

ÜBERSICHTSARBEIT

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Eine unterschätzte Nebenwirkung von Bluttransfusionen

Angelika Reil, Jürgen Bux

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Melderegister für Nebenwirkungen von Bluttransfusionen zeigen, dass die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) zwar eine seltene, aber oft lebensbedrohlich verlaufende Transfusionskomplikation darstellt. In den USA und Großbritannien ist sie die am häufigsten tödlich verlaufende Transfusionsnebenwirkung. Sie zählt auch in Deutschland zu den meldepflichtigen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Bluttransfusionen. **Methoden:** Übersichtsartikel zur transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz auf der Basis einer selektiven Literaturliteraturarbeit durch die Autoren. **Ergebnisse und Diskussion:** Sichere Aussagen zur Inzidenz kann das Paul-Ehrlich-Institut derzeit wegen des geringen Bekanntheitsgrades und der bisher uneinheitlichen Charakterisierung von TRALI nicht machen. In den letzten Jahren verständigte man sich international auf Kriterien für die klinische Diagnose. TRALI tritt typischerweise innerhalb von 6 Stunden nach Transfusion auf und äußert sich in akuter Atemnot beziehungsweise Hypoxämie sowie neu auftretenden bilateralen Infiltraten in der Thoraxröntgenaufnahme. Mithilfe dieser Kriterien wird es künftig möglich sein, TRALI-Reaktionen zu erkennen und frühzeitig zu therapieren. Da Auslöser meist leukozytäre Antikörper im Plasma des Blutspenders (immunogene TRALI) sind, kann durch die Meldung dieser Fälle weiteren TRALI-Reaktionen vorgebeugt werden.

Dtsch Arztebl 2007; 104(15): A 1018–23.

Schlüsselwörter: TRALI, Transfusion, Lungeninsuffizienz, Granulozyten, Leukozyten

SUMMARY

TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY – A NEGLECTED ADVERSE TRANSFUSION EVENT

Introduction: Haemovigilance surveys reveal that transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a rare, but often life-threatening and fatal complication of blood transfusion. TRALI is the leading cause of transfusion-associated death in the USA and Great Britain. Therefore, reporting of TRALI to the responsible authorities in German is compulsory. **Methods:** Review of the literature on transfusion-related acute lung injury. **Results and discussion:** Since TRALI is barely known among clinicians and no unitary definition of TRALI has been existing, there are no valid data referring to incidence of TRALI in Germany. However, in 2004 an internationally agreed TRALI definition was established. TRALI typically occurs within 6 hours after transfusion with acute respiratory distress, hypoxemia and new bilateral pulmonary infiltration on chest X-ray. This characterization based on clinical criteria will facilitate the diagnosis of TRALI so that patients will get appropriate therapy at an early stage. Since granulocyte-reactive antibodies of donor origin are frequently associated with the syndrome (immune TRALI), reporting of TRALI to blood services is important to avoid further transfusion reactions caused by blood products of implicated immunized donors.

Dtsch Arztebl 2007; 104(15): A 1018–23.

Key words: TRALI, transfusion, lung injury, neutrophil, leukocyte

Bei den Risiken, die mit einer Bluttransfusion verbunden sein können, ist die Möglichkeit einer Infektionsübertragung fest im Bewusstsein von Patienten und Ärzten verankert. Aufgrund der in Deutschland ergriffenen diagnostischen Maßnahmen kommt es heute jedoch sehr selten zur Übertragung von Virusinfektionen wie HIV und HCV durch eine Bluttransfusion (1). Ebenfalls bekannt sind unerwünschte Wirkungen, die auf irreguläre Antikörper im Blut des Patienten zurückzuführen sind wie zum Beispiel der hämolytische Transfusionszwischenfall. Die häufig auf irreguläre leukozytäre Antikörper im Spenderblut zurückgehende transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz („transfusion-related acute lung injury“, TRALI) ist hingegen auch

bei Ärzten bisher wenig bekannt, obwohl sie in den USA und Großbritannien die führende transfusionsassoziierte Todesursache darstellt und auch hierzulande Todesfälle infolge TRALI gemeldet wurden (2).

