

Pool- versus Apherese-Thrombozytenkonzentrate
Wissenschaftliches Gutachten zur
Wertigkeit der Präparate
und den rechtlichen Implikationen

Auftraggeber: Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner e.V. (BDT),
Köln

Autoren: Prof. Dr. Robert Zimmermann
Leitender Oberarzt
Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen
Tel. 09131 / 85-42110
Fax: 09131 / 85-36973
E-mail: Robert.Zimmermann@uk-erlangen.de

Dr. Albrecht W. Bender
Justitiar und Stellvertretender Kaufmännischer Direktor
Universitätsklinikum Erlangen
Maximiliansplatz 2
91054 Erlangen
Tel. 09131 / 85-33172
Fax: 09131 / 85-33921
E-mail: Albrecht.Bender@uk-erlangen.de

Gliederung:

	Seite
1. Gutachtensauftrag	3
2. Entwicklung der Thrombozytentransfusion	3
3. Herstellung von Thrombozytenkonzentraten	4
4. Indikationen, Transfusionstrigger und Thrombozytendosierung	6
5. Wirksamkeit der Thrombozytentransfusion	10
6. Risiken der Thrombozytentransfusion	17
7. Einfluss der Buffy-coat-Abtrennung auf die EK-Produktion	24
8. Ethischer Einfluss der Spendersicherheit	27
9. Rechtliche Implikationen	28
10. Herstellungskosten und DRG-Abrechnung	36
11. Zusammenfassung und Ausblick	51
12. Abkürzungsverzeichnis	54
13. Literaturverzeichnis	56

1. Gutachtensauftrag

Das vorliegende Gutachten wurde vom Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner e.V. (BDT), Köln, in Auftrag gegeben.

Anlass ist das Vorgehen der gesetzlichen Krankenkassen, die seit dem Frühsommer 2011 nahezu alle stationären Abrechnungsfälle mit dem Zusatzentgelt des ZE 84 für Apherese-Thrombozytenkonzentrate (Apherese-TK) nur unter dem Vorbehalt einer späteren Rückforderung des ZE 84 begleichen. Insoweit beziehen sich die Krankenkassen auf ein Gutachten des MDK Baden-Württemberg im Auftrag der AOK Essen Rheinland/Hamburg vom 19.10.2010 mit dem Titel „Pool- versus Apherese-Thrombozytenkonzentrate - Gleichwertigkeit der Präparate?“ (im Folgenden MDK-Gutachten genannt) [5]. Der MDK-Gutachter Dr. Beck kommt zu dem Ergebnis, dass eine medizinische Gleichwertigkeit zwischen gepoolten Thrombozytenkonzentraten aus Vollblutspenden (Pool-TK) und Apherese-Thrombozytenkonzentraten (Apherese-TK) bestehe, weshalb der Einsatz der teureren Apherese-TK nur im Ausnahmefall medizinisch indiziert und krankenhaushausfinanzierungsrechtlich zu vergüten sei.

Das vorliegende wissenschaftliche Gutachten untersucht, ob Pool-TK und Apherese-TK tatsächlich medizinisch gleichwertig sind und ordnet das gefundene Ergebnis in den bestehenden medizinrechtlichen Gesamtzusammenhang ein.

2. Entwicklung der Thrombozytentransfusion

Die ersten Versuche, Blut zu transfundieren, wurden bereits 1667 am Menschen durchgeführt. Nach der Entdeckung der AB0-Blutgruppen durch Karl Landsteiner im Jahr 1900 und der Entwicklung von Zitrattuffern zur Antikoagulation von Blutkonserven im Jahr 1914 kam es im zwanzigsten Jahrhundert zu einer zunehmenden Nutzung von Blutkonserven für den Erythrozytenersatz.

Die klinische Anwendung von Thrombozyten hat sich im Vergleich dazu spät etabliert. Erst als sich mit der Verfügbarkeit von zytostatisch wirksamen Medikamenten die Möglichkeit eröffnete, therapeutische Strategien gegen Leukämien insbesondere im Kindesalter zu entwickeln, trat das Problem der Blutungskomplikationen in den Vordergrund [18]. In aller Regel wurde in Phasen mit klinischer Blutungsneigung auch eine Thrombozytopenie bei den betroffenen Patienten beobachtet, woraus die Idee geboren wurde, die fehlenden Thrombozyten durch Transfusion zu ersetzen. Dafür stand zunächst nur die Frischblutkonserve zur Verfügung. In einer berühmt gewordenen prospektiven, randomisierten Studie konnten Freireich und Mitarbeiter 1959 die Überlegenheit von Frischblut gegenüber gelagertem Blut zur Behandlung von Blutungen bei thrombozytopenischen Leukämiepatienten nachweisen [19]. In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurde dann 1962 an einer großen

Zahl retrospektiv untersuchter Krankheitsverläufe der Nachweis geführt, dass tatsächlich mit fallenden Thrombozytenzahlen ein kontinuierlich steigendes Risiko des Eintretens von Blutungskomplikationen verbunden ist [21]. Dies war bis dahin noch keineswegs unumstritten gewesen. Damit war die Notwendigkeit bewiesen und der Weg gezeigt, zur Prophylaxe und zur Behandlung von Blutungen bei thrombozytopenischen Patienten Thrombozyten zu transfundieren.

Seitdem Thrombozytenkonzentrate (TK) zur Verfügung gestellt werden können, nimmt ihr Einsatz in der modernen Medizin bis in die jüngste Zeit hinein ständig zu [16]. Die systematische Transfusion von Thrombozyten verdrängte die schweren Blutungskomplikationen sehr rasch vom ersten Platz unter den Todesursachen bei Leukämiepatienten [19]. Die Thrombozytensubstitution gehört daher zu den wesentlichen Fortschritten der modernen Medizin. Dieser Fortschritt hat wiederum - zusammen mit Fortschritten in der Behandlung und Beherrschung der Folgen der vorübergehenden schweren Granulozytopenie - den Weg frei gemacht für immer neue Intensitätssteigerungen hochaggressiver Therapieverfahren in der Krebstherapie, zu denen heute die Knochenmarktransplantation, die Blutstammzelltransplantation und die Transplantation von Stammzellen aus Plazentarestblut gehören, aber auch die Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellrescue - eine Entwicklung, die abermals den Thrombozytenverbrauch steigert [16].

3. Herstellung von Thrombozytenkonzentraten

Zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen werden Thrombozytenkonzentrate (TK) appliziert, die entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen werden.

Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat (Apherese-TK) stammt von einem einzelnen Spender, dessen Blut schon während der Spende in einem Zellseparator aufgetrennt wird. Abgesammelt werden bei der Thrombozytapheresespende Thrombozyten in Plasma, der Rest des Spenderblutes wird dem Spender zurückgegeben. Auf diese Weise lässt sich eine Transfusionseinheit von Thrombozyten gewinnen, die so viele Thrombozyten enthält wie mehrere Vollblutkonserven. Moderne Zellseparatoren erlauben heute, bei vielen Spendern zwei Apherese-TK und bei einem Teil sogar drei Apherese-TK in einer Sitzung zu entnehmen.

Das Pool-Thrombozytenkonzentrat (Pool-TK) entsteht in Deutschland aus Vollblutspenden über die Zwischenstufe Buffy-coat, wobei im weiteren Herstellungsverfahren die Buffy-coats oder die Thrombozyten aus mehreren Vollblutspenden gepoolt werden. Die Anzahl gepoolter Einheiten schwankt meist zwischen 4 und 6 [9,10,56,61]. Die Zahl der zur Herstellung eines Pool-TK eingebrachten Buffy-coats richtet sich nach der angestrebten mittleren Thrombozytenmenge je Einheit. Zur Er-

zielung von im Mittel 3×10^{11} Thrombozyten pro Einheit genügen in der Regel 4 Buffy-coats. Strebt der Hersteller einen höheren Zellgehalt an oder soll das Pool-TK mit einem pathogenreduzierenden Verfahren behandelt werden, so sind in der Regel mehr als 4 Buffy-coats zu poolen.

Grundsätzlich kann man Pool-TK mittels zweier Verfahren herstellen, entweder bestehend aus der Abfolge schnelle Zentrifugation der Vollblutkonserve, gefolgt von Komponententrennung mit Abzweigung des Buffy-coats, gefolgt von langsamer Zentrifugation des Buffy-coats (BC-Methode), wobei der Überstand im letzten Produktionsschritt das TK darstellt, oder bestehend aus der Abfolge langsame Zentrifugation der Vollblutkonserve, gefolgt von Komponententrennung mit Abtrennung von plättchenreichem Plasma (PRP), gefolgt von rascher Zentrifugation des PRP (PRP-Methode), wobei die abzentrifugierten Thrombozyten zuletzt zum TK resuspendiert werden müssen [26]. In den USA spielt die PRP-Methode die führende Rolle. In Europa, insbesondere auch in Deutschland, findet praktisch nur die BC-Methode Anwendung [28]. Daher konzentriert sich dieses Gutachten im Folgenden auf das mittels der BC-Methode gewonnene Pool-Thrombozytenkonzentrat (BC-Pool-TK) und vergleicht es mit dem Apherese-TK. Auch aus den zahlreichen nachfolgend zitierten Studien werden jeweils für Pool-TK vorrangig diejenigen Daten berichtet und bewertet, die BC-Pool-TK betreffen. Daten zu PRP-Pool-TK werden weitgehend ausgeblendet, weil sie für den Gegenstand dieses Gutachtens ohne jede Bedeutung sind.

Die Qualitätsanforderungen in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (Hämotherapie-Richtlinien) der Bundesärztekammer [10] sind für BC-Pool-TK und Apherese-TK gleich. Die Präparate müssen nach Abschnitt 3.1.2.2 der Richtlinien mindestens 2×10^{11} Thrombozyten je Einheit enthalten. Der Restleukozytengehalt muss unter 1×10^6 /Einheit, der Resterythrozytengehalt unter 3×10^9 /Einheit liegen.

Die Beschreibung der durchschnittlichen Qualität von Thrombozytenpräparaten in Abschnitt 2.1 der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Hämotherapie-Leitlinien) der Bundesärztekammer [9] lautet anders, ohne an der in den Hämotherapie-Richtlinien geforderten Mindestqualität etwas zu ändern. Danach enthält ein Pool-TK in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten 240 bis 360×10^9 Thrombozyten von 4 bis 6 Spendern in 200 bis 350 ml Plasma oder einer Plasmaersatzlösung, das Apherese-TK in der Regel 200 bis 400×10^9 Thrombozyten in etwa 200 bis 300 ml Plasma eines Einzelspenders. In beiden Fällen ergibt sich also aus diesen Angaben als durchschnittlicher Gehalt 3×10^{11} Thrombozyten je Einheit, was auch der Herstellungspraxis vieler Spendeinrichtungen in Deutschland entspricht [61].

Zunehmende Bedeutung gewinnt der Ersatz eines Teils des Plasmas in Thrombozytenkonzentraten durch geeignete additive Lösungen [55,61]. Dabei sprechen sowohl In-vitro- als auch In-vivo-Daten dafür, dass Thrombozytenkonzentrate in additi-

ven Lösungen der 1. und der 2. Generation (so genannte Plättchen-additive Lösungen = PAS-I bzw. PAS-II) Thrombozytenkonzentraten in Plasma qualitativ unterlegen sind, während Thrombozytenkonzentrate in PAS-III mindestens weitgehend den TK in Plasma gleichwertig sein dürften [41,42]. Grundsätzlich können PAS den Plasmaanteil sowohl bei Pool-TK als auch bei Apherese-TK weitgehend ersetzen. In praxi werden PAS in Deutschland derzeit in erheblichem Umfang bei Pool-TK verwendet, noch wenig dagegen bei Apherese-TK [61].

Pathogen-inaktivierte Thrombozytenkonzentrate aus Pools oder Apherese spielen bisher in Deutschland noch kaum eine Rolle. Allerdings sind Pathogeninaktivierungsverfahren in Europa bereits lizenziert worden. Nahezu ausnahmslos werden zur Pathogeninaktivierung TK eingesetzt, deren Plasmaanteil reduziert und die in PAS resuspendiert wurden.

4. Indikationen, Transfusionstrigger und Thrombozytendosierung

Indikationen

Die Indikationen zur Thrombozytentransfusion im Einzelfall - wie sich diese prozentual auf MDCs und DRGs verteilen, wird nachfolgend gezeigt - sind in den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer [9] für vier Gruppen hämatologisch-onkologischer Patienten (Gruppen A bis D), für verschiedene Prozeduren und Eingriffe, für Patienten mit Leberinsuffizienz sowie für die Situation der akuten Blutung wiedergegeben und bewertet.

Die klassischen Indikationen zur Thrombozytentransfusion bedingen, dass Thrombozyten ganz besonders in Krankenhäusern der Maximalversorgung transfundiert werden. Insofern sind Indikations-, Diagnose- und DRG-bezogene Statistiken über Thrombozytentransfusionsempfänger aus solchen Häusern weitgehend repräsentativ für die klinische Thrombozytentransfusion insgesamt. Aus der Arbeitsgruppe der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen wurden solche Statistiken überhaupt weltweit erstmals vorgelegt [51,87,88].

Für das Universitätsklinikum Erlangen lässt sich der TK-Verbrauch folgendermaßen den Krankheitsbildern und DRGs zuordnen: Klar dominiert wird der Verbrauch von der Inneren Medizin (55,3 %) vor der Pädiatrie (24,9 %) und der Chirurgie (12,0 %). In unserer Untersuchung zum Thrombozytenverbrauch 2004 [51] bedingte die Major Diagnostic Category (MDC) 17 „*Hämatologische und solide Neubildungen*“ den höchsten TK-Verbrauch der MDCs mit 34,2 %. An zweiter Stelle lag die „*Prä-MDC*“ mit 27,8 % vor der MDC 5 „*Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems*“, für die 9,6 % des Gesamt-TK-Verbrauchs zu verzeichnen waren. Platz vier nahm die

MDC 16 „*Krankheiten des Blutes, der blutbildenden Organe und des Immunsystems*“ mit einem Anteil von 5,7 % ein. Auf die beiden führenden MDCs entfielen 62,0 % der TK, auf die ersten vier MDCs 77,3 %.

Ebenso kann man den Thrombozytenverbrauch eines Hauses der Maximalversorgung auf Basis-DRGs beziehen. 2004 ging in Erlangen der höchste TK-Verbrauch auf die Basis-DRG R60 („*Akute Leukämie*“) zurück mit 13,3 %. Die A04 („*Knochenmarktransplantation*“) verursachte 12,3 % des TK-Verbrauchs, die R61 („*Lymphom und nicht akute Leukämie*“) lag an dritter Stelle mit 8,3 % des Verbrauchs vor der R03 („*Lymphom und Leukämie mit anderen OR-Prozeduren*“) mit 6,8 %. Bemerkenswert ist, dass beim TK-Verbrauch von den TOP 10 der Basis-DRGs bereits 61,4 % des TK-Gesamtverbrauchs verursacht wurden. Auf die TOP 20 entfielen 78,1 % und auf die TOP 30 schließlich 86,1 %.

Diese Angaben sollen einen Eindruck vermitteln, wovon eigentlich die Rede ist, wenn man über die klinische Thrombozytentransfusion und die Präparateauswahl schreibt: Es geht um ein hochspezialisiertes Therapieverfahren, das überwiegend an Krankenhäusern der Maximalversorgung stattfindet und das zu einem großen Teil schwerstkranke Patienten im Kindes- und jüngeren Erwachsenenalter betrifft, die an hochmalignen Erkrankungen leiden. Und noch etwas ist wichtig: Viele dieser Patienten werden trotz des Bestehens schwerster Krankheitsbilder in kurativer Absicht, also mit Heilungschance behandelt.

Transfusionstrigger und Thrombozytendosierung

Basierend auf den alten Arbeiten von Freireich war längere Zeit bei klassischen hyporegenerativen Thrombozytopenien ein Transfusionstrigger von 20.000 Thrombozyten pro μl Patientenblut akzeptiert [19,21]. Erst als die Infektiosität von Blutkomponenten stärker in den Blickpunkt trat, wurde dieser Trigger hinterfragt [24,68]. Heute wird von einem Transfusionstrigger von nur noch 10.000/ μl ausgegangen, sofern nicht Risikofaktoren den höheren Trigger von 20.000/ μl oder Interventionen und Operationen noch höhere Trigger erforderlich machen [9].

Je niedriger man den Transfusionstrigger ansetzt, umso mehr stellt sich natürlich die Frage, ob dann, wenn bei Unterschreiten dieses niedrigen Triggerwertes transfundiert wird, der Thrombozytengehalt und ggf. weitere Präparateneigenschaften eine größere Rolle spielen als bei weniger zurückhaltenden Transfusionsstrategien. In jüngster Zeit widmeten sich drei Studiengruppen der Frage, ob ein unterschiedlicher absoluter Thrombozytengehalt der transfundierten TK in dieser Situation klinisch relevant sei oder nicht. Zwei dieser drei Studien sind bisher abgeschlossen und publiziert.

Im StoP-Trial [29] wurden Patienten entweder mit Thrombozytendosierungen von 3 bis 6×10^{11} Thrombozyten transfundiert („standard dose“) oder mit $1,5$ bis $< 3 \times 10^{11}$

Thrombozyten ("low dose"). Bis zum Abbruch der Studie waren 61 Patienten in den "Standard-dose"-Arm randomisiert und 59 in den "Low-dose"-Arm. In der international durchgeführten, multizentrischen Studie kamen sowohl Apherese- als auch Pool-TK zum Einsatz, wobei als Pool-TK je nach teilnehmendem Land sowohl BC-Pool-TK als auch PRP-Pool-TK vorkamen. Die Transfusionen erfolgten zur Blutungsprophylaxe, der Transfusionstrigger war in den meisten beteiligten Zentren 10.000/ μ l. Eine Dosisadjustierung entsprechend Körperoberfläche der Empfänger erfolgte nicht. Die transfundierten Einheiten waren im Mittel im "Standard-dose"-Arm 3,4 Tage und im "Low-dose"-Arm 3,6 Tage alt. Zum Studienabbruch kam es, als drei Patienten im "Low-dose"-Arm (entsprechend > 5%) ein Blutungsereignis des WHO-Schweregrades 4 erlitten hatten. Im "Standard-dose"-Arm war bis zu diesem Zeitpunkt keine so schwerwiegende Blutung aufgetreten. Die mittlere Zahl der Transfusionsepisoden pro Patient war 9,5 im "Low-dose"-Arm und 5,3 im "Standard-dose"-Arm ($p < 0,001$).

Im PLADO-Trial [66], der nicht abgebrochen werden musste, wurden 1272 Patienten, von denen 1152 am Ende voll auswertbar waren, in eine von drei körperoberflächenadjustierten Thrombozytendosisgruppen randomisiert: $1,1 \times 10^{11}$ Thrombozyten, $2,2 \times 10^{11}$ Thrombozyten oder $4,4 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro m^2 Körperoberfläche des Empfängers. Die mediane Körperoberfläche der behandelten Patienten betrug in allen drei Armen $1,9 m^2$ mit einem Interquartilsabstand von 1,7 bis 2,1, 1,6 bis 2,1 sowie 1,7 bis 2,1 in den drei Armen. Die Transfusionen erfolgten zur Blutungsprophylaxe, der Transfusionstrigger war in den meisten Zentren 10.000/ μ l. In der in den USA durchgeführten, multizentrischen Studie kamen sowohl Apherese-TK als auch PRP-Pool-TK zum Einsatz. Zum Alter der Präparate bei Transfusion finden sich in der Publikation keine Angaben. Die Frequenz der Blutungsereignisse aller vier WHO-Schweregrade war in allen drei Armen nicht signifikant unterschiedlich. Für die drei Dosierungsbereiche niedrig, mittel und hoch ergaben sich folgende weitere Ergebnisse:

- Patientenzahl 392 bzw. 380 bzw. 380
- Medianer Thrombozytenanstieg 10 bzw. 19 bzw. $38 \times 10^3/\mu$ l.
- 4-h-CCI-Werte 10 bzw. 10 bzw. 11
- Zahl der Thrombozytentransfusionen 2547 bzw. 1912 bzw. 1572
- Medianes Thrombozytentransfusionsintervall 1,1 bzw. 1,9 bzw. 2,9 Tage
- Zahl der pro Patient transfundierten Thrombozyten 9,25 bzw. 11,25 bzw. $19,63 \times 10^{11}$

Aus dem StoP-Trial und dem PLADO-Trial lassen sich einige grundlegende Schlussfolgerungen ableiten. Für die klinische Wirkung von TK entscheidend ist das Verhältnis zwischen der Gesamtzahl transfundierter Thrombozyten und der Körperoberfläche des Empfängers. Die absoluten Thrombozytenanstiege sind natürlich umso

höher, je höher die transfundierte Thrombozytendosis ist. Dieser Effekt ist am CCI-Wert allerdings nicht ablesbar, da in ihn die Dosis eingeht (zum CCI-Wert siehe auch nachfolgenden Abschnitt 5).

Bei Thrombozytenzahlen unter 10.000/ μ l ist das Risiko schwerwiegender Blutungen für den Patienten gegeben. Um ihm zu begegnen, darf der Thrombozytengesamthalt transfundierter TK-Einheiten bezogen auf den Empfänger nicht zu niedrig liegen. Dabei widersprechen sich die Ergebnisse des StoP-Trial und des PLADO-Trial nur auf den ersten Blick. Im StoP-Trial wurden die Transfusionsdosen nämlich nicht auf die Körperoberfläche der Empfänger bezogen, was der klinischen Praxis viel eher entspricht als die Vorgehensweise im PLADO-Trial. Im PLADO-Trial entsprach die niedrigste Dosierung einer Thrombozytenmenge, die bei einem Durchschnittserwachsenen mit 1,9 m² Körperoberfläche auf eine Einzeldosis nicht unter $2,1 \times 10^{11}$ Thrombozyten hinauslief. Aufgrund der publizierten Gewichtsangaben für die 3 Patienten mit Grad-IV-Blutungen im StoP-Trial, die zum Abbruch der Studie führten, kann man nicht ausschließen, dass sie im Laufe ihrer Studienteilnahme Transfusionen mit Einzeldosen von weniger als $1,1 \times 10^{11}$ Thrombozyten/m² Körperoberfläche erhalten haben.

Je höher die transfundierte Einzeldosis ist, desto länger wird das Transfusionsintervall, desto später ist also erneut zu transfundieren. Daraus resultierte in beiden Studien, dass eine inverse Beziehung bestand zwischen der Einzeldosis und der Zahl der Spenderexpositionen. Die Patienten in den Niedrigdosis-Armen beider Studien erhielten jeweils die meisten Einheiten, hatten also mehr Transfusionsepisoden, was nichts anderes heißt, als dass sie den mit jeder Thrombozytentransfusionsepisode gegebenen Risiken häufiger ausgesetzt wurden.

