

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen
Direktor: Prof. Dr. Dr. Erhard Seifried

**Berechnung, Analyse und Modellierung der Risiken
transfusionsbedingter viraler Infektionen der Blutspendedienste
des Deutschen Roten Kreuzes**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Jäger, Maike

aus München

Frankfurt am Main, 2019

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent/in:	Prof. Dr. Dr. Michael Schmidt
Korreferent/in:	Prof. Dr. Sandra Ciesek
Tag der mündlichen Prüfung:	20. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Zielsetzung und Einordnung der Arbeit	8
2. Hauptteil	9
2.1. Definitionen	9
2.1.1. Hämovigilanz.....	9
2.1.2. Anlaufphase und Fensterphase	9
2.1.3. Inzidenz und Prävalenz.....	10
2.2. Viren - Relevante Grundlagen, aktuelle Epidemiologie und Diagnostik..	11
2.2.1. Hepatitis B Virus	11
2.2.2. Hepatitis C Virus	17
2.2.3. Humanes Immundefizienz Virus	19
2.3. Methodik.....	22
2.3.1. Risikomodelle - Vorstellung und angewandte Variablen.....	22
2.3.2. Testsysteme	29
3. Ergebnisse	34
3.1. Spendenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen, Nord- Ost, West und Bayern	34
3.1.1. Spendenscreeningdaten aus des DRK Baden-Württemberg Hessen der Jahre 2008 bis 2015	35
3.1.2. Spendenscreeningdaten des DKR Nord-Ost.....	39
3.1.3. Spendenscreeningdaten des DRK West.....	42
3.1.4. Spendenscreeningdaten des BRK.....	47

3.1.5. Transfusionsbedingte virale Infektionen in Deutschland von 1997 bis 2015	50
3.2. Anwendung der Risikomodelle von Schreiber et al., Hourfar et al. und Weusten et al.	52
3.2.1. Vergleich der Modellergebnisse mit den beobachteten Risiken der Jahre 2008 bis 2015	56
3.2.2. Vergleich der Spendenscreeningdaten aus den Jahren 1997 bis 2005 und 2008 bis 2015 anhand von Ergebnissen des Modells von Hourfar et al.	57
3.3. Weiterführende Analyse der der Spendenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen	60
3.3.1. Modellierung des Parameters Plasmavolumen.....	61
3.3.2. Modellierung des Parameters Poolgröße.....	63
3.3.3. Modellierung des Parameters minimal infektiöse Dosis	66
3.3.4. Modellierung des Parameters Spendehäufigkeit pro Jahr	69
4. Diskussion.....	79
4.1. Vergleich der verwendeten Modelle und Einordnung der Ergebnisse.....	79
4.1.1. Klassisches Modell von Schreiber et al.	80
4.1.2. Risikoberechnung nach Hourfar et al.....	83
4.1.3. Risikomodell nach Weusten et al.....	89
4.2. Optionen zur Risikoreduktion transfusionsbedingter viraler Infektionen	92
4.2.1. Plasmavolumen.....	94
4.2.2. Poolgröße.....	96
4.2.3. Minimal infektiöse Dosis	100

4.2.4. Modellierung des Parameters Spendenhäufigkeit pro Jahr	105
4.2.5. Apheresespenden	109
5. Zusammenfassung	113
6. Summary	115
7. Literaturverzeichnis	117
8. Abkürzungsverzeichnis	140
9. Danksagung	143
10. Curriculum Vitae	144
11. Schriftliche Erklärung	145

