

Nutzen-Risiko-Bewertung der präoperativen Eigenblutspende (PAB): Individuelle Indikationsstellung erforderlich*

Risk-benefit analysis of preoperative autologous blood donation (PABD): Individual indication required

M.M. Müller und E. Seifried

Lehrstuhl für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. E. Seifried)

► **Zusammenfassung:** Die präoperative autologe (= Eigen-) Blutspende (PAB) kann in Einzelfällen eine adäquate Lösung für solche Patienten darstellen, die vor einem Elektiveingriff stehen, bei dem mit mindestens 10%iger Wahrscheinlichkeit eine Bluttransfusion notwendig werden wird, und bei denen eine Vorsensibilisierung gegen erythrozytäre Antigene besteht oder aber aufgrund zum Beispiel eines differenten ethnischen Hintergrunds eine solche Sensibilisierung befürchtet werden muss. In einigen dieser Fälle kann die Versorgung mit Fremdblutkonserven schwierig bis fast unmöglich sein und somit PAB die beste Lösung darstellen. In akuten Engpass-Situationen für Fremdblut, welche eine Verschiebung oder Verzögerung eines Elektiveingriffs zur Folge hätte, kann Eigenblut ebenso ein gangbarer Alternativweg sein wie im Falle von überängstlichen Patienten, deren irrationaler Furcht vor Fremdblut-Transfusionen im Einzelfall nicht begegnet werden kann.

Auch in den genannten Fällen muss der Patient aber die Auswahlkriterien für Eigenblutspender erfüllen. Die Indikation muss insgesamt streng gestellt und die Vorteile gegen die Nachteile sowie etwaige Kontraindikationen des Patienten zur Eigenblutspende in einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse zusammen mit dem Patienten kritisch abgewogen werden.

Diese genannten Fälle sind insgesamt aber selten. Viele Patienten kommen aufgrund ihrer Vorerkrankungen, Begleitmedikation oder präoperativ durchgeführten Voruntersuchungen für eine Eigenblutspende nicht in Frage. Für die autologe Hämotherapie muss unserer Meinung nach eine sehr strenge Indikationsstellung erfolgen, da hohe Kosten, hohe Verwurfraten, die Risiken für den Eigenblutspender durch den Spendevorgang und eine komplexe Logistik für Patient und Krankenhäuser im Normalfall nur sehr geringen Vorteilen gegenüberstehen, was sich in immensen Kosten pro QALY (= quality adjusted life year (gained); gewonnenes Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr) für die autologe Hämotherapie, also der Gewinnung und Transfusion von Eigenblut-Präparaten, ausdrückt.

Im Übrigen kann Eigenblut nur wenig zur Sicherung einer ausreichenden Blutversorgung beitragen. Eigenblut muss unter denselben strengen Kautelen wie Fremdblut entnommen, hergestellt, gelagert, angewendet und im Gesamtprozess dokumentiert werden. Es sei in diesem Zusammenhang speziell auf eine korrekte und ausreichende Beschriftung, Dokumentation und Lagerung der Eigenblutpräparate analog der Vorgehensweise bei Fremdblutkonserven hingewiesen. Spenden mit positiven Infektionsmarkern sollten bis auf begründete, notwendige Einzelfälle nicht gelagert oder gar angewendet, sondern vernichtet werden.

PAB in fehlerfreier Anwendung, die in der Realität nicht vorkommt, würde die Infektionsrisiken durch bekannte und unbekannte Pathogene mit Ausnahme der Bakterien reduzieren. Das Risiko einer Prioneninfektion durch Fremdblut wird im Moment, verglichen mit den ungleich größeren Risiken der Verwechslung oder der bakteriellen Kontamination, als gering, wenn auch nicht vernachlässigbar, eingeschätzt. Diese Einschätzung könnte sich aber im Laufe der kommenden Jahre bei eventuell steigendem Risiko einer Erkrankung an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD) ändern. Im Moment scheint vCJD aus infektionsepidemiologischer Sicht durch Bluttransfusionen nicht signifikant in der Bevölkerung perpetuiert werden zu können.

In „Real-life“-Situationen scheint das Risiko für Verwechslungen, AB0-inkompatible Transfusionen und die Übertragung der transfusionsrelevanten Viren HBV, HCV und HIV für PAB nicht geringer zu sein als für Fremdblut.

PAB reduziert das Risiko der Alloimmunisierung gegen erythrozytäre Antigene und hat hier seine Bedeutung.

Auf der anderen Seite erhöht die Eigenblutspende das Risiko für den Spender bei der Spende und danach. Die Verwurfrate und die Kosten für ein autologes Hämotherapie-Programm sind enorm, die Vorteile – Einzelfälle ausgenommen – bei unkritischer Anwendung minimal. Eigenblut scheint aufgrund der

* Rechte vorbehalten

► Spender-Charakteristik – ältere Patienten mit Vorerkrankungen und Begleitmedikation – und der verlängerten Lagerungsdauer eine geringere Qualität sowie ein höheres bakterielles Kontaminationsrisiko verglichen mit Fremdblutprodukten zu besitzen.

Der Eigenblutspender hat insgesamt ein signifikant erhöhtes Risiko, perioperativ eine Transfusion – sei es Eigen- oder Fremdblut – zu erhalten mit allen – wenn auch geringen – Risiken, die mit einer Transfusion verbunden sein können. Dies ist durch die signifikant geringeren Hämoglobinwerte beim Eigenblutspender präoperativ (sogenannte „iatroge-ne Anämie“) sowie eventuell durch die fehlerhaft liberalere Transfusionsstrategie beim Eigenblut bedingt. Zum Teil finden sich in Kliniken noch immer fälschlicherweise unterschiedliche Transfusionstrigger bzw. Indikationsstellungen für Fremd- und für Eigenblut. Weiterhin können die hohen Kosten und die hohen Verwurfsraten bei präoperativen Eigenblutspenden in Zeiten knapper finanzieller Ressourcen im Gesundheitswesen nicht unberücksichtigt bleiben.

Eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten, die im Rahmen ihres Elektiveingriffes keine Bluttransfusionen benötigen würden, tritt durch die präoperative autologe Blutspende letztlich in die Transfusionskette ein mit allen damit verbundenen Risken sowohl als Eigenblutspender als auch als Transfusionsempfänger.

► **Schlüsselwörter:** Präoperative Eigenblutspende – Autologe Hämotherapie – Nutzen-Risiko-Analyse.

► **Summary:** PABD can be an adequate solution for a patient about to undergo elective surgery, in whom there is a more than 10% probability of a need for perioperative blood transfusion and there is pre-existing alloimmunisation, or ethnic differences make it difficult to provide him with compatible RBCC.

PABD can also be considered when an acute shortage of blood necessitates the rescheduling or delay of elective surgery, or for patients with an irrational fear of homologous blood transfusion.

In all such cases, however, the patient must meet the criteria for PABD, and both the indication and possible contraindications must be weighed against each other in a careful individual risk-benefit analysis. Such cases are, however, relatively rare. Owing to their history and current state of health, many patients cannot be considered for PABD. It is our belief that PABD should not be recommended without careful consideration, because of the high costs and associated complex logistics, the high level of wastage, and the not inconsiderable risks for the donor/patient on the one hand, in comparison

with the minuscule benefits on the other, as documented by the immense costs per QALY gained. PABD can contribute but little to securing the nationwide supply of blood.

PABD is subject to the same strict precautions regarding production, storage and clinical use, together with the documentation of the entire procedure and transfusion triggers as apply to homologous blood products.

Particular care should be exercised with regard to labelling and storage of autologous products, which must be transfused exclusively to the donor. With extremely rare exceptions, donations with positive infection markers should not be stored, but destroyed.

In the ideal case – which in reality is never given – PABD reduces the risk of transmission of known and unknown viral pathogens, but not of bacteria. In comparison with the far more likely risks of clerical errors or bacterial contamination, prion transmission by homologous blood would appear to be minimal – although not negligible, and is therefore not an indication for PABD. However, new developments and insights might change this assessment in coming years if the risk of vCJD increases.

In the real-life situation, however, the risk of erroneous or ABO incompatible transfusions or the transmission of such viruses as HIV, HCV or HBV is no lower with PABD. The same is true for clerical errors and AB0 incompatibility or acute haemolytic transfusion reactions due to a mix-up of products.

PABD reduces the risk of (allo)immunisation against erythrocyte antibodies, and this is its particular importance.

On the other hand, PABD increases the risks for the donor at donation and subsequently. Autologous blood products appear to have higher rates of bacterial contamination. The chances that the autologous blood donor will be given a transfusion perioperatively are increased. This is due to the lower haemoglobin levels of the donor at admission (“iatrogenic anaemia”) as well as the – unwarranted – more liberal transfusion strategy with PABD: In some hospitals, transfusion triggers for autologous blood products are erroneously different from homologous transfusion triggers.

Finally, the high costs of PABD versus homologous blood products cannot be disregarded in times of financially strapped health care systems.

Improvements to the current PABD situation should be implemented by applying identical standards for production, testing, declaration, labelling, storage and transportation, as well as indication and transfusion triggers, to both autologous and homologous blood products. ►

► By applying PABD, a not insignificant number of patients, who would not require a transfusion perioperatively, now enter the transfusion chain, and are faced with the risks both of a blood donor and a transfusion recipient.

► **Keywords:** Preoperative Autologous Blood Donation – Autologous Haemotherapy – Risk-Benefit Analysis.

Hintergrund und Einführung

Die autologe Hämotherapie gliedert sich in die drei Verfahren präoperative autologe (= Eigen-) Blutspende (PAB), akute normovolämische Hämodilution (ANH) und maschinelle Autotransfusion (MAT), also die Aufbereitung von intra- oder postoperativ gewonnenem Wund- oder Drainageblut. Hier soll nur die präoperative autologe Blutspende diskutiert werden. Infolge des AIDS-Skandals in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts und des Bundesgerichtshof-Urteils vom Dezember 1991, ist in Deutschland vor allem die präoperative Eigenblutspende zu einem festen Bestandteil der Operations-Aufklärung vor Elektiveingriffen in den Fällen geworden, in denen eine perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10% besteht.

Die nachhaltige Erhöhung der Sicherheit von homologen (= Fremd-) Blutpräparaten und aus Fremdblut gewonnenen Plasmaproteinen durch die noch gezieltere Spenderauswahl, die Betonung der freiwilligen, unbezahlten Blutspende, die verbesserten Testmöglichkeiten seit Mitte der 90er Jahre, insbesondere die molekularbiologischen Methoden des Virusnachweises sowie moderne Herstellungsverfahren wie die Inline-Filtration aller Blutspenden haben das Risiko einer Infektion mit den transfusionsrelevanten Viren HIV, HCV und HBV heute in einen Bereich gesenkt, in welchem von einem eher theoretischen Restrisiko ausgegangen werden muss. Andere Risiken wie das bakterielle Kontaminationsrisiko treten heute dadurch in den Vordergrund, dass die früheren virusbedingten Risiken in praxi kaum mehr existent sind.

Damit verliert die PAB aber eine wichtige Daseinsberechtigung. In der Tat zeigt sich, dass sowohl gewichtige medizinische als auch ökonomische Gründe dafür sprechen, die autologe Hämotherapie und hierbei speziell die PAB einer Neubewertung zu unterziehen. Diese Neuausrichtung erhöht nicht nur den Schutz des Empfängers, sondern dient auch der spenderseitigen Gefahrenabwehr. Da die Indikations- und damit Weichenstellung zur Aufnahme in ein autologes Spendeprogramm häufig nicht in der

Verantwortung der Transfusionsmediziner liegt, ist die Diskussion mit den die Indikation stellenden Kollegen besonders wichtig.

Welche möglichen Vorteile der präoperativen Eigenblutspende stehen zur Diskussion?

Die präoperative autologe (= Eigen-) Blutspende (PAB) wird immer noch mit den folgenden potentiellen Vorteilen verknüpft:

- PAB ersetzt signifikant Fremdblut, schont den Bestand an Fremdblutkonserven und somit die knappen Ressourcen der Blutversorgung
- Keine Übertragung von transfusionsassoziierten Viren und anderen Pathogenen
- Keine Infektionsgefahr, da der Spender ja nur sein eigenes Blut zurückbekommt
- Höhere Produktqualität von Eigenblut im Vergleich zu Fremdblut
- Kein Risiko unerwünschter Nebenwirkungen
- Kein Risiko einer (Allo-) Immunisierung
- Keine zusätzlichen logistischen Aufwendungen und damit geringe Kosten
- Aktive Einbindung des Patienten präoperativ.

Diese oben genannten Einzelpunkte sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

Annahme 1:

PAB hat einen signifikanten Anteil an der Gesamtblutversorgung in Deutschland und schützt somit die knappen Ressourcen an Fremdblut

In der Tat treten zu Beginn der Sommermonate immer wieder Engpässe für bestimmte Blutgruppen im Rahmen der Fremdblutversorgung durch die beginnende Urlaubssaison auf, für die echte Kompensationsmöglichkeiten gesucht werden.

Bei akuten medizinischen Problemen wie Unfällen, akuten Erkrankungen, nicht elektiven, akut notwendig werdenden chirurgischen Eingriffen und allen hämatologisch-onkologischen Systemerkrankungen ist eine vorherige Eigenblutspende jedoch nicht möglich. Dasselbe gilt für alle diejenigen Patienten, die an akuten oder chronischen Infektionen oder Anämien leiden, ebenso für die meisten nephrologischen, intensivpflichtigen und Tumor-Patienten in fortgeschrittenen Stadien ihrer Erkrankung. Somit bleiben für die Eigenblutspende nur wenige Patienten bzw. wenige Indikationen übrig.

Darüber hinaus ist der durchschnittliche Eigenblutspender per definitionem ein Patient mit zum Teil ►

► multiplen Vor- und Begleiterkrankungen, im Vorfeld der geplanten Operation durchgeführten, auch invasiven Voruntersuchungen und oft multipler Vormedikation. Außerdem sind Eigenblutspender im allgemeinen signifikant älter als die freiwilligen gesunden Fremdblutsender. Aus diesen Gründen muss eine Vielzahl von Eigenblutspendern aufgrund von Begleitmedikation und/oder Vorerkrankungen von der Eigenblutspende ausgeschlossen werden. Im Falle einer schwerwiegenden Blutungskomplikation des Eingriffs reichen die präoperativ gespendeten 2-3 Erythrozytenkonzentrate (EK) nicht aus und müssen durch Fremdblut-EK „aufgefüllt“ werden.

Auf der anderen Seite wurde in den vergangenen Jahren durch blutsparende neue Operations-techniken, verbesserte Anästhesieverfahren und Lagerungstechniken sowie die Anwendung lokaler und systemischer Fibrinolysehemmer bzw. prokoagulatorisch wirksamer Substanzen bei einer Vielzahl von Eingriffen, die in der Vergangenheit häufig zur Transfusionspflichtigkeit des Patienten führten, in vielen Häusern bei der Mehrzahl der Patienten eine perioperative Transfusionsfreiheit erzielt. Da korrekt erweise identisch strenge Transfusionstrigger für Eigen- wie für Fremdblut Anwendung finden, Eigenblut aber definitions- undrichtlinienkonform nur bei demjenigen Patienten, der diese Präparate gespendet hatte, auch transfundiert werden kann, entsteht bei unkritischer, schematischer Anwendung der autologen Hämotherapie eine große Verwurfrate: Publizierte Verfallraten für Eigenblut-EK in Deutschland [1,2] liegen im Bereich von etwa einem Drittel aller hergestellten EK. Dagegen liegt der Verfall bei Fremdblut-EK im Bereich von 6%, also in etwa bei einem Fünftel dessen!

Abbildung 1 zeigt, dass Eigenblut einen nur minimalen Anteil an der Gesamtblutversorgung in Deutschland gewährleisten kann: Lediglich 3,6% aller im Jahr 2002 produzierten Erythrozytenkonzentrate (EK) waren Eigenblut-EK (Quelle: PEI [1,2]). Legt man darüber hinaus den oben beschriebenen hohen Verwurf von Eigenblut-EK von etwa einem Drittel und die zum Teil fälschlicherweise immer noch angewandte liberalere Transfusionsstrategie für Eigenblut und somit eine nicht indizierte Eigenbluttransfusion in einigen Fällen zugrunde, so führt dies zum Schluss, dass mit Eigenblut nur etwa 2% des tatsächlichen Bedarfs an EK in Deutschland gedeckt werden und mithin nur eine spezielle Subpopulation der Patienten vor elektiven Eingriffen davon überhaupt profitieren kann.

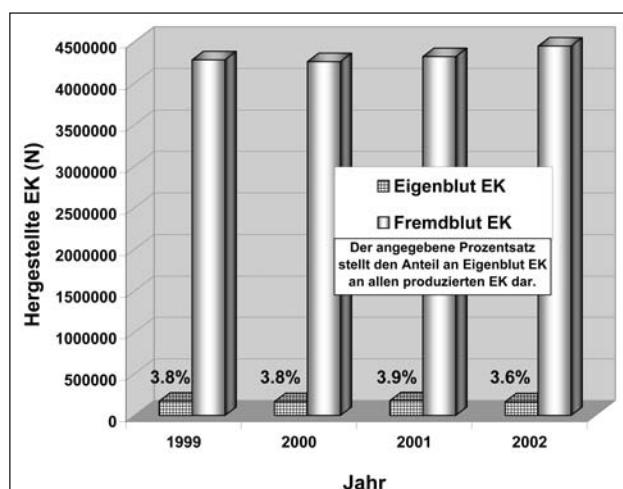


Abb. 1: Anteil der Eigenblut- und Fremdblut-Erythrozytenkonzentrate (EK) an den zwischen 1999 und 2002 in Deutschland insgesamt hergestellten EK (adaptiert nach Lit. [1, 2])

Annahme 2:

PAB verhindert die Übertragung transfusionsassozierter Viren und anderer Pathogene

Geht man von einer – in der Realität unmöglichen – Idealsituation einer absolut fehlerfreien Hämotherapie aus, so reduziert PAB bzw. die autologe Hämotherapie theoretisch das Risiko der Übertragung transfusionsrelevanter Viren wie HBV, HCV oder HIV und unbekannter Pathogene.

Obwohl die fehlerfreie Medizin ein Idealziel darstellt, sind wir uns bewusst, dass in der Realität der (Intensiv-) Stationen, OPs, Ambulanzen und Notaufnahmen Fehler wie Verwechslungen durch den hohen zeitlichen und organisatorischen Druck sehr wohl auftreten: Hier von sind Eigenblutpräparate in gleichem Maße betroffen wie Fremdblutkonserven. AB0-inkompatible Eigenblut-Transfusionen durch Verwechslungen treten nach Literaturangaben [4-7] in retrospektiven Analysen mit einer Häufigkeit zwischen einer in 5.000 und einer in 31.000 Eigenblut-Transfusionen auf. Ähnliche Häufigkeiten werden auch für Verwechslungen bei Fremdblut-Transfusionen berichtet [8-10]. Eine Transfusion, verabreicht an den nicht intendierten Patienten, wird deshalb als das heutzutage größte Transfusionsrisiko betrachtet [9].

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, das Auftreten positiver Infektionsmarker für die bekannten transfusionsassoziierten Viren HBV, HCV und HIV bei Eigenblutspendern zu betrachten: Wir untersuchten in unserem Frankfurter Institut von 1996 bis 2002 Eigenblutspenden serologisch und molekularbiologisch (NAT: nucleic acid testing) mittels Pool-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) auf die genannten ►

► drei Viren und verglichen die Ergebnisse mit den Daten unserer Fremdblutspender [11]. Bei 19.851 untersuchten Eigenblutspenden fanden sich in 0,232% der Fälle positive Labormarker für HBV, in 0,343% positive Marker für HCV und in 0,005% positive Ergebnisse für HIV. Dem gegenüber wurden bei 1.307.170 untersuchten Fremdspenden in 0,02% der Fälle positive Labormarker für HBV, in ebenfalls 0,02% der untersuchten Proben positive Marker für HCV und in 0,005% positive Ergebnisse für HIV gefunden. Damit ergeben sich für die beiden Virus-Hepatitiden zehnfach häufiger positive Infektionsmarker bei Eigenblutspenden im Vergleich zu Fremdspenden, bei HIV sind positive Resultate für Eigenblutspenden fünfmal so häufig wie bei Fremdspenden.

Woran liegt das?

Zum einen ist die Mehrzahl der Eigenblutspender „Erstspender“ oder hat zumindest schon lange Jahre, mitunter Jahrzehnte, nicht mehr Blut gespendet, während über 90% unserer Fremdspender Mehrfachspender sind, die regelmäßig den Untersuchungen und Befragungen unterliegen. Weiterhin sind die Eigenblutspender ältere Patienten mit einem höheren „kumulativen Lebenszeit-Risiko“ für Infektionen. Und schließlich trägt auch die Tatsache dazu bei, dass die Spenderauswahlkriterien in einigen Fällen für Eigenblutspender weniger restriktiv gehandhabt werden als dies für die gesunden Fremdspender der Fall ist. Mag dies für bestimmte Kriterien wie beispielsweise das Alter korrekt sein, so wird schon bei Vorerkrankungen deutlich, dass Vorsicht vor dem Abweichen von den strikten Auswahlkriterien geboten ist.

Die Gesamtnovelle 2005 [12] der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer in Einvernehmen mit der Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut (PEI) schreibt für Eigenblutpräparate im Gegensatz zu Fremdblut, bei welchem negative PCR-Testergebnisse für HCV und HIV vor Freigabe vorliegen müssen, nur eine serologische (= Antikörper- bzw. Antigen-) Testung vor oder anlässlich der ersten Eigenblutspende vor. Positiv getestete Eigenblutpräparate müssen zwar einer erneuten ärztlichen Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen werden, können aber transfundiert werden. Es mag in wenigen, begründeten medizinischen Einzelfällen unter strengsten Vorkehrungen zur Verhinderung von Verwechslungen zwar notwendig sein, auch solche Präparate zu verabreichen, generell sollten aber Eigenblutpräparate mit positiven Infektionsmarkern nicht gelagert oder gar transfundiert, sondern umgehend vernichtet werden.

Auf der anderen Seite ging das Infektionsrisiko für die transfusionsrelevanten Viren HBV, HCV und HIV bei Fremdblut durch die in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts implementierten zusätzlichen Maßnahmen auf ein nunmehr beinahe als theoretisch zu bezeichnendes Restrisiko zurück: Ein verschärfter Spenderausschluss von Fremdspendern aus Spendepopulationen mit einem erhöhten Risikoprofil für Infektionen und der Ausschluss individueller Spender mit akuten oder chronischen Infektionsrisiken nach ausführlicher Anamnese, verbesserten Spenderfragebögen und Untersuchungen, die Präferenz unbezahlter gegenüber bezahlten Blutspenden sowie die Einführung neuer Testsysteme wie die molekularbiologische PCR-Testung (NAT: nucleic acid testing) auf HCV, HIV und HBV, später in unserem Blutspendedienst auch auf Hepatitis A- (HAV) und Parvo B19-Virus, haben heutzutage das Risiko einer transfusionsbedingten Virusübertragung für die genannten Viren in Bereiche senken können, die zum größten Teil im Bereich des Risikos oder sogar darunter liegen, in Deutschland vom Blitz erschlagen zu werden: Nach über 20 Millionen in den DRK-Blutspendediensten in Deutschland untersuchten Blutspenden seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts und der alleinigen Freigabe von serologisch (ELISA) und NAT (PCR)-negativ getesteten Blutprodukten liegt das beobachtete Restrisiko für HCV und HIV in Bereichen von 1 in 20 Millionen Blutprodukten, für HBV vor Einführung der verpflichtenden anti-HBc-Testung aller Blutspender im Bereich 1 in 500.000 Blutprodukten: Dieses höhere beobachtete Restrisiko für Hepatitis B ist methodisch bzw. durch die zum Teil niedrig-virämischen Spender mit geringer Virusreplikation bedingt, wird aber seit Einführung der anti-HBc-Testung aller Spenden weiter sinken. Mit der Etablierung dieser genannten Maßnahmen und dem bisher schon erzielten Ergebnis der hohen Sicherheit von Fremdblut ist aber der Hauptgrund für die Propagierung der präoperativen Eigenblutspende hinfällig geworden. Risiken wie AB0-Verwechslungen mit der Folge einer etwaigen hämolytischen Transfusionsreaktion oder die unten genannten bakteriellen Kontaminationen sind heute ungleich größere Transfusionsrisiken als die in den 80er und beginnenden 90er Jahren des letzten Jahrhunderts noch gefürchteten transfusionsassoziierten Virusinfektionen mit HIV, HCV und in geringerem Maße auch mit HBV.

Hält man sich die veröffentlichten Verwechslungsraten für Fremd- und Eigenblut aus retrospektiven Analysen in der Größenordnung von 1 in 30.000 Transfusionen vor Augen, so wird die Notwendigkeit der Forderung einer Vernichtung von Eigenblutspenden mit positiven Testergebnissen für In-

► fektionsmarker deutlich: Liegt das Restrisiko für die Übertragung transfusionsrelevanter Viren im Bereich von 1 in einigen Millionen Produkten, das Verwechslungsrisiko aber um mindestens zwei Zehnerpotenzen höher, so würde eine Lagerung und Verabreichung positiv getesteter Eigenblutkonserven unter der sicherlich korrekten Annahme, dass Verwechslungen auch zwischen Eigen- und Fremdblutkonserven auftreten können und wahrscheinlich nicht seltener sind, nicht nur für die Empfänger von Eigenblut, sondern auch für die Empfänger von Fremdblut eine inakzeptable Risikoerhöhung bedeuten. Vor diesem Hintergrund kann nicht deutlich genug davor gewarnt werden, Eigenblut mit positiven Testergebnissen unkritisch zu lagern und zu transfundieren unter der Annahme, dass ja immer nur der bereits infizierte Spender sein eigenes Risiko zurück erhält!

Ist in speziell gelagerten Einzelfällen mit komplexen immunhämatologischen Problemstellungen die Lagerung von Eigenblut mit positiven Infektionsmarkern unumgänglich, so muss auf eindeutige Etikettierung, möglichst mit Warnhinweis auf positiven Infektionsmarker, getrennte Lagerung, Transport und Verabreichung sowie klare Information aller in die Transfusionskette Eingebundener geachtet werden. In solchen seltenen Spezialfällen ist es sicherlich vorteilhaft, sich im Vorfeld der logistischen Erfahrungen und Beratung eines spezialisierten transfusionsmedizinischen Zentrums zu versichern.

Da heute für Fremdblutkonserven die früher gefürchteten transfusionsassoziierten Viren HIV, HCV und zum größten Teil auch HBV nur noch Restrisiken darstellen, treten andere, bislang hinter den viralen Risiken zurückstehende Bedrohungen der Blutsicherheit in den Vordergrund: Einer Übersicht von Allain et al. [13] ist zu entnehmen, dass das bakterielle Kontaminationsrisiko vor allem, aber nicht exklusiv, von Thrombozytenkonzentraten (TK) heute ein ungleich größeres mikrobiologisches Transfusionsrisiko darstellt: Während für TK eine Kontaminationsrate von 1 in 2.000 bis 1 in 3.000 Produkten und ein Risiko tödlicher septischer Komplikationen in der Größenordnung von 1 in 100.000 bis 1 in 250.000 transfundierten TK angenommen wird, liegt dieses Risiko für EK durch andere Lagerbedingungen (+4°C für EK im Vergleich zu +22°C für TK) deutlich niedriger: Aber auch für EK wurden Kontaminationen z.B. mit *Yersinia spec.* in Studien in bis zu 1 in 40.000 Produkten gefunden [13]. Bakterielle Kontaminationen von EK, die zu schwerwiegenden klinischen Komplikationen oder gar zum Tode des Transfusionsempfängers führen, sind sicherlich sehr selten und nicht gut untersucht: Schätzungen für schwere septische Komplikationen durch verkeimte EK liegen

im Bereich von 1 in 500.000 bis zu 1 in 4,7 Millionen Produkten.

Gibt es Unterschiede im bakteriellen Kontaminationsrisiko für Eigenblut- und Fremdblutkonserven? Eine Untersuchung am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verglich die Daten der gemeldeten Qualitätskontroll-Ergebnisse für Eigenblut-EK mit denen für Fremdblut-EK: Von 23.716 Eigenblut-EK wurden 5.274 (22,2%) getestet, aus 4.059.302 Fremdblut-EK wurden 28.184 (0,7%) untersucht. Dabei fand sich für Eigenblut-EK eine mit 0,25% der getesteten Produkte höhere bakterielle Kontaminationsrate als für Fremdblut-EK mit 0,1%. In einer an unserem Institut durchgeführten kleinen Vergleichsstudie von Qualitätskontrollergebnissen ermittelten wir im Zeitraum von 1997 bis 2003 bei 313 autologen Spenden eine bakterielle Kontaminationsrate von 0,32% im Vergleich zu einer Rate von 0,06% bei 4.966 getesteten Fremdspenden. Obwohl diese kleine Vergleichsstudie nicht prospektiv war und die Daten aufgrund der Größe der Studie nicht statistisch ausgewertet werden können, zeigen diese Ergebnisse doch, dass das bakterielle Kontaminationsrisiko von Eigenblutkonserven höher liegen könnte als dasjenige von vergleichbaren Fremdblutkonserven.

Was sind mögliche Erklärungen für diese Beobachtung?

Zunächst sind Eigenblutspender im Allgemeinen älter als die gesunde freiwillige Fremdspenderpopulation. Es ist aus unseren eigenen, unpublizierten Beobachtungen bekannt, dass mit steigendem Lebensalter auch die Anzahl der Spender zunimmt, welche positiv für einen Infektionsparameter getestet werden: Das kumulative Lebenszeitrisiko für Infektionen (MU Dr. Sireis, unpublizierte Daten). Wie bereits erwähnt, sind mehr als 90% unserer Fremdblutspender Mehrfachspender, die wiederholt die Fragebögen beantwortet haben, befragt, untersucht und durch die genannten Labormethoden auf Infektionsmarker getestet worden sind. Daneben sind sich die Mehrfachspender zum großen Teil der Ausschlusskriterien zum Beispiel nach Auslandsreisen oder akuten Infekten sehr wohl bewusst. Es findet hierdurch eine Auswahl von Fremdblutspendern statt, die ein nur noch geringes Risiko für das Vorliegen positiver Infektionsmarker haben.

Im Gegensatz dazu sind Eigenblutspender meist ältere Patienten mit zum Teil multiplen Vorerkrankungen und Voruntersuchungen, die entweder zum ersten Mal oder aber nach langer Pause wieder Blut spenden. Die meisten Eigenblutspender würden allein aufgrund des Alters nicht als Fremdblutspender zugelassen. Ihre oft chronischen Begleit-

► erkrankungen (z.B. peripher-arterielle Durchblutungsstörungen, chronisch-venöse Insuffizienz, etc.), zum Teil invasiven Voruntersuchungen (z.B. Koloskopie) und die Medikamente, die im Zusammenwirken aller genannten Risikofaktoren die Abwehr schwächen und/oder die physiologischen Haut- bzw. Mucosa-Barrieren stören, müssen im Rahmen der Voruntersuchung genau abgefragt und untersucht werden, um eine mögliche Bakterämiequelle nicht zu übersehen.

Eine weitere mögliche Teilursache für höhere bakterielle Kontaminationsraten von Eigenblutpräparaten ist der sogenannte „Underreporting bias“: Eigenblutspender „unterschlagen“ in Einzelfällen bewusst oder unbewusst Risiken oder Begleiterkrankungen aus Furcht vor einer Fremdblut-Transfusion: Die Patienten befürchten, von der Eigenblutspende temporär oder gar permanent zurückgestellt zu werden, falls bestimmte Risiken bekannt würden. Dass aber gerade durch das absichtliche oder unabsichtliche Verschweigen von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sowohl das Risiko der Eigenblutspende, als auch das Transfusionsrisiko für diesen Empfänger unverhältnismäßig ansteigt, ist den Patienten sicherlich nicht bewusst. Hinzu kommt die gut gemeinte Absicht vieler älterer Patienten, in der Operationsvorbereitung den behandelnden Ärzten nicht durch vielerlei Krankheitsinformationen „zuviel zusätzliche Arbeit zu machen“.

Die sogenannten „Emerging Pathogens“ [15, 16], neue oder wieder auftretende Pathogene, stellen zwar Bedrohungen der Blutsicherheit dar und bedürfen der ständigen Überwachung durch die Methoden der Infektionsepidemiologie und Hämovigilanz, um eine Ausbreitung auch über Bluttransfusionen zu verhindern. Dennoch führen die meisten dieser Erreger entweder zur akuten schweren Erkrankung des Spenders, der dann nicht zur Blutspende zugelassen werden würde, oder werden nicht über Blutprodukte übertragen. Nur wenige „Emerging Pathogens“ der letzten Jahre stellen in Deutschland aufgrund langer Inkubationszeiten oder klinisch inapparenter chronischer Verläufe ein Problem für die Blutsicherheit dar. Wenn auch hier nicht auf Einzelheiten eingegangen werden kann, so ist doch die Prionenerkrankung vCJD, die (neue) Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, eine solche potentielle Bedrohung der Sicherheit von Blutpräparaten, seit im Tierversuch eine Prionenübertragung über Transfusionen möglich war [17] und inzwischen bei drei vCJD-Fällen in England eine Übertragung durch ein Blutprodukt zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, wahrscheinlich sogar ursächlich war [18-21].

In Großbritannien sind bisher (Ende 2005) 161 gesicherte oder wahrscheinliche vCJD-Patienten registriert, von denen 155 bereits verstorben sind. Der Hauptteil dieser Patienten hat sich wahrscheinlich auf alimentärem Weg infiziert.

In Deutschland trat bisher kein einziger Fall von vCJD auf, aber auch bei uns wurde in der Vergangenheit ungenügend erhitztes Tiermehl an Wiederkäuer verfüttert, und die knapp 400 BSE-Fälle bei Rindern in Deutschland bis Ende 2005 zeigen, dass auch bei uns das Prionprotein PrP^{Sc}, das pathogene Agens, in die Nahrungskette gelangt ist. Stehen diese 395 BSE-Fälle in Deutschland auch im krassen Gegensatz zu den über 184.000 BSE-Fällen in Großbritannien, so kann doch, bei allen Unbekannten, mit denen bei diesen Prionen-Erkrankungen weiterhin gerechnet werden muss, ein gewisses Übertragungsrisiko, auch über Blutprodukte, zumindest theoretisch nicht ausgeschlossen werden.

Hierzu berichteten die Experten des „Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks“ (SCENIHR) der Europäischen Kommission in ihrem kürzlich veröffentlichten Papier zur Sicherheit von Produkten humanen Ursprungs im Zusammenhang mit vCJD [22], dass mathematische Modelle nicht dafür sprechen, dass eine solche Infektion durch Bluttransfusionen allein in der Bevölkerung endemisch werden könnte und dass bei der derzeitigen Risikolage ein genereller Ausschluss aller Blutempfänger von weiteren Blutspenden nur wenige zusätzliche Fälle vermeiden könnte. Somit sind nach Ansicht dieses Expertengremiums zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine über die bisherigen Vorrkehrungen hinausgehenden Maßnahmen notwendig, wiewohl bei einer Änderung der Risikosituation in Zukunft zusätzliche Sicherheitsausschlüsse und andere Maßnahmen möglich wären. Bisher werden in Deutschland freiwillige gesunde Fremdspender bekanntermaßen dann von der Blutspende lebenslang ausgeschlossen, falls sie sich zwischen 1980 und 1996 kumulativ länger als sechs Monate in Großbritannien oder Nordirland aufgehalten haben oder dort operiert worden sind.

Obwohl, wie oben erwähnt, in Deutschland bisher noch kein Fall einer vCJD-Erkrankung aufgetreten ist und die oben genannten Sicherheitsmaßnahmen ergriffen wurden, wird die Situation aufmerksam weiter beobachtet werden. Insbesondere die vermutete unterschiedliche Suszeptibilität für vCJD in Abhängigkeit von bestimmten „single nucleotide“-Polymorphismen (SNPs) des für das physiologische Prionprotein PrP^C kodierenden Gens PRNP und hier speziell der SNP am Codon 129, führen eine zusätzliche Unbekannte ein: Bisher sind alle in Großbritannien an vCJD Erkrankten homozygot für ►

► Methionin am Codon 129 (M/M). Ob die Heterozygoten und/oder die Homozygoten für Valin am Codon 129 (V/V) eventuell nicht oder nur verzögert erkranken werden, ist bisher nicht geklärt.

Allerdings spielen vCJD und andere „Emerging Pathogens“ für unsere Diskussion der Eigenblutspende derzeit höchstens eine untergeordnete Rolle, betrachtet man im Gegensatz dazu die weitaus häufigeren Transfusionsrisiken wie Verwechslungen oder das Risiko bakterieller Kontaminationen.

Um dieses komplexe Kapitel zusammenzufassen: Das Infektionsrisiko über Fremdblut-Transfusionen speziell mit den transfusionsassoziierten Viren HIV, HCV (und geringer auch HBV) ist durch die diskutierten Maßnahmen, die in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts eingeführt wurden, auf ein aktuelles Restrisiko reduziert, das beinahe als nur noch „theoretisch“ bezeichnet werden kann. Damit ist eine der Hauptbegründungen für die präoperative Eigenblutspende weggefallen. Eigenblutspender haben eine höhere Prävalenz positiver Infektionsmarker aufgrund ihres Alters und der Vor- und Begleiterkrankungen. Dies gilt insbesondere für bakterielle Kontaminationen. Bakterielle Kontaminationen sowie Verwechslungen stellen heute zwar geringe, aber verglichen mit den Restrisiken einer transfusionsinduzierten HIV- oder HCV-Infektion bei weitem größere Sicherheitsrisiken für die Transfusion dar. Die klinische Relevanz und Gefährlichkeit der sogenannten „Emerging Pathogens“ muss im Einzelfall beobachtet und durch entsprechende Sicherheitsmaßnahmen gegebenenfalls entschärft werden. Derzeit gibt es aber keinen Erreger, der die unkritische Propagierung der präoperativen Eigenblutspende zur Verminderung dieses Risikos rechtfertigen würde.

Annahme 3:

Keine Infektionsgefahr, da der Spender ja nur sein eigenes Blut zurückbekommt

Diese Annahme wurde im letzten Abschnitt bereits vielfach widerlegt: Die Risiken der Übertragung transfusionsrelevanter Viren sind heute soweit minimiert, dass andere, bislang im Hintergrund stehende Risiken wie die bakterielle Kontamination oder, weit aus häufiger, das Verwechslungsrisiko, das gleichermaßen für Fremdblutpräparate wie für die autologe Hämotherapie gilt, heute im Fokus stehen. Es steht darüber hinaus außer Frage, dass das bisher in einigen kleineren Einheiten praktizierte, nicht GMP-gerechte Vorgehen bei der Entnahme, Herstellung, Testung, Beschriftung, Lagerung und auch Transfusion von Eigenblut das Risiko für Verwechslungen weiter erhöhen kann: Während die großen Einrichtungen ein EDV-basiertes In-Prozess-Kontroll-

System benutzen, als akkreditierte und zertifizierte Abteilungen über ein lange bewährtes Qualitäts-sicherungs- und -Management-System verfügen und als Arzneimittelhersteller die entsprechenden Bedingungen hierfür einhalten, sind in kleinen Einheiten schon aufgrund der geringen Stückzahlen der hergestellten Eigenblut-EK die In-Prozess-Kontrollen, Training der Mitarbeiter, aber auch so „einfache“ Dinge wie gedruckte und mit maschinenlesbaren Barcodes ausgestattete Labels der Blutbeutel keine täglichen „Selbstverständlichkeiten“. Per Hand beschriftete Blutbeutel-Etiketten erhöhen aber das Risiko von Lese-/Schreib-Fehlern und damit das Verwechslungsrisiko. Geht man dann noch davon aus, dass – in krassem Gegensatz zur Situation bei Fremdblut – nicht überall Eigenblut mit positiven Infektionsmarkern umgehend vernichtet wird, dann ergibt sich bei erhöhter Verwechslungsgefahr plus eventuell sogar höherem bakteriellem Kontaminationsrisiko für Eigenblut ein Risiko, das durchaus höher als für Fremdblut liegen kann. Da eine Verwechslungsgefahr auch zwischen Fremdblutkonserven und Eigenblutkonserven nicht komplett ausgeschlossen werden kann, können, bei Lagerung und Applikation von Eigenblut mit positiven Infektionsmarkern, wie oben beschrieben, sogar die Risiken für Fremdblut-Empfänger steigen!

Da nach den Richtlinien für Eigenblutpräparate eine Kreuzprobe nicht vorgeschrieben ist, erhöht ein Weglassen dieser Standard-Sicherheitsvorkehrung bei Fremdblut-Transfusionen das Verwechslungsrisiko bei Eigenblut-Präparaten zusätzlich zumindest potentiell.

Zusammengefasst zeigt sich, dass für Eigenblut-Patienten mitnichten von einer vernachlässigbaren Infektionsgefahr gesprochen werden kann. Es zeigt sich weiter, dass bei Nichteinhalten der für Fremdblut gültigen Standards auch bei der Gewinnung, Herstellung, Testung, Beschriftung, Lagerung und Transfusion von Eigenblut für die bakterielle Kontamination und die Verwechslungsgefahr vermutlich sogar höhere Risiken für Eigenblut als bei Fremdblut-Transfusionen bestehen.

Annahme 4:

Höhere Produktqualität von Eigenblut im Vergleich zu Fremdblut

Eigenblut ist immer das Blut eines – im Vergleich zum im Durchschnitt jüngeren, vor allem aber gesunden freiwilligen Fremdspender – Patienten. Wie oben diskutiert, liegen durch teilweise klinisch inapparente Begleiterkrankungen, Medikamente und für den geplanten Eingriff oder unabhängig davon durchgeführte, zum Teil invasive Voruntersuchungen ►

► Risiken bei einem Teil der Eigenblutspender vor, die, falls bekannt, zum Ausschluss der Eigenblutspender von der Spende führen müssen. Die bei einigen Patienten vorliegenden, chronischen, wenn auch klinisch nicht einfach diagnostizierbaren Entzündungsreaktionen können durch Zytokinfreisetzung und Aktivierung von Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen eine Schädigung des Eigenblutpräparates hervorrufen, die durch verlängerte Lagerzeiten zum Zeitpunkt der Transfusion klinisch relevant werden kann.

Das Lagern von Eigenblutpräparaten mit positiven Infektionsmarkern bzw. die reduzierte Testung von Eigenblut auf Infektionserreger führt bei sicherlich gleicher bis erhöhter Verwechslungsgefahr zu einem im Verhältnis zu Fremdblut höheren Risiko durch Eigenblut und damit zu einer geringeren Produktqualität für autologe Blutprodukte.

Das Prinzip der PAB, die Erythrozytenmasse des Patienten durch extrakorporale Lagerung eines Teils seiner Sauerstoffträger bei gleichzeitiger Stimulation der endogenen Blutbildung zu erhöhen, bedingt immanent, dass Eigenblutkonserven ältere Präparate mit den – zeitbedingt unumgänglichen – erhöhten Lagerungsschäden der Erythrozyten, damit eine verminderte Produktqualität, darstellen. Gerade in Notfallsituationen, in denen die transfundierten Erythrozyten schnellstmöglich für die Sauerstoffversorgung zur Verfügung stehen sollten, ist eine solche Funktionsminderung der Eigenblut-Erythrozyten mit beispielsweise geringeren Spiegeln an 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) kritisch zu beurteilen.

Annahme 5:

Kein Risiko unerwünschter Nebenwirkungen

Wurde bisher der Fokus auf die Anwendung der Blutprodukte und die damit verbundenen Risiken gelegt, wobei sich zeigte, dass das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen bei Eigenbluttransfusion zumindest nicht niedriger als bei Fremdbluttransfusionen ist, so darf nicht vergessen werden, dass der Empfänger des Eigenblutpräparates zuvor als Spender ebenfalls dem Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch den Spendevorgang und dessen Folgen ausgesetzt ist:

Popovsky et al. [23] analysierten im Jahr 1995 die unerwünschten Wirkungen der Fremdblut- im Vergleich zur Eigenblutspende in den Vereinigten Staaten. Dabei ergab sich, dass schwerwiegende Nebenwirkungen des Spendevorgangs (VSO: very severe outcome), definiert als Nebenwirkungen, welche zur Krankenhouseinweisung führten, bei Eigenblutspendern fast zwölffach so häufig vorkamen wie bei Fremdblutspendern. Der durchschnittliche Kran-

kenhausaufenthalt betrug dabei 1,9 Tage pro VSO. Die Autoren dieser Studie schlossen aus ihrer Analyse, dass, obwohl insgesamt selten, das Auftreten dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Spendevorgang bzw. danach mit einer signifikanten Morbidität und hohen Kosten verbunden ist. Indirekte Risiken der Eigenblutspende untersuchte die Arbeitsgruppe um Davenport [24]: Die Risiken des Autofahrens zum und vom Spendeort sind bei den heutigen geringen Risiken einer Fremdblut-Transfusion nicht mehr vernachlässigbar: In der Auswertung der genannten Arbeitsgruppe zeigte es sich, dass für die Vereinigten Staaten Ende des 20. Jahrhunderts die Risiken für einen tödlichen Autounfall bzw. eine Verletzung auf dem Weg zur Eigenblutspende in den Größenordnungen des Risikos einer Infektionsübertragung bzw. eines schwerwiegenden Transfusionszwischenfalles liegen. Heute sind beide Risiken in Deutschland nochmals stark zurückgegangen. Aus dieser Analyse schlossen Davenport et al., dass Eigenblutspender unbewusst Risiken eingehen, die so häufig und so schwerwiegend sind wie diejenigen, welche mit einer Fremdblut-Transfusion verknüpft sein könnten.

Ein weiterer wichtiger Punkt im Rahmen des Risikos für den Eigenblutspender stellt die bereits oben erwähnte „iatrogene Anämie“ dar: Ein kürzlich publizierter Cochrane-Review [25] untersuchte die Effizienz, mit der eine präoperative Eigenblutspende die perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit senken kann. Kontrollierte und randomisierte Studien an Erwachsenen, welche vor einem Elektiveingriff standen, wurden in diese Auswertung einbezogen. Es ergab sich, dass PAB das Risiko, perioperativ eine Fremdblut-Transfusion zu erhalten, um 63% Relativ-Prozent senken kann (relatives Risiko (RR) = 0,37; 95%-Konfidenzintervall (CI): 0,26 – 0,54; absolute Risiko-Reduktion: 43,8%). Auf der anderen Seite ergab diese Analyse aber auch, dass PAB das Risiko, perioperativ überhaupt eine Transfusion zu erhalten, sei diese autolog oder allogen (fremd), um 30% erhöht (RR = 1,29; CI: 1,12 – 1,48)! Damit werden die PAB-Patienten dem, wenn auch geringen, Risiko vermehrt ausgesetzt, das mit jeder Transfusion verbunden ist (hämolytische Transfusionsreaktionen durch Verwechslungen, Volumenbelastung, Transfusion fehlgelagerter, hämolytischer Erythrozyten, Immunsierungsgefahr, bakterielle Kontamination, etc.), ein Risiko, das diese Patienten ja gerade vermeiden wollen!

Eine der möglichen Ursachen hierfür ist die Induktion einer präoperativen Anämie, die den Patienten näher an den (vordefinierten) Transfusionstrigger heranbringt. Der perioperative Blutverlust führt dann in höherem Prozentsatz zur Unterschreitung des ►

► Transfusionstriggers als dies bei den Patienten der Fall ist, die mit einem „guten“ Ausgangs-Hämoglobin-Wert in die Operation gehen. Da die vorbereiteten Eigenblutprodukte außerdem nur für diesen speziellen Patienten verwendet werden dürfen und bei Nichtverwendung vernichtet werden müssen, ist die Chance größer, dass eine solche Situation fälschlicherweise zu einer Transfusion führt, obwohl die Trigger nicht erreicht wurden. Weitere Studien zu diesem Problembereich [26] ergaben vergleichbare Ergebnisse.

In der Planung von Elektiveingriffen darf nicht übersehen werden, dass vor allem ältere Patienten präoperativ noch immer in einem hohen Prozentsatz an einer Anämie oder zumindest einem nicht optimalen Hb-Wert leiden: So ergab sich in einem Bevölkerungs-Survey der Über-65-Jährigen in den Vereinigten Staaten 2004 (Guralnik et al. [27]), dass bei Senioren im Alter von 85 Jahren und darüber 20% an einer Anämie litten. Insgesamt fanden die Autoren in ihrem Bevölkerungs-Survey eine Anämie bei 11% der über 65-jährigen U.S.-Männer und bei 10,2% der Frauen in diesen Altersgruppen. Obwohl bei einem Anteil der älteren Menschen diese Anämien komplex und nicht einfach zu diagnostizieren und zu therapieren sein mögen, sind die Abklärung und gegebenenfalls Therapie von Ernährungs- und Malabsorptions-Problemen, Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangelzuständen oder der Entzündungs- bzw. Infekt-Anämie lösbarer Probleme, wenn diese rechtzeitig präoperativ angegangen werden.

So vorbereitet, gehen die Patienten mit einem optimalen Hämoglobinwert in die Operation und haben einen ausreichenden „Puffer“ für den perioperativen Blutverlust.

Hinzu kommt, dass durch Verbesserung der anästhesiologischen und operativen Verfahren in einem zunehmenden Maße Operationen, die vor Jahren noch mit einer Transfusionsbedürftigkeit einhergingen, heute ohne perioperative Transfusion auskommen: Die Anwendung von festgelegten Transfusions-Triggern für den Einsatz von Blutpräparaten sowohl für Eigenblut wie für Fremdblut in gleicher (niedriger) Höhe sowie der Einsatz von hämostatisch wirksamen Maßnahmen und Medikamenten wie Aprotinin haben dazu beigetragen, dass „transfusionsfreie“ Elektiveingriffe durchgeführt werden können. Weiterhin tragen weniger traumatisierende chirurgische Techniken und bei Bedarf die perioperative maschinelle Autotransfusion durch Rückgewinnung und Waschung von patienteneigenen Erythrozyten zu diesen Veränderungen bei. Totale Endoprothesen (TEP)-Operationen für Hüft- oder Kniegelenk, die früher häufig zu perioperativen Transfusionen geführt

hatten, sind in zunehmendem Maß ohne Transfusionen möglich [28, 29]: So urteilen die Autoren einer prospektiven und randomisierten Studie zur präoperativen Eigenblutspende beim Hüftersatz [28] in ihrem Schlusswort, dass PAB für nicht anämische Patienten bei Hüftgelenks-TEP keinen Vorteil erbringe. Vielmehr erhöhe die PAB zumindest in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer (autologen) Transfusion, des Verwurfs der gespendeten Blutkonservern und die Kosten. Die Aspekte des erhöhten Verwurfs und der erhöhten Kosten werden im Folgenden diskutiert werden. Interessant in dieser Hüftgelenks-TEP-Studie ist, dass von den 96 Patienten, die diese Studie abschlossen (42 mit und 54 ohne PAB), kein Einziger eine Fremdbluttransfusion benötigte. Allerdings erhielten 29 der 42 Patienten, die Eigenblut gespendet hatten, ihre Blutprodukte zurück. Obwohl die Hb-Werte der PAB-Gruppe bei Krankenhaus-Aufnahme (also nach den Eigenblut-Spenden) und im Aufwachraum (104 ± 12 g/L) signifikant niedriger waren als bei denjenigen Patienten, die kein Eigenblut gespendet hatten, liegen selbst diese Werte deutlich über den heute üblichen Transfusionstriggern für EK (s. auch [14]!). Trotzdem erhielten über 50% dieser Patienten eine Transfusion, was bis auf Einzelfälle einer Therapie ohne Indikation entspricht.

Auf der anderen Seite wurden in dieser Studie trotz des eindeutig liberaleren Transfusionsregimes bei Eigenblutspendern, welches nicht gerechtfertigt erscheint, 41% der gespendeten Blutprodukte verworfen, was Mehrkosten von 758 US-Dollar pro Patient in der PAB-Gruppe entsprach.

Kanter et al. [30] führten eine retrospektive Analyse bei 263 Frauen durch, die sich einer Hysterektomie unterziehen mussten. Von den 263 Patientinnen erhielten 26 (10%) perioperativ eine Bluttransfusion. Der Hauptrisikofaktor für eine perioperative Transfusion in dieser Studie war die präoperative Eigenblutspende: Von den 140 PAB-Patientinnen erhielten 25 eine perioperative Transfusion, während nur eine der 123 Patientinnen, die präoperativ kein Eigenblut gespendet hatten, eine Transfusion benötigte ($p < 0.001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass bei ihrer Patientengruppe die Eigenblutspende eine moderate Anämie erzeugt hatte und eine liberalere Transfusionsstrategie galt. Diese beiden Faktoren, so die Autoren weiter, resultierten in der signifikant häufigeren perioperativen Bluttransfusion in dieser Gruppe mit allen den damit verbundenen Risiken. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Patienten beobachtet, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mussten [31], einem Eingriff, der historisch mit einem hohen perioperativen Transfusionsbedarf vergesellschaftet war. ▶

► Deshalb sollte in der Vorbereitungsphase eines Elektiveingriffes eine individuelle Nutzen-Risiko-Einschätzung erfolgen und der Patient sowohl über die Möglichkeit der präoperativen Eigenblutspende als auch über deren Risiken und Gefahren aufgeklärt werden. Eine präoperative Abklärung und Behandlung einer Anämie sollte immer erfolgen, soweit Patient und Situation diese zulassen.

Es kommt hinzu, dass, wenn auch in zunehmendem Maß für Standardeingriffe überhaupt keine perioperative Transfusion mehr benötigt wird, bei schwerwiegenden Blutungskomplikationen die in der Regel zwei bis drei Eigenblutpräparate bei Weitem nicht ausreichen: Eine französische Studie [32] stellte bei 376 Patienten, welche sich verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten und Eigenblutpräparate perioperativ erhalten hatten, fest, dass beinahe ein Fünftel zusätzlich Fremdblut-Transfusionen benötigte. Auch dies ist sicherlich nicht im Sinne der Patienten, die durch die Eigenblutspende die Gabe von Fremdblutkonserven vermeiden wollen.

Annahme 6:

Kein Risiko einer (Allo-) Immunisierung

Die Induktion von Alloantikörpern gegen Fremdantigene auf der Erythrozytenoberfläche der transfundierten Zellen sowie die Induktion von Antikörpern gegen fremde humane Leukozytenantigene (HLA) sind bekannte Probleme der Fremdblut-Transfusion. Durch die seit 2001 in Deutschland verpflichtend eingeführte generelle Leukozytendepletion der Blutprodukte bei der Herstellung mit Rest-Leukozytenzahlen von weniger als einer Million pro Blutpräparat führte zu einem Rückgang der Häufigkeit eines HLA-Antikörper-Nachweises bei den von uns untersuchten unerwünschten Nebenwirkungen einer Fremdbluttransfusion, wie dies aus Abbildung 2 ersichtlich ist.

Das Auftreten und die klinische Bedeutung erythrozytärer Antikörper, also solcher Antikörper, die gegen fremde Antigene auf der Oberfläche der transfundierten Erythrozyten gerichtet sind, ist im Einzelfall zu unterscheiden: So ist ein positiver direkter Coombs-Test (DCT oder DAT: direct antiglobulin test) allein für den Nachweis einer hämolytischen Transfusionsreaktion, der klinisch relevanten Folge einer Alloimmunisierung gegen Antigene der fremden Erythrozytenoberflächen, nicht ausreichend. Deshalb muss bei den Ergebnissen solcher Untersuchungen genau analysiert werden, ob es sich im Einzelnen um berichtete Häufigkeiten eines positiven DCT, also eines Laborergebnisses, oder aber um den klinisch rele-

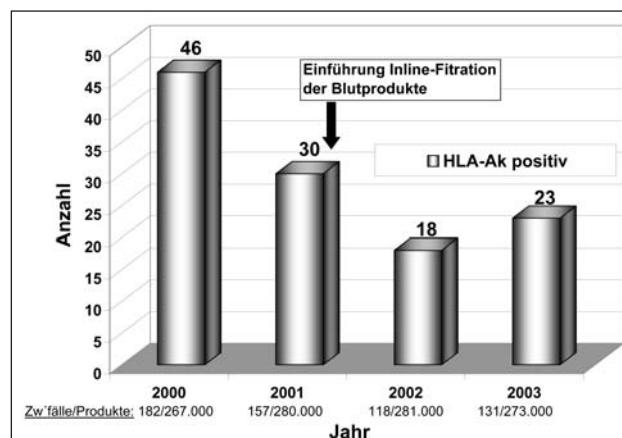


Abb. 2: Berichtete Transfusionszwischenfälle 2000 – 2003 in unserem Versorgungsbereich in Hessen und Anzahl der Transfusionszwischenfälle, bei welchen HLA-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Im Verlauf des Jahres 2001 wurde Deutschland-weit die Leukozytendepletion durch Inline-Filtration der zellulären Standardblutprodukte eingeführt.

vanten Nachweis eines Antikörpers mit zytolytischer Potenz bzw. Aktivierung handelt. Erythrozytäre Alloantikörper, die bei Körpertemperatur reagieren und daher potentiell klinisch relevant sein können, werden in der Literatur mit 1% bis 3,5% bei allen Krankenhauspatienten berichtet, welche Fremdblut erhielten [33]. Schönitzer [34] berichtete von 1 bis 2% Patienten mit Alloantikörpern nach vorangegangenen Fremdbluttransfusionen.

Diese Daten sind aber an sehr heterogenen Patientenpopulationen erhoben worden: Vielfach transfundierte Patienten zum Beispiel der hämatologischen oder onkologischen Fachabteilungen sind Patienten, die auf jeden Fall auf Fremdblut in größeren Mengen angewiesen sind und für ein Eigenblut-Spendeprogramm schon aufgrund ihrer Erkrankung niemals in Frage kämen.

Darüber hinaus wird eine große Anzahl von Eigenblutspendern niemals transfundiert – bei Verwurfraten, die zwischen 30% und vereinzelt bis zu 50% liegen. Falls solche Patienten, die für ein Eigenblutprogramm in Frage kommen, doch im Rahmen ihres Elektiveingriffes eine Transfusion erhalten – ein seltes Ereignis, wie oben diskutiert – dann hat eine etwaige Induktion eines erythrozytären Alloantikörpers nur dann klinische Relevanz, falls dieser Patient in seinem Leben nochmals eine Fremdblut-Transfusion erhält. Unabhängig davon sollte die Spezifität eines solchen erythrozytären Alloantikörpers natürlich trotzdem abgeklärt und der Patient mit einem Notfallausweis ausgestattet werden.

Aber falls und so lange dieser Patient nicht nochmals einer Fremdbluttransfusion ausgesetzt wird, hat dieser Antikörper für ihn keinerlei Bedeutung. ►

► Zusammengefasst kann zu diesem Punkt gesagt werden, dass in den seltenen Fällen einer vorbestehenden Alloimmunisierung gegen erythrozytäre Antigene oder bei Patienten fremder ethnischer Abstammung mit dem Risiko einer Immunisierung gegen ein in Mitteleuropa weit verbreitetes erythrozytäres Merkmal im Rahmen der Vorbereitung eines Elektiveingriffes mit mehr als 10% Transfusionswahrscheinlichkeit die präoperative Eigenblutspende eine wichtige Option darstellt.

Im Gegensatz dazu haben andere Patienten, die schematisch einer PAB unterzogen werden, zum großen Teil keine oder allenfalls minimale Vorteile bei gleichzeitig hohen Risiken, die oben diskutiert wurden. Dies muss in einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse zusammen mit dem Patienten ausführlich diskutiert werden.

Annahme 7:

Keine zusätzlichen logistischen Aufwendungen und damit geringe Kosten

Bereits für den Patienten bedeutet die Aufnahme in ein Eigenblutprogramm einen zusätzlichen logistischen Aufwand für zusätzliche Untersuchungen und Besuche in der Spendeinrichtung mit den oben ausführlich diskutierten zusätzlichen Risiken und Gefahren. Gerade für ältere Patienten bedeuten allein die zusätzlichen Termine einen weiteren großen Aufwand, dem in vielen Fällen kein wirklicher Benefit gegenübersteht.

Abhängig von der Infrastruktur des jeweiligen Krankenhauses bzw. der dazugehörigen Blutbank und der Laboratorien sowie der Aufteilung der Verantwortlichkeiten im Eigenblut-Programm zwischen diesen Institutionen, sind zusätzliche logistische Aufwendungen in allen Bereichen notwendig: In vielen Krankenhäusern bedürfen Entnahme, Herstellung nach GMP-Richtlinien („good manufacturing practice“), Testung, Beschriftung und Lagerung von Eigenblutprodukten gewaltiger Vorbereitungen und fortlaufender Anstrengungen: Herstellungserlaubnis, zusätzliche Entnahm-, Herstellungs- und Kühlräume, EDV- und Qualitäts-Management-Systeme, qualifiziertes und sich in ständiger Fortbildung befindliches Personal, Dokumentation, In-Prozess-Kontrollen sowie interne und externe Audits sind nur beispielhaft einige der Anforderungen, die an ein Krankenhaus heute gestellt werden, wenn es Eigenblut entnimmt, autologe Blutpräparate herstellt, lagert und für die Transfusion bereitstellt. Es besteht nur dann die Chance, überhaupt kosteneffizient zu sein, wenn eine ausreichende Zahl von potentiellen

Eigenblutspendern pro Jahr in dieser Klinik behandelt werden.

Für die Blutbank, die sich zumindest im Bereich der Vollblutspende gesunden, meist jüngeren Fremdblutspendern gegenüber sieht, bedeutet ein Eigenblutprogramm ein zusätzliches Notfallprogramm und ein ebensolches Training für alle Mitarbeiter, um dem fast zwölffach höheren Risiko eines schwerwiegenden Entnahmewischenfalls bei Eigenblutspendern, wie oben diskutiert, gerecht zu werden.

Zusätzliche „Eigenblut-Sprechtag“, zusätzliche Anamnese und Untersuchungen, eigene Fragebögen, konzentriert auf die deutlich höheren Gesundheitsrisiken dieser Spenderpopulation, besondere Beschriftung der Eigenblutpräparate mit eigenen Nummernkreisen in der EDV und bei den Barcodes, getrennte Lager- und Transportwege sind nur einige der Gründe für die hohen Aufwendungen für ein Eigenblutprogramm auch in den Blutspende-einrichtungen.

Darüber hinaus zeigt schon die Indikation für die Aufklärung über die PAB bei Elektiveingriffen, die Wahrscheinlichkeit von mindestens 10% für eine perioperative Bluttransfusion, dass auf der anderen Seite zumindest theoretisch bis zu 90% der Eigenblutprodukte demnach ungenutzt weggeworfen werden müssen. In den Vereinigten Staaten wird diese Verwurfrate für Eigenblutpräparate auf etwa 50% geschätzt [35]. In Deutschland zeigen die vom Paul-Ehrlich-Institut veröffentlichten Zahlen [1, 2], dass Eigenblut im Jahr 2002 mit 33% der hergestellten Präparate eine fünffach höhere Verwurfrate, verglichen mit Fremdblut und dessen Verwurfrate von 6,2%, besitzt. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen diese Daten im Vergleich.

Zusätzliche Kosten für Eigenblutprogramme entstehen durch das oben diskutierte erhöhte Risiko der Eigenblutspender für schwerwiegende Spendewischenfälle mit stationärer Nachbehandlung sowie durch Transfusionsnebenwirkungen bei nicht indizierter Eigenbluttransfusion, wenn für Eigenblut fälschlicherweise eine liberalere Transfusionsstrategie angewendet wird.

Kosten-Effizienz-Analysen für Eigenblutprogramme nutzen häufig sogenannte QALYs („quality adjusted life years“; Qualitäts-adjustierte Lebensjahre, die gewonnen werden) bzw. den Gewinn an QALYs durch eine medizinische Maßnahme, um die Kosteneffizienz der jeweiligen Maßnahme vergleichen und bewerten zu können [35, 36]. QALY ist also ein Maß für die zusätzlichen Lebensjahre, die für einen Patienten durch eine medizinische Maßnahme verfügbar werden, adjustiert an der Lebens- und ►

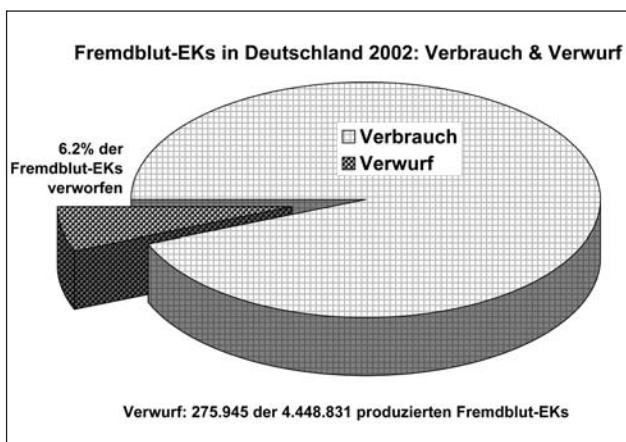


Abb. 3: Herstellungsdaten für Fremdblut-EK in Deutschland 2002: Anzahl und Prozentsatz der verbrauchten und verworfenen EK an der Gesamtzahl der produzierten Fremdblutpräparate (adaptiert nach Lit. 2 und PEI 2005).

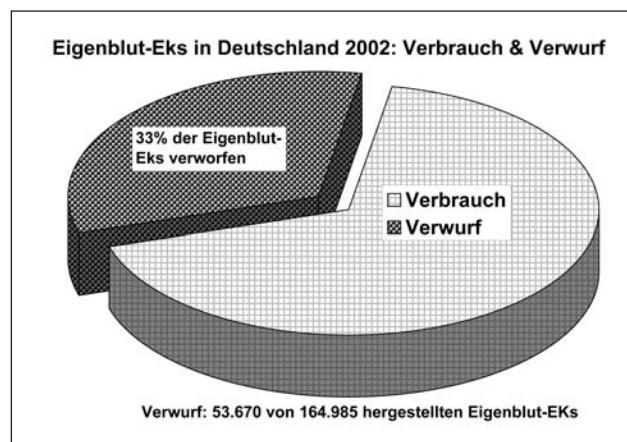


Abb. 4: Herstellungsdaten für Eigenblut-EK in Deutschland 2002: Anzahl und Prozentsatz der verbrauchten und verworfenen EK an der Gesamtzahl der produzierten Eigenblutpräparate (adaptiert nach Lit. 2 und PEI 2005).

► Gesundheits-Qualität dieser gewonnenen Lebensjahre. Dabei werden medizinische Interventionen im Allgemeinen dann als kosteneffizient angesehen, wenn die Kosten pro gewonnenem QALY in der Größenordnung von 50.000 US-Dollar oder ca. 50.000 Euro bzw. darunter liegen.

Für Eigenblutprogramme liegen diese Kosten pro gewonnenem QALY je nach Eingriff unterschiedlich hoch, jedoch immer in extrem ungünstigen Bereichen: Durch die hohen Verwurfraten von Eigenblut, den gesunkenen Bedarf an Bluttransfusionen für viele Elektiveingriffe, das geringe Infektionsrisiko durch Fremdbluttransfusionen sowie das relativ hohe Risiko für den Eigenblutspender beim Spendevorgang und danach, häufen sich gewaltige Kosten pro QALY für PAB auf: In verschiedenen Analysen [35, 26] wurden für unterschiedliche Eingriffe diese Kosten pro gewonnenem QALY für die Vereinigten Staaten geschätzt. Bei uns dürfen ähnliche Beträge erwartet werden: Die Kosten für ein gewonnenes QALY pro Eigenblutpräparat werden für eine Hüftgelenks-TEP in den U.S.A. auf Beträge zwischen 235.000 und 740.000 US-Dollar geschätzt, für eine Kniegelenks-TEP auf Summen in der Größenordnung von 1.146.000 und 1.147.000 US-Dollar. Für koronare Bypass-Operationen (CABG) belaufen sich diese Schätzungen auf Werte zwischen 494.000 und 508.000 US-Dollar, bei der transurethralen Prostata-Resektion (TURP) liegen sie bei 1.358.000 US-Dollar. Auch die Zahlen für die Prostatektomie (531.000 US-Dollar) und die Hysterektomie (23.643.000 US-Dollar) zeigen, dass zumindest nach diesen U.S.-Schätzungen eine unkritische und schematische Indikationsstellung für eine Eigenblutentnahme nicht gerechtfertigt erscheint.

Zusammengefasst lassen sich die hohen logistischen Aufwendungen und immensen Kosten pro gewonnenem QALY in vielen Indikationen für Eigenblutprogramme nicht für alle Patienten rechtfertigen. Solche PAB-Programme müssen für einzelne Patienten mit komplexen immunhämatologischen oder anderen Problemen, die oben ausführlich diskutiert wurden, reserviert bleiben.

Annahme 8: Aktive Einbindung des Patienten präoperativ

Obwohl natürlich hoch erwünscht und erstrebenswert, sollte und muss die aktive Einbindung des Patienten vor Elektiveingriffen nicht schematisch über ein Eigenblutprogramm erfolgen: Die hohen Kosten und nicht vernachlässigbaren Risiken und Aufwendungen bedingen, dass andere Formen der aktiven Einbindung der präoperativen Patienten sinnvoller und segensreicher sein können. Hier sei letztmals auf die gemeinsame Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung der individuellen Vorerkrankungen, Begleitmedikamente, Ängste und Informationsdefizite des einzelnen Patienten sowie die oben diskutierte Abklärung und gegebenenfalls Behandlung einer präoperativ bestehenden Anämie als exzellente Maßnahmen der aktiven Einbeziehung des Patienten in seine Operationsvorbereitung hingewiesen.

Literatur

1. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Institutes. Bericht zur Meldung nach §21 für die Jahre 1999 und 2000. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2003;46:1016-1032.
2. Haschberger B, Waterkamp A, Heiden M, Seitz R. Bericht ►

- zur Meldung nach §21 TFG für die Jahre 2001 und 2002. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48:99-119.
- 3.** Mitteilungen des Arbeitskreises Blut (Burger R, Offergeld R). Aktuelle Empfehlungen zur autologen Hämotherapie (Votum, V32). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48:700-702.
- 4. Mercuriali F, Inghilleri G, Colotti MT, Farè M, Vinci A, Podico M, Scalamogna R.** Bedside transfusion errors: Analysis of 2 years' use of a system to monitor and prevent transfusion errors. Vox Sang 1996;70:16-20.
- 5. Goldman M, Rémy-Prince S, Trépanier A, Décaray F.** Autologous donation error rates in Canada. Transfusion 1997;37:523-527.
- 6. Domen RE.** Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: Evaluation and incidence at a large academic hospital. Transfusion 1998;38:296-300.
- 7. Linden JV.** Errors in transfusion medicine – Scope of the problem. Arch Pathol Lab Med 1999;123:563-565.
- 8. Shulman IA, Lohr K, Derdarian AK, Picukaric JM.** Monitoring transfusionist practices: A strategy for improving transfusion safety. Transfusion 1994;34:11-15.
- 9. Caspari G, Alpen U, Greinacher A.** Transfusion to the wrong patient likely to be the most important transfusion risk. Infus Ther Transfus Med 2001;28(suppl 1):67.
- 10. Caspari G, Alpen U, Greinacher A.** The risk of transfusion to the wrong patient in Germany. Transfusion 2002;42:1238-1239.
- 11. Mueller MM, Sireis W, Roth WK, Findhammer S, Seifried E.** Preoperative autologous blood donation in Germany: Is it worth the costs? – Is it worth the risks? Transfus Med Hemother 2004;31(suppl 3):38.
- 12. Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut.** Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz – Gesamtnovelle 2005. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006;Kap. 2.8.1.3 (p. 32).
- 13. Allain JP, Bianco C, Blajchman MA, Brecher ME, Busch M, Leiby D, et al.** Protecting the blood supply from emerging pathogens: The role of pathogen inactivation. Transfus Med Rev 2005;19:110-126.
- 14. Bundesärztekammer.** Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Dritte überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003;Kap. 16 (p. 259).
- 15. Woolhouse MEJ.** Population biology of emerging and re-emerging pathogens. Trends Microbiol 2002;10(Suppl 10):S3-7.
- 16. Seifried E, Mueller MM.** European Parliamentary Public Hearing on 'The Impact of SARS and Other Emerging Pathogens on Transfusion Medicine'. Blood Therapies Med 2003;3:109-110.
- 17. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F.** Transmission of prion diseases by blood transfusion. J Gen Virol 2002;83:2897-2905.
- 18. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG.** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004;363:417-421.
- 19. Aguzzi A, Glatzel M.** vCJD tissue distribution and transmission by transfusion – a worst-case scenario coming true? Lancet 2004;363:411-412.
- 20. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW.** Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 2004;364:527-529.
- 21. Ludlam CA, Turner ML.** Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood products. Br J Haematol 2005;132:13-24.
- 22. European Commission.** Scientific committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR): Opinion on the safety of human-derived products with regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease. SCENIHR plenary meeting 28-29 September 2005 http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_004.pdf
- 23. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL.** Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. Transfusion 1995;35:734-737.
- 24. Davenport R.** Nontransfusion hazards of autologous blood donation. Transfusion 2001;41:152-153.
- 25. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, et al.** Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 26. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Ferguson D.** Pre-operative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) investigators. Arch Intern Med 1998;158:610-616.
- 27. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC.** Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004;104:2263-2268.
- 28. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL.** A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. J Bone Joint Surg 2002;84A:1299-1304.
- 29. Müller U, Röder C, Pisan M, Orler R, El-Kerdi A, Eggli S.** Autologous blood donation in total knee arthroplasties is not necessary. Acta Orthop Scand 2004;75:66-70.
- 30. Kanter MH, van Maanen D, Anders KH, Castro F, Mya WW, Clark K.** Preoperative autologous blood donations before elective hysterectomy. JAMA 1996;276:798-801.
- 31. Mathews H, Klapper E, Pepkowitz S, Steele L, Goldfinger D.** Preoperative deposit of autologous blood may be unnecessary to protect patients undergoing radical prostatectomy from allogeneic blood exposure. Transfusion 2001;41(suppl):54S.
- 32. Mathoulin-Pelissier S, Salmi LR, Huet C.** Determinants of allogeneic transfusion among patients who had an autologous blood procedure, France. Eur J Epidemiol 2004;19:329-333.
- 33. Petz LD, Garratty G.** Hemolytic transfusion reactions. In: Petz LD, Garratty G (eds). Immune hemolytic anemias. Second edition. Churchill Livingstone/Elsevier; 2004:541-569.
- 34. Schönitzer D.** Das Risiko der Antikörperbildung (Sensibilisierung des Empfängers) durch die Bluttransfusion. In: Schönitzer D (ed). Prätransfusionelle Untersuchungen. 2., überarbeitete Auflage. Karger; 1998:122-133.
- 35. Brecher ME, Goodnough LT.** The rise and fall of preoperative autologous blood donation. Transfusion 2002;42:1618-1622.
- 36. Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C, et al.** The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med 1995;332:719-724.

Korrespondenzadresse:

Dr. Markus M. Müller / Prof. Dr. Erhard Seifried
 Institut für Transfusionsmedizin und
 Immunhämatologie
 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Frankfurt am Main
 DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
 Hessen gGmbH
 Sandhofstraße 1
 D-60528 Frankfurt am Main
 Tel.: 069 6782 233
 Fax: 069 6782 231
 E-Mail: m.mueller@blutspende.de