Zytokininduktion durch kolloidale Plasmaersatzmittel?

F.

Krombach

München

Nach Infusion kolloidaler Plasmaersatzmittel können anaphylaktoide Reaktionen auftreten. Die klinischen Symptome reichen von milden Reaktionen bis zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Schock, Herz- und/oder Atemstillstand [1]. Die diesen Reaktionen zugrundeliegenden Pathomechanismen sind unterschiedlicher Natur und zum Teil bis heute unbekannt. Da Kolloide häufig bei infektionsgefährdeten bzw. immunkompromittierten Patienten (Trauma, Schock und Sepsis) angewendet werden, stellt sich die Frage nach einer möglichen Beeinträchtigung Zell-medierter Immunfunktionen durch Plasmaersatzmittel. Die Vermutung, daß künstliche Kolloide die Funktion des mononukleären Phagozytensystems modulieren könnten, hat Weber und Bruch [2] veranlaßt, vor deren Einsatz bei Patienten mit inflammatorischem Geschehen zu warnen. Ob und über welche Mechanismen künstliche Kolloide mit den unterschiedlichen Zellen des mononukleären Phagozytensystems interagieren und diese in ihrem Funktionszustand beeinträchtigen können, ist zwar Gegenstand intensiver Diskussion, kann aber nach dem aktuellen Stand der Forschung nicht hinreichend beantwortet werden. In diesem Heft berichten Sirtl et al. [3] über eine In-vitro-Studie, in welcher der Einfluß von kolloidalen Plasmaersatzmitteln auf die Stimulierbarkeit von Lymphozyten und Monozyten bezüglich der Freisetzung von Tumornekrosefaktor- α untersucht wurde. Aufgrund ihrer Untersuchungen an Vollblut von 8 Probanden kommen die Autoren zu der Feststellung, daß sich «Plasmaersatzmittel in bezug auf TNF- α immunmodulatorisch in klinisch relevanten Konzentrationen nicht inert verhalten». Dieses Ergebnis ist überraschend und könnte – sofern in weiteren In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen bestätigt – erhebliche Konsequenzen für die klinische Anwendung von Kolloidlösungen bei infektionsgefährdeten bzw. immunkompromittierten Patienten haben. Daher wäre es erforderlich gewesen, die Untersuchungen so detailliert zu beschreiben, daß sie für andere Arbeitsgruppen reproduzierbar sind und in ihrem Ansatz dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen. Das Arbeiten mit einem Vollblutassay bietet sicher Vorteile, da das Vorhandensein aller Blutzellen (Erythrozyten, Monozyten, Lymphozyten und Granulozyten) und der Serumkomponenten eine «physiologischere» Situation darstellt als die selektive Untersuchung einer durch Isolations- und Kultivierungsprozeduren potentiell in ihrer Funktion veränderten Zellpopulation. Detaillierte Informationen über Art, Lokalisation und Mechanismus einer Substanzwirkung auf zellulärer Ebene lassen sich aber nur über differenziertere Analysen der Substanz-Zell-Interaktion gewinnen. Leider wird diese Problematik in der Diskussion der Befunde nur gestreift. Als äußerst kritisch zu betrachten ist, vor allem in Anbetracht des doch eher «diskreten» Einflusses der eingesetzten Kolloide auf die basale und die PHA-stimulierte TNF- α -Freisetzung, daß die Autoren keine konkreten Angaben über den Endotoxingehalt der eingesetzten Kolloidpräparationen machen. Bekanntermaßen können geringfügigste Kontaminationen mit Endotoxin die Messung von TNF- α in In-vitro-Assays erheblich beeinflussen. Daher sollten bei

In-vitro-Untersuchungen, wie den hier vorgestellten, Endotoxinmessungen mit den heute erhältlichen, hochsensitiven Assays unbedingt durchgeführt werden, um die Beeinflussung der Testergebnisse durch Kontamination mit Endotoxin sicher ausschließen zu können. Hinsichtlich des von den Autoren angesprochenen Zusammenhangs zwischen Kolloidinfusion und inflammatorischem Geschehen (Sepsis) bleibt unverständlich, warum zur Stimulation der TNF- α -Synthese im Vollblut das Lymphozyten-mitogen Phytohämagglutinin (PHA) verwendet wurde, und nicht der pathophysiologisch weitaus relevantere und über andere Mechanismen wirkende Stimulus Endotoxin (LPS). Es wäre daher hilfreich, wenn die Autoren den Zusammenhang zwischen PHA-Stimulation, Kolloidinkubation und TNF- α -Freisetzung im Vollblutassay diskutieren würden. Schließlich bleibt festzustellen, daß die statistische Signifikanz der Unterschiede in der Kolloid-induzierten TNF- α -Freisetzung zwar durch eine aufwendige statistische Analyse belegt, die biologisch-klinische Relevanz solcher diskreter Befunde aber nicht diskutiert wird.