1. Einleitung

Nach der Beschreibung des ABO Blutgruppensystems und des Rhesus Blutgruppensystems von Landsteiner [1] wurde die Transfusion von Blutprodukten zu einem wichtigen Bestandteil der modernen Medizin und ermöglichte viele operative Eingriffe. Allerdings konnten bereits in den späten 40er Jahren auch nicht erwünschte Nebenwirkungen wie Infektionen durch Bluttransfusionen beobachtet werden [5–7]. 1965 [8] entdeckten Blumberg et al. das Hepatitis B Virus (HBV). 1983 [9] und 1984 [10] folgten Barré-Sinoussi et al. und Popovic et al. mit der Entdeckung des Humanen Immundefizienz Virus (HIV) und 1989 [11] gelang Choo et al. die vollständige Identifizierung des Hepatitis C Virus (HCV), vorher non-A-non-B Hepatitis Virus. Die Erkenntnis, dass diese Viren durch Bluttransfusionen übertragbar sind, deren schnelle Verbreitung und das damit einhergehende wachsende öffentliche Interesse befeuerte die Forschung im Bereich der Transfusionsmedizin. Ca. 6 % der mehrfach transfundierten Patient*innen infizierten sich vor der Einführung der HBV Oberflächen Antigen (HBsAg) Testung 1969 mit HBV [12]. Am eindrücklichsten zeigt sich das einstige Risiko von Virusübertragungen durch Transfusionen am Beispiel von Hämophilie- Patient*innen. Diese wurden bis in die 60er Jahre hinein mit Fresh Frozen Plasma und nachfolgend mit Gerinnungsfaktorkonzentraten therapiert. Die Transfusionen waren jedoch bis zum Beginn der 80er Jahre nicht hitzebehandelt und damit nicht von umhüllten Viren gereinigt [13]. Eine multizentrische Studie von C. L. Troisi et al. [14], die den Infektionsstatus von Hämophilie- Patient*innen zwischen 1987 und 1988 untersucht, weist auf, dass 53 % der 727 getesteten Patient*innen HIV-1-positiv waren. Aus dieser Gruppe wiederum hatten sich mehr als 99 % der Erkrankten zusätzlich mit HBV, HCV oder Hepatitis D infiziert.

Seitdem hat sich die Transfusionsmedizin auch als wissenschaftliches Fach wesentlich weiterentwickelt. In Deutschland, das mit anderen Industrienationen die höchsten Sicherheitsstandards vorweist, hat sich das Infektionsrisiko für HIV-1 auf eine Infektion pro 4,30 Millionen Transfusionen reduziert. Auch bei Hepatitis B - eine Infektion pro 360.000 Transfusionen - und Hepatitis C - eine Infektion pro 10,88 Millionen Transfusionen - zeigt sich eine bedeutende Besserung [15].

Parallel zum technischen und wissenschaftlichen Fortschritt wachsen jedoch auch die Anforderungen an die Transfusionsmedizin. Durch die zunehmende Mobilität und Migration steigt die Anzahl der für Testungen relevanten Viren konstant an. Dies zeigt sich beispielsweise in der USA, wo es in New York 1999 zu einem lokalen Ausbruch des West-Nil Virus kam [16]. Dieses war vorher vor allem in Asien und Afrika aufgetreten und wurde wahrscheinlich aus Israel importiert [17]. Inzwischen kommt es in einigen Staaten der USA, wie beispielsweise in Nebraska und Colorado regelmäßig zu saisonale Epidemien [18], die zuletzt im Jahr 2012 verstärkt Opfer forderten [19].

Noch aktueller ist die Diskussion um die Ausbreitung des Zika Virus in Brasilien. Dieses wurde vermutlich bei dem *Va'a World Sprint Championship Kanu Race* 2014 [20] oder dem Fußball Worldcup des gleichen Jahres [21] eingeschleppt. Die in 80 % der Fälle mild oder asymptomatisch verlaufende Infektion ist mit dem Guillain-Barre-Syndrom und einer akuten Myelitis assoziiert. Mikroenzephalie und andere, teils fetale Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter sich meist im ersten Trimester der Schwangerschaft infiziert hatten, wurden beobachtet [22]. Das brasilianische Gesundheitsministerium bestätigte im Februar 2016 zwei Fälle von Zikainfektionen durch Bluttransfusionen [23].

Am relevantesten für die Transfusionsmedizin bleiben trotz dieser neuen Herausforderungen die Infektionsrisiken durch Hepatitis Viren und HIV. Da

Spender*innenvorselektion und Spendentestung in Deutschland auf sehr hohem Niveau sind ist die Anzahl der krankheitsauslösenden Virusübertragung durch Transfusionen sehr gering. Mathematische Modelle, die Risiken anhand von Fallzahlen direkt prospektiv berechnen, werden deshalb als unzureichend betrachtet [24]. Aus diesem Grund wenden Blutspendedienste verschiedene neuere Rechenmodelle an. Diese kalkulieren Risiken anhand epidemiologischer Daten, relevanter Eigenschaften der Viren, Fallzahlen und weiteren, die Testmethoden betreffenden, Parameter.