Nach einem Bericht der britischen Melde- und Auswertungsstelle für Nebenwirkungen von Bluttransfusionen, dem SHOT („serious hazards of transfusion“) Report, ist TRALI in Großbritannien inzwischen die häufigste Ursache für eine gravierende Transfusionsreaktion (3). Von 1996 bis 2004 wurden dort 2 628 schwerwiegende Transfusionsreaktionen gemeldet, darunter 162 Fälle von TRALI, von denen 36 zum Tode des Patienten führten. Verbindliche Zahlen zur Inzidenz und Letalität von TRALI können für Deutschland derzeit nicht angegeben

werden. Berechnungen – basierend auf den in Großbritannien erhobenen Daten unter der Annahme ihrer Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland – lassen eine Inzidenz von einem Fall pro 55 000 transfundierter Blutprodukte und eine Letalität von 10 % erwarten (3, 4). Diese Werte liegen in einem Bereich, der auch in anderen Ländern diskutiert wird.

Da in Deutschland pro Jahr etwa dreimal so viele Blutprodukte und sogar viermal so viele plasmahaltige Blutprodukte verbraucht werden wie in Großbritannien (5), dürften sich hierzulande vermutlich etwa 90 TRALI-Reaktionen pro Jahr ereignen. Von 1995 bis 2002 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt aber nur 101 Fälle von TRALI gemeldet – wenn auch zuletzt mit ansteigender Tendenz (6). Dies lässt vermuten, dass TRALI bisher in Deutschland wenig bekannt war und folglich auch selten gemeldet wurde. Andererseits sind gemäß § 16 Transfusionsgesetz schwerwiegende unerwünschte Wirkungen von Blutprodukten dem Blutspendedienst, dem Paul-Ehrlich-Institut (6) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beziehungsweise der Bundesärztekammer zu melden. Ein Grund für die geringe Beachtung dürfte darin liegen, dass bis 2004 unklar war, was als typische TRALI-Reaktion anzusehen ist. Eine Dyspnoe infolge eines transfusionsassoziierten Lungenödems, wie es auch bei TRALI vorliegt, wurde deshalb oft als kardial bedingt angesehen – selbst wenn kein Hinweis auf eine Übertransfusion oder Herzinsuffizienz beim Patienten vorlag.

Diese Übersicht basiert auf einer systematischen Analyse der Literatur von 1951 bis 2006, unter besonderer Berücksichtigung der internationalen Hämovigilanzberichte.

Weiterhin gingen die persönlichen Erfahrungen der Autoren in die Bewertung mit ein.

TRALI – Definition

Das Europäische Hämovigilanz-Netzwerk (EHN) definierte TRALI als die klinische Entität bestehend aus akuter Atemnot während oder innerhalb von 6 Stunden nach Bluttransfusion, verbunden mit neu aufgetretenen bilateralen Lungeninfiltrationen (Lungenödem) in der Thoraxröntgenaufnahme und ohne Anhalt für eine Herzinsuffizienz infolge Volumenüberladung (7). Da der TRALI-Reaktion aus pathologischer Sicht ein Lungenödem zugrunde liegt, sprach man vor der Einführung der Bezeichnung „TRALI“ im Jahre 1983 oft auch von „transfusionsassoziiertem nichtkardiogenem Lungenödem“. Das nordamerikanische TRALI-Konsensus-Konferenz-Komitee hat den Nachweis der Hypoxämie sowie den Ausschluss weiterer Risikofaktoren für die Auslösung eines akuten Lungenversagens („acute lung injury“, ALI) wie Sepsis, Schock, Aspiration et cetera als zusätzliche Definitionskriterien vorgeschlagen (*Kasten 1*). Bei Vorliegen mehrerer ALI-Risikofaktoren soll von einer „möglichen“ TRALI-Reaktion gesprochen werden (8). Da gerade Patienten mit weiteren Risikofaktoren für ein Lungenversagen besonders TRALI-gefährdet sind, müssen auch mögliche TRALI-Reaktionen gemeldet werden.

Unter den pulmonalen Transfusionsreaktionen ist differenzialdiagnostisch neben der transfusionsbedingten Herzinsuffizienz infolge Volumenüberladung („transfusion-associated circulatory overload“, TACO) noch der transfusionsassoziierte Asthma-bronchiale-Anfall auszuscheiden. Für Fälle von transfusionsbedingter Atemnot, die sich nicht einer TRALI, einer Herzinsuffizienz oder einem Asthmaanfall zuordnen lassen, empfiehlt die EHN die Bezeichnung transfusionsassoziierte Dyspnoe („transfusion-associated dyspnea“, TAD) (*Kasten 2*).