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen sind mit den hier vorgestellten Ergebnissen nicht ohne weiteres vereinbar. Dieterich und Brosig [4] folgern aus ihren In-vitro-Untersuchungen, daß künstliche Kolloide zwar von kultivierten humanen Monozyten aufgenommen werden, deren Phagozytoseaktivität nach Kolloidaufnahme aber nur geringfügig beeinträchtigt war. In weiterführenden Untersuchungen haben diese Autoren keinen Einfluß von Hydroxyäthylstärke

PD Dr. F. Krombach
Institut für Chirurgische Forschung
Universität München
Marchioninstraße 15
D-81377 München (Deutschland)

© 1995 S. Karger GmbH, Freiburg

(HAS) und Dextran auf die Zytokinfreisetzung und die prokoagulatorische Aktivität humaner Monozyten nach Stimulation mit Endotoxin nachweisen können [5]. In der von Schmand et al. [6] kürzlich publizierten Studie wird sogar ein für die Makrophagenfunktion vorteilhafter Effekt von HAS diskutiert, nachdem bei Mäusen im traumatisch-hämorrhagischen Schock durch Gabe von HAS eine Wiederherstellung der Interleukin-6-Freisetzung durch Peritoneal-makrophagen und der Interleukin-6-Konzentrationen im Serum erreicht wurde.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß unser aktuelles Wissen über die mögliche Beeinflussung Zell-mediierter Immunfunktionen durch kolloidale Plasmaersatzmittel äußerst rudimentär ist.

Daher sollten die an den potentiellen (Neben-)Wirkungen

kolloidaler Plasmaersatzmittel interessierten Arbeitsgruppen ermutigt werden, die Mechanismen und Konsequenzen der Interaktion zwischen künstlichen Kolloiden und Zellen des mononukleären Phagozytensystems mittels moderner zell- und molekularbiologischer In-vitro-Untersuchungsverfahren zu erforschen. Darüber hinaus könnten tierexperimentelle In-vivo-Studien einen Beitrag dazu leisten, Art, Lokalisation und zeitlichen Verlauf einer potentiellen Kolloid-verursachten Zytokininduktion mit Hilfe der heute zur Verfügung stehenden immunologischen, zellbiologischen, immunzytologischen und molekularbiologischen Techniken zu klären. Unerlässlich erscheinen Untersuchungen an Freiwilligen, bei denen die Konzentrationen relevanter Zytokine und anderer Mediatoren nach Kolloidinfusion ermittelt werden.

Literatur

Ring J, Laubenthal H, Messmer K: Incidence and classification of adverse reactions to plasma substitutes. Klin Wochenschr 1982;60:997-1002.

Weber GF, Bruch H-P: Hydroxyethyl starch and diseases mediated by free radicals (letter to the editor). Free Radic Biol Med 1993;14:96-97.

Sirtl C, Salewsky G, Baier J, Lange S, Laubenthal H, Neumann HA: Der Einfluß kolloidaler Plasmaersatzmittel auf die Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-a) in menschlichem Vollblut in vitro. Infusionsther Transfusionsmed 1995;22:332-338.

Dieterich H-J, Brosig A: Speicherungsphänomene von Hydroxyethylstärke und Dextranen in kultivierten humanen Monozyten. Anaesthesist 1995;44 (suppl 2):S466.

Dieterich H-J, Brosig A: Der Einfluß von Hydroxyethylstärke und Dextran auf TNF-a-Freisetzung und prokoagulatorische Aktivität humaner Monozyten in vitro. Anaesthesist 1995;44(suppl 2):S364.

Schmand JF, Ayala A, Morrison MH, Chaudry IH: Effects of hydroxyethyl starch after traumatic-hemorrhagic shock: Restoration of macrophage integrity and prevention of increased circulating interleukin-6 levels. Crit Care Med 1995;23:806-814.