

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 380 Lebend- sowie Organ-spendern, bei denen eine Knochentransplantatentnahme durchgeführt wurde, die Sicherheit der Transplantatbehandlung, die Dokumentation, die Logistik sowie die Kostenfaktoren unter Einsatz eines thermischen Desinfektionssystems in der Knochenbank (Lobator SD-1) analysiert. Von 380 Spendern wurden 400 Transplantate gewonnen, die Verwerfungsrate betrug 12,2%. Die Freigabe der Transplantate erfolgte durchschnittlich nach 14–16 Tagen. Bei 5 von 730 Proben fiel die mikrobiologische Untersuchung nach Wärmebehandlung positiv aus: Da die festgestellten Keimspezies eine Inaktivierungstemperatur von unter 80 °C haben, wurde von einer sekundären Kontamination ausgegangen. Durch die Gesundheitsreform ist auch die wirtschaftliche Seite der Knochenbank von großem Interesse geworden. Die Kosten pro freigegebenen Knochentransplantat betrugen 424,75 DM; die gesamten Jahreskosten der Knochenbank bei 173 Transplantatfreigaben 75.076 DM. Die Labortestkosten (58,2%) und die Materialkosten (22,5%) bilden den größten Anteil der Gesamtkosten der Knochenbank. Die Personalkosten sowie die Gerät- und Transportkosten sind relativ niedrig und machen zusammen weniger als 20% aus. Durch die Einführung des thermischen Desinfektionssystems in der Knochenbank konnte die Sicherheit allogener Knochentransplantate erheblich gesteigert werden. Unter Berücksichtigung der niedrigen Verwerfungsrate bei Anwendung einer zusätzlichen Desinfektion konnte die Wirtschaftlichkeit insgesamt erhöht werden. Bei Verwendung geeigneter Desinfektionsmethoden (z. B. 80 °C-Wärmedesinfektion) könnten labordiagnostische Untersuchungen wie Lues, Malaria und Zytomegalie eingespart werden. Ebenfalls kann auf einen HIV-Wiederholungstest nach 3 Monaten (ohne Aufgabe der Sicherheit) verzichtet werden.

Schlüsselwörter

Knochenbankwörter-HIV-Sicherheit – Wärmedesinfektion – Allogene Knochentransplantation

Unfallchirurg (1996) 99:498–508 © Springer-Verlag 1996

Knochenbankmanagement bei Verwendung eines thermischen Desinfektionssystems (Lobator SD-1)

Eine kritische Analyse

Ch. Hofmann, Th. von Garrel und L. Gotzen

Klinik für Unfallchirurgie, Philipps-Universität-Marburg

Bei ca. 15% aller Operationen am Skelettsystem wird eine Knochentransplantation durchgeführt [44]. Werden allogene Transplantate verwendet, treten Fragen der Transplantatsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit von Infektionserkrankungen, der biologischen und biomechanischen Transplantatqualität sowie der Wirtschaftlichkeit von klinikeigenen Knochenbanken auf [17]. Die bekanntgewordenen Übertragungen von HIV-Infektionen in den USA 1988 und 1992 [4, 40] sowie in Deutschland 1994 [7] durch allogene, kältekonserverte Transplantate zwingen uns, die medizinischen, rechtlichen, logistischen und auch wirtschaftlichen Fragen der Knochenbank kritisch zu analysieren.

Nach den Richtlinien zum Führen einer Knochenbank der Bundesärztekammer von 1990 ist zur Freigabe allogener Knochentransplantate ein 2facher negativer HIV-Test in 3monatigem Abstand beim Spender erforderlich [44]. Einerseits ist dieser Test aus organisatorischen Gründen häufig nicht durchführbar, andererseits wird auch bei kompletter Durchführung dieser Kontrolluntersuchung keine vollständige Sicherheit vor einer möglichen HIV-Übertragung erzielt [29]. So berichtete Hornsburch et al. [20] über Serokonversionszeiten nach einer HIV-Infektion von über 1 Jahr.

Andere virale und bakterielle Infektionserreger können bei einer Knochentransplantation ebenfalls übertragen werden [14, 23, 39]. Eggen und Nordbo publizierten 1992 eine Hepatitis-C Infektion nach einer allogenen Knochenverpflanzung [6]. Über eine Tuberkuloseinfektion durch allogene Knochentransplantate wurde bereits 1953 berichtet [21]. Durch allogene Gewebetransplantate wie Kornea und Meningen nicht jedoch durch Knochen wurden nachweislich bereits Tollwut sowie die Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung übertragen [23]. Die wachsende Unsicherheit bei der Führung einer Knochenbank führte zu einem Rückgang von allogenen Transplantationen um ca. 28% in den Jahren 1988–1992 in Deutschland [26].

Um den gestiegenen Sicherheitsansprüchen gerecht zu werden, ist aus unserer Sicht die Entwicklung verbesserter Richtlinien zur Auswahl von Knochenspendern hinsichtlich Ausschlusskriterien und labordiagnostischer Untersuchungen notwendig geworden. Gleichzeitig ist die Entwicklung neuer Desinfektions- und Sterilisationsverfahren für Gewebematerialien intensiviert worden. Grundsätzlich stehen hierzu neben der Bestrahlung chemische und thermische Verfahren zur Verfügung. Dabei ist von diesen Methoden zu fordern, daß bei der Behandlung von Knochen die osteoinduktiven und osteokonduktiven Eigenschaften des Knochens weitgehend erhalten bleiben, die Stabilität der Transplantate nur geringfügig ver-

Dr. Ch. Hofmann, Klinik für Unfallchirurgie, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße, D-35033 Marburg

Bone-Bank-Management with the use of a thermal disinfection system (Lobator SD-1) – a critical analysis

Ch. Hofmann, Th. von Garrel and L. Gotzen

Summary

In the study presented on 380 allogenic bone donations from living and organ donors, we analyzed the safety of allograft handling, bone-bank documentation, logistics and costs. For transplant treatment we routinely used a thermal disinfection system (Lobator SD-1). From 380 allograft donors, 400 bone transplants were gained. The rejection rate was 12.2%. After thermal disinfection for 1 h at 80 °C, the grafts were cryopreserved at –80 °C and released from the bone bank for potential transplantation after 14–16 days. Five of 730 microbiological specimens showed bacterial contamination after thermal graft decontamination. The bacterial species found on the allografts normally have an inactivation temperature under 80 °C. Therefore, only secondary contamination can explain the positive bacteriological test results. With reform of the health care system the economical aspects of bone banking have triggered more interest. The cost for one bone transplant released from the bone bank was 424.75 DM;

the overall cost for the bone bank in one year was 75,076 DM. Laboratory (58.2%) and material costs (22.5%) were the major factors. Personnel, costs and apparatus costs were relatively low (<20%). With introduction of the thermal disinfection system (Lobator SD-1) into the bone bank, the safety of allogenic bone transplants was greatly improved. Clinical and serological donor screening must be performed according to international bone bank directives. Considering the low rejection rate and the short turnover rate, the economical costs could be reduced. Using an appropriate disinfection system (thermal disinfection at 80 °C), laboratory tests covering venereal diseases, malaria and cytomegalia are no longer required. Also, secondary HIV testing of living donors can be omitted without reducing the safety of the transplant.

