

Die Kommission Geräte informiert UNVERTRÄGLICHKEIT VON DIALYSEMATERIALIEN

JOACHIM BEIGE



Prof. Dr. Joachim Beige,
KfH-Nierenzentrum
Leipzig

Unverträglichkeit von Dialyse-Materialien ist ein schwierig zu adressierendes Problem, da außer bei klinisch klarer Typ I-Reaktion nach Gell und Coombs (sofortige Anaphylaxie mit Dyspnoe, Urtikaria und Blutdruckabfall) derzeit keine validierte klinische Symptomenkonstellation als Beweis auf Polysulfon (PS)-Allergie vorliegt. Hingegen gab es bei Vd. auf Unverträglichkeit von Ethylenoxid (EO) zur Sterilisation spezifische Hauttests, EO-IgE-ELISA oder RAST [1]. PS als Hauptbestandteil der Dialysefilter kann natürlich echte Typ I-Reaktionen auslösen [2,3], die Häufigkeit ist unklar. Eine anaphylaktische Materialreaktion ist gekennzeichnet durch die erwähnte Trias von Blutdruckabfall mit Schock, Urtikaria und Dyspnoe. Meist liegen aber eher symptomatische Mischformen vor, die auch Elemente einer Spätreaktion beinhalten und häufig keine klare Zuordnung erlauben. Die klinische Vermutung taucht meistens auf bei „unerklärten“ Blutdruckabfällen bei Dialysebeginn, auch bei Haarausfall, Juckreiz und Exanthenen bzw. ähnlichen multikausalen Problemen. Im klinischen Alltag empfiehlt sich zur Evaluierung eines fraglich hypersensitiv vermittelten Blutdruckabfalls zunächst eine ca. 15-minütige Iso-UF-Phase nach isovolämischem Anschluss, um hämodynamische Effekte auszuschließen [5].

Für die Assoziation von Haar- ausfall bzw. Hautaffektionen mit PS-Materialunverträglichkeit sind keine wissenschaftlichen Evidenzen recherchierbar.

Im Kuratorium für Dialyse (KfH) und durch die Materialkommission der DGfN soll die Frage der PS-Unverträglichkeit jetzt systematisch adressiert werden. Dazu besteht eine Zusammenarbeit mit einem renommierten Immuntoxikologischen Labor (Prof. K.-P. Ringel, Aachen/MVZ Dr. Riegel, Wiesbaden), in deren Rahmen die PS-Unverträglichkeit in vitro getestet werden kann.

Angeboten wird ein zellulärer Typ I-Test [Basophilen Aktivierungstest (BAT)] [4] und ein Typ IV-Test [Lymphozytentransformationstest (LTT)] unter Polysulfonprovokation. Beide Tests können als Laborleistungen im Rahmen der Abklärung allergischer Reaktionen gegen Medikamente bzw. MPG-Wirksubstanzen (hier PS) von der GKV erstattet werden; lediglich der kuriermäßige Probentransport in einer gesicherten Umverpackung in das Labor muss sichergestellt (und finanziert) werden.

Benötigt werden ≥ 10 ml **Heparin-antikoaguliertes Vollblut**, jeweils zu Beginn und am Ende der Dialyse abgenommen. Das Labor führt an den isolierten Lymphozyten des Patienten dann mittels einer Polysulfon-Suspension die Provokationsteste durch. Zur Bewertung der Ergebnisse ist der Befund eines Differentialblutbildes (Eosinophile) sehr hilfreich, dessen zeitgleiche Untersuchung im lokalen Labor und anschließende Weiterleitung

an das Immunlabor empfohlen wird.

Zur Erstellung einer Provokationslösung muss erstens der Typ des Dialysators angegeben werden und während der Anlaufphase des Projekts der jeweils nicht vertragene Dialysatortyp (unbenutzt, steril verpackt) auch mitgegeben werden (ausser Nipro- und Baxter-Dialysatoren, sind bereits beim Labor vorhanden).

