Risiken der Infusion kolloidaler Lösungen

K.

Meßmer

München

Prof. Dr. Konrad Meßmer, Institut für Chirurgische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, D-81366 München (BRD)

Hämodynamisch relevante Verluste von Intravasalvolumen müssen durch Volumensubstitution korrigiert werden, um die Entwicklung eines hypovolämischen Schocks mit Störung der mikrovaskulären Perfusion und Gefahr der Entwicklung eines Multiorganversagens zu verhindern. Eine Volumenersatz-therapie ohne Risiko ist jedoch nicht möglich. Selbst bei alleiniger Anwendung von Elektrolytlösungen können aufgrund der erforderlichen hohen Infusionsvolumina unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Bei Einsatz von Kolloidlösungen ist prinzipiell – wenn auch in niedriger Inzidenz – mit Unverträglichkeitsreaktionen unterschiedlicher Schweregrade zu rechnen. Dies gilt für die natürlichen und die künstlichen Kolloide.

Lösungen natürlicher Kolloide [Humanalbumin, Plasmaprotein, Fresh-frozen Plasma (FFP)] sind für die primäre Volumentherapie nicht indiziert. Die aktuelle Diskussion über die potentielle Gefährdung einer Vielzahl von Patienten durch Anwendung von FFP unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit, die Indikation für die Anwendung von FFP immer wieder anhand der Ergebnisse der Konsensuskonferenzen über die Anwendung von FFP [1, 2] zu überprüfen: FFP ist nicht frei vom Risiko der Infektionsübertragung (Hepatitis-virus, HIV), die Effizienz von FFP zur Beherrschung von Gerinnungsstörungen bei Massivtransfusion ist wissenschaftlich nicht erwiesen, die Anwendung von FFP und Erythrozyten-konzentraten beim gleichen Patienten erhöht die Kosten und das Infektionsrisiko, ferner ist FFP kein Substitut für die parenterale Ernährung.

Lösungen künstlicher Kolloide sind zwar frei vom Risiko der Infektionsübertragung, jedoch können sowohl durch Dextran-, Gelatine- als auch durch Hydroxyäthylstärkepräparationen Unverträglichkeitsreaktionen aller klinischen Schweregrade ausgelöst werden.

Die Häufung schwerer Unverträglichkeitsreaktionen nach Infusion von Dextran veranlaßte in den 70er Jahren die Arbeitsgruppen Richter/Hedin (Uppsala) und Meßmer/Ring (München), die Pathogenese dextranbedingter Unverträglichkeitsreaktionen aufzuklären. Durch Analyse von Zwischenfällen bei Infusion von Dextran und durch immunologische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die schweren Unverträglichkeitsreaktionen auf Dextran (DIAR Grad III und IV) durch beim Infusionsempfänger vorhandene präformierte, gegen Dextran gerichtete Antikörper ausgelöst werden. Daher war es das Ziel, diese präformierten dextran-reaktiven Antikörper (DRA) durch Anwendung des Prinzips der Hapten-Hemmung, d.h. durch Vorinjektion von mono-valentem Hapten, zu blockieren und dadurch die anaphylaktische Reaktion zu verhindern.

Nachdem der Wirkungsnachweis der Prophylaxe mit mono-valentem Hapten-Dextran in verschiedenen Tiermodellen erbracht war, wurde eine internationale prospektive Studie zur

Frage der Wirksamkeit der Hapten-Propylaxe bei Patienten durchgeführt. Diese Studie an über 100000 Patienten erbrachte eine eindeutige Reduktion der Inzidenz schwerer dextraninduzierter anaphylaktischer Reaktionen durch die Propylaxe mit monovalentem Hapten-Dextran (Promit®); deshalb wurde die Vorinjektion von Hapten-Dextran vor Erst-anwendung von Dextranlösungen 1981 in die klinische Routine eingeführt [3].

Dabei war klar, daß trotz korrekter Propylaxe mit Hapten-Dextran eine völlige Vermeidung dextraninduzierter anaphylaktischer Reaktionen nicht erwartet werden konnte. Grund hierfür ist, daß die Effektivität der Hapten-Propylaxe vom Verhältnis der Hapten-Moleküle zu den Antikörperbindungsstellen abhängt. Bei der Mehrzahl aller Individuen wird durch Vorinjektion von 20 ml 15% Promit® im Vergleich zu den zirkulierenden dextranreaktiven Antikörpern ein molarer Überschuß von Hapten erreicht, dies bedeutet, daß die Bildung der Immunkomplexe aus präformierten Antikörpern und den mit der Infusion verabreichten Dextranmolekülen verhindert wird. Da jedoch bei wenigen Individuen extrem hohe Titer dextranreaktiver Antikörper vorliegen können und diese vor einer geplanten Infusion in der klinischen Routine nicht bestimmbar sind, muß – wenn auch sehr selten – trotz korrekter Hapten-Propylaxe mit anaphylaktischen Reaktionen gerechnet werden.

Ein Beispiel hierfür stellt der von Allhoff und Lenhart [4] berichtete Fall dar; der Patient erlitt trotz korrekter Hapten-Propylaxe nach Infusion nur weniger Milliliter Dextran-60-Lösung einen lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Die klinische Symptomatik des Verlaufs und die Höhe der nach der Reaktion ermittelten Titer dextranreaktiver Anti-

körper sprechen für die Auslösung der Reaktion durch Dextran 60; eindeutig ist die Kausalität jedoch nicht festzulegen, da der für eine Immunkomplexanaphylaxie beweisende Verbrauch von Antikörpern der Klasse IgG (Abfall der Titerhöhe) nicht nachgewiesen werden konnte, weil die hierfür unabdingbare Bestimmung der Ausgangshöhe der Antikörpertiter vor Eintritt des Ereignisses nicht möglich war. Unabhängig davon, ob Dextran für die primäre Volumentherapie, die Durchblutungsförderung oder die Thromboseprophylaxe eingesetzt wird, muß heute eine Propylaxe mit monovalentem Hapten-Dextran gefordert werden. Auch dann besteht in extrem seltenen Fällen (Ljungström [5]: 1/200000 Patienten mit Dextraninfusion) die Gefahr einer Unverträglichkeitsreaktion. Patienten, denen Dextran infundiert wird, müssen daher während der ersten Minuten nach Infusionsbeginn überwacht und kontrolliert werden. Bei Verdacht auf Unverträglichkeitsreaktion ist die Infusion sofort zu unterbrechen und die Behandlung entsprechend den Prinzipien der Reanimation einzuleiten. Zur Sicherung der Kausalität sollte unbedingt eine Blut- bzw. Plasmaprobe vor Reaktion (z. B. im Labor, Blutbank) asserviert werden.

Aufgrund der hohen therapeutischen Effizienz von Dextran und des bei Haptenprophylaxe sehr geringen Risikos der Unverträglichkeitsreaktion erscheint ein Verzicht auf dieses Medikament nicht gerechtfertigt, denn auch die Alternativkolloide Gelatine und Hydroxyäthylstärke sind nicht frei von der Gefahr von Nebenwirkungen. Bei Gelatine besteht die Möglichkeit der Propylaxe durch Vorbehandlung mit H₁-, H₂-Antagonisten. Der Pathomechanismus der durch Hydroxyäthylstärkelösung ausgelösten Unverträglichkeitsreaktionen konnte bislang nicht aufgeklärt werden, eine spezifische Propylaxe ist daher nicht möglich.

Die Arbeit von Ljungström [5] und der Fallbericht von Allhoff und Lenhart [4] sollten Anlaß geben, die Indikation für die Anwendung der künstlichen Kolloide und den Wissensstand über deren mögliche Nebenwirkungen erneut zu überprüfen. Eine vitale Bedrohung des Patienten

durch Infusionstherapie kann nur dann vermieden werden, wenn für alle Medikamente im therapeutischen Armentarium die Nebenwirkungen, auch seltene, bekannt sind und so rechtzeitig erkannt werden, daß adäquate Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können.

Literatur

Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. JAMA 1985;253:551-553.
British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. Transfusion Med 1992;2:57-63.

Laubenthal H: Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe, in: Anaesthesiologie und Intensivmedizin. Berlin, Springer, 1986, vol 169.

Allhoff T, Lenhart FP: Schwere dextraninduzierte anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion (DIAR) trotz Haptenprophylaxe. Infusionsther Transfusionsmed 1993;20:301-306.

Ljungström K-G: Safety of dextran in relation to other colloids – ten years experience with hapten inhibition. Infusionsther Transfusionsmed 1993;20: 206-210.