Liegt andererseits die Gesamtmenge transfundierter Thrombozyten in der einzelnen Transfusionseinheit sehr hoch, was im Hochdosisarm des PLADO-Trial der Fall war, so steigt zwar der unkorrigierte Inkrement-Wert entsprechend an, nicht aber das Transfusionsintervall. Das heißt, werden zu viele Thrombozyten auf ein Mal transfundiert, so wird das Ergebnis unwirtschaftlich. Die Patienten im Hochdosisarm des PLADO-Trials erhielten während der Studienteilnahme fast doppelt so viele Thrombozyten wie die Patienten in den Armen mit niedriger und mittlerer Dosis.

Man könnte also folgern, dass der Arm des PLADO-Trials mit $2,2 \times 10^{11}$ Thrombozyten/m² Körperoberfläche den besten Kompromiss zwischen möglichst niedriger Spenderexposition einerseits und wirtschaftlicher Thrombozytenverwendung andererseits darstellt. Der PLADO-Trial wird allerdings auch als Beleg dafür zitiert, dass niedrigere Einzeldosen als bei der Standarddosierung klinisch gefahrlos möglich seien. Mit dieser Deutung haben wir Schwierigkeiten, da einerseits, wie schon gesagt, dabei das Problem der erhöhten Spenderexposition ausgeklammert wird, und da zum zweiten bei niedrigen Einzeldosen Blutungsrisiken entstehen, sofern gerade dabei nicht strikt körperoberflächenbezogen dosiert wird. Da dies im Routineverfah-

ren nicht üblich ist, muss man vor zu niedrigen Einzeldosen in der Thrombozytentransfusion warnen.

Was bedeuten die Ergebnisse des StoP-Trial und des PLADO-Trial für Deutschland? Der in der Herstellung angestrebte durchschnittliche Gehalt eines Apherese-TK und ebenso eines Pool-TK von 3×10^{11} Thrombozyten je Transfusionseinheit für einen Erwachsenen in Deutschland läuft bei einem durchschnittlichen Erwachsenen mit $1,9 \text{ m}^2$ Körperoberfläche auf eine Thrombozytendosis von $1,6 \times 10^{11}$ Thrombozyten/ m^2 hinaus. Diese Dosis liegt gerade an der Grenze zwischen dem Niedrigdosis-Arm und dem Standarddosis-Arm des StoP-Trials und genau zwischen den angestrebten Dosen im Niedrigdosis- und im Standarddosis-Arm des PLADO-Trials. Man kann damit sagen, dass diese in Deutschland übliche Standarddosis klinisch vertretbar ist, gleichzeitig aber auch möglichst nicht unterschritten werden sollte, will man nicht das Risiko schwerwiegender Blutungen bei großen bzw. schweren Patienten eingehen. Dass dieses Risiko potentiell vorhanden ist, muss man schon deswegen annehmen, weil die klinische Praxis dem Vorgehen des StoP-Trial entspricht und nicht etwa dem des PLADO-Trial. Denn im klinischen Alltag erhalten Patienten ohne Bezug zu ihrer Körperoberfläche Thrombozytenkonzentrate, deren tatsächlicher Thrombozytengehalt dem transfundierenden Arzt unbekannt ist.

Die klinische Bedeutung eventueller Wirksamkeitsunterschiede zwischen BC-Pool-TK und Apherese-TK sollte vor dem Hintergrund des nicht sehr hohen Zellgehalts hierzulande üblicher Transfusionseinheiten in der Thrombozytentransfusion nicht unterschätzt werden.

5. Wirksamkeit der Thrombozytentransfusion

Bezüglich der Wirksamkeit gelten BC-Pool-TK und Apherese-TK als gleichwertig [9,61,72,73]. Ob sie das allerdings wirklich sind, ist nachfolgend kritisch zu diskutieren.

Das Gutachten des MDK [5] hält insoweit wissenschaftlichen Kriterien nicht Stand, da in Abschnitt 9.1. einerseits die beiden zur Thematik wichtigsten vergleichenden Arbeiten von Anderson et al. [3] und von Klüter et al. [44] weder zitiert noch bewertet wurden, während andererseits einige der herangezogenen Arbeiten [4,25,70] Apherese-TK mit PRP-Pool-TK vergleichen, weshalb diese Arbeiten für die Fragestellung der Gleichwertigkeit der Präparate, die in Deutschland verfügbar sind, nicht relevant sind.

Nancy Heddle fasste 2008 [28], Schrezenmeier und Seifried fassten 2010 [61] in umfangreichen Übersichtsarbeiten den aktuellen Stand zur Wirksamkeit von BC-Pool-TK und Apherese-TK zusammen. Wesentlichster direkt messbarer klinischer

Erfolgsparameter ist nach beiden Übersichtsarbeiten und in der ganzen Literatur zur Thematik der messbare Thrombozytenanstieg nach TK-Transfusion. Dieser hängt von einer Reihe von produktseitigen und patientenseitigen Faktoren ab. Häufig wird daher zur Feststellung von Präparateunterschieden das so genannte Corrected Count Increment (CCI) herangezogen, ein Wert, in den der Thrombozytenanstieg beim Empfänger, zusätzlich aber auch der Thrombozytengehalt des transfundierten TK und die kalkulierte Körperoberfläche des Empfängers eingehen. Unterschiedliche Transfusionserfolge durch unterschiedlichen absoluten Zellgehalt von TK werden dadurch verdeckt. Andererseits geht man davon aus, dass TK mit identischer Zeldosis qualitative Unterschiede aufweisen müssen, wenn ihr als CCI-Wert gemessenes Transfusionsergebnis unterschiedlich ist.

Schrezenmeier und Seifried [61] zitierten folgende Arbeiten, die CCI-Werte von BC-Pool-TK in Plasma mit CCI-Werten von Apherese-TK in Plasma direkt verglichen:

- Anderson et al. [3] randomisierten 51 Patienten und verglichen die CCI-Werte von 117 PRP-Pool-TK bei 13 Patienten, von 158 BC-Pool-TK bei 17 Patienten und von 162 Apherese-TK vom Zellseparator Cobe Spectra bei 18 Patienten. Sie fanden für Apherese-TK mit im Mittel $3,15 \times 10^{11}$ Thrombozyten einen 1-h-CCI von 12,00, für BC-Pool-TK mit im Mittel $3,22 \times 10^{11}$ Thrombozyten einen 1-h-CCI von 11,08 und für PRP-Pool-TK mit im Mittel $3,37 \times 10^{11}$ Thrombozyten einen 1-h-CCI von 9,18. Das Alter der Präparate war im Mittel zum Transfusionszeitpunkt 3 Tage. Der Unterschied zwischen Apherese-TK und BC-Pool-TK war nicht signifikant. Dazu ist allerdings ergänzend anzumerken, dass die 1-h-CCI-Werte überhaupt nur bei 67 % der transfundierten Produkte ermittelt werden konnten, so dass die Signifikanzprüfung auch nur 297 von 437 Transfusionsepisoden in drei Präparategruppen umfasst. Bezüglich der Rate unerwünschter Wirkungen schnitten PRP-Pool-TK signifikant schlechter ab als BC-Pool-TK und Apherese-TK, während sich letztere diesbezüglich untereinander nicht unterschieden.
- Klüter et al. [44] verglichen bei insgesamt 36 erwachsenen Patienten die CCI-Werte von BC-Pool-TK und von Apherese-TK vom Zellseparator Baxter CS-3000. Sie fanden für 58 Apherese-TK mit im Mittel $2,51 \times 10^{11}$ Thrombozyten einen 1-h-CCI von 18,5 und für 232 BC-Pool-TK mit im Mittel $2,62 \times 10^{11}$ Thrombozyten einen 1-h-CCI von 15,9, wobei das Alter der Präparate zum Zeitpunkt der Transfusion bei den Apherese-TK im Mittel 2,1 Tage, bei den BC-Pool-TK im Mittel 2,7 Tage betrug, ein deutlicher Altersunterschied, der die unterschiedlichen 1-h-CCI-Werte natürlich erklären könnte. Denn in nahezu allen Arbeiten zur Wirksamkeit von TK zeigt sich, dass mit zunehmender Lagerungsdauer von TK bis zur Transfusion fallende CCI-Werte einhergehen. Die genannten Zahlenangaben stellen die rechnerische Zusammenfassung der in der Arbeit angegebenen Ergebnisse durch uns dar, die allerdings von den Autoren so nicht präsentiert werden. Vielmehr sind in der Arbeit die

Transfusionsergebnisse für beide Präparatearten unterteilt in jeweils drei Gruppen mit unterschiedlich langer Lagerungsdauer vor Transfusion dargestellt (Gruppe I = Lagerung < 36 h; Gruppe II = Lagerung 36 - 84 h; Gruppe III = Lagerung 84 - 120 h). Der deutliche Unterschied zwischen dem 1-h-CCI-Wert nach Transfusion von Apherese-TK versus BC-Pool-TK bestand demnach nur in der Gruppe II, was bedeuten könnte, dass sich der Lagerungsschaden bei BC-Pool-TK etwas früher einstellt als bei Apherese-TK. Da die gebildeten Präparategruppen aber damit insbesondere auf der Seite der Apherese-TK klein waren, waren die Unterschiede zwischen Apherese-TK und BC-Pool-TK hinsichtlich ihrer Wirksamkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nancy Heddle [28] merkte an, dass besonders wegen der Studie von Klüter et al. eine auffällige Heterogenität der Studien zum Vergleich von BC-Pool-TK und Apherese-TK bestehe.

Beide Arbeiten verglichen nicht leukozytendepletierte TK und machten keine Angaben zu Transfusionsintervallen oder Blutungsereignissen in den verglichenen Präparategruppen.

Die übrigen in den beiden oben genannten Übersichtsarbeiten zur Frage der Wirksamkeit beider Präparatearten zitierten Publikationen beinhalten entweder Daten zu PRP-Pool-TK versus Apherese-TK oder untersuchten mindestens teilweise TK in additiven Lösungen. Wir selbst haben auch keine weiteren vergleichenden Arbeiten zum klinischen Effekt von Apherese-TK in Plasma und von BC-Pool-TK in Plasma gefunden.

Die Aussage, BC-Pool-TK und Apherese-TK seien therapeutisch gleich effektiv, basiert damit streng genommen auf gerade einmal 2 Arbeiten, die den klinischen Effekt von Apherese-TK in Plasma und von BC-Pool-TK in Plasma bezüglich des 1-h-CCI-Werts verglichen. Dabei ist aus der einen Arbeit nicht ersichtlich, für wie viele Apherese-TK und BC-Pool-TK eigentlich valide Ergebnisse in die statistische Analyse eingingen [3]. In der anderen Arbeit [44] unterschied sich das durchschnittliche Alter der Präparate zum Transfusionszeitpunkt zwischen beiden Gruppen signifikant, was ein überaus wesentlicher Störfaktor ist, weil in allen Arbeiten zur Wirksamkeit von TK das Präparatealter eine gravierende Auswirkung hat: Je älter ein TK zum Zeitpunkt der Transfusion ist, desto schlechter ist seine Wirksamkeit und der erreichbare CCI-Wert. Beide Arbeiten zeigen bessere 1-h-CCI-Werte der Apherese-TK, erreichen für diese Aussage aber keine statistische Signifikanz.

Wie gesagt, wurden von Anderson et al. und von Klüter et al. BC-Pool-TK in Plasma und Apherese-TK in Plasma verglichen. In Deutschland werden Pool-TK tatsächlich aber überwiegend als BC-Pool-TK in einer additiven Lösung hergestellt, während Apherese-TK überwiegend TK in Plasma sind. Damit stellt sich die Frage, ob BC-Pool-TK in additiver Lösung und Apherese-TK in Plasma gleich wirksam sind.

In der Literatur finden sich dazu deutlich mehr Arbeiten als zum Vergleich von BC-Pool-TK in Plasma mit Apherese-TK in Plasma:

- Strindberg et al. [67] berichteten 1996 über Transfusionsergebnisse bei 32 Patienten, die insgesamt 180 BC-Pool-TK und 146 Apherese-TK erhielten. Die Transfusionsergebnisse wurden in der Aussage zusammengefasst, die CCI-Werte jeweils nach gleicher Lagerungsdauer transfundierter BC-Pool-TK und Apherese-TK unterschieden sich nicht signifikant. Die Studie beinhaltete allerdings eine Reihe wesentlicher Störfaktoren: Der Thrombozytengehalt der beiden Präparatearten differierte erheblich; 180 BC-Pool-TK in additiver Lösung PSM, Baxter, enthielten im Mittel $3,12 \times 10^{11}$ Thrombozyten, 146 Apherese-TK vom Zellseparator Cobe Spectra im Mittel $3,83 \times 10^{11}$ Thrombozyten. Das mittlere Alter der Präparate zum Transfusionszeitpunkt war 3 Tage bei den BC-Pool-TK und 1 Tag bei den Apherese-TK. Und vielleicht am wichtigsten: Von den 146 Apherese-TK wurden 104 HLA-gematcht gegeben, was nichts anderes heißt, als dass im Apherese-Arm mehrere thrombozytenrefraktäre Patienten behandelt worden sein dürften.
- Eriksson et al. [15] berichteten über Transfusionserfolge bei 36 Patienten, die insgesamt 57 Pool-TK aus 4 Buffy-Coats in einer additiven Lösung der 1. Generation mit im Mittel $3,0 \times 10^{11}$ Thrombozyten und 41 Apherese-TK in Plasma vom Zellseparator Baxter CS-3000 mit im Mittel $3,58 \times 10^{11}$ Thrombozyten erhielten. Alle Präparate waren nicht leukozytendepletiert und wurden am Herstellungstag mit 15 Gy bestrahlt. Knapp ein Drittel der Präparate wurde frisch, definiert als innerhalb der ersten beiden Tage ab Spende, appliziert, die anderen als ältere Präparate, definiert als an Tag +3, +4 oder +5 transfundiert. Genauere Angaben zur Homogenität der Präparategruppen wurden nicht gemacht. Der CCI-Wert nach 10-30 Min. war hierbei bei den frischen BC-Pool-TK 20, bei den frischen Apherese-TK 17, bei den älteren BC-Pool-TK 16 und bei den älteren Apherese-TK 14. Neben CCI-Werten wurde auch noch die In-Vitro-Blutungszeit bei den Empfängern am Gerät Thrombostat 4000/2 gemessen. Unterschiede bei allen erhobenen Messwerten zwischen den Präparaten BC-Pool-TK und Apherese-TK waren nicht statistisch signifikant.
- Akkök et al. [2] berichteten über 446 Transfusionsepisoden mit 688 TK bei 77 erwachsenen Patienten. Als Transfusionsergebnisse wurden 1h-CCI-Werte, 18-24h-CCI-Werte sowie Transfusionsintervalle untersucht. Die Thrombozytentransfusionen erfolgten nach einer Lagerungsdauer zwischen 1,5 und 6,5 Tagen ab Herstellung. Akkök et al. verglichen die CCI-Werte von 303 gefilterten BC-Pool-TK aus 4 Buffy-Coats in T-SOL, einer additiven Lösung der 2. Generation, mit 141 leukozytenarmen Apherese-TK in Plasma, die am Zellseparator Amicus mit fixer Spendezeit, d.h. ohne Voreinstellung einer Thrombozytengesamtzahl, gewonnen wurden. Sie berichteten für beide Präparate 1-h-CCI-Werte, die sich untereinander nicht signifikant unterschieden, aber

für beide Arten mit zunehmender Lagerungsdauer bis Tag 6,5 signifikant abnahmen. Soweit aus den Abbildungen der Arbeit ablesbar, wurden schon bei den frischesten Präparategruppen mediane 1-h-CCI-Werte von nur etwa 11 bis 12 festgestellt, was im Vergleich zu vielen anderen Arbeiten eher geringe Werte sind. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im 1h-CCI-Wert, im 18-24h-CCI-Wert und im Transfusionsintervall zwischen den Präparategruppen.

- Inverardi et al. [36] verglichen bei 98 Patienten die 1-h-CCI-Werte von 157 gefilterten Apherese-TK vom Zellseparator Haemonetics MCS und von 191 gefilterten BC-Pool-TK in der additiven Lösung T-SOL. Wie alle anderen Untersucher fanden sie abnehmende CCI-Werte mit zunehmender Lagerung der Präparate vor Transfusion. Sie fanden aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vergleichs beider Präparatearten.
- Heim et al. [30] berichteten Transfusionsergebnisse für eine bemerkenswert große Präparateserie von 9923 Apherese-TK. Allerdings handelt es sich bei dieser Studie nicht um eine prospektive Arbeit und nicht um einen randomisierten Vergleich, sondern um den Vergleich dreier zeitlich aufeinander folgender Transfusionsserien mit verschiedenen Produkten. In der ersten Serie wurde mit 3654 maximal 5 Tage gelagerten Apherese-TK in Plasma mit einer mittleren Thrombozytenzahl von $3,4 \times 10^{11}$ ein mittlerer 1-h-CCI-Wert von 14,3 erzielt. In der zweiten Serie wurde mit 2547 maximal 4 Tage gelagerten Apherese-TK in Plasma mit einer mittleren Thrombozytenzahl von $3,25 \times 10^{11}$ ein mittlerer 1-h-CCI-Wert von 15,9 erreicht. In der dritten Serie wurde mit 3722 maximal 4 Tage gelagerten Apherese-TK in der additiven Lösung T-SOL mit einer mittleren Thrombozytenzahl von $2,87 \times 10^{11}$ ein mittlerer 1-h-CCI-Wert von 12,5 erzielt. Der CCI-Wert der Präparate in der additiven Lösung war signifikant schlechter als der der Präparate in Plasma. Gleichzeitig stellt die Arbeit klar einen Zusammenhang zwischen CCI-Wert einerseits und dem Intervall zwischen 2 aufeinander folgenden Thrombozytentransfusionen dar, ohne hier aber Daten für die drei Präparategruppen getrennt zu berichten.
- Kerkhoffs et al. [41] berichteten 2006 über eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Effektivität von 354 BC-Pool-TK in Plasma mit im Mittel $4,12 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Präparat im Vergleich zu 411 BC-Pool-TK in der additiven Lösung PAS-II mit im Mittel $3,91 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Präparat. Sie fanden signifikant schlechtere 1-h-CCI-Werte für die Präparate in der additiven Lösung der 2. Generation (13,9 versus 11,2; $p=0,004$). Die Patienten in der PAS-II- Gruppe erhielten $4,9 \pm 2,8$ TK, die in der Plasmagruppe $4,2 \pm 2,7$ TK ($p=0,10$). Dem standen allerdings signifikant weniger klinisch milde unerwünschte Reaktionen mit Pool-TK in PAS-II gegenüber.
- 2010 berichteten Kerkhoffs et al. [42] über eine weitere prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich zwischen BC-Pool-TK in Plasma, BC-Pool-TK in

einer additiven Lösung der 3. Generation (PAS-III) sowie BC-Pool-TK in PAS-III mit Pathogenreduktion mittels Amotosalen-HCl und Ultraviolett-A-Strahlung (PR-PAS-III). 99 Patienten erhielten insgesamt 357 Plasma-BC-Pool-TK, 94 erhielten 381 PAS-III-BC-Pool-TK und 391 erhielten 391 pathogenreduzierte PAS-III-BC-Pool-TK. In allen drei Armen waren die Präparate am Transfusionstag im Mittel 4 Tage alt. Die 1h-CCI-Werte in den 3 Armen waren $17,1 \pm 7,3$, $15,3 \pm 6,7$ und $10,6 \pm 5,0$. Bezüglich 1h-CCI-Wert, 24h-CCI-Wert, Transfusionsintervall oder Zahl der Transfusionsepisoden pro Patient unterschieden sich Plasma-BC-Pool-TK und nicht pathogenreduzierte PAS-III-BC-Pool-TK nicht signifikant. Absolut lag die Zahl der Transfusionsepisoden im Plasma-BC-Pool-TK-Arm bei 357 für 99 Patienten (3,6/Patient), im PAS-III-Arm bei 381 für 94 Patienten (4,1/Patient) und im PR-PAS-III-Arm bei 391 für 85 Patienten (4,6/Patient).

Zusammenfassend muss man sagen, dass die therapeutische Gleichwertigkeit von Apherese-TK und von BC-Pool-TK überhaupt nicht so klar bewiesen ist, wie allgemein angenommen wird.

Wahrscheinlich sind die Unterschiede nicht sehr ausgeprägt, wenn man Apherese-TK in Plasma und Pool-TK in Plasma vergleicht, sofern sie einen gleichen Zellgehalt und eine gleiche Lagerungsdauer aufweisen. Möglicherweise setzt das Nachlassen der Funktion und In-vivo-Überlebensfähigkeit nach Transfusion bei Pool-TK etwas früher ein als bei Apherese-TK. Darauf deuten zumindest die Daten von Klüter et al. hin [44]. Aber dies betrifft dann in der Klinik nur einen Teil der tatsächlich transfundierten Präparate und einen Teil der Empfänger.

Dagegen ist von gleichwertiger klinischer Wirksamkeit von Pool-TK in additiven Lösungen verglichen mit Apherese-TK in Plasma nicht auszugehen, wenn additive Lösungen der 1. oder 2. Generation verwendet werden [30,41,55]. Genau diese additiven Lösungen enthalten aber eine Vielzahl der in Deutschland in Verkehr gebrachten BC-Pool-TK.

Daten zum Alter der außerhalb von Studien applizierten TK bei Transfusion liegen nicht in nennenswertem Umfang vor. Das ist umso erstaunlicher, als genau dieser Punkt entscheidender für die klinische Wirksamkeit ist als irgendein anderer. Immerhin handelt es sich bei einer Vielzahl staatlich-kommunaler Spendedienste mit Thrombozytapherese um in Häuser der Maximalversorgung integrierte Spendedienste mit in der Regel kurzen Intervallen zwischen Herstellung und Freigabe. Sollte es so sein, dass Apherese-TK zum Zeitpunkt der Transfusion im Schnitt frischer sind als BC-Pool-TK - und es deutet viel mehr daraufhin als dagegen -, so wären Apherese-TK alleine aus produktionstechnischen und logistischen Gründen im Vergleich klinisch wirksamer.

Wir gehen davon aus, dass genau dies tatsächlich der Fall ist. Jedenfalls ist es schon bemerkenswert, dass in 2 der 3 Studien, auf die sich die Hämotherapie-Leitlinien [9] bei der Aussage beziehen, BC-Pool-TK und Apherese-TK seien in ihrer Wirksamkeit gleich, de facto deutliche Unterschiede des Alters der beiden Präparatgruppen zum Transfusionszeitpunkt bestanden. Bei Strindberg et al. [67] war das mittlere Alter der Präparate zum Transfusionszeitpunkt 3 Tage bei den BC-Pool-TK und 1 Tag bei den Apherese-TK, bei Klüter et al. [44] 2,7 Tage bei den BC-Pool-TK und 2,1 Tage bei den Apherese-TK.

Thrombozyten erleiden nach derzeitigem Stand der Dinge im Rahmen des Prozesses der Pathogeninaktivierung auf alle Fälle Schäden. Über deren klinische Bedeutung wird heftig diskutiert. Die Frage, ob man den Sicherheitsgewinn oder den Wirkungsverlust stärker gewichten soll, ist unentschieden. Seit die 2010 publizierte Studie von Kerkhoffs [41] ergab, dass Patienten, die pathogeninaktivierte TK in PAS-III erhielten, signifikant häufiger Blutungsereignisse zeigten als die Patienten, die nicht pathogeninaktivierte TK in Plasma oder in PAS-III erhielten, und seit eine Metaanalyse aller Therapiestudien zum Einsatz pathogeninaktivierter TK [77] dies bestätigte, muss der Einsatz pathogeninaktivierter TK kritisch gesehen werden. Auch scheint es so, dass der schädigende Effekt der Pathogeninaktivierung selbst durch Steigerung der Thrombozytenmenge je Transfusionseinheit nicht vollständig kompensiert werden kann [33].

In der Kerkhoffs-Studie 2010 [42] enthielten die eingesetzten pathogeninaktivierten BC-Pool-TK in PAS-III aus 5 Buffy-coats im Mittel $3,4 \times 10^{11}$ Thrombozyten und waren zum Transfusionszeitpunkt im Mittel 4 Tage alt. Damit traten klinisch relevant häufiger Blutungen auf. Umso bestürzender ist, dass vielerorts In-vitro-Studien unternommen wurden, die belegen sollen, dass die Laufzeit von TK verlängert werden kann, wenn ein Verfahren der Pathogeninaktivierung eingesetzt wurde. Von der in Deutschland vom AK Blut 2008 empfohlenen Laufzeitverkürzung von 5 auf maximal 4 der Spende folgende Tage wurden ebenfalls die pathogeninaktivierten TK ausgenommen. Erste pathogeninaktivierte BC-Pool-TK sind auch in Deutschland bereits zugelassen.

An dieser Stelle ist nun auch nochmals auf die Ergebnisse des StoP-Trial zurückzukommen [29]. Im StoP-Trial traten 3 Fälle von Grad-IV-Blutungen im Dosis-Arm 1,5 bis $3,0 \times 10^{11}$ je TK bei im Mittel 4 Tage alten, nicht pathogeninaktivierten TK auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass man die vorliegenden Studien zur vielschichtigen Problematik der klinischen Wirksamkeit von TK kritisch werten und sich in Details der Herstellung, der Apheresetechnik oder der Pool-TK-Präparation vertiefen muss, dass man Art und Volumenanteil der additiven Lösung, die Frage der Pathogeninaktivierung und das Alter der Präparate in den Studien bewerten muss und sich nur unter Berücksichtigung all dieser Aspekte ein Bild über die klinische Wirksamkeit machen kann [2,30,39,44,55].

Das bis zum Zeitpunkt der Transfusion möglichst kurz gelagerte, nicht pathogeninaktivierte Apherese-TK in Plasma ist bezüglich der klinischen Wirksamkeit mit großer Wahrscheinlichkeit der Goldstandard. Sein mittlerer Zellgehalt sollte, orientiert man sich am PLADO-Trial, möglicherweise besser bei 4×10^{11} als bei den derzeit üblichen 3×10^{11} Thrombozyten liegen. Das BC-Pool-TK in Plasma oder in einer PAS mindestens der 3. Generation ist bei gleicher Lagerungsdauer und gleichem Zellgehalt wahrscheinlich dem entsprechenden Apherese-TK fast gleichwertig. BC-Pool-TK in einer PAS der 1. oder 2. Generation sind nicht gleich wirksam. Wenn aus logistischen Gründen das durchschnittliche Alter von BC-Pool-TK zum Transfusionszeitpunkt höher liegt als das von Apherese-TK, wovon wir ausgehen, sind sie nicht gleichwertig. Pathogeninaktivierte TK sind nach derzeitiger Studienlage erst recht nicht gleichwertig. Zusatz additiver Lösungen, niedrigerer Zellgehalt der Transfusioneinheit, Verlängerung der Lagerungsdauer vor Transfusion und Pathogeninaktivierung erhöhen jeweils für sich - und in Kombination natürlich umso stärker - die Zahl der Transfusioneinheiten pro Patient und Zeit. Insofern schlagen alle negativen Einflüsse auf die Qualität von TK zum Zeitpunkt der Transfusion auf die Zahl der zu applizierenden und zu finanzierenden TK durch.

Auch wenn der letzte Aspekt eigentlich in den Abschnitt Kosten gehört, sei doch an dieser Stelle angemerkt, dass zu kurz greift, wer nur die Absolutbeträge des ZE 84 und des ZE 94 vergleicht, und daraus schließt, der Austausch von Apherese-TK gegen BC-Pool-TK erlaube eine Einsparung in Höhe des Differenzbetrages.

6. Risiken der Thrombozytentransfusion

Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR)

Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen waren früher in der Thrombozytentransfusion sehr häufig. Die Mehrzahl dieser Ereignisse wurde durch Leukozyten ausgelöst, die in den Präparaten in erheblichen Mengen enthalten waren und während der Lagerung bei 22 ± 2 °C in großer Menge Zytokine produzierten und in den Plasmaanteil der TK freisetzten. Mit der generellen Einführung der Leukozytendepletion in das Blutspendewesen, die in Deutschland 2001 stattfand [48], nahm die Häufigkeit der FNHTR in der Thrombozytentransfusion drastisch ab. Die verbliebene Frequenz der FNHTR ist bei leukozytenarmen BC-Pool-TK und Apherese-TK nicht unterschiedlich. Ob die Reduktion der Menge des Plasmas von jedem einzelnen Spender bei BC-Pool-TK in additiven Lösungen geeignet ist, die ohnehin niedrige Rate von FNHTR weiter zu senken, ist unklar.

Allergische Reaktionen

In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise immer weiter, dass die Häufigkeit akuter allergischer Transfusionsreaktionen bei allen Blutkomponenten und damit auch bei TK durch den Plasmaanteil im Produkt bestimmt wird.

Zwei aktuelle Studien aus der gleichen Studiengruppe am John Hopkins Hospital and Cancer Center, Baltimore, lieferten hierzu interessante weitere Details. Zum einen hängt das Auftreten allergischer Reaktionen vom Patienten ab. Savage et al. [57] beobachteten 1.616 allergische Reaktionen bei 93.737 Transfusionen von Apherese-TK, also eine Rate allergischer Reaktionen von 1,7 %. Unter den 1.616 allergischen Reaktionen waren 630, bei denen ein gesplittetes Apherese-Produkt verwendet wurde, zu dem es einen weiteren Empfänger gab. Bei den 630 Transfusionen der Partnerprodukte an andere Empfänger traten nur 6 allergische Reaktionen auf, was statistisch der Rate unter allen Empfängern entsprach. Das Auftreten allergischer Reaktionen bei Empfängern von TK ist also empfängerspezifischen Faktoren, d.h. bestehenden Überempfindlichkeiten gegen in der Regel nicht bekannte Substanzen oder Metabolite zuzuschreiben.

Tobian et al. [69] aus der gleichen Gruppe untersuchten die Rate allergischer Reaktionen auf Apherese-TK bei 179 Patienten, die konsekutiv unmanipulierte Apherese-TK, konzentrierte Apherese-TK mit einer mittleren Reduktion des Plasmaanteils um 73 % und schließlich gewaschene Apherese-TK erhielten. Die Rate allergischer Reaktionen war in dieser Serie 5,5 % bei den unmanipulierten Apherese-TK, 1,7 % bei den plasmareduzierten Apherese-TK und 0,5 % bei den gewaschenen Apherese-TK. Damit wurde erneut gezeigt, dass die Reduktion des Plasmaanteils des einzelnen Spenders im TK geeignet ist, allergische Transfusionsreaktionen zu vermeiden.

In dieser Hinsicht stellen sich also derzeit beim Vergleich von BC-Pool-TK und Apherese-TK erstere günstiger dar, da bei ihnen in der Regel additive Lösungen mit gleichzeitiger Plasmareduktion zum Einsatz kommen. Allerdings ist der Weg bereits gewiesen, auch bei Apherese-TK additive Lösungen mit gleichzeitiger Reduktion des Plasmaanteils in die Herstellung einzuführen [54,55]. Möglicherweise werden die neuen Arbeiten aus Baltimore deren Einführung beschleunigen. Wie oben im Abschnitt Wirksamkeit gezeigt, ist dabei aber darauf zu achten, nur plättchenadditive Lösungen der 3. Generation oder aus diesen weiterentwickelte, nochmals verbesserte additive Lösungen zu verwenden, soll dieser Schritt nicht zu Lasten der klinischen Wirksamkeit der TK gehen.

Vamvakas vertritt darüber hinausgehend die Meinung, neben dem klassisch produktorientierten Lösungsweg der Plasmareduktion in allen TK könnte auch ein patientenorientierter Ansatz weiterentwickelt werden, bei dem einmal stattgehabte allergische Reaktionen zur gezielten patientenbezogenen Gabe plasmareduzierter TK führen könnten [75]. Auf diese Sichtweise soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Immerhin macht Vamvakas klar, dass die produktorientierte ebenso wie die patientenorientierte Sichtweise keinen Anlass bieten, BC-Pool-TK gegenüber Apherese-TK vorzuziehen, weil das höhere Infektionsrisiko gepoolter Präparate auf alle Fälle dagegen steht.

TRALI

Die Transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) ist definiert als akute Luftnot mit Hypoxie und bilateralen Lungeninfiltraten, die innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion auftreten und nicht auf Volumenüberladung oder andere wahrscheinliche Ursachen zurückgeführt werden können. Die TRALI ist in den letzten Jahren auf dem Feld der Hämovigilanz zunehmend ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt, da sie derzeit diejenige unerwünschte Reaktion auf eine Bluttransfusion mit der höchsten Mortalität ist [20,58,65]. Bei der Mehrzahl der TRALI-Fälle finden sich im Serum des Spenders der involvierten Blutkomponente Antikörper gegen Merkmale, die sich auf den Leukozyten und besonders auf den Granulozyten finden. Die Spezifität dieser Antikörper (Ak) kann sich gegen Merkmale aus dem HLA-System (HLA-Klasse-I-Ak und HLA-Klasse-II-Ak kommen vor) oder aus dem granulozytenspezifischen Antigensystem HNA richten. Am gefährlichsten dürften Anti-HNA-3a sein.

Antileukozytäre Antikörper beim Spender lösen per se allerdings kaum je eine TRALI aus. In der Regel muss eine Granulozytenaktivierung beim Patienten bestehen. Infolgedessen ist TRALI eine transfusionsassoziierte Komplikation, die vor allem schwerkranke Patienten betrifft.

Die Immunisierung gegen Merkmale aus dem HLA-System oder aus dem granulozytenspezifischen Antigensystem HNA kommt, ausgelöst durch Schwangerschaften, bei Frauen erheblich häufiger vor als bei Männern. Daher sind aufgrund eines Stufenplanverfahrens des PEI (BAnz Nr. 84 vom 10.06.2009, S. 2064) inzwischen Frauen mit positiver Schwangerschaftsanamnese von der Spende für GFP ausgeschlossen, sofern nicht mit geeigneten Testsystemen nachgewiesen wurde, dass sie keine Ak gegen HLA- oder HNA-Merkmale tragen. Auch TK enthalten zum überwiegenden Teil Spenderplasma. Infolgedessen sind auch TK gelegentlich Auslöser einer TRALI.

Zur Frage, ob hinsichtlich der TRALI-Auslösung ein Unterschied zwischen Apherese-TK und Pool-TK besteht, liegen hauptsächlich Daten aus den USA vor, mithin also Daten zum Vergleich des Risikos bei Apherese-TK versus PRP-Pool-TK [72,73,79]. Hierbei fand sich kein Risikounterschied. Entsprechende, ausreichend große Datensammlungen liegen zum Vergleich des TRALI-Risikos bei Apherese-TK versus BC-Pool-TK nicht vor. Theoretisch könnte der geringere Plasmaanteil in BC-Pool-TK in PAS einige TRALI-Fälle vermeiden. Insbesondere bei den besonders

gefährlichen Fällen genügen aber bereits Plasmamengen, die sich auch im BC-Pool-TK finden, zur Auslösung einer TRALI [73].

Noch ungeklärt ist die Frage, ob die Verfahren der Pathogenreduzierung (PR) bei TK über die Zerstörung der intrathrombozytären Micro-RNA das TRALI-Risiko überraschenderweise erhöhen [33]. Die Ergebnisse der klinischen Studien mit PR-TK deuten darauf hin. Die Fallzahlen sind aber bisher zu klein, um Gewissheit zu haben.

Infektionsrisiken

Mit Blutkomponenten können Bakterien, Viren und andere infektiöse Agentien übertragen werden. In der Thrombozytentransfusion besonders gefürchtet sind bakterielle Kontaminationen der Präparate, weil Bakterien in den bei 22 ± 2 °C gelagerten TK hervorragende Wachstumsbedingungen antreffen. Bisherige Untersuchungen haben diesbezüglich keinen Risikounterschied zwischen BC-Pool-TK und Apherese-TK nachgewiesen [61,73]. Dies scheint auf der bakteriziden Wirkung von Granulozyten während der Zwischenlagerung im Vollblut und im Buffy-coat zu beruhen.

Um gleiche Dosen an Thrombozyten zu übertragen, muss entweder ein Apherese-TK aus 1 Spende mit 1 Infektionsübertragungsrisiko oder ein Pool-TK aus 4 bis 6 Spenden mit dann 4 bis 6 Infektionsübertragungsrisiken gegeben werden. Es ist biologisch völlig unplausibel, von irgendetwas anderem auszugehen [73]. Bei Kontamination mit Bakterien kommt es wegen der Bakterizidie des Vollbluts und des Buffy-coats trotzdem nicht zu einer Risikoerhöhung. Anders ist dies bei Viren und bisher unbekanntem infektiösen Agentien. Hier bedingt das Poolen biologischen Materials aus mehreren potentiell infektiösen Spenden eine Risikoerhöhung beim Endprodukt BC-Pool-TK.

Dieser Umstand soll, so wird dagegen argumentiert, teilweise oder ganz dadurch aufgewogen werden, dass aus einzelnen Thrombozytapheresespenden heute oft 2 Präparate, gelegentlich sogar 3 Präparate hergestellt werden. Außerdem dürfen Thrombozytapheresespender in kürzeren Intervallen spenden als Vollblutspender, weshalb ein Infektionsträger, der Thrombozytapheresespender ist, in der so genannten Fensterphase zwischen Infektionserwerb und Infektionsfeststellung im Durchschnitt möglicherweise mehr Empfänger infizieren wird als ein Infektionsträger, der Vollblutspender ist [61].

Dieser Gesichtspunkt ist für die Viren, auf die getestet wird, seit der generellen Einführung der Nukleinsäureamplifikationstechniken in das Spendenscreening nicht mehr relevant, weil diese die so genannte Fensterphase extrem verkürzt haben. Sie wird bei HCV derzeit auf 3 bis 7 Tage, bei HIV auf 5 bis 9 Tage und bei HBV auf 21 bis 38 Tage geschätzt [43]. Dieser Gesichtspunkt ist aber auch für neue Infektionserreger nicht relevant, wenn es sich um solche mit kurzer klinischer Fensterphase

handeln sollte.

Umstritten ist, ob die kürzeren Spendeintervalle der Apheresespender den risikohöhen Effekt des Poolens bei solchen Erregern teilweise aufheben, die neu auftreten und eine lange Latenzzeit zwischen Infektionserwerb und Krankheitsausbruch haben. Mathematisch ist die Antwort ganz eindeutig: Poolen von 4 bis 6 Buffy-coats erhöht das Risiko um den Faktor 4 bis 6, und daran ändern kurze Spendeintervalle bei Apheresespendern nichts. Denn je mehr Produkte pro Spender zu einer benötigten Menge von Blutkomponenten beitragen, desto weniger Spender sind nötig, um diese benötigte Menge von Blutkomponenten zu erhalten. Beide Effekte gleichen sich rechnerisch vollständig aus. Während es also selbstverständlich richtig ist, dass ein einzelner infektiöser Apheresespender wahrscheinlich mehr Empfänger infiziert als ein einzelner infektiöser Vollblutspender, wird dieser Effekt durch die gerade auch wegen Doppelkonzentratspenden und geringerer Spendeintervalle niedrigere Zahl benötigter Apheresespender für die Empfängergesamtheit ausgeglichen. Zum gleichen Ergebnis, nämlich dass die Versorgung mit Pool-TK aus 4 Spenden im Endergebnis zu einer 4-fach höheren Spenderexposition der Empfänger führt als eine ausschließliche Versorgung mit Apherese-TK, kamen auch schon Heuft et al [32].

In einer Metaanalyse hat Vamvakas berechnet, dass in den USA beim Übergang auf eine 100 %ige Versorgung mit Pool-TK (sie machen in den USA derzeit nur 12,5% der Thrombozytenkonzentrate aus) beim Auftreten eines neuen HIV-artigen infektiösen Agens mit 252 bis 757 zusätzlichen Übertragungsfällen alleine im Jahr der Enttarnung dieses Agens zu rechnen wäre [72]. Dieser Risikokalkulation lag eine angenommene Prävalenz von 1:10.000 zugrunde. HIV hatte im Jahr der Einführung von Screeningtests in das Blutspendewesen allerdings eine Prävalenz von 1:1.000 erreicht. Vamvakas hat also den Fortschritt der Virologie in den letzten Jahrzehnten bereits ebenso einkalkuliert wie biologische Schwankungsbreiten aller einbezogenen Parameter und Rechenwerte.

Gegen Vamvakas ist - auch im MDK-Gutachten - eingewandt worden, bisher hätte keine epidemiologische Studie und kein klinischer Versuch ein höheres Infektionsübertragungsrisiko von Pool-TK nachgewiesen [5,61]. Dieser Einwand kann nicht einmal ansatzweise überzeugen, weil es ganz selbstverständlich ist, dass die Folgen der Verbreitung eines neuen, bisher nicht bekannten Erregers solange epidemiologisch nicht erfassbar sind, wie er nicht aufgetreten ist und erkannt wurde. Niemand weiß, ob und wenn ja wann ein neuer HIV-artiger Erreger auftreten wird. Und niemand weiß, wie lange seine klinische Latenzzeit sein wird, nach deren Ablauf neue Krankheitsbilder auftreten werden, und wann die Ausgangssituation zur Identifizierung des neuen Agens gegeben sein wird. Immerhin wissen wir aber heute, dass zwischen dem ersten Übertritt von HIV auf den Menschen und seiner Identifikation als bereits weit verbreitetes infektiöses Agens etwa 7 Jahrzehnte vergangen sind [85], also ein viel längerer Zeitraum, als man noch vor kurzem dachte. Solange die

klinischen Folgen des neuen Erregers HIV in den entwickelten Industrieländern keine Rolle spielten, wurden sie von der Medizin schlicht nicht erfasst. Ob dies heute anders wäre, darf zumindest bezweifelt werden. Es wäre jedenfalls geradezu töricht, anzunehmen, das Risiko des Auftretens eines neuen HIV-artigen Erregers sei vernachlässigbar, nur weil in den drei Jahrzehnten seit der Identifikation von HIV kein nahezu identischer Erreger aufgetreten ist. Und ebenso sollte man sich nicht zu sehr darauf verlassen, dass ein neu auftretender Erreger entscheidend schneller enttarnt würde als seinerzeit HIV.

Der Forderung, dass erst eine epidemiologische Studie den Unterschied zwischen BC-Pool-TK und Apherese-TK hinsichtlich ihres Infektionsübertragungsrisikos zu belegen habe, der doch mathematisch klar zu Tage liegt, übersieht noch eine weitere Schwierigkeit. Angenommen, in Deutschland würden zu einer Vollversorgung mit etwa 500.000 Apherese-TK etwa 300.000 Apheresespenden benötigt und diese seien mit 30.000 Spendern, die im Durchschnitt 16,7 Einheiten pro Jahr spenden, zu erhalten, und weiter angenommen, ein neuer HIV-artiger Erreger habe im Jahr seiner Entdeckung tatsächlich erst eine Prävalenz von 1 : 10.000 erreicht, so würde dies bedeuten, dass man statistisch 3 Infektionsträger unter allen Apheresespendern erwarten dürfte, die 50 Patienten infizieren würden, wenn ihre Spendefrequenz dem Durchschnitt entspräche. Die gleiche Menge von 500.000 TK erforderte alternativ mindestens 2 Millionen Buffy-coats von 500.000 Vollblutspendern, wenn diese im Durchschnitt 4 Einheiten pro Jahr spenden würden. Bei gleicher Prävalenzannahme könnten darunter 50 Infektionsträger sein, die 200 Empfänger infizieren würden, wenn ihre Spendefrequenz dem Durchschnitt entspräche. Diese Zahlen sind angesichts interindividueller Unterschiede in der Spendefrequenz selbst für ein Land wie Deutschland immer noch viel zu klein, als dass eine epidemiologische Studie zuverlässige Klärung bringen könnte. Die Bewertung unterschiedlicher Risiken bei seltenen, aber klinisch gefährlichen Infektionserregern basiert daher ganz entscheidend auf mathematischen Modellen und gerade nicht auf epidemiologischen Studien.

Des Weiteren wurde gegen Vamvakas eingewandt, für Deutschland sei bei einer generell im Vergleich zu den USA günstigeren epidemiologischen Situation und einer Poolgröße von 4, d.h. einer Thrombozytenproduktion aus Pools von nur 4 Buffy-coats von niedrigeren Risiken der Pool-Thrombozytenkonzentrate auszugehen als sie Vamvakas für die USA annahm [61]. Vamvakas hat aber jüngst gezeigt, dass auch unter den epidemiologischen Bedingungen in Europa die Verwendung von Pool-TK statt von Apherese-TK vermeidbare Infektionsrisiken mit sich bringt [73]. Er beziffert das Risiko der Übertragung sowohl von Erregern mit langer Latenzzeit als auch von solchen mit kürzerer Latenzzeit bei Pool-TK mindestens um den Faktor ≥ 2 höher als bei Apherese-TK. Im übrigen wurde im Abschnitt Wirksamkeit dargelegt, dass sowohl der Zusatz additiver Lösungen als auch die Verlängerung der durchschnittlichen Lagerungsdauer vor Transfusion verkürzte Transfusionsintervalle sowie höhere Präparatezahlen je Empfänger bedingen können, was natürlich auf weitere Spenderexpositionen hinausläuft.

Entscheidend ist und bleibt damit alleine der Gesichtspunkt, dass seit dem Auftreten von HIV ein für alle Mal davon auszugehen ist, dass bisher unbekannte Erreger, die über Blut übertragbar sind, auch künftig jederzeit auftreten können, darunter solche mit kurzer klinischer Fensterphase und solche mit extrem langer klinischer Fensterphase. Zu bedenken ist, dass ein neu auftretender, bisher nicht bekannter Erreger immer eine klinische Fensterphase aufweist, die durch den zeitlichen Abstand zwischen Infektionserwerb und der Feststellbarkeit der Infektion nach Auftreten klinischer Krankheitszeichen charakterisiert ist. Diese klinische Fensterphase ist bei HIV-artigen Erregern extrem viel länger als die Fensterphase, die übrig bleibt, sobald erste diagnostische Screeningmethoden verfügbar werden.

Neben klassischen Erregern sehr verzögert auftretender klinischer Erkrankungen wie den Hepatitisviren und HIV haben sich in den letzten Jahren immer wieder neue Infektionserreger entwickelt, die zum Teil auch die Blutversorgung betreffen. Als Beispiele global neuer oder wegen des Klimawandels lokal in Europa neuer Infektionserreger, die potentiell auch über Blut übertragbar sind, seien nur das West-Nil-Virus, die Dengue-Viren und das Chikungunya-Virus genannt [79]. Neuerdings sind Viren wie das xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) und das murine leukemia virus (MLV) in Verdacht geraten, das chronische Erschöpfungssyndrom auszulösen. Die Übertragbarkeit solcher Viren über Blut kann nicht ausgeschlossen werden [45]. Für jeden einzelnen Erreger, der tatsächlich über Blut übertragbar sein sollte, gilt unzweifelhaft, dass die Wahrscheinlichkeit, ihn über gepoolte Präparate zu übertragen, höher ist als die Wahrscheinlichkeit, ihn über Präparate vom Einzelspender zu übertragen [73].

Die letzten drei Jahrzehnte haben mit dem unerwarteten Auftreten infektiöser Prionen als Auslöser der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) aber auch noch etwas anderes gezeigt, nämlich dass auch Verfahren der Pathogeninaktivierung keinen sicheren Schutz vor neuen, potentiell über Blut übertragbaren infektiösen Agentien bieten. Denn Verfahren der Pathogeninaktivierung richten sich immer nur gegen Agentien mit schon bekannten biologischen Charakteristika [79]. Die biologischen Eigenschaften infektiöser Prionen waren vor ihrer Identifizierung von niemandem vorausgesagt worden, sie waren unvorhersehbar. Und auch bei Verfahren gegen bekannte Viren sind die Log-Stufen, um die ein Pathogeninaktivierungsverfahren tatsächlich infektiöse Agentien reduziert, von Erreger zu Erreger verschieden und bei einzelnen Viren überraschend niedrig.

Nicht vergessen werden sollte, wie in Großbritannien in der Frage Pool-TK versus Apherese-TK entschieden wurde, als man vor dem Hintergrund einer tatsächlich neu aufgetretenen Infektionserkrankung mit potentiell tödlichem Ausgang, nämlich der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zu einer Zeit, als die Dimension der tatsächlichen Übertragbarkeit noch nicht absehbar war, gezwungen war, ganz konkret zu entscheiden. Dort wurde vom „Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs“ (SaBTO) Mitte 2009 als Maßnahme zur Reduktion des

Übertragungsrisikos der Erreger der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJK) die Steigerung des Anteils der Apherese-TK an allen Thrombozytenkonzentraten auf mindestens 80 % empfohlen [1].

Übrigens hat Vamvakas ausführlich, mehrfach und mit großem Nachdruck gezeigt, dass sich in einem klinikintegrierten Spendedienst mit Aphereseeinheit eine ganze Reihe von Möglichkeiten bieten, über gezielte Multikomponentenspende und weitere Maßnahmen die Spenderexposition gezielt zu reduzieren [72,73,75,79]. Eine Reihe seiner Vorschläge harrt der praktischen Verwirklichung. Basis ist die Aphereseeinheit mit enger logistischer Anbindung an die Klinik. Wir schließen uns diesen Forderungen explizit an, denn mit ihnen kann das ohnehin schon niedrigere Infektionsrisiko von Apherese-TK nochmals reduziert werden. Die Transfusionsmedizin sollte sich gezielt und bewusst mit der Thematik der weiteren Reduktion der Spenderexposition auseinandersetzen. Dies gilt sowohl in Hinblick auf infektiöse als auch auf nicht-infektiöse unerwünschte Nebenwirkungen der Hämotherapie. Die Steigerung des Einsatzes von Pool-TK führt demgegenüber zu einer Erhöhung der Spenderexposition für das Empfängerkollektiv. Dieser Weg ist aus dem Blickwinkel einer sicheren Hämotherapie sogar ein Irrweg.

7. Einfluss der Buffy-coat-Abtrennung auf die EK-Produktion

Die Herstellung von BC-Pool-TK aus Vollblutspenden erfordert die Zwischenlagerung von Vollblut bei 22 ± 2 °C bis zur Abtrennung der Zwischenstufe Buffy-coat. Je nach Spendedienstorganisation und Distanz zwischen Spendeort und Verarbeitungszentrum kann diese Zwischenlagerung für viele Stunden, auch über Nacht erfolgen [61,89].

Jüngst wurde gezeigt, dass die Zwischenlagerung von Vollblut bei 22 °C auf die Qualität von aus gespendetem Vollblut immer als Hauptprodukt hergestellten Erythrozytenkonzentraten (EK) einen Effekt hat, der insbesondere im Hinblick auf die perioperative Anwendung, also die Anwendung bei nicht-hämatologisch-internistischen Patienten erschrecken sollte. Je länger die Lagerung der Vollblutkonserve bei einer Temperatur von 22 °C statt bei 4 °C dauert, desto schneller geht das 2,3-DPG der Erythrozyten verloren [84]. Rasches aktives Kühlen des entnommenen Vollbluts auf 22°C unmittelbar nach der Blutentnahme dämpft diesen Effekt, ohne ihn aufheben zu können [80]. Rasches aktives Kühlen des entnommenen Vollbluts auf 4°C ist für den 2,3-DPG-Erhalt in den Erythrozyten viel besser, aber solange nicht möglich, bis die Thrombozyten bzw. der Buffy-coat abgetrennt ist, da Thrombozyten bei so niedriger Temperatur irreversibel geschädigt werden.

Der 2,3-DPG-Verlust führt zu einer starken Erhöhung der Sauerstoffaffinität der Erythrozyten, die dann den Sauerstoff im Gewebe möglicherweise nur schlecht abgeben. Die klinische Bedeutung dieses Umstands ist umstritten. In vitro erscheint die

Verschlechterung des Sauerstoffabgabeverhaltens eher gering [22], während der tatsächliche klinische Effekt unklar ist [23,31,82].

Als weiterer Effekt gehen durch die Abtrennung der Zwischenstufe Buffy-coat zum Zwecke der späteren Isolierung von Thrombozyten auch in erheblichem Umfang Erythrozyten verloren. Man muss von einem durchschnittlichen Verlust von mindestens 12 % der Erythrozyten bzw. 6,8 g Hb pro Einheit über die Abzweigung von Buffy-coat ausgehen [12]. Da die Hälfte der Empfänger von Erythrozytenkonzentraten in einem Krankenhaus der Maximalversorgung mehr als 3 Einheiten erhält [51,87] – die mittlere Zahl pro Empfänger liegt sogar bei 5 bis 6 – kann ein Gehaltsunterschied dieser Ausprägung zwischen Erythrozytenkonzentraten aus unterschiedlichen Produktionslinien in Abhängigkeit von der mitlaufenden Herstellung von BC-Pool-TK nicht ohne klinische Bedeutung sein. Vielmehr kann er zusätzliche Transfusionen und damit Spenderexpositionen zur Folge haben. Gerade jüngst wurde der klare Zusammenhang zwischen Transfusionserfolg und transfundierter Hämoglobindosis herausgearbeitet und publiziert [53]. Auch hinsichtlich der absehbaren Schwierigkeiten, in Zukunft die Mengen an Erythrozytenkonzentraten zu gewinnen, die vor dem Hintergrund des demographischen Wandels benötigt werden dürften [63], sollte man diesen Punkt nicht untergewichten.

Diesem Argument gegen die BC-Pool-TK-Produktion wurde entgegen gehalten, hierzulande seien die EK aus Produktionslinien mit und ohne BC-Abzweigung qualitativ auch vom Hb-Gehalt her identisch [62]. Das ist vor dem Hintergrund der französischen [12] sowie eigener [83] Daten äußerst unwahrscheinlich und auch theoretisch nicht plausibel, denn mit jeder Buffy-coat-Abzweigung aus der zentrifugierten Vollblutkonserve gehen unvermeidlich Erythrozyten verloren. Auch bei der Filtration von EK gehen mehr Erythrozyten verloren als bei der Filtration von Vollblut vor Zentrifugation und Komponententrennung.

Die Produktion von BC-Pool-TK aus Vollblutkonserven hat also ohne jeden Zweifel einen negativen Einfluss auf die messbare In-vitro-Qualität der in Umlauf befindlichen Erythrozytenkonzentrate. Welche klinischen Konsequenzen dies im Einzelnen hat, kann man derzeit nicht abschließend beantworten. Unbezweifelbar ist, dass die Transfusion von Erythrozyten durchaus mit erheblichen Risiken verbunden sein kann. Die berühmte kanadische Studie von Hebert et al. hat gezeigt, dass bei volumenstabilen Patienten auf Intensivstationen eine restriktive Transfusionsstrategie einer liberalen Transfusionsstrategie deutlich überlegen ist [27]. Besonders kritisch ist die Frage der bestmöglichen Anämiekorrektur durch Erythrozytentransfusion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zu sehen. Einerseits haben Untersuchungen bei Zeugen Jehovas, die jede Transfusion strikt ablehnen, gezeigt, dass Patienten mit ausgeprägter perioperativer Anämisierung ein dramatisch gesteigertes Mortalitätsrisiko haben [11]. Andererseits haben aktuelle Untersuchungen zum Transfusionstrigger bei diesem Patientenkollektiv ergeben, dass volumenstabile Patienten mit KHK beinahe genauso restriktiv transfundiert werden sollten wie Patien-

ten ohne KHK [52]. Mit anderen Worten: Bei Patienten, die nachweislich durch Anämie ganz besonders gefährdet sind, bringt die therapeutische Anämiekorrektur durch Erythrozytentransfusion kaum Erfolge.

Die Ursache dieser derzeit gegebenen klinischen Situation ist unklar und Gegenstand intensiver Forschungen. Vermutet wird, dass zwischen den unbefriedigenden Transfusionsergebnissen und dem so genannten Lagerungsschaden alternder Konservenerythrozyten ein Zusammenhang besteht. Dieser Zusammenhang ist allerdings derzeit nicht sicher bewiesen [46]. Verschiedene Metaanalysen vorliegender klinischer Studien und verschiedene Einzelstudien kommen zu unterschiedlichen Bewertungen, was sicher auch damit zu tun hat, dass wegen der Vielzahl zu bedenkender Störfaktoren saubere klinische Studien zur Frage des Einflusses des Erythrozytenalters und des Erythrozytenlagerungsschadens extrem schwierig zu verwirklichen sind [14,78]. Dazu trägt unter anderem bei, dass das Konservenalter nicht die alleinige Einflussgröße sein kann, wenn gleichzeitig Erythrozytenkonzentrate aus ganz unterschiedlichen Produktionslinien im Verkehr sind.

Im Ergebnis ist festzustellen: An der negativen Beeinflussung der In-vitro-Qualität von Erythrozytenkonzentraten durch in gleicher Produktionslinie stattfindende Pool-TK-Produktion besteht kein Zweifel. Protagonisten der Herstellung von BC-Pool-TK marginalisieren die Bedeutung dieser Tatsache unter Verweis auf die unvollständige Studienlage. Unserer Meinung nach spricht aber viel mehr dafür als dagegen, dass jede produktionsbedingte Verstärkung des Erythrozytenlagerungsschadens vor dem Hintergrund der bisher unbefriedigenden klinischen Ergebnisse der Erythrozytentransfusion extrem kritisch zu sehen ist. Der Doyen der amerikanischen Transfusionsmediziner, Paul M. Ness, fasste kürzlich seine persönliche derzeitige Sicht der Dinge so zusammen [46]: „There is nothing more important to our patients than making sure that the RBCs we provide are collected and stored by ways that do not impair their transport of vital respiratory gases.“ Dem ist nichts hinzuzufügen.

Wir sind der Auffassung, dass das Ziel der optimalen Erythrozytenversorgung mit der Produktion von BC-Pool-TK aus Vollblut, das dafür stundenlang nicht unter 22°C gekühlt werden darf, nicht vereinbar ist. Mit Blick auf die Qualität der Erythrozytenversorgung ist der jüngst für Deutschland vorgeschlagene Übergang zu einer nahezu vollständigen Deckung des Thrombozytenbedarfs mit BC-Pool-TK [61] strikt abzulehnen.

8. Ethischer Einfluss der Spendersicherheit

Schrezenmeier und Seifried haben darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund der von ihnen unterstellten vollständigen Gleichwertigkeit von Apherese-TK und BC-Pool-TK deshalb vermehrt BC-Pool-TK hergestellt und angewendet werden sollten, weil so die Risiken der Apheresespende für die Spender vermieden werden könnten [61]. Sie argumentieren, die Zahl verfügbarer Vollblutspenden erlaube die Vollversorgung der Bevölkerung mit EK und BC-Pool-TK und mache zusätzliche Apheresespenden weitestgehend entbehrlich. Daher sei es unethisch, den Buffy-coat nicht zur Thrombozytenherstellung zu verwenden, sondern zu verwerfen.

Diesem Argument ist Vamvakas entgegengetreten [74]. Er argumentiert, mit der Erteilung seiner Einverständniserklärung in die Apheresespende nach angemessener Aufklärung habe der Spender keinen ethischen Anspruch auf möglichst vollständige Verwendung seiner Spende und auf möglichst weitgehende Vermeidung der Apherese-Risiken, weil die Patientenansprüche auf möglichst sichere Blutversorgung vorrangig seien.

Für Deutschland ist diese amerikanische Sichtweise sicherlich problematisch, denn als Gesetzeszwecke des TFG stehen die sichere Spende und die sichere Versorgung in § 1 TFG gleichrangig nebeneinander [13,22]. Die publizierte Feststellung, es sei wegen des erreichbaren Ziels der weitgehenden Vermeidung von Spenderisiken für Apheresespenden unethisch, aus Buffy-coats keine BC-Pool-TK in möglichst großer Zahl zu produzieren, ist daher ein gewichtiger Einwand gegen die Apheresespende und muss sehr ernsthaft geprüft werden [8].

Die Behauptung, wer aus gespendeten Vollblutkonserven EK und Plasma, aber keine BC-Pool-TK herstelle, verwerfe einen wichtigen Teil der Spende, wer dagegen aus gespendeten Vollblutkonserven EK, Plasma *und* BC-Pool-TK gewinne, tue dies nicht und nutze die wertvolle Gabe des Spenders optimal, ist bei genauerem Hinsehen nicht richtig. Wie bereits oben dargestellt, enthalten EK aus Produktionslinien mit BC-Pool-TK-Produktion mindestens 12 % weniger Hämoglobin als EK aus Produktionslinien, bei denen nur EK und Plasma gewonnen wird [12,89]. Tatsächlich ist es also so, dass im einen Fall ein beachtlicher Teil der gespendeten Erythrozyten nicht genutzt wird, im anderen dagegen die gespendeten Thrombozyten als Teil des gespendeten Vollbluts nicht genutzt werden. Niemand wird ernsthaft behaupten können, das eine sei ethischer oder unethischer als das andere.

Es bleibt die Frage, ob die Spenderisiken der Apheresespende weitestgehend vermieden werden können und müssen. Zunächst ist in klarem Widerspruch zu Schrezenmeier und Seifried festzustellen, dass die Risiken der Apheresespende für den einzelnen Spender nicht etwa höher, sondern eindeutig niedriger sind als die Risiken der Vollblutspende [40]. Die Frage, ob die Spenderisiken der Apheresespende weitestgehend vermieden werden können und sollten, ist daher nur mathematisch zu

beantworten. In Deutschland werden pro Jahr etwa 500.000 TK hergestellt. Bei konsequenter Nutzung der Möglichkeit, bei möglichst vielen Spendern 2 Transfusionseinheiten bei einer Spende zu gewinnen, ist es nicht unrealistisch davon auszugehen, dass 500.000 Apherese-TK mit maximal 300.000 Apheresespenden zu gewinnen sind. Im Falle einer vollständigen Versorgung mit BC-Pool-TK aus jeweils 4 Buffy-coats müssten andererseits die Buffy-coats von 2 Millionen Vollblutspenden herangezogen werden. Das heißt nichts anderes, als dass bei 2 Millionen Vollblutspenden mindestens 12 % der gespendeten Erythrozyten über die Buffy-coats verloren gingen. Es ist vollkommen unrealistisch davon auszugehen, dass dies nicht eine Steigerung der Vollblutabnahmen erforderte, mithin zusätzliche Spenderisiken auf der Seite der Vollblutspende, wodurch ein erheblicher Teil der eingesparten Apheresespende-Risiken schlicht aufgewogen würde.

Zusammenfassend hält die Unterstellung, die Maximierung der Herstellung von BC-Pool-TK sei in Hinblick auf die Sicherheit der Spender und die optimale Verwendung des gespendeten Blutes aus ethischen Gründen anzustreben, einer kritischen Überprüfung nicht stand. Dies gilt auch vor dem Hintergrund der gleichwertigen Gewichtung der Spender- und der Empfängersicherheit im TFG. Die Spendeinrichtungen verstoßen sowohl bei der Herstellung von Apherese-TK als auch bei der Herstellung von BC-Pool-TK nicht gegen ihre Verpflichtung aus § 3 Abs. 3 S. 2 TFG, den Spender „besonders vertrauensvoll und verantwortungsvoll zu betreuen“.

9. Rechtliche Implikationen

Da, wie vorstehend gezeigt, Apherese-TK und BC-Pool-TK nicht gleichwertig sind, ist auch auf die rechtlichen Implikationen einzugehen. Thrombozytenkonzentrate sind Blutzubereitungen nach § 4 Abs. 2 AMG und damit Blutprodukte i. S. von § 2 Nr. 3 TFG.

Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (BGH) hat sich in den letzten Jahrzehnten häufig mit Blutprodukten befassen müssen und hier insbesondere mit der Risikoauflärung (dem Herzstück der Selbstbestimmungsaufklärung) vor deren Anwendung und den von der Behandlungsseite einzuhaltenden ärztlichen Sorgfaltspflichten - auch bei der Produktauswahl. Ausgangspunkt war immer die Übertragung von Viren vor dem Hintergrund des so genannten Blutskandals 1993, weshalb zum Verständnis der Rechtsprechung und der hieraus für die Gutachtensfrage abzuleitenden Folgerungen dessen Entwicklung skizziert werden muss.

Von Beginn der routinemäßigen Anwendung von Blutkomponenten an traten Infektionen auf, die - man musste es bald erkennen - durch transfundierte Blutkonserven übertragen wurden [50]. Zunächst stand die Übertragung der Syphilis, sodann die von Hepatitisviren im Vordergrund, wobei als Auslöser der Hepatitis zunächst nur das Hepatitis-B-Virus (HBV) identifiziert werden konnte, während eine Vielzahl von

Fällen der so genannten Non-A-Non-B-Hepatitis lange keinem Virus zugeordnet werden konnte.

In den 80er Jahren trat dann ein bislang unbekanntes Syndrom mit Immunschwäche und opportunistischen Infektionen auf. Rasch wurde die Behandlung mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als ein möglicher Übertragungsweg dieses erworbenen Immunschwächesyndroms identifiziert. Als auslösendes Agens wurde 1983 ein Retrovirus identifiziert, das heute als Humanes Immunschwächevirus (HIV) bezeichnet wird. Für das Screening von Blutspendern auf eine Infektion mit HIV wurden im Jahr 1985 Antikörpernachweisverfahren verfügbar. Wie lange HIV bis zu diesem Zeitpunkt Gelegenheit hatte, sich unter anderem in Blutspenderpopulationen unerkannt auszubreiten, steht bis heute nicht fest. Immerhin kann als gesichert gelten, dass bereits zwischen 1903 und 1921 in Zentralafrika der Sprung der ersten Exemplare von HIV von Menschenaffen auf den Menschen erfolgte [85]. Dies beruht auf Analysen der Verschiedenheit der ältesten HIV-Exemplare aus Zaire aus dem Jahr 1959. Von Zentralafrika soll der Erreger über Haiti noch vor 1970 in die USA gelangt sein, wo der Erreger endgültig zum Problem der modernen Hämotherapie wurde.

Im Jahr 1990 wurde das Genom des lange gesuchten Erregers der Non-A-Non-B-Hepatitis identifiziert. Das neue Virus erhielt die Bezeichnung Hepatitis-C-Virus (HCV). Noch 1990 wurden erste Tests auf Antikörper gegen HCV verfügbar [50].

Die politische Aufarbeitung des mit der Anwendung von Blutprodukten einhergehenden Infektionsrisikos gipfelte schließlich ausgelöst von Presseberichten in dem so genannten Blutskandal vom Herbst 1993 (eingehend Deutsch/Bender/Eckstein/Zimmermann 2007 [13]). Damals wurde bekannt, dass entgegen der bisherigen Darstellung des Bundesgesundheitsministeriums auch nach Ablösung des Anti-HBc-Tests durch einen LAV/HTLV-III-Antikörpertest zum 01.10.1985 Menschen in Deutschland über Blutprodukte mit HIV infiziert worden waren. Politisch wurde die Übertragung von HIV und von Hepatitisviren durch Blut und Blutprodukte im Zuge des Blutskandals durch Einsetzung des 3. Untersuchungsausschusses „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“ weiter aufgearbeitet (Beschluss des Deutschen Bundestags gemäß Art. 44 GG vom 29.10.1993). Bereits in seinem Zwischenbericht vom 28.01.1994 hatte der 3. Untersuchungsausschuss die Forderung aufgestellt, „alle Vorschriften, die sich mit der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten befassen, besser noch alle Regelungen betreffend die Reinheit, d.h. die Virussicherheit, aller biologischen Produkte in einem Spezialgesetz“ zusammenzufassen (BT-Drucks. 12/6700, S. 16). Nach einem langwierigen Gesetzgebungsverfahren ist dann das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) vom 01.07.1998 (BGBl I, S. 1752) am 07.07.1998 in Kraft getreten.

Seit Mitte der 90er Jahre hat die Sicherheit von Blutkomponenten bezüglich HBV, HIV und HCV sprunghaft zugenommen. Das Restrisiko einer Übertragung eines der drei genannten Viren ist heute nicht mehr direkt statistisch zu erheben, sondern lässt

sich nur noch grob aus den Daten der Spenderepidemiologie abschätzen. Man geht gegenwärtig von einem Restrisiko von 1 : 4,4 bis 10,9 Mio. für HCV, 1 : 4,3 bis 5,5 Mio. für HIV-1 und 1 : 360.000 bis 620.000 für HBV aus [34,47].

Die heutige Rechtslage, vor deren Hintergrund jede Streitfrage der Hämotherapie zu beantworten ist, ist also eine unmittelbare Folge der Übertragung von HIV und Hepatitisviren in der Vergangenheit. Sie ist aber nicht nur Ausfluss der gesetzlichen Regelungen im TFG und AMG, sondern mindestens ebenso geprägt von den Urteilen des BGH. Insbesondere seit 1990 fällt der BGH eine ganze Reihe von Grundsatzentscheidungen, die auch im Rahmen dieses Gutachtens unmittelbar von Bedeutung sind.

Gesteigerte Sorgfaltspflichten im Blutspende- und Transfusionswesen

In der Entscheidung des BGH vom 11.12.1990 - VI ZR 151/90 - (BGH, NJW 1991, 1543) ging es um die Themen Organisationsverschulden und Medikamentenvorhaltung bei der Anwendung von Blutprodukten. Im zugrunde liegenden Sachverhalt war ein Patient, der unter Marcumartherapie stand, nach einem Handgelenksbruch 1982 zur raschen Herbeiführung der Operationsfähigkeit mit PPSB behandelt worden. Er hatte ein damals verkehrsfähiges, aber nicht virusinaktiviertes Präparat erhalten, obwohl auf dem deutschen Markt bereits ein virussichereres Präparat verfügbar war. Die Therapie hatte den Patienten mit Non-A-Non-B-Hepatitisviren infiziert. Der BGH entschied, wenn im Krankenhaus „PPSB-Hepatitis-sicher vorrätig gewesen wäre, hätte nur dieses Präparat genommen werden dürfen“. Andernfalls könne ein Organisationsverschulden „darin liegen, dass das sichere Präparat im Krankenhaus nicht vorrätig war“ oder das Mittel „am Operationstag noch rechtzeitig vor der Operation“ hätte beschafft werden können und müssen. Der BGH hat als Revisionsinstanz den Rechtsstreit zur weiteren Sachaufklärung an das Berufungsgericht zurück verwiesen. Das OLG Koblenz hat im zweiten Durchgang die Marktsituation zu PPSB im Jahr 1982 allerdings nicht aufgeklärt, sondern die Krankenseite mit Urteil vom 20.09.1991 (unveröffentlicht) wegen einer Aufklärungspflichtverletzung zum Schadenersatz verurteilt.

Auch wenn die Aussagen in diesem Urteil des BGH sicherlich nicht auf die vorliegende Gutachtensfrage unmittelbar übertragbar sind, so zeigt die Entscheidung dennoch, dass nicht nur der pharmazeutische Unternehmer bei der Herstellung, sondern auch die Ärzteschaft beim Einsatz von Blutprodukten zur Sicherheit der Patienten sehr sorgfältig und überlegt vorgehen muss. Noch weiter ging der BGH in seiner Entscheidung vom 19.04.2000 - 3 StR 442/99 -, wenn er dort ausführt (BGH, NJW 2000, 2754, 2758):

„Da aus medizinischen Maßnahmen besonders ernste Folgen entstehen können und der Patient regelmäßig die Zweckmäßigkeit oder Fehlerhaftigkeit der Handlung nicht beurteilen kann, sind an das Maß der ärztlichen Sorgfalt hohe Anforderungen

zu stellen. Diese schon grundsätzlich hohen Sorgfaltsanforderungen gelten für den besonders gefahrenträchtigen Bereich der Transfusionsmedizin erst recht.“

Der BGH hat damit (letztlich ohne sachlichen Grund und wohl nur eingedenk des Blutskandals 1993) den Bereich der Transfusionsmedizin aus dem verfügbaren Spektrum medizinischer Maßnahmen herausgelöst und einer gesteigerten ärztlichen Sorgfaltspflicht unterworfen, weshalb man von der Höchstsorgfalt in der Transfusionsmedizin sprechen kann und muss.

Offen ist allerdings, welche Forderungen sich aus den unterschiedlichen Risikoprofilen der beiden Arten von Thrombozytenkonzentraten an die Spendeinrichtungen ergeben. International sind Apherese-TK in wichtigen Industrieländern auf dem Vormarsch, in anderen dagegen BC-Pool-TK. Die Niederlande versorgen sich seit langem überwiegend mit BC-Pool-TK. In Teilen Kanadas sind ebenfalls die meisten TK BC-Pool-TK. In den USA dagegen steigt der Anteil von Apherese-TK an der Gesamtversorgung mit Thrombozyten seit Jahren kontinuierlich an und macht derzeit dort etwa 87,5 % aus [72]. In Großbritannien wurde Mitte 2009 als Maßnahme zur Reduktion des Übertragungsrisikos von vCJK die Steigerung des Anteils der Apherese-TK an allen Thrombozytenkonzentraten auf mindestens 80 % empfohlen [1]. Vor dieser internationalen Entwicklung kann der Anteil der Apherese-TK von derzeit etwa 60 % an allen Thrombozytenkonzentraten in Deutschland [49] je nach Bezug als durchschnittlich oder gering eingestuft werden.

Die Gabe von Pool-TK ist jedenfalls kein Behandlungsfehler, da Pool-TK keine bedenklichen Arzneimittel i. S. von § 5 Abs. 2 AMG sind [7]. Die Bedenklichkeit eines zugelassenen - Arzneimittels kann sich insbesondere aus der Fachliteratur, behördlichen Hinweisen, Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission und sogar Hinweisen des Herstellers ergeben. Auch der Arzt selbst darf bedenkliche Arzneimittel nicht anwenden, da die ärztliche Therapiefreiheit durch § 5 AMG verfassungskonform eingeschränkt wird (siehe Rehmann, Arzneimittelgesetz, 3. Aufl. 2008, § 5 AMG, Rdnr. 1).

Vorliegend geht es vor dem Hintergrund deutscher Rechtslage und Rechtsprechung um die relative Unbedenklichkeit, die sich auf den Vergleich zweier Arzneimittel im identischen Indikationsbereich bezieht (hierzu umfassend Hart, Bundesgesundheitsblatt 2005, 204, 207 f. m.w.N.). Zwar hat das OLG Köln mit Urteil vom 22.08.1994 - 5 U 92/94 - entschieden, dass „bei mehreren gleich geeigneten Präparaten“ der Arzt verpflichtet sei, „das Mittel auszuwählen, das bei dem Patienten in seiner konkreten Befindlichkeit neben dem primär erstrebten Heilerfolg die wenigsten Schäden verursacht“ (OLG Köln, MedR 1996, 27, 29; im Fall ging es um die Versorgung von Hämophilie-A-Kranken durch das von den Behring-Werken im Frühjahr 1981 auf den Markt gebrachte infolge Hitzebehandlung virusinaktivierte Faktor-VIII-Präparat Haemate HS). Im Hinblick auf die geringe Risikodifferenz zwischen den beiden Arten von Thrombozytenkonzentraten, dem Fehlen eines konkreten Hinwei-

ses auf ein neues Agens im Blutspendewesen und der Tatsache, dass eine Versorgung der Bevölkerung in Deutschland ausschließlich mit Apherese-TK überhaupt nicht möglich ist, handelt es sich bei Pool-TK derzeit aber nicht um bedenkliche Arzneimittel. Der Unterschied in den bekannten und auch in den potentiellen Risiken von BC-Pool-TK und Apherese-TK rechtfertigt es derzeit nicht, eines der beiden Arzneimittel als bedenklich i. S. von § 5 Abs. 2 AMG einzustufen.

Die pharmazeutischen Unternehmer sind aber gut beraten, die Entwicklung auf dem Sektor der Thrombozytenkonzentrate fortlaufend neu zu bewerten. Sollte sich die Sach- oder Erkenntnislage ändern, ist u. U. ein schnelles Handeln gefragt, denn dann kann das weitere Inverkehrbringen des zugelassenen Pool-TK die Gefährdungshaftung aus § 84 Abs. 1 AMG auslösen. Dies ist bei einem neuen im Blutspendewesen aufgetretenen und bei der Anwendung übertragenen Virus der Fall, wenn das Pool-TK „bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über das Arzneimittel ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“ oder die Virusübertragung „infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist“, wozu auch eine ungenügende Darstellung der Risiken und Alternativen gehören kann.

Von den vorstehenden Überlegungen unabhängig sind alle Akteure im Blutspende- und Transfusionswesen - also nicht nur die Spendeeinrichtungen in Erfüllung ihres Versorgungsauftrages aus § 3 TFG - schon heute angehalten, eine angemessene Erhöhung des Anteils der Apherese-TK in Deutschland anzustreben, um ihrer gesetzlichen Verpflichtung zur Versorgung der Bevölkerung mit möglichst sicheren Blutprodukten aus § 1 TFG gerecht zu werden.

Gesteigerte Pflicht zur Risikoaufklärung vor der Anwendung von Blutprodukten

Im Zentrum der Rechtsprechung stand und steht immer noch die Aufklärung über das Risiko der Übertragung von Viren durch Blutprodukte, obwohl das Infektionsrisiko heute nur noch als „extrem seltenes“ Risiko einzustufen ist, das klinisch hinter den anderen Risiken zurücktritt, die mit der Anwendung von Blutprodukten assoziiert sind (siehe Abschnitt 6).

Dies hat die vorstehend dargelegten historischen Hintergründe, die auch zur - an sich überflüssigen - Normierung der Aufklärungspflicht in § 13 Abs. 1 TFG geführt haben, denn es wird niemand ernsthaft bezweifeln, dass die Anwendung eines Blutproduktes ein ärztlicher Eingriff ist, der grundsätzlich nur durch Einwilligung nach Aufklärung („informed consent“) gerechtfertigt wird.

In der Grundsatzentscheidung des BGH vom 17.12.1991 - VI ZR 40/91 - (BGH, NJW 1992, 743, 744) findet sich folgende Aussage über die ärztliche Aufklärungspflicht vor Bluttransfusionen:

„Solange diese Risiken (HIV-kontaminierte Blutkonserve und Transfusionshepatitis) nicht ausgeschlossen werden können, ist deshalb vor einer Operation eine Aufklärung des Patienten über das Risiko einer Infektion mit Hepatitis oder AIDS durch Transfusion von Fremdblut jedenfalls immer dann erforderlich, und zwar rechtzeitig vor der Operation, wenn es für den Arzt ernsthaft in Betracht kommt, dass bei diesem Patienten intra- oder postoperativ eine Bluttransfusion erforderlich werden kann.“

Der BGH hat mit einem weiteren Grundsatzurteil vom 14.6.2005 - VI ZR 179/04 - seine bisherige Rechtsprechung zur Risikoaufklärung auf die - rechtlich hiervon zu unterscheidende - Sicherungsaufklärung (auch „therapeutische Aufklärung“ genannt) ausgedehnt, sofern aus medizinischen Gründen eine vorherige Risikoaufklärung des Patienten nicht möglich war (BGH, NJW 2005, 2614; so genannte „nachträgliche Sicherungsaufklärung“). Im konkreten Fall hatte die Ehefrau eines Patienten mit der Klage geltend gemacht, die bei ihr im Dezember 1997 festgestellte HIV-Infektion sei auf die Gabe eines viruskontaminierten Blutprodukts zurückzuführen, welches ihrem Ehemann im Krankenhaus verabreicht worden war. Im Jahr 1985 war der Ehemann aufgrund eines Motorradunfalls schwer verletzt ins Krankenhaus eingeliefert und mit Frischblut, Plasmaproteinlösung, Humanalbumin, Erythrozytenkonzentraten, GFP, PPSB und Biseko behandelt worden. 12 Jahre später, im Jahr 1997 wurden im Blut des Motorradfahrers erstmals HIV-Antikörper nachgewiesen. Der BGH hat im Urteil schon als Leitsatz formuliert:

„Ist eine Aufklärung über die Gefahr einer HIV-Infektion bei Verabreichung von Blutprodukten nicht möglich, ist der Patient jedenfalls nachträglich über diese Gefahr aufzuklären und ihm zu einem HIV-Test zu raten (nachträgliche Sicherungsaufklärung).“

Die Verpflichtung zur nachträglichen Sicherungsaufklärung erfasst alle „gefährlichen Infektionen“ und hat das Haftungsregime der Behandlungsseite im Fall der Gabe von Blutprodukten nochmals verschärft [86]. Seit 2007 ist die nachträgliche Sicherungsaufklärung in Abschnitt 4.3.10 der Hämotherapie-Richtlinien [10] verankert.

Die Aufklärung vor der Anwendung von Blutprodukten erfasst nicht nur die in der Transfusionsmedizin feststehenden Risiken, sondern auch „fiktive“ Risiken, sofern ernsthafte Stimmen in der medizinischen Wissenschaft auf bestimmte, mit einer Behandlung verbundene Gefahren hinweisen, die nicht lediglich als unbeachtliche Außenseitermeinungen abgetan werden können, sondern als gewichtige Warnungen angesehen werden müssen (ständige Rechtsprechung; BGH, NJW 1996, 776, 777; BGH, NJW 2000, 1784, 1787; BGH, NJW 2005, 2614, 2616).

In der Hämotherapie wurde diese Weiterung der Rechtsprechung erstmals ganz

deutlich, als es um die Frage ging, ob Patienten über die Möglichkeit der Prionenübertragung durch Blut aufzuklären seien, und zwar zu einem Zeitpunkt, als die Übertragbarkeit von Prionen durch Bluttransfusion nicht gesichert war. Nach Ansicht des Schrifttums ist der Patient vor der Anwendung von Blutprodukten schon seit Jahren über das potenzielle Risiko der Übertragung von Prionen (vCJK) aufzuklären [6,71]. Die heute am Markt befindlichen Standardaufklärungsbögen beinhalten einen solchen Risikohinweis auf BSE und vCJK und warnen zugleich vor bisher noch unbekanntem Erregern.

Die bereits angeführte Grundsatzentscheidung des BGH vom 17.12.1991 - VI ZR 40/91 - (BGH, NJW 1992, 743, 744) befasst sich aber nicht nur mit der Risikoaufklärung, sondern auch mit der Aufklärung über die Behandlungsalternative Eigenblut. Insoweit hat der BGH formuliert:

„Darüber hinaus sind solche Patienten auf den Weg der Eigenblutspende als Alternative zur Transfusion von fremdem Spenderblut hinzuweisen, soweit für sie diese Möglichkeit besteht.“

Diese Rechtsprechung hat der Gesetzgeber in § 13 Abs. 1 S. 5 TFG kodifiziert (so dessen Begründung in BT-Drucks. 13/9594, S. 22), obwohl das Risiko auf der Fahrt zu den Eigenblutspendeterminen mit dem eigenen Pkw zu verunglücken oder gar zu sterben in der Regel viel höher ist als das Risiko der Infektionsübertragung durch die Gabe von Fremdblutprodukten.

Wenn man diese strenge Rechtsprechung analysiert, nach der sich die ärztliche Aufklärungspflicht sogar von den naturwissenschaftlichen Zusammenhängen in der Medizin abgelöst hat, dann liegt es nicht fern, mit der Anwendung von BC-Pool-TK die Pflicht des Arztes einhergehen zu lassen, seinen Patienten über die Alternative Apherese-TK aufzuklären. Denn schließlich ist das Infektionsübertragungsrisiko - wie in Abschnitt 6 gezeigt - bei der Applikation eines BC-Pool-TK 4 bis 6 Mal höher als bei der Gabe eines Apherese-TK. Insofern besteht eine echte Behandlungsalternative i. S. der Rechtsprechung des BGH. Eine solche liegt immer dann vor, wenn es im konkreten Fall verschiedene Erfolg versprechende Behandlungsmöglichkeiten „mit wesentlich unterschiedlichen Risiken“ gibt (ständige Rechtsprechung; siehe nur BGH, NJW 2005, 1718, 1719 m.w.N.).

Das Ergebnis dieser Analyse der Rechtsprechung wird durch den Gesetzgeber des TFG bestärkt. Weniger deutlich wird dies noch in dem Programmsatz des § 1 TFG, der alle Akteure im Blutspende- und Transfusionswesen verpflichtet, für eine „sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu sorgen“. Deutlicher ist hier schon die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers aus § 11 Abs. 3a AMG und § 11a Abs. 1a AMG, bei Arzneimitteln aus humanem Blutplasma zur Fraktionierung in die Packungsbeilage und die Fachinformation die Angabe des Herkunftslandes des Blutplasmas aufzunehmen. Diese Neuregelung geht auf § 34 Nr. 2

und 3 TFG zurück und wurde vom Gesetzgeber in den Motiven wie folgt begründet (BT-Drucks. 13/9594, S. 28):

„Die Angabe der Herkunft des in dem Plasmaprodukt verarbeiteten Blutplasmas soll der ärztlichen und der zu behandelnden Person eine Hilfe bei der Auswahl des benötigten Arzneimittels sein. Damit wird die Transparenz in der Arzneimittelentscheidung erhöht und der Autonomie der Patienten Rechnung getragen.“

Hier wie dort handelt es sich jeweils um verkehrsfähige Arzneimittel mit identischer Wirkung, aber einem unterschiedlichen Risikoprofil. In beiden Fällen kann - in den Worten des Gesetzgebers - die „Autonomie der Patienten“ nur über die Risikoaufklärung als Teil der Selbstbestimmungsaufklärung gewahrt werden.

Sollte Realität werden, was derzeit noch eine - einzukalkulierende - Fiktion ist, nämlich dass ein neuer, HIV-artiger Erreger auftritt und Patienten durch Thrombozytenpräparate mit diesem Erreger infiziert werden, so wird die juristische Diskussion geführt und vom BGH entschieden werden, ob Apherese-TK im Verhältnis zum eingesetzten BC-Pool-TK eine aufklärungspflichtige Alternative gewesen wären. Im Rahmen dieser Entscheidung werden die Gerichte auch aufarbeiten, ob im Zeitpunkt der meist viele Jahre zurückliegenden (im oben angeführten vom BGH entschiedenen Fall der nachträglichen Sicherungsaufklärung waren es 20 Jahre) Applikation von ernsthaften Stimmen in der transfusionsmedizinischen Wissenschaft auf potentielle Risikounterschiede zwischen den heute verfügbaren Thrombozytenpräparaten hingewiesen wurde.

Wirtschaftliche Erwägungen werden demgegenüber keine oder allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen. Denn der Programmsatz des § 1 TFG mit seinem weit reichenden Sicherheitspostulat bezweckt gerade vor dem Hintergrund der Feststellung des 3. Untersuchungsausschusses, wonach wirtschaftliche Interessen „mitursächlich für den Skandal mit HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte geworden“ sind (BT-Drucks. 12/8591, S. 254), dass bei der Beantwortung von Sicherheitsfragen in der Hämotherapie solche Interessen weitgehend ausgeklammert werden. Wirtschaftlichkeitsüberlegungen allein können sich gegenüber Sicherheitsüberlegungen grundsätzlich nicht durchsetzen.

Stellt man das gefundene Ergebnis in den vorgegebenen größeren Zusammenhang der stringenten Rechtsprechung des BGH seit 1990, der politischen und gesellschaftlichen Aufarbeitung der damals schon Jahre zurückliegenden Übertragungen von Hepatitisviren und HIV im so genannten Blutskandal 1993 und der nicht enden wollenden Welle von Normen auf nationaler und europäischer Ebene seither, kann es keinen vernünftigen Zweifel daran geben, dass Politik, Rechtsprechung, Medien und Gesellschaft auf dem Feld der Herstellung und Anwendung von Blutprodukten Höchstsorgfalt und Höchstsicherheit fordern und durchzusetzen gewillt sind.

10. Herstellungskosten und DRG-Abrechnung

Seit dem Frühsommer 2011 gehen viele gesetzliche Krankenkassen, angeführt von der AOK Rheinland/Hamburg, dazu über, bei allen Abrechnungsfällen mit dem Zusatzentgelt ZE 84 für Apherese-TK dieses ZE mit dem Hinweis auf eine medizinische Gleichwertigkeit zwischen Pool-TK und Apherese-TK entweder gar nicht oder nur unter dem Vorbehalt einer späteren Rückforderung zu vergüten. Zur Begründung beziehen sich die Krankenkassen ausdrücklich auf das MDK-Gutachten vom Oktober 2010 [5].

Außerdem hat der AOK-Bundesverband im Rahmen des „Vorschlagsverfahrens zur Einbindung des medizinischen, wissenschaftlichen und weiteren Sachverständes bei der Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2012“ (Vorschlagsverfahren für 2012 - www.g-drg.de/cms/Vorschlagsverfahren) den Antrag (V12062) auf „Etablierung eines einheitlichen Zusatzentgeltes für Apherese-Thrombozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate“ gestellt, und zwar auf der Basis der niedrigeren Zusatzentgelte für Pool-TK.

Aussagen im MDK-Gutachten

Das Gutachten des MDK gibt vor, sich kritisch und unter verschiedenen Blickwinkeln mit den Kostenaspekten der Thrombozytentransfusion auseinander zu setzen. Das MDK-Gutachten bleibt insoweit aber sehr oberflächlich und ungenau. Es stützt sich maßgeblich auf die Diplomarbeit von Frau Theresa Schramm [60], die aber unzutreffend zitiert und unvollständig bewertet wird, und ignoriert die speziellen Vorgaben des InEK in Abschnitt 6.2.1.2 des Kalkulationshandbuches (Version 3.0 vom 10.07.2007 [35]) für Blutprodukte.

Der MDK-Gutachter stellt in Abschnitt 7 auf den Seiten 14 und 15 seines Gutachtens zunächst fest, eine medizinische Einrichtung bezahle im Bundesgebiet für ein Apherese-TK bei Versorgung durch einen Blutspendedienst zwischen 537,00 € und 650,00 €, für ein Pool-TK dagegen nur zwischen 278,00 € und 315,00 €. Vergütet würden dagegen über das ZE 84 für ein Apherese-TK 458,35 € und über das ZE 94 für zwei Pool-TK 535,04 €. Die Vergütung für ein einzelnes Pool-TK beläuft sich nach diesen Zahlen also auf 267,52 €. Die Herstellungskosten für ein Apherese-TK lägen demgegenüber bei nur 230,00 €. Der MDK-Gutachter beruft sich bei dieser Angabe auf die Diplomarbeit von Schramm [60]. Die Herstellungskosten von Pool-TK seien unbekannt, dürften aber nicht höher liegen.

Es ist offensichtlich, dass die bewusste Aneinanderreihung dieser Zahlen den Eindruck erwecken muss und soll, insbesondere bei der Anwendung von Apherese-TK werde mit enormen Gewinnspannen gearbeitet. Und tatsächlich spricht der MDK-Gutachter im Abschnitt „11 Bewertung“ auf Seite 33 genau dies aus, indem er feststellt:

„Analysiert man die Kosten für ein ATK, die von der Herstellung bis zur Transfusion entstehen, so liegen diese nach einer Analyse von Schramm bei 230 € pro Konzentrat also deutlich unter dem veranschlagten Zusatzentgelt. Die Gewinnspanne ist beträchtlich. Es verwundert nicht, dass die Befürworter der ATKs vorwiegend im Lager der StKB, wo vorwiegend ATKs hergestellt werden, an den Krankenhäusern angesiedelt sind, während die Protagonisten der PTKs fast ausnahmslos bei den DRK-Blutspende-Diensten zu finden sind.“

In dieser Passage werden die Kosten der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten mit den Einkaufskosten des Krankenhauses und mit den im Krankenhaus durch die Vorhaltung von Thrombozytenkonzentraten und deren Transfusion entstehenden Kosten in unzulässiger Weise vermengt. Hierdurch entsteht der völlig falsche Eindruck, den DRG-Erlösen des Krankenhauses aus der Transfusion eines Apherese-TK stünden lediglich Kosten i. H. von 230,00 € gegenüber. Um es nochmals zu sagen und zu verdeutlichen: Mit einer kaum wahrnehmbaren, kleinen Formulierung führt Beck einen schwerwiegenden Fehler in die Betrachtung ein. Er zitiert nämlich zunächst die Analyse von Schramm als Berechnung der Herstellungskosten, um daraus - man überliest es beinahe - in der Bewertung „die Kosten für ein ATK, die von der Herstellung bis zur Transfusion entstehen“ zu machen. Nach Beck seien diese Gesamtkosten von der Herstellung bis zur Transfusion die von Schramm angeblich berechneten 230,00 €. Diese Gesamtkosten aber hat Schramm überhaupt nicht berechnet und auch nicht berechnen wollen, auch ihre tatsächliche Kalkulation von 258,85 € hat nichts mit den Gesamtkosten von der Herstellung bis zur Transfusion zu tun.

DRG-Zusatzentgelte für die Gabe von Thrombozyten

Der GKV-Spitzenverband, der Verband der Privaten Krankenversicherung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft schließen jährlich gemäß § 17b Abs. 2 S. 1 KHG eine Fallpauschalenvereinbarung (FPV) ab. Die FPV enthält jeweils einen Fallpauschalenkatalog, einen Katalog ergänzender Zusatzentgelte sowie die Abrechnungsbestimmungen für diese Entgelte. Die bundeseinheitlich bepreisten Entgelte für Thrombozytenkonzentrate finden sich seit Jahren in dem Zusatzentgelte-Katalog der Anlage 5 zur FPV, wobei zwischen Apherese-TK und Pool-TK zu unterscheiden ist. Die FPV 2011 sieht Vergütungen entsprechend den Tabellen 1 und 2 vor.

Tabelle 1: ZE2011 84 - Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten

ZE	OPS-Kode	OPS-Text	Betrag
ZE84.01 ⁶⁾	8-800.9v	1 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	418,27 €
ZE84.02	8-800.90	2 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	836,54 €
ZE84.03	8-800.91	3 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	1.254,81 €
ZE84.04	8-800.92	4 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	1.673,09 €
ZE84.05	8-800.93	5 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	2.091,36 €
ZE84.06	8-800.94	6 bis unter 8 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	2.678,99 €
ZE84.07	8-800.95	8 bis unter 10 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	3.509,80 €

ZE84.08	8-800.96	10 bis unter 12 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	4.377,50 €
ZE84.09	8-800.97	12 bis unter 14 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	5.192,92 €
ZE84.10	8-800.98	14 bis unter 16 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	6.044,06 €
ZE84.11	8-800.99	16 bis unter 18 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	6.863,54 €
ZE84.12	8-800.9a	18 bis unter 20 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	7.738,02 €
ZE84.13	8-800.9b	20 bis unter 24 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	8.783,70 €
ZE84.14	8-800.9c	24 bis unter 28 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	10.456,78 €
ZE84.15	8-800.9d	28 bis unter 32 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	12.129,87 €
ZE84.16	8-800.9e	32 bis unter 36 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	13.802,95 €
ZE84.17	8-800.9f	36 bis unter 40 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	15.476,04 €
ZE84.18	8-800.9g	40 bis unter 46 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	17.358,26 €
ZE84.19	8-800.9h	46 bis unter 52 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	19.867,89 €
ZE84.20	8-800.9j	52 bis unter 58 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	22.377,52 €
ZE84.21	8-800.9k	58 bis unter 64 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	24.887,14 €
ZE84.22	8-800.9m	64 bis unter 70 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	27.396,77 €
ZE84.23	8-800.9n	70 bis unter 78 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	30.115,53 €
ZE84.24	8-800.9p	78 bis unter 86 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	33.461,70 €
ZE84.25	8-800.9q	86 bis unter 94 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	36.807,88 €
ZE84.26	8-800.9r	94 bis unter 102 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	40.154,05 €
ZE84.27	8-800.9s	102 bis unter 110 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	43.500,22 €
ZE84.28	8-800.9t	110 bis unter 118 Apherese-Thrombozytenkonzentrate	46.846,39 €
ZE84.29	8-800.9u	118 Apherese-Thrombozytenkonzentrate und mehr	50.192,56 €

Tabelle 2: ZE2011 94 - Gabe von Thrombozytenkonzentraten

ZE	OPS-Kode	OPS-Text	Betrag
ZE94.01 ⁶⁾	8-800.b1	2 Thrombozytenkonzentrate	498,58 €
ZE94.02 ⁶⁾	8-800.b2	3 Thrombozytenkonzentrate	747,87 €
ZE94.03	8-800.b3	4 bis unter 6 Thrombozytenkonzentrate	1.075,94 €
ZE94.04	8-800.b4	6 bis unter 8 Thrombozytenkonzentrate	1.587,46 €
ZE94.05	8-800.b5	8 bis unter 10 Thrombozytenkonzentrate	2.087,46 €
ZE94.06	8-800.b6	10 bis unter 12 Thrombozytenkonzentrate	2.586,39 €
ZE94.07	8-800.b7	12 bis unter 14 Thrombozytenkonzentrate	3.100,35 €
ZE94.08	8-800.b8	14 bis unter 16 Thrombozytenkonzentrate	3.590,98 €
ZE94.09	8-800.b9	16 bis unter 18 Thrombozytenkonzentrate	4.079,29 €
ZE94.10	8-800.ba	18 bis unter 20 Thrombozytenkonzentrate	4.601,75 €
ZE94.11	8-800.bb	20 bis unter 22 Thrombozytenkonzentrate	5.068,92 €
ZE94.12	8-800.bc	22 bis unter 24 Thrombozytenkonzentrate	5.609,04 €
ZE94.13	8-800.bd	24 bis unter 28 Thrombozytenkonzentrate	6.232,26 €
ZE94.14	8-800.be	28 bis unter 32 Thrombozytenkonzentrate	7.212,80 €
ZE94.15	8-800.bf	32 bis unter 36 Thrombozytenkonzentrate	8.226,59 €
ZE94.16	8-800.bg	36 bis unter 40 Thrombozytenkonzentrate	9.223,75 €
ZE94.17	8-800.bh	40 bis unter 44 Thrombozytenkonzentrate	10.220,91 €
ZE94.18	8-800.bj	44 bis unter 48 Thrombozytenkonzentrate	11.218,07 €
ZE94.19	8-800.bk	48 bis unter 56 Thrombozytenkonzentrate	12.464,52 €
ZE94.20	8-800.bm	56 bis unter 64 Thrombozytenkonzentrate	14.458,85 €
ZE94.21	8-800.bn	64 bis unter 72 Thrombozytenkonzentrate	16.453,17 €
ZE94.23	8-800.bp	72 bis unter 80 Thrombozytenkonzentrate	18.447,49 €
ZE94.24	8-800.bq	80 bis unter 88 Thrombozytenkonzentrate	20.441,82 €
ZE94.25	8-800.br	88 bis unter 96 Thrombozytenkonzentrate	22.436,14 €
ZE94.26	8-800.bs	96 bis unter 104 Thrombozytenkonzentrate	24.430,46 €

ZE94.27	8-800.bt	104 bis unter 112 Thrombozytenkonzentrate	26.424,79 €
ZE94.28	8-800.bu	112 bis unter 120 Thrombozytenkonzentrate	28.419,11 €
ZE94.29	8-800.bv	120 bis unter 128 Thrombozytenkonzentrate	30.413,44 €
ZE94.30	8-800.bw	128 Thrombozytenkonzentrate und mehr	32.407,76 €

Aus nachfolgender Tabelle ist ersichtlich, dass die Vergütungshöhen der beiden ZEs in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken sind.

Tabelle 3: Entwicklung der Vergütungshöhen der ZEs 84.01 und 94.01

FPV-Jahr	ZE	OPS-Text	Betrag
2011	ZE84.01	1 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	418,27 €
	ZE94.01	2 Thrombozytenkonzentrate	498,58 €
2010	ZE84.01	1 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	458,35 €
	ZE94.01	2 Thrombozytenkonzentrate	535,04 €
2009	ZE84.01	1 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	468,94 €
	ZE94.01	2 Thrombozytenkonzentrate	592,30 €
2008	ZE84.01	1 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	515,81 €
	ZE83.01	Thrombozyten 8 TE bis unter 12 TE	639,28 €
2007	ZE34.01	2 Apherese-Thrombozytenkonzentrat	1.009,25 €
	ZE33.01	Thrombozyten 16 TE bis unter 24 TE	1.098,82 €

Für die Krankenhausträger ist schließlich noch von Bedeutung, dass die Zusatzentgelte ZE 84.01, ZE 94.01 und ZE 94.02 aufgrund der Abrechnungsbestimmung in der jeweiligen Fußnote 6 nur abrechenbar sind für unter 15-jährige Patienten. Für Patienten, die 15 Jahre und älter sind, sind Apherese-TK erst ab dem zweiten Apherese-TK (dann aber auch die erste Konserve) und Pool-TK erst ab dem vierten Pool-TK (dann aber auch die ersten drei Konserven) abrechenbar. Einige onkologische Patienten sind häufige Wiederkehrer mit zum Teil durchaus kurzen Verweildauern. Dies führt unweigerlich zu Erlösausfällen auf Krankenseite. Diese einschränkenden Abrechnungsbestimmungen bleiben im Folgenden außer Betracht.

Gerichtsbescheid des SG Saarbrücken und Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V

In dem vom SG Saarbrücken (Gerichtsbescheid vom 13. 5. 2009 – S 23 KR 530/08) entschiedenen Fall ging es um die Abrechnung des ZE für die Gabe von Apherese-TK durch ein Krankenhaus im Jahr 2007. Das klagende Krankenhaus hatte im Jahr 2007 gegenüber der Krankenkasse für die Herzklappenoperation der gesetzlich Versicherten neben der DRG das ZE2007 34, die damalige Entsprechung zum heutigen ZE2011 84, abgerechnet, weil die Patientin auch mit Apherese-Thrombozytenkonzentraten versorgt worden war. Die Krankenkasse der Patientin lehnte dafür die Zahlung ab. Das Krankenhaus versuchte, den offenen Rechnungsbetrag einzuklagen. Das SG Saarbrücken wies die Klage des Krankenhauses zurück und lehnte die Kostenübernahme mit dem Argument ab, die Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten sei „medizinisch nicht zwingend erforderlich“ gewesen, weshalb die

Gabe von Pool-Thrombozytenkonzentraten „vorliegend ausreichend gewesen“ wäre. Basis der Gerichtsentscheidung war eine gutachterliche Stellungnahme, in der festgestellt wurde, im streitgegenständlichen Fall hätte die Gabe von Pool-TK ausgereicht. Die dem Gerichtsbescheid zugrunde liegenden medizinischen Annahmen des damaligen Gutachters sind jedoch - wie in den Abschnitten Wirksamkeit und Risiken des vorliegenden Gutachtens ausführlich dargelegt - falsch.

Wir haben zu diesem Urteil bereits eine ausführliche Stellungnahme publiziert [7]. Nachfolgend wird daher nur vertiefend auf das Wirtschaftlichkeitsgebot eingegangen.

Nach dem in § 12 Abs. 1 S. 1 SGB V normierten Wirtschaftlichkeitsgebot müssen die Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“. Zwar handelt es sich bei dem Wirtschaftlichkeitsgebot um die Grundsatznorm für das gesamte Leistungsrecht in der GKV, dennoch steht es der Abrechnung von Apherese-TK nicht entgegen. Es ist schon ein Fehler, den Begriff „Wirtschaftlichkeit“ mit dem Begriff „billig“ gleichzusetzen, denn maßgeblich ist das sich unter Berücksichtigung aller im Gesetz genannter Kriterien, die unter dem Oberbegriff Wirtschaftlichkeitsgebot zusammen gefasst werden, ergebende Gesamtbild.

An der Zweckmäßigkeit besteht bei Apherese-TK kein Zweifel. Das Kriterium der Zweckmäßigkeit ist nämlich immer gegeben, wenn die Behandlungsmethode, wozu auch die Gabe von Blutprodukten gehört, allgemein anerkannt ist. Über dieses Merkmal sollen insbesondere neue Behandlungsmethoden, deren Wirksamkeit (noch) nicht ausreichend gesichert ist, vom Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen werden, sofern und solange anerkannte Methoden im Einzelfall zur Behandlung des Versicherten zur Verfügung stehen [81]. Die Wirtschaftlichkeit im engeren Sinne nimmt die Kosten-Nutzen-Relation ins Auge. Es geht hier also nicht nur um eine Preisdifferenz bei den Thrombozytenkonzentraten, sondern um eine Gesamtabwägung auch unter Versorgungsgesichtspunkten der Bevölkerung mit Thrombozytenkonzentraten. Durch § 12 SGB V wird die gemeinsame Verantwortung aller Beteiligten für ein effizientes Gesundheitssystem betont [59].

Hinzu kommen die spezialgesetzlichen Besonderheiten der Hämotherapie, über die die Grundsatznorm des § 12 SGB V ihre bereichsspezifische Ausformung erhält, was sowohl das SG Saarbrücken als auch die Krankenkassen bisher verkennen.

§ 1 TFG normiert das Ziel des Gesetzgebers, für eine gesicherte und sichere Blutversorgung zu sorgen. Mit dieser Norm sollen gerade - wie bereits ausführlich dargelegt - eingedenk der Historie Wirtschaftlichkeitserwägungen im Blutspende- und Transfusionswesen zurückgedrängt und Sicherheitsaspekte in den Vordergrund gestellt werden. Dies zeigen auch die Stufenplanverfahren des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Einführung der Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) zum Virusge-

nomnachweis bei HCV und bei HIV-1 deutlich (BAnz Nr. 53 vom 18.03.1998, S. 3835; BAnz Nr.114 vom 25.06.1998, S. 8775; BAnz Nr. 103 vom 05.06.2003, S. 12269). Damals wurde zwischen den Fachkreisen und dem PEI intensiv über die Frage diskutiert, ob der Kostenaufwand, mittels NAT im Blutspendewesen eine HCV- bzw. HIV-1-Infektion zu vermeiden, dem Wirtschaftlichkeitsgebot nicht eklatant widerspreche. In dieser Diskussion vertrat das PEI die Auffassung, dass das TFG die Begriffe Wirtschaftlichkeitsgebot und Kosten nicht kenne.

Wollte man hier anders entscheiden, käme es zu der widersinnigen Situation, dass die Präparateauswahl zwischen Apherese-TK und BC-Pool-TK vor dem Hintergrund geäußerter Auffassungen zu den medizinischen Unterschieden und zum unterschiedlichen Potential, Infektionserreger zu übertragen, nicht dem einzelnen Arzt, der einzelnen Einrichtung oder dem einzelnen Blutspendedienst überlassen, sondern über § 12 SGB V seitens der GKV zu entscheiden wäre. Diese Entscheidung könnte freilich nur eine einheitliche für Deutschland sein. Die Vergütung von Apherese-TK über das bundeseinheitliche ZE 84 wäre dann in nahezu allen Fällen ein Verstoß gegen § 12 Abs. 1 S. 2 SGB V, da deren Vergütung ein Verstoß gegen das geltende Recht wäre. Die Vorstandsmitglieder der gesetzlichen Krankenkassen wären dann nach § 12 Abs. 3 SGB V zwingend durch den Verwaltungsrat in Regress zu nehmen. Würde dieser das Vorstandsmitglied auf Ersatz des aus der Pflichtverletzung entstandenen Schadens nicht in Anspruch zu nehmen, müssten sogar die zuständigen Aufsichtsbehörden einschreiten.

All dies zeigt, dass die Berufung auf das Wirtschaftlichkeitsgebot im Zusammenhang mit der Thrombozytenversorgung nicht tragfähig sein kann und ist. Wenn die gesetzlichen Krankenkassen Apherese-TK nicht mehr über das ZE 84 vergüten wollen, so müssten sie den gesetzlich vorgesehenen Weg über § 137 c SGB V gehen. Nach § 137 c Abs. 1 S. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) "auf Antrag des Spitzenverbandes Bund, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind." Würde die Überprüfung ergeben, dass die Gabe von Apherese-TK nicht diesen Kriterien entspricht, müsste der GBA nach § 137 c Abs. 1 S. 2 SGB V eine entsprechende Richtlinie zum Ausschluss von Apherese-TK aus dem Leistungskatalog der GKV erlassen, die vor ihrem Wirksamwerden vom Bundesministerium für Gesundheit nach § 94 SGB V einer Richtlinienprüfung zu unterziehen wäre.

Kalkulationsvorgaben des InEK

Obwohl die höhere Anzahl von DRGs im Laufe der Jahre zu einer immer differenzierteren Abbildung der Behandlungsfälle im DRG-System geführt hat, gilt auch heute noch, dass immer noch nicht alle Behandlungsfälle leistungsgerecht vergütet werden können. Der Grund hierfür ist, dass in einem pauschalierenden Vergütungssystem die in Einzelfällen auftretenden, vergleichsweise hohen Kosten z. B. für hoch spezialisierte Medikamente in der Fallpauschale nicht berücksichtigt werden können. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass „Kostenausreißer“ identifiziert und durch additive Vergütungsformen abgebildet werden müssen. Zu diesen additiven Vergütungsformen zählen auch die so genannten Zusatzentgelte (ZE).

Vor diesem Hintergrund ist in § 17b Abs. 1 S. 12 KHG deshalb ausdrücklich vorgesehen, dass die Vertragsparteien der FPV, soweit dies zur Ergänzung der Fallpauschalen in eng begrenzten Ausnahmefällen erforderlich ist, Zusatzentgelte für Leistungen, Leistungskomplexe und Arzneimittel vereinbaren können. Blutprodukte sind solche „Kostenausreißer“, bei denen eine Verteilung der im Einzelfall entstehenden hohen Kosten auf alle DRGs zu einem krankenhausesfinanzierungsrechtlichen Ungleichgewicht führen würde. Das InEK hat daher für Blutprodukte gesonderte Kalkulationsvorgaben aufgestellt.

Nach den speziellen Vorgaben des InEK in Abschnitt 6.2.1.2 des Kalkulationshandbuches (Version 3.0 vom 10.07.2007 [35]) für Blutprodukte sind hinsichtlich der an der Kalkulation teilnehmenden Krankenhäuser solche zu unterscheiden, die Blutprodukte nur zukaufen, die (auch) selbst produzieren sowie Krankenhäuser ohne eigenes Labor. Hinsichtlich der Kosten sind die Produktkosten einerseits und die patientenbezogenen Aufbereitungskosten andererseits zu unterscheiden. Des Weiteren sind nach den Vorgaben der InEK die Kosten des Blutprodukteverfalls in die Kalkulationen einzustellen.

Wörtlich heißt es in Abschnitt 6.2.1.2 des Kalkulationshandbuches (Version 3.0 vom 10.07.2007) für Blutprodukte [35]:

„Der Einzelkostenzuordnung unterliegen die Produktkosten aller fremdbezogenen Blutprodukte (Bezug von Spenderorganisationen) und der Blutprodukte aus krankenhauseigener Herstellung. Die für die patientenbezogene Aufbereitung der Blutprodukte (z.B. für die Durchführung der sog. Kreuzprobe) anfallenden Personal- und Sachkosten werden über die Leistungserfassung des Labors als Gemeinkosten fallbezogen zugerechnet. Auch die Kosten der Gewinnung von Eigenblutspenden im Krankenhaus werden als Gemeinkosten zugerechnet, da für diese keine „Produktkosten“ im eigentlichen Sinne anfallen (Kostenzurechnung über Punkte lt. Leistungskatalog).

Der Kostenkalkulation ist die von der Bundesärztekammer in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ (aktuelle Fassung) aufgestellte Einzelmengen-Definition als Maßgröße

der verbrauchten Menge je Produkt zugrunde zu legen. Ggf. sind weitere Vorgaben des InEK zu beachten. Zur Berechnung des Kostensatzes je Mengeneinheit sollte der gleitende Durchschnittspreis des Produkts herangezogen werden.

Als fallbezogene Verbrauchsmenge gilt die Menge der verabreichten Blutprodukte sowie die Menge der patientenbezogen bereitgestellten und eingekreuzten – jedoch nicht verabreichten – Blutprodukte, sofern Letztere nicht auch für einen anderen Patienten verwendet werden konnten. Die Kosten der nicht fallbezogen zuzuordnenden Blutprodukte (weder verabreicht noch bereitgestellt) werden den einzelnen Fällen anhand der fallbezogen zugeordneten Blutkosten anteilig zugerechnet.

Zur besseren Unterscheidung der Kosten für Medikamente von den Kosten für Blutprodukte in der modularen Kostengliederung werden die Einzelkosten für Blutprodukte unabhängig vom Ort des Verbrauchs ausschließlich im Kostenmodul 10.4b (Labor Einzelkosten Medikamente) ausgewiesen. Das Modul 10.4b darf keine anderen laborbezogenen Kosten enthalten.

Falls das Krankenhaus über keine eigene Leistungsstelle „Labor“ verfügt und sämtliche Blutprodukte sowie Laborleistungen von Dritten bezieht, ist dennoch eine Kostenstellengruppe 10 einzurichten und sind die Kosten des Fremdbezugs dort auszuweisen. Die Kosten bezogener Blutprodukte werden Modul 10.4b zugeordnet, die Kosten bezogener Laborleistungen in Modul 10.6b ausgewiesen. Werden von einem Dritten Blutprodukte inkl. der dazugehörigen transfusionsmedizinischen Leistungen bezogen und können dabei die auf Blutprodukte und dazugehörige Laborleistungen entfallenden Kostenanteile nicht getrennt werden, so ist der Gesamtbetrag in Modul 10.4b auszuweisen.

Die ergänzende Datenbereitstellung erstreckt sich auch auf bestimmte Blutprodukte. Dabei sind von den Kalkulationskrankenhäusern fallbezogen die verabreichte Menge eines Produkts und die dafür errechneten Kosten anzugeben.“

Als fallbezogene Verbrauchsmenge gilt nach den speziellen Vorgaben des InEK auch die Menge „der patientenbezogen bereitgestellten und eingekreuzten - jedoch nicht verabreichten - Blutprodukte, sofern Letztere nicht auch für einen anderen Patienten verwendet werden konnten.“ Da Thrombozytenkonzentrate zwar nicht eingekreuzt, sehr wohl aber fallbezogen bereitgestellt werden, darf und muss diese Bestimmung auch auf TK angewendet werden. Gerade bei den extrem kurzlebigen Blutprodukten BC-Pool-TK und Apherese-TK muss überall dort, wo thrombozytopenische blutungsgefährdete Patienten behandelt werden, eine patientenbezogene Bevorratung von TK erfolgen, um beim Unterschreiten der Transfusionstrigger oder aber beim Auftreten von Blutungen unverzüglich Thrombozyten substituieren zu können. Der im Vergleich zu allen anderen Arzneimitteln bei den TK exorbitant hohe Verfall beim Anwender (dazu sogleich) muss daher, soweit er patientenbezogen erfolgt, bei den fallbezogenen Produktkosten erfasst werden. Die fallbezogen verfallenen TK sind aber nicht nur im Rahmen der InEK-Kalkulation dem einzelnen Fall zu-

zuordnen, sondern auch als ZE abrechenbar. Unseres Wissens wird in der Abrechnungspraxis der Krankenhäuser hiervon aber kaum Gebrauch gemacht.

Fremdbezug von Thrombozytenkonzentraten

Betrachtet man zunächst die Situation des Krankenhauses, das nicht selbst produziert, sondern Thrombozytenkonzentrate, seien es Apherese-TK oder Pool-TK, zu kaufen muss, so entstehen einem solchen Haus Produktkosten für fremdbezogene Blutprodukte. Wie hoch diese sind, hängt von der Abnahmemenge, vom Bundesland und vom beliefernden Spendedienst ab und wird oftmals jährlich neu verhandelt. In der Regel sind die Produktkosten Geschäftsgeheimnis des Blutspendedienstes, von den Herstellern veröffentlichte Preislisten existieren unseres Wissens nicht mehr. Insofern ist es schwer, hier zu sicheren Einschätzungen zu kommen.

Wie schon oben ausgeführt, stellt der MDK-Gutachter in Abschnitt 7 auf den Seiten 14 und 15 fest, eine medizinische Einrichtung bezahle im Bundesgebiet für ein Apherese-TK bei Versorgung durch einen Blutspendedienst zwischen 537,00 € und 650,00 €, für ein Pool-TK dagegen nur zwischen 278,00 € und 315,00 €. Vergütet würden dagegen über das ZE2010 84 für ein Apherese-TK 458,35 € und für 2 Pool-TK über das ZE2010 94 535,04 €. In beiden Fällen - und dies ist bemerkenswert - sind also nach den eigenen Erhebungen des MDK die Produktkosten im Einkauf für das Krankenhaus ohne Eigenherstellung höher als die Erlöse über die DRG-Zusatzentgelte. Von einer Gewinnspanne kann daher keine Rede sein, und von einer beträchtlichen, wie der Gutachter meint, schon gar nicht. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die Beschaffungspreise zwischenzeitlich gesunken sind, so könnte dies den Verlust der Krankenhäuser nicht ausgleichen, da der ZE-Erlös für ein Apherese-TK von 2010 auf 2011 um 40,08 € gesunken ist, was 8,7 % entspricht. Der ZE-Erlös für zwei Pool-TK ist im gleichen Zeitraum um 36,46 € gesunken, was 6,8 % entspricht.

Eigenherstellung von Thrombozytenkonzentraten

Vom Fremdbezug zu trennen ist die Situation des Krankenhauses, das über eine Eigenherstellung von Thrombozyten verfügt. In diesem Haus entsprechen, vom Zukauf abgesehen, die Produktkosten den eigenen Herstellungskosten, die zu kalkulieren sind. Der MDK-Gutachter bezieht sich hierzu auf die Diplomarbeit von Schramm [60], die die Herstellungskosten in der Transfusionsmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums München (LMU) analysiert hat, und benennt die Herstellungskosten eines Krankenhauses mit Eigenherstellung mit 230,00 €. Die Ausführungen des MDK sind aber sowohl unzutreffend als auch unvollständig, und die Ergebnisse der Diplomarbeit werden auch noch irreführend interpretiert.

Die im Rahmen der Diplomarbeit von Schramm durchgeführte Prozesskostenrechnung zielt auf eine Entscheidung hinsichtlich Eigenfertigung oder Fremdbezug ab.

Den Kosten eines lokal zuzukaufenden Apherese-TK wurden die Herstellungskosten eines einzelnen Apherese-TK gegenübergestellt. Dabei setzt Schramm eine unter allen Versorgungsaspekten bestehende, ausgerüstete und als solche Einrichtung existierende Blutbank eines Universitätsklinikums voraus. Die Kalkulation eines Kalkulationskrankenhauses des InEK ist - wie bereits beschrieben - wesentlich umfangreicher.

In der Diplomarbeit findet sich schon nicht das angebliche Berechnungsergebnis von 230,00 €. Schramm hat vielmehr im Rahmen ihrer Prozesskostenrechnung Herstellungskosten für ein Apherese-TK von 258,85 € ermittelt. Dazu stellt Schramm in ihrer Arbeit ausdrücklich und ergänzend fest, dass ihre Kalkulation nicht alle im Rahmen des Herstellungsprozesses anfallenden Kosten erfasst bzw. erfassen konnte. Dies sind zum einen Gerätekosten für zum Zeitpunkt der Analyse vollständig bezahlte Geräte, zum anderen zentral erfasste, nicht der Abteilung zugeordnete Verwaltungs- und Vertriebskosten des Klinikums (Verwaltung i.w.S., innerbetrieblicher Transport, Miete, Stromkosten etc.). Die Gesamtkosten des Anlagenspiegels sind damit nach klarer Aussage der Diplomarbeit höher als in der Kalkulation erfasst. Ebenso selbstverständlich gehören auch Overhead-Kostenanteile zu den Gesamtkosten. Damit ist klar, dass die tatsächlichen Herstellungskosten im konkret untersuchten Fall des Universitätsklinikums München höher liegen als bei einem Betrag von 258,85 €.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich in der Diplomarbeit weder Kostenansätze für die Erstspenderuntersuchung noch für das Qualitätsmanagement noch für die Erlangung und Aufrechterhaltung der Herstellungserlaubnis sowie die Erlangung und Aufrechterhaltung der arzneimittelrechtlichen Zulassung finden. Alle diese Kosten fallen aber ganz selbstverständlich bei jedem Blutspendedienst an, sei er ein Blutspendedienst des Roten Kreuzes, ein privater oder ein staatlich-kommunaler Blutspendedienst. Diese indirekten Kosten gehören damit zu den Gesamtaufwendungen, die anteilig zu den Herstellungskosten der Präparate zu rechnen sind. Und diese Kosten sind angesichts ständig steigenden Aufwands zur Erfüllung der Vorgaben des Gesetzgebers und der Arzneimittelbehörden stark steigend.

Präparateverfall

Das Problem des Präparateverfalls wird von Schramm gesehen, allerdings nur berücksichtigt, soweit der Verfall wegen der Konservenfreigabe entgegenstehender Befunde oder wegen Verwendung eines TK für die Qualitätskontrolle vor der Freigabe erfolgt. Der Verfall nach Freigabe ist nicht in die Kostenkalkulation einbezogen. Dies ist auch nachvollziehbar für eine Analyse, die vorrangig direkt fassbare Kosten der Eigenherstellung von TK mittels Apherese in einer Prozesskostenrechnung feststellen und im baulichen und organisatorischen Rahmen einer bestehenden Blutbank mit den Kosten eines Präparatezukaufs vergleichen will.

Grundsätzlich ist beim Verfall zu unterscheiden zwischen dem Verfall beim Hersteller und dem Verfall beim Anwender. Verfall beim Hersteller gehört ohne Zweifel als Ereignis im Rahmen der Vorhalteleistung des Herstellers für die Anwender zu den Produktkosten. Verfall beim Anwender dagegen gehört nicht zu den Produktkosten, sondern ist je nach Zuordenbarkeit entsprechend oben zitierter InEK-Vorgaben ein patientenbezogenes oder ein patientenunabhängiges Ereignis. Die Unterscheidung zwischen dem Verfall beim Hersteller und dem Verfall beim Anwender wird so auch in den Abfragen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) nach § 21 TFG vorgenommen.

Der Verfall freigegebener TK in Deutschland hat eine beachtliche Größenordnung. Im Jahr 2010 lag er nach den Angaben des PEI bei 15,44 % bei den Pool-TK sowie bei 5,27 % bei den Apherese-TK jeweils beim Hersteller, bzw. bei zusammen 9,38 % beim Hersteller, wozu noch einmal mindestens 4,76 % Verfall beim Anwender kamen [49].

Das heißt, dass im Jahr 2010 bundesweit mindestens 14 % der hergestellten und freigegebenen TK nicht transfundiert werden konnten und verfielen. Dies verwundert nicht angesichts der extrem kurzen Verwendbarkeit, die mit dem Ende des vierten der Spende folgenden Tages abläuft. Denn nach Abschnitt 3.1.2.1 der Hämotherapie-Richtlinien beträgt die Lagerungszeit für Thrombozytenkonzentrate „maximal 4 Tage (4 x 24 h) gerechnet ab 24:00 Uhr des Entnahmetages“ [10]. Es gibt aber kein anderes auf Vorrat hergestelltes Fertigarzneimittel mit so hohen Verfallsraten, so dass die Kosten der hergestellten, aber verfallenen TK selbstverständlich in die Kalkulationen eingehen müssen.

Auf den beachtlichen Unterschied in der Verfallsrate von TK zwischen den Pool-TK, die überwiegend von überregional tätigen Spendediensten hergestellt werden, und den Apherese-TK, deren Herstellung Domäne der staatlich-kommunalen, häufig klinikintegrierten Spendedienste ist, sei an dieser Stelle explizit noch einmal hingewiesen.

Im Übrigen verkennt das MDK-Gutachten hier das Zustandekommen der InEK-Fallpauschalen und -Zusatzentgelte. Diese beruhen nämlich auf den vorgelegten Kostenanalysen der teilnehmenden Kalkulationshäuser. Und auch unter den Kalkulationshäusern sind es natürlich die Häuser der Maximalversorgung, wo die meisten Apherese-TK eingesetzt werden, so dass diese die Kalkulationsgrundlagen des ZE 84 entscheidend beeinflussen.

Abschätzung der Gesamtkosten

Shander et al. haben 2010 für die „Cost of Blood Consensus Conference (COBCON)“ über die Analyse der tatsächlichen Gesamtkosten der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats in der Chirurgie berichtet [64]. Grundlage waren Istkostenanalysen, die in vier Kliniken, zweien in den USA und zweien in Europa, durchge-

führt wurden. Diese Analysen sind höchst aufschlussreich, weil sie in allen beteiligten Staaten zu erstaunlich übereinstimmenden Verhältnissen kommen. Die Einkaufskosten für ein einzelnes Erythrozytenkonzentrat machen nämlich nur zwischen einem Viertel und einem Drittel der Gesamtkosten der Erythrozytentransfusion aus, die einem Krankenhaus entstehen. Klammert man die hohen Absolutbeträge der Kosten der beiden amerikanischen Krankenhäuser einmal aus, so ergeben sich für die beiden teilnehmenden Häuser der Maximalversorgung in der Schweiz und in Österreich, in € zum Kurs von 0,69 € = 1 US\$ umgerechnet, Kosten je Erythrozytentransfusion von 422,00 € bzw. 360,00 €. Davon macht der eigentliche Präparatpreis nur 134,00 € bzw. 106,00 € aus. Genauso hoch schlägt jeweils die Veranschlagung so genannter indirekter Overhead-Anteile zu Buche, während das restliche Drittel sich auf diverse Kostenarten wie Laborkosten, Lagerhaltungskosten, direkte Overheadanteile der Blutbanken u.s.w. verteilt.

Vergleichbar detaillierte Kostenanalysen wurden unseres Wissens für die Herstellung und Anwendung von Thrombozytenkonzentraten bisher von niemandem vorgelegt. Dennoch sind wir uns sicher, dass auch in der Anwendung von Thrombozytenkonzentraten von direkten sowie indirekten Overheadkosten in vergleichbarer Größenordnung von circa 300,00 bis 400,00 EUR je Einheit auszugehen ist. Hierzu trägt bei, dass bei TK zwar im Regelfall, also soweit sie nicht patientenbezogen nach HLA-Muster zugeordnet sind, keine Kosten für immunhämatologische bzw. immunogenetische Verträglichkeitsuntersuchungen anfallen, dass aber wie gezeigt bei TK ein Verfall beim Anwender in einer Größenordnung wie bei keinem anderen Arzneimittel stattfindet. Nach den Erhebungen des PEI auf der Basis von § 21 TFG ist von mindestens 4,76 % Verfall beim Anwender in Deutschland auszugehen [49].

Bestrahlte Thrombozytenkonzentrate

Noch einen wichtigen Punkt der Kostenbetrachtung findet man im MDK-Gutachten nicht, nämlich die Kosten für die Bestrahlung von TK für solche Patienten, die zum Zeitpunkt der Transfusion schwer immunsupprimiert und von einer transfusionsassoziierten Graft-versus-host-Erkrankung (TA-GvHD) bedroht sind. Wir gehen hierbei von Kosten von 30,00 € bis 35,00 € je Bestrahlungsvorgang aus.

Dieser Kostenpunkt betrifft vor allem einen erheblichen Teil der Apherese-TK. Nach den Angaben des PEI für das Jahr 2010 wurden in Deutschland 17,4 % der BC-Pool-TK, aber 49,3 % aller hergestellten Apherese-TK bestrahlt [49].

Da für bestrahlte TK kein eigenes Zusatzentgelt existiert und die Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen zur Vermeidung der TA-GvHD per definitionem nicht als patientenbezogene Herstellung i.S. des ZE 108 anzusehen ist, müssen die Kosten für die Bestrahlung auf die durchschnittlichen Produktkosten umgelegt werden, die Kalkulationsgrundlage für das Zusatzentgelt ZE 84 für Apherese-TK sind. Die großen Spendedienste verlangen beim Fremdbezug für die Bestrahlung einen Preisauf-

schlag. Sie gehen dort also nicht in die Mischkalkulation ein. Das Kalkulationshaus dagegen muss die Bestrahlungskosten mitkalkulieren. Schon alleine wegen der unterschiedlichen Anteile bestrahlter Einheiten bei Apherese-TK und BC-Pool-TK kann es nie zu einem einheitlichen ZE kommen.

Patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate

Einzugehen ist abschließend auf die derzeitigen Kosten für patientenbezogene, d.h. nach dem HLA-Muster des Empfängers ausgewählte TK, die derzeit über das Zusatzentgelt ZE108 („Gabe von patienten-bezogenen Thrombozytenkonzentraten“) vergütet werden.

Nach dem Fallpauschalenkatalog 2011 wird ein nicht patientenbezogenes Apherese-TK über das ZE 84 mit 418,27 € abgerechnet, dagegen ein patientenbezogenes TK über das ZE 108 mit 475,03 €. Zwei Pool-TK werden 2011 über das ZE 94 derzeit mit 498,58 € abgerechnet.

Bei dem ZE 108 wird nicht zwischen Apherese-TK und Pool-TK unterschieden. Die geringe Preisdifferenz von nur 56,76 € zwischen Apherese-TK und patientenbezogenen Apherese-TK ist auffällig. Sie basiert mit Sicherheit auf einer Mischkalkulation bei den staatlich-kommunalen Blutspendediensten, die die meisten patientenbezogenen TK herstellen.

Würden künftig nur noch immunisierte Patienten mit Apherese-TK versorgt, würden alle Basiskosten für die Pflege eines HLA- und HPA-typisierten Spenderstammes und die Vorhaltung einer Apherese-Spendeeinrichtung allein auf patientenbezogene Apherese-TK zu kalkulieren sein, deren heutiger Verrechnungspreis sich damit niemals halten ließe. Es ist wichtig, auf diesen Umstand hinzuweisen, weil sich das Einsparpotential, das sich die Krankenversicherungen von einer Zusammenführung der Zusatzentgelte für BC-Pool-TK und Apherese-TK erhoffen, schon deshalb nicht einstellen wird.

Schlussfolgerungen

Die Produktkosten für Apherese-TK liegen bei der Eigenherstellung mit Sicherheit erheblich höher als die im Gutachten des MDK unter Bezug auf die Diplomarbeit Schramm angegebenen, aber falsch zitierten 230,00 €. Es ist absolut realistisch, davon auszugehen, dass die tatsächlichen Produktkosten durch die Zusatzentgelte 2011 kaum gedeckt sein dürften, und dass von einer Gewinnspanne überhaupt keine Rede sein kann, von einer beträchtlichen schon gar nicht. Die Einkaufskosten von Apherese-TK bei Fremdbezug liegen ohnehin über den derzeitigen Zusatzentgelten.

Zudem ist davon auszugehen, dass der Einsatz von BC-Pool-TK in den Zusatzentgelten ebenfalls nicht kostendeckend abgebildet ist und die Verfallskosten nicht be-

inhaltet. Für die Krankenhäuser kommt hinzu, dass viele TK im Falle der Anwendung von BC-Pool-TK nicht zu einem abrechenbaren Zusatzentgelt führen, weil für diese Produktart andere Mindestmengen festgelegt sind als in den Zusatzentgelten für Apherese-TK.

Man muss also feststellen, dass in Hinblick auf die Gesamtkosten der Herstellung, die sich aus Herstellungs- oder Zukaufskosten sowie Overhead-Kosten zusammensetzen, Thrombozytenkonzentrate insgesamt und ganz besonders Pool-TK de facto unterfinanziert sind.

Eine Umstellung auf ein einheitliches, dann wohl zwingend niedrigeres ZE für alle TK würde für Krankenhäuser, die Thrombozytenkonzentrate einsetzen - dies sind insbesondere die Häuser der Maximalversorgung -, große sachlich nicht gerechtfertigte Budgetverluste bedeuten. Schon heute kann man diesen Häusern nur anraten, auf eine saubere Kostenträgerrechnung aller Aspekte der Hämotherapie hinzuwirken und eine Erhöhung der Zusatzentgelte für alle Blutkomponenten anzustreben. Die Vereinheitlichung der Zusatzentgelte für TK würde den diesbezüglichen Handlungsdruck nur erhöhen. Es sollte im einheitlichen Interesse der Maximalversorger einerseits und des Faches Transfusionsmedizin andererseits liegen, die ständig steigenden Kosten für Qualitätsmanagement, Dokumentation, Melde- und Berichtspflichten, Personalschulung u.s.w., also die ständig steigenden direkten Overheadkosten der Hämotherapie besser zu erfassen und in die InEK-Kalkulationen einzuführen.

Der Abschnitt Kostenaspekte des vorliegenden Gutachtens würde aber trotz aller bisherigen Ausführungen nicht alle relevanten Aspekte erfassen, wenn der Versuch fehlte, mögliche weitere Auswirkungen der Vereinheitlichung der Zusatzentgelte für Apherese-TK und für Pool-TK in dann abgesenkter Höhe aufzuzeigen.

Eine mögliche Reaktion der Blutspendedienste könnte sein, langfristig nur noch die in der Herstellung günstigeren Pool-TK zu produzieren. Bei einer entsprechenden Nachfrage der Krankenhäuser könnten sie hierzu sogar gezwungen werden. Dies hätte aber negative Effekte auf die in § 1 TFG gesetzlich normierte sichere Versorgung der Bevölkerung mit Thrombozytenkonzentraten, denn wie ausführlich gezeigt, geht mit der Verwendung von Pool-TK ein 4-fach höheres Infektionsrisiko einher, welches insbesondere dann relevant wird, wenn ein neuer HIV-artiger Virus mit einer langen Latenzzeit zwischen Infektionserwerb und Krankheitsausbruch im Blutspendewesen auftaucht.

Nicht auszuschließen wäre aber auch, dass Spendedienste, die bisher in wesentlichem Umfang Apherese-TK herstellen und über die entsprechende Technik und das notwendige Know-how verfügen, versuchen, dies auch weiterhin zu tun und gleichzeitig wirtschaftlich zu bleiben, um zu überleben. Die naheliegendste Lösung wäre, den durchschnittlichen Thrombozytengehalt der Apherese-TK im Rahmen dessen,

was die Hämotherapie-Richtlinien erlauben, abzusenken und aus mehr Thrombozytapheresependen zwei oder drei Apherese-TK zu generieren als bisher. Selbstverständlich würde dies den vorgenannten infektionsepidemiologischen Überlegungen entgegenstehen, denn die Transfusion thrombozytenärmerer Einheiten würde auf eine Transfusion von mehr Einheiten pro Empfänger hinauslaufen. Vor dem Hintergrund der aktuellen Studien zur Thrombozytendosierung wären auch, was ebenfalls bereits aufgezeigt wurde, zunehmende Blutungsrisiken durch Unterdosierung zu befürchten. Wenn das einträte, wäre niemandem im Gesundheitssystem - am wenigsten den Patienten - geholfen: Es würden nämlich zu niedrigerem Erstattungsatz je Einheit als bisher mehr Einheiten als bisher abgerechnet, und im Ergebnis würden die Kostenträger nichts sparen, hätten aber die epidemiologische Auswirkung der TK-Transfusionsbedürftigkeit für ihre Versicherten drastisch verschlechtert und die Thrombozytenversorgung so gewandelt, dass womöglich häufiger Blutungskomplikationen und Folgekosten aufträten.

Der Weg, Apherese-TK aus dem Blutspende- und Transfusionswesen weitgehend zu verdrängen, sei es unter Verweis auf eine tatsächlich nicht gegebene medizinische Gleichwertigkeit oder über den Umweg eines weiter abgesenkten Zusatzentgeltes, kann daher nur als Irrweg bezeichnet werden.

11. Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Gutachten konnte gezeigt werden, dass Apherese-TK und BC-Pool-TK hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit nicht einfach gleichzusetzen sind. Viele in Verkehr befindliche BC-Pool-TK sind Konzentrate in additiven Lösungen der 2. Generation, während fast alle in Verkehr befindlichen Apherese-TK Konzentrate in Plasma sind. In klinischen Studien ist eine Überlegenheit von TK in Plasma oder in additiven Lösungen der 3. Generation gezeigt worden, so dass man für die Gesamtheit der derzeit in Deutschland in Verkehr befindlichen TK nicht von gleicher Wirksamkeit von Apherese-TK und BC-Pool-TK ausgehen kann. Vor allem aber dürfte der Vorteil des geringeren Intervalls zwischen Herstellungszeitpunkt und Transfusionszeitpunkt, der sich in kliniknah arbeitenden transfusionsmedizinischen Einrichtungen realisieren lässt, ein klinisch äußerst relevanter Vorteil der Apherese-TK sein. Denn stärker als die Herstellungsvarianten beeinflusst das Alter von Thrombozytenkonzentraten zum Zeitpunkt der Transfusion den klinischen Transfusionserfolg.

Vor allem aber kommt dem unterschiedlichen Risiko von Apherese-TK und Pool-TK, infektiöse Agentien zu übertragen, eine erhebliche Bedeutung zu, deren Verknüpfung knapp drei Jahrzehnte nach dem Höhepunkt der HIV-Ausbreitung in Blutspenderkollektiven nur verwundern kann. Im vorliegenden Gutachten sind die rechtlichen Implikationen des unterschiedlichen Risikoprofils von Apherese-TK und BC-Pool-TK ausführlich dargestellt. Aus Sicht der Autoren sind alle Akteure im Blutspendewesen aufgerufen, den Anteil nicht gepoolter TK, mithin den Anteil von Apherese-TK an der gesamten Thrombozytenversorgung auszubauen und nicht etwa abzusenken.

In den letzten Jahren häufen sich Publikationen, in denen Wissenschaftler die Meinung vertreten, dass die gesamte Hämotherapie als Spektrum aller Behandlungsverfahren zum Ersatz von Blutzellen und Plasmaproteinen und die Transfusionsmedizin als Fach vor einem Paradigmenwechsel stehen. Man kann diesen eingeleiteten Paradigmenwechsel unter das Motto stellen: Ablösung der produktorientierten Sichtweise durch eine patientenorientierte Sichtweise [17,37,38,75,76].

Farrugia [17] hat die wesentlichen Säulen des derzeitigen Paradigmas der Transfusionsmedizin so zusammengefasst:

- Zentralisierte Blutversorgung („Centralized blood systems“)
- Blutkomponententherapie („Blood component therapy“)
- Herstellungskultur („Manufacturing culture“)
- Fokussierung auf Produkte („Focus on product“)
- Primat beim Lagerbestand („Primacy of inventory“)
- Entfernung von der klinischen Umgebung („Detachment from clinical environment“)

Als zentrale Elemente eines künftigen Paradigmas der Transfusionsmedizin schlägt Farrugia vor:

- Dezentralisierung der Blutversorgung hin zum Verordner („Decentralization to the prescriber“)
- Definition der Rolle des Vollbluts beim Blutverlust („Role for blood as modality in blood loss“)
- Medizinische Kultur („Medical culture“)
- Fokussierung auf den individuellen Patienten („Focus on individual patient“)
- Primat bei der angemessensten Therapie („Primacy of appropriate treatment“)
- Einbettung in die klinische Umgebung („Integration into clinical environment“)

Auch wenn es viel zu weit gehen würde, im Rahmen des vorliegenden Gutachtens auf alle Details dieser Vorschläge einzugehen, so springt eine Beziehung dieser Diskussion um das Paradigma der Transfusionsmedizin zum Gegenstand des vorliegenden Gutachtens doch ins Auge.

Der MDK-Gutachter Beck hat deutliche Worte gegen die staatlich-kommunalen Blutspendedienste gewählt und ihnen vorgeworfen, auf dem Vorrang der Versorgung mit Apherese-TK vor einer Versorgung mit BC-Pool-TK vor allem aus wirtschaftlichen Interessen zu bestehen und damit große Überschüsse zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu erwirtschaften. Dass von Krankenhäusern mit Eigenherstellung tatsächlich aber gar keine Überschüsse mit Apherese-TK erwirtschaftet werden, konnte gezeigt werden. Dennoch spielt die kostendeckend arbeitende Apheresependeeinheit bei vielen staatlich-kommunalen Blutspendediensten in Häusern der Maximalversorgung natürlich eine wichtige Rolle. Denn es ist, wie ebenfalls gezeigt wurde, davon auszugehen, dass für Krankenhäuser ohne Eigenherstellung die Bezugskosten von TK durch die derzeitigen Zusatzentgelte bei weitem nicht gedeckt sind.

Die Tatsache, dass viele staatlich-kommunale Blutspendedienste bestens in die klinische Umgebung eingebettet arbeiten, ist von weitreichender Bedeutung für das klinische Fach Transfusionsmedizin und damit auch für den Auftraggeber dieses Gutachtens, den Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner (BDT). Das Nebeneinander von zentralen Versorgern in Gestalt der großen DRK-Blutspendedienste, von zahlreichen staatlich-kommunalen Blutspendediensten sowie schließlich auch noch von privatwirtschaftlich organisierten Versorgern charakterisiert die Transfusionsmedizin in Deutschland. Im Hinblick auf den vermutlich wirklich bevorstehenden Paradigmenwechsel mit Verlagerung der Fokussierung auf die Produkte hin zu einer Fokussierung auf die Empfänger wird den klinikintegrierten Blutspendediensten in Deutschland eine zentrale Rolle zufallen.

Im Abschnitt Wirksamkeit dieses Gutachtens wurde der aktuelle Wissensstand zur Thrombozytentransfusion zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass angesichts der

mittleren Dosis hierzulande hergestellter TK bei Patienten mit großer Körperoberfläche bereits in einem niedrigen Dosierungsbereich transfundiert wird. Eine Entwicklung hin zu einer besseren Abstimmung der einzelnen Dosis auf den einzelnen Empfänger würde hier sicherlich Vorteile bringen. Erreichbar ist dieses Ziel nur mit einer Stärkung der klinischen Einbindung patientennah arbeitender transfusionsmedizinischer Einrichtungen. Auch die vorgeschlagene Strategie, durch Gabe mehrerer Produkte aus Multikomponenten-Apheresespenden die durchschnittliche Spenderexposition beim Empfänger zu senken, ist nur in enger klinischer Einbindung der versorgenden transfusionsmedizinischen Einrichtung realisierbar.

Von nach Meinung der Autoren dieses Gutachtens bisher völlig unterschätzter Bedeutung ist die Folge der Herstellung von BC-Pool-TK im großen Stil auf die durchschnittliche Qualität von im Verkehr befindlichen Erythrozytenkonzentraten. Auch in dieser Hinsicht ist ein stärker integrierender Blick auf die Gesamtversorgung und ihre Bedeutung für den individuellen Patienten von Nöten. Es kann einfach nicht negiert werden, dass über die Buffy-Coat-Abzweigung zum Zweck der Herstellung von BC-Pool-TK mehr als 10 Prozent der Erythrozyten einer Vollblutspende verloren gehen und dass durch die Zwischenlagerung bei 22°C tiefgreifend in das Gasbindungsverhalten von Erythrozyten eingegriffen wird.

Im Hinblick auf den anstehenden Paradigmenwechsel in der Transfusionsmedizin wird zukünftig denjenigen Einrichtungen eine Schlüsselrolle zufallen, die bereits heute stark patientenorientiert und klinikintegriert versorgen, das sind die staatlich-kommunalen Blutspendedienste in den Krankenhäusern, die die Thrombozytenversorgung im Wesentlichen über Apherese-TK betreiben.

Aber auch unter dem derzeitigen Paradigma der Transfusionsmedizin mit seiner klassischen Produktorientierung hat sich gezeigt, dass dem Apherese-TK in der Transfusionsmedizin mit Blick auf die klinische Wirksamkeit, noch mehr aber im Hinblick auf das Ziel der Infektionsvermeidung der Vorrang vor den BC-Pool-TK gebührt. Beide Präparate können daher medizinisch nicht einfach gleichgesetzt werden.

Erlangen, den 07.10.2011

Prof. Dr. Robert Zimmermann

Dr. Albrecht W. Bender

12. Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
BAnz	Bundesanzeiger
BC	Buffy coat
BDT	Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner e.V.
BGBI	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
BT	Deutscher Bundestag
CCI	Korrigierter Thrombozytenanstieg (Corrected Count Increment)
DPG	Diphospho-Glyzerat
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis Related Group) im DRG-Abrechnungssystem in der Medizin
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EK	Erythrozytenkonzentrat
FPV	Fallpauschalenvereinbarung
GG	Grundgesetz
Hb	Hämoglobin, roter Blutfarbstoff
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immunschwächevirus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HNA	Humane Granulozytenantigene, Humane Neutrophilienantigene
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
MDC	Hauptdiagnosegruppe (Major Diagnostic Category) im DRG-Abrechnungssystem in der Medizin
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MLV	Mäuse-Leukämievirus
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
PAS	Plättchen-Additivlösung (platelet additive solution)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
PRP	Plättchenreiches Plasma
RBCs	Red blood cells, Erythrozyten
RNA	Ribonukleinsäure
SaBTO	Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs

SGB	Sozialgesetzbuch
StKB	Staatliche und kommunale Blutspendedienste
TA-GvHD	Transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Erkrankung
TFG	Transfusionsgesetz
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz
vCJK	neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XMRV	Xenotropes Mäuse-Leukämievirus-bezogenes Virus
ZE	Zusatzentgelt

13. Literaturverzeichnis

1. Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs, Summary of the seventh meeting, 14./15.7.2009 (Quelle: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_103852.pdf; eingesehen am 29.09.2011).
2. Akkök CA, Brinch L, Lauritzsen GF, Solheim BG, Kjeldsen-Kragh J. Clinical effect of buffy-coat vs. apheresis platelet concentrates in patients with severe thrombocytopenia after intensive chemotherapy. *Vox Sang* 2007; 93: 42-8.
3. Anderson NA, Gray S, Coppelstone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SA, Phillips M, van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997; 7: 33-9.
4. Arnold DM, Heddle NM, Kulczycky M, Carruthers J, Sigouin C, Blajchmann MA. In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers. *Transfusion* 2006; 46: 257-64.
5. Beck Karl-Heinz, Medizinischer Dienst (MDK) der Krankenversicherung Baden-Württemberg. Pool- versus Apherese-Thrombozytenkonzentrate - Gleichwertigkeit der Präparate? Gutachten vom 19.10.2010 im Auftrag der AOK Essen Rheinland/Hamburg.
6. Bender AW. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und ärztliche Aufklärungspflicht vor der Anwendung von Blutprodukten. *MedR* 2001; 5: 221-3.
7. Bender AW, Zimmermann R. Vergütung von Apherese-Thrombozytenkonzentraten. Entscheidungsaufbereitung und Anmerkung. *MedR* 2010; 28: 524-7.
8. Bönig H, Müller M. Donor safety comes first. *Vox Sang* 2011; 101: 175.
9. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2008. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2008.
10. Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2010.
11. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055-60.

12. Chabanel A, Masse M, Begue S; EFS group of blood component QC laboratory managers. National French observatory of the quality of blood components for transfusion. *Transfus Clin Biol* 2008; 15: 85-90.
13. Deutsch E, Bender A, Eckstein R, Zimmermann R. *Transfusionsrecht. Ein Handbuch für Ärzte, Apotheker und Juristen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*, 2. Auflage, 607 S, ISBN 978-3-8047-2325-2, 2007.
14. Eikelboom JW, Cook RJ, Liu Y, Heddle NM. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J* 2010; 159: 737-43.
15. Eriksson L, Kristensen J, Olsson K, Bring J, Högman CF. Evaluation of platelet function using the in vitro bleeding time and corrected count increment of transfused platelets. Comparison between platelet concentrates derived from pooled buffy coats and apheresis. *Vox Sang* 1996; 70: 69-75.
16. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them? *Br J Haematol* 2011; 154: 425-40.
17. Farrugia A. Falsification or paradigm shift? Toward a revision of the common sense of transfusion. *Transfusion* 2011; 51: 216-24.
18. Freireich EJ. Supportive care for patients with blood disorders. *Br J Haematol* 2000; 111: 68-77.
19. Freireich EJ, Schmidt PJ, Schneiderman MA, Frei E. A comparative study of the effect of transfusion of fresh and preserved whole blood on bleeding in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1959; 260: 6-11.
20. Funk MB et al. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2009: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63c AMG. 2011 (Quelle: www.pei.de/haemovigilanzbericht; eingesehen am 29.09.2011).
21. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266: 905-9.
22. Gelderman MP, Yazer MH, Jia Y, Wood F, Alayash AI, Vostal JG. Serial oxygen equilibrium and kinetic measurements during RBC storage. *Transfus Med* 2010; 20: 341-5.
23. Glynn SA. The red blood cell storage lesion: a method to the madness. *Transfusion* 2010; 50: 1164-9.
24. Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338: 1223-26.

25. Gurkan E, Patah PA, Saliba RM, Ramos CA, Anderson BS, Champlin R, de Lima M, Lichtiger B. Efficacy of prophylactic transfusions using single donor apheresis platelets versus pooled platelet concentrates in AML/MDS patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 461-4.
26. Hardwick J. Blood processing. *Vox Sang ISBT Science Series* 2008; 3: 148-76.
27. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
28. Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 2008; 48: 1447-58.
29. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, Brandwein JM, Szczepiorkowski ZM, AuBuchon JP, Barty RL, Lee KA; SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 1564-73.
30. Heim D, Passweg J, Gregor M, Buser A, Theocharides A, Arber C, Meyer-Monard S, Halter J, Tichelli A, Gratwohl A. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. *Transfusion* 2008; 48: 681-7.
31. Hess JR. The overnight warm hold of whole blood before processing into blood components. *Transfusion* 2011; 51: 1S-2S.
32. Heuft HG, Mende W, Blasczyk R. A general change of the platelet transfusion policy from apheresis platelet concentrates to pooled platelet concentrates is associated with a sharp increase in donor exposure and infection rates. *Transfus Med Hemother* 2008; 35: 106-13.
33. Hitzler W, Vamvakas EC. Platelet microRNA profiles and the effect of pathogen reduction on platelet function. *Clin Lab* 2011; 57: 451-4.
34. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G, Gubbe K, Mahnhardt C, Mayr-Wohlfart U, Pichl L, Roth WK, Schmidt M, Seifried E, Wright DJ. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008; 48: 1558-66.
35. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Kalkulation von Fallkosten - Handbuch zur Anwendung in Krankenhäusern. Version 3.0 vom 10. Juli 2007. Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, Düsseldorf; ISBN 978-3-940001-06-1.

36. Inverardi D, Bocchio C, Rossi L, Mazzucco L, De Paoli L, Borzini P. Clinical, immunologic, and technical factors affecting recovery of platelet count after platelet transfusion. *Haematologica* 2002; 87: 893-4.
37. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. *Transfus Med Rev* 2011; 25: 89-101.
38. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literature. *Transfusion* 2010; 50: 701-10.
39. Julmy F, Ammann RA, Mansouri TB, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K: Effects of high-yield thrombocytapheresis on the quality of platelet products. *Transfusion* 2008; 48: 442-50.
40. Kamel H, Tomasulo P, Bravo M, Wiltbank T, Cusick R, James RC, Custer B. Delayed adverse reactions to blood donation. *Transfusion* 2010; 50: 556-65.
41. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, de Vries RR, Barge R, van Rhenen DJ, Brand A. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006; 108: 3210-5.
42. Kerkhoffs JL, van Putten WL, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, van Pampus LC, de Greef GE, Luten M, Huijgens PC, Brand A, van Rhenen DJ. Clinical effectiveness of leukoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *Br J Haematol* 2010; 150: 209-17.
43. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion* 2009; 49: 2454-89.
44. Klüter H, Döriges L, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H. In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* 1996; 73: 85-9.
45. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15874-9.
46. Ness PM. Does transfusion of stored red blood cells cause clinically important adverse effects? A critical question in search of an answer and a plan. *Transfusion* 2011; 51: 666-7.

47. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 2005; 10: 8-11.
48. Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung vom 18.08.2000 über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion. *Bundesanzeiger Nr.174* vom 14.09.2000.
49. Paul-Ehrlich-Institut. Tabellarischer Bericht nach § 21 TFG für das Jahr 2010 (Quelle: http://www.pei.de/cIn_236/nn_156154/DE/infos/21tfg/08-berichte/berichte-21-node.html; eingesehen am 21.09.2011).
50. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010; 50: 2080-99.
51. Polgar, Robert: Erlös- und Kostenaspekte des Blutkomponentenverbrauchs in einem Krankenhaus der Maximalversorgung vor dem Hintergrund des G-DRG-Systems (Version 1.0). Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät, Universität Erlangen-Nürnberg, 2004.
52. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 1555-62.
53. Reikvam H, Prowse C, Roddie H, Heddle NM, Hervig T, for the BEST collaborative. A pilot study of the possibility and the feasibility of haemoglobin dosing with red blood cells transfusion. *Vox Sang* 2010; 99: 71-6.
54. Ringwald J, Walz S, Zimmermann R, Zingsem J, Strasser E, Weisbach V, Eckstein R. Hyperconcentrated platelets stored in additive solution - aspects on productivity and in vitro quality. *Vox Sang* 2005; 89: 11-8.
55. Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R. The new generation of platelet additive solution for storage at 22°C: development and current experience. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 158-64.
56. Sachs UJH, Bux J. Gewinnung, Herstellung und Lagerung von Blut und Blutkomponenten. In: Kiefel V (Hrsg.) *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2010: S. 223-43.
57. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion* 2011; 51: 1716-22.

58. Schmidt M, Sireis W, Seifried E, Nguyen XD, Klüter H, Lotfi R, Schrezenmeier H. Sicherheit der Blutprodukte – Update 2011. *Transfusionsmedizin* 2011; 1: 28-50.
59. Scholz K. SGB V § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot, Rdnr. 1. In: Becker U, Kingreen T (Hrsg.) *Kommentar zum SGB V*, 2. Auflage, Verlag C. H. Beck, München, 2010.
60. Schramm T. Die Prozesskostenanalyse als Grundlage einer leistungsgerechten Kostenträgerrechnung im Krankenhaus. Diplomarbeit, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Universität Augsburg, 2008.
61. Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010; 99: 1-15.
62. Schrezenmeier H, Seifried E. Response to Zimmermann et al. *Vox Sang* 2010; 99: 297-8.
63. Seifried E, Klueter H, Weidmann C, Staudenmaier T, Schrezenmeier H, Henschler R, Greinacher A, Mueller MM. How much blood is needed? *Vox Sang* 2011; 100: 10-21.
64. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; 50: 753-65.
65. SHOT Steering group. SHOT Annual Report 2010. Manchester, UK: Serious hazards of transfusion office, 2011; ISBN 9780955864834.
66. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, Gernsheimer TB, Ness PM, Brecher ME, Josephson CD, Konkle BA, Woodson RD, Ortel TL, Hillyer CD, Skerrett DL, McCrae KR, Sloan SR, Uhl L, George JN, Aquino VM, Manno CS, McFarland JG, Hess JR, Leissinger C, Granger S. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362: 600-13.
67. Strindberg J, Berlin G. Transfusion of platelet concentrates – clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol* 1996; 57: 307-11.
68. Stroncek DF, Rebullia P. Platelet transfusions. *Lancet* 2007; 370: 427-38.
69. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion* 2011; 51: 1676-83.
70. Turner VS, Hawker RJ, Mitchell SG, and Seymour-Mead AM. Paired in vivo and in vitro comparison of apheresis and „recovered“ platelet concentrates stored for 5 days. *J Clin Aph* 1994; 9: 189-94.
71. Ulsenheimer K. Rechtliche Aspekte der Fremdbluttransfusion. *Anästhesiol Intensivmed* 2002; 43: 375-81.

72. Vamvakas EC. Relative safety of pooled whole blood-derived versus single-donor (apheresis) platelets in the United States: a systematic review of disparate risks. *Transfusion* 2009; 49: 2743-58.
73. Vamvakas EC. The relative safety of pooled whole-blood-derived platelets prepared by the buffy-coat method versus single-donor (apheresis) platelets. *Clin Lab* 2010; 56: 263-79.
74. Vamvakas EC. The ethics of wasting the donor's gift of buffy coat. *Vox Sang* 2011; 100: 256-7.
75. Vamvakas EC. A patient-centric approach to preventing allergic reactions to platelet transfusions. *Transfusion* 2011; 51: 1651-3.
76. Vamvakas EC. Establishing causation in transfusion medicine and related tribulations. *Transfus Med Rev* 2011; 25: 81-8.
77. Vamvakas EC. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion* 2011; 51: 1058-71.
78. Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010; 50: 600-10.
79. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev* 2010; 24: 77-124.
80. van der Meer PF, de Korte D. Active cooling of whole blood to room temperature improves blood component quality. *Transfusion* 2011; 51: 357-362
81. Wagner R. SGB V § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot, Rdnr. 6. In: Wagner R, Knittel S (Hrsg.) *Krauskopf, Soziale Krankenversicherung, Pflegeversicherung, Kommentar*, 73. Ergänzungslieferung, Verlag C. H. Beck, München, 2011.
82. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Lieberman J, Finlay HE, Quah C, Kramer JH, Bostrom A, Toy P. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; 104: 911-20.
83. Weiss D, Fortenbacher S, Ringwald J, Strasser EF, Zimmermann R, Eckstein R. Transitory interruption of recommended storage conditions does not cause significant changes in in vitro parameters of leukocyte-depleted red blood cells. *Vox Sang* 2011; 100: 272-8.
84. Wilsher C, Garwood M, Sutherland J, Turner C, Cardigan R. The effect of storing whole blood at 22 degrees C for up to 24 hours with and without rapid cooling on the quality of red cell concentrates and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2008; 48: 2338-47.

85. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe JJ, Kabongo JM, Kalengayi RM, Van Marck E, Gilbert MT, Wolinsky SM. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008; 455: 661-4.
86. Zimmermann R, Bender A. Empfehlung zum Virustest nach jeder Anwendung von Blutprodukten als Teil der ärztlichen Sicherungsaufklärung. *VersR* 2008; 25: 1184-90.
87. Zimmermann R, Büscher M, Linhardt C, Handtrack D, Zingsem J, Weisbach V, Eckstein R. A survey of blood component use in a German university hospital. *Transfusion* 1997; 37: 1075-83.
88. Zimmermann R, Handtrack D, Zingsem J, Weisbach V, Neidhardt B, Glaser A, Eckstein R. A survey of blood utilization in children and adolescents in a German university hospital. *Transfus Med* 1998; 8: 185-94.
89. Zimmermann R, Blasczyk R, Zingsem J, Eckstein R, Heuft HG. Disparate risks and effects of pooled whole blood-derived vs. apheresis platelet production require an integral view on the blood supply. *Vox Sang* 2010; 99: 295-6.