Klinisches Bild und Diagnostik

Typischerweise äußert sich TRALI als akute Atemnot (oder plötzliche Hypoxämie bei intubierten Patienten) in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Transfusion. Blutdruckabfall und Fieber treten häufig begleitend auf. Etwa 15 Minuten nach Einsetzen der Atemnot/Hypoxä-

KASTEN 1

Kriterien für die Diagnose einer TRALI-Reaktion

Europäisches Hämovigilanz-Netzwerk (EHN)

- plötzliche Atemnot
- neue bilaterale Lungeninfiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme
- Auftreten während oder innerhalb von 6 Stunden nach Bluttransfusion
- kein Anhalt für kardiogenes Lungenödem bzw. Volumenüberladung

Ergänzungen durch das nordamerikanische TRALI-Konsensus-Konferenz-Komitee

- Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg oder O_2 -Sättigung < 90 % oder andere klinische Hinweise)
- keine weiteren Risikofaktoren für ein akutes Lungenversagen (ALI) einschließlich:
 - Aspiration
 - multiple Traumata
 - Pneumonie
 - kardiopulmonaler Bypass
 - Brandverletzungen
 - Inhalation von Schadstoffen
 - Lungenquetschungen
 - akute Pankreatitis
 - Medikamentenintoxikationen
 - Beinahe-Ertrinken
 - Schock
 - Sepsis
- Wenn ein oder mehrere weitere ALI-Risikofaktoren vorliegen, sollte TRALI als möglich bezeichnet werden.

KASTEN 2

Pulmonale Transfusionsreaktionen (7)

1. transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz („transfusion-related acute lung injury“, TRALI)
2. transfusionsbedingte Herzinsuffizienz durch Volumenüberlastung („transfusion-associated circulatory overload“, TACO)
3. transfusionsassoziiertes Asthma-bronchiale-Anfall
4. transfusionsassoziierte Dyspnoe („transfusions-associated dyspnea“, TAD) (weder 1–3 liegen vor: Ausschlussdiagnose)

mie lässt sich ein Lungenödem radiologisch nachweisen. Die Lungeninfiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme können erheblich sein und stehen nicht selten im Widerspruch zur klinischen Symptomatik. Oft kann man zu diesem Zeitpunkt auch einen dramatischen Abfall der Leu-

kozytenzahlen beobachten – dies kann als Hinweis auf die Immunpathogenese des Lungenödems gelten (9). Klinisch lässt sich TRALI oft nicht von einem nicht-transfusionsbedingten ALI beziehungsweise dessen Maximalvariante, dem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) unterscheiden (10).

FALLVIGNETTE

Fallbeispiel 1:

Patient: männlich, 46 Jahre, Sportler, operative Korrektur einer dilatierten Aortenwurzel, sonst gesund, komplikationsloser OP-Verlauf

Verlauf: Transfusion von 3 Frischplasmen, 1 Thrombozytenkonzentrat, 2 autologen Erythrozytenkonzentraten. Innerhalb von 2 Stunden nach der letzten Transfusion Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks von 224 auf 34 mm Hg und der Leukozytenzahl von 5,4 auf $0,9 \times 10^9/L$; in der Thoraxröntgenaufnahme Nachweis bilateraler Infiltrate. In der transösophagealen Echokardiographie normale Myokardfunktion; der pulmonalarterielle Verschlussdruck lag unter 17 mm Hg. Unter Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP), Flüssigkeitszufuhr und Methyprednisolongabe Zustandsverbesserung innerhalb der folgenden 2 Tage.

Antikörperdiagnostik: Nachweis starker, agglutinierender HLA-Klasse-I-Antikörper in einem der transfundierten Frischplasmen; die Spenderin des Frischplasmas hat 2 Kinder (12).

Fallbeispiel 2:

Patient: weiblich, 66 Jahre, Spondylodeseoperation

Verlauf: Im Verlauf der Operation Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten und 5 Frischplasmen. Noch intraoperativ Ausbildung einer Hypoxie und Entwicklung eines massiven Lungenödems innerhalb von 3 Stunden nach der letzten Transfusion. Kein Hinweis auf Herzinsuffizienz infolge Volumenuberladung. Trotz Intensivtherapie verstirbt die Patientin noch am Operationstag.

Antikörperdiagnostik: Agglutinierende HNA-3a-Antikörper in einem der Frischplasmen. Die Spenderin hat ein Kind; sie hat früher mehrere Bluttransfusionen erhalten.

