

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Herkunft, Molekularstruktur und klinische Anwendung von Dextran	1
1.2	Nebenwirkungen bei Infusion von Dextranlösungen	2
1.2.1	Dextraninduzierte anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen (DIAR)	4
1.2.1.1	Allgemeine und nichtimmunologische Befunde	4
1.2.1.2	Immunologische Befunde	5
1.2.1.3	Der anaphylaktische Charakter der DIAR	7
1.2.1.4	Haptenthemmung dextranreaktiver Antikörper	8
1.2.1.5	Arbeitshypothese: DIAR ist Immunkomplexanaphylaxie	9
1.2.1.6	Fragestellung der Arbeit	9
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>11</b>
2.1	Ziel der klinischen Studie mit monovalentem Haptendextran	11
2.2	Dextranpräparate	11
2.3	Planung der klinischen Studie	12
2.4	Organisation und Durchführung der Studie	13
2.5	Studienbedingungen	16
2.6	Studienabschnitte	17
2.7	Teilnehmende Kliniken und Untersucher	17
2.8	Besonderheiten der einzelnen Studienabschnitte	18
2.8.1	Studienabschnitt mit 10 ml monovalentem Haptendextran	18
2.8.1.1	Zeitraum	18
2.8.1.2	Aufbau der Fragebogen	18
2.8.1.3	Teilnehmende Kliniken und Untersucher	19
2.8.1.4	Auswertung der Fragebogen	19
2.8.2	Studienabschnitt mit 20 ml monovalentem Haptendextran	19
2.8.2.1	Zeitraum	19
2.8.2.2	Aufbau der Fragebogen	19
2.8.2.3	Teilnehmende Kliniken und Untersucher	20
2.8.2.4	Auswertung der Fragebogen	20

## XIV Inhaltsverzeichnis

2.8.3	Postkartenmonitoring der Anwendung von 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	20
2.8.3.1	Zeitraum . . . . .	20
2.8.3.2	Aufbau der Karten . . . . .	20
2.8.3.3	Teilnehmende Kliniken und Untersucher . . . . .	21
2.8.3.4	Auswertung der Postkarten . . . . .	21
2.9	Laboruntersuchungen . . . . .	21
2.9.1	Passive Hämagglutination . . . . .	21
2.9.2	Red cell-linked antigen-antiglobulin reaction (RCLAAR) zur Bestimmung der Klassen und Subklassen von DRA . . . . .	22
2.10	Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) . . . . .	24
2.10.1	Klassifikation der klinischen Symptome der UVR bei Infusion von Kolloidlösungen . . . . .	24
2.10.2	Klassifikation der klinischen Symptome der UVR bei Injektion von monovalentem Haptendextran . . . . .	25
2.10.3	Kausalität der UVR . . . . .	25
2.11	Statistische Analyse . . . . .	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse . . . . .</b>	<b>27</b>
3.1	Gesamtzahlen . . . . .	27
3.1.1	Studienabschnitt mit 10 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	27
3.1.2	Studienabschnitt mit 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	27
3.1.3	Monitoring der Anwendung von 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	28
3.2	UVR, die nicht als DIAR eingestuft werden konnten . . . . .	30
3.2.1	UVR während oder nach Beendigung der Dextraninfusion mit Kausalität 3 . . . . .	30
3.2.2	UVR mit neurologischer Symptomatik . . . . .	33
3.2.3	UVR bei wiederholter Infusion von Dextran . . . . .	33
3.3	Einzelergebnisse . . . . .	34
3.3.1	Studienabschnitt mit 10 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	34
3.3.2	Studienabschnitt mit 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	36
3.3.2.1	Symptomatik und immunologische Befunde bei DIAR trotz Prophylaxe mit 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	36
3.3.2.2	Verteilung von Geschlecht und Alter der Patienten . . . . .	36
3.3.2.3	Häufigkeit der Infusion von Dx 40 und Dx 60 nach Vorinjektion von 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	38
3.3.2.4	Häufigkeit der Allgemeinanästhesien bei den Patienten ohne und mit DIAR . . . . .	38
3.3.2.5	Regionalverteilung der Patienten ohne und mit DIAR . . . . .	39

3.3.2.6	Regionale Unterschiede der Ausprägung von DRA . . . . .	41
3.3.2.7	Erkrankungen und Behandlungen bei Patienten ohne und mit DIAR . . . . .	42
3.3.2.8	Patientenerfassung und DIAR-Häufigkeit im Verlauf des Studienabschnittes mit 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	44
3.3.3	Monitoring der Anwendung von 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	44
3.4	Vergleich der Inzidenzen von DIAR ohne und nach Vorbehandlung mit 10 ml und 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	46
3.5	UVR auf monovalentes Haptendextran . . . . .	48
3.6	Indikationen für die Anwendung von Dextranlösungen	49
3.7	Fachgebiete der Teilnehmer im Studienabschnitt mit 20 ml monovalentem Haptendextran . . . . .	50
<b>4</b>	<b>Diskussion . . . . .</b>	<b>51</b>
4.1	Anaphylaktischer Charakter der schweren DIAR . . . . .	51
4.1.1	Definition der Anaphylaxie . . . . .	51
4.1.2	Symptomatik der Anaphylaxie . . . . .	51
4.1.3	Die anaphylaktische Symptomatik der DIAR . . . . .	53
4.1.4	Immunologische Befunde zur Anaphylaxie der DIAR .	54
4.1.5	Regionale Unterschiede der DRA-Titer . . . . .	56
4.2	Möglichkeiten zur Verhinderung der DIAR . . . . .	58
4.2.1	Hemmung der DIAR durch monovalentes Haptendextran . . . . .	58
4.2.1.1	Prinzip der Haptenhemmung . . . . .	58
4.2.1.2	Haptenhemmung der Dextran-Antidextran-Präzipitation in vitro . . . . .	60
4.2.1.3	Haptenhemmung der zytotropen Dextrananaphylaxie beim Meerschweinchen . . . . .	61
4.2.1.4	Haptenhemmung der dextraninduzierten Aggregatanaphylaxie beim Hund . . . . .	62
4.2.1.5	Haptenhemmung der DIAR beim Menschen . . . . .	63
4.2.2	Klinische Studie zur Haptenhemmung der DIAR . . . . .	66
4.2.2.1	Kritik der Studie . . . . .	66
4.2.2.2	Wirksamkeit der Haptenhemmung der DIAR . . . . .	70
4.2.2.3	Ursachen dextranbedingter Immunkomplexanaphylaxie trotz Haptenprophylaxe . . . . .	77
4.2.2.4	Therapie der schweren DIAR . . . . .	79
4.2.2.5	UVR nach Injektion von monovalentem Haptendextran . . . . .	81
4.3	Wirkung und Sicherheit kolloidaler Plasmaersatzlösungen . . . . .	82

## **XVI Inhaltsverzeichnis**

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	84
<b>Anhang A:</b>	<b>Fragebogen / Vordrucke</b>	87
<b>Anhang B:</b>	<b>Tabellen</b>	92
<b>Literatur</b>		115
<b>Sachverzeichnis</b>		127