Test. Der zweite Test, von gleicher Dauer, erfolgte nach einer Arbeitszeit von bis zu 31 aufeinanderfolgenden Stunden mit reduziertem Schlaf. Die Reihenfolge der Testsitzungen war gleichmäßig unter den Diensthabenden verteilt.

In jedem Testdurchgang wurden allgemeine Reaktionszeit, Vigilanzreaktionszeit und haptisches Sortiervermögen geprüft. Zusätzlich wurden ein Stimmungsprofil angefertigt und ein allgemeiner Fragebogen ausgefüllt.

Als Ergebnis wurde eine signifikante Verlangsamung der Aufnahmeverarbeitung und eine Zunahme der Reaktionszeit im Vigilanztest festgestellt. Schlafentzug trug lediglich zu einer erhöhten Variabilität der allgemeinen Reaktionszeit bei.

Nach einem Nachtdienst traten in allen Stimmungsabstufungen signifikante Stimmungsschwankungen zum negativen Bereich auf. Die Autoren kommen so zu dem Schluß, daß ein kontinuierlicher Dienst negative Auswirkungen auf Aufnahmefunktionen und Stimmung und damit auf das Wohlbefinden von Arzt und Patienten haben kann. lng

Orton, D. I.; Gruzelier, J. H.: Adverse Changes in Mood and Cognitive Performance of House Officers after Night Duty, British Medical Journal No. 6665, Vol. 298 (1989) 21–23

Dr. J. H. Gruzelier, Department of Psychiatry, Charing Cross and Westminster Medical School, London W6 8RP, Großbritannien