

Eigenblut: Leukozytendepletieren oder nicht Leukozytendepletieren?*

Autologous blood: to leukocyte deplete or not to leukocyte deplete

A. Weiler-Lorentz und T. Frietsch

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

► **Zusammenfassung:** In fünf Studien wurden die allogene Transfusionsrate, humorale und zelluläre Immunfaktoren und die postoperative Infektionsrate bei verschiedenen Formen der Lagerung autologen Bluts verglichen. Im zeitlichen Verlauf der Parameter bestand zwischen den Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Die Leukozytendepletion verringerte die Zahl der postoperativen Infektionen nicht. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen nicht für die Forderung, autologes Blut für die primäre Hüftgelenkendoprothetik einer Separierung oder einer Leukozytendepletion zu unterziehen.

► **Schlüsselwörter:** Autologe Transfusion – Allogene Transfusion – Hüftgelenkendoprothetik – Immunmodulation – Humorales Immunsystem – Zelluläres Immunsystem – Postoperative Infektion.

► **Summary:** In five studies comparing various forms of storage of autologous blood the allogeneic transfusion rate, humoral and cellular immune parameters and the postoperative infection rate were investigated. With respect to the course of the parameters studied over time, no significant differences were found between the patient groups studied. A comparison of outcomes showed that leukocyte depletion of autologous whole blood did not reduce the num-

ber of postoperative infections in patients undergoing primary hip surgery. It is therefore concluded that calls for leukocyte depletion or blood component separation in autologous predeposit is not justified in primary hip arthroplasty.

► **Keywords:** Autologous Transfusion – Allogeneic Transfusion – Hip Arthroplasty – Immunomodulation – Humoral Immune System – Cellular Immune System – Postoperative Infection.

Bei allogenem Blut ist die Herstellung von Komponenten Stand der Kunst und die Leukozytendepletion – zumindest in Deutschland – inzwischen flächendeckend eingeführt. Anders bei Eigenblut: Die Herstellung von Komponenten ist hier nicht routinemäßig notwendig. Es gibt keine Belege dafür, dass die Leukozytendepletion das postoperative Outcome bei den Patienten verbessert. Von den gesicherten bzw. möglichen Vorteilen der Leukozytenreduktion durch die Herstellung von Komponenten bzw. die Leukozytendepletion können für Eigenblut nur die längere Lagerzeit der Komponenten und möglicherweise eine verringerte Immunmodulation durch biologisch aktive Substanzen geltend gemacht werden (Abb. 1).

* Rechte vorbehalten

	Leukozytenreduktion (Entfernung des Buffy coat)	Leukozytendepletion (Filtration vor Lagerung)
Gesicherte Vorteile	<p>Längere Lagerzeit*</p> <p>Volle Aktivität der Gerinnungsfaktoren**</p> <p>Nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen seltener</p> <p>Immunisierung gegen HLA-Antigene verringert</p>	<p>Übertragung von CMV, EBV, HTLV-1 verringert</p> <p>Transfusion-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) seltener</p> <p>Graft-versus-host disease bei gefährdeten Patienten sehr selten</p>
Mögliche Vorteile		<p>Verringerte Immunmodulation durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - biologisch aktive Substanzen ↓ *) - Persistenz von Spenderleukozyten bei Empfänger (mixed chimerism) ↓ <p>Seltener Übertragung von anderen leukotropen Viren</p> <p>Hypothetisch: Infektion mit nvCJ disease verringert</p>

*) Möglicherweise relevant bei der Eigenblutspende

**) Von Bedeutung, wenn der perioperative Blutverlust 2/3 des Blutvolumens übersteigt

Abb. 1

► Die deutschen Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten 2005 fordern jedoch, dass Eigenblut als leukozytendepletiertes Vollblut oder in Blutkomponenten aufgetrennt gelagert wird. Die Folge ist ein erhöhter personeller und apparativer Aufwand für die Eigenblutspende, der ihre Kosteneffektivität deutlich verringert. Dies macht es insbesondere für kleinere Krankenhäuser schwieriger, die Eigenblutspende anzubieten.

