

Die Entwicklung der autologen Hämotherapie in Deutschland von 1980 bis heute – Eine Standortbestimmung

Dr. med. Robert Deitenbeck

Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen

DRK-Blutspendedienst West

gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Zusammenfassung

Unter dem Begriff der autologen Hämotherapie können verschiedene Verfahren subsumiert werden. Im Einzelnen sind dies die präoperative Eigenblutspende (PEBS) vor elektiven Operationen, die verschiedenen Verfahren der intra- und postoperativen Blutrückgewinnung (Maschinelle Autotransfusion, MAT) sowie das Verfahren der präoperativen Hämodilution. Die präoperative Eigenblutgewinnung hat in den Jahren nach dem Urteil des Bundesgerichtshofes vom 17.12.1991 (AZ VIZR 40/91) zu den Aufklärungspflichten über die Risiken der Bluttransfusion spürbar an Bedeutung gewonnen. Dieses Urteil war besonders vor dem Hintergrund des sog. Blut-Aids-Skandals Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts sowie weiterer systematischer Infektionsübertragungen auf Patienten in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts zu sehen. In der Gesellschaft, aber auch in der medizinischen Fachwelt wurde die Übertragung von (Fremd-) Blut in diesen Jahren sehr kritisch gesehen. Aus diesem Grunde erfuhren autologe Transfusionsverfahren, besonders die PEBS, einen großen Zuspruch. Mit der zunehmenden Sicherheit allogener Bluttransfusionen besonders seit dem Ende der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts hat sich die Risikobetrachtung jedoch geändert. Die präoperative Hämodilution findet heute kaum noch Anwendung und die Zahlen der PEBS gehen von Jahr zu Jahr deutlich zurück, wohingegen die Verfahren der intra- und postoperativen Blutrückgewinnung ständig weiterentwickelt und qualitativ verbessert werden. Vor dem Hintergrund der steigenden Nachfrage nach allogenen Blutkomponenten und der gleichzeitig nur gering steigenden Spendenzahlen erfordert die autologe Hämotherapie eine Neubetrachtung, vor allem auch mit Blick auf die Schonung homologer Ressourcen.

Summary

The term autologous hemotherapy comprises various procedures. These are the preoperative autologous blood donation prior to elective operations, the different methods of intra- and postoperative automated recovering of blood as well as the preoperative hemodilution technique. In the years following the decision of the Federal Court of Justice dated 17.12.1991 (Ref. No. VIZR 40/91) regarding the duty to inform patients of the risks of transfusion, the preoperative preparation of autologous blood became increasingly important. This decision is to be seen on the background of the Aids scandal in the early 1980's as well as against further systematic transmittance of infections on patients in the early 1990's. At that time, not only Society but also medical experts were suspicious of allogenic blood transfusions. Therefore, autologous blood transfusion, especially the preoperative autologous blood donation, became increasingly important. However, during the late 1990's, the comprehensive precautions taken for the safety of allogenic blood transfusion entailed a new risk assessment. The preoperative hemodilution technique is applied only rarely and figures on the preoperative autologous blood donations are declining whereas the methods of intra and postoperative recovering of blood are refined. Against the background of an increasing demand for allogenic blood components while at the same time figures on blood donations are rising only slowly, the autologous hemotherapy needs to be reviewed especially with a view to safeguard homologous resources.

Historische Entwicklung

Auch wenn bereits früh im 20. Jahrhundert die intra- und perioperative Blutrückgewinnung und -retransfusion möglich war, so hat doch erst die Weiterentwicklung der Entnahmesysteme und der Stabilisatorlösungen für Vollblut und Komponenten in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts die PEBS in der klinischen Medizin in der breiten Anwendung ermöglicht (1). Allerdings fand dieses Verfahren noch bis in die 2. Hälfte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wenig Beachtung. In der 1. Auflage der „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“ des Jahres 1980 (2) (1968-1980 „Richtlinien mit Informationen zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“ der Bundesärztekammer) wurde das Thema der Eigenblutgewinnung und -transfusion noch gar nicht aufgegriffen. Erst die Neufassung der „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“ aus dem Jahre 1987 (3) hat dem Thema der Eigenblutspende und Eigenbluttransfusion dann erstmals ein eigenes Kapitel gewidmet – ganz offensichtlich bereits unter dem Eindruck der weltweit aufkommenden HIV-Infektionen durch Plasmaderivate.

Auf die ersten Berichte im Frühjahr 1981 über eine unklare Immundefizi-

enz in den USA, ab Ende 1981 / Anfang 1982 auch in Europa (4), als deren Ursache erst später das HI-Virus erkannt wurde, folgte in den Jahren 1982-1987 eine systematische Infektion mit dem neuen Erreger von überwiegend an Hämophilie erkrankten Patienten durch Gerinnungsfaktorkonzentrate. Solche Präparate, z. B. F. VIII:C-Konzentrat, PPSB und andere, werden aus tausenden Einzelspenden hergestellt, wobei der Ausgangspool aufwändigen Virusinaktivierungsverfahren unterzogen werden muss. Der sogenannte „Blut-AIDS-Skandal“, der den kausalen Zusammenhang zwischen der Transfusion von Plasmaderivaten und Blutprodukten und der Entwicklung der humanen Immunschwächekrankheit AIDS auf erschreckende Weise deutlich gemacht hat, hatte seine Ursache hauptsächlich darin, dass zwar derartige Virusinaktivierungsverfahren in dieser Zeit zur Verfügung standen, von vielen Herstellern dieser Produkte jedoch aus wirtschaftlichen oder technischen Gründen nicht oder noch nicht angewendet wurden (5, 6). In diesen Jahren wurden über 2.000 an Hämophilie erkrankte Patienten, das entsprach rund der Hälfte der in Deutschland bekannten Bluter, überwiegend durch Faktor VIII:C-Konzentrate mit dem neuen Erreger infiziert, der im Jahre 1983 erstmals als LAV (Lymphadenopathie-asso-

Die Chronologie der Einführung von Maßnahmen zur Erhöhung der Infektionssicherheit von Blut und Blutprodukten

Jahr	Vorgeschriebene bzw. empfohlene Maßnahmen zur Verbesserung der viralen und bakteriellen Sicherheit allogener Blut- und Plasmaspenden
1966	Einführung der ALAT- (SGPT-) Testung und Ausschluss von Spendern mit mehr als dem Doppelten des methodenspezifischen Grenzwertes (ALAT als Surrogatmarker für Leberentzündungen)
1970 er Jahre	Ab 1971 sukzessive Einführung der Testung auf Abwesenheit von HBs-Ag
1985	Ab 01. Oktober Einführung der Anti-HIV (1)-Testung
1990	Einführung der Anti-HCV-Testung (1. Generation), ab 1992 sukzessive Einführung von Testen der 2. und 3. Generation
1994	Ab 01. September Einführung einer 6-monatigen Quarantänelagerung für gefrorenes Frischplasma (später Reduktion auf heute 4 Monate)
1999	Ab 01. April Einführung der NAT-Pool-Testung auf HCV für Spender zellulärer Blutprodukte, ab 01. Oktober 1999 auch für gefrorenes Frischplasma
2001	Ab 01. Februar Ausschluss von Spendewilligen, die in Ländern gelebt haben, in denen ein Anstieg der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJK) registriert wurde.
2001	Ab 01. Oktober Einführung der Leukozytendepletion (zulässige Restzellzahl < 1x10 ⁶ pro Einheit) für zelluläre Blutprodukte (u. a. zur Verringerung der Übertragung zellständiger Viren wie HTLV I/II oder CMV).
2003	Ab 01. Juni Einführung des predonation sampling (PDS) bei der Herstellung von zellulären Blutprodukten zur Reduktion der mikrobiellen Kontamination der Ausgangsspenden
2004	Ab 01. Mai Einführung der NAT-Pool-Testung auf HIV für Spender zellulärer Blutprodukte und für gefrorenes Frischplasma
2005	Ab 01. April Ausschluss von Spendewilligen, die sich seit 01.01.1980 im Vereinigten Königreich einer größeren Operation oder einer Transfusion unterzogen haben.
2006	Ab 01. Oktober Einführung des Spender-Screenings für zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma mit der Hepatitis-B-core-Antikörper-Einzeltestung (Anti-HBc-Test)
2008	Ab 01. Juni Festlegung (Reduktion) der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten auf 4 x 24 Stunden zzgl. Entnahmetag mit dem Ziel, lebensbedrohliche septische Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination zu reduzieren

Tabelle 1

Maßnahmen zur Verbesserung der Infektionssicherheit allogener Blutkomponenten (modifiziert nach (12))

ziertes Virus) von Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi vom Institut Pasteur in Paris beschrieben wurde (7). 15 Jahre später erhielten die beiden den Nobelpreis für Medizin für ihre Entdeckung. Zum

01.10.1985 wurde in Deutschland die Testung von Blutspenden auf HIV-Antikörper erstmals verbindlich vorgeschrieben (**siehe auch Tabelle 1**).

Die gesellschaftliche und politische Diskussion im Rahmen der Aufarbeitung des AIDS-Skandals in der ersten Hälfte der 1990er Jahre (!), der neben dem Contergan-Skandal in den 60er Jahren als einer der größten

Medizinskandale in Deutschland in Erinnerung bleiben sollte, führte zur Auflösung des Bundesgesundheitsamtes in Berlin zum 30.06.1994 und zur Übertragung der Zuständigkeit für Blut und Blutprodukte auf das Paul-Ehrlich-Institut in Langen zum 01.07.1994 durch den damaligen Bundesgesundheitsminister Horst Seehofer. Der vom Deutschen Bundestag 1993 eingesetzte Untersuchungsausschuss „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“ stellte in seinem im Oktober 1994 vorgelegten Abschlussbericht fest, „dass rund 60 Prozent der durch kontaminierte Blutprodukte ausgelösten HIV-Infektionen hätten verhindert werden können“ (6).

Ein weiteres Problem der Transfusion allogener Blutprodukte waren seit jeher die Posttransfusionshepatitiden, die Hepatitis B und die Hepatitis C.

Der Erreger der Hepatitis B (HBV) ist weltweit verbreitet. Der Anteil HBsAg-Träger an der bundesdeutschen Bevölkerung beträgt 0,62 % (8), wobei sich dieser Anteil durch eine sorgfältige risikoadaptierte Spenderbefragung bei Blutspendern deutlich reduzieren lässt. Die bereits Anfang der 1970er Jahre eingeführte Testung auf HBsAg wurde zum Zwecke der Erkennung sogenannter okkulten (HBsAg-negativer) Infektionen im Jahre

2006 um die Testung auf Anti-HBc ergänzt. Zudem testen verschiedene Blutspendedienste in Deutschland noch auf Anwesenheit von HBV-DNA. Das Restrisiko für die Übertragung einer Hepatitis B durch Blutprodukte ist trotz kombinierter serologischer und NAT-Testung mit etwa 1:360.000 im Vergleich mit HCV und HIV am höchsten (9).

Die bis in die ausgehenden 1980er Jahre als „Non-A-Non-B-Hepatitis“ bezeichnete Hepatitis C machte nach Einführung der HBsAg-Testung in das Blutspendewesen Anfang der 70er Jahre etwa 90 % der Posttransfusionshepatitiden aus (6, 10). Erst nach der Entdeckung des HCV-Genoms 1988 konnten ab 1990 spezifische Anti-HCV-Tests in das Blutspendewesen eingeführt werden, die in den folgenden Jahren permanent verbessert wurden. Seither ist das Risiko, eine HCV-Infektion durch

Blutprodukte zu erwerben, durch Spenderscreening auf Anti-HCV, später auch auf HCV-RNA (siehe **Tabelle 1**) von anfangs 1:500 auf heute etwa 1:11.000.000 gesenkt worden (9, 11). Bis 1990 stellte die Hepatitis C somit die wichtigste infektiöse Nebenwirkung der allogenen Hämotherapie dar.

Die Chronologie der Einführung von Maßnahmen zur Erhöhung der Infektionssicherheit von Blut und Blutprodukten stellt die **Tabelle 1** dar.

Trotz der zunehmenden Sensibilisierung von Öffentlichkeit, Fachwelt und Behörden kam es in den ausgehenden 80er und den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts noch zu verschiedenen weiteren weitreichenden Ereignissen, in deren Folge es zu systematischen Übertragungen von Virusinfektionen auf Patienten kam:



So wurde im Frühjahr 1990 bekannt, dass zwischen November 1989 und April 1990 mindestens 11 Patienten durch eine PPSB-Charge der Fa. Bio-test (160 1089) mit HIV infiziert worden waren. Offenbar war in diesem Falle ausschlaggebend, dass das zur Virusinaktivierung eingesetzte Kaltsterilisationsverfahren aufgrund der hohen Ausgangskontamination des Plasmapools mit HI-Viren nicht hinreichend effektiv gewesen war (mindestens 4 der Spender des aus den USA stammenden Ausgangspools der betreffenden Charge wurden später als HIV-seropositiv getestet) **(6, 13)**.

Im Herbst 1993 wurde dann bekannt, dass es bei durch die Firma Haemoplas in Osterode in den Jahren 1989 bis 1993 hergestellten therapeutischen Plasmen zu HIV-Übertragungen bei bis zu 5 Patienten gekommen war. Ursache für diese Infektionen war eine unsachgemäße Untersuchung der Proben auf Abwesenheit von HIV. Die Blutproben wurden seinerzeit in einem Auftragslabor der Fa. Haemoplas im nordrhein-westfälischen Wülfrath untersucht. Hier jedoch wurden aus Kostengründen von den insgesamt 85.464 Blutproben, die Haemoplas nach Wülfrath geschickt hatte, nur 10.923 tatsächlich auf Anti-HIV getestet, also nur rund 13 % **(14)**.

Ein weiterer Skandal geriet ebenfalls im Jahre 1993 an das Licht der Öffentlichkeit. In 3 Fällen konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Plasmaspenden aus der Herstellung der Fa. UB Plasma in Koblenz mit HIV infiziert wurden. Hier waren nicht wie vorgeschrieben die Einzelproben einer jeden Spende auf Anti-HIV untersucht worden, sondern es wurde unzulässigerweise gepoolt, so dass der eingesetzte Anti-HIV-Test vorhandene Infektionen der Spender mit HIV nicht ausreichend verlässlich erkennen konnte. Die Firma wurde noch im gleichen Jahr geschlossen, gegen die Verantwortlichen wurde ein Verfahren eingeleitet **(15)**.

Schließlich kam es im Jahr 1998, also im gleichen Jahr, in dem die erste Fassung des Transfusionsgesetzes verabschiedet wurde, in der Universitätsklinik Göttingen zur Infektion von 8 Patienten mit Hepatitis C. Bei der Fa. Mediplasma in Kassel hatte ein mit dem Erreger infizierter Spender regelmäßig Plasma gespendet, dessen Spenden mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen Juni und Oktober 1998 zur Infektion bei den Patienten geführt hatten. Zwar handelte es sich bei dem von der Fa. Mediplasma eingesetzten Anti-HCV-Test um ein zugelassenes Testpräparat, welches jedoch im vorliegenden Fall versagte.

Insoweit zeigte sich in diesem Falle eindeutig, dass die Infektion des Spenders nicht durch eine fehlerhafte Testanwendung unerkannt blieb, sondern durch ein Versagen des Tests selbst. Die Infektion des Spenders war somit erst erkennbar, nachdem die Nachfolgeversion des Tests ab 1. Juli 1998 angewendet worden war. Das Paul-Ehrlich-Institut kam bei der Aufarbeitung des Falles jedoch zu dem Schluss, „dass durch Befolgung der allgemein geltenden Standards und der firmeneigenen Arbeitsanweisungen sowie bei Beachtung der im Transfusionsgesetz vorgeschriebenen Rückverfolgungsverfahren die Übertragungen zumindest teilweise hätten verhindert werden können“ **(16)**.

Alle diese Ereignisse wurden in der Fachwelt ebenso wie in der Öffentlichkeit intensiv diskutiert und führten regional und überregional zu weitreichenden politischen Folgen, was bei Patienten und Ärzten gleichermaßen den Boden für eine zunehmende Nachfrage nach autologen Blutprodukten, also mutmaßlich „sichererem“ Blut ebnete. So bestand eine der Maßnahmen, die vom Bundesgesundheitsministerium als Konsequenz aus den Feststellungen des Abschlussberichtes des Untersuchungsausschusses „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“

eingeleitet wurde, darin, die Eigenblutspende zu propagieren und gemeinsam mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) hierfür intensiv zu werben (6). Wenige Monate vor der Veröffentlichung des Abschlussberichtes des Untersuchungsausschusses veröffentlichte der Arbeitskreis Blut am Bundesgesundheitsministerium im März 1994 sein erstes Votum zum Thema Eigenblutspende, das Votum 3 „Empfehlungen zur Eigenblutspende“ (17). Dieses wurde im Dezember des gleichen Jahres ergänzt um das Votum 6, in dem der Arbeitskreis Blut die „Mindestvoraussetzungen für Eigenblutherstellung“ mit Blick auf die Sicherstellung der GMP-Bedingungen definierte (18). Interessanter-

weise heißt es in beiden Voten, dass die Auftrennung von Eigenblut in Blutkomponenten, also EK und therapeutisches Plasma (GFP) „transfusionsmedizinischer Standard“ (und nach Votum 6 „unverzüglich umzusetzen“) sei, eine Betrachtung, die heute aus rein klinisch orientierten Erwägungen zunehmend wieder verlassen wird.

Die Aussage aus Votum 3, dass die Eigenblutspende eine „sicherere Alternative zur Fremdbluttransfusion“ darstelle („wenn der betreffende Patient kein zu hohes Gesundheitsrisiko mitbringt“), war sicher unter dem Eindruck des zeitgleich arbeitenden Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages und der parallel in den Medien diskutierten Skandale bei Haemoplas und UB Plasma aufzufassen und bezog sich somit ausschließlich auf virale Infektionsrisiken. Aus heutiger Sicht ist eine derartige Schlussfolgerung nicht mehr zulässig.

Im Dezember 1991 hatte der Bundesgerichtshof ein wegweisendes Urteil gesprochen (AZ VI ZR 40/91 vom 17.12.1991) (19). Im verhandelten Fall handelte es sich um die Klage einer Patientin, die im Jahre 1987 im Rahmen einer Hysterektomie allogenes Frischplasma und allogene Erythrozytenkonzentrate erhalten hatte und in Folge dessen mut-

maßlich mit Non-A-Non-B-Hepatitis und HIV infiziert worden war. In dem Grundsatzurteil des BGH heißt es:

„Patienten sind immer dann über das Risiko einer Infektion mit Hepatitis und AIDS bei der Transfusion mit Fremdblut aufzuklären, wenn es für den Arzt ernsthaft in Betracht kommt, dass bei ihnen intra- und postoperativ eine Bluttransfusion erforderlich werden kann. Darüber hinaus sind solche Patienten auf den Weg der Eigenblutspende als Alternative zur Transfusion von fremdem Spenderblut hinzuweisen, soweit für sie diese Möglichkeit besteht.“

Sowohl dieses Urteil, welches nach der Veröffentlichung in den Fachverbänden intensiv diskutiert wurde (20), als auch die öffentliche Diskussion um die Skandale bei UB Plasma und Haemoplas im Jahre 1993, die Empfehlungen aus dem Abschlussbericht des Untersuchungsausschusses „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“ sowie die Veröffentlichung der Voten 3 und 6 des Arbeitskreises Blut im Jahre 1994 führten zu einer spürbaren Ausweitung der PEBS in Deutschland. Die Verpflichtung zur sachgerechten Aufklärung über die Risiken der Fremdbluttransfusion sowie der Hinweis auf die Möglichkeit zur präoperativen Entnahme von Eigenblut bzw. zur



Verlauf von Herstellung und Verfall autologer präoperativer Spenden (erythrozytäre Präparate) in den Jahren 1999 bis 2010

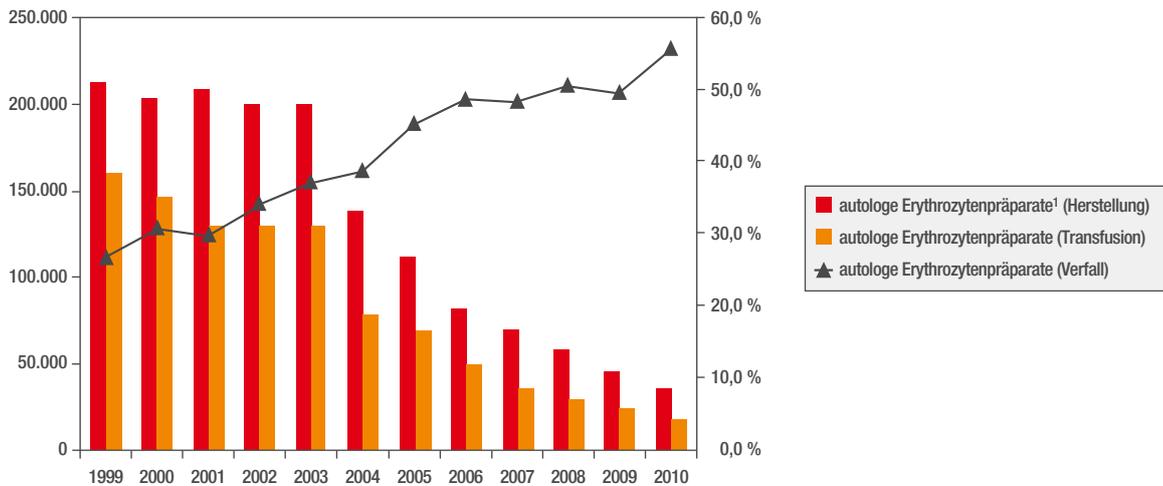


Abbildung 1

Herstellung, Verbrauch und Verfall autologer erythrozytenhaltiger Blutkomponenten (¹: Vollblut, EK aus Vollblutspende und EK aus Apherese). Die Zahlenangaben entstammen den Berichten nach § 21 TFG des Paul-Ehrlich-Institutes (www.pei.de).

Bereitstellung von Eigenblutkomponenten wurde sowohl in das Transfusionsgesetz (§ 13 (1)) (21) als auch in die Hämotherapie-Richtlinien aufgenommen. In den Richtlinien wurde erstmals in der 1996er Fassung (24) formuliert, dass vor planbaren Eingriffen vom behandelnden Arzt zu prüfen sei, „ob bei einem regelhaften Operationsverlauf erfahrungsgemäß Transfusionen erforderlich sein werden oder mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 10 % zu erwarten sind“.

Vor diesem Hintergrund sahen sich die Einrichtungen der Krankenversorgung in den 1990er Jahren unter dem Eindruck einer enormen Erwartungshaltung der Patientinnen und Patienten sowie der gesamten Öffentlichkeit veranlasst, eigene Eigenblutprogramme aufzusetzen bzw. Koope-

rationen mit Spendeinrichtungen einzugehen.

Heutiger Stand

Erst mit Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes im Jahre 1998 wurden durch die in § 21 beschriebenen Regelungen im Sinne eines Koordinierten Meldewesens wirksam (21): Hiernach sind sowohl von den Spendeinrichtungen selbst als auch von den Einrichtungen der Krankenversorgung, die selbst Spendeverfahren durchführen, einerseits die Zahlen zum Umfang der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, der Herstellung, des Imports und des Exports, andererseits des Verbrauchs von Blutprodukten und Plasmaproteinen jährlich spätestens bis 01. März des Folgejahres dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Somit liegen für Deutsch-

land erst ab dem Jahr 1998 Zahlen zum Umfang von Herstellung und Verbrauch von Eigenblutspenden vor, wenngleich die Angaben für das erste Berichtsjahr 1998 nur bedingt verlässlich sind (22). Für die Jahre 1999 - 2001 wurde der Anteil präoperativ entnommener autologer Erythrozytenpräparate (EK) an der Gesamtherstellung in Deutschland konstant mit etwa 4 % (ca. 180.000/Jahr) angegeben, wobei der Gesamtverfall (Verfall bei Herstellung zzgl. Verfall infolge nicht notwendiger Transfusion) zwischen 29 % und 36 % lag (allogene EK: 6 %), d. h. rund ein Drittel der entnommenen autologen EK wurde nicht transfundiert (23). Über den Verlauf von Herstellung und Verfall autologer präoperativer Spenden (erythrozytäre Präparate) in den Jahren 1999 - 2010 orientiert die **Abbildung 1**.

Verhältnis von Fremdblutspenden zu Eigenblutspenden

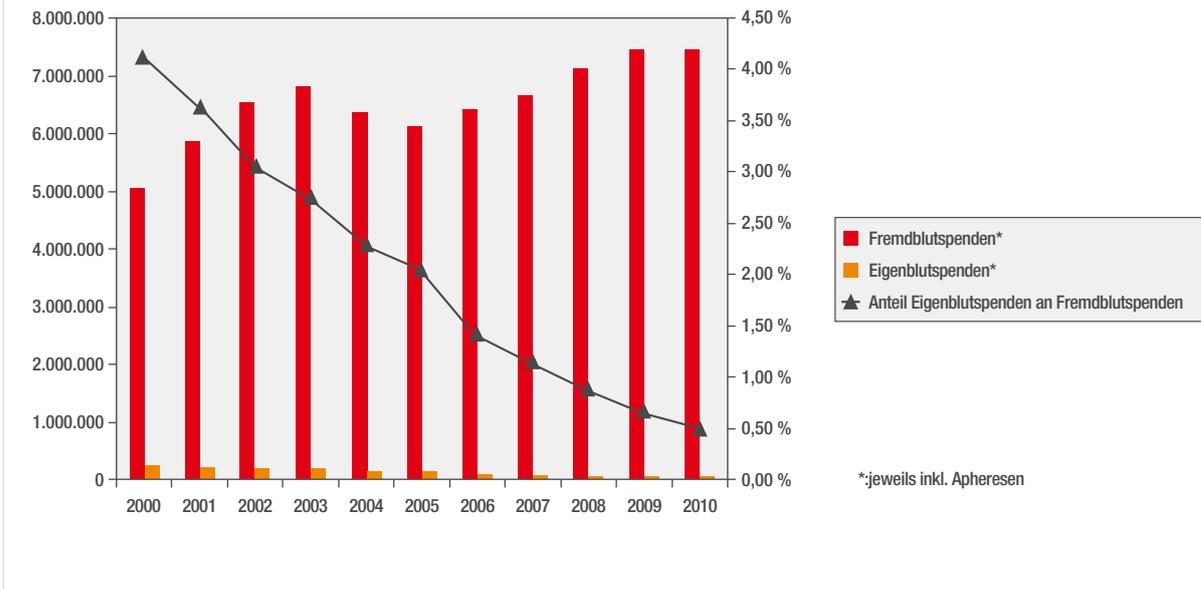


Abbildung 2

Verhältnis von Fremdblutspenden zu Eigenblutspenden (*: jeweils inkl. der verschiedenen Aphereseverfahren (EK-Apherese, Plasmapherese, TK-Apherese)). Die Zahlenangaben entstammen den Berichten nach § 21 TFG des Paul-Ehrlich-Institutes (www.pei.de).

Etwa seit dem Jahr 2007 wird nurmehr ca. die Hälfte der entnommenen (erythrozyenhaltigen) Präparate tatsächlich retransfundiert. Interessanterweise liegt für das Berichtsjahr 2010 die Angabe für den Verfall autologer Plasmen nur bei rund 40 %, wonach mehr autologe Plasmen als autologe EK transfundiert worden wären (35). Diese Diskrepanz findet ihre Ursache sicherlich im Meldeverfahren. Auch wenn davon ausgegangen werden muss, dass autologe Plasmen mit einer eher liberaleren Indikationsstellung transfundiert werden als dies bei allogenen Plasmen der Fall ist, so wird heute doch ein Großteil der autologen Plasmen nicht wirklich zur Behandlung komplexer Hämostasestörungen im Sinne der Querschnittsleitlinien (26) benötigt. Aus diesem Grunde erfährt die Entnahme und

Retransfusion von autologem Vollblut heute sowohl aus medizinischen als auch aus wirtschaftlichen Überlegungen heraus eine gewisse Renaissance und ist auch in unserer Einrichtung vor kurzem wieder eingeführt und den Kliniken mit Erfolg angeboten worden.

Lag der Anteil der Eigenblutspenden insgesamt im Jahr 2000 noch bei mehr als 4 % des Gesamtspendenaufkommens in Deutschland, so ist er im Jahr 2010 auf nunmehr unter 0,5 % gefallen (siehe Abbildung 2).

Neben rein ökonomischen Gründen (Einführung des DRG-Systems in Deutschland in 2003), der zunehmenden Bürokratisierung und Regulierung sowie der Intensivierung qualitätssichernder Maßnahmen und deren Überwachung wird ein

wesentlicher Grund für diesen drastischen Rückgang der Eigenblutspenden darin liegen, dass in der zurückliegenden Dekade das Bewusstsein dafür gewachsen ist, dass auch die PEBS bzw. die Retransfusion von Eigenblutkomponenten spezifische Risiken birgt, die zwingend in Beziehung zu setzen sind zu den Risiken der allogenen Transfusion. Daher gilt heute, dass nicht mehr bei *jedem* Patienten vor *jedem* operativen Eingriff selbst bei mitunter vernachlässigbar niedrigem Transfusionsrisiko - zwingend präoperativ eine Eigenblutspende durchzuführen ist. Mit einer zunehmend kritischen Indikationsstellung für hämotherapeutische Maßnahmen, die sich auch und gerade auf die Retransfusion präoperativ entnommener autologer Blutkomponenten erstreckt (25), erwächst heute eine zunehmend sachbezogene

Beurteilung autologer Hämotherapieverfahren, wie sie auch in den Empfehlungen des Votums 32 des AK Blut aus dem Jahr 2005 zum Ausdruck kommt (23).

Schon in der damaligen Diskussion in der ersten Hälfte der 1990er Jahre wurde der Tatsache nicht hinreichend Rechnung getragen, dass die Häufung von HIV-Infektionen bei Hä-mophilie-Patienten letztlich kaum in direkten Zusammenhang gestellt werden konnte zu dem tatsächlichen Risiko einer HIV-Übertragung durch Blutkomponenten aus Einzelspenden. Dies führte letztlich zu der enormen Verunsicherung in der Bevölkerung. Aus heutiger Sicht ist die Sicherheit allogener Blutspenden mit Blick auf die Übertragung von Viruserkrankungen zumindest in den entwickelten Staaten außerordentlich hoch. So hat eine bundesweite Studie der DRK-Blutspendedienste bei über 31 Millionen untersuchten Spenden das Risiko einer HIV-Übertragung durch allogene Blutprodukte mit 1:4.300.000, für HCV mit 1:10.900.000 und für HBV mit 1:360.000 angegeben (9). Zum Vergleich: Die in den 1995er Leitlinien angegebenen Risiken lagen für HIV bei <1:1.000.000, für HCV bei <1:40.000 und bei HBV bei 1:50.000 – 1:200.000 (26). Trotz dieses bemerkenswerten Sicherheitsgewinns

innerhalb von nur 13 Jahren verbleibt weiter bei vielen Patienten eine gewisse Sorge vor einer Infektion mit HIV oder Hepatitis im Rahmen der Anwendung allogener Blutprodukte, wenngleich unbestritten ist, dass andere Risiken der Anwendung autologer Blutprodukte höher sein mögen als die der Anwendung allogener Blutprodukte. Auch wird gelegentlich übersehen, dass andere Risiken von Maßnahmen der kurativen Medizin (Op-Risiko, Narkoserisiko, UAW sonstiger Pharmaka) die der Hämotherapie mit Blick auf das Risiko quoad vitam oftmals übersteigen.

Die verschiedenen Verfahren zur Einsparung der Gabe homologer Blutkomponenten

Präoperative Eigenblutspende (PEBS)

Ziel der PEBS ist die Erhöhung der netto zur Verfügung stehenden Erythrozytenmasse durch ex-vivo-Lagerung und in-vivo-Regeneration. Der tatsächliche Nettogewinn an autologen Erythrozyten und damit die Einsparung allogener Erythrozyten wird jedoch häufig überschätzt und hängt zudem wesentlich von der durchgeführten Technik und von der Zeitplanung ab. Ausschlaggebend für den maximalen Erfolg sind eine hohe An-

ämisierung zu Beginn des Verfahrens sowie eine maximale Latenz zwischen der letzten Entnahme und der OP. Die präoperative Eigenblutspende sollte für jeden Einzelfall unter Abschätzung des perioperativen Blutverlustes, des maximal tolerablen unteren Hb-Wertes und des individuellen Transfusionstriggers geplant werden. Eine initiale Entnahme sollte nicht weniger als 20 Tage vor dem geplanten OP-Termin liegen und mindestens 2 EK umfassen, ein Monitoring des Eisenhaushaltes ist empfehlenswert (1, 27). Die physiologischen Betrachtungen des Verfahrens werden im Detail an anderer Stelle in diesem Heft noch vertieft.

Bei der Indikationsstellung muss das individuelle Risiko schwerwiegender Komplikationen durch die Entnahme Berücksichtigung finden. Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen durch den Entnahmevor-



gang wurde mit 0,006 % bei autologen Spenden 12 mal höher angegeben als bei allogenen Spenden (0,0005 %) (28). Eine belastbare Nutzen-Risiko-Betrachtung für die Verhältnisse in Deutschland, welche sowohl Spenderisiken als auch das spezifische Risikopotential autologer Komponenten als auch wirtschaftliche Aspekte (Kosten für autologe Eigenblutspende i. V. zu den Kosten bei rein allogener Versorgung unter besonderer Betrachtung der Verfallsraten) berücksichtigt, liegt jedoch bis heute nicht vor.

In einer 2010 in aktualisierter Fassung publizierten Metaanalyse von Henry und Mitarbeitern (29) wurden insgesamt 14 Studien zur PEBS mit Blick auf deren Effektivität bezogen auf die Einsparung allogener Transfusionen betrachtet. In diesen Studien wurden zwischen 1 und 3 autologe Einheiten gewonnen. Methodisch war ein Vergleich sehr schwierig, da die Entnahmezeitpläne unterschiedlich sowie die Schwellenwerte zur Retransfusion uneinheitlich und vergleichsweise hoch ($Hb > 10,0$ g/dl) waren. Wäre ein Schwellenwert analog zu den aktuellen Empfehlungen der Querschnittsleitlinien (25) gewählt worden, wäre die Transfusionsrate allogenen Blutes in der Kontrollgruppe deutlich niedriger gewesen. Die Autoren der Metaanalyse



schlussfolgern, dass die PEBS das Risiko allogener Transfusionen zwar um 68 % reduziert, letztlich stieg jedoch die Wahrscheinlichkeit für diese Patienten, überhaupt erst transfundiert zu werden (allogen und/oder autolog) um 24 %, da die PEBS zu einer präoperativen Anämie führt, welche wiederum die Wahrscheinlichkeit einer Transfusionspflichtigkeit erhöht. Der präoperative Hb war bei PEBS-Patienten 1,09 g/dl niedriger als bei Patienten ohne PEBS.

Letztlich kamen die Autoren der Metaanalyse zu dem Schluss, dass nicht sicher belegt werden kann, dass die Vorteile der PEBS deren spezifische Risiken (Verwechslung, bakterielle Kontamination etc.) überwiegen. Auf den Punkt gebracht: *„Not certain that people are better off giving their own blood before surgery in case they need transfusion, when*

there is a safe blood bank“ – letzteres ist in Deutschland heute sicherlich flächendeckend gegeben.

Akute normovolämische Hämodilution (ANH)

Die ANH hat zum Ziel, einem Patienten unmittelbar präoperativ („akut“) autologes Vollblut zu entnehmen und durch zellfreie Infusionslösungen im Volumenverhältnis 1:1 zu ersetzen. Der Patient verliert dann intraoperativ das solchermaßen verdünnte Blut, welches durch Retransfusion der präoperativ entnommenen frischen Vollblutkonserven ersetzt wird, wodurch der Hämatokrit angehoben wird. Das Verfahren ist allenfalls bei Patienten mit hochnormalem präoperativen Hämatokrit und hohem intraoperativen Blutverlust effektiv. Da es darüber hinaus auch weitere Risiken wie kritische Hypoxämie und

mögliche Beeinträchtigung der plasmatischen Hämostase mit sich bringt, findet es heute kaum noch Anwendung (1, 23).

Intraoperative Maschinelle Autotransfusion (MAT)

Durch die stetige Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten (kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren) findet dieses Verfahren heute bei vielen operativen Eingriffen, besonders in der Gefäßchirurgie, seine Legitimation. Hierbei wird das intraoperativ (und ggf. postoperativ) anfallende Wundblut aufgefangen, mit heparinierter Kochsalzlösung versetzt und anschließend zentrifugiert, womit ein gereinigtes und von Zytokinen, Zelldetritus und sonstigen unerwünschten Bestandteilen befreites Erythrozytenkonzentrat anfällt, welches dann innerhalb von 6 Stunden retransfundiert wird. Zwar ist dieses Verfahren teuer, aber sicher und effektiv und es kann bis zu 50 % des Blutverlustes kompensiert werden. Aufgrund der wirtschaftlichen Betrachtung kann dieses Verfahren aber nicht in jeder Einrichtung der Krankenversorgung angeboten werden. Die Retransfusion von ungewaschenem, nicht zentrifugiertem Wundblut ist heute obsolet und

wird auch nach den aktuell geltenden Hämotherapie-Richtlinien nicht empfohlen. Die erlaubnisfreie Anwendung der MAT ist nach den Hämotherapie-Richtlinien nur dann zulässig und nicht anzeigepflichtig, wenn das Eigenblut unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des persönlich anwendenden Arztes gewonnen bzw. hergestellt wird (30). Seit der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) im Jahre 2009 wird intensiv diskutiert, ob die MAT als Teil des operativen Eingriffs betrachtet werden kann und sich damit den Regelungen des Arzneimittelgesetzes entzieht, oder ob die MAT als Arzneimittelherstellung betrachtet werden muss und das AMG somit Anwendung findet. Offenbar gibt es zu dieser Frage unterschiedliche Auffassungen der Arzneimittelbehörden der Länder, beide Standpunkte sind nicht rechtsverbindlich (31).

Ebenso wie die ANH entzieht sich die MAT dem gesetzlichen Meldewesen nach § 21 TFG, so dass für Deutschland keine verlässlichen Zahlen zum Umfang des Einsatzes dieses Verfahrens vorliegen, mutmaßlich werden jedoch bereits heute durch den Einsatz der MAT mehrere hunderttausend allogene EK eingespart.

Schlussfolgerung

Ziel hämotherapeutischer Überlegungen sollte immer sein, wie der Patient grundsätzlich vor Transfusionen, und zwar allogener und autologer, bewahrt werden kann. Hierbei spielen alle Optionen mit dem Ziel, Blutverluste zu vermeiden, eine maßgebliche Rolle, z. B. eine sorgfältige Gerinnungsanamnese, die Vermeidung hypothermischer und azidotischer Zustände oder auch der prophylaktische Einsatz von Antifibrinolytika (32). Für die Entscheidung zur Transfusion, auch und gerade bei autologen Blutkomponenten maßgeblich, ist eine kritische Indikationsstellung im Sinne der Querschnittsleitlinien, wobei das therapeutische Ziel nicht die Korrektur eines niedrigen Hb-Wertes, sondern die Vermeidung der Folgen einer anämischen Hypoxie sein muss. Eine restriktive Indikationsstellung vermindert nicht nur die Anzahl von Fremd- und Eigenbluttransfusionen, sondern geht auch bei vielen Patientengruppen **nicht** mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (26, 33, 34). Am Ende muss die Frage lauten: „Ist nicht die Konserve, die *nicht* gegeben wird, für den Patienten weitaus sicherer, als die die gegeben wird?“ In diesem Sinne fehlt bis heute der wissenschaftliche Nachweis über den tatsächlichen klinischen Nutzen der Eigenblutspende

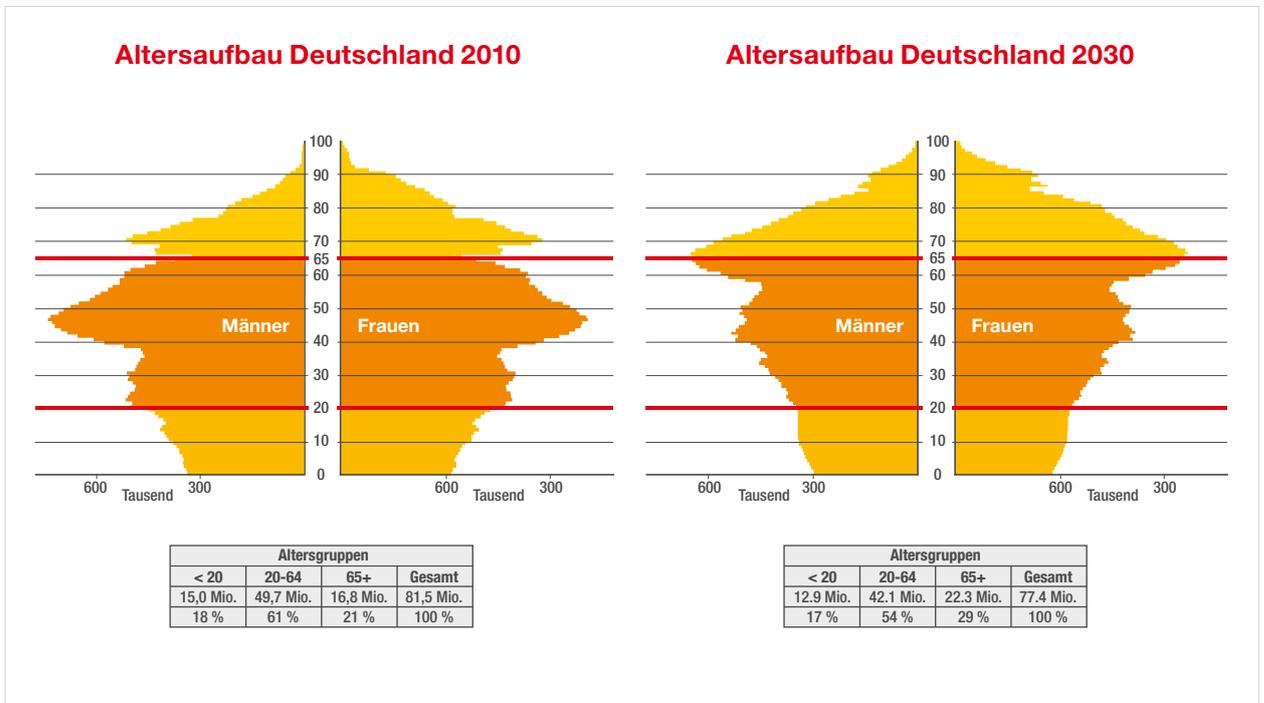


Abbildung 3

Veränderung der Alterspyramide in Deutschland zwischen 2010 und 2030 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de).

mit Blick auf die Vermeidung allogener Transfusionen. Unstrittig ist der Nutzen der PEBS bei Patienten mit seltenen Blutgruppen oder komplexen Antikörper-Konstellationen, die mit ausschließlich allogenen Komponenten nicht oder nicht hinreichend versorgt werden können. Eine weitere wichtige Rolle könnten Eigenblutverfahren bei künftig auftretenden (neuen) Krankheitserregern in der Transfusionskette („emerging pathogens“) spielen. Letztlich wird es aber die demographische Entwicklung sein, welche eine Neubetrachtung der PEBS erforderlich machen könnte: So steigt der Anteil der über

65-jährigen Menschen in Deutschland bis 2030 von 16,8 Millionen in 2010 um 5,5 Millionen auf dann 22,3 Millionen (*siehe Abbildung 3*).

Damit steigt der Anteil der Haupt-Transfusionsempfänger drastisch – unsere Blutspender werden zu Transfusionsempfängern. Schon heute nimmt der Verbrauch an allogenen erythrozytären Blutkomponenten pro Jahr leicht stärker zu als das Aufkommen an Fremdblutspenden (35). Wenn es nicht gelingt, künftig mehr Menschen zur freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende zu bewegen, sind relevante Versorgungsengpässe

daher unvermeidbar (36). Daher ist es auch aus diesem Grunde unverzichtbar, die Expertise für die PEBS zu behalten und weiterzuentwickeln sowie diejenigen Patientengruppen sicher zu identifizieren, die von der PEBS nachweislich profitieren, um zukünftig die allogenen Ressourcen schonen zu können.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de