

# Autologe Hämotherapieverfahren – medizinische Verfahren und rechtliche Grundlagen

## Einleitung

Unter dem Begriff der autologen Hämotherapie im engeren Sinne fasst man Verfahren zusammen, bei denen ein Mensch im Rahmen operativer Eingriffe sein eigenes Blut zurückerhält. Man unterscheidet hierbei drei Verfahren:

- Die präoperative Eigenblutspende (EBS)
- Die unmittelbar präoperative normovolämische Hämodilution
- Die intra- und postoperative Rückgewinnung autologen Blutes

Ziel dieser drei Verfahren ist das Einsparen von Fremdbluttransfusionen und damit von Fremdsponderexpositionen mit ihren Infektions- und Immunisierungsrisiken (1, 2).

Die Hämotherapie-Richtlinien (3) definieren in Abschnitt 2.8: „Bei der autologen Hämotherapie werden dem Patienten eigenes Blut bzw. Blutkomponenten, welche für einen geplanten medizinischen Eingriff präoperativ entnommen oder perioperativ gesammelt wurden, retransfundiert.“ Die autologe Hämotherapie umfasst also in erster Linie Therapieverfahren, bei denen im zeitlichen Zusammenhang mit Operationen patienteneigenes Blut zum Zweck der Retransfusion gesammelt wird.

Die Eigenblutspende und Anwendung von autologem Blut oder Blutbestandteilen am Patienten existiert jedoch auch ohne zeitlichen Zusammenhang mit einer Operation. Solche Therapieformen finden sich in der Schulmedizin, als Außenseitermethoden und als experimentelle Verfahren. Außenseitermethoden sind verschiedene Verfahren der homöopathischen Eigenblutanwendung. Daneben gibt es neuere, zum Teil noch experimentelle Verfahren mit Gewinnung, Bearbeitung, Lagerung und Rückgabe autologen Blutes, die als autologe Hämotherapie im weiteren Sinne bezeichnet werden können. Genannt seien hier nur:

- Die Gabe autologer Serum-Augentropfen
- Die lokale Applikation autologer Thrombozytenkonzentrate
- Therapieverfahren mit autologen dendritischen Zellen

Das Therapieziel dieser Verfahren ist immer ein anderes.

- Autologe Serum-Augentropfen dienen der Beschwerdelinderung bei bestimmten Erkrankungen mit Affektion der Augenhornhaut wie Siccasyndrom, chronischen Hornhautulcera u.a.
- Autologe Thrombozytenkonzentrate werden mit und ohne ex vivo vorgenommener Gerinnungsauslösung mit Calcium und Thrombin

Prof. Dr. med. Robert Zimmermann<sup>1</sup>,  
Dr. jur. Albrecht W. Bender<sup>2</sup>, Prof. Dr. med. Volker Weisbach<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung in der Chirurgischen Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen

<sup>2</sup>Justitiariat, Kaufmännische Direktion, Universitätsklinikum Erlangen, Maximiliansplatz 2, 91054 Erlangen

## Zusammenfassung

Unter dem Begriff der autologen Hämotherapie im engeren Sinne fasst man Verfahren zusammen, bei denen ein Mensch im Rahmen operativer Eingriffe sein eigenes Blut zurückerhält. Man unterscheidet hierbei die präoperative Eigenblutspende, die unmittelbar präoperative normovolämische Hämodilution und die intra- und postoperative Rückgewinnung autologen Blutes. Ziel aller drei Verfahren ist das Einsparen von Fremdbluttransfusionen und damit von Fremdsponderexpositionen mit ihren Infektions- und Immunisierungsrisiken. Die Eigenblutspende und Anwendung autologer Blutbestandteile am Patienten existiert jedoch auch ohne zeitlichen Zusammenhang mit einer Operation. Solche Therapieformen finden sich in der Schulmedizin, als Außenseitermethoden und als experimentelle Verfahren. In der Schulmedizin spielen vor allem die Gabe autologer Serum-Augentropfen und die lokale Applikation autologer Thrombozytenkonzentrate eine gewisse Rolle. In dieser Übersichtsarbeit wird auf die medizinischen und die arzneimittelrechtlichen Aspekte der genannten Verfahren eingegangen.

## Summary

The term autologous hemotherapy in the strict sense summarizes methods where a person gets back his own blood intra- or postoperatively. We discern preoperative autologous blood donation some weeks before surgery, normovolemic hemodilution immediately before surgery, and intra- and postoperative salvage of autologous blood. The goal of all three methods is to avoid homologous blood transfusion, i.e. to avoid exposure to infectious agents and foreign antigens. Preparation and application of autologous blood components exists, however, also outside the context of major surgery. Such therapies are performed in academic medicine and as medical treatments not yet officially recognised. In academic medicine, especially the use of autologous serum eye drops and the local application of autologous platelet concentrates play a certain role. In this review article we discuss the medical and regulatory aspects of the mentioned procedures.

zur Wundheilung und Geweberegeneration lokal aufgebracht. Hierbei spricht man zum Teil auch von der Anwendung von Plättchengel, Plättchenreichem Plasma (PRP) oder Plättchen-Fibrin-Gel. Therapieprinzip ist die lokale Bereitstellung von den Thrombozyten entstammenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie PDGF, VEGF und TGF- $\beta$ .

- Therapieverfahren mit autologen dendritischen Zellen als tumorantigen-präsentierende Zellen spielen schließlich im Rahmen innovativer Tumorstabilisierungsschemata bei einzelnen geeigneten Tumorentitäten eine Rolle, zum Beispiel beim metastasierten malignen Melanom.

Auf einige arzneimittelrechtlich wichtige Aspekte bei der Herstellung autologer Serum-Augentropfen und autologer Thrombozytenkonzentrate

wird am Ende dieses Aufsatzes hingewiesen. Die Therapieverfahren mit autologen dendritischen Zellen werden dagegen nicht weiter behandelt, da sie nur in hochspezialisierten Krankenhäusern zur Anwendung kommen.

### Präoperative Eigenblutspende (EBS)

Bei der präoperativen Eigenblut- oder Eigenblutkomponentenentnahme werden Vollblut bzw. Blutkomponenten vor einer Operation entnommen und nach Lagerung bei Bedarf retransfundiert. Die EBS kann ihren fremdblutsparenden Effekt nur entfalten, wenn durch ausreichenden zeitlichen Vorlauf die Möglichkeit besteht, dass der Patient noch vor der Operation mindestens einen Teil des entnommenen Blutes neu bildet. Nur dann stehen durch die Summe des nachgebildeten und des gelagerten Blutes des Patienten netto mehr Blutzellen zur Verfügung als bei Nichtdurchführung dieses Verfahrens (4).

