

Anwendung der maschinellen Autotransfusion zur Verringerung der Exposition gegenüber toxikologisch bedenklichen Phthalaten aus gelagerten Blutbeuteln

F. Münch¹, N. Kwapil^{1,3}, J. Müller², R. A. Cesnjevar¹, R. Zimmermann⁴, E. Eckert², T. Göen²

¹ Kinderherzchirurgische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Loschgestraße 15, 91054 Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), (Leiter: Prof. Dr. R. Cesnjevar)

² Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), (Direktor: Prof. Dr. med. H. Drexler)

³ WKK Perfusionservice GmbH & Co.KG, Wernher-von-Braun-Str. 5, 55129 Mainz-Hechtsheim

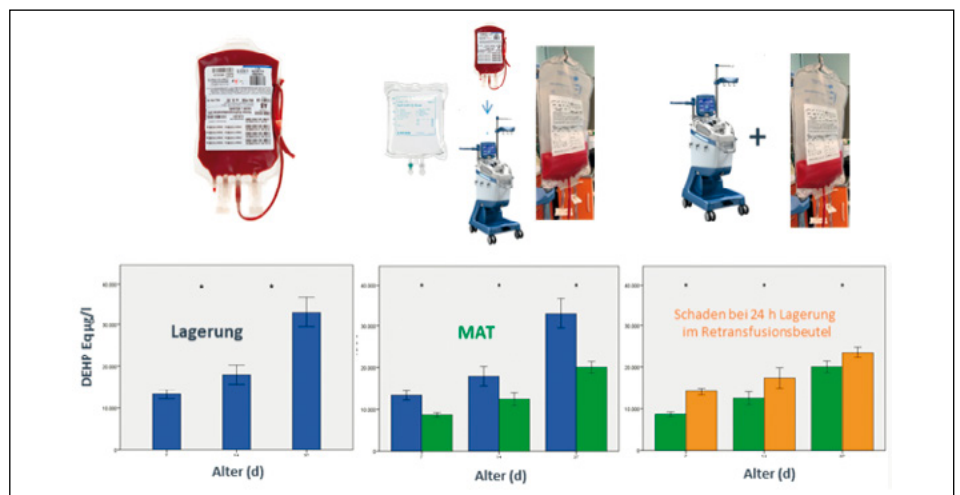
⁴ Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), (Leiter: Prof. Dr. H. Hackstein)

Die vorliegende Studie wurde in Teilen zur Erfüllung der Voraussetzungen zum Erwerb des Doktorgrades „Dr. rer. biol. hum.“ an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) durchgeführt.

Die vorliegende Studie wurde in Teilen zur Erfüllung der Voraussetzungen zum Erwerb des Doktorgrades „Dr. rer. biol. hum.“ an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) durchgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) geht mit Nebenwirkungen einher, welche u. a. auch durch Lagerungsschäden an Erythrozyten hervorgerufen werden. Mehrere Studien konnten den Nachweis erbringen, dass die negativen Effekte durch Anwendung einer



Abstractgrafik

maschinellen Autotransfusion (MAT) minimiert werden können. Die Auswirkungen der MAT-Anwendung auf die DEHP (Di-2-(ethylhexyl)-phthalat)-assoziierte Migration aus Blutbeuteln bei gelagerten Erythrozyten wurde in dieser Studie untersucht. Weiterhin wurde analysiert, ab welchem Lagerungszeitraum eine MAT-Anwendung indiziert scheint.

Material und Methode: In der vorliegenden prospektiven In-vitro-Vergleichsstudie wurden 30 gelagerte EK auf DEHP und das Abbauprodukt MEHP (Mono-(2-ethylhexyl)-phthalat) vor dem Waschen (M1), unmittelbar nach dem Waschen (M2) sowie 24 h nach der Waschung (M3) untersucht. Die EK wurden nach ihrer unterschiedlichen Lagerungsdauer in 3 Subgruppen aufgeteilt (Gruppe 1: 7 Tage (n = 10); Gruppe 2: 14 Tage (n = 10); Gruppe 3: 37 Tage (n = 10)) und ungewaschen oder nach Waschung mit einem MAT-Gerät (Xtra, LivaNova) untersucht. Die Analysen

erfolgten mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS). Für die Auswertung wurde die DEHP- und MEHP-Belastung zu einem DEHP-Äquivalent (DEHP Eq) zusammengefasst, berechnet aus den jeweiligen Molekulargewichten. Die statistische Auswertung der DEHP-assoziierten Migration erfolgte mit einem verbundenen t-Test und die Subgruppenanalyse mit einer univariaten ANOVA-Analyse nach Bonferroni-Korrektur.

Ergebnis: Das DEHP Eq betrug in ungewaschenen EK (M1) in der Gruppe 1 (7 Tage): $13.273 \pm 1508 \mu\text{g/l}$, Gruppe 2 (14 Tage): $17.974 \pm 2920 \mu\text{g/l}$ und Gruppe 3 (37 Tage): $33.060 \pm 4949 \mu\text{g/l}$. In allen 3 Gruppen kam es durch die MAT-Anwendung zu einer signifikanten Reduktion des DEHP Eq (M2 = Gruppe 1: $3.4 \pm 5\%$; Gruppe 2: $3.1 \pm 5\%$ und Gruppe 3: $3.9 \pm 8\%$). Nach dem Waschen und Lagern über 24 Stunden bei Raumtemperatur im

Frank Münch
ORCID-iD: 0000-0002-2790-0418

Robert Cesnjevar
ORCID-iD: 0000-0002-3575-6647

Thomas Göen
ORCID-iD: 0000-0002-8226-9227

Frank Münch
ECCP, MCT, Perfusionist
Universitätsklinikum Erlangen
Abteilung Kinderherzchirurgie
Leitung Kardiotechnik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131 85-34014
Fax: +49 (0) 9131 85-34024
E-Mail: frank.muench@uk-erlangen.de
http://www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de/

mitgelieferten MAT-Retransfusionsbeutel kam es in allen Gruppen zu einem erneuten signifikanten Anstieg der DEHP Eq-Belastung [Gruppe 1 (7 Tage): $14.095 \pm 1225 \mu\text{g/l}$ ($+5395 \pm 971 \mu\text{g/l}$); Gruppe 2 (14 Tage): $17.413 \pm 3119 \mu\text{g/l}$ ($+4955 \pm 2543 \mu\text{g/l}$); Gruppe 3 (37 Tage): $23.586 \pm 1886 \mu\text{g/l}$ ($+3558 \pm 1756 \mu\text{g/l}$)].

Diskussion: Durch die Anwendung der MAT ist es möglich, die DEHP-Belastung von gelagerten EK, unabhängig von ihrer Lagerzeit, signifikant zu verringern. Der erneute Anstieg nach dem Waschen, welcher auf nicht DEHP-freie MAT-Einmalprodukte zurückzuführen ist, konterkariert den Erfolg durch die MAT-Anwendung.

SCHLÜSSELWORTE

Maschinelle Autotransfusion, gelagerte Erythrozytenkonzentrate, Lagerungsschäden, DEHP-Belastung, Phthalate, Weichmacher

ABSTRACT

Background: Transfusion of erythrocyte concentrates (EC) is associated with side effects caused by storage damage to the erythrocytes. Several studies have shown that these negative effects can be minimized by using mechanical (autotransfusion) rinsing (MAT). The effects of MAT application on DEHP (di-2-(ethylhexyl) phthalate) associated migration in stored erythrocytes are investigated. Further analysis was done to determine how many storage days would recommend MAT before transfusion.

Material and method: In this prospective in vitro comparative study, 30 stored EC were tested for DEHP and its degradation product MEHP (mono-(2-ethylhexyl) phthalate) before washing (M1), immediately after washing (M2) and 24h after washing (M3). The EC were further divided into three subgroups according to their storage time (7 days (n = 10); 14 days (n = 10); 37 days (n = 10)) and all EC were analysed with and without the application of a MAT device (Xtra, LivaNova). The analyses were performed using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). For the evaluation, the determined DEHP and MEHP levels were combined to a calculated DEHP equivalent level (DEHP Eq), based on the molecular weights of the respective analytes. The statistical evaluation of the DEHP associated migration and the subgroup analysis was performed with a linked t-test and a single factor ANOVA analysis after Bonferoni correction, respectively.

Results: DEHP Eq in unwashed EC (M1) was $13,273 \pm 1,508 \mu\text{g/l}$ in the 7-day group,

$17,974 \pm 2,920 \mu\text{g/l}$ in the 14-day group and $33,060 \pm 4,949 \mu\text{g/l}$ in the 37-day group. In all three groups a significant reduction in DEHP Eq was observed following the MAT washing procedure (M2 = 7-day group: $34 \pm 5\%$; 14-day group: $31 \pm 5\%$ and 37-day group: $39 \pm 8\%$). However, after washing and storing for 24 hours at room temperature in the provided MAT transfusion bag, a significant increase in DEHP exposure in all groups (7-day group: $14,095 \pm 1,225 \mu\text{g/l}$ ($+5,395 \pm 971 \mu\text{g/l}$); 14-day group: $17,413 \pm 3,119 \mu\text{g/l}$ ($+4,955 \pm 2,543 \mu\text{g/l}$); 37-day group: $23,586 \pm 1,886 \mu\text{g/l}$ ($+3,558 \pm 1,756 \mu\text{g/l}$)) was detectable.

Discussion: MAT enables a significant reduction in the DEHP load of stored EC. The recurrent increase after washing, which is due to non-DEHP-free disposable MAT products, counteracts the success of prior MAT application.

KEYWORDS

Mechanical rinsing, stored packed red blood cells, storage damage, DEHP, phthalate, plasticizers