1.1. Zielsetzung und Einordnung der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in drei Abschnitte. Der Fokus liegt auf den wesentlichen transfusionsmedizinisch relevanten Viruserkrankungen HIV, HBV und HCV.

Im ersten Teil werden aktuelle Spendenscreeningdaten des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West und des Bayrischen Roten Kreuzes aus den Jahren 2008 bis 2015 vorgestellt.

Im zweiten Abschnitt werden drei Risikomodelle von Busch et al. [24], Hourfar et al. [15] und Weusten et al. [25] auf den Datensatz angewandt. Es erfolgt ein Vergleich der Modelle untereinander. Unterschiede zwischen errechneten Ergebnissen und absoluten Fallzahlen werden analysiert. Aktuelle Ergebnisse des Modells von Hourfar et al. werden mit Ergebnissen des gleichen Modells aus den Jahren 1997 bis 2005 [15] verglichen.

Der dritte Abschnitt bezieht sich allein auf Spender*innenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen. Der Einfluss der Faktoren Poolgröße, transfundiertes Plasmavolumen, minimal infektiöse Dosis und Spendenhäufigkeit auf die Endrisiken wird anhand des Modells von Weusten et al. [25] mittels der aktuellen Daten aus den Jahren 2008 bis 2015 modelliert und analysiert.

2. Hauptteil

2.1. Definitionen

2.1.1. Hämovigilanz

Nach einer Richtlinie der Europäischen Union bezeichnet der Ausdruck Hämovigilanz „eine Reihe von systematischen Überwachungsverfahren im Zusammenhang mit ernsten oder unerwarteten Zwischenfällen oder ernsten unerwünschten oder unerwarteten Reaktionen bei den Spende*innen oder Empfänger*innen sowie die epidemiologische Begleitung der Spender*innen“ [26].

Alle Erkrankungen, die durch ein Blutprodukt verursacht werden, sind der Hämovigilanz zugeordnet. Dabei kann es sich sowohl um virale oder bakterielle Infektionen, sogenannte „transfusion transmitted infections“, als auch um allergische Reaktionen handeln. Eine falsche Handhabung der Blutprodukte - Verabreichung an den falschen zu Behandelnden, zu hohe oder geringe Dosierungen oder ein Überschreiten des Haltbarkeitsdatums - fallen ebenfalls unter diesen Begriff. In Deutschland wird nach dem aktuellsten Hämovigilanz-Bericht aus dem Jahr 2015 des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [27] als häufigste Ursache für transfusionsbedingte Nebenwirkungen die akute allergische Transfusionsreaktionen gemeldet

2.1.2. Anlaufphase und Fensterphase

Nach einem vielfach angewandtem [25, 28, 29] Modell von Busch [30] vermehrt sich ein Virus unmittelbar nach einer stattgehabten Infektion exponentiell in Abhängigkeit von seiner Verdopplungszeit, der sogenannten „Doubling Time“. Die Anfangsphase der Replikation, in der die Viruslast ansteigt bis sie ein

virämisches Plateau erreicht, wird Ramp-up Phase (Anlaufphase) genannt. Der Begriff Window Phase (WP, Fensterphase) beschreibt die Zeitspanne, in der die Menge der viralen Erbsubstanz (DNA oder RNA), beziehungsweise der viralen Antigene und Antikörper, zu gering ist um die Detektionsschwellen von Nukleinsäuren Amplifikations Testungen (NAT) und serologischen Assays zu überschreiten. Das Blut kann in der WP trotz negativer Testung infektiös sein und in Abhängigkeit von der minimal infektiösen Dosis des Virus und dem Immunstatus der empfangenden Person zu Ansteckungen führen. Die WP lässt sich je nach angewandter Testmethode unterteilen in eine NAT-negative WP und eine längere serologisch negative WP. Die Ramp-up Phase ist Teil der WP aller Viren. Ziel aller Testsysteme ist es die WP möglichst kurz zu halten, da sie ursächlich für die meisten transfusionsbedingten viralen Infektionen (TTVI, transfusion transmitted viral infection) ist.