Fallbeispiel 3:

Patient: weiblich, 49 Jahre, Leberzirrhose mit Hypalbuminämie, geringgradiges Lungenödem

Verlauf: 2 Stunden nach der Transfusion von 2 Frischplasmen plötzlich einsetzende Atemnot bei auskultatorisch rasch progredientem Lungenödem. Die Patientin wird intubiert. In der Thoraxröntgenaufnahme findet man neu aufgetretene, massive bilaterale Infiltrate. Unter der künstlichen Beatmung rasche Besserung und Extubation.

Antikörperdiagnostik: Agglutinierende HNA-1a-Antikörper in einem der Frischplasmen. Die Spenderin hat 2 Kinder.

Kommentar zu Fall 3

Wie bei präexistenten Herzerkrankungen ist auch bei Patienten mit Leberzirrhose die Abgrenzung von TRALI zu einer nichttransfusionsbedingten Verschlimmerung des Lungenödems schwierig, wenn nicht unmöglich. Klinisch wegweisend bei solchen Patienten ist jedoch eine akute, trotz der Grundkrankheit unerwartet heftige Verschlechterung des Lungenödems in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Bluttransfusion. Der Nachweis leukozytärer Antikörper bei einem der Blutspender lässt eine TRALI-Reaktion dann als sehr wahrscheinlich erscheinen. In jedem Fall hat sie zur Identifizierung einer Risikospenderin geführt.

Wegweisend für das weitere Vorgehen ist die Abklärung der Ursache des Lungenödems. Bei Patienten ohne kardiale Vorschäden ist die Herzsilhouette im Röntgenbild bei TRALI im Gegensatz zum kardiogenen Lungenödem wenig verändert. Die linksventrikuläre Funktion in der transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie ist ebenfalls normal und, der pulmonalarterielle Verschlussdruck liegt unter 18 mm Hg (11, 12).

Einen Hinweis kann auch die Messung des „brain natriuretic peptide“ (BNP) geben, das beim kardiogenen Lungenödem oder bei Volumenuberlastung erhöht, bei TRALI dagegen kleiner als 100 pg/mL ist (11). Schwieriger stellt sich natürlich die Differenzialdiagnose bei Patienten mit bereits vorgeschädigtem Herz dar. Jedoch sollte bei diesen Patienten bei einer unangemessenen deutlichen Verschlechterung der Atmungssituation im zeitlichen Zusammenhang mit einer Transfusion – insbesondere bei Frischplasmagaben – immer auch an TRALI gedacht werden.

Für die spätere Labordiagnostik ist es wichtig, dass dem Patienten zum Zeitpunkt der Transfusionsreaktion Blut abgenommen wird und dieses zusammen mit den Behältnissen aller involvierten transfundierten Blutprodukte, die nach jeder Transfusion ohnehin für 24 Stunden bei $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ aufbewahrt werden müssen, zur Untersuchung eingeschickt werden.

Wie TRALI-Reaktionen ablaufen können, illustrieren 3 Fallbeispiele (*Fallvignette*).

Pathophysiologie

Für die Mehrzahl der TRALI-Reaktionen stellt man sich den Ablauf einer TRALI-Reaktion wie folgt vor (*Grafik*): Leukozytäre Antikörper im Blutpräparat – in der Regel Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate – gelangen mit der Transfusion in den Kreislauf des Empfängers. Dort binden sie an dessen neutrophile Granulozyten und aktivieren oder agglutinieren diese. Da die im Vergleich zu Erythrozyten weniger rasch deformierbaren Granulozyten auch unter physiologischen Bedingungen nur langsam durch die engen Lungenkapillaren wandern können, können aktivierte und insbesondere aggregierte Granulozyten oft nicht mehr das Lungenkapillarsystem passieren (13). Die von den adhärennten Granulozyten freigesetzten Sauerstoffradikale und Enzyme schädigen die Endothelzellen. Daraufhin steigt die Kapillarpermeabilität. Sie führt zu einem Ausstrom von Plasma ins Interstitium und in die Alveolen und damit zum Lungenödem. In schweren Fällen treten auch Granulozyten aus. Diese Antikörper-bedingte (immunogene) TRALI konnte im Tiermodell mehrfach reproduziert werden (14, 15).

Die ursächlichen leukozytären Antikörper richten sich gegen Antigene, die auf der Granulozytenmembran ausgebildet werden. Zu diesen gehören die humanen neutro-

philen Alloantigene (HNA) und die humanen Leukozytenantigene (HLA) (Tabelle). Unter den HNA-Antikörpern führen diejenigen, die gegen das HNA-3a-Merkmal (alte Bezeichnung: 5b) gerichtet sind, nicht selten zu schweren, oft tödlich endenden TRALI-Reaktionen (16, 17). Unter den bei TRALI häufiger nachweisbaren HLA-Klasse-I-Antikörpern findet man bei lebensbedrohlichen Reaktionen oftmals solche mit Anti-HLA-A2-Spezifität, weil diese Antikörper mit wenigen Ausnahmen starke Granulozytenagglutinine sind (12, 18). Neuerdings werden auch HLA-Klasse-II-Antikörper als Auslöser von TRALI-Reaktionen diskutiert (19). Da HLA-Klasse-II-Moleküle auf ruhenden neutrophilen Granulozyten nicht vorkommen, muss ein wesentlich komplexerer Pathomechanismus angenommen werden. Daher ist die Bedeutung von HLA-Klasse-II-Antikörpern für die Auslösung von TRALI-Reaktionen noch nicht abschließend geklärt.

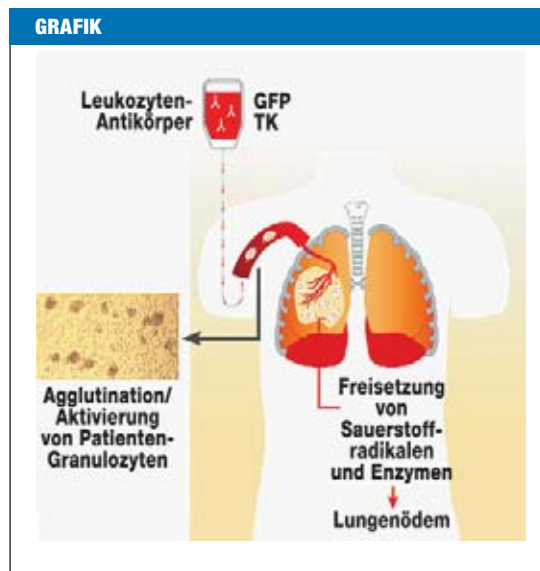
Ein weiterer Antikörper-unabhängiger Auslösemechanismus wurde von Silliman und Mitarbeitern beschrieben (20). Sie zeigten, dass in Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten während der Lagerung Substanzen – insbesondere biologisch aktive Lipide (Phosphatidylcholine) – gebildet und/oder freigesetzt werden, die ebenfalls neutrophile Granulozyten aktivieren und damit eine TRALI auslösen können sollen. Diese sogenannte „nichtimmunogene“ TRALI nach Thrombozyten- und Erythrozytentransfusion scheint in der Regel jedoch milder zu verlaufen. Sie trat im Gegensatz zur immunogenen TRALI, die auch bei Gesunden beobachtet wurde, bislang nur bei prädisponierten Patienten auf und die Betroffenen wurden mit 3 % deutlich seltener beatmungspflichtig als die 70 % Patienten mit immunogener TRALI (10, 21). Nicht zuletzt deshalb ist dieser Auslösemechanismus auch nicht unumstritten und muss noch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden.

Therapie

Patienten mit plötzlicher Atemnot während oder kurz nach Bluttransfusion sollten zuerst nasal Sauerstoff erhalten. Für die Prognose von gravierenden TRALI-Reaktionen ist die frühzeitige Intubation und künstliche Beatmung entscheidend (22). Obwohl ihr klinischer Nutzen nicht gesichert ist und beim ARDS der Einsatz von Steroiden das Überleben nicht verbessert (23), wird gelegentlich die Gabe von hochdosierten Corticosteroiden, zum Beispiel 500 mg Methylprednisolon, empfohlen. Von der Verabreichung von Diuretika wird mehrheitlich abgeraten – in Einzelfällen wurde sogar über eine Besserung nach Flüssigkeitsgabe berichtet (24). Bei adäquater Therapie erholen sich die Patienten mehrheitlich rasch (22).