Key words

Bone bankwörter-HIV safety – Heat disinfection – Allogenic bone transplantation

ändert wird und keine schädlichen Behandlungsrückstände im Knochen verbleiben. Diese Aspekte der Transplantatbehandlung sind Inhalt zahlreicher Publikationen in den letzten Jahren [z. B. 10, 16, 26, 29].

Die Arbeitsgruppe Knochentransplantation der Unfallchirurgischen Klinik der Philipps-Universität Marburg beschäftigt sich seit 1987 experimentell und klinisch mit der Problematik der Desinfektion von allogenen Knochentransplantaten durch thermische Behandlung [24–26]. Auf der Grundlage umfangreicher experimenteller Untersuchungen wurde ein neues, thermisches Desinfektionssystem (Lobator SD-1) für den klini-

schen Einsatz in der Knochenbank entwickelt. Dabei erfolgt eine Wärmbehandlung mit 80 °C in einem geschlossenen Behältersystem über eine Prozeßzeit von insgesamt 92 min. Während der klinischen Erprobungsphase 1992–1993 erwies sich dieses System als praktikabel und zuverlässig. Mittlerweile befindet sich das Marburger Knochenbanksystem zur thermischen Desinfektion allogener Knochentransplantate in ca. 170 Kliniken erfolgreich im Einsatz.

In der vorliegenden Arbeit werden das eigene Spenderkollektiv und Dokumentationssystem sowie eine kritische Analyse zur Sicherheit der Transplantatbehandlung, zur Logistik und

zu den Kostenfaktoren bei Einsatz des Lobator SD-1 in der Knochenbank vorgestellt.

Spenderkollektiv

Im Zeitraum Juni 1993 bis Oktober 1995 wurden in unserer Klinik 400 Knochentransplantate von insgesamt 380 Spendern verarbeitet. Der Anteil der Lebendspender betrug 371 (97,63%). Bei diesen wurde wegen traumatischen Schenkelhalsfrakturen oder Koxarthrosen eine Hüftgelenktotalendoprothese implantiert und der dabei resezierte Hüftkopf als Knochentransplantat gewonnen. Organspender waren nur zu 2,37% (9 Spender) am Transplantataufkommen beteiligt. Von Letzteren wurden insgesamt 29 Transplantate entnommen. Die Geschlechtsverteilung der Spender setzt sich wie folgt zusammen: 43% männliche und 57% weibliche Patienten. Das durchschnittliche Spenderalter betrug 69,2 Jahre. Die Lokalisation der Transplantatentnahme ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Da der Bedarf an Knochentransplantaten an unserer Klinik wesentlich höher als das Angebot an Knochen Spendern war, wurde die Hälfte der Transplantate (51%) von umliegenden Krankenhäusern, welche keine eigene Knochenbank betreiben, bezogen. In diesen Kliniken wurden Ärzte und Operationspflegepersonal zur Knochenentnahme ausgebildet. Der Transport der Transplantate sowie der Blutproben wurde mit Hilfe der klinikeigenen Fahrbereitschaft organisiert. Für die aus anderen Kliniken bezogenen Transplantate gelten die gleichen, wie unter Tabelle 2 aufgeführten Richtlinien.

Tabelle 1
Knochentransplantate nach Ort der Entnahme

Entnahmeort	n	%
Femurköpfe	350	87,50
LWK	23	5,75
Femurkondylen	20	5,00
Humerusköpfe	2	0,50
Andere	5	1,25
Insgesamt	400	100,00

Tabelle 2

Richtlinien der Bundesärztekammer für allogene Knochentransplantation

Anamnese

- Keine Zugehörigkeit zu einer HIV-Risikogruppe (Drogensucht, Homosexualität, Prostitution, Häophilie) sowie keinen Sexualkontakt zu Personen, die einer Risikogruppe angehören
- Keine Operationen, Transfusionen von Blut- oder Blutprodukten, keine Akupunktur oder Tätowierung in den letzten 6 Monaten
- Keine Hepatitis in den letzten fünf Jahren, kein Aufenthalt in Ländern mit erhöhtem Hepatitisinfektionsrisiko und keine Kontakte zu Hepatitis-kranken
- Keine Infektionen mit Typhus-, Paratyphus- und Enteritiserregern; keine Syphilis, Brucellose, Rickettsiose, aktive Tuberkulose; keinen Kontakt zu Infektionskranken (Röteln, Masern, Mumps usw.) und keine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen in den letzten 6 Wochen
- Keinen Aufenthalt in Malariaendemiegebieten
- Keine Malignomkrankungen

Klinische Untersuchung

- Keine Lymphknotenschwellung, keine opportunistischen Infektionen, keine Lymphome, kein Soor

Labordiagnostik

- Alanin-Amino-Transferase im Normbereich
- Kein Hepatitis-B-Antigen (HBsAg)
- Keine HIV-Antikörper (HIV-1 und -2)
- Keine Syphilisantikörper (TPHA)
- Negativer HIV-1 und HIV-2-Test nach 3 Monaten
- Rhesusfaktorkompatibilität bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bakteriologische Untersuchungen

- Negative Kulturen von aeroben und anaeroben Abstrichen bei Transplantatentnahme
- Abstriche vom Transplantat bei Verwendung empfehlenswert

Transplantatlagerung

- 3fache Sterilverpackung
- Lagerung bei Temperaturen von -30°C oder darunter für maximal 1 Jahr

Transplantatauswahl und Transplantatbehandlung

Grundlage der Auswahlkriterien zur Transplantatspende waren die Richtlinien zur Führung einer Knochenbank vom wissenschaftlichen Beirat der deutschen Ärztekammer von 1990 [44] (Tabelle 2). Diese Richtlinien stimmen zum überwiegenden Teil mit den Empfehlungen der „American Association of Tissue Banks“ (AATB) [1], der „European Association of Tissue Banks“ (EATB) [9] und der „European Association of Musculo-Skeletal Transplantation“ (EAMST) [8] überein.

Um dem seit Erlass der Richtlinien im Jahr 1990 erweiterten Kenntnisstand Rechnung zu tragen, wurden im

Marburger Knochenbank Management folgende Ausschlusskriterien zum Spenderscreening aufgenommen:

- gezielte Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung auf neurologische Auffälligkeiten oder Erkrankungen zum Ausschluß neurogener „slow-virus-diseases“ (Jakob-Creutzfeldt).
- Durchführung einer serologischen Testung auf Anti-HBc-IgM und Anti-HCV.
- Begrenzung des Spenderalters in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten.

Von jedem Spender wurde im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgesprächs eine schriftliche Einverständniserklärung zur Knochenentnahme

und Durchführung der notwendigen serologischen Untersuchungen eingeholt. Bei Entnahme von Transplantaten von Lebendspendern und von Organspendern wurde möglichst unmittelbar nach Entnahme eine Transplantatbearbeitung, d.h. Entfernung anhängender Weichteile und Knorpelschichten, sowie eine sofortige thermische Desinfektion bei 80°C im thermischen Desinfektionssystem LOBATOR SD-1 vorgenommen. Die einzelnen Prozedurschritte sind in einem Flußdiagramm zusammengefaßt (Tabelle 3).

Von jedem Einzeltransplantat wurde nach der thermischen Desinfektion eine Probe von 20 ml der Ringer-Lösung entnommen und je 10 ml in eine vorgewärmte (35°C), anaerobe und aerobe Blutkulturflasche zur bakteriologischen Untersuchung gefüllt.

Dokumentationsumfang

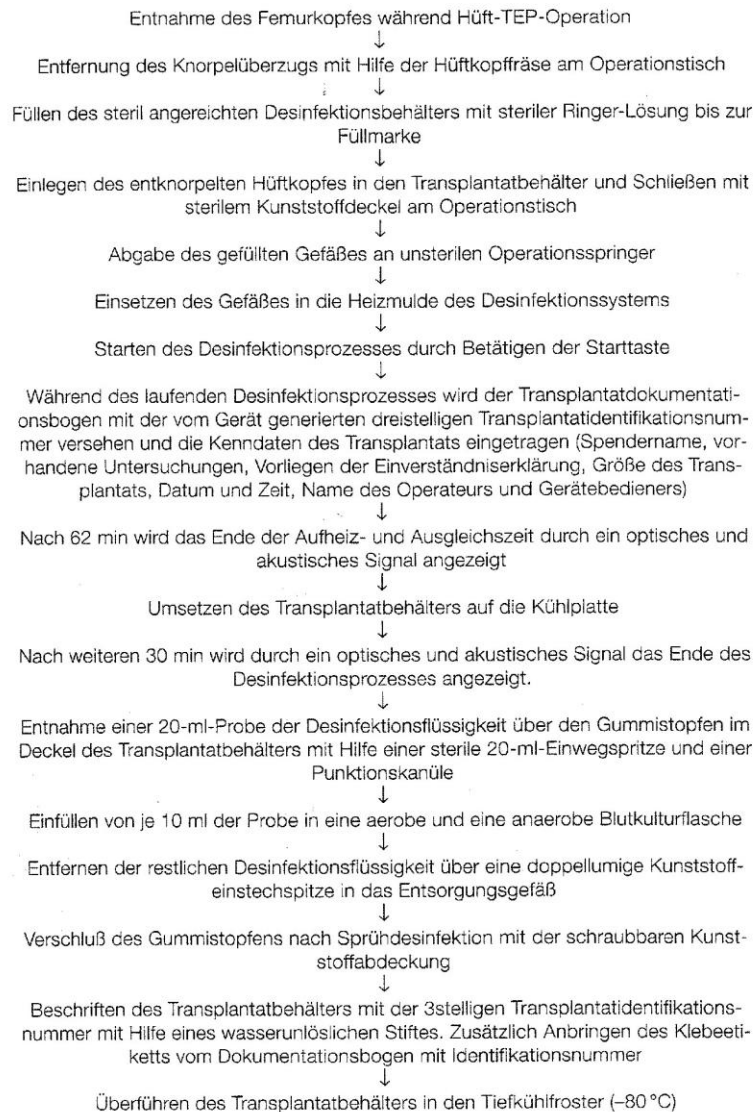
Für jedes Transplantat wurde ein eigener, 2teiliger Dokumentationsbogen erstellt, auf dem sämtliche Daten des Transplantatspenders, des Transplantats sowie des Empfängers aufgezeichnet werden (Abb. 1).

Zur Führung der Knochenbank wurde ein spezielles PC-Datenbankprogramm entwickelt, welches die Verarbeitung aller Informationen über laufende Untersuchungen, Transplantatbehandlung, Freigabe und alle Angaben über den Empfänger gestattet.

Bei allen potentiellen Transplantatempfängern wurde vor der Operation ein Aufklärungsgespräch über die geplante Gewebetransplantation und die damit verbundenen Risiken durchgeführt. Dies erfolgt im Rahmen des regulären Aufklärungsgesprächs zur Operation. Insbesondere wurden die Transplantatempfänger über folgende Sachverhalte aufgeklärt:

- Das Restrisiko der Übertragung einer Hepatitis-B-Infektion beträgt trotz serologischer Testung ca. $1:50\,000 - 1:100\,000$ [12, 22].
- Das Restrisiko der Übertragung von Hepatitis C beträgt trotz serologischer Testung $1:10\,000 - 1:50\,000$ [38].
- Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist die Übertragung anderer Krankheiten vernachlässigbar gering.

Tabelle 3

**Prozessschritte bei der thermischen Desinfektion von allogenen Knochen-
transplantaten mit dem Marburger Desinfektionssystem****Transplantatverwertung
und Kostenanalyse**

Von 400 Transplantaten wurden insgesamt 49 (12,2%) verworfen, davon 35 vor und 14 nach dem thermischen Desinfektionsprozeß. Hauptgründe für eine Zurückweisung der Transplantate waren fehlende oder unvollständige Laboranalysen entweder durch fehler-

hafte Lagerung und Transport der Blutproben (Hämolyse der Proben in 11 Fällen) oder durch Fehlen von Laboruntersuchungen (25 Fälle). Eine exakte Aufstellung der Gründe für eine Transplantatverwertung ist in der Tabelle 4 dargestellt. In 5 Fällen wurden die Transplantate aufgrund einer positiven Hepatitisserologie (Anti-HCV) verworfen. In 6 weiteren Fällen (von

730 getesteten Proben) fielen die mikrobiologische Untersuchungen nach Wärmebehandlung positiv aus. In jeweils 1 von 2 Kulturproben, die direkt nach der Behandlung eines Femurkopfttransplantats gewonnen wurden, konnten in 1 Fall Korynebakterien, in 1 anderen Fall Streptococcus sal., in 2 Fällen Staphylococcus epidermidis und in 2 weiteren Fällen Bacillus sp. nachgewiesen werden.

Freigabe der Transplantate erfolgte nach durchschnittlich 14–16 Tagen durch den Leiter der Knochenbank bei vorliegenden negativen serologischen Testergebnissen und negativem mikrobiologischem Kulturbefund. Auf eine 2. HIV-Testung wurde verzichtet.

Die Kostenfaktoren der eigenen Knochenbank wurden für den Zeitraum vom 6/94 bis 5/95 berechnet. Innerhalb von 12 Monaten wurden insgesamt 197 Transplantate in der Knochenbank verarbeitet (davon 51% aus anderen Krankenhäusern). Von den 197 Transplantaten wurden 24 verworfen, d.h. insgesamt 173 Transplantate wurden freigegeben und tatsächlich verwendet. Die durchschnittliche, monatliche Freigaberate betrug 14,4 Transplantate. Zur Erfassung der vom Personal investierten Arbeitszeit und der Kosten für organisatorische Telefongespräche wurden exemplarisch bei der Gewinnung und Behandlung von 10 Knochentransplantaten die benötigte Zeit und die aufgewendeten Kosten so exakt wie möglich ermittelt und die durchschnittliche Zeit- und Kostenwerte zur weiteren Kalkulation herangezogen. Die einzelnen Kostenfaktoren der Knochenbank sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Die Kosten für den Betrieb der eigenen Knochenbank sind in der Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Diskussion

Die Voraussetzungen zum Führen einer allogenen Knochen- bzw. Gewebekbank werden durch die Richtlinien der Deutschen Ärztekammer [44] festgelegt. Diese sind juristisch verbindlich und stellen eine einheitliche Grundlage für alle deutschen Knochenbanken dar. Dabei werden als Sicherheitsstandards die gleichen Kriterien wie die zur Gewinnung von Blut

Klinik für Unfallchirurgie der Philipps-Universität Marburg

Dokumentationsbogen Teil 1: Spender

Transplantat Nr.

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____
 PID: _____
 Adresse: _____
 Stat.: _____
Spenderetikett falls vorhanden

Lebendspender: ☐ Organspender: ☐ Pathologie: ☐
 Klinik der Entnahme: UNCH-MR ☐ Datum: __, __, __
 andere: _____
 Transplantatbehandlung: am __, __, __ durch __, __, __
 Einverständniserklärung liegt vor: ☐ ja ☐ nein

Polaroidphoto
des
Transplantats

Transplantatfreigabe: ☐ ja ☐ nein

am: __, __, __ durch: __, __, __

Unterschrift

vom Operateur auszufüllen

Lokalisation der Entnahme am Spender:

Knochen: Hüfte ☐ LWS ☐ BWS ☐ Beckenkamm ☐ Femurkondylus ☐
 Bänder: Patella ☐ VKB ☐ HKB ☐ Dura ☐ Fascie: ☐
 Andere: _____

Größe des Transplantates

Knochen: Hüfte-Durchmesser: ☐ mm Spongiosamenge ☐ groß ☐ mittel ☐ klein
 andere: _____ mm Breite ☐ mm Höhe ☐ mm Dicke
 Bänder: ☐ mm Länge ☐ mm Breite Sehnen: ☐ mm Länge ☐ mm Breite
 Fascie: ☐ mm Länge ☐ mm Breite

Unterschrift des Operateurs

vom Knochenbank-Mitarbeiter auszufüllen

Untersuchungen: vom: __, __, __

Serologische Untersuchungen

positiv negativ
 Hepatitis: HbS-AG ☐ ☐
 HBc-IgM ☐ ☐
 Anti-HCV ☐ ☐
 HIV: ☐ ☐
 PCR ☐ ☐
 TPHA ☐ ☐
 CMV ☐ ☐

Spenderanamnese vorliegend: ☐ ja ☐ nein

Mikrobiologische Untersuchungen

positiv negativ
 Abstriche ☐ ☐
 Kultur in Flaschen ☐ ☐
 bei positiver Mikrobiologie Keimart: _____

ABO: _____ Rhesus ☐ ☐

Teil 2: Empfänger

Transplantat Nr.

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____
 PID: _____
 Adresse: _____
 Stadt: _____
Empfängeretikett falls vorhanden

Datum der Transplantation: __, __, __

Diagnose: _____

Operation: _____

vom Operateur auszufüllen

Transplantatort: _____ OP-Schlüssel-Lokalisation: _____

Größe des Defektes: ____ * ____ mm

Grund zur Transplantation: ☐ Defektfüllung☐ Anlagerung☐ WK-Ersatz☐ mit stabilisierender Funktion☐ ohne stabilisierende FunktionTransplantatform: ☐ Block Größe: ☐ mm Breite ☐ mm Höhe ☐ mm Länge☐ Chips Menge: ☐ groß ☐ mittel ☐ klein☐ Mehl Menge: ☐ groß ☐ mittel ☐ klein

Zusätze und Hilfsmittel:

Sulmycinszusatz: ☐ Platte ☐ zerkleinert

Art der Osteosynthese:

☐ PlatteVicrylnetz ☐ ja ☐ nein☐ Fix. int.☐ Schrauben ☐ Nagel ☐ Fix. ext.☐ Spickdrähte ☐ Zuggurtung ☐ Cerclage☐ andere: _____

Skizze der Transplantatform und -lokalisierung:

≈

≈

Abb. 1. Klinikeigener Dokumentationsbogen für allogene Knochentransplantation

Tabelle 4
Ursachen für Transplantatverwerfung

Grund zur Verwerfung	Vor Behandlung	Nach Behandlung	Insgesamt
Hämolyse der Blutproben	11	0	11
Unvollständige Labordiagnostik	16	9	25
Positiver anti-HCV-Test	5	0	5
Positive mikrobiologische Untersuchung	2 ^a	6 ^b	7
Chronisch lymphat. Leukämie	1	0	1
Insgesamt	35	14	49

^a Mikrobiologische Untersuchungen an Transplantaten vor einer thermischen Behandlung wurden nur bei Organspendern vorgenommen (n=29)

^b Mikrobiologische Untersuchungen nach Transplantatbehandlung (n=730)

und Blutprodukten für Transfusionszwecke angewendet. Bislang haben sich diese Empfehlungen in der täglichen Praxis deutscher Knochenbanken bewährt. Seit der Bekanntmachung der Richtlinien 1990 haben sich jedoch wesentliche Teilaspekte bei der allogenen Knochentransplantation verändert. So sind in den letzten Jahren zahlreiche verbesserte serodiagnostische Testmöglichkeiten entwickelt worden (z. B. PCR für HIV und HCV, p-24-Ag Testung auf HIV, Anti-HCV), die bislang keinen Eingang in die Empfehlungen gefunden haben. Erkrankungen wie Hepatitis C oder „slow-virus-diseases“ (Jacob-Creutzfeldt-Erkrankung) dürfen heute nicht mehr unberücksichtigt bleiben. Auch auf dem Gebiet der Transplantatsicherheit durch geeignete Sterilisations- oder Desinfektionsverfahren konnten seit Erlass der Richtlinien zur Knochentransplantation wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden. Daher ist eine regelmäßige Diskussion und Revision der Empfehlungen zwingend notwendig, um den Veränderungen auf dem Gebiet der Gewebetransplantation Rechnung zu tragen.

Das bei unserem Knochenbankmanagement praktizierte Vorgehen folgt den Richtlinien der Deutschen Bundesärztekammer. Durch die zusätzliche, standardmäßige Behandlung der Knochentransplantate mit dem thermischen Desinfektionsverfahren bei 80 °C (Lobator SD-1) wird die Sicherheit der Transplantate hinsichtlich übertragbarer Krankheiten wesentlich

erhöht. Dadurch stellt sich jedoch auch die Frage nach der Notwendigkeit bestimmter Forderungen der Richtlinien. So erscheint es zweifelhaft, ob das Kriterium für den „Aufenthalt in Endemiegebieten für Malaria“ noch von Bedeutung ist, da durch eine +80 °C-Behandlung die Erreger mit Sicherheit abgetötet werden. Die Thermosensibilität von *Treponoma pallidum* ist hinreichend bekannt; schon bei +43 °C werden sie inaktiviert [32]. Eine Tiefkühlung wirkt sich ebenfalls abtötend auf *Treponemen* aus. Eine Übertragung von malignen Zellen vom Spender ist durch die thermische Behandlung ausgeschlossen, da alle zellulären Elemente bei einer Temperatur von 80 °C zerstört werden. Aus ethischen Gründen sollten jedoch alle Patienten mit Malignom oder bei Verdacht auf Malignomerkkrankungen aus dem Knochenspenderkollektiv ausgeschlossen werden.

Die Möglichkeit der Übertragung von HIV I+II durch tiefgefrorene, allogene Knochentransplantate hat das Risikobewußtsein bei der Knochentransplantation entscheidend verändert. Seit dem ersten dokumentierten Fall einer AIDS-Übertragung 1988 in den USA sind weitere Fälle bekannt geworden [4, 7, 40]. Diese Infektionsübertragungen waren in allen Fällen durch ein mangelhaftes Spenderscreening bedingt. Die Spenderuntersuchung sollte eine intensive anamnestiche Risikoabklärung (s. Tabelle 2), eine klinische Untersuchung sowie eine Untersuchung auf HIV-I+II-Anti-

körper (Anti-HIV I+II) beinhalten. Da vom Zeitpunkt der Inokulation mit HIV bis zum Auftreten von HIV-AK im Serum (Serokonversion) eine Latenzzeit von im Mittel ca. 6–8 Wochen vergeht, besteht bei alleiniger Anwendung des Anti-HIV-Tests eine sog. serodiagnostische Lücke (Fensterphase), während der eine HIV-Infektion unentdeckt bleibt. Um dieses Fenster zu schließen, ist eine erneute Testung des Spenders auf HIV I+II AK nach 3 Monaten notwendig. Allerdings wurde in der Vergangenheit häufiger über Serokonversionszeiten bis zu mehreren Monaten berichtet [20]. Daher bietet auch eine 2fache Anti-HIV-Testung innerhalb von 3 Monaten keine vollständige Sicherheit zur Prävention einer AIDS-Übertragung. Buck berechnete 1989 das Risiko der HIV-Übertragung durch ein allogenes Knochentransplantat in den USA ohne Durchführung einer Spenderuntersuchung mit 1:161 [3]. Bei vollständigem Spenderscreening mit einer ausführlichen anamnestiche Abklärung der Risikofaktoren, einer klinischen Untersuchung und Durchführung des einmaligen HIV-I+II-Antikörpertests wurde das verbleibende Restrisiko auf 1:1 000 000 geschätzt. Dieser Richtwert gilt auch für das Restrisiko bei Gabe von Bluttransfusionen in Deutschland [13]. Empfänger von unbehandelten, kryokonservierten Transplantaten sollten auch bei vollständiger Berücksichtigung der deutschen Richtlinien zur Knochentransplantation über dieses Risiko aufgeklärt werden. Die Anwendung direkter Nachweisverfahren für das HIV-Virus kann dazu beitragen, das diagnostische Fenster zwischen Virusinokulation und Antikörnernachweis zu schließen. Hierzu stehen der p24-Antigentest, die Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie experimentell der Signalamplifikationstest (SAA) zur Verfügung. Während in der Frühphase einer HIV-Infektion der p24-Antigentest nur ca. 20–30% der Infizierten erfaßt [12], läßt sich mit der PCR eine höhere Nachweiswahrscheinlichkeit erreichen. Diese Testverfahren können daher zu einer Erhöhung der Sicherheit bei der allogenen Knochentransplantation führen wobei auch hierdurch kein vollständiger Ausschluß einer HIV-Übertragung gesichert ist. Als

Tabelle 5

Kostenaufstellung (DM) für die eigene Knochenbank bei Verwendung des Lobator SD-1

1. Laborkosten pro Knochenspenderuntersuchung	
• Hbs-Ag	33,00
• Anti-HBc	33,00
• Anti-HCV	33,00
• HIV-I/II Test	33,00
• Lues (TPHA)	14,10
• Zytomegalie (CMV) Test	33,00
• Mikrobiologische Kultur (aerob/anaerob)	41,36
Insgesamt	220,46
Laborkosten pro Jahr	
• Kosten pro freigegebenes Transplantat unter Berücksichtigung einer Verwerfungsrate von 12,2%	247,34
• Kosten pro Jahr (247,4 DM×173 freigegebene Transplantate)	42 713,90
2. Materialkosten pro Knochenspender und Transplantat	
• Desinfektionskontainer für Lobator SD-1	79,00
• Sterile Gläser (für den Transport aus anderen Krankenhäusern, 5,- DM pro Glas, Sie wurden in 51% (100 Stück) verwendet). 100×5,00 DM = 500,0 DM/197 =	2,54
• Ringerlösung für Lobator (500 ml)	1,53
• 20 ml-Spritze und Kanülen zur Probeentnahme	0,15
• Serummonovetten (3 Stck.)	0,90
• Formulare: Spender/Empfängerformular	0,20
• Aufklärungsbogen	0,20
• Mikrobiologie-, Serologie- und Immunologieformulare	0,56
Insgesamt	85,08
Materialkosten pro Jahr	
• Kosten pro 1 freigegebenes Transplantat unter Berücksichtigung einer Verwerfungsrate von 12,2%	95,5
• Kosten pro Jahr (95,5 DM×173 freigegebene Transplantate)	16 521,0
3. Transportkosten für Transplantate aus anderen Kliniken	
• Pro Jahr	3955,2
• Transportkosten pro 1 Transplantat unter Berücksichtigung einer Verwerfungsrate von 12,2%	22,8
4. Gerätkosten und Abschreibung	
• Lobator SD-1 pro Jahr (6000,-/5)	1200,00
• Gefrierschrank pro Jahr (15 000,-/5)	3000,00
• Insgesamt	4200,00
• Kosten pro Transplant (4200,-/173)	24,28
5.1. Personalkosten: ärztliches Personal	
• Ärztliche Aufklärung des Spenders pro Transplantat	10 min
• Knochenaufbereitung (Entfernung von Weichteilen und Knorpeln)	5 min
• Ausfüllen des Erhebungsbogens für Spender und Empfänger (2x)	6 min
• Freigabe der Transplantate sowie Überprüfung der Vollständigkeit von Untersuchungen	15 min
• Organisation des Transports von Knochentransplantaten und Ausfüllen von Laboruntersuchungsbögen bei Spendern aus anderen Kliniken	2 min
• Telefongespräche mit anderen Kliniken pro Knochentransplantat	3 min
Zeitaufwand pro Transplantat	41 min
Pro Transplantat: 41 min×30,01 DM (BAT II a/60 min)/60 min	20,51 DM
Pro Jahr: 197 Transplantate×20,51 DM	4040,47 DM
5.2. Personalkosten: Pflegepersonal	
• Assistenz bei Knochenaufbereitung (Entfernung von Weichteilen und Knorpel)	5 min
• Vorbereitung des Erhebungsbogens für Spender und Empfänger mit Eintragung der persönlichen Daten	2 min
• Vorbereitung und Ausfüllen von Mikrobiologie-, Virologie- und Serologieuntersuchungsbögen	6 min
• Aussuchen von Transplantaten und Lieferung ins OP	3 min
• Behandlung von Knochen im Lobator mit Entnahme mikrobiologischer Proben	10 min
Zeitaufwand pro Transplantat	26 min
Pro Transplantat: 26 min×19,24 DM (BAT V/60 min)/60 min	8,34 DM
Pro Jahr: 197 Transplantate×8,34 DM	1642,98 DM

Tabelle 5
Fortsetzung

5.3. Personalkosten insgesamt		
Pro Jahr: 4040,47 DM + 1642,98 DM		5683,45 DM
Pro Transplantat: 20,51 DM + 8,34 DM		28,85 DM
6. Laufende Kosten		
• Stromkosten für Kühlschrank pro Jahr: 0,47 kWx24 h x 365 Tage x 0,22 DM/kW		905,78 DM
• Pro Transplantat (905,78/173)		5,23 DM
• Stromkosten für Lobator pro Transplantat: 0,3 kW in 1,5 h = eine Behandlung 0,3 kW x 1,5 h x 0,22 DM		0,099 DM
• Pro Jahr: (0,099 DM x 197)		19,5 DM
• Telefonkosten pro Jahr		80,06 DM
Pro Jahr insgesamt: (905,78 + 19,5 + 80,06)		1002,44 DM
Pro Knochentransplantat: (1002,44 DM/173 freigegebene Transplantate)		5,79 DM

Tabelle 6
Zusammenfassende Darstellung der ermittelten Kosten für die eigene Knochenbank

	Pro Jahr [DM]	pro Transplantat [DM]	%
Laborkosten	43 713,90	247,34	58,2
Materialkosten	16 521,00	95,50	22,5
Gerätekosten	4200,00	24,28	5,7
Personalkosten	5683,45	28,85	6,8
Transportkosten	3955,20	22,80	5,4
Laufende Kosten	1002,44	5,80	1,4
Insgesamt	75 075,99	424,75	100

nachteilig erweisen sich hierbei die bislang mangelhaften Erfahrungen in der Routineanwendung und die starke Erhöhung der Kosten in der Knochenbankführung. Auch im Blutbankwesen wird die PCR aus diesen Gründen nicht routinemäßig verwendet.

Bei zahlreichen Untersuchungen zur Temperaturresistenz von HIV erwies sich das Virus als äußerst thermolabil. So reichten Temperaturen von 60 °C bei entsprechender Einwirkzeit aus, um eine vollständige Inaktivierung von HIV zu erzielen [18, 33]. Dieses Verfahren wird mittlerweile bei der Pasteurisation bei 60 °C über 10 h zur HIV-Inaktivierung von Blutplasmaprodukten industriell in großem Umfang routinemäßig eingesetzt [18, 19]. Die Untersuchungen von Charm et al. [5] zeigten, daß ein Ultrakurzerhitzen bei einer Temperatur von 77 °C geeignet ist, um HIV-Viren zu zerstören. In anderen Arbeiten wurde die Wirksamkeit einer Wärmebehandlung von 70 °C zur HIV-Inaktivierung bewiesen. Unter Berücksich-

tigung der thermophysikalischen Eigenschaften von humanem Knochenmaterial kann daher die kontrollierte Wärmebehandlung von Knochentransplantaten bei einer Temperatur von 80 °C die Sicherheit im Hinblick auf eine mögliche HIV-Übertragung wesentlich erhöhen. Gürtler konnte in einer Untersuchung mit HIV-kontaminierten Hüftköpfen die Wirksamkeit der thermischen Behandlung bei 80 °C beweisen [14]. Aus diesem Grund kann auf eine HIV-Zweitestung nach 3 Monaten verzichtet werden.

Das Risiko einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion wird dagegen auch bei Anwendung der thermischen Desinfektion mit 80 °C nicht wesentlich vermindert, da diese Viren nach heutigem Kenntnisstand eine hohe Wärme-resistenz besitzen. Daher sollte bei der Spenderauswahl eine intensive anamnestische Befragung bezüglich einer möglichen Infizierung mit HBV und HCV unbedingt durchgeführt werden. Ähnlich der HIV-Problematik kann eine einmalige Blutuntersuchung mit

negativen Ergebnissen eine mögliche Infizierung mit HB- und HC-Viren nicht völlig ausschließen. In der frühen Inkubationsphase einer Hepatitis-B-Infektion kann das HBs-Ag im Blut noch fehlen oder in nicht nachweisbarer Menge vorhanden sein, während geringe Virusmengen bereits zirkulieren. Die Zeit von der Inokulation bis zum Auftreten von HBs-Ag im Plasma ist jedoch bedeutend kürzer als die eigentliche Inkubationszeit und beträgt bis zum Auftreten klinischer Symptome meistens nur 1–6 Wochen (Hoofnagle 1990, zitiert nach Jilg [22]). Somit ist das „diagnostische Fenster“ bei HB-Viren mit negativem serodiagnostischen Untersuchungsergebnissen trotz bestehender Infektion wesentlich kürzer als bei Infektionen mit HIV. Fälle von Hepatitis-B-Infektionen nach Bluttransfusionen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf chronische, HBs-Ag negative Virusträger zurückzuführen. Bei einem großen Anteil dieser HBs-Ag-negativen Virusträger kann jedoch ein positiver Anti-HBc-Titer festgestellt werden. Daher sollte die Einführung der bislang noch nicht routinemäßig durchgeführten HBc-IgM-Testung diskutiert werden. Die Prävalenz von HBV in der europäischen Bevölkerung wird mit 0,5–5% angegeben [12]. Malinin [30, 31] fand bei der Untersuchung von Knochentransplantatspendern eine Rate von 1,6% positiver HBs-Ag-Testungen. Hart [17] berichtete über einen Anteil von 7,8% positiven Testergebnissen. Eine auffällig hohe Rate an Hepatitis-B-positiven Spendern von 19% fanden Peters et al. [34]. Damit stellte in seiner Untersuchung die

positive Hepatitis-B-Serologie das häufigste Spenderausschlußkriterium dar. Es finden sich hierbei jedoch keine Angaben zur Art der durchgeführten serologischen Untersuchungen. Die hohe Rate positiver Testergebnisse könnte durch die Anwendung des -HBc-IgG-Tests, der eine Immunität gegen Hepatitis B anzeigt, erklärt werden.

In unserer Untersuchung an 380 Knochenspendern konnten wir in keinem Fall eine positive Hepatitis-B-Serologie nachweisen. Obwohl die Wahrscheinlichkeit, auf einen Spender in der Phase des „diagnostischen Fensters“ (1–6 Wochen nach Infektion) zu stoßen, sehr gering ist [22], führen wir seit Oktober 1994 im Rahmen des Knochenspenderscreenings eine zusätzliche Anti-HBc-IgM-Testung routinemäßig durch. Trotz anamnestischer Spenderselektion und HBs-Ag- sowie Anti-HBc-IgM-Testung wird das Risiko der Übertragung einer Hepatitis-B-Infektionen durch Bluttransfusionen in Deutschland mit 1:100 000 angegeben [12]. Von einer annähernd gleichen Rate ist auch bei der Verwendung allogener Knochen- transplantate auszugehen. Transplantatempfänger sollten daher unbedingt über dieses Restrisiko aufgeklärt werden.

Eine Übertragung von Hepatitis-C-Erkrankungen mit einem Knochen- transplantat wurde durch Eggen und Nordbo [6] beschrieben. Auch bei der HCV-Infektion existiert ebenfalls ein serodiagnostisches Fenster zwischen der Inokulation mit HCV und dem Auftreten von HCV-Antikörpern, welches mehrere Monate betragen kann. Über Hepatitis-C-Erkrankungen bei negativem Anti-HCV-Nachweis wurde berichtet. Bei einer Prävalenz von 0,5–3% wird das Risiko einer Posttransfusionshepatitis C derzeit in Europa trotz Durchführung einer Spenderanamnese und einer Anti-HCV-Testung der II. Generation auf 1:10 000 bis 1:50 000 geschätzt [38]; ein ähnlich hohes Risiko kann daher auch bei allogene Knochen- transplantation erwartet werden. Die heute zur Verfügung stehenden serologischen Testmethoden lassen eine Differenzierung in akute, ausgeheilte und chronische Hepatitis-C-Infektionen nicht zu. Außerdem bleibt das Hepatitis-C-

Antigen unbekannt; ein Test zum Nachweis der Immunität gegen Reinfektionen liegt z.Z. noch nicht vor [39]. Angaben zur Thermoresistenz des Hepatitis-C-Virus sind in der Literatur bisher sehr unvollständig. In der Untersuchung unseres Knochen- spenderkollektiv traten in 3 Fällen von 380 Anti-HCV-positive Ergebnisse auf.

Neben dem Risiko viraler Infektions- erkrankungen besteht bei der allo- genen Knochen- transplantation die Ge- fahr der Übertragung bakterieller Er- reger durch primäre oder sekundäre Kontamination der Transplantate. In der Literatur gibt es erheblich Unter- schiede in den Angaben zur bakteri- ellen Kontaminationsrate. So berichten unterschiedliche Autoren über bakte- rielle Kontaminationen zwischen 5 und 65% der „steril“ entnommenen Knochen- transplantate [2, 27, 28, 30]. Ein so großer Unterschied kann nur durch unterschiedliche Nachweisver- fahren erklärt werden. Bei allogenen Knochen- transplantaten kommen als Keimnachweismethoden das her- kömmliche Abstrichverfahren mit ei- nem Wattetupfer, die direkte Bebrü- tung einer Knochenprobe oder die In- kubation und Untersuchung der Spül- flüssigkeit von Transplantaten in Frage. Durch eigene umfangreiche mikrobiologische Untersuchungen wurde die Sensitivität des Wattetup- ferabstrichverfahrens getestet und diese Methode mit anderen Verfahren verglichen. Dabei zeigte das zum bakte- riellen Keimnachweis bislang am häufigsten verwendete Abstrichver- fahren mit einer Sensitivität von 65% keine ausreichende Sicherheit zum Ausschluß einer bakteriellen Besied- lung auf Knochen- transplantaten. Die Spülung der Transplantatoberfläche in einer sterilen Lösung und anschlie- ßender mikrobiologischen Untersu- chung dieser Spülflüssigkeit oder die direkte Inkubation einer Knochen- probe stellen mit einer Sensitivität von über 95% wesentlich aussagekräfti- gere mikrobiologische Screeningver- fahren dar [11]. Daher wird in der Mar- burger Knochenbank eine bakterielle Untersuchung der Ringer-Lösung nach der Transplantatbehandlung rou- tinemäßig durchgeführt. Human- pathogene vegetative Bakterienfor- men werden durch eine Wärmebe-

handlung bei 80°C für 10 min aus- nahmslos abgetötet [15, 32, 43].

Bei der mikrobiologischen Unters- suchung von 365 Transplantaten nach Wärmebehandlung fielen 5 von 730 Proben positiv aus. Da die nachgewie- sene Keimspezies eine Inaktivie- rungstemperatur von unter 80°C ha- ben, ist hier von einer sekundären Kon- tamination durch unsachgemäße Pro- benbearbeitung auszugehen.

Unter der Transplantatverwer- fungsrate verstehen wir die Anzahl der Transplantate, die nach der Spender- anamnese entnommen, registriert und erst danach aus verschiedenen Grün- den von der weiteren Verwendung aus- geschlossen werden. In unserem Be- obachtungszeitraum betrug sie 12,2%. Dieser Wert ist deutlich niedriger als die aus der Literatur bekannten Mit- telwerte. So berechneten Torwesten und Braun [41] aufgrund einer Ana- lyse ihres Knochenbankmaterials von 206 Knochen- transplantaten eine Ver- werfungsrate von 20,4%. Peters [34] berichtete über insgesamt 156 potien- tielle Spender. Nach dem Aus- schlußverfahren unter Berücksichtigung der anamnestischen Kriterien verblie- ben 90 Spender, letztendlich wurden von den entnommenen Hüftköpfen nur 26 Transplantate freigegeben. Also be- trug die Verwerfungsrate 61,7%. Eine Analyse der Gründe für eine Trans- plantatverwerfung in unserer Untersu- chung zeigte, daß die Hämostase der Blutproben sowie eine nicht vollständige Labordiagnostik 73% von den 12,2% der Verwerfungsrate ausmach- ten. Diese Fälle waren in erster Linie durch den Transport von Knochen- transplantaten und Blutproben aus an- deren Krankenhäusern bedingt und können durch bessere organisatorische Maßnahmen noch verringert werden.

Eine Freigabe der Transplantate er- folgte in der Regel nach 14–16 Tagen bei vorliegender Hepatitisserologie, einmaliger HIV-I/II-Testung und ne- gativem mikrobiologischen Kulturbefund. Konventionelle, unbehandelte Knochenbanktransplantate können dagegen erst nach ca. 90–100 Tagen (nach Vorliegen des 2. HIV-Tests) frei- gegeben werden.

Mit der Gesundheitsstrukturreform haben auch die wirtschaftlichen Aspekte der Knochenbank eine größere Bedeutung erlangt. Die Ko-

sten pro freigegebenem Knochen-
transplantat betragen 424,75 DM; die
gesamten Jahreskosten der Knochen-
bank bei 173 Transplantatfreigaben –
75 076 DM. Die Kosten für Laborun-
tersuchungen (58,2%) und die Materi-
alkosten (22,5%) bilden den größten
Teil der Gesamtkosten der Knochen-
bank. Die Personalkosten sowie die
Gerät- und Transportkosten liegen re-
lativ niedrig und machen zusammen
weniger als 20% der Gesamtkosten
aus. In der Kostenanalyse von Torwe-
sten et al. [41] betragen die Kosten pro
verwertbares Präparat bei durch-
schnittlich 60,3 Knochenentnahmen
pro Jahr 327 DM. Diese Summe erhöht
sich wegen fehlender HIV-Zweit-
testungen in 20–30% der Fälle und ei-
ner dadurch erhöhten Verwerfungsrate
auf 413–484 DM. Die Anwendung ei-
ner thermischen Desinfektion stellt
aufgrund der niedrigen Verwerfungs-
rate und kürzerer Zeit bis zur Freigabe
keine zusätzliche Kostenbelastung dar
bei gleichzeitiger Erhöhung der Trans-
plantatsicherheit. Vergleicht man die
Kosten für ein in der klinikeigenen
Knochenbank gewonnenes Transplan-
tat (Femurkopf) mit denen von über-
regionalen oder internationalen Gewe-
bebanken kommerziell angebotenen,
wird ein enormer Kostenunterschied
evident. So betragen die Preise für
kommerziell gehandelte Femurkopf-
transplantate (Pacific Coast Tissue
Bank (USA), BIS (Niederlande)) zwi-
schen 1000–1400 DM [36, 37]. Auch
bei einem Preisvergleich zwischen kli-
nikeigenen Knochenbanktransplan-
taten und industriell produzierten Kno-
chenersatzmaterialien wird die Kos-
tengünstigkeit der eigenen Trans-
plantatherstellung deutlich. So kostet
die vergleichbare Menge einer Hy-
droxylapatitkeramik (Endobon –
50 cm³) ca. das 9fache im Vergleich zu
einem Femurkopftransplantat [35].

Literatur

1. American Association of Tissue Banks (1990) Standards for tissue banking. Am Assoc Tissue Banks Arlington, VA
2. Bettin D, Dethloff M, Steinbeck J, Polster J (1994) Organisation einer Knochen- und Gewebekbank. Z Orthop 132
3. Buck BE, Malinin TI, Brown MD (1989) Bone transplantation and human immunodeficiency virus: an estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome AIDS. Clin Orth Relat Res 204: 129–135
4. CDC (1988) Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations. MMWR 37: 597–599
5. Charm E, Landau S, Williams B, Horowitz B, Prince AM, Pascual D (1992) High-temperature short-time heat inactivation of HIV and other viruses in human blood plasma. Vox Sang 62: 12–20
6. Eggen BM, Nordbo SA (1992) Hepatitis C and bone transplantation. N Engl J Med 326: 411
7. Der Spiegel (1994) „Enormer Druck“ Der Spiegel 43: 202–204
8. European Association of Musculo Skeletal Transplantation (1994) Standards for Tissue Banking
9. European Association of Tissue Banking (1993) General Standards for Tissue Banking. Second Congress: Athens
10. Garrel T v, Knaepler H (1993) Disinfection of allogeneic bone grafts with low heat. Transfusion 33: 615
11. Garrel T v, Garbas J, Knaepler H, Mutters R (1993) Optimierung des mikrobiologischen Keimnachweises bei der allogenen Knochentransplantation. In: Becker, Beger, Hartel (eds) Chirurgisches Forum 93. Springer, Berlin Heidelberg New York
12. Gürtler L (1993) Blood-borne viral infections. Blood Coagulation and Fibrinolysis, vol 5 [Suppl 3]
13. Gürtler LG, Eberle J, Bader L (1994) Transfusionsassoziierte HIV-Infektion. Infusionsther Transfusionsmed 21 [Suppl 1]: 7–10
14. Gürtler LG (1995) Restrisikoder HIV-Übertragung in Blut, Blutprodukten und Transplantationen? 1. Symp. Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren. Gießen 15/16.09.1995
15. Hahn H, Falke D, Klein P (1994) Medizinische Mikrobiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
16. Hallfeld KJJ, Kessler S, Puhlmann M, Mandelkow H, Schweiberer L (1995) Der Einfluß verschiedener Sterilisationsverfahren auf die osteoinduktiven Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix. Unfallchirurg 313–318
17. Hart MM, Campbell ED, Kartub MG (1986) Bone banking – a cost effective method for establishing a community hospital bone bank. Clin Orthop 206: 295
18. Hilfenhaus J, Gregersen JP, Müller H, Nowak T, Pranter W (1991) Inactivation of retroviruses in biologicals manufactured for human use. Symposium on virological aspects of the safety of biological products, London, England 1990. Develop Biol Standard 75: 159–169
19. Hilfenhaus J (1989) Experimental data on virus safety of factor 8. Symp Recent Advances in Hemophilia treatment. Wien
20. Hornsburgh CR (1989) Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. Lancet 2: 637–640
21. James JIP (1953) Tuberculosis transmitted by bone bank. J Bone Joint Surg [Br] 35: 578
22. Jilg W (1994) Hepatitis B – Bedeutung für die Transfusionsmedizin. Infusions-ther Transfusionsmed [Suppl 1]: 20–26
23. Kakaiya R, Müller WV, Gudino M (1991) Tissue transplant-transmitted infections. Transfusion 31/3: 277–284
24. Knaepler H, Garrel T v, Seipp HM, Ascherl R (1992) Experimentelle Untersuchungen zur thermischen Desinfektion und Sterilisation allogener Knochen-
transplantate und deren Auswirkung auf die biologische Wertigkeit. Unfallchirurg 95: 477–484
25. Knaepler H, Garrel T v, Gotzen L (1993) Experimentelle Untersuchungen und klinische Ergebnisse zur Thermodesinfektion allogener Knochentransplantate. Hefte Z Unfallchir 232: 261
26. Knaepler H, Garrel T v, Gürtler L (1994) Die allogene Knochentransplantation – eine aktuelle Standortbestimmung. Dtsch Ärzteblatt 91: 696–700
27. Knaepler H, Garrel T v, Gotzen L (1994) Untersuchungen zur Desinfektion und Sterilisation allogener Knochentransplantate. Hefte Z Unfallchir 235
28. Kuner E, Keller H (1993) Knochenbank. Ausstattung, Gewebegewinnung, Kältekonserverung, Organisation, Sicherheit. Orthopädie 151: 704–706
29. Kühne JH, Refior HJ (1993) Möglichkeiten zur HIV-Inaktivierung homologer Knochentransplantate. Unfallchirurgie 19/5: 313–317
30. Malinin TI, Martinez OV, Brown (1985) Banking of massive osteoartikular and intercalary bone allografts – 12 years experience. Clin Orthop 197: 44
31. Malinin TI (1992) Acquisition and banking of bone allografts. In: Habal MB, Reddi AH (eds) Bone substitutes. Saunders, Philadelphia
32. Mitscherlich E (1984) Microbiol survival in the environment. Springer, Berlin Heidelberg New York
33. Resnick L, Veren K, Salahuddin SZ, Tondreau S, Markham PD (1986) Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. J Am Med Ass 255: 1887–1891
34. Peters KM, Bruchhausen B, Leusch HG, Forst R (1991) Auswahl von Spongiosa-Spendern für die Knochenbank. Deutsch Med Wochenschr 116: 1897–1902

ORIGINALIEN

35. Preisliste – Endobonn (1992) Merck, Biomaterialien
36. Preisliste – Pacific Costt Tissu Bank (1991) Los Angeles
37. Preisliste – Central Florida Tissu Bank (1994)
38. Roggendorf M (1994) Bedeutung der HCV-Infektion für die posttransfusio-nelle Hepatitis. Infusionsther Transfu-sionsmed [Suppl 1]: 12–18
39. Shutkin NM (1954) Homologous serum hepatitis following the use of refriger-ated bone. J Bone Joint Surg [Am] 36: 160–162
40. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL (1992) Transmission of human immuno-deficiency virus type I from a seronega-tive organ and tissue donor. N Engl J Med 32/6: 726–732
41. Torwesten G, Braun M (1993) Kosten-analyse einer Knochenbank. Z Orthop 131: 51–56
42. Wagner N (1994) Untersuchungen zur Thermolabilität humanpathogener Vi-ren unter besonderer Berücksichtigung der allogenen Spangiosatransplantation. Inaugural Dissertation, Marburg
43. Wallhäuser KH (1988) Praxis der Ste-rilisation-Desinfektion-Konservierung. Thieme, Stuttgart
44. Wissenschaftlicher Beirat der Bundes-ärztekammer (1990) Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. Dtsch Ärzteblatt 87: 41–45