2.1.3. Inzidenz und Prävalenz

Inzidenz und Prävalenz werden oft unterschiedlich definiert und berechnet. Die vorliegende Arbeit orientiert sich bei der Verwendung beider Begriffe an der Richtlinie über epidemiologische Daten der European Medicines Agency [31].

Unter der Prävalenz einer Erkrankung wird der Anteil oder die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt oder einer Zeitperiode erkrankten Menschen einer Personengruppe verstanden. Dies schließt sowohl neu erkrankte als auch bereits länger erkrankte Patient*innen mit ein.

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der positiv getesteten Spender * innen einer bestimmten Zeitspanne}}{\text{Anzahl aller Spender * innen der gleichen bestimmten Zeitspanne}} \times 100.000$$

Die Inzidenz, auch Inzidenzrate (IR) im Vergleich hierzu bezieht sich auf den Anteil oder die Anzahl neu erkrankter Personen einer Personengruppe in einem bestimmten Zeitabschnitt. Ihre Berechnung unterscheidet sich in den betrachteten Modellen und wird jeweils in Zusammenhang mit diesen einzeln vorgestellt. Die European Medicines Agency [31] definiert Inzidenz auf zwei Arten, die jeweils mit den Modellen von Busch et al. [24] (IR 1) sowie Hourfar et al. [15] und Weusten et al. [25] (IR 2) übereinstimmen:

$$IR\ 1 = \frac{\text{Anzahl der erstmalig positiv getesteten Wiederholungsspender * innen}}{\text{Summe der Spendenintervalle aller Spender * innen}} \times 100.000$$

$$IR\ 2 = \frac{\text{Anzahl der erstmalig positiv getesteten Wiederholungsspender * innen}}{\text{Anzahl aller Wiederholungsspender * innen} \times \text{Mittleres Spendeintervall [Jahre]}} \times 100.000$$

(= person years at risk)

Das Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlichte eine Schätzung, nach der die Prävalenz von HIV-Infektionen Ende des Jahres 2014 in der deutschen Bevölkerung bei ca. 83.400 und die Inzidenz Ende des gleichen Jahres bei 3.200 lag [32].

2.2. Viren - Relevante Grundlagen, aktuelle Epidemiologie und Diagnostik

2.2.1. Hepatitis B Virus

Das HBV stellt unter den humanpathogenen hepatotropen Viren einen Sonderfall dar, da es das einzige DNA-Virus in dieser Gruppe ist. Dieses

Merkmal ist auch ausschlaggebend für den Namen der Familie der Hepadna-Viren, der das HBV mit der Gattung Orthohepadnavirus zugeteilt wird [4].

Die HBV-Infektion gehört mit ca. 257 Millionen chronisch infizierten Menschen zu den weltweit am weitesten verbreiteten und bedeutendsten Infektionen. Mit 6,1 bis 6,2 % ist die Prävalenz unter Erwachsenen in Afrika und den westpazifischen Regionen am höchsten [33]. Nach der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) [34], im Rahmen derer von 2008 bis 2011 eine Stichprobe von 7.047 Teilnehmer*innen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren untersucht wurde, liegt die Prävalenz akuter und chronischer Infektionen in Deutschland bei 0,3 %. Im Jahr 2017 wurden 3.582 Neuinfektionen nach aktuellen Referenzdefinitionen an das RKI gemeldet [35]. In Hochprävalenzgebieten erfolgt die Übertragung meist perinatal. Durch die sehr hohe Virämie von bis zu 10^{10} Partikeln pro Milliliter Blut können bereits kleinste Mengen desgleichen zu einer Infektion führen. Mukokutanen Kontakten beim Sexualverkehr, gemeinsamer Nutzung von Rasierern und Nadelstichverletzungen im medizinischen Bereich sowie bei Drogenabusus sind häufige Infektionsursachen [2, 4].