Prävention

Viele ernste antikörperbedingte TRALI-Reaktionen beobachtete man nach Transfusion von Frischplasma (25). Die Spender der TRALI-auslösenden Blutprodukte sind in der Regel Frauen, die sich im Verlauf mehrerer Schwangerschaften gegen leukozytäre (HNA- und HLA-) Antigene immunisiert haben (9, 12, 15, 20). Risikomindernd ist daher die Transfusion von Plasmen oder Thrombozytenkonzentraten, die von Frauen ohne



Modell zur Entstehung von immunogener TRALI. Leukozytäre Antikörper in plasmahaltigen Blutpräparaten gelangen mit diesen in die Blutbahn des Patienten. Dort binden sie an dessen neutrophile Granulozyten, sofern diese das korrespondierende Antigen exprimieren. Die aktivierten – gegebenenfalls aggregierten – Granulozyten werden in den Kapillaren der Lunge zurückgehalten. Diese schädigen sie durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Enzymen in dem Maße, dass es zum Lungenödem kommt. GFP, gefrorenes Frischplasma; TK, Thrombozytenkonzentrat

vorausgegangene Schwangerschaften oder von Männern stammen, oder aber von weiblichen Spendern, deren Blut auf leukozytäre Antikörper untersucht wurde.

Insbesondere multipare Spenderinnen, die mittels Aphereseverfahren, wie etwa Thrombozytapherese und Plasmapherese, spenden, sollten zur Verringerung des TRALI-Risikos auf leukozytäre Antikörper hin untersucht werden, weil bei diesen Verfahren pro Jahr und Spender bis zu 7- bis 18-mal so viele plasmahaltige Produkte in Verkehr gebracht werden können wie durch Vollblutspenden. Da die Untersuchung nur einmalig pro multiparer Spenderin und nicht anlässlich jeder Spende durchgeführt werden muss – eine Wiederholung fällt nur nach erneuter Schwangerschaft an – wären die Kosten vergleichsweise gering. Ein umfassendes Leukozytenantikörper-Screening ist bisher jedoch nur bei wenigen Blutspendediensten etabliert, weil es derzeit keine kommerziell erhältlichen Untersuchungssysteme gibt.

Eigene Untersuchungen an Blutspenden von 1 500 potenziellen Apherese-Spenderinnen mit 2 oder mehr Schwangerschaften in der Vorgeschichte ergaben, dass 8 % von ihnen leukozytäre Antikörper aufweisen. Bei einem Ausschluss multiparer Spenderinnen ohne Testung würde man 92 % von ihnen unnötig als Apheresespender verlieren. Bei einem generellen Verzicht auf das Plasma und die Thrombozyten weiblicher Spender, wie für Plasma beispielsweise in Großbritannien praktiziert, wäre der Verlust noch höher. Einen wesentlichen Beitrag zur Prävention kann auch der Anwender von Blutprodukten leisten, indem er Verdachtsfälle von TRALI umgehend

meldet und Blutproben asserviert. So können Antikörperträger unter den Blutspendern identifiziert und die weitere Verwendung von plasmahaltigen Blutprodukten dieser Spender für Transfusionszwecke verhindert werden.

Laboruntersuchung

Zur Abklärung einer Transfusionsreaktion – die die Kriterien für eine TRALI-Reaktion erfüllt (*Kasten 1*) – sollten die beteiligten Blutprodukte, die in einem Zeitraum von bis zu 6 Stunden vor Beginn der Reaktion transfundiert wurden beziehungsweise die Spender dieser Blutprodukte auf leukozytäre, das heißt HNA- und HLA-Antikörper (*Kasten 2*), untersucht werden (3). Bei TRALI-Reaktionen nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollte auch das Blut des Patienten in die Untersuchung miteinbezogen werden, weil in äußerst seltenen Fällen TRALI auch durch Reaktion von leukozytären Antikörpern des Patienten mit kontaminierenden Leukozyten in den transfundierten Erythrozytenkonzentraten ausgelöst werden kann. Seit Einführung der generellen Leukozytendepletion in Deutschland im Jahre 2001 ist diese Konstellation allerdings nicht mehr beobachtet worden.

Da es keine kommerziell erhältlichen Testsysteme gibt, kann eine Bearbeitung der Spender nach Immunisierungswahrscheinlichkeit notwendig werden, wenn sehr viele Blutprodukte als Auslöser einer TRALI-Reaktion infrage kommen. Zunächst sollten Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate von Spendern mit Schwangerschaften oder Transfusionsanamnese untersucht werden, anschließend transfundierte Erythrozytenkonzentrate von solchen Spendern. Wenn in dieser Gruppe keine Antikörperträger identifiziert werden, sollten im Falle lebensbedrohlicher (Intubation) oder tödlicher TRALI-Reaktionen die Präparate von Spendern ohne Schwangerschafts- oder Transfusionsanamnese untersucht werden.