Daher ist eine genaue Planung und Organisation bei der präoperativen Eigenblutentnahme erforderlich. Der Operationstermin soll grundsätzlich vorhersehbar sein und mit zeitlich ausreichendem Vorlauf verbindlich festgelegt werden. Daneben empfiehlt sich ein Herstellungsverfahren,

das eine möglichst lange Lagerungszeit des Eigenbluts erlaubt. Erythrozytenkonzentrate können je nach verwendeter additiver Lösung 6 - 7 Wochen gelagert werden, leukozytendepletiertes Vollblut kann 6 Wochen, nicht leukozytendepletiertes Vollblut sogar nur 5 Wochen gelagert werden.

Der Zweck der präoperativen autologen Spende liegt darin, im zeitlichen Zusammenhang mit Operationen Fremdbluttransfusionen mit ihren spezifischen Risiken zu vermeiden. Insbesondere das Risiko, durch Fremdblut Hepatitisviren oder HIV zu übertragen, hat der präoperativen autologen Spende zeitweise erhebliche Bedeutung verschafft. Wesentlich hat dazu die Grundsatzentscheidung des BGH vom 17. Dezember 1991 beigetragen. Mit diesem Urteil wurde die Anwendung von Schwellenwerten in der Aufklärung über die Eigenblutspende und -anwendung gängige Praxis (5). Die vom BGH damals aufgestellten Grundsätze hat der Gesetzgeber unverändert in § 13 Abs. 1 S. 5 Transfusionsgesetz (TFG) übernommen.

Als fremdblutsparenden Effekt der präoperativen autologen Spende errechnete die Cochrane Collaboration in ihren Metaanalysen publizierter Daten eine relative Reduktion der



Fremdspenderexposition von 68 % und eine absolute Expositionsvermeidung von 44 % (6). Damit ist der fremdblutsparende Effekt der EBS sogar etwas besser als der der intraoperativen Blutrückgewinnung mit maschineller Autotransfusion (MAT).

In der klinischen Praxis ist der Umfang der Eigenblutherstellung in Deutschland seit über 10 Jahren stark rückläufig. Nach den Zahlen des Paul-Ehrlich-Instituts standen im Jahr 2010 einer Zahl von 4,76 Mio. freigegebenen homologen Erythrozytenkonzentraten (EK) 34.700 autologe Vollblut- bzw. EK-Einheiten gegenüber, was einem Anteil der EBS an allen Einheiten von 0,72 % entspricht (7). Rechnet man die bei der perioperativen Wundblutrückgewinnung anfallenden Transfusionseinheiten mit dazu, so wird der tatsächliche Anteil der EBS an der Erythrozytenversorgung noch kleiner.

## Risiken der EBS

Während die Risiken der Infektionsübertragung bei der autologen Transfusion relativ gering sind - sie beschränken sich auf Fälle von Konserven- bzw. Empfängerwechselung -, ergibt sich durch die Spende autologen Blutes ein nur der autologen Hämotherapie zugehörendes, eigenständiges weiteres Risiko, das der



Patient, der nur homologe Blutkomponenten erhält, gar nicht zu tragen hat: Das Risiko unerwünschter Ereignisse während und nach der Spende autologen Blutes. Oft handelt es sich bei Eigenblutspendern um ältere Patienten mit bereits vorgeschädigtem Herz-Kreislaufsystem. Gefürchtet werden bei ihnen im Rahmen der Blutspende auftretende vasovagale Reaktionen mit Bradykardie und schwerer Hypotonie (8). Diese treten zwar auch bei Fremdblutspendern gelegentlich auf, sind für diese aber, da sie noch ein gesundes Herz-Kreislaufsystem haben, in aller Regel selbstlimitierend und klinisch ungefährlich. Anders kann es sich beim autologen Spender verhalten, bei dem die vasovagale Reaktion zu akut lebensbedrohlicher Minderperfusion hinter Gefäßstenosen insbesondere im Herzmuskel und im Zentralnervensystem führen kann.

Neben der Gefährdung durch akut während der Eigenblutspende eintretende hypotone Reaktionen zeigten sich in einer Studie bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruck-Messung vor und jeweils nach 2 in wöchentlichem Abstand erfolgenden präoperativen Eigenblutspenden bei 25 % der Patienten insbesondere nachts RR-Verläufe, die mit einem erhöhten Risiko cerebraler oder myokardialer Ischämien einhergehen könnten (9).

Da die gewonnenen autologen Vollblutkonserven oder Erythrozytenkonzentrate wochenlang gelagert werden müssen, weisen sie den typischen Lagerungsschaden mit 2,3-DPG-Verlust, Membranschädigung, Kaliumefflux und verringerter Deformierbarkeit auf. Inwieweit dies klinisch bei der EBS eine Rolle spielt, ist unklar.

Bei seiner 58. Sitzung am 17. März 2005 verabschiedete der Arbeitskreis Blut (AK-Blut) das Votum 32 zum Thema „Aktuelle Empfehlungen zur autologen Hämotherapie“ (10). Dieses Votum kämpft ersichtlich mit dem Problem, dass vor dem Hintergrund der genannten Risiken der EBS einerseits und der im Jahr 2005 erreichten Sicherheit von Fremdblutkomponenten andererseits eigentlich kein Raum mehr für die Indikationsstellung zur präoperativen Eigenblutspende verbleibt (10).



Denn seit dem BGH-Urteil von 1991 zur Aufklärung über die Behandlungsalternative Eigenblut hat sich die Infektionssicherheit von Fremdblutkomponenten entscheidend verbessert. Wesentliche Faktoren, die dazu beigetragen haben, sind Verbesserungen bei der Spenderaus-

wahl, bei den Testverfahren zur Erkennung infektiöser Spenden, hier sowohl Verbesserungen der serologischen Tests als auch die Einführung der Verfahren des Virusdirektnachweises, sowie bei der Herstellung, hier besonders die Einführung der generellen Leukozytendepletion. Vor diesem Hintergrund ist es durchaus nicht abwegig, zu vermuten, dass das Entnahmerisiko bei der präoperativen Eigenblutspende heute bereits generell das extrem gering gewordene Restrisiko der allogenen Transfusion übertrifft.

Der Grund, warum trotzdem niemand die völlige Einstellung der präoperativen Eigenblutspende propagiert, liegt in der nicht auszuschließenden Möglichkeit, dass jederzeit wieder eine derzeit noch unbekanntere, aber zu schwerwiegender Erkrankung und zum Tod führende, durch Blut übertragbare Infektionskrankheit neu auftreten könnte (5).

Im Votum 32 des AK-Blut werden zwei wesentliche Aspekte entwickelt, dieses Dilemma medizinisch verantwortungsgerecht aufzulösen. Zum einen empfiehlt der AK-Blut ausdrücklich die Individualisierung der Indikationsstellung unter Berücksichtigung des zu erwartenden fremdblutsparenden Effekts einerseits und der Kontraindikationen andererseits. Als

Kontraindikationen gelten unter Wertung des Einzelfalles nach Abschnitt 2.8.1.2 der Hämotherapie-Richtlinien (3):

- akute Infektionen mit der Möglichkeit einer hämatogenen Streuung
- Verdacht auf infektiöse Magen-Darm-Erkrankungen
- akute Erkrankungen ungeklärter Genese
- frischer Herzinfarkt (< 3 Monate)
- instabile Angina pectoris
- Hauptstammstenose der Koronararterien
- klinisch wirksame Aortenstenose
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Synkopen unklarer Genese
- Verdacht auf fokale Infektionen

Zum zweiten, und das ist vielleicht noch wichtiger, soll der Patient nach dem Votum 32 des AK-Blut intensiver als bisher über das Für und Wider der präoperativen Eigenblutspende aufgeklärt werden, damit er eigenverantwortlich mitentscheiden kann. Der AK-Blut schreibt hierzu wörtlich:

*„Beim heutigen Stand der medizinischen Wissenschaft ist es jedoch erforderlich, wie bei jedem anderen Behandlungsverfahren auch, den Patienten nicht nur über die Möglichkeit der Eigenblutanwendung, sondern grundsätzlich über die Vor- und Nachteile autologer und homologer Hämotherapieverfahren aufzuklären. Dies führt zu eigenverantwortlicher*

*Mitbestimmung und Mitentscheidung der ärztlichen Behandlung.“*

## Arzneimittelrechtliche Aspekte der präoperativen Eigenblutspende

Die präoperative Entnahme von Eigenblut ist eine Arzneimittelherstellung gemäß § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), die unter den Voraussetzungen des § 13 AMG der Herstellungserlaubnis bedarf (5, 11). Grundsätzlich sind diese Voraussetzungen gegeben, wenn die Eigenblutherstellung gewerbs- oder berufsmäßig erfolgt, was bei der Herstellung im Krankenhaus unter ärztlicher Verantwortung gegeben ist. Allerdings wurde in § 13 Abs. 2b AMG als Ausnahme normiert, dass der Arzt, der Arzneimittel „zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellt“, keiner Herstellungserlaubnis bedarf. Er muss aber der Anzeigepflicht nach § 67 AMG genügen. Hier hat eine Änderung des Grundgesetzes, die mit dem 15. AMG-Änderungsgesetz (15. AMG-ÄndG) vom 17. Juli 2009 in das AMG übernommen wurde, die rechtliche Situation entscheidend verändert. Früher war das AMG überhaupt nur dann anwendbar, wenn Arzneimittel in Verkehr gebracht wurden. Inverkehrbringen ist nach § 4 Abs. 17 AMG das

Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere. Seit der 15. AMG-Novelle ist das AMG auch dann anzuwenden, wenn Arzneimittel hergestellt, aber nicht in Verkehr gebracht werden.

Die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG setzt voraus, dass der Arzt das Eigenblut in seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten selbst herstellt (Personenidentität zwischen Hersteller und Anwender). Bei der Einschaltung von Dritten liegt eine erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung nur vor, wenn der Arzt seine fachliche Verantwortung wahrnehmen kann, weil er sich nur von ihm „unterstellten Personal unterstützen“ lässt und er deshalb die Qualität und Unbedenklichkeit des so hergestellten Arzneimittels selbst beurteilen kann. Die Herstellung gemeinsam mit medizinischem Hilfspersonal ist hiernach möglich. Da die Einzelheiten aber umstritten sind, ist dringend anzuraten, in allen Zweifelsfällen die Frage der Herstellungserlaubnis mit der für die Erteilung örtlich zuständigen Arzneimittelbehörde des Landes schriftlich abzuklären, denn nach § 96 S. 1 Nr. 4 AMG kann mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr bestraft werden, wer Blutprodukte unter

Verstoß gegen § 13 Abs. 1 AMG ohne Erlaubnis herstellt (5).

Die Qualifikationsvoraussetzungen für die in der Arzneimittelherstellung tätigen Personen, die benannt werden müssen, damit eine Herstellungserlaubnis erteilt werden kann, sind in § 15 AMG festgelegt. Für die Herstellung und Prüfung von autologen Blutzubereitungen ist in § 15 Abs. 3 S. 3 Nr. 3 AMG für die sachkundige Person der Nachweis einer qualifizierten praktischen Tätigkeit vorgeschrieben und zwar entweder eine mindestens sechsmontatige transfusionsmedizinische Erfahrung oder eine einjährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutzubereitungen.

Die präoperative Entnahme von Eigenblut ist, wie schon festgestellt wurde, eine Arzneimittelherstellung. Bei entnommenen Eigenblutkonserven





handelt es sich, unabhängig davon, ob das Eigenblut in Blutkomponenten aufgetrennt oder als leukozyten-depletiertes Vollblut gelagert wird, um Blutzubereitungen i. S. von § 4 Abs. 2 AMG. Arzneimittel aus Blut unterfallen neben dem AMG auch dem TFG. Deshalb ist Eigenblut-Spende im Sinne von § 2 Nr. 1 TFG und die Einrichtung, die Eigenblut entnimmt, testet, bearbeitet, lagert und/oder in Verkehr bringt, ist eine Spendeinrichtung im Sinne von § 2 Nr. 2 TFG. Nach § 4 TFG darf eine Spendeinrichtung nur betrieben werden, wenn

1. eine ausreichende personelle, bauliche, räumliche und technische Ausstattung vorhanden ist,
2. der Träger der Spendeinrichtung eine leitende ärztliche Person bestellt hat, die die erforderliche Sachkunde nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft besitzt, und
3. bei der Durchführung der Spendeentnahmen ein Arzt anwesend ist (dies kann wegen § 4 S. 2 TFG auch die leitende ärztliche Person selbst sein).

Die erforderliche Sachkunde für die leitende ärztliche Person ist nicht im TFG, sondern in den Hämotherapie-Richtlinien (3) geregelt. Grundsätzlich findet sich dort in Abschnitt 1.4.2.1 als eine Qualifikationsvoraussetzung

für die leitende ärztliche Person einer Spendeinrichtung die Facharztanerkennung für Transfusionsmedizin. Nur und ausschließlich für Einrichtungen zur präoperativen Gewinnung autologer Blutkomponenten ist etwas anderes festgelegt: Nach Abschnitt 1.4.2.3 in Verbindung mit Abschnitt 2.8.5 ist für die leitende ärztliche Person eine mindestens sechsmönatige transfusionsmedizinische Erfahrung oder eine einjährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutzubereitungen ausreichend. Dies ist nun exakt die gleiche Qualifikation, die man als sachkundige Person nach § 15 Abs. 3 S. 3 Nr. 3 AMG benötigt, so dass es in der Praxis nahe liegt, dass die Aufgaben der Leitung der Spendeinrichtung und der sachkundigen Person im Falle der Herstellung ausschließlich zur autologen Hämotherapie mit Herstellungserlaubnis in Personalunion ausgeübt werden, was

nach § 14 Abs. 2a AMG gesetzlich zulässig ist.

Das bedeutet, dass es jedenfalls bei der Mindestqualifikation der verantwortlichen ärztlichen Person einer Einrichtung mit präoperativer Entnahme von Eigenblut gar keine Rolle spielt, ob eine herstellungserlaubnispflichtige oder eine herstellungserlaubnisfreie Konstellation vorliegt. Ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich, sind allerdings weitere verantwortliche Personen erforderlich. Trotzdem hat die Frage, ob man eine Herstellungserlaubnis für die präoperative Entnahme von Eigenblut anstreben solle oder nicht, im Grunde weitgehend an Bedeutung verloren.

Nach der ebenfalls anwendbaren Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) ist immer dann, wenn es einer Herstellungser-



laubnis bedarf, auch ein Leiter der Herstellung und ein Leiter der Qualitätskontrolle zu bestellen. Die Aufgaben dieser Verantwortungsträger sind relativ detailliert in § 12 AMWHV beschrieben. Das Problem an diesen Aufgabenbeschreibungen besteht in der Überschneidung mit dem Verantwortungsbereich der sachkundigen Person, der in § 19 AMG geregelt ist. Für den Leiter der Herstellung und den Leiter der Qualitätskontrolle sind keine speziellen Qualifikationsnachweise erforderlich. Dennoch dürfen beide Aufgabenbereiche nicht von ein und derselben Person wahrgenommen werden. Deshalb kann die sachkundige Person nur entweder zugleich Leiter der Herstellung oder Leiter der Qualitätskontrolle sein.

Durch das 14. AMG-Änderungsgesetz vom 29. August 2005 wurden Eigenblutkomponenten unter den Begriff des Fertigarzneimittels subsumiert. Sie bleiben über § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG aber von der Pflicht zur Zulassung beim PEI ausgenommen. Dennoch hat die Einordnung von Eigenblutkomponenten als Fertigarzneimittel Konsequenzen. Werden diese nämlich in Verkehr gebracht, ist ein Stufenplanbeauftragter nach § 63a AMG und ein Informationsbeauftragter nach § 74a AMG zu bestellen. Die Wahrnehmung dieser Funktionen in Personalunion durch die sachkun-

dige Person ist nicht ausgeschlossen und spezielle Qualifikationen sind nicht geregelt, so dass grundsätzlich auch diese Funktionen in Personalunion mit den Aufgaben des Leiters der Spendeeinrichtung und des Leiters der Herstellung oder der Qualitätskontrolle ausgeübt werden können.

§ 5 Abs. 1 TFG legt fest, dass nur Personen zur Spendeentnahme zugelassen werden dürfen, die unter der Verantwortung einer approbierten ärztlichen Person nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für tauglich befunden worden sind. Dies gilt auch für Eigenblut, wobei § 5 Abs. 2 TFG ausdrücklich auf Besonderheiten bei autologen Hämotherapieverfahren auch in der Auswahl der spendenden Personen hinweist. Die Bedeutung der Kontraindikationen, insbesondere soweit sie in den Hämotherapie-Richtlinien aufgelistet sind, wird durch § 5 Abs. 1 Nr. 2 TFG unterstrichen, wo es heißt: „Die Zulassung zur Spendeentnahme soll nicht erfolgen, soweit und solange die spendewillige Person nach Richtlinien der Bundesärztekammer von der Spendeentnahme auszuschließen oder zurückzustellen ist.“

Nach § 5 Abs. 3 TFG hat die sachkundige Person dafür zu sorgen, dass die spendende Person vor der

Freigabe der Spende nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker, mindestens auf humanes Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionsmarker untersucht wird. Bei Eigenblutentnahmen sind diese Untersuchungen nach den Besonderheiten dieser Entnahme durchzuführen. Wegen Abschnitt 2.8.1.3 der Hämotherapie-Richtlinien bedeutet dies für die Praxis, dass bei Eigenblut nur die serologischen Untersuchungen auf Anti-HIV, Anti-HCV und HBsAg durchzuführen sind, während ein Virusgenomnachweis mittels PCR oder vergleichbarer Verfahren entfallen kann. Bei Ablehnung dieser Untersuchungen durch den Patienten oder bei positiven Ergebnissen ist nach Risikoabwägung über Eigenblutentnahme und Retransfusion erneut zu entscheiden.

### **Intra- und postoperative Wundblutrückgewinnung – maschinelle Autotransfusion (MAT)**

Unter der maschinellen Autotransfusion verstehen die Hämotherapie-Richtlinien die Retransfusion von intra- und/oder postoperativ gesammeltem Wundblut als gewaschenes Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 6 Stunden ab Beginn der

Wundblutsammlung **(3)**. Das Verfahren beruht auf Arbeitsteilung: Dem Operateur obliegt die Wundblutsammlung im OP-Gebiet mit dem Vakuumsauger, während die Aufbereitung zur autologen Transfusions-einheit Aufgabe des Anästhesisten ist. Gesammeltes Wundblut muss mit Heparin-, Zitrat- oder Acid-citrate-dextrose-(ACD-)Lösungen antikoaguliert werden. Postoperativ kann auch Drainageblut gesammelt werden, wobei dieses in vivo defibriniert ist und nicht antikoaguliert werden muss.



Die sich der Sammlung anschließende Aufbereitung des Wundblutes besteht aus der Gewinnung des Erythrozytenkonzentrats durch Zentrifugation und der Entfernung von hämolytischem Plasma, aktivierten Gerinnungsfaktoren, fibrinolytischen Substanzen, Zytokinen und Antikoagulantien durch Waschen. Die ver-

fügbaren Autotransfusionsgeräte arbeiten entweder diskontinuierlich mit einem Wechselspiel aus Entnahme, Aufbereitung und Rückgabe oder kontinuierlich nach dem aus der Apherese bekannten Elutriationsprinzip **(12)**. Die anstelle der MAT mögliche Transfusion von intra- oder postoperativ gesammeltem, dann aber nicht gewaschenem, sondern nur gefiltertem Wund- oder Drainageblut wird aufgrund der Gefahr der Einschwemmung der bereits genannten biologisch aktiven Substanzen ausdrücklich nicht empfohlen **(3)**. Solche Verfahren beinhalten das Risiko einer disseminierten intravasculären Gerinnung (DIC), einer Nierenschädigung oder eines Lungenversagens (ARDS).

Die MAT ist bei solchen Eingriffen indiziert, bei denen ein Blutverlust von mehr als 20 % des Körperblutvolumens des Patienten zu erwarten ist oder bei denen in mindestens 10 % der Fälle mit einer Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten zu rechnen ist. In einer großen Fallsammlung aus den USA blieb es bei 16,8 % der Patienten bei der bloßen Wundblutsammlung, ohne dass sich dann eine MAT mit Retransfusion anschloss **(13)**. Bei weiteren 29,8 % der Patienten wurde weniger Eigenblut per MAT zurückgegeben, als der Menge eines Fremd-

erythrozytenkonzentrats entspricht. Nach den Daten dieser Studie waren die Eingriffe mit dem größten fremdblutsparenden Effekt herzchirurgische Operationen, gefäßchirurgische Eingriffe an der Aorta und Organtransplantationen. Dies sind gleichzeitig Eingriffe, bei denen die präoperative Eigenblutspende kontraindiziert oder wegen der Zeitabläufe nicht durchführbar ist. Eingriffe mit geringerem fremdblutsparenden Effekt der MAT waren der Hüftgelenkersatz, Wirbelsäulenoperationen und Eingriffe an der Prostata. Unterschiede in der Operationstechnik und der Erfahrung des Operateurs mit dem jeweiligen Eingriff können entscheidend für oder gegen den Einsatz der MAT sprechen. Es gilt hier, hauseigene Daten zur Transfusionswahrscheinlichkeit zur Grundlage der Entscheidung für oder gegen die MAT zu machen.

Die MAT ergibt eine relative Reduktion der Fremdspenderexposition von 38 % und eine absolute Expositionsvermeidung von 21 % **(14)**. Der fremdblutsparende Effekt der MAT ist damit klar erwiesen, allerdings etwas geringer als derjenige der präoperativen EBS. Allerdings ist die MAT risikoärmer als die EBS, die eigenständige Spenderisiken hat, welche ihren fremdblutsparenden Nutzen wie besprochen wahrscheinlich aufheben.



Die MAT hat darüber hinaus den Vorteil, bei hohen intraoperativen Blutverlusten kurzfristig Blut zur Retransfusion bereit zu stellen, was insbesondere dann wichtig ist und lebensrettend sein kann, wenn lange Versorgungswege von einem externen Blutspendedienst zum Krankenhaus bestehen. Von spezieller Bedeutung ist die MAT für Angehörige der Religionsgemeinschaft der Zeugen Jehovas, denen die MAT oftmals erst die Möglichkeit eröffnet, einen größeren operativen Eingriff überhaupt zu wagen.

Hansen nennt eine Zahl von etwa 160.000 MAT-Anwendungen pro Jahr in Deutschland **(12)**. Seine Angaben sowie die Angaben der genannten großen amerikanischen Fallserie **(13)** legen Retransfusionsquoten des MAT-Blutes zwischen 80 und 85 % und Retransfusionsvolumina von 2,0 bis 2,8 Transfusionseinheiten pro Patient nahe. Dies würde etwa 320.000 bis 380.000 nicht benötigten homologen Erythrozytenkonzentraten entsprechen. Bezieht man diese Zahlen auf den Verbrauch von etwa 4,1 Mio. homologen Erythrozytenkonzentraten und von weniger als 50.000 autologen, präoperativ gespendeten Transfusionseinheiten in Deutschland **(7)**, kommt man zur Schlussfolgerung, dass die MAT in der Erythrozytentransfusion immer-

hin 7 bis knapp 9 % aller Transfusionseinheiten liefert. Sie ist das mit Abstand wichtigste fremdblutsparende autologe Hämotherapie-Verfahren in Deutschland.

### Risiken der MAT

Die MAT sollte bei bakterieller Kontamination des Operationsfeldes und bei Tumoroperationen unterbleiben, um nicht Bakterien oder Tumorzellen zu verschleppen und septische Reaktionen oder Metastasenbildung zu verursachen. Bei Tumoroperationen besteht allerdings die Möglichkeit, durch Bestrahlung des Wundblutes mit ionisierender Strahlung in einer Dosis von 50 Gy kontaminierende Tumorzellen proliferationsunfähig zu machen. Tatsächlich wird die MAT trotz dieser von Hansen entwickelten und propagierten Option in Deutschland in der Karzinomchirurgie nach wie vor wenig genutzt, oft gar nicht so sehr, weil die Möglichkeit der Wundblutbestrahlung fehlt, sondern weil das Verfahren prinzipiell abgelehnt wird **(12)**.

Eine Verwechslung ist solange praktisch ausgeschlossen, als das Wundblut am Patienten verbleibt. Anders ist es, wenn das Wundblut vor Retransfusion bestrahlt oder aus irgendwelchen sonstigen Gründen vom Patienten vorübergehend ent-



fernt wird. In diesen Fällen ist auf sorgfältige Identitätssicherung zu achten und vor Beginn der Retransfusion der Bedsidetest mit Patientenblut und aufbereitetem Wundblut durchzuführen. Jedenfalls muss eine Fehltransfusion im ABO-System mit der möglichen Folge einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion vermieden werden.

Das Risiko der Luftembolie bei der MAT ist bei Verwendung moderner Autotransfusionsgeräte mit Luftdetektoren praktisch ausgeschlossen. Allerdings sollte die Drucktransfusion von aufbereitetem Wundblut nur nach sehr sorgfältiger Entlüftung des Transfusionsbeutels erwogen, besser noch ganz vermieden werden.

Im Gegensatz zur Verwendung nur gefilterten, nicht gewaschenen Wundblutes ist bei der MAT das Risiko einer disseminierten intravasalen

Gerinnung (DIC), einer Nierenschädigung oder eines Lungenversagens (ARDS) extrem gering. Obwohl Wundblut öfters auch dann, wenn keine bakterielle Kontamination des Operationsfeldes erkennbar ist, Keime aus dem Operationsfeld enthält, ergibt sich daraus wegen der in den Hämotherapie-Richtlinien festgeschriebenen kurzen Zeitspanne von maximal 6 Stunden zwischen Gewinnung und Retransfusion kein relevantes klinisches Problem.

Da die Erythrozyten des MAT-Bluts innerhalb von 6 Stunden retransfundiert werden müssen, weisen sie noch nicht den für gelagerte Erythrozytenkonzentrate typischen Lagerungsschaden mit 2,3-DPG-Verlust, Membranschädigung, Kaliumefflux und verringerter Deformierbarkeit auf (15).

## Arzneimittelrechtliche Aspekte der MAT

In transfusionsmedizinischen und transfusionsrechtlichen Standardlehrbüchern wird bisher die Meinung vertreten, dass die MAT keine Arzneimittelherstellung, sondern Teil des operativen Eingriffs ist, weshalb das AMG nicht zur Geltung komme (2, 5). Diese bisher unstrittige Auffassung ist seit dem Inkrafttreten des 15. AMG-Änderungsgesetzes (15. AMG-ÄndG) ins Wanken gekommen.

Während früher die Gesetzgebungskompetenz des Bundes aus Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 Grundgesetz auf „den Verkehr mit Arzneien“ beschränkt war, erstreckt sie sich heute auf „das Recht der Arzneien“ unabhängig von einem Inverkehrbringen der Arzneimittel. Diese Grundgesetzänderung wurde durch das 15. AMG-ÄndG vom Juli 2009 im AMG umgesetzt. Seither ist die Abgabe keine Voraussetzung mehr für die Anwendung des AMG und damit auch des TFG. Unter Berufung auf diese Erweiterung des Geltungsbereiches des AMG gehen einige Arzneimittelbehörden dazu über, die MAT dem Regime des Arzneimittelrechts und damit auch dem des Transfusionsrechts unterwerfen zu wollen und Anzeigen nach § 67 AMG zu fordern. Diese Einordnung ist aber weder rechtlich vorgegeben noch sachlich geboten und überdies geeignet, das wichtigste fremdblutsparende Verfahren in Deutschland zum Erliegen zu bringen.

Hierzu liegen bereits zwei sehr detaillierte Stellungnahmen aus dem Universitätsklinikum Erlangen vor (16, 17), weshalb nachfolgend nur stichpunktartig auf die wesentlichsten Argumente eingegangen werden soll, warum die MAT unter keinen Umständen als Arzneimittelherstellung, sondern im Interesse der

Patienten als untrennbarer Teil des operativen Eingriffs einzuordnen ist.

Wäre das AMG auf die MAT anwendbar, dann müssten auch die Vorgaben des TFG erfüllt werden. Nach § 5 Abs. 3 TFG sind Blutspender – auch autologe Blutspender – auf Infektionsmarker zu testen. Nach § 5 Abs. 3 S. 1 TFG ist der Spender „vor der Freigabe der Spende nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker, mindestens auf Humanes Immundefekt Virus (HIV)-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus-Infektionsmarker“ zu untersuchen. Für Eigenblut gibt es eine Sonderregelung in § 5 Abs. 3 S. 2 TFG, wonach „diese Untersuchungen nach den Besonderheiten dieser Entnahmen durchzuführen“ sind. Diese Regelung bezieht sich auf die Entbehrlichkeit der Untersuchungen auf Virusgenome bei Eigenblut. Bei autologen Blutprodukten genügen serologische Untersuchungen auf Anti-HIV, Anti-HCV und HBsAg. Diese sind allerdings unentbehrlich. Ein vollständiger Verzicht auf Infektionstestungen ist nicht vorgesehen und zulässig, soweit das TFG gilt. In § 5 Abs. 3 TFG wird nicht zwischen Wundblut und sonstigem Eigenblut unterschieden. Damit fehlt jede gesetzliche Grundlage, um annehmen zu können, MAT-Blut könne gleichzeitig Arzneimittel sein und



doch nicht der Testpflicht nach § 5 Abs. 3 TFG unterliegen.

Damit wäre die MAT gerade in den Fällen, in denen eine medizinische Indikation und Notwendigkeit besteht, praktisch nicht mehr einsetzbar. Denn die Testung des Patienten auf die normierten Infektionsmarker ist nur bei elektiven Eingriffen möglich, nicht aber bei Notfalleingriffen, bei denen eine Infektionsvoruntersuchung des Patienten naturgemäß nicht stattfinden kann.

Noch weitere unüberwindbare Hindernisse wären die Folge einer Einordnung der MAT als Arzneimittelherstellung. Wenn man die MAT als Arzneimittelherstellung einstuft, dann würde das Krankenhaus hierfür einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG benötigen und müsste eine sachkundige Person i. S. von § 14 AMG mit der in § 15 Abs. 3 AMG vorgesehenen Qualifikation bestellen. Für die MAT als autologe Blutzubereitungen wäre nach § 15 Abs. 3 Nr. 3 AMG „eine mindestens sechsmona-

tige transfusionsmedizinische Erfahrung oder eine einjährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutzubereitungen“ notwendig. Auch ein Leiter der Herstellung und ein Leiter der Qualitätskontrolle wären zu bestellen. Außerdem würde das Krankenhaus, in dem die MAT angewendet wird, zur Spende Einrichtung nach § 2 Nr. 2 TFG. Dies hätte unter anderem zur Folge, dass nach § 4 S. 1 TFG in Verbindung mit Abschnitt 1.4.2.1 der Hämotherapie-Richtlinien das Krankenhaus als Leiter der Spende Einrichtung einen Facharzt für Transfusionsmedizin einsetzen müsste, weil es für die MAT keine Sonderregelung wie in Abschnitt 1.4.2.3 zur präoperativen Gewinnung autologer Blutkomponenten gibt. Diese Funktionen könnten zum Teil in Personalunion ausgeübt werden. Insoweit kann auf die obigen Ausführungen im Abschnitt Arzneimittelrechtliche Aspekte der präoperativen Eigenblutspende verwiesen werden.

Diese Ausführungen zeigen, dass unter dem Regime des AMG und

TFG das seit Jahrzehnten etablierte fremdblutsparende Verfahren der MAT den Patienten im Krankenhaus nicht mehr angeboten werden würde, da die arzneimittel- und transfusionsrechtlichen Vorgaben für die Einrichtungen der Krankenversorgung eine zu hohe Hürde darstellen. Dieser Gefahr kann nur durch eine „patientenfreundliche Auslegung“ des AMG begegnet werden. Die Rückgewinnung des perioperativ anfallenden Blutes ist hiernach nur ein untergeordneter Teil des chirurgischen Eingriffs und keine Arzneimittelherstellung oder Herstellung eines zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffes menschlicher Herkunft, auch wenn das Wundblut gereinigt und im Zuge der Operation zwischengelagert wird.

Dieses Ergebnis bedeutet nicht, dass sich die MAT als Gefahr für den Patienten unkontrolliert „im rechtsfreien Raum“ bewegen würde. Jede MAT-Anwendung muss wie der Eingriff selbst dem ärztlichen Standard entsprechen, dessen Außerachtlassung den Fahrlässigkeitsvorwurf gegenüber dem Arzt nach § 276 Abs. 2 BGB und damit dessen Haftung begründet. Die Freistellung der MAT von den gesetzlichen Vorgaben des AMG und TFG lässt die ärztliche Verantwortung für die Verfahrensqualität unberührt. Ergänzende Qualitäts-

vorgaben in Leitlinien, auch der BÄK, bleiben zulässig und sind sogar empfehlenswert.

## Sonderformen autologer Hämotherapie

### Autologe Serum-Augentropfen

Autologe Serum-Augentropfen werden bei Sicca-Syndrom des Auges und bei epithelialen Hornhautdefekten eingesetzt (**18**). Das arzneilich wirksame Prinzip dieser Therapie ist bisher nicht eindeutig geklärt. Augentropfen aus Eigenserum sind nicht allergen und ihre biomechanischen und biochemischen Eigenschaften sind mit denen des natürlichen Tränenfilms vergleichbar. Sie unterstützen die Proliferation und den intrazellulären Stoffwechsel humaner Hornhautepithelzellen besser als synthetische Produkte. Man vermutet, dass diese beobachteten Wirkungen auf Zytokine zurückzuführen

sind, die während des Gerinnungsvorgangs des entnommenen Vollbluts im Röhrchen aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden (hierzu ausführlicher der nachfolgende Abschnitt über lokal anwendbare Thrombozytenkonzentrate).

Serum-Augentropfen sind Arzneimittel und damit Blutzubereitungen i. S. von § 4 Abs. 2 AMG. Damit sind das AMG und das TFG auf ihre Herstellung vollumfänglich anwendbar. Bisher erfolgten Teilschritte der Herstellung, z. B. das Abseren aus zentrifugierten Röhrchen und das Umfüllen in zur Abgabe bestimmte Gefäße, im offenen System. In diesen Fällen musste die Produktion zwingend unter den Bedingungen Reinraumklasse A in Reinraumklasse B, also unter Laminar-Air-Flow im technisch aufwändigen Reinraumlabor erfolgen. Inzwischen werden auch Systeme angeboten, die eine sterile Herstellung von Serum-Augentropfen im geschlossenen System außerhalb des Reinraumlabors ermöglichen.

Serum-Augentropfen werden in jedem Fall in Verkehr gebracht, denn sie werden dem Patienten zur Heimselbstbehandlung nach Hause mitgegeben.

Dann kann keinerlei Zweifel bestehen, dass eine Herstellungserlaubnis

erforderlich ist. Da das TFG anzuwenden ist, ist die Einrichtung, die Blut zur Herstellung von Serum-Augentropfen gewinnt, eine Spendeeinrichtung. Da die Sonderregelung des Abschnitts 1.4.2.3 der Hämotherapie-Richtlinien nicht zutrifft, muss sie von einem Facharzt für Transfusionsmedizin geleitet werden. Hinsichtlich der einzusetzenden Verantwortlichen und der Möglichkeit, diese Funktionen in Personalunion auszuüben, kann auf die obigen Ausführungen im Abschnitt Arzneimittelrechtliche Aspekte der präoperativen Eigenblutspende verwiesen werden. De facto ist also die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Serum-Augentropfen auf transfusionsmedizinische Einrichtungen beschränkt.

Nach § 5 Abs. 3 TFG ist die für Serum-Augentropfen spendende Person vor der Freigabe der Spende nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker, mindestens auf humanes Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionsmarker zu untersuchen. Das ist auch mehr als sinnvoll, weil die Produkte dem Patienten zur Heimselbstbehandlung nach Hause mitgegeben werden. Insofern sollten Serum-Augentropfen generell nicht abgegeben werden, wenn einer der infektionsserologischen Screeningtests positiv



ausfällt, es sei denn, dass durch ergänzende Untersuchungen Infektiosität so weit als möglich ausgeschlossen werden konnte (19).

### Autologe Thrombozytenkonzentrate

Blutstillung nach Gewebsverletzung ist nur der erste Schritt zur Wiederherstellung der Integrität der verletzten Strukturen, die dem Heilungsprozess folgen müssen. Es kann deshalb gar nicht verwundern, dass sich in den Alpha-Granula von Thrombozyten Wachstumsfaktoren finden, die wichtige Funktionen bei der Angiogenese, der Heilung von Weichteilstrukturen und der Knochenheilung besitzen: Der Vascular endothelial growth factor (VEGF), die Heterodimere AA, AB und BB des Platelet-derived growth factor (PDGF), Transforming growth factor (TGF)- $\beta_1$  und - $\beta_2$  sowie der Insulin-like growth factor (IGF) (20).

Ohne Zweifel kommt die Funktion der Thrombozyten als Mittlerzelle bei der Ingangsetzung von Gewebsheilungsprozessen auch bei der systemischen Applikation zum Tragen, wird dort aber bisher wenig beachtet. Anders ist dies bei der lokalen Anwendung von Thrombozyten, die in verschiedenen Fachdisziplinen untersucht wurde.

In den Anfängen der lokalen Anwendung von Thrombozyten wurde der Versuch unternommen, die Heilung chronischer, nicht heilender Hautwunden zu beschleunigen. Bei tiefen diabetischen Ulcera war die Therapie so erfolgreich, dass die Rate der Amputationen gesenkt werden konnte. Auch bei Verbrennungen wurden Thrombozyten lokal eingesetzt. Aus diesen Konzepten heraus wurde ein Arzneimittel entwickelt, das zur lokalen Anwendung bei schlecht heilenden Ulcera cruris insbesondere bei Diabetikern zugelassen war: Becaplermin (Regranex®), ein Gel mit hochdosiertem rekombinantem PDGF-BB zur örtlichen Anwendung. Im Juni 2011 wurde allerdings der Vertrieb in Europa wegen niedrigen Umsatzes eingestellt. Schon 10 Jahre zuvor war eine langfristige Sicherheitsstudie zum Ergebnis gekommen, dass Anwender häufiger als Nicht-Anwender an Krebs erkrankt seien.

In der Augenheilkunde wurde der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten zur Behandlung von Maculalöchern erforscht. Nach anfänglichem Enthusiasmus kehrte hier allerdings Ernüchterung ein, denn die Verbesserung des durchschnittlichen postoperativen Befundes durch lokale Thrombozytenapplikation ging nicht mit einer signifikanten Visusverbesserung einher und hatte überdies keinen Bestand, da sich die zunächst verschlossenen Maculalöcher meist wieder öffneten (21, 22).

Eine gewisse Rolle spielen lokale Thrombozytenanwendungen in der plastischen Chirurgie und Schönheitschirurgie zur Verbesserung der Wundheilung und in der Sportmedizin zur Heilung von Sehnen- und



Knochenverletzungen. Ein weiteres Fachgebiet, in dem in jüngster Zeit der lokale Einsatz von Thrombozyten erprobt wurde, ist die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Zwei Indikationen stehen hier im Vordergrund:

- Die operative Behandlung von Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich hinterlässt oft ausgedehnte knöcherne Defekte, die auch mit sekundären Operationen nur schwer zu schließen sind.



- Die Implantation künstlicher Zähne erfordert in der Regel vorangehende operative Maßnahmen, um die Atrophie des zahnlosen Kiefers umzukehren und eine tragfähige knöcherne Grundlage für die Implantate zu schaffen.



In beiden Situationen kommt es auf natürlichem Weg nicht zu einer ausreichenden knöchernen Regeneration, da die ständige Zug- und Druckbelastung auf den Knochen als *primum movens* des Heilungsprozesses fehlt. Wichtige Fortschritte ergaben sich erst durch die Einführung operativer Verfahren zur Defektfüllung mittels Implantation von Knochenspänen aus dem Beckenkamm und durch die Entwicklung künstlicher, poröser Matrixsubstanzen zur Defektfüllung. Trotzdem dauert die Heilung knöcherner Defekte im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich so lange, dass weitere beschleunigende Adjuvantien gesucht werden. Hier beschrieben etliche Autoren positive Effekte einer lokalen Anwendung von autologen Thrombozyten mit und ohne vorherige Gerinnungsaktivierung durch Mischung mit Calcium und Thrombin. Die entstehenden Produkte firmieren unter allerlei Kürzeln wie Plättchenreiches Plasma (PRP), Plättchengel, thrombinreiches Gel und anderen Bezeichnungen. Eine ganze Reihe von Firmen haben sich

auf die Entwicklung diversester Point-of-care-Methoden zur Herstellung meist kleiner Volumina lokal anwendbarer Thrombozytenzubereitungen spezialisiert. Obwohl man klar sagen muss, dass die Wirksamkeit dieser Präparationen nicht belegt ist, gibt es eine ganze Reihe von Methoden und Verfahren, die verkauft werden (**23, 24**).

Die Kosten für lokale Thrombozytenanwendungen haben die Patienten in der Regel selbst zu tragen, da es sich bei der lokalen Anwendung von autologen Thrombozyten wegen nicht gesicherter Wirksamkeit um keine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung handelt.

### **Arzneimittelrechtliche Aspekte der lokalen Thrombozytenanwendung**

Der lokalen Anwendung von autologen Thrombozyten geht deren Gewinnung voraus. Dabei handelt es sich ohne jeden Zweifel um die Her-

stellung eines Arzneimittels i. S. von § 2 Abs. 1 AMG, welches als Blutzubereitungen i. S. von § 4 Abs. 2 AMG zu qualifizieren ist. Damit ist selbstverständlich auch das TFG anwendbar.

Allerdings gibt es § 28 TFG, der die Ausnahmen vom Anwendungsbereich des TFG regelt. Demnach findet das TFG keine Anwendung auf „die Entnahme einer geringfügigen Menge Eigenblut zur Herstellung von Produkten für die zahnärztliche Behandlung, sofern diese Produkte in der Zahnarztpraxis auf der Grundlage des von der Bundeszahnärztekammer festgestellten und in den Zahnärztlichen Mitteilungen veröffentlichten Standes der medizinischen Wissenschaft und Technik hergestellt und angewendet werden“.

Dazu ist zweierlei anzumerken: Erstens gilt das TFG auch unter Berücksichtigung von § 28 TFG für jede Form der Gewinnung und Anwendung lokal anwendbarer Thrombozyten außerhalb der Zahnarztpraxis.

Zweitens greift die Ausnahmeregelung des § 28 TFG bis heute auch hinsichtlich der Zahnarztpraxis ins Leere, weil es die Bundeszahnärztekammer bis zum heutigen Tage versäumt hat, hierzu in den Zahnärztlichen Mitteilungen den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu veröffentlichen.

Damit besteht bei der Herstellung von autologen Thrombozytenpräparationen zur lokalen Anwendung mindestens die Anzeigepflicht nach § 67 AMG, je nach Situation darüber hinaus auch die Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG, sofern nicht der Ausnahmetatbestand des § 13 Abs. 2b AMG erfüllt ist. Gravierender aber ist der Umstand, dass das TFG anwendbar bleibt. Denn damit ist die Einrichtung, in der die Entnahme auch nur einer geringfügigen Menge Eigenblut zur Herstellung von lokal anwendbaren Thrombozyten stattfindet, Spendeinrichtung i. S. von § 2 Nr. 2 TFG.

Eine Spendeinrichtung bedarf grundsätzlich einer ausreichend qualifizierten ärztlichen Person als Leitung. Hierbei sind, da lokal anwendbare Thrombozyten in der Regel zur intraoperativen Anwendung hergestellt werden, die besonderen Regelungen zur präoperativen Gewinnung autologer Blutkomponenten an-

wendbar. Dementsprechend muss die leitende ärztliche Person zwar nicht zwingend ein Facharzt für Transfusionsmedizin sein, sie muss aber nach Abschnitt 1.4.2.3 in Verbindung mit Abschnitt 2.8.5 der Hämotherapie-Richtlinien eine mindestens sechsmontatige transfusionsmedizinische Erfahrung oder eine einjährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutzubereitungen nachweisen können. Da dies exakt die gleiche Qualifikation ist, die man als sachkundige Person nach § 15 Abs. 3 S. 3 Nr. 3 AMG benötigt, kann diese Person im Falle der Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG auch die Aufgaben der sachkundigen Person wahrnehmen.

Selbstverständlich ist die für lokal anwendbare autologe Thrombozyten spendende Person nach § 5 Abs. 3 TFG vor der Freigabe der Spende nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker, mindestens auf humanes Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionsmarker zu untersuchen.

Sehr kritisch zu sehen sind hinsichtlich dieser besonderen Verfahren zwei Aspekte:

- Zum einen sind viele arzneimittelrechtliche Informationen von Herstellern von Sets und Equipments

zur Gewinnung autologer, lokal anwendbarer Thrombozytenkonzentrate mittels praxistauglicher, einfacher Point-of-care-Methoden schlicht unvollständig und falsch.

- Zum zweiten sind viele Sets und Equipments zur Gewinnung autologer, lokal anwendbarer Thrombozytenkonzentrate so gestaltet, dass tatsächlich die Herstellung steriler Arzneimittel im offenen System erfolgt. In diesen Fällen müsste die Produktion zwingend unter den Bedingungen Reinraumklasse A in Reinraumklasse B, also unter Laminar-Air-Flow im technisch aufwändigen Reinraumlabor erfolgen.

Zusammenfassend sind die arzneimittelrechtlichen Gegebenheiten in Deutschland, die seit der 15. AMG-Novelle gelten, und das, was sich auf dem Feld der Gewinnung und Anwendung lokal anwendbarer Thrombozytenkonzentrate entwickelt hat, nicht mehr vereinbar.

**Autorenerklärung:**

Es bestehen keine finanziellen Interessenskonflikte in Bezug auf dieses Manuskript.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)