Über die Blutbahn gelangt das Virus vom Infektionsort in die Leber. Dort infiziert es die Hepatozyten, wirkt jedoch nicht direkt cytopathogen. Erst die immunologische Reaktion cytotoxischer, CD8-positive T-Zellen kann eine Hepatitis mit Fieber, Ikterus und einem Anstieg der Leberwerte verursachen. Eine Ausnahme zu diesem Krankheitsmechanismus stellen die sogenannten Milchglaszellen dar. In ihnen kommt es zu einer besonders starken Virusanreicherung, sodass von einer cytotoxischen Wirkung des HBV ausgegangen wird. Das HBV – ein primär hepatotropes Virus – wurde auch in anderen Zellen, beispielsweise Samenzellen und Myelozyten, wo es eine Störung der Myelopoese bewirkt, nachgewiesen. Die Inkubationszeit kann beim HBV abhängig von der Infektionsdosis zwei bis sieben Monate betragen. Nach der

Ausheilung einer HBV Hepatitis besteht eine lebenslange Immunität, die jedoch mit einer HBV Latenz in Form von cccDNA (covalently closed circular DNA = kovalent geschlossene Ring-DNA) in den Hepatocyten einhergeht. Bei starker Immunsuppression kann diese zu einer Reaktivierung der Krankheit führen [2, 4].

Die Ansteckung mit HBV äußert sich in unterschiedlichen Krankheitsverläufen. 60-70 % der Infektionen im Erwachsenenalter bleiben subklinisch und führen zu einer lebenslangen Immunität. 30-40 % der infizierten Erwachsenen entwickeln eine akute Hepatitis. Bei 80-90 % der Erkrankten heilt diese komplett aus und führt ebenfalls zu einer lebenslangen Immunität. Ca. 0,1-0,5 % der Betroffenen versterben und bei wiederum 5-10 % geht die akute Hepatitis in eine chronische Form über. Von diesen Patient*innen sind ca. 60 % symptomfrei. Symptomatische Patient*innen können eine niedrig virämische, die sogenannten chronisch-persistente Hepatitis oder eine hoch virämische Form, die chronisch-aggressiv-replikative Hepatitis aufweisen. Die Überführung und Stabilisierung einer chronischen Hepatitis B Infektion in erstere Form ist Ziel der meisten Therapien. Neugeborene, die perinatal infiziert werden entwickeln in 90 % der Fälle eine chronische Hepatitis, jedoch ohne vorher akut zu erkranken [2, 4].

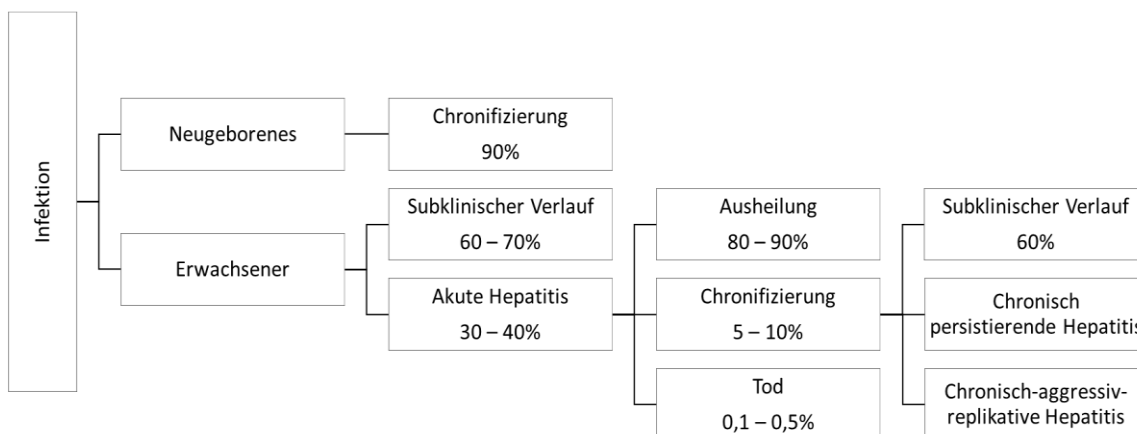


Abbildung 1: Mögliche Krankheitsverläufe nach einer HBV-Infektion [2-4]

Die Ständige Impfkommission empfiehlt eine Impfung gegen das HBV ab dem zweiten Lebensmonat [36]. Bei einem Verdacht auf perinatale Übertragung wird eine aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen durchