

Anaesthetist 2020 · 69:331–351
<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00751-4>
 Online publiziert: 27. März 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



T. Frietsch^{1,6} · A. U. Steinbicker² · M. Hackbusch³ · X. D. Nguyen⁴ · G. Dietrich⁵

¹IAKH – Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie, Marburg, Deutschland

²Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

³Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁴Amita Laboratorien Mannheim, Mannheim, Deutschland

⁵Abt. für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie und Transfusionsmedizin, Rottal-Inn-Kliniken, Eggenfelden, Deutschland

⁶Medizinische Fakultät Mannheim, Anästhesiologie u. Intensivmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Sicherheit der maschinellen Autotransfusion in der Tumorchirurgie

Systematisches Review mit Metaanalyse

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00751-4>) enthält die Empfehlung der Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie (IAKH). Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein; das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



Hintergrund und Fragestellung

Patienten mit Malignomen kommen oftmals mit einer Tumoranämie zur Operation und müssen perioperativ eine Bluttransfusion erhalten. Beim kolorektalen Karzinom steigt das Risiko für ein Rezidiv („odds ratio“ [OR] 1,42, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,20–1,67, [1]), die symptomfreie Zeit verkürzt sich („hazard ratio“ [HR] 1,41, 95 %-KI 1,20–1,66, [2]), und die Überlebensrate (HR 1,97, 95 %-KI 1,6–2,43 [2]) ist deutlich ver-

ringert, wenn Fremdblut transfundiert werden muss. Eine Auflistung der wichtigsten Studien zum Zusammenhang von Fremdbluttransfusion und Tumorrezidiv findet sich in Tab. 1 aus Fischer et al. [3].

Der Einsatz der maschinellen Autotransfusion (MAT) könnte die mit der Fremdbluttransfusion einhergehenden Risiken [59], auch für Tumorpatienten, verringern. Die MAT wird aber bei tumorchirurgischen Eingriffen in Deutschland nur in weniger als 17 % aller Zentren genutzt [60]. Der Grund liegt in der gegenwärtigen Einschätzung der Metastasierungsgefahr und der Tumorprogression durch die Retransfusion von aufbereitetem Wundblut während tumorchirurgischer Operationen. Gemäß Kap. 2.6.4 und Kap 10.1.1.3 der Hämotherapierichtlinie aus dem Jahr 2017 [61] der aktuellen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [62] ist die Anwendung der Methode zur Fremdbluteinsparung bei tumorchirurgischen Eingriffen unter der Auflage der Wundblutbestrahlung erlaubt. Es „wird eine Bestrahlung des autologen gewaschenen Erythrozytenkonzentrats mit ionisierenden Strahlen in einer Dosis von 50 Gy“ empfohlen, um die Proliferation kontaminierender Tumorzellen zu vermeiden.

Begründet ist dieser Vorbehalt mit einer Untersuchung von Hansen et al. [63], die im experimentellen Setting nach dem Waschvorgang der MAT noch vitale Tumorzellen nachweisen konnten. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass deshalb ausschließlich eine Bestrahlung mit 50 Gy sicher sei, entspricht jedoch nicht mehr dem aktuellen Stand der internationalen Literatur (z. B. Empfehlungen der ESA [64] oder in den UK [65]).

Da die Vitalität von Tumorzellen im MAT-Erythrozytenkonzentrat nicht zur Metastasenbildung ausreicht [66] und mit der Leukozytendepletion ein alternativer Sicherheitsschritt verfügbar ist, könnte die Bestrahlung als Methode entfallen. Die Bestrahlung der MAT-Konserve erfordert laut der Richtlinie Hämotherapie 2017 eine (aufwendige) Herstellungserlaubnis gemäß § 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG, [67]), was vielerorts die Durchführung in der Praxis deutlich erschwert und für die seltene Durchführung der MAT in der Tumorchirurgie maßgeblich ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass im Kreislauf von Tumorpatienten präoperativ sehr viel mehr Malignomzellen als in der MAT-Konserve zu finden sind [68]. Nur 0,01–0,000001 % der zirkulierenden Tumorzellen haben die Fähigkeit, Metastasen zu bilden [69]. Insofern ist die

autologe Retransfusion von Tumorzellen in einen Blutkreislauf des Patienten von fraglichem Schaden für den Patienten, da die kanzerogene Aktivität von Zellen nach dem Waschvorgang der MAT bezweifelt werden kann [66]. Zusätzlich wird die Zahl der Tumorzellen durch die Verwendung eines Leukozytendepletionsfilters (LDF) erheblich und signifikant reduziert. Leukozytenreduktionsfilter und ältere Modelle von LDF waren nicht immer komplett erfolgreich [40, 70, 71]. Experimentelle Studien mit neueren Modellen demonstrieren jedoch die zufriedenstellende 99,9%ige Beseitigung von Tumorzellen im Retransfundat mithilfe der LDF auf eine Konzentration von 0,1 Malignomzellen/ μ l [72]. Einige Studien konnten zudem zeigen, dass die Vitalität der Tumorzellen nach Zentrifugation während der MAT und Filtration durch den LDF sicher verloren geht [73]. Andere Studien fanden überhaupt keine vitalen Tumorzellen im gefilterten Retransfundat mehr ([33]; Übersicht über die Filtrationsstudien: Trudeau et al. [74]). Im Vergleich dazu beseitigt die Bestrahlung mit 35–50 Gy 99,97% aller Tumorzellen [75].

Im internationalen Vergleich scheint die Leukozytendepletion etablierter zu sein als die nur in Deutschland und Österreich empfohlene Bestrahlung: Die European Society of Anaesthesiology (ESA) erachtet den Einsatz nicht für kontraindiziert, wenn ein Leukozytendepletionsfilter benutzt und die Absaugung von Blut aus dem Tumor vermieden wird [64]. Die spanischen medizinischen Fachgesellschaften für Anästhesiologie, Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Hämatologie und Hämotherapie, Intensivmedizin, Thrombose und Homöostase sowie auch die Gesellschaft für Reanimation empfehlen interdisziplinär die gleichberechtigte Verwendung der Leukozytendepletion oder der Bestrahlung [76] beim MAT-Einsatz in der Chirurgie von Leberzellkarzinom und urologischen Tumoren (Empfehlungsgrad 2C). Die Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia intensiva (SIAARTI) erwähnt nur den effektiven Einsatz der Leukozytendepletionsfilter für den Einsatz der MAT in Gynäkologie und Tumorchir-

urgie als Bestandteil aller blutsparenden Maßnahmen, nicht aber die Bestrahlung [77]. Die Gesundheitsbehörde in UK „National Institute for Health and Care Excellence“ ([78], NICE), die Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland [79], die Obstetric Anaesthetists' Association, die American College of Obstetricians and Gynecologists und die britische „Confidential enquiry into maternal and child health“, the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI, [65]), das Royal College of Anaesthetists, das Royal College of Surgeons [65] u. a. empfehlen den Einsatz bei allen Tumoroperationen. Die Organisationen weisen jedoch darauf hin, dass der Patient dafür gesondert aufgeklärt werden sollte. In Kanada ist der Einsatz der MAT bei Tumoroperationen zur Vermeidung von Fremdblut eine akzeptierte Option und wird bei Zeugen Jehovahs als lebensrettend erachtet [74]. Die amerikanischen Leitlinien der Transfusionsmediziner und Hämatologen (Guidelines for Blood Recovery and Reinfusion in Surgery and Trauma der AABB) empfehlen den Einsatz auch in der Onkochirurgie, betonen aber die dafür notwendige interdisziplinäre Teamentscheidung zwischen Chirurg, Anästhesist, Blutbank und dem „Autotransfusionisten“ (dem dafür speziell ausgebildeten Assistenzpersonal) [80]. Im UK, in den USA und in Italien wird die Leitlinienempfehlung auch von den Chirurgen und Hämatonkologen mitgetragen. Speziell die Herz- und Thoraxchirurgen, die einen erheblichen Teil der Tumorchirurgie mit höheren Blutverlusten und Transfusionsraten bedingen, unterstützen den MAT-Einsatz mit LDF in den USA mit einem Empfehlungsgrad von IIB für Hochrisikopatienten [81].

Da demnach auch andere Fachgesellschaften den gefilterten Einsatz der maschinellen Autotransfusion in der Tumorchirurgie als akzeptable Alternative zur Bestrahlung ansehen, hat sich die Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie (IAKH) der Herausforderung gestellt, die Literatur im Hinblick auf die zugrunde liegende Evidenz für den Einsatz der MAT ohne Bestrahlung zu überprüfen und eine Empfehlung der IAKH „Bewertung

der Metaanalyse zur MAT in der Tumorchirurgie“ (Zusatzmaterial: online) abzugeben.

Material und Methode

Die aktuelle Literatur (Mai 1988 bis Mai 2019) wurde von 2 unabhängigen Autoren systematisch vom Juli bis September 2019 gesichtet. Alle Publikationen in *PubMed*, *Cochrane*, *Cochrane Reviews* und *Web of Science* mit den primären Stichworten „autologous transfusion/autotransfusion/cell salvage“ ($n=2214/156/4673$) und den Verknüpfungen „tumor, cancer, metastasis, outcome, oncology, leukodepletion“ ausgewählt. Die Daten wurden doppelt extrahiert und in eine gemeinsame Tabelle auf einem gesicherten Cloud-Server eingetragen und abgeglichen. Die Angaben über die Qualität der Evidenz sollte von beiden im Screeningprozess befindlichen Autoren nach einem modifizierten „Grades-of-recommendations“ (GRADE)-System als „hoch“, „moderat“, „niedrig“, „sehr niedrig“ beurteilt werden. Das Risiko einer Verzerrung wurde nicht mitbeurteilt, da es sich bei den zu analysierenden Untersuchungen ausschließlich um Observationsstudien handelt und daher von einem hohen Verzerrungsrisiko ausgegangen werden muss.

In der Bewertung der gefundenen Arbeiten wurden in einer „Outcome-Recherche“ alle Studien mit Retransfusion des MAT-Bluts/der MAT-Erythrozyten mit oder ohne Leukozytenreduktion (LRF) bzw. Leukozytendepletion (LDF) bei tumorchirurgischen Eingriffen erfasst, bei der die Studienziele Überleben/Letalität, Rezidivrate, Transfusionsbedarf und Krankenhausverweildauer formuliert waren. Die Effektschätzer der Einzelstudien wurden mit einer Metaanalyse zusammengefasst. Bereits publizierte Metaanalysen und Fallberichte wurden lediglich zur qualitativen Synthese hinzugezogen, flossen aber nicht in die quantitative Synthese ein.

Wurde in der MAT-Gruppe zwischen Patienten unterschieden, die das Retransfundat erhielten, und solchen, die es nicht erhielten, wurde die Gruppeneinteilung im Sinne einer „Intention-to-

T. Frietsch · A. U. Steinbicker · M. Hackbusch · X. D. Nguyen · G. Dietrich

Sicherheit der maschinellen Autotransfusion in der Tumorchirurgie. Systematisches Review mit Metaanalyse

Zusammenfassung

Hintergrund. Fremdbluttransfusionen sind bei vielen onkologischen Eingriffen durch die Anwendung der maschinellen Autotransfusion (MAT) vermeidbar. Es ist fraglich, ob mit dem Einsatz von Leukozytendepletionsfiltern (LDF) eine ähnliche Sicherheit wie bei der Bestrahlung des autologen Blutprodukts hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven erreicht sowie damit eine einfachere und flächendeckendere Versorgung werden kann. Ziele der vorliegenden Übersichtsarbeit waren die Neubeurteilung der vorausgegangenen Metaanalyse aus dem Jahr 2012 aufgrund der seitdem aktualisierten Datenlage und die Ermittlung der Sicherheit von LDF zur Elimination von Tumorzellen.

Material und Methode. In dem systematischen Review wurden alle Studienpublikationen integriert, die über die gängigen Online-Bibliotheken zugänglich sind sowie die Rezidivrate, Letalität, den Transfusionsbedarf und die Krankenhausverweildauer nach dem Einsatz von MAT ohne Bestrahlung mit oder ohne LDF zum Inhalt haben.

Die Evidenz wurde mithilfe der „Grades-of-recommendations“(GRADE)-Methodik beurteilt.

Ergebnisse. Es fanden sich 7 neue Observationsstudien und insgesamt 7 Metaanalysen aus Teilbereichen der Onkochirurgie. Die Evidenz ist gering. Insgesamt wurden 27 Observations- und Kohortenstudien in eine Metaanalyse eingeschlossen. Bei der Versorgung von Patienten mit unfiltriertem oder leukozytendepletiertem Eigenblut war die Rezidivrate verringert („odds ratio“ [OR] 0,71, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,58–0,86) im Vergleich zu nichttransfundierten Patienten sowie mit Fremdblut oder gelagertem Eigenblut versorgten Patienten. Letalität und Krankenhausverweildauer sind gegenüber der Versorgung mit Fremdblut- und der Eigenblutspende unverändert. Die Transfusionsrate ist wegen eines erheblichen Selektionsbias und großer Heterogenität nicht beurteilbar. Zur LDF fanden sich 14 Studien (davon 5 In-vitro-Studien). Die Sicherheit der Leukozytendepletion ist durch die Elimination

von Tumorzellen im Bereich von 99,6–99,9 % gegeben.

Schlussfolgerung. Randomisierte Studien zum Vergleich von MAT und Fremdbluttransfusion als auch von LDF und Bestrahlung sind wünschenswert, aber nicht verfügbar. Im Vergleich zu homolog oder nichttransfundierten Patienten existiert keine Evidenz für eine erhöhte Tumorrezidivrate oder ein schlechteres Outcome der Patienten, bei denen MAT während der Tumorchirurgie ohne Bestrahlung des autologen Blutes eingesetzt wurde. Mit der MAT und der anschließenden Leukozytendepletion ist eine Methode zur Vermeidung von Fremdblut verfügbar, die der Bestrahlung vergleichbar sicher, aber einfacher und deshalb effektiver ist.

Schlüsselwörter

Autologe Bluttransfusion · Leukozytendepletion · Cell Saver · Metastase · Tumorrezidiv · Outcome

Safety of cell salvage in tumor surgery. Systematic review with meta-analysis

Abstract

Background. Allogeneic blood transfusion is avoidable in many oncological interventions by the use of cell salvage or mechanical autotransfusion (MAT). As irradiation is elaborate and expensive, the safety of leucocyte depletion filters (LDF) for autologous blood from the surgical field might be a more acceptable alternative for the prevention of cancer recurrences. A previous meta-analysis could not identify an increased risk of cancer recurrence. The aim of this review article is to provide an update of a previous meta-analysis from 2012 as well as a safety analysis of cell salvage with LDF due to the improved data situation.

Material and methods. This systematic review included all studies in PubMed, Cochrane, Cochrane Reviews and Web of Science on cell salvage or autotransfusion combined with outcomes, e.g. cancer recurrence, mortality, survival, blood transfusion, length of hospital stay (LOS) after the use of MAT

without irradiation and with or without LDF. The grades of recommendations (GRADE) assessment of underlying evidence was applied.

Results. A total of seven new observational studies and seven meta-analyses were found that compared unfiltered or filtered cell salvage with autologous predeposition, allogeneic transfusion or without any transfusion. No randomized controlled trials have been completed. A total of 27 observational and cohort studies were included in a meta-analysis. The evidence level was low. The risk of cancer recurrence in recipients of autologous salvaged blood with or without LDF was reduced (odds ratio, OR 0.71, 95% confidence interval, CI 0.58–0.86) as compared to non-transfused subjects, allogeneic or predeposited autologous transfusion. The transfusion rate could not be assessed due to the substantial selection bias and large heterogeneity. Cell salvage does not change

mortality and LOS. Leucocyte depletion studies reported a removal rate of cancer cells in the range of 99.6–99.9%.

Conclusion. Randomized controlled trials on a comparison of MAT and allogeneic blood transfusion as well as LDF and irradiation would be desirable but are not available. From observational trials and more than 6300 subjects and various tumors, cell salvage in cancer surgery with or without LDF appears to be sufficiently safe. The efficacy of leucocyte depletion of autologous salvaged blood is equivalent to irradiation. Unavailability of radiation is not a contraindication for cell salvage use in cancer surgery. By usage of leucocyte depleted salvaged autologous blood, the risks of allogeneic transfusion can be avoided.

Keywords

Blood transfusion, autologous · Leucocyte depletion · Cell salvage · Metastasis · Outcome

„treat“-Bewertung unabhängig von der tatsächlich erfolgten „Per-protocol-Behandlung“ in den statistischen Vergleich zur Kontrollgruppe einbezogen (z. B. Connor et al. [5]). Bei differenzierter Angabe von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasierung wurden die Raten der aufgetretenen Fernmetastasen verwendet. Die Gesamtleblichkeit wurde aus der Gesamtüberlebensrate errechnet, wenn nicht gesondert angegeben. Wurden sowohl gesamte bzw. allgemeine Daten zu Überleben oder Sterblichkeit als auch krankheitsspezifische Daten angegeben, wurden die allgemeinen übernommen. Bei den Fall-Kontroll-Studien wurden die gematchten Ergebnisse verwendet (z. B. Fujimoto et al. [6]). Zum Fremdblutbedarf fanden sich in einigen Publikationen Angaben bezüglich des Transfusionsvolumens, in anderen bezüglich der Rate der Fremdblutempfänger. Alle angegebenen Blutkomponenten wurden zusammengefasst und einbezogen. Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonserven und Frischplasma wurden näherungsweise mit 275 ml, Vollblut mit 450 ml veranschlagt, um eine Vergleichbarkeit des Gesamttransfusionsvolumens herzustellen. Wurde zwischen intra- und postoperativem Transfusionsbedarf unterschieden, wurden die intraoperativen Angaben, sonst die Gesamtsumme bis zur Entlassung oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verwendet.

Für binäre Endpunkte (Rezidive, Letalität, Patienten mit Transfusionsbedarf) wurde das „odds ratio“ (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI), für die stetigen Endpunkte transfundiertes Volumen und Krankenhausverweildauer die Mittelwertdifferenz (MD) mit 95 %-KI als Effektmaße verwendet. Das OR wurde mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode [82] kombiniert. Ein Gesamtschätzer für die MD wurde mithilfe der Inverse-Varianz-Methode [82] berechnet. Allen Metaanalysen liegt ein „Random-effects“-Modell zugrunde. Die statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde mithilfe des I^2 [82] untersucht, wobei folgende sich überlappende Einteilung vorgenommen wurde: Ein I^2 -Wert von 0–30 % charakterisiert keine oder nur geringe Heterogenität, ein Wert

von 30–60 % eine moderate, ein Wert von 50–90 % eine erhebliche sowie ein Wert über 75 % eine bedeutsame statistische Heterogenität.

Die vorliegenden klinischen Studien setzen nicht durchgängig eine Leukozytendepletion oder Leukozytenreduktion ein. In der Absicht, den Effekt der MAT ohne Bestrahlung darzustellen, wurde für die Outcome-Recherche zunächst auf diese Unterscheidung verzichtet. Fände sich in allen Studien ein Hinweis auf eine erhöhte Tumorrezidivrate und Letalität, sollten die Studien mit Leukozytenreduktion oder -depletion gesondert ausgewertet werden, um den Effekt dieser Technik auf das Outcome zu bewerten. Dann wäre jedoch anzunehmen, dass die Fallzahl der behandelten Patienten deutlich sinken und die Datengrundlage damit schwächer würde. Allerdings wurde die Bestrahlungstechnik auch lediglich nach theoretischen Überlegungen und experimentellen Arbeiten ohne klinische Outcome-Daten in die Richtlinie Hämotherapie [61] übernommen.

Um eine gleiche Argumentationsgrundlage zur Effektivität der alternativen Techniken Bestrahlung und Leukozytendepletion zu schaffen, sollte eine zusätzliche Recherche nach verfügbaren experimentellen Arbeiten zur Klärung der Bedeutung von vitalen Tumorzellen im Retransfundat angestrengt werden. Dabei sollte die Effektivität der Leukozytenreduktion aus allen klinischen und auch experimentellen In-vitro- oder Ex-vivo-Studien untersucht werden („Ex-vivo-Recherche“). Die Ergebnisse dieser Recherche sollten deskriptiv aufgeführt werden.

Ergebnis

Bei dem systematischen Review fanden sich 4 Fallberichte, 2 Fallserien, 3 Metaanalysen, 5 Literaturübersichten, keine randomisierten kontrollierten Studien sowie 27 pro- oder retrospektive Kohorten- oder Observationsstudien mit Vergleichsgruppen (Abb. 1). Die Details der Outcome-Recherche sind in Tab. 1, die der Ex-vivo-Recherche zu Filtration und Reduktion von Tumorzellen in der MAT-Konserve in Tab. 2 dargestellt.

Die Metaanalysen und Fallberichte sind in Tab. 1 aufgeführt, ohne dass sie in die statistische Analyse eingeflossen sind. Alle aufgeführten Metaanalysen (insgesamt 8, sechs neuere seit 2012) mit sehr unterschiedlichen chirurgischen Kollektiven fanden keine erhöhte Rezidivrate oder Letalität bei der Verwendung von MAT. Im Vergleich zur Metaanalyse von Waters aus dem Jahr 2012 [41] fanden sich weitere 7 neuere Einzelstudien, die Tumorrezidiv und Letalität als Outcome untersuchten (in der Tab. 1 markiert mit „Nicht in der Metaanalyse von Jon Waters“). Nur 6 der 31 Einzelstudien benutzten Leukozytenfilter (behandelte Patienten $n = 432$ vs. 1822 ohne Leukozytenreduktion).

Datenqualität

Die Evidenz nach GRADE war bei allen in die Metaanalyse einfließenden Originalarbeiten bezüglich Konsistenz und Präzision minderwertig; niedrig bis sehr niedrig (Evidenzspalte in Tab. 1).

Tumorrezidiv

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 1606 MAT-Behandlungen und 3277 Kontrollpatienten. Die Chance für ein Rezidiv in der Gruppe, die mit MAT behandelt wurde, war gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant geringer (OR 0,71, 95 %-KI 0,58–0,86; Abb. 2). Es wurde keine statistische Heterogenität beobachtet ($I^2 = 0\%$).

Letalität

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 1210 MAT-Behandlungen und 2816 Kontrollpatienten aus 27 Observations- und Kohortenstudien. Es konnte kein Unterschied bezüglich der Letalität beobachtet werden (OR 0,97, 95 %-KI 0,70–1,36; Abb. 3; nicht in der Grafik angegeben ist die Länge der Nachbeobachtungsperiode (dafür: Tab. 1). Jedoch zeigte sich eine erhebliche statistische Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 56\%$). Der Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Letalität war sehr unterschiedlich: Er reichte von 30 Tagen bis zu 10 Jahren.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Gefundene Arbeiten zum Outcome, nach Studienart und Erstautor geordnet

Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Zugrunde liegende Daten		Analysierte Studien	Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis
		Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)				
Metaanalysen und Übersichten							
[4]	Moderat	Literaturreview aus 6 Kohortenstudien (n = 217 vs. Non-MAT (Literaturkollektiv oder Fall-Kontroll-Studien) zum malignomassoziierten Überleben für Leber-, Nieren-, Prostata-, Uterusmalignome, Nachbeobachtungszeit 34,8 Monate		[5–9]	–	Metastaseninzidenz, Rezidive, Lokalrezidiv, Überleben gleich, Komplikationen in der MAT-Gruppe geringer	–
[10]	Moderat	Literaturübersicht aus 8 Kohortenstudien (n = 1175) zum Outcome nach MAT (davon nur n = 230 mit LDF) vs. Fremdblut bzw. Nicht-MAT bei HCC-Chirurgie, mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 46,9 Monate		[6, 11–17]	–	Kein Unterschied im rezidivfreien Überleben (RR = 1,18, 95 %-KI 1,03–1,36, $I^2 = 43,8\%$), aber leichte Überlegenheit der MAT bei Rezidivrate und Überleben (Rezidivrate RR = 0,85, 95 %-KI 0,71–1,02, $I^2 = 0,0\%$; Mortalität HR = 0,80, 95 %-KI 0,58–1,11, $I^2 = 0,0\%$). MAT + LDF besser bezüglich rezidivfreiem Überleben (RR = 1,42, 95 %-KI 1,12–1,81 vs. „pooled“ RR = 1,18, 95 %-KI 1,03–1,36), aber gleich bezüglich Rezidivrate und Mortalität	–
[18]	Moderat	Metaanalyse (n = 4536) mit 14 urologischen Observationsstudien, Vergleich zu Eigen- oder Fremdblut, Nachbeobachtungszeit 32 Monate		[19–30]	Im Vergleich zu Eigenblut reduzierte MAT effektiver den Fremdblutbedarf (MAT [OR 0,34, 95 %-KI 0,15–0,76] vs. Eigenblut [OR 0,76, 95 %-KI 0,39–1,31])	Tumorrezidivrate der MAT-Gruppe im Vergleich zur Fremdblutgruppe war in 2 Studien geringer, in 8 Studien gleich oder in 4 Studien nicht gemessen	–
[31]	Moderat	Metaanalyse mit 40 prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien von Malignomen an Lungen, gynäkologisch, hepatobiliär, gastrointestinal, urologische, Prostata, mit n = 7222 MAT + LDF vs. n = 5579 ohne Transfusion bzw. Fremdblut oder ohne MAT vs. n = 627 Eigenblutspende, Nachbeobachtungszeitraum 3 bis 6 Jahre		[5, 6, 12–14, 17, 20, 24–28, 32–38]	Einige Studien mit reduzierter Fremdblutexposition	Keine Unterschiede hinsichtlich Tumorrezidiv oder -progression, einschließlich keine Unterschiede bei der Überlebensrate	–
[39]	Niedrig bis sehr niedrig	Literaturübersicht, 4 Studien bei Lebertransplantation (s. unten), einzeln, nicht zusammen analysiert		[12, 13, 17, 40]	–	Aus den vorhandenen Daten kann keine Tumoraus-saat bei der Lebertransplantation angenommen werden	Die Autoren empfehlen die MAT routinemäßig zur Lebertransplantation

Tab. 1 (Fortsetzung)

Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Zugrunde liegende Daten Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien	Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis
[41]	Moderat	Metaanalyse mit 10 pro- und retrospektiven Kohortenstudien (n = 769 vs. Fremdblut 1621) mit Leberzell-, Zervix-, Prostata-, Magen- und Rektokolonkarzinom, Nachbeobachtungszeit durchschnittlich 40 Monate, nur eine Studie mit LRF	[5, 6, 15, 17, 21, 23, 27, 32, 35, 37]	–	Tumorprogression oder Rezidivrisiko: OR 0,65 (95 %-KI 0,43–0,98; p = 0,0391; Abb. 2) Subgruppenanalyse der Prostatakarzinome (Abb. 3)	–
[42]	Moderat	Literaturübersicht, 37 Studien mit n = 2245 MAT mit oder ohne LDF; verglichen mit EBS (n = 321), Fremdblut bzw. kein MAT-Einsatz (n = 3428) oder keine Transfusion (n = 299)	[5, 6, 11–14, 16, 17, 20, 21, 24–28, 32, 33, 35–38, 43–45]	–	Die Übersicht kann keine Evidenz finden, die die theoretischen Vorbehalte gegen den Einsatz der MAT mit LDF unterstützen	–
[46]	Niedrig bis sehr niedrig	Literaturübersicht, Erwähnung der 6 Studien zur Lebertransplantation	[6, 11, 13, 15, 17, 40]	–	Die Übersicht bemängelt zwar die Qualität der zugrunde liegenden Evidenz, kann aber keine Gründe gegen den Einsatz der MAT mit LDF bei der Tumorchirurgie des HCC, insbesondere Lebertransplantation, finden	–
Randomisierte kontrollierte prospektive Studie						
[47]		„Feasibility“-Studie, n = 60, (30 MAT + LDF vs. 30 Kontrolle (allogene Transfusion)), Ovarialkarzinom, Nachbeobachtung 10,5 Monate		Rekrutierung komplett (persönliche Mitteilung der Erstautorin vom 12.07.19), Nachbeobachtungsphase zu Ende 2019 beendet, Publikation nicht vor 2020 erwartet Das ist eine Machbarkeitsstudie („feasibility“). Diese Studie demonstriert lediglich, dass die Fragestellung beantwortet werden kann und durchführbar ist. Um genügend statistische Power zu erreichen, muss die eigentliche Studie mit weit größerer Fallzahl abgeschlossen werden		
Observationsstudien						
[11]	Sehr niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 83 (MAT 24 vs. Nicht-MAT 59), Nachbeobachtung 26 ± 15 Monate		–	Gesamtüberleben (p = 0,6), rezidivfreies Überleben (p = 0,9) und Rezidivrate 29,2 % vs. 25,4 % gleich (p = 0,7), ebenso für lokoregionäre bzw. Fernmetastasierung (p = 0,8)	Nicht in letzter Metaanalyse von Jon Waters 2012 [41]
[48]	Sehr niedrig	Retrospektive Beobachtungsstudie (n = 8, keine Kontrollgruppe), MAT und HLM zur Entfernung von ins Gefäßsystem eingewachsenen Tumoren und Lungenmetastasen von Nierenzellkarzinomen und Leiomyosarkomen, Nachbeobachtung 12 Monate		–	Alle 8 Patienten überlebten das erste Jahr ohne Zeichen von Metastasen und Tumorprogress	–
[49]	Niedrig	Prospektive Longitudinalstudie (n = 213, 194 MAT 2001–2010 vs. Non-MAT 2001–2003), Urothelkarzinom der Blase, Nachbeobachtung 24 Monate		Reduktion des autologen/allogenen Transfusionsbedarfs um 70 %, Fremdblutbedarf um 50–60 %	–	Krankhausverweildauer von 18,4 Tagen (2001) auf 10,7 (2010) reduziert

Tab. 1 (Fortsetzung)		Zugrunde liegende Daten		Fremdblutbedarf		Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression		Sonstiges Ergebnis	
Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien	Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis			
[12]	Niedrig	Retrospektive Beobachtungsstudie (n = 158, 122 MAT vs. 36 Non-MAT) Lebertransplantation bei Leberzellkarzinom, Nachbeobachtung 5 Jahre		–	Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Überlebensrate (p = 0,51) und Rezidivfreiheit (p = 0,953, 59,7% vs. 83,3%), MAT kein unabhängiger Prädiktor hinsichtlich Rezidiv (p = 0,512) und Mortalität (p = 0,055)	Nicht in letzter Meta-analyse von Jon Waters 2012 [41]			
[32]	Niedrig	Prospektive Kohorte, n = 92 (MAT 32 vs. 60 Nicht-MAT; keine Retransfusion bei niedrigen Sammelvolumina), Gastrointestinaltumoren, Nachbeobachtung 18 Monate		–	Gesamtrezidivrate (28% vs. 43%, p = 0,9), Pankreasrezidivrate (33% vs. 24%, p = 0,07), lokale rezidivfreie Überlebensrate (22% vs. 17%, p = 0,58), geringere Distanzrezidivrate (16% vs. 25%, p = 0,0427)	–			
[5]	Niedrig	Prospektive Kohortenstudie bei radikalen Hysterektomien (n = 71, 31 MAT vs. 40 Kontrolle ohne Retransfusion), vs. 231 gematchte historische Kontrollen), Nachbeobachtung 24 Monate, 12,4 Jahre später Nachpublikation von Engle et al. [50]		MAT reduzierte den Fremdblutbedarf intra- (p < 0,001) und postoperativ (p = 0,02)	Innerhalb von 24 Monate traten 3 lokale pelvine Tumorrezidive auf (davon eines in der Retransfusionsgruppe), aber keine Metastasen. Nach 12,4 Jahren Mortalität MAT 12,9% vs. Nicht-MAT 17,5%	Keine Tumorzellen im MAT-Reservoir			
[35]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 389 (MAT 87 vs. EBS 245 vs. NT 57), Prostatakarzinom, Nachbeobachtung 40,2 Monate		–	Keine Unterschiede bei der Rezidivrate (biochemisch) MAT vs. EBS vs. NT (15% vs. 16% vs. 19%, p = 0,784) Rezidivrisiko nach MAT am geringsten (OR 0,81; 95%-KI 0,33–2,00) vs. NT (OR 0,66; 95%-KI, 0,21–2,08)	–			
[51]	Niedrig	Retrospektive Beobachtungsstudie („single center“, n = 176, MAT-LDF 63 vs. 113 Fremdblut), Metastasen Chirurgie an der Wirbelsäule), retrospektiv über knapp 4 Jahre		MAT + LDF ist kostenneutral und reduziert das Risiko, Fremdblut zu erhalten, um 59% (OR = 0,407, p = 0,03)	Gleiche Überlebens- und Komplikationsrate (χ ² = 0,245, p = 0,62)	Die Verweildauer mit MAT ist 3,76 Tage kürzer (p = 0,028) Nicht in letzter Meta-analyse von Jon Waters 2012 [41]			
[13]	Niedrig	Prospektive Kohorte, n = 136 (MAT 40, vs. 96 Nicht-MAT), Nachverfolgung 38 Monate		–	Tumorrezidivrate nicht unterschiedlich (MAT 13% [5/40] vs. Nicht-MAT 19% [18/96], p = 0,29)	–			
[6]	Niedrig	Prospektive Kohorte, (n = 104, 50 MAT vs. 54 EBS), Leberresektion für Leberzellkarzinom, Nachbeobachtung 12 Monate		Fremdblutbedarf durch MAT reduziert (814 ± 397 ml vs. EBS 3466 ± 1811 ml; p < 0,05)	Kein Unterschied bezüglich Rezidivrate (62,8% vs. 67,3%) und Überlebensraten (61,9% vs. 52,8%)	–			
[52]	Niedrig	Prospektive Kohortenstudie, Kosteneffizienzstudie (n = 172, n = 86 MAT und Eigenblut vs. n = 86 Eigenblutspende ohne MAT), Prostatakarzinome		Fremdblutbedarf in beiden Gruppen gleich (je 8%, 3,3 Einheiten EBS vs. 2,9 Einheiten EBS + MAT, p = 0,76)	–	MAT erhöhte die Kosten um 433 US \$			

Tab. 1 (Fortsetzung)

Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Zugrunde liegende Daten		Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis
		Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien			
[20]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 1862 (MAT 395 vs. Nicht-MAT 1467), Prostatakarzinom, Nachbeobachtung 47 Monate		Fremdbluttransfusionsrate durch MT geringer (0,6% vs. 3–20%)	Mit und ohne MAT waren vergleichbare rezidivfreie Überlebensraten festzustellen (5 Jahre: 82,4% vs. 83,7%; 8 Jahre: 73,4% vs. 76,6%; p = 0,32)	Nicht in letzter Metaanalyse von Jon Waters 2012 [41]
[21]	Niedrig	Prospektive Kohorte, historische Fall-Kontroll-Studie n = 163 (MAT + LDF 62 vs. Nicht-MAT 101); Prostatakarzinome, Nachbeobachtung 25 Monate		Fremdblutbedarf durch MAT + LDF geringer (3% vs. 14%, p = 0,04)	Progressionsfreie Überlebenszeit gleich (p = 0,41), Trend besser in MAT + LDF-Gruppe	–
[14]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 319, (MAT + LDF 222 vs. Nicht-MAT 97), Lebertransplantation für Leberzellkarzinom, Nachbeobachtung 1, 2 und 5 Jahre		–	Gesamttumorrezidiv (HR, 0,85; 95%-KI, 0,47–1,53; p = 0,579) und intrahepatisches Rezidiv (HR, 0,75; 95%-KI, 0,36–1,56, p = 0,44) im Trend geringer, extrahepatisches Rezidivrisiko identisch (HR, 1,00; 95%-KI, 0,49–2,04, p = 0,999)	Nicht in letzter Metaanalyse von Jon Waters 2012 [41]
[53]	Sehr niedrig bis niedrig	Prospektive Beobachtung, n = 49 (MAT, keine Kontrollgruppe, 24 Monate Nachbeobachtung)		–	Kein Hinweis auf Tumoraussaat, Zweijahresüberlebensrate war 88%, Rezidive 21%	–
[15]	Niedrig	Prospektive Beobachtungsstudie, n = 96, (MAT 46 vs. Nicht-MAT (Fremdblut- und Plasma, 50), Hepatektomie bei HCC, Nachbeobachtung 8 Jahre)		–	Signifikant höhere Zehnjahresüberlebensraten und rezidivfreies Intervall in der MAT-Population (20% vs. 8%, p < 0,05), insbesondere mit kurativer Resektion und im HCC-Stadium I/II (keine Unterschiede im HCC-Stadium III/IV)	Gleiche Patienten wie in [6], jetzt längere Nachbeobachtung
[16]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 230 (MAT 121 vs. Nicht-MAT 109), Nachbeobachtung 53 Monate		Fremdblutbedarf bei MAT geringer (3,7 Einheiten vs. 9,9, p < 0,01)	Rezidivfreies Überleben gleich (83,3% vs. 77,4%, p = 0,31)	Postoperative Komplikationen (Nachblutungen, Nierenfunktionsstörungen und Harnwegsinfektionen ohne MAT häufiger, p < 0,05)
[22]	Niedrig	Retrospektive Beobachtungsstudie, (Single center), n = 67, davon 33 MAT, Nephrektomien bei Nierenzellkarzinom		Trend zum höheren Fremdbluttransfusionsbedarf in der MAT-Gruppe (21% vs. 8%), aber auch 3-mal höherer Blutverlust und längere Operationsdauer	Ein Todesfall in der Nicht-MAT-Gruppe nach 23 Monaten (Interquartilen: 8 bis 42 Monate), keine Unterschiede bezüglich Rezidiv oder Metastasierung oder malignombezogener Sterblichkeit	Nicht in der Metaanalyse von Jon Waters 2012 [41] Kein Unterschied bei Komplikationsrate (21% vs. 17%, p = 0,83), Verweildauer (3 vs. 3 Tage, p = 0,09) Nicht in der Metaanalyse von Jon Waters 2012 [41]

Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Zugrunde liegende Daten		Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis
		Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien			
[23]	Sehr niedrig bis niedrig	Retrospektive Beobachtungsstudie n = 103; (MAT + LRF 40 vs. EBS 63), Prostatakarzinom, Nachbeobachtung bis 3 Jahre		EBS effektiver zur Fremdblutvermeidung (0 vs. 6,3 % in MAT) aufgrund von Selektion der nichtanämischen Patienten in die EBS. Die EBS-Patienten hatten durch die Spenden prä- und postoperativ höhere Anämiewerte	Keine Unterschiede hinsichtlich Rezidivrate	Verweildauer vergleichbar
[54]	Sehr niedrig	Prospektive Kohorte, n = 20 (MAT + LDF), keine Kontrollgruppe, kolorektales Karzinom, Pankreasadenokarzinom		Vergleichsweise geringer Fremdbluttransfusionsbedarf	–	Kein Tumorzellnachweis in den gefilterten Retransfunden
[37]	Niedrig	Retrospektive Kohorte (n = 156, davon 50 MAT), Zervixkarzinom, Nachbeobachtung 22 Monate (Range 0 bis 89 Monate)		Signifikant weniger Fremdblutexposition in der MAT (-12 % vs. 30 %; p = 0,02)	Überlebensrate gleich (86 % vs. 85,6 % historischer Vergleich), ausschließl. lokale Rezidive in der MAT-Gruppe	Komplikationsrate gleich für Fieber, Sepsis, Lungenembolie, Platzbauch, Thrombose etc.
[17]	Niedrig	Prospektive Kohorte, n = 47, (31 MAT vs. 16 Nicht-MAT), Leberzellkarzinom, 4 Jahre Nachverfolgung		Erheblich mehr Fremdblut in der MAT-Gruppe: EK-Transfusion 56 % vs. 10 %, p < 0,0009; FFP 44 % vs. 13 %, p = 0,02)	Kein Unterschied in der Tumorrezidivrate (MAT 6,4 % vs. Nicht-MAT 6,3 %)	Mehr Leberzirrhose und vermutlich komplexere Transplantationen in der MAT-Gruppe
[24]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 1038 (MAT 265 vs. Nicht-MAT 773) Prostatakarzinom, Nachbeobachtung 40 Monate		–	Fünfjahresrezidivrate (biochemisch) nicht unterschiedlich MAT 15 % vs. 18 %; p = 0,76), rezidivfreie Überlebenszeit gleich (MAT 27,9 ± 30,3 Monate vs. 32,1 ± 29,5 Monate; p = 0,49)	–
[25]	Niedrig	Retrospektive Kohorte, n = 378 (MAT 65 vs. Nicht-MAT 313), Urothelkarzinom der Blase, Nachbeobachtung 19 Monate		MAT-Patienten hatten einen wesentlich höheren Blutverlust (862 ml vs. 537 ml), erhielten zu einem höheren Prozentsatz Fremdblut (37 % vs. 16,3 %), aber gleiche Volumina an Fremdblut (652 vs. 639 ml)	Krankheitsspezifische Überlebensrate gleich (72,2 % vs. 73,0 %, p = 0,9), ebenso allgemeine Überlebensrate (63,9 % vs. 65,8 %, p = 0,7)	–

Tab. 1 (Fortsetzung)

Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Zugrunde liegende Daten		Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis
		Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien			
[55]	Sehr niedrig	<p>Prospektive Kohorte, n = 10 (MAT alleinig 6 vs. MAT in Kombination mit EBS 4, keine Vergleichsgruppe ohne MAT), Blasenkarzinome, Nachbeobachtung 4 Jahre</p>		MAT + EBS eliminiert Fremdblutrisiko, Transfusionsrate MAT + EBS vs. EBS 0% vs. 66,6%	Überlebensrate MAT + EBS vs. MAT 75% vs. 33,3%	–
[56]	Sehr niedrig	<p>Prospektive Beobachtungsstudie, n = 20, MAT unfiltriert in Kombination mit EBS, ohne Kontrollgruppe</p>		Erhebliche Fremdbluteinsparung, zu 96% ausschließlich Versorgung mit autologem Blut (nur ein Patient brauchte Fremdblut)	–	–
[26]	Niedrig	<p>Retrospektive Kohorte (Single center, „single surgeon“, n = 74 [MAT 42 vs. EBS 32]), radikale Prostatektomien, Vergleich zu Eigenblutspende EBS, Nachbeobachtung 4,75 Jahre</p>		–	Rate für Metastasierung in der Eigenblutgruppe höher (EBS 12,5% vs. MAT 0%, p = 0,03). Rezidivrate bei MAT deutlich geringer (biochemisch) (EBS 34,4% vs. MAT 9,5%; p = 0,02) Keine Mortalitätsunterschiede (EBS 9,4% vs. 0%; p = 0,08)	Nicht in letzter Meta-analyse von Jon Waters 2012 [41]
[27]	Niedrig	<p>Prospektive Kohorte, n = 112 (MAT 48 vs. Nicht-MAT 64), Prostatakarzinom, Nachbeobachtung 46 Monate</p>		–	Rezidivrisiko bei MAT: OR 0,766 (95%-KI, 0,33–1,80)	–
[28]	Niedrig	<p>Prospektive Kohorte, n = 50 (Mat + LRF 25 vs. Nicht-MAT 25), Prostatakarzinom, Nachbeobachtung 16 Monate</p>		Fremdblutbedarf unter MAT geringer, sowohl transfundierte Patienten (MAT 20% vs. 72%) als auch Konservenanzahl (Gruppenvergleich: n = 16 vs. n = 69)	Rezidivrate geringer (biochemisch) mit MAT (4% vs. 16%), keine Hinweise auf Tumorausssaat	Nicht in letzter Meta-analyse von Jon Waters 2012 [41]
[8]	Niedrig	<p>Prospektive Kohorte, n = 39 (MAT 20 vs. Fremdblut 19), Nierenzellkarzinom, Nachbeobachtung 5 Jahre</p>		–	Mortalität gleich in beiden Gruppen (40,9 vs. 42,1%), Rezidivrate ebenfalls gleich	Nicht in letzter Meta-analyse von Jon Waters 2012 [41]
[57]	Niedrig	<p>Retrospektive Beobachtung, n = 39, MAT zur Leberresektion</p>		–	Kein Unterschied zu Überlebensrate, rezidivfreier Periode und Metastasenentwicklung von nicht mit MAT behandelten Patienten	–

Tab. 1 (Fortsetzung)		Zugrunde liegende Daten		Fremdblutbedarf		Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression		Sonstiges Ergebnis	
Zitation	Evidenzlevel nach GRADE	Fachdisziplin, Studienform, Fallzahl (n), Vergleichsgruppe, Nachbeobachtungszeit (MAT-Gruppe)	Analysierte Studien	Fremdblutbedarf	Rezidivrate, rezidivfreies Überleben, Metastasen, Tumorprogression	Sonstiges Ergebnis			
Fallserien									
[43]	Sehr niedrig	Fallserie, spinale Metastasen Chirurgie, n = 10, Nachbeobachtung 9,5 Monate		–	Keine Tumoraussaat beobachtet	–			
[58]	Sehr niedrig	Fallserie, Gynäkologie, n = 3, Nachbeobachtung 9,5 Monate		–	Bei 2 Patienten keine Metastasen oder Tumorprogression, ein Patient hatte vor der Tumoroperation schon in die Leber metastasiert, MAT + LRF war nicht ursächlich mit Tumorprogression in Verbindung zu bringen	–			

95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall, EBS Eigenblutspende, EK Erythrozytenkonzentrat, GRADE „grade of recommendations“, HCC hepatozelluläres Karzinom, HR „hazard ratio“ Maß für die statistische Heterogenität zwischen Studien, FFP „fresh frozen plasma“, LDF Leukozytendepletionsfilter, LRF Leukozytenreduktionsfilter, MAT maschinelle Autotransfusion, NT keine Transfusion, OR „odds ratio“, RCT randomisierte kontrollierte Studie, RR relatives Risiko

Fremdblutexpositon: Transfusionsrate und -bedarf

Die Transfusionsrate aus den Studien ($n = 13$ Studien, Patientenanzahl MAT vs. Kontrolle 1305 vs. 3288) sollte die Anzahl der allogenen transfundierten Patienten erfassen. Ein OR konnte aufgrund der zu hohen Heterogenität ($I^2 = 92\%$; **Abb. 4**) zwischen den Studienergebnissen nicht berechnet werden. Die statistische Aufarbeitung des Fremdblutbedarfs (das notwendige Transfusionsvolumen an homologen Konserven) aus den Studien ($n = 7$, MAT-Patientenzahl vs. Kontrollpersonen 590 vs. 742, **Abb. 5**), die das transfundierte Fremdblutvolumen erfasste, war nicht möglich, da die Studien nicht vergleichbar waren (erhebliche statistische Heterogenität $I^2 = 100\%$) und einige Studien aufgrund der Patientenselektion erheblich voneinander abwichen (z. B. Ubee et al. [28]). Die Selektionskriterien in vielen relevanten Studien (z. B. [13, 16, 22, 24, 32] etc.) waren so beschaffen, dass die MAT-Gruppe sich über stärkere Blutungen, schwierige Resektionen und komplexere Fälle definierte. Oftmals waren die Blutverluste in den MAT-Gruppen höher, was aber wegen des Selektionsbias nicht näher untersucht werden konnte.

Krankenhausverweildauer

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 327 MAT-Behandlungen und 326 Kontrollpatienten. In der Studie von Raval et al. wurde in der Kontrollgruppe eine Standardabweichung von 0 berechnet; daher wurde diese nicht in die Metaanalyse aufgenommen. Es konnte kein Unterschied bezüglich der Krankenhausverweildauer beobachtet werden (MD $-0,17$ Tage, 95 %-KI $-0,62$ – $0,28$; **Abb. 6**). Jedoch fand sich eine erhebliche statistische Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 72\%$).

Wirksamkeit von Leukozytenreduktion/-depletion

Die Studien zur Effektivität der Depletionsfilter für die Retransfusion von prozessiertem Wundblut wurden zusammengetragen und in **Tab. 2** dargestellt.

Tab. 2 Gefundene Ex-vivo-Arbeiten, nach Erstautor geordnet

Zitation	Studienform, Fallzahl (n), Studienziel	Methodik des Zellnachweises	Resultat
[48]	Retrospektive Beobachtungsstudie (n = 8), MAT und HLM zur Entfernung von ins Gefäßsystem eingewachsenen Tumoren	Mikroskopie	Beobachtung: Die HLM-Filter waren voller Tumorzellen
[33]	Prospektive Beobachtungsstudie für die Malignomchirurgie an Endometrium, Ovar und Gebärmutterhals (n = 50, MAT + LDF)	Dichtegradientenzentrifugation, „Cytospin-specimen“-Identifikation von Zytokeratinen mithilfe von 2 monoklonalen Zytokeratinantikörpern (MNf116) und Zytokeratin (AE1/AE3) und negativer Kontrollen, Hämatoxylinfärbung	LDF erfolgreich: keine vitalen Zellen im gefilterten Retransfundat
[5]	Prospektive Kohortenstudie bei radikalen Hysterektomien (n = 71 (31 MAT vs. 40 Kontrolle ohne Retransfusion))	Ohne Beschreibung der Methodik	Beobachtung: keine Tumorzellen in Reservoir und MAT-EK
[69]	In-vitro-Experiment mit Prostatakarzinom-, Hypemephirom- und transitionellen Tumorzellen	„Cell counter“ (Hämazytometer) und Trypan-blue-Exklusionsmethode	Beobachtung: LDF (Pall Filter RC-400, Pall Biomedical Products Corp., NY, USA) erfolgreich zur Tumorzellbeseitigung, Nachweis in Reservoir und Retransfundat, nicht mehr nach LDF
[70]	Ex-vivo-Modell ohne MAT, nur zur Kapazität der Filter mit Kolorektaltumorzellen HT29 und von dessen Lebermetastasen, Magenkarzinom- und Leberzellkarzinomzellen	Cell counter, Immunzytochemie und Mikroskopie	Beobachtung: Die mediane Depletionsrate betrug 99,96 % (99,6–100 %), Effektivität ohne Nachweis einer Korrelation zur Tumorzellzahl. Verwendet wurde der Pall Filter LeucotrapWB® RC-100, Pall Biomedical, Deutschland
[63]	Prospektive „Case-control“-Studie bei n = 61 Patienten mit abdominalen, orthopädischen, urologischen, gynäkologischen oder Kopf-Hals-Tumoren vs. 15 Kontrollpersonen ohne Malignom	Dichtegradientenzentrifugation, Cytospin-specimen-Identifikation von Zytokeratinen und nukleolären „Organizer“-Regionen, Zellkolonie-Assay; Invasivität in Boyden Kammern und Tumorgenität in Nacktmäusen	Beobachtung: Tumorzellzahl im gewaschenen Autotransfusionsblut erstreckt sich von 1×10^5 bis 7×10^6 . Die Zellen sind zu Proliferation, Invasivität und Tumorsiedlung befähigt
[83]	Prospektive Beobachtung (n = 11), Nasopharynx-, Bronchial-, Mamma-, Nierenzell- und Prostatakarzinome	Durchflusszytometrie und Markierung mit Panzytokera-tinantikörper	LDF erfolgreich: Tumorzellquantität im Reservoir wurde durch Waschen und LDF signifikant reduziert (p = 0,04). Zwar im MAT-EK noch bei 27,3 % der Patienten Tumorzellen zu finden, aber nicht mehr nach LDF
[84]	Prospektive Kohorte, n = 50 MAT + LDF, metastasierender epithelialer Tumor, Tumorzellensuche	Hämatoxylin-Eosin-Färbung, „cytokeratin immunostains“ mit monoklonalem Mausantikörper für AE1/3, MNf116 und CAM5.2	LDF erfolgreich: Tumorzellen fanden sich im MAT-Reservoir von 24 von 50 Patienten und im MAT-EK bei 4 von 50 Patienten, nach LDF keine Tumorzellen gefunden
[85]	Laborexperiment, epitheliale Tumorzellen	Fluoreszenzmikroskopie	Reduktion der Tumorzellen durch den Wachsvorgang ohne Filtration um 86 % \pm 13 %, p < 0,001
[40]	Prospektive Beobachtungsstudie, n = 32, MAT + LDF, HCC, Nachweis von Tumorzellen	Nachweis der Zellen mithilfe der „nested reverse transcription-polymerase chain reaction“ (RT-PCR) mit einer hohen Sensitivität (bis zu 1–10 Zellen/5 ml Blut) und abschließlichen Spezifität für HCC-Zellmaterial	LDF im Normalfall ohne hohe Tumorzellzahl erfolgreich: Im Reservoir fanden sich bei 62,5 % der Patienten Tumorzellen, die zu 75 % auch in MAT-EK (Retransfundat) gelangen. Der Filtergebrauch eliminiert in 80 % der Fälle die restlichen Tumorzellen, außer bei den 20 % der Fälle mit rupturierten Tumoren
[72]	In-vitro-Experiment mit kolorektalen Tumorzellen	Nachweis mit Durchflusszytometrie (CD45 ⁺ /CD326 ⁺ cells/interleukin) und Immunhistologie, Zytologie mit Papanicolaou-Färbung	LDF erfolgreich: Der Waschvorgang beseitigt 20–85 %, die LDF 99,9 % der verbliebenen Zellen
[54]	Prospektive Kohorte, n = 20 (MAT + LDF), kolorektales Karzinom, Pankreasadenokarzinom, Fremdblutbedarf	FACS, Fluorochromantikörper, Wright-Giemsa-Färbung, Antikörpernachweise auf humanes Zytokeratin	LDF erfolgreich: kein Tumorzellnachweis in den gefilterten Retransfundaten und im zusätzlichen positiven Kontrolleexperiment mit Pankreastumorzellen

Tab. 2 (Fortsetzung)

Zitation	Studienform, Fallzahl (n), Studienziel	Methodik des Zellnachweises	Resultat
[38]	Prospektive Beobachtungsstudie, n = 16, MAT + LDF, Bronchialkarzinome, Untersuchung auf Tumorzellen	Dichtegradientenzentrifugation, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Antikörpernachweise auf humanes Zytokeratin	LDF erfolgreich: Bei 9 von 16 (56%) Patienten fanden sich Bronchialtumorzellen im MAT-EK, die alle durch LDF beseitigt werden konnten
[71]	Prospektive Beobachtungsstudie, n = 15; MAT + LRF + Bestrahlung 25 Gy, Prostatakarzinome	RT-PCR und Tumormarker (prostatakarzinomspezifisches Gen GSTP-1)	Leukozytendepletion nicht getestet, LRF (Leukotrap® RC, Pall Medical, East Hill, NY, USA und TLR®, Pall Medical Lakewood, CO, USA) nur bedingt erfolgreich, abhängig vom verwendeten Filter; es fanden sich noch Hinweise auf biochemisch diagnostiziertes Rezidiv (Prostata-spezifisches Antigen) bei 2 von 15 untersuchten Patienten (Das Retransfundat war jedoch nicht retransfundiert worden)
EK Erythrozytenkonzentrat, FACS „fluorescence-activated cell sorting“, HCC hepatozelluläres Karzinom, HLM Herz-Lungen-Maschine, LDF Leukozytendepletionsfilter, MAT maschinelle Autotransfusion, Antikörpernachweise auf humanes Zytokeratin, Nachweis auf epitheliale Tumoren in stark differenzierten Zellen, RT-PCR, „reverse transcription polymerase chain reaction“			

Es fanden sich 14, meist experimentelle Studien (5 davon In-vitro-Studien), die Filter auf verschiedenen Entwicklungsstufen untersuchten. Aufgrund der unterschiedlichen Methodik, der oftmals fehlenden Kontrollgruppen und der verschiedenen Modelle der verwendeten Filter war eine Zusammenfassung aller Resultate nicht sinnvoll. Die neuesten Entwicklungen der Filtrationstechnik resultierten in allen Studien bei normalem Einsatz der Absaugung ins Autotransfusionsgerät im fehlenden Nachweis von Tumorzellen im filtrierten Retransfundat. Lediglich in der Studie von Liang et al. [3] ergab sich ein Hinweis auf die quantitative Erschöpfung der Filtrationskapazität bei rupturierten Tumoren und extrem hoher Anzahl von Tumorzellen im Reservoir. Der von Liang et al. verwendete chinesische Filter hat eine Kapazitätsgrenze von 1×10^6 Leukozyten/400 ml Blut; die von den Autoren des vorliegenden Beitrags üblicherweise verwendeten Filter eliminieren 10^7 – 10^8 Zellen/200 ml Blut. Hansen et al. [75] berichten von einer Tumorzellzahl bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen von 1×10^1 bis zu 7×10^6 . Eine einfache Filterpassage beseitigt bei normalem chirurgischem Verlauf diese Menge von enthaltenen Tumorzellen. In der Arbeit von Liang et al. wurde das Cell-saver-Blut nach der Ruptur eines hepatozellulären Tumors mit 2 Filtern behandelt und die Ergebnisse wurden mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) untersucht. In 2 von 15 Fällen mit hohem Tumorzellgehalt waren in der ersten Filterpassage nicht alle MAT-Konserven tumormaterialfrei, aber alle nach der 2. Filtration.

In 2 nachfolgenden Arbeiten mit kolorektalen Tumorzellen wurde die Effektivität des einmaligen Filtrationsprozesses untersucht: Die Filtrationseffektivität beim Retransfundats durch einen LDF betrug 99,6% [70] bis 99,9% [72].

Diskussion

Der Einsatz von MAT bei tumorchirurgischen Eingriffen ist mit einem verringerten Tumorrezidivrisiko für die behandelnden Patienten sowie einer mit den jeweiligen Kontrollgruppen vergleichba-

ren Letalität und Krankenhausverweildauer verbunden. Obwohl die Datenqualität der zur Verfügung stehenden Studien gering ist und keine randomisierten Studien existieren, ergeben sich keine Hinweise auf die klinische Relevanz evtl. im Retransfundat verbliebener Tumorzellen. Das ist hinsichtlich der großen Seltenheit der Tatsache, dass viele Studien bei der Untersuchung desselben Objekts zum gleichen Ergebnis kommen, bemerkenswert.

Outcome nach Retransfusion (Outcome-Recherche)

Aus den analysierten Outcome-Studien ergibt sich im Vergleich zu untransfundierten, eigenblut- oder fremdbluttransfundierten Patienten kein Hinweis auf ein nachteiliges Outcome der Patienten, die autologe MAT-Erythrozytenkonzentrate unbestrahlt zurücktransfundiert bekamen. Der Einsatz der MAT bewirkte in 11 von 18 Studien mit Kontrollgruppen eine Fremdbluteinsparung. In keiner Studie (*beachte*: auch nicht im Vergleich zu keiner Transfusion oder zum Eigenblut) war/waren eine verringerte Überlebens-, eine erhöhte Rezidivrate, Hinweise auf Tumorprogression oder ein verkürztes rezidivfreies Intervall nachzuweisen. Untersucht wurden fast alle gängigen operativ therapierbaren Tumorarten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit im Median von 36 Monaten (1 + 3. Quartil 22 bis 48 Monate).

Es handelt sich bei den der Analyse zugrunde liegenden Publikationen allerdings bestenfalls um prospektive Kohorten- oder Observationsstudien mit relevanten Vergleichsgruppen (solche ohne Retransfusion des MAT-Bluts, Patienten, die mit Fremdblut oder vorher gespendetem Eigenblut transfundiert wurden, oder Patienten, die gar keine Transfusion benötigten). Eine prospektive randomisierte Studie in diesem Bereich existiert nicht. Die Evidenz der Outcome-Recherche entspricht daher weitestgehend einer Expertenmeinung (je nach verwendeter Systematik) und ist damit nicht zufriedenstellend. Allerdings wurden in den bisherigen Metaanalysen große Fallzahlen analysiert (Range 217–4883) und in den Kohorten- bzw. Observationsstudi-

Hier steht eine Anzeige.



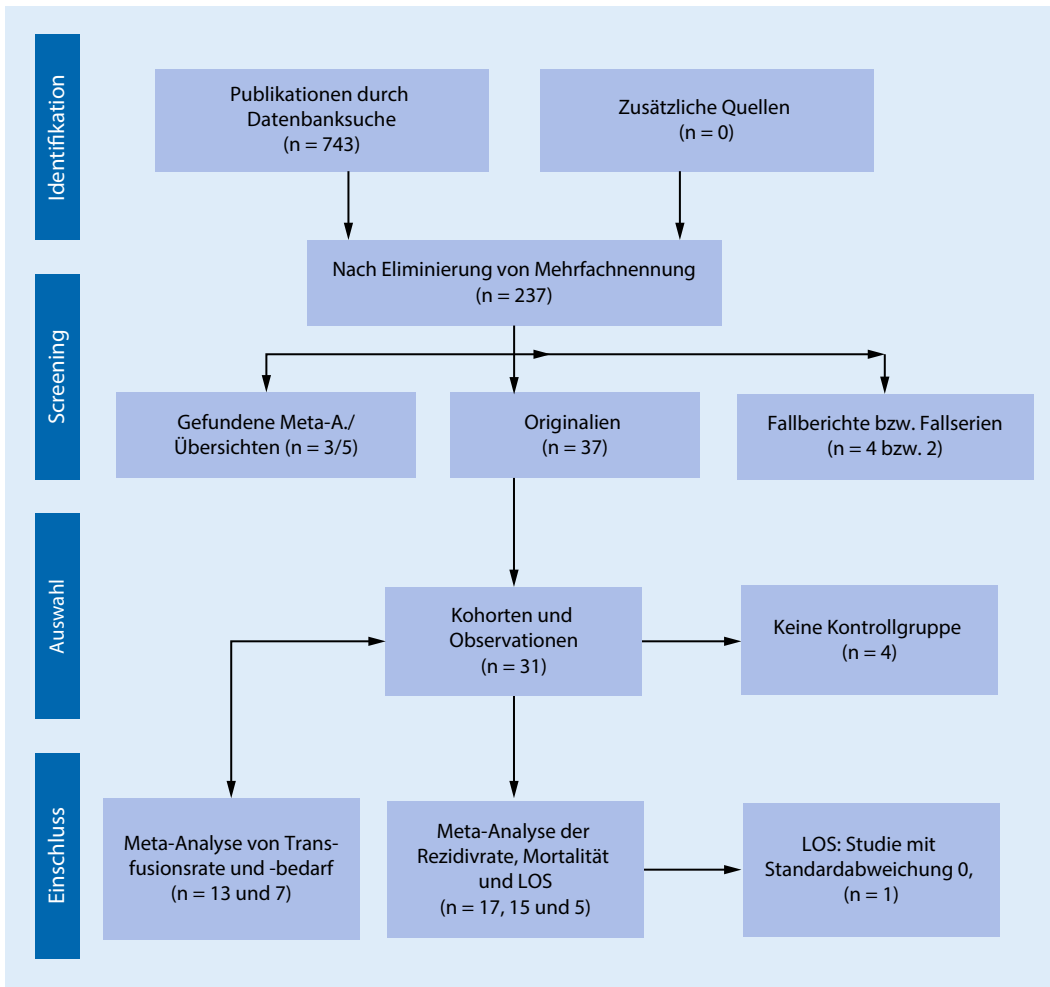


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm der Recherche gemäß Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses for Protocols (PRISMA). LOS Krankenhausverweildauer (Moher et al. [86])

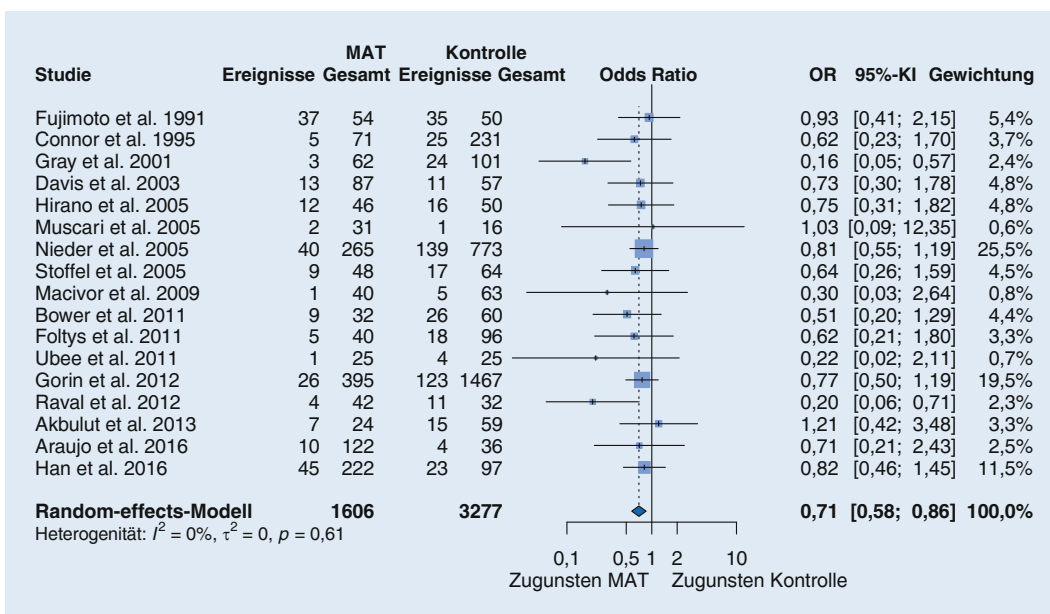


Abb. 2 ◀ Rezidivrate aus den Studien ($n = 17$, Patientenzahl MAT vs. Kontrolle 1606 vs. 3277), die Tumorzidive untersuchten. Die Anzahl der erfassten Patienten wird in der Abbildung des „odds ratio“ mit der Größe des Quadrats angegeben, die horizontalen Linien sind die Konfidenzintervalle der Einzelstudien. Nicht in der Graphik angegeben ist die Länge der Nachbeobachtungsperiode (dafür siehe Tab. 1). KI Konfidenzintervall; LOS Krankenhausverweildauer, MAT maschinelle Auto-transfusion; OR „odds ratio“

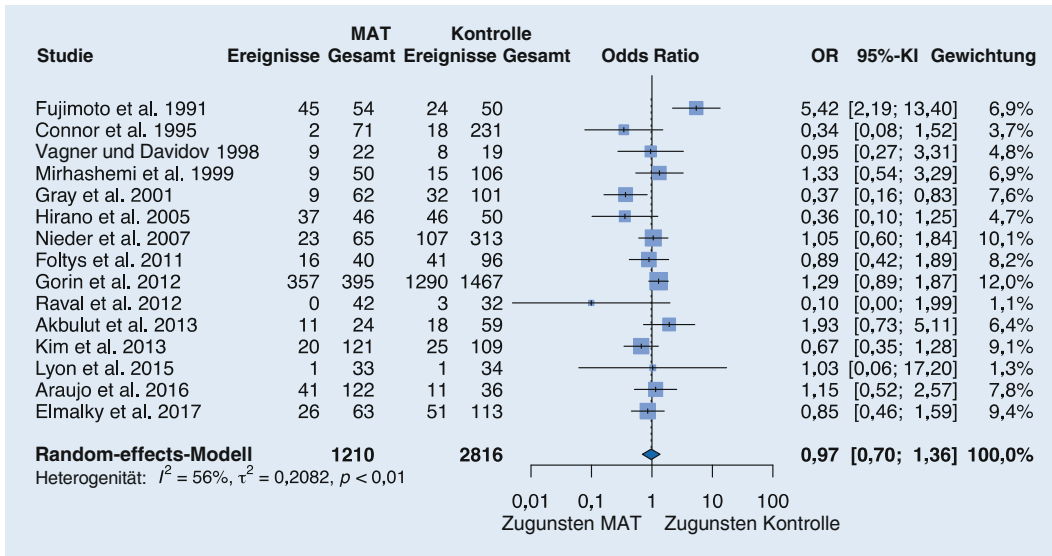


Abb. 3 ◀ Letalitätsrate aus den Studien ($n = 15$, Patientenanzahl MAT vs. Kontrolle 1210 vs. 2816), die die Sterblichkeit oder die Überlebensrate untersuchten. Die Anzahl der erfassten Patienten wird in der Abbildung des „odds ratio“ mit der Größe des Quadrats angegeben, die horizontalen Linien sind die Konfidenzintervalle der Einzelstudien. Nicht in der Graphik angegeben ist die Länge der Nachbeobachtungsperiode (dazu siehe **Tab. 1**). KI Konfidenzintervall; MAT maschinelle Autotransfusion; OR „odds ratio“

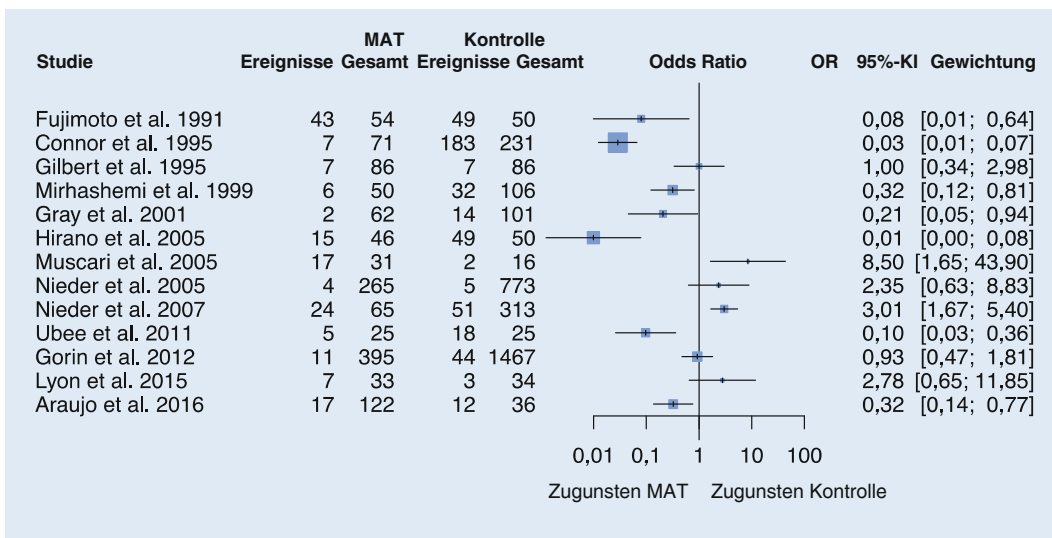


Abb. 4 ◀ Transfusionsrate aus den Studien ($n = 13$, Patientenanzahl MAT vs. Kontrolle 1305 vs. 3288), die die Anzahl der allogenen transfundierten Patienten erfasste. Eine „odds ratio“ kann hier aufgrund der zu hohen Heterogenität ($I^2=92\%$) der Ergebnisse nicht errechnet werden. KI Konfidenzintervall; MAT maschinelle Autotransfusion; OR „odds ratio“

en insgesamt 2254 MAT-Patienten mit 4080 Kontrollpatienten verglichen. Von allen MAT-behandelten Patienten erhielten nur 397 ein leukozytenfiltriertes/ depletiertes Retransfundat zurück.

Effektivität der Leukozytenfiltration (Ex-vivo-Recherche)

Die Effektivität der Filtration des Retransfundats durch einen Leukozyten-depletionsfilter beträgt 99,6% [70] bis 99,9% [72]. Dieser Filtrationserfolg ist von mehreren Arbeitsgruppen überzeugend in vivo bestätigt worden (**Tab. 2**, z. B. [33, 40, 87]). Zum Vergleich mit der Effektivität der Bestrahlung des autologen MAT-Produkts zur Beseitigung der malignen Zellen geben Hansen et al.

und einer Zellzahl von 10^7 malignen Zellen eine Effektivität der Bestrahlung mit 50 Gy von 99,86% [75] an. Zum Outcome nach Retransfusion der bestrahlten MAT-Konserven existieren keine Daten. Somit stehen beim Einsatz der MAT zwei nahezu gleichwertige Methoden zur Elimination der Tumorzellen zur Verfügung.

Die vorliegende aktuelle Metaanalyse konnte in Übereinstimmung mit den früheren Metaanalysen darlegen, dass es entgegen den Empfehlungen der deutschen Querschnittsleitlinien aus dem Jahr 2014 und der Hämotherapierichtlinie 2017 keinen Nachweis gibt, dass MAT ohne Bestrahlung Tumoraussaat und -progression fördert. Im Gegenteil: Die Reduktion der Tumorzellen mithilfe

des LDF ist ebenso wirksam oder sogar effektiver als die Bestrahlung. Das ist nicht nur für die gut belegte Sicherheit in der onkologischen Chirurgie der Prostata nachgewiesen, sondern bei einer Vielzahl von Tumoren und Metastasen. Eher können die Effekte der verminderten Fremdbluttransfusion, verkürzte Krankenhausverweildauer und wie in der vorliegenden Analyse sogar ein verringertes Rezidivrisiko angenommen werden (**Abb. 2**, **Tab. 1**). Allerdings muss auch eingeräumt werden, dass die zugrunde liegende Evidenz niedrig ist: Es gibt zu diesem Thema keine einzige prospektive randomisierte Studie. Die Studie „Trial of intraoperative cell salvage versus transfusion in ovarian cancer“ (TIC TOC) mit randomisiertem

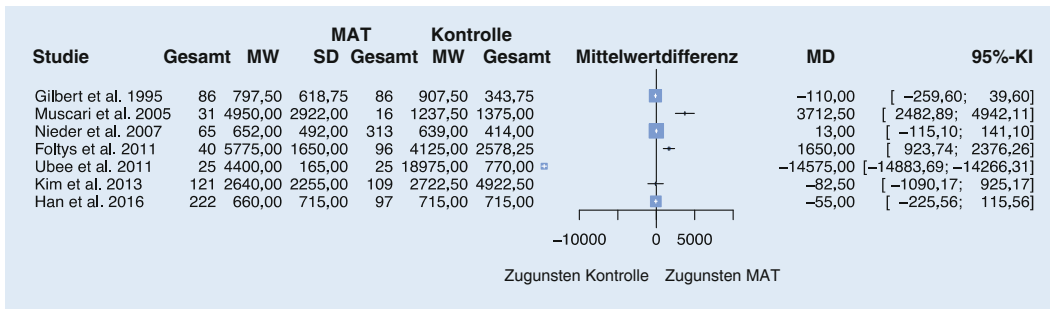


Abb. 5 ▲ Fremdblutbedarf (das notwendige Transfusionsvolumen an homologen Konserven) aus den Studien ($n = 7$, Patientenzahl MAT vs. Kontrolle 590 vs. 742), die das transfundierte Fremdblutvolumen erfassten. Die statistische Aufarbeitung ist nicht möglich, da die Daten nicht vergleichbar (Heterogenität $I^2 = 100\%$) sind und einige Studien aufgrund der Patientenselektion erheblich abweichen (z.B. [28]). KI Konfidenzintervall; MAT maschinelle Autotransfusion; MD Mittelwertdifferenz; MW Mittelwert; SD „standard deviation“ (Standardabweichung)

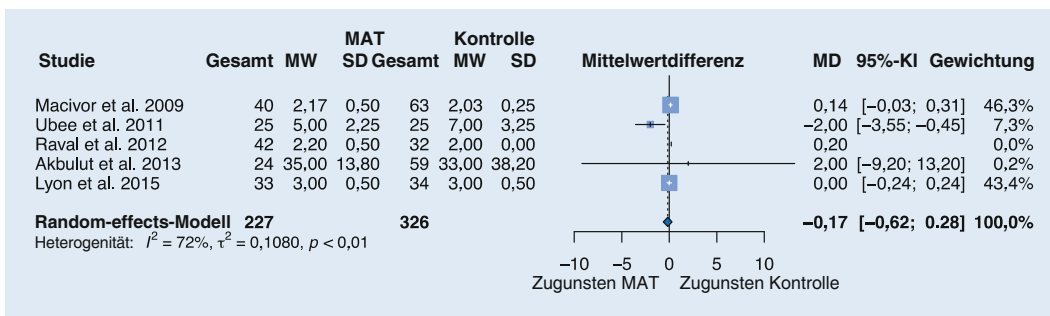


Abb. 6 ▲ Krankenhausverweildauer in Tagen aus den Studien ($n = 5$, Patientenzahl MAT 227 vs. Kontrolle 326), die dieses Outcome untersuchten. Die Studie von Raval et al. [26] hat in der Kontrollgruppe eine Standardabweichung von 0 und wurde nicht in die Meta-Analyse mit aufgenommen. Die Heterogenität war beträchtlich ($I^2 = 72\%$). KI Konfidenzintervall; MAT maschinelle Autotransfusion; MD „mean difference“ (Mittelwertdifferenz); MW Mittelwert; SD „standard deviation“ (Standardabweichung)

kontrolliertem Design zum MAT-Einsatz beim Ovarialkarzinom hat gerade die Patientenrekrutierung abgeschlossen [47].

Natürlich kann bei dieser Datengrundlage nicht absolut sicher ausgeschlossen werden, dass durch die mangelnde Randomisierung und Verblindung der Studien in der vorliegenden Analyse Effekte verdeckt werden. Ob die gegenwärtige Richtlinienempfehlung, die sich auf eine unbewiesene Sicherheitsüberlegung stützt, die Risiken der derzeitigen Alternativen (selten Bestrahlung, meist Fremdbluttransfusion) im Bereich der Onkochirurgie korrekt einschätzt, ist ebenso unbewiesen. Die Tatsache, dass die in der Onkochirurgie häufig präsente Anämie einen eigenen Einfluss auf die Tumorprogression und die Letalität hat [88, 89], stellt zumindest in den in der vorliegenden Metaanalyse betrachteten Studien keinen relevanten „confounder“ bei der Bewertung von

transfusionsassoziierten Effekten dar, da relevante Vergleichsgruppen vorhanden waren.

Gegenüber der Metaanalyse von Waters [41] ergaben sich bei den vorliegenden Berechnungen des Risikoschätzers OR zum Endpunkt „Rezidivrate“ geringfügige Abweichungen. Die Diskrepanz konnte auch nach persönlicher Korrespondenz nicht geklärt werden. Die hier ermittelte OR errechnete sich aus den in den Originalarbeiten angegebenen Absolutzahlen. Die Abweichung ist extrem gering, wenn die in der vorliegenden Studie angewandte Methode mit der von Waters et al. [41] für dieselben 10 Studien verglichen wird: Ergebnis Waters: OR 0,65 (95 %-KI 0,43–0,98), Ergebnis der vorliegenden Arbeit: OR 0,62 (95 %-KI 0,44–0,87).

Fazit für die Praxis

- Für ein schlechteres Outcome durch den Einsatz der maschinellen Autotransfusion (MAT) mit Leukozytendepletion in der Tumorchirurgie gibt es keinen ernstzunehmenden Hinweis.
- Die Methode der Leukozytendepletion sollte allerdings angewandt werden und muss mindestens als gleichwertig zur Bestrahlung und trotz schlechter Datenqualität als besser erprobt angesehen werden.
- In der vorliegenden Metaanalyse konnten keine Kriterien, wie erhöhte Rezidivrate, Letalität oder verlängerte Krankenhausverweildauer, die die Anwendung der MAT mit Leukozytendepletion als kontraindiziert erscheinen lassen, gefunden werden. Demnach kann die MAT mit Leukozytendepletion unter Berücksichtigung der entsprechenden Empfehlungen (s. Appendix) angewendet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. T. Frietsch

Medizinische Fakultät Mannheim,
Anästhesiologie u. Intensivmedizin, Ruprecht-
Karls-Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68165 Mannheim,
Deutschland
thomas.frietsch@urz.uni-heidelberg.de

Danksagung. Wir danken der IAKH und der Sektion Hämotherapie der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) für die Finanzierung und Unterstützung dieser Studie. Wir danken Christian von Heymann und Patrick Mey-bohm für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Wir danken allen Beratern, Wissenschaftlern und Anwendern der MAT für die konzeptuelle Unterstützung und inhaltliche Feedbacks.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Frietsch hat Vortragshonorare und Aufwandsentschädigungen von Janssen Cilag, Astra Zeneca, Vifor Pharma und Pharmacosmos erhalten sowie Beratertätigkeiten für Janssen Cilag, Vifor Pharma und Pharmacosmos ausgeführt. A.U. Steinbicker, M. Hackbusch, X.D. Nguyen und G. Dietrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

- Amato A, Pescatori M (2006) Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:Cd5033
- Wu HL, Tai YH, Lin SP et al (2018) The impact of blood transfusion on recurrence and mortality following colorectal cancer resection: a propensity score analysis of 4,030 patients. *Sci Rep* 8:13345
- Fischer D, Neb H, Choorapokayil S et al (2019) Red blood cell transfusion and its alternatives in oncologic surgery—a critical evaluation. *Crit Rev Oncol Hematol* 134:1–9
- Elias D, Lapierre V, Billard V (2000) Autotransfusion peropératoire par récupération de sang épanché en chirurgie carcinologique. *Ann Fr Anesth Reanim* 19:739–744
- Connor JP, Morris PC, Alagoz T et al (1995) Intraoperative autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 86:373–378
- Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N et al (1993) Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 128:1065–1069
- Klimberg I, Sirois R, Wajzman Z et al (1986) Intraoperative autotransfusion in urologic oncology. *Arch Surg* 121:1326–1329
- Vagner EA, Davidov MI (1998) Blood reinfusion during nephrectomy in patients with kidney neoplasm. *Khirurgiia* 7:23–27
- Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE Jr et al (1993) Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. Is it safe? *Arch Surg* 128:206–211
- Guo T, Jiang L, Luo B et al (2018) The long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after intraoperative autotransfusion: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med* 11:7593–7600
- Akbulut S, Kayaalp C, Yilmaz M et al (2013) Effect of autotransfusion system on tumor recurrence and survival in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 19:1625–1631
- Araujo RL, Pantanali CA, Haddad L et al (2016) Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J Gastrointest Surg* 8:161–168
- Foltys D, Zimmermann T, Heise M et al (2011) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma—is there a risk of recurrence caused by intraoperative blood salvage autotransfusion? *Eur Surg Res* 47:182–187
- Han S, Kim G, Ko JS et al (2016) Safety of the use of blood salvage and autotransfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 264:339–343
- Hirano T, Yamanaka J, Imuro Y et al (2005) Long-term safety of autotransfusion during hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 35:1042–1046
- Kim JM, Kim GS, Joh JW et al (2013) Long-term results for living donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma using intraoperative blood salvage with leukocyte depletion filter. *Transpl Int* 26:84–89
- Muscari F, Suc B, Vigouroux D et al (2005) Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int* 18:1236–1239
- Kinnear N, O'Callaghan M, Hennessey D et al (2019) Intra-operative cell salvage in urological surgery: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 123:210–219
- Chiusano MA, Finkelstein LH, Mene M et al (1996) Use of predeposited autologous blood plus intraoperative autotransfusion compared with use of predeposited autologous blood alone in radical retropubic prostatectomy. *J Am Osteopath Assoc* 96:160–164
- Gorin MA, Eldefrawy A, Manoharan M et al (2012) Oncologic outcomes following radical prostatectomy with intraoperative cell salvage. *World J Urol* 30:379–383
- Gray CL, Amling CL, Polston GR et al (2001) Intraoperative cell salvage in radical retropubic prostatectomy. *Urology* 58:740–745
- Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM 2nd et al (2015) Short-term outcomes of intraoperative cell saver transfusion during open partial nephrectomy. *Urology* 86:1153–1158
- Macivor D, Nelson J, Triulzi D (2009) Impact of intraoperative red blood cell salvage on transfusion requirements and outcomes in radical prostatectomy. *Transfusion* 49:1431–1434
- Nieder AM, Carmack AJ, Sved PD et al (2005) Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. *Urology* 65:730–734
- Nieder AM, Manoharan M, Yang Y et al (2007) Intraoperative cell salvage during radical cystectomy does not affect long-term survival. *Urology* 69:881–884
- Raval JS, Nelson JB, Woldemichael E et al (2012) Intraoperative cell salvage in radical prostatectomy does not appear to increase long-term biochemical recurrence, metastases, or mortality. *Transfusion* 52:2590–2593
- Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA (2005) Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous transfusion given during radical prostatectomy. *BJU Int* 96:313–315
- Ubee S, Kumar M, Athmanathan N et al (2011) Intraoperative red blood cell salvage and autologous transfusion during open radical retropubic prostatectomy: a cost-benefit analysis. *Ann R Coll Surg Engl* 93:157–161
- Ubee SS, Manikandan R, Gudimetla AR et al (2010) Cost benefits of intraoperative cell salvage in radical cystectomy. *Indian J Urol* 26:196–199
- Waters JH, Lee JS, Klein E et al (2004) Preoperative autologous donation versus cell salvage in the avoidance of allogeneic transfusion in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 98:537–542
- Kumar N, Ravikumar N, Tan JYH et al (2018) Current status of the use of salvaged blood in metastatic spine tumour surgery. *Neurospine* 15:206–215
- Bower MR, Ellis SF, Scoggins CR et al (2011) Phase II comparison study of intraoperative autotransfusion for major oncologic procedures. *Ann Surg Oncol* 18:166–173
- Catling S, Williams S, Freitas O et al (2008) Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood. *Anaesthesia* 63:1332–1338
- Chalfin HJ, Frank SM, Feng Z et al (2014) Allogeneic versus autologous blood transfusion and survival after radical prostatectomy. *Transfusion* 54:2168–2174
- Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O et al (2003) The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? *BJU Int* 91:474–476

36. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H et al (2008) Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. *Urol Oncol* 26:364–367
37. Mirhashemi R, Averette HE, Deepika K et al (1999) The impact of intraoperative autologous blood transfusion during type III radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 181:1310–1315 (discussion 1315–1316)
38. Perseghin P, Vigano M, Rocco G et al (1997) Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell contamination after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang* 72:221–224
39. Pinto MA, Chedid MF, Sekine L et al (2019) Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation. *World J Gastrointest Surg* 11:11–18
40. Liang TB, Li DL, Liang L et al (2008) Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation* 85:863–869
41. Waters JH, Yazer M, Chen YF et al (2012) Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion* 52:2167–2173
42. Zaw AS, Bangalore Kantharajanna S, Kumar N (2017) Is autologous salvaged blood a viable option for patient blood management in oncologic surgery? *Transfus Med Rev* 31:56–61
43. Gakhar H, Bagouri M, Bommireddy R et al (2013) Role of intraoperative red cell salvage and autologous transfusion in metastatic spine surgery: a pilot study and review of literature. *Asian Spine J* 7:167–172
44. Kumar N, Chen Y, Zaw AS et al (2014) Use of intraoperative cell-salvage for autologous blood transfusions in metastatic spine tumour surgery: a systematic review. *Lancet Oncol* 15:e33–41
45. Park KS, Lim YJ, Do SH et al (2004) Combined use of autologous transfusion techniques to avoid allogeneic transfusion in spinal fusion surgery with instrumentation. *Int J Clin Pract* 58:260–263
46. Zhai B, Sun XY (2013) Controversy over the use of intraoperative blood salvage autotransfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 19:3371–3374
47. Galaal K, Lopes A, Pritchard C et al (2018) Trial of intraoperative cell salvage versus transfusion in ovarian cancer (TICTOC): protocol for a randomised controlled feasibility study. *BMJ Open* 8:e24108
48. Akchurin RS, Davidov MI, Partigulov SA et al (1997) Cardiopulmonary bypass and cell-saver technique in combined oncologic and cardiovascular surgery. *Artif Organs* 21:763–765
49. Aning J, Dunn J, Daugherty M et al (2012) Towards bloodless cystectomy: a 10-year experience of intra-operative cell salvage during radical cystectomy. *BJU Int* 110:E608–613
50. Engle DB, Connor JP, Morris PC et al (2012) Intraoperative autologous blood transfusion use during radical hysterectomy for cervical cancer: long-term follow-up of a prospective trial. *Arch Gynecol Obstet* 286:717–721
51. Elmalky M, Yasin N, Rodrigues-Pinto R et al (2017) The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. *Spine J* 17:977–982
52. Gilbert JB et al (1995) Cell saver and radical retroperic prostatectomy: analysis of cost-effectiveness. *Urology* 46(4):542–544
53. Hart OJ 3rd, Klimberg IW, Wajzman Z et al (1989) Intraoperative autotransfusion in radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 168:302–306
54. Martin RC, Wellhausen SR, Moehle DA et al (2005) Evaluation of intraoperative autotransfusion filtration for hepatectomy and pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 12:1017–1024
55. Park KI et al (1997) Intra-operative autotransfusion in radical cystectomy. *Br J Urol* 79:717–721
56. Pisters LL, Wajzman Z (1992) Use of predeposit autologous blood and intraoperative autotransfusion in urologic cancer surgery. *Urology* 40:211–215
57. Zulim RA (1993) Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. *Arch Surg* 128:206–211
58. Nagarsheth NP, Sharma T, Shander A et al (2009) Blood salvage use in gynecologic oncology. *Transfusion* 49:2048–2053
59. SHOT (2018) SHOT-report-2017. Medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA). www.shotuk.org. Zugegriffen: 04.10.2019
60. Oetting P, Metz P, Lange J et al (2010) Replacement of perioperative blood loss for cancer patients. Results of a survey among surgical departments in Germany. *Chirurg* 81:999–1004
61. Bundesärztekammer (2017) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten. *Dtsch Arztebl* 114:31–42
62. Bundesärztekammer (2014) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2014. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
63. Hansen E, Wolff N, Knuechel R et al (1995) Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 130:387–393
64. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al (2017) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European society of anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 34:332–395
65. Klein AA, Arnold P, Bingham RM et al (2016) AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia* 71:829–842
66. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB et al (2017) Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfus Med* 27(5):327–334
67. Auer F (2004) Autologous transfusion—from euphoria to reason: clinical practice based on scientific knowledge (Part II). Amendment to the transfusion act: easing of legal provisions on salvaged blood preparations. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39:685–686
68. Oefelein MG, Kaul K, Herz B et al (1996) Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J Urol* 155:238–242
69. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG et al (1996) The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology* 47:179–181
70. Frühauf NR, Dumpich O, Kaudel CP et al (2001) Filtration of malignant cells: tumour cell depletion in an ex vivo model using a leukocyte adhesion filter. *Perfusion* 16:51–55
71. Poli M, Camargo A, Villa L et al (2008) Intraoperative autologous blood recovery in prostate cancer surgery: in vivo validation using a tumour marker. *Vox Sang* 95:308–312
72. Marraccini C, Merolle L, Berni P et al (2017) Safety of leucodepleted salvaged blood in oncological surgery: an in vitro model. *Vox Sang* 112:803–805
73. Karczewski DM, Lema MJ, Graves D (1994) The efficiency of an autotransfusion system for tumor

Hier steht eine Anzeige.



cell removal from blood salvaged during cancer surgery. *Anesth Analg* 78:1131–1135

74. Trudeau JD, Waters T, Chipperfield K (2012) Should intraoperative cell-salvaged blood be used in patients with suspected or known malignancy? *Can J Anaesth* 59:1058–1070
75. Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J et al (1999) Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 39:608–615
76. Leal-Naval SR, Munoz M, Asuero M et al (2013) Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville document". *Blood Transfus* 11:585–610
77. Cinnella G, Pavesi M, De Gasperi A et al (2019) Clinical standards for patient blood management and perioperative hemostasis and coagulation management. Position paper of the Italian society of anesthesia, analgesia, resuscitation and intensive care (SIAARTI). *Minerva Anestesiol* 85:635–664
78. NICE (2008) NICE guidance: intraoperative red blood cell salvage during radical prostatectomy or radical cystectomy. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG258>. Zugriffen: 13.12.2019
79. Allain JP, Akehurst RL, Hunter JM (1999) Autologous transfusion, 3 yr on—what is new? What has happened? Second consensus conference on autologous transfusion, held at the royal college of physicians, Edinburgh, november 11, 1998. *Br J Anaesth* 82:783–784
80. Waters J, Dyga RM, Yazer MH (2010) AABB guidelines for blood recovery and reinfusion in surgery and trauma. AABB, Bethesda, MD, USA
81. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ et al (2011) 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 91:944–982
82. Schwarzer G, Carpenter J, Rücker G (2015) Meta-Analysis with R. Springer, Heidelberg
83. Kumar N, Lam R, Zaw AS et al (2014) Flow cytometric evaluation of the safety of intraoperative salvaged blood filtered with leucocyte depletion filter in spine tumour surgery. *Ann Surg Oncol* 21:4330–4335
84. Kumar N, Ahmed Q, Lee VK et al (2016) Are we ready for the use of intraoperative salvaged blood in metastatic spine tumour surgery? *Eur Spine J* 25:3997–4007
85. Leach DN 3rd et al (1996) In vitro testing of a current cell salvaging device for the removal of malignant cells from contaminated blood. *J Extra Corpor Technol* 28(3):129–133
86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097
87. Kim EH, Lee JK, Kim BC et al (2013) Enrichment of cancer cells from whole blood using a microfabricated porous filter. *Anal Biochem* 440:114–116
88. Hjalgrim H, Edgren G, Rostgaard K et al (2007) Cancer incidence in blood transfusion recipients. *JNCI Natl Cancer Inst* 99:1864–1874
89. Riedl R, Engels EA, Warren JL et al (2013) Blood transfusions and the subsequent risk of cancers in the United States elderly. *Transfusion* 53:2198–2206

Weiterführende Literatur

90. Futamura N, Nakanishi H, Hirose H et al (2005) The effect of storage on the survival of cancer cells in blood and efficient elimination of contaminating cancer cells by a leukocyte depletion filter. *Am Surg* 71:585–590
91. Gartner HV, Seidl C, Luckenbach C et al (1996) Genetic analysis of a sarcoma accidentally transplanted from a patient to a surgeon. *N Engl J Med* 335:1494–1496
92. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ et al (2018) Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 73:1141–1150
93. Kongsgaard UE, Wang MY, Kvalheim G (1996) Leucocyte depletion filter removes cancer cells in human blood. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:118–120
94. Mendizabal E, De Leon-Luis J, Gomez-Hidalgo NR et al (2017) Maternal and perinatal outcomes in pregnancy-associated melanoma. Report of two cases and a systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214:131–139
95. Miller GV, Ramsden CW, Primrose JN (1991) Autologous transfusion: an alternative to transfusion with banked blood during surgery for cancer. *Br J Surg* 78:713–715
96. Müller M, Kuhn DF, Hinrichs B et al (1996) Ist die Elimination von Osteosarkomzellen durch „maschinelle Autotransfusion“ und Leukozyten Depletionsfilter möglich? *Anaesthesist* 45:834–838
97. Yagasaki H, Ohashi H, Ito M et al (2011) A novel mechanism of transplacental cancer transmission: natural killer/T-cell lymphoma in the paratesticular region is of maternal origin. *Blood* 117:6046–6047

Was bedeutet eigentlich das CrossMark-Logo am Beitrag?

Springer kennzeichnet seine Online-Zeitschriftenartikel mit dem CrossMark-Logo.



CrossMark ist ein Kennzeichnungsservice von CrossRef. Die Beiträge sind so markiert, damit der Leser sofort erkennen kann, ob ihm die letzte und aktuell gültige Ausgabe eines Beitrags vorliegt.

CrossMark ist eine Initiative mehrerer Verlage, die Lesern von Zeitschriften einen einheitlichen Standard liefern wollen, damit sie die jeweils gültige und aktuellste Ausgabe eines Artikels oder einer anderen Veröffentlichung bekommen. Durch das Markieren mit dem CrossMark-Logo verpflichtet sich Springer, die Inhalte immer auf dem aktuellsten Stand zu halten und den Lesern anzuzeigen, wann und ob Änderungen an dem Beitrag vorgenommen worden sind.

Der Kennzeichnungsservice CrossMark gibt Wissenschaftlern die Gewissheit, dass sie die jeweils aktuellste und somit die letztlich gültige Fassung eines Dokuments lesen. Durch einen einfachen Klick auf das CrossMark-Logo eines Artikels in der HTML-Version öffnet sich die Statusbox mit dem Hinweis, ob es sich hier um die letzte Fassung handelt oder ob Änderungen vorgenommen werden mussten. Dies könnten Verweise auf ein Erratum oder einen zurückgezogenen Artikel sein. Der Zugang zu CrossMark-Informationen muss von Verlagsseite kostenfrei möglich sein.

Mehr Informationen zum CrossMark-Service unter www.crossref.org