Wir führten fünf Untersuchungen durch, die sich mit der allogenen Transfusionsrate, dem humoralen und zellulären Immunsystem und der postoperativen Infektionsrate nach der Transfusion von unterschiedlich gelagertem Eigenblut bei Probanden und in der primären Hüftgelenkendoprothetik befassten (Abb. 2).

Methoden

Wir verwendeten im Wesentlichen zwei Modelle bei diesen Studien:

- Ein Probandenmodell, in dem in einer prospektiv randomisierten Studie männliche Probanden eine Eigenbluteinheit spendeten, die als Vollblut (nicht leukozytendepletiert) oder als Blutkomponenten gelagert wurden. Die Retransfusion erfolgte nach 5 bzw. 7 Wochen.
- In der primären Hüftgelenkendoprothetik führten wir die Untersuchungen prospektiv, nach Geschlecht getrennt randomisiert und teilweise oder

ganz geblendet durch. Es wurde die Lagerung als Vollblut (nicht leukozytendepletiert) mit der als leukozytendepletiertes Vollblut bzw. als Blutkomponenten verglichen. Für die Eigenblutspende war jeweils die Spende von drei Einheiten - in der klinischen Outcome-Studie von 2 oder 3 Einheiten - in wöchentlichen Abständen geplant. Eine Zurückstellung von der Spende erfolgte bei einer Hämoglobinkonzentration < 11 g/dl. Die Eisensubstitution erfolgte oral.

Statistische Verfahren

Als statistische Verfahren wurden parametrische und nicht-parametrische zweiseitige Tests verwendet. Für Parameter, deren Verlauf verglichen wurde, wurde die Fläche unter der Kurve integriert. Das α -Niveau wurde auf 5 % festgelegt.

Studie 1:

„Allogene Transfusionsrate in der Hüftgelenkendoprothetik“

94 Patienten wurden nach Zufallsauswahl einer von drei Gruppen zugeteilt: Das Eigenblut wurde entweder als Vollblut (unbehandelt), als leukozytendepletiertes Vollblut oder als buffy-coat-armes Erythrozytenkonzentrat und tiefgefrorenes Frischplasma gelagert. Die Operationen erfolgten in der 5., 6. bzw. 7. Woche nach der ersten Spende. Der Blutverlust der Patientengruppen (Tab. 1) und der Verlauf der

Studie	Ziel	Protokoll	Patienten / Versuchspersonen	Vergleich
Lorentz et al. 2001 [7]	allogene Transfusionsrate	prospektiv, randomisiert, nach Geschlecht geschichtet, teilweise geblendet	Patienten / elektive Hüftgelenkendoprothetik	<ul style="list-style-type: none"> • Vollblut • leukozytendepletiertes Vollblut • EK/FFP
Frietsch et al. 2001 [3]	humorales und zelluläres Immunsystem	prospektiv, randomisiert	männliche Probanden	<ul style="list-style-type: none"> • Vollblut • EK/FFP
Tolksdorf et al. 2001 [8]	humorales Immunsystem	prospektiv, randomisiert, nach Geschlecht geschichtet	Patienten / elektive Hüftgelenkendoprothetik	<ul style="list-style-type: none"> • Vollblut • EK/FFP
Frietsch et al. 2001 [4]	zelluläres Immunsystem	prospektiv, randomisiert, nach Geschlecht geschichtet	Patienten / elektive Hüftgelenkendoprothetik	<ul style="list-style-type: none"> • Vollblut • EK/FFP
Multicenter Studie	postoperative Infektionsrate	prospektiv, randomisiert, nach Geschlecht geschichtet, doppelt geblendet	Patienten / elektive Hüftgelenkendoprothetik	<ul style="list-style-type: none"> • Vollblut • leukozytendepletiertes Vollblut

Abb. 2

Tab. 1: Studie „Allogene Transfusionsrate“: Blutverlust und Transfusion.

Gruppe	WB n = 32	IdWB n = 29	PRC/FFP n = 33	p
Blutvolumen, errechnet (ml) $\bar{x} \pm s$	4 603 \pm 109	4 518 \pm 93	4 649 \pm 39	
Variationsbreite	3 595 – 5 657	3 081 – 5 623	3 434 – 6 218	
Blutverlust, gesamt (ml)	Median	2270	1850	1680
	Variationsbreite	970-3760	930-3680	480-3390
Autologe Transfusion transfundierte Einheiten/ bereitgestellte Einheiten	52/95	44/87	50/99	
Allogene Transfusion				
Transfundierte Patienten	2	2	1	ns
Transfundierte Einheiten / Patient	2 ; 1	2 ; 1	1	

► Hämoglobinkonzentration vom ersten postoperativen Tag an war vergleichbar. In der Gruppe, für die Vollblut bereitgestellt wurde, wurden zwei Patienten allogen transfundiert, in der Gruppe, für die leukozytendepletiertes Vollblut gelagert wurde, ebenfalls zwei und in der Patientengruppe, die Blutkomponenten erhielten, ein Patient. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Die Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Art der Lagerung von Eigenblut in der Hüftgelenkchirurgie einen Einfluss auf die homologe Transfusionsrate hat.

Studie 2: „Immunologische Parameter bei Probanden“

In dieser Untersuchung wurden verschiedene Parameter des humoralen und zellulären Immunsystems untersucht: IL6, TNF- α als proinflammatorische Zytokine, C3a und SC5b-9 als Marker für die Aktivierung des Komplementsystems, Neopterin als Indikator für erworbene zelluläre Immunität sowie die Phagozytose und die Respiratory-burst-Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Monozyten.

21 männliche Probanden im Alter zwischen 30 und 38 Jahren wurden nach Zufallsauswahl einer von zwei Gruppen zugeteilt: Eine Einheit gespendetes Blut wurde entweder als Vollblut (nicht leukozytendepliert) oder als Komponenten gelagert und am letzten Tag der Laufzeit retransfundiert. Bei den untersuchten Parametern fand sich entweder kein Unterschied oder ein geringer und kurzdauernder Anstieg der untersuchten Parameter in der Gruppe der Probanden, die Vollblut erhielten. Dies ist beispielhaft für Interleukin-6 in Abbildung 3 dargestellt.

Schlussfolgerung: Die Transfusion von gelagertem autologem Vollblut induziert eine begrenzte Veränderung im Immunsystem. Bei Erythrozytenkonzentrat

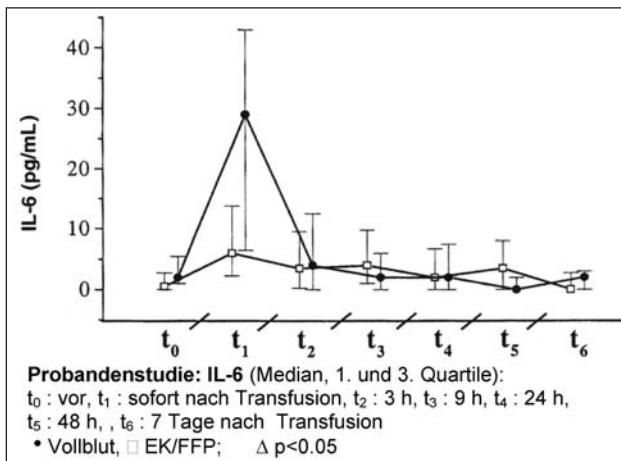


Abb. 3: aus [3] (mit Erlaubnis von Blackwell Publishing Oxford, UK).

und tiefgefrorenem Frischplasma findet sich dieser Effekt nicht.

Studie 3: „Humorales Immunsystem in der primären Hüftgelenkendeoprothetik“

Dieselben humoralen Parameter, die in der Probandenstudie untersucht wurden, waren Gegenstand einer Untersuchung in der Hüftgelenkchirurgie perioperativ bis zum 7. postoperativen Tag. 97 Patienten wurden in die Untersuchung aufgenommen, 30 erhielten autologes Vollblut (nicht leukozytendepliert), 40 erhielten autologes Erythrozytenkonzentrat, 27 erhielten kein Blut. Die untersuchten Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen. Der Verlauf für IL6 ist in Abbildung 4 dargestellt.

Schlussfolgerung: Wir schließen aus diesen Daten, dass die Transfusion des autologen Buffy-coat im Vergleich zu den den Auswirkungen der Operation ohne Bedeutung für das perioperative Verhalten der untersuchten Parameter ist. ►

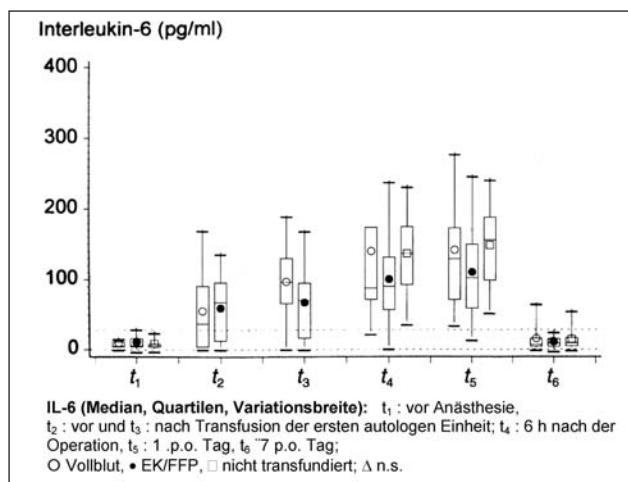


Abb. 4: aus [8] (mit Erlaubnis von Blackwell Publishing, Oxford, UK).

► Studie 4: „Zelluläres Immunsystem in der primären Hüftgelenkendoprothetik“

Untersucht wurde die Phagocytose- und Respiratory burst-Aktivität von neutrophilen Granulozyten und von Monozyten. 58 Patienten wurden nach Zufallsauswahl zwei Untersuchungsgruppen zugeteilt. Für eine Gruppe wurde autologes Vollblut (nicht leukozytendepletiert) bereitgestellt, für die andere autologe Blutkomponenten. 25 Patienten erhielten Vollblut, 24 Komponenten. Ex post ergab sich eine Gruppe von 9 Patienten, die nicht transfundiert wurden. Beispielhaft ist der Verlauf der Phagozytoseaktivität von Monozyten in Abbildung 5 dargestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der untersuchten Parameter in den drei Untersuchungsgruppen.

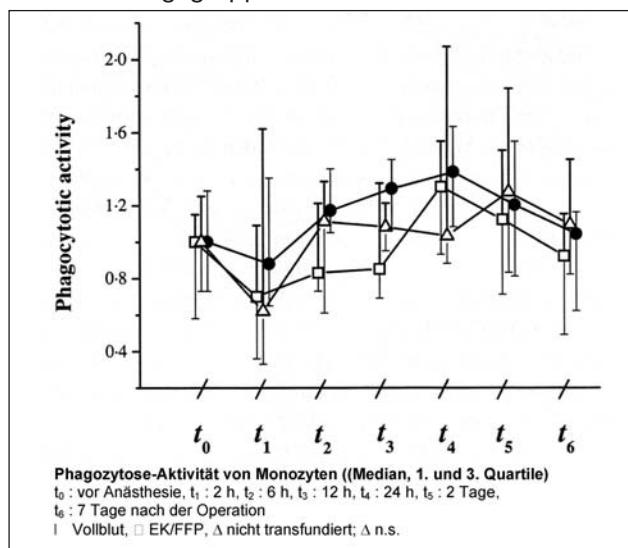


Abb. 5: aus [4] (mit Erlaubnis von Blackwell Publishing, Oxford, UK).

Schlussfolgerung: Perioperativ kann keine spezifische zelluläre Immunreaktion nach Transfusion autologen Blutes nachgewiesen werden, unabhängig davon ob das Eigenblut als Vollblut (nicht leukozytendepletiert) oder als Blutkomponenten gelagert wurde.

Studie 5: „Postoperative Infektionen nach primärer Hüftgelenkendoprothetik“

Verschiedene frühere Untersuchungen hatten nachgewiesen, dass postoperative Wundinfektionen bei autolog transfundierten Patienten seltener auftraten als bei allogen transfundierten (Abb. 6). Eine Untersuchung, die verschiedene Arten der Lagerung von Eigenblut vergleicht, lag bisher nicht vor.

Autoren	Studie	Patientenzahl (TEP)	Outcome-Parameter
Borghi et Casati 2000 [2]	prospektive Beobachtungsstudie	2 216	Wundinfektion , Wundhämatom, kardiovaskuläre Komplikationen, Pneumonie , Lungenembolie
Qualitätsicherung im Krankenhaus, Arbeitsgruppe Orthopädie 2004 [9]	retrospektive unkontrollierte Kohortenstudie	29 967	kardiovaskuläre Komplikationen, Wundhämatom, Wundinfektion , Pneumonie , Lungenembolie
Innerhofer et al. 2005 [6]	prospektive Beobachtungsstudie	308	Infektion
Weber et al. 2005 [10]	prospektive Beobachtungsstudie	444	Wundheilung , Krankenhausverweildauer

Abb. 6

Es handelte sich bei der Studie um eine prospektive randomisierte doppelblinde Multicenter-Studie. Verglichen wurde die Lagerung von Eigenblut als unbehandeltes Vollblut mit der als leukozytendepletiertes Vollblut. Es wurde die Abnahme von 2 bzw. 3 Einheiten im Abstand von einer Woche angestrebt, die Operation erfolgte in der 5. Woche nach der ersten Spende. Das postoperative Monitoring umfasste neben der klinischen Untersuchung wiederholte Urinuntersuchungen, eine Beurteilung der Wunde nach einem modifizierten ASEPSIS-Wundscore, ggf. Blutkulturen und weitere spezifische Diagnostik. Nach drei Monaten erfolgte ein telefonisches bzw. briefliches Follow-up. Hauptzielgröße war die postoperative Infektion. Die Studie war für eine statistische Power von 80 % angelegt.

Ergebnisse

Von den 1.085 aufgenommenen Patienten wurden 139 wegen eines Verstoßes gegen das Untersuchungsprotokoll aus der Studie entlassen. Die allgemeinen Daten der untersuchten 946 Patienten ►

► waren vergleichbar, 28 Patienten spendeten eine Eigenbluteinheit, 561 Patienten spendeten zwei Einheiten und 357 Patienten spendeten drei Einheiten. Die perioperativen Daten in Bezug auf die Risikogruppe, die Art der Anästhesie, die Anästhesiedauer sowie die Art der implantierten Prothese und die Operationsdauer waren vergleichbar, dasselbe gilt für das errechnete Blutvolumen, den geschätzten Blutverlust und den errechneten Blutverlust (Median 1740 ml vs. 1660 ml, Vollblut vs. leukozytendepletiertes Vollblut).

Autolog transfundiert wurden 248 Patienten bzw. 255 Patienten in den beiden Gruppen (Vollblut vs. leukozytendepletiertes Vollblut), zusätzlich allogen transfundiert wurden 25 Patienten vs. 14 Patienten. Fieber > 38 °C nach dem 2. postoperativen Tag trat bei 42 bzw. 55 Patienten auf, der Wundscore betrug im Mittel 5 (0 – 53; Median, Variationsbreite) bzw. 6 (0 – 51). Die häufigsten Infektionen waren Harnwegsinfekte mit 66 bzw. 69 Patienten, Wundinfekte traten bei 10 bzw. 12 Patienten, andere Infektionen bei 8 bzw. 12 Patienten auf. Insgesamt waren bei 82 bzw. 86 Patienten Infektionen aufgetreten (Vollblut vs. leukozytendepletiertes Vollblut; **Tab. 2**). Der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ist nicht signifikant. Die Krankenhausverweildauer betrug 14 (8 - 55) bzw. 14 (8 - 36) Tage.

Tab. 2: Postoperative Infektionen in der primären Hüftgelenkchirurgie.

	Gruppe VB (n=465)	Gruppe IdVB (n= 486)	p
Harnwegsinfekt	66	69	ns
Wundinfekt	10	8	ns
Pilzinfektion (lokal)	1	5	ns
Atemwegsinfektion (eitrige Bronchitis, Pneumonie)	2	4	ns
Andere Infektionen	5	3	ns
Patienten, bei denen eine (oder mehrere)	82	86	ns
Infektion(en) auftrat(en)			

Schlussfolgerung: Die Leukozytendepletion bei der Eigenblutspende vermindert die Zahl der postoperativen Infektionen in der Hüftgelenkchirurgie nicht.

Allgemeine Schlussfolgerung

Aus den vorgestellten Untersuchungen ergibt sich, dass die Forderung, Eigenblut einer Leukozyten-

depletion zu unterziehen, für die elektive Hüftgelenkendoprothetik nicht gerechtfertigt ist.

Mitarbeiter

Thomas Bruckner, Heiko Fessler, Daniela Huber, Ralf Karger, Michael Kirschfink, Martin Klever, Volker Kretschmer, Karsten Krombholz, Werner Leidinger, Thomas Nebe, Holm Schlemmer Susanne Schmidt, Michael Schöler, Bernd Tolksdorf, Thomas Wirth.

Literatur

1. Bekanntmachung der Richtlinien von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TfG) Novelle 2005, Bundesanzeiger vom 19. September 2005.
2. **Borghi B, Casati A** (on behalf of the Rizzoli Study Group on Orthopaedic Anaesthesia). Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:1365-2346.
3. **Frietsch T, Fessler H, Kirschfink M, Nebe T, Waschke KF, Lorentz A.** Immune response to autologous transfusion in healthy volunteers: WB versus packed RBCs and FFP. *Transfusion* 2001;41:470-6.
4. **Frietsch T, Krombholz K, Tolksdorf B, Nebe T, Segiet W, Lorentz A.** Cellular immune response to autologous blood transfusion in hip arthroplasty: whole blood versus buffy coat-poor packed red cells and fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2001;81:187-93.
5. **Frietsch T, Lorentz A.** Predonation of autologous blood is jeopardized by new regulations. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:629-31.
6. **Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W.** Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion* 2005;45:103-10.
7. **Lorentz A, Klever M, Dempfle C-E, Segiet W.** The type of storage of autologous blood does not influence homologous transfusion requirements in hip arthroplasty. *Infus Ther Transfus Med* 2001;28:336-42.
8. **Tolksdorf B, Frietsch T, Quintel M, Kirschfink M, Becker P, Lorentz A.** Humoral immune response to autologous blood transfusion in hip surgery: whole blood versus packed red cells and plasma. *Vox Sang* 2001;81:180-6.
9. Qualitätsicherung im Krankenhaus, Arbeitsgruppe Orthopädie 2004 (unpublished data).
10. **Weber EW, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strumper D.** Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg* 2005;100:1416-21.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Arnulf Weiler-Lorentz
Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim gGmbH
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
D-68167 Mannheim
Tel.: 0621 383-4502