Typ I-Reaktionen werden im BAT (auch Basophilen-Degranulationstest, BDT genannt) erfasst, indem basophile Granulozyten aus Heparin-antikoaguliertem Vollblut, welche durch Dichtegradientenisolierung über Ficoll-Hypaque gewonnen, mit mikronisiertem PS-Material inkubiert und die so stimulierten Effektorzellen Sulfidoleukotriene, Histamin und 5-Hydroxytryptamin freisetzen werden, die im Überstand mit Immunoassays zu quantifizieren sind. Das Freisetzungsergebnis wird in Relation zu mitgeführten Positiv- und Negativkontrollen bewertet und im Befundbericht mitgeteilt. Eine isolierte Typ1-Reaktion bleibt auf zellulärer Ebene nicht für immer erhalten und dementsprechend kann der BAT bzw. BDT nach etlichen Wochen oder Monaten nach der Reaktion negativ ausfallen. Bei Z.n. klarer Anaphylaxie ggf. sogar mit Reanimationssituation (Anamnese!) sollte in solchen Situation **trotz negativem Test aber nicht reexponiert** werden.

Verzögerte oder Spätreaktionen (Typ IV) können mit dem LTT erfasst werden. Für die entsprechende Effektorzelltypdifferenzierung beteiligter T-Lymphozyten werden

diese gemeinsam mit Monozyten aus dem Patientenblut durch Dichtegradientenzentrifugation gewonnen und ebenfalls mit mikronisiertem PS-Material inkubiert. Die Th1-Antwort auf diesen Stimulus wird durch Bestimmung von IFN γ mittels ELISA (Typ IVa, monozytäre Inflammation), die Th2-Antwort durch Quantifizierung von IL-5 auf die gleiche Art nachgewiesen (Typ IVb, eosinophile Inflammation). Gleichzeitig werden Positiv- und Negativkontrollen mitgeführt. Das Testergebnis wird durch einen Stimulationsindex (S.I.) als Ausdruck des Verhältnisses stimulierter zu unstimulierten Zellen angegeben. Ein positiver LTT kann zelluläre Langzeitfolge einer Typ1 - Reaktion oder eigenständiger Ausdruck einer reinen Typ4-Reaktion sein, die eine nicht so typische Klinik wie Anaphylaxie hat. Bei negativem LTT und fehlender schwerer Anaphylaxie in der Anamnese kann deshalb an eine versuchsweise Rückumstellung auf das verdächtige Dialysatormaterial gedacht werden. Weitere Hinweise auf Präanalytik und Laboradresse erhalten Sie auf dem Anforderungszettel, der auf der Seite der Gerätekommission im DGfN-Portal und im KfH Intranet heruntergeladen werden kann. Bitte füllen Sie unbedingt die **klinischen Merkmale** der Patientenreaktion aus, die eine spätere systematische Bewertung möglich machen.

Kontakt

Prof. Dr. J. Beige
KfH-Nierenzentrum Leipzig
Tel.: 0341 231799-0

Literatur

[1] Grammer LC, Roberts M, Wiggins

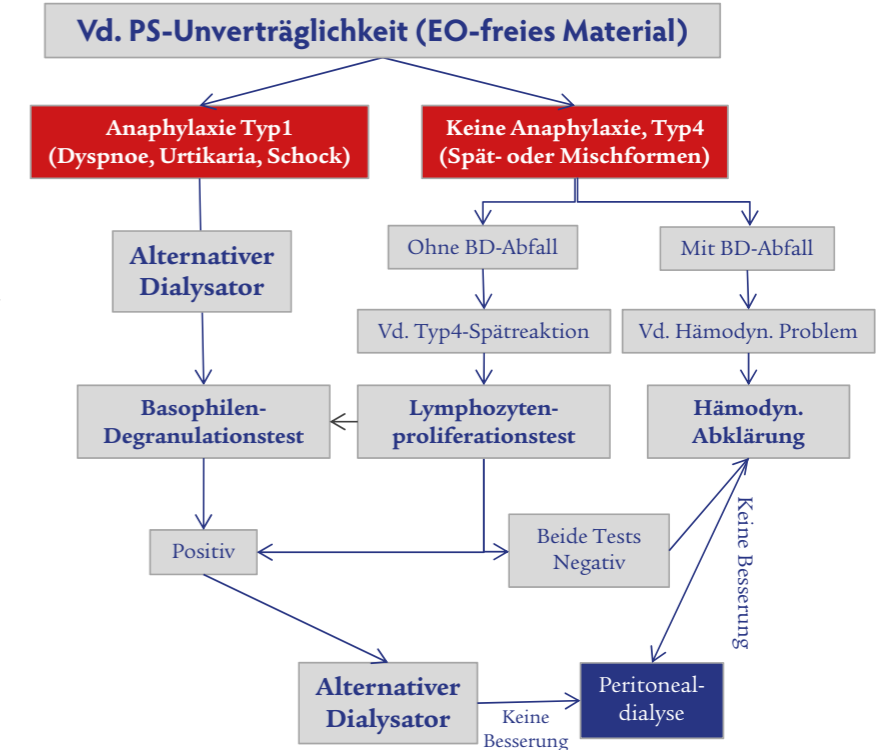


Abb. 1:

- Bei Vd. Materialunverträglichkeit EO-freies Material
- Wenn damit Besserung=Lösung erreicht
- Wenn keine Besserung, Umstellung auf alternativen Dialysator und parallel Versenden einer heparinisierten Vollblut-Probe ≥ 10 ml an Rilab-Labor Prof. Ringel (Beverstr. 46, 52066 Aachen, Tel.: 0241 31583) mit Angabe des nicht vertragenden Dialysators, Art der Unverträglichkeit (Anaphylaxie?), Kurier über Nacht, Eintreffen nicht Freitag und Feiertage NRW,
- Bei Vd. hämodyn. Ereignis isovolämisches Anschluss (mit System-Vorfüllung) durchführen und Dialysatorwechsel + Test nur druchführern, wenn die Unverträglichkeitsreaktion darunter bestehen bleibt, ansonsten hämodynamische Abklärung der Symptomatik und Reexposition.
- Bei länger zurückliegender Anaphylaxie kann der Typ1-Test negativ ausfallen. Bei anamnestisch schwerer Klinik eher keine Reexposition empfohlen.

CA, Fitzsimons RR, Ivanovich PT, Roxe DM, et al. A comparison of cutaneous testing and ELISA testing for assessing reactivity to ethylene oxide-human serum albumin in hemodialysis patients with anaphylactic reactions. J Allergy Clin Immunol. 1991;87: 674-676.
[2] Bacelar Marques ID, Pinheiro KF, de Freitas do Carmo LP, Costa MC, Aben-

sur H. Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. Hemodial Int Int Symp Home Hemodial. 2011;15: 399-403. doi:10.1111/j.1542-4758.2011.00553.x
[3] Rodriguez-Sanz A, Sanchez-Villanueva R, Dominguez-Ortega J, Fiandor

A-M, Ruiz M-P, Trocoli F, et al. Mechanisms Involved in Hypersensitivity Reactions to Polysulfone Hemodialysis Membranes. *Artif Organs*. 2017;41: E285–E295. doi:10.1111/aor.12954

[4] Aljadi Z, Mansouri L, Nopp A, Paulsson JM, Winqvist O, Russom A, et al. Activation of basophils is a new and sensitive marker of biocompatibility in hemodialysis. *Artif Organs*. 2014;38: 945–953. doi:10.1111/aor.12297

[5] Beige J: *Verträgliche Dialyse, Dialyse aktuell*; 8/2018

Fortsetzung von S. 55

[6] Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammer, Musterweiterbildungsordnung 2018, Stand' Berlin, November 2018. Abrufbar unter https://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO-16112018.pdf