Wird ein leukozytenreaktiver Antikörper identifiziert, sollte auf den Patientenzellen das korrespondierende Antigen nachgewiesen werden oder, wenn möglich, eine Leukozytenkreuzprobe genommen werden.

Von Blutspendern mit nachgewiesenen leukozytären Antikörpern sollten künftig keine Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate mehr in Verkehr gebracht werden. Wenn ein Antikörper in einem Erythrozytenkonzentrat der Auslöser einer TRALI-Reaktion war, ist dieser Spender von weiteren Blutspenden so lange auszuschließen, wie leukozytäre Antikörper in seinem Blut nachweisbar sind.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13. 4. 2006; revidierte Fassung angenommen: 27. 10. 2006

LITERATUR

- Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O: Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000–2002: Risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 2005; 10: 8–11.
- Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA: Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004; 18: 184–8.
- Serious Hazards of Transfusion (SHOT): Additional cumulative data 1969–2003 und Shot Report 2004. www.shotuk.org
- Serious Hazards of Transfusion (SHOT): Shot Report 2003. www.shotuk.org
- Haschberger B, Waterkamp A, Heiden M, Seitz R: Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2001 und 2002. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitschutz* 2005; 48: 99–119.
- Graul A, Heiden M, Gräf K, Keller-Stanislawski B: Hämovigilanz in Deutschland – Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum Januar 1995–Dezember 2002. *Transfus Med Hemother* 2003; 30: 232–8.
- European Haemovigilance Network (EHN): Definitions of Adverse Transfusion Events. www.ehn-org.net
- Kleinmann S, Caulfield T, Chan P et al.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 2004; 44: 1774–89.
- Nakagawa M, Toy P: Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital. *Transfusion*. 2004; 44: 1689–94.
- Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573–7.
- Ware LB, Matthay MA: Acute pulmonary edema. *NEJM* 2005; 353; 26: 2788–96.
- Brander L, Reil A, Bux J, Taleghani BM, Regli B, Takala J: Severe transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 2005; 101: 499–501.
- Doerschuk CM: Neutrophil rheology and transit through capillaries and sinusoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1693–5.
- Sachs UJH, Hattar K, Weissmann N, Bohle RM, Weiss T, Sibelius U, Bux J: Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusions-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006; 107: 1217–9.
- Seeger W, Schneider U, Kreuzler B, Witzleben EV, Walmrath D, Griminger F, Neppert J: Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990; 76: 1438–44.
- Nordhagen R, Conradi M, Drömtrop SM: Pulmonary reaction associated with transfusion of plasma containing anti-5b. *Vox Sang* 1986; 51: 102–7.
- Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, Mohrbacher AF, Bux J, Kwiatkowska BJ, McFarland JG, Aster RH: TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen 3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of two fatalities. *Transfusion* 2003; 43: 641–5.

TABELLE

In TRALI involvierte leukozytäre Antigene

Humane Leukozytenantigene (HLA)

HLA Klasse I	häufig involviert, HLA-A2 oft bei lebensbedrohlichen Fällen
HLA Klasse II	selten klinische Bedeutung noch unklar

Humane Neutrophilen-Alloantigene (HNA)

neue Bezeichnung	alte Bezeichnung	klinische Bedeutung
HNA-1a	NA1	selten, aber schwere Reaktionen
HNA-1b	NA2	
HNA-2a	NB1	
HNA-3a	5b	häufig involviert, in lebensbedrohliche Reaktionen

18. Bux J, Becker F, Seeger W, Kilpatrick D, Chapman J, Waters A: Transfusion related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 1996; 93: 707–13.

19. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV: HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001; 41: 1244–8.

20. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroncek DF, Popovsky MA, Caldwell SA, Ambruso DR: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997; 37: 719–26.

21. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR: Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101: 454–62.

22. Popovsky MA, Saidman SL: Case 40-1998 – A 49-year old woman with Thrombotic thrombocytopenic purpura and severe dyspnea during Plasmapheresis and transfusion. *N Engl J Med* 1998; 339: 27: 2005–12.

23. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al.: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671–84.

24. Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, Mya WW, Goldfinger D: Transfusion-related noncardiogenic pulmonary edema. Report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion* 1986; 26: 278–81.

25. Gajic O, Rana R, Mendez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, Moore SB: Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44: 1468–74.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Jürgen Bux
 DRK-Blutspendedienst West
 Feithstraße 182
 58097 Hagen

 [The English version of this article is available online: www.aerzteblatt.de/english](http://www.aerzteblatt.de/english)

REFERIERT

Assoziation von Compliance und Mortalität

Eine ausgeprägte Therapietreue (Compliance), zum Beispiel durch regelmäßige Tabletteneinnahme, führt zu besseren Behandlungsergebnissen. Selbst im Placeboarm von Therapiestudien (Healthy-Adherer-Effekt) konnten kanadische Autoren in einer Meta-Analyse von 21 Publikationen diesen Effekt nachweisen.

Eine gute Therapieadhärenz ist dabei Ausdruck eines generell besseren Gesundheitsverhaltens bei den entsprechenden Patienten. Dies führt letztlich zu einer Halbierung des Mortalitätsrisikos in der Gruppe mit guter Compliance. Dieses Resultat ergab die Meta-Analyse der Studiendaten von 46 847 Patienten bezüglich Arzneimitteltherapie nach Myokardinfarkt, Behandlung von HIV-Patienten, der medikamentösen Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Typ-2-Diabetes, Hypercholesterinämie, Herzinsuffizienz und Immunsuppression nach Organtransplantation.

Wurden nur die Placeboarme von 8 Therapiestudien mit 19 633 Patienten ausgewertet, wies die Gruppe mit guter Therapietreue gegenüber der Gruppe mit schlechter Compliance ein Mortalitätsrisiko von 0,56 auf und lag somit um 44 % niedriger. In 2 Studien zeigte sich die aktive Behandlung als schädlich gegenüber einer Placebomedikation. Hier lag das Risiko der Schädigung für die Patienten mit einer guten Compliance um den Faktor 2,9 höher als bei den Patienten, die die Studienmedikation nicht so regelmäßig eingenommen hatten.

Für den behandelnden Arzt bedeutet dieser „Healthy-Adherer-Effekt“, dass der Unterstützung eines gesundheitsbewussten Verhaltens ein mindestens ebenso großes Gewicht zukommen sollte wie der Verordnung des richtigen Medikaments – das Erreichen des gewünschten Einnahmeverhaltens vorausgesetzt.

w

Simpson SH et al.: A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15; E-Mail: ssimpson@pharmacy.ualberta.ca

Impfenzephalitis – eine Fehldiagnose?

Der mögliche Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und dem Auftreten von Enzephalitiden wurde stets kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse einer australischen Forschergruppe weisen nun darauf hin, dass das Impfen bei vielen Patienten mit Impfenzephalitiden nicht die alleinige Ursache war.

Ausgangspunkt für die Untersuchungen war die Symptomähnlichkeit zwischen Impfenzephalitiden und einer seltenen Epilepsieform des Kindesalters, der sogenannten SMEI-Erkrankung (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy). Beide sind durch ein persistierendes Anfallsleiden und eine variabel ausgeprägte intellektuelle Beeinträchtigung gekennzeichnet. Viele Patienten mit SMEI-Erkrankung zeigen Mutationen in dem SCN1A-Gen, das für einen Natriumkanal kodiert.

Die Gruppe untersuchte, ob bei 14 Patienten mit Impfenzephalitiden Mutationen im SCN1A-Gen vorliegen. Bei 11 der 14 Patienten ließen sich Mutationen im SCN1A-Gen nachweisen. Die Diagnose einer SMEI-Erkrankung wurde somit nachträglich gestellt. Von 9 dieser Patienten waren auch Blutproben der Eltern verfügbar. Bei diesen konnten die Mutationen nicht nachgewiesen werden. Die Veränderungen sind bei den Patienten neu entstanden.

Künftige Untersuchungen müssen klären, ob die Impfungen triggernd auf die Manifestation der SMEI-Erkrankung eingewirkt haben oder ob es sich dabei um eine zufällige Koinzidenz handelt. Die Mehrheit der Fälle mit SMEI-Erkrankung steht allerdings in keinem Zusammenhang mit Impfungen.

shm

Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM et al.: De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 488–92. Samuel F Berkovic, Epilepsy Research Centre, Austin Health, West Heidelberg, Victoria 308, Australia