GPT-Grenzwerte bei Blutspendern: niedriger, höher oder ganz abschaffen?

G.		Caspari
W.H.		Gerlich

Gießen

Dr. med. Gregor Caspari, Institut für Medizinische Virologie, Frankfurter Straße 107, D-35392 Gießen (Deutschland)

Zu den klassischen Problemen der Transfusionsmedizin gehören die parenteral übertragenen Formen der Hepatitis. Laborchemisch kann man die Hepatitis-Erkrankung durch Erhöhung des Serumspiegels einiger leberspezifischer Enzyme erkennen, besonders der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serum-GPT-Spiegel (SGPT) beim Blutspender und einer transfusionsassoziierten Hepatitis beim Blutempfänger wurde für die Bundesrepublik Mitte der sechziger Jahre von Schmitt und Creutzfeldt gezeigt [1, 2, 3]. Daraufhin wurde 1968 die Bestimmung der SGPT in Deutschland für alle Blutspenden verbindlich. Bald darauf erlaubten die ersten Tests die serologische Erkennung der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion mit dem HBsAg-Test. Trotz des Ausschlusses der HBsAg-positiven Spender gab es jedoch weiterhin transfusionsassoziierte Hepatitiden. 1975 wurde für diese der Begriff der Non-A-, Non-B-Hepatitis geprägt, deren wichtigster Erreger, das Hepatitis-C-Virus (HCV), jedoch erst 1989 identifiziert wurde. Schon im Frühjahr 1990 wurde ein erster Antikörpertest für Blutspender eingeführt; die zweite, deutlich verbesserte Testgeneration des Anti-HCV-Tests wurde in Deutschland Ende 1991 zugelassen. Nach drei Jahren Erfahrung mit diesem Test besteht Einigkeit darüber, daß der weitaus größte Anteil der transfusionsassoziierten Hepatitiden tatsächlich durch das HCV verursacht wird und daß der serologische Test chronische HCV-Infektionen sehr zuverlässig erfaßt. Somit muß die Frage gestellt werden, welche Bedeutung die Bestimmung der SGPT und der Ausschluß von Blutspendern mit erhöhter SGPT überhaupt hat. In den Vereinigten Staaten wurde diese Frage anlässlich einer Consensus Development Conference der National Institutes of Health im Januar 1995 bereits beantwortet und von einem unabhängigen Panel empfohlen, auf die SGPT-Bestimmung bei unbezahlten («voluntary») Blutspendern zu verzichten. In Deutschland bietet die bis zum 31.12.1995 vorgeschriebene Umstellung der Meßtemperatur bei der Bestimmung der SGPT von 25 °C auf 37 °C die Möglichkeit, neu über Bedeutung und Effizienz des Ausschlusses von Blutspendern mit erhöhter SGPT nachzudenken. In diesem Zusammenhang bereiten die Autoren Grunenberg et al. [4] bereits 1991 vorgelegte und 1992 publizierte Daten [5] neu auf. Sie benutzen einen Grenzwert von 51 IU/l nach der 37 °C-Methode, was 28 IU/l nach der bisher üblichen 25 °C-Methode entsprechen soll. Mit diesem Grenzwert müssen 2,9% der Spender zurückgestellt werden. 85% der zurückgestellten Blutspender sind Männer, 15% sind Frauen. Bei der Nachuntersuchung der zurückgestellten Spender finden die Autoren zahlreiche Diagnosen, die nach ihrer Meinung niedrigere SGPT-Grenzwerte rechtfertigen. Bei fast der Hälfte der zurückgestellten Spender wird erhöhter Alkoholkonsum als wahrscheinlichste Ursache der SGPT-Erhöhung angenommen; bei einem wesentlichen Anteil

der 22% der Spender mit der Angabe «keine Diagnose» wird dies ebenfalls unterstellt. Weitere 4% der zurückgestellten Spender sind Leistungssportler oder Bodybuilder, bei denen gegenüber der Norm erhöhte SGPT-Werte vielfach beschrieben wurden. Mindestens drei Viertel der Blutspender mit einer SGPT oberhalb des von Grunenberg et al. gewählten Grenzwertes stellen also für den Blutempfänger keine erkennbare Gefahr dar. Bei 17,5% der Spender werden als wahrscheinlichste Ursache der erhöhten SGPT-Aktivität «Infekte mit Blutbildveränderungen» und «Infekte unter Antibiotikabehandlung» angegeben. Es erscheint in der Tat wünschenswert, die entsprechenden Spenden vorab auszuschließen (siehe aktuelle Richtlinien). Aus der Arbeit von Grunenberg et al. geht nicht hervor, daß ausgerechnet die SGPT ein geeigneter Parameter ist, diese Infektionen nachträglich zu erkennen. Eine Voraussetzung wäre, daß diese Infekte bei den von Grunenberg et al. zusätzlich ausgeschlossenen Blutspendern (mit einer SGPT zwischen 28 und 45 IU/l, 25 °C) signifikant häufiger vorkommen als bei Spendern mit niedrigerer SGPT. Um dies zu klären, hätten aber auch die 5540 nicht zurückgestellten Spender in gleicher Weise untersucht werden müssen. Ein Anteil von fast 5% der zurückgestellten Spender mit hepatotoxischer Medikation weist eher auf eine mangelnde Wirksamkeit der Spenderanamnese als auf einen spezifischen Vorteil der SGPT-Bestimmung hin. Leider findet sich in der Arbeit kein

Γ > -«W > Γ. %R»n ftoiltcMllßn/lt

weiterer Hinweis, ob Art und Dosierung der entsprechenden Medikation auch für den Blutempfänger eine Gefahr darstellen könnten. Zytomegalieviren (CMV) können mit jeder anti-CMV-IgG-positiven Blutkonserve übertragen werden, unabhängig von der Anwesenheit von Anti-CMV-IgM. Diese Bestimmung wird in den gegenwärtig gültigen Richtlinien nicht verlangt, da anti-CMV-negatives Blut nur in wenigen Situationen indiziert ist. In einer nicht unerheblichen Zahl von Fällen kann der Anti-CMV-IgM-Test falsch-positiv reagieren. Ein klinisch gesunder Spender würde durch eine Blutentnahme während einer floriden oder reaktivierten CMV-Infektion nicht gefährdet.

Auffällig in der Zusammenstellung der festgestellten Diagnosen ist die hohe Anzahl der Serokonversionen für HCV (2 von 5706 Spendern) und HBV (1 von 5706 Spendern). Im DRK-Blutspendedienst Niedersachsen und im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg in Ulm liegen die Vergleichszahlen in der Größenordnung von 1:40000 und 1:75000 [J. Beyer und B. Kubanek, persönliche Mitteilungen]. Bei der HBV-Infektion erfolgt die Leberzellschädigung und damit der Anstieg der SGPT durch die immunologische Reaktion des Infizierten gegen die infizierten Leberzellen. Dies geschieht etwa zeitgleich mit der ersten Nachweisbarkeit von Anti-HBc und etwa 1-6 Wochen nach der ersten Nachweisbarkeit von HBsAg. Der kausale Zusammenhang zwischen der SGPT-Erhöhung eines Blutspenders im untersuchten Kollektiv in der noch HBsAg-negativen Vorspende und dem Auftreten von HBsAg in der nachfolgenden Spende ist daher sehr fraglich.

In welchen Situationen könnte die Bestimmung der SGPT denn zumindest theoretisch einen Nutzen haben? 1. HCV-Serokonversion. Bei der HCV-Infektion beginnt die klinische oder subklinische Erkrankung und der damit möglicherweise verbundene SGPT-Anstieg im Mittel 7 Wochen nach dem Infektionsereignis, während Anti-HCV (3. Generation) im Mittel erst 3-4 Wochen später positiv wird. Grunenberg et al. zitieren in der Diskussion ein Beispiel, nach welchem eine HCV-Infektion durch eine noch anti-HCV-negative Blutkonserve bei Anwendung eines bestimmten SGPT-Grenzwertes verhindert worden wäre, als Beleg für die Berechtigung niedrigerer SGPT-Grenzwerte. Die Argumentation wird zwar häufig vertreten, sie läßt aber außer acht, daß die wegen zu hoher SGPT nicht transfundierten Blutkonserven durch Blut-

konserven mit niedrigerer SGPT ersetzt werden. Auch bei diesen Blutkonserven mit «zulässiger» SGPT gibt es ein HCV-Risiko, weil mehr als die Hälfte der unerkannt infektiösen Phase der HCV-Infektion vor einem möglichen Anstieg der SGPT in der 7. Woche nach Infektion liegt. Ob dann regelmäßig eine akute Erkrankung folgt oder ob ein wesentlicher Anteil der frischen HCV-Infektionen bis zur Serokonversion überhaupt keine signifikanten SGPT-Erhöhungen zeigt, ist bisher unzureichend erforscht.

In dieser Situation bringt eine fortschreitende Absenkung des SGPT-Grenzwertes einen immer geringeren Zuwachs an

Sicherheit. Würde sich ergeben, daß das HCV-Risiko bei den von Grunenberg et al. zugelassenen Spendern (mit einer GPT unter 28 IU/l, 25 °C) nicht signifikant niedriger ist als das durch die zusätzlich ausgeschlossenen Spender (mit einer SGPT zwischen 28 und 45 IU/l, 25 °C), dann würden Grunenberg et al. nur die Anzahl der verfügbaren Blutkonserven vermindern, ohne ihre Sicherheit in bezug auf HCV zu verbessern.

2. Bekannte Hepatitis-Infektionen, auf die bisher nicht untersucht wird. Hepatitis-A-Virus(HAV)-Infektionen durch Blut sind exotisch seltene Ereignisse. Ihre praktische Möglichkeit wurde durch HAV-Übertragungen mit dem Faktor-VIII-Präparat eines Herstellers aus Plasma unbekannter Herkunft gezeigt. Infektiosität für HAV ist bei nur 5706 Blutspendern nicht zu erwarten. Sie kann durch eine HAV-IgM-Bestimmung nicht ausgeschlossen werden, da die Hauptphase der Virämie vor dem Erscheinen des Antikörpers liegt.

Nach bisher unzureichend abgesicherten Studien sind bei bis zu 2% der Blutspender Antikörper gegen das Hepatitis-E-Virus (HEV) nachweisbar. Eine Korrelation zur SGPT der betreffenden Blutspender ist nicht bekannt. HEV läßt sich während der Virämie parenteral übertragen; die Dauer der Virämie bzw. die Möglichkeit chronischer Infektionen sind unklar. Zunächst sind aber die Absicherung der Spezifität der HEV-Befunde und weitere Forschung nötig.

3. Hepatitis-Infektionen durch unbekannte Erreger (Non-A-bis-E). Daß auch die Möglichkeit von bisher unbekannten Hepatitisviren nicht außer acht gelassen werden sollte, zeigt die neue Arbeit von Simons et al. [6], in der die Genome des schon in den sechziger Jahren von Deinhardt et al. beschriebenen GB-Agents [7] identifiziert, kloniert und sequenziert wurden. Es handelt sich um mindestens zwei verschiedene Flaviviren, über deren Epidemiologie naturgemäß noch sehr wenig bekannt ist. Ob die SGPT bei der Prävention von Infektionen durch diese neuen Viren eine Rolle spielen kann, werden zukünftige Studien zeigen.

Insgesamt werden schon bei den gegenwärtigen SGPT-Grenzwerten zu viele Spender ausgeschlossen, die keine Gefahr für den Empfänger darstellen. Eine weitere Absenkung der Grenzwerte würde diese Situation noch ungünstiger machen, und dies in einer Zeit, in der es immer öfter in den Ferien und an Feiertagen einen regelrechten Mangel an Blutkonserven gibt. Auch nach der Arbeit von Grunenberg et al. ist nicht klar, ob niedrigere GPT-Grenzwerte überhaupt einen zusätzlichen Beitrag zur Infektionssicherheit von Blut leisten. Höhere SGPT-Grenzwerte dagegen würden zumindest die Effizienz des Ausschlußverfahrens steigern. In Anbetracht der äußerst geringen Restinfektiosität von Blut erscheinen höhere Grenzwerte verantwortbar. Dann sollten auch, wie von Grunenberg et al. bestätigt, die geschlechtsspezifischen Unterschiede der SGPT Berücksichtigung finden [8, 9]. Derzeit ist kein Grund ersichtlich, warum bei unbezahlten Blutspendern der Anteil der durch einen GPT-Grenzwert ausgeschlossenen Spenden von Männern höher sein sollte als der von Spenden von

Frauen. Akzeptiert man aber als Grenzwert für Frauen wie bisher das Doppelte des methodenspezifischen Grenzwertes, also 38 IU/l bei 25 °C, und die damit verbundene Ausschluß-rate/Sicherheitsmarge, dann müßte der entsprechende Grenzwert für Männer, der zur gleichen Ausschlußrate führt, etwa bei 56 IU/l (25 °C) liegen. Ein Grenzwert von 45 IU/l (25 °C, Richtlinien) bei Frauen würde zu einem Grenzwert von etwa 68 IU/l (25 °C) bei Männern führen.

Literatur

Schmitt H, Matthes M, Lengsfeld C: Erfahrungen mit der Transaminasebestimmung (SGPT) bei Blutspendern zum Ausschluß der anikterischen Hepatitis. *Bibl Haematol* 1963;16:297-305.

Creutzfeldt W, Matthes M, Schmitt H, Beck K: Zur Häufigkeit und Verhütung der Transfusionshepatitis; v. Keiderling W (Hrsg): Beiträge zur Inneren Medizin. Pathologische Physiologie – Diagnostik – Therapie. Ludwig Heilmeyer zum 65. Geburtstag. Stuttgart, Schattauer, 1964, pp 617-630.

Creutzfeldt W, Severidt H-J, Schmitt H, Gallasch B, Arndt HJ, Brachmann H, Schmidt G, Tschaepé U: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1966;91:1813-1820.

Grunenberg R, Banik N, Krüger J: Alanin-Amino-transferase (ALAT, GPT): Eine Neubewertung der Ausschlußgrenze für Blutspender. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995;3:145-151.

Grunenberg R, Menke-Möller I, Krüger J: Die Ursachen erhöhter SGPT-Aktivitäten bei Blutspendern. *Beitr Infusionsther* 1992;30:62-65.

Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, Scott-Muerhoff A, Erker JC, Buijk SL, Chalmers ML, van Sant CL, Mashahwar IK: Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3401-3405.

Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H: Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. *J Exp Med* 1967;125:673-688.

Caspari G, Beyer J, Richter K, Gerlich WH, Schmitt H: Prevalence of antibodies to recombinant hepatitis C virus protein C100-3 and of elevated transaminase levels in blood donors from Northern Germany. *Med Microbiol Immunol* 1991;180:261-272.

Caspari G, Beyer J, Gerlich WH, Schmitt H: Geschlechts- und altersspezifische GPT-Grenzwerte bei Blutspendern. *Beitr Infusionsther* 1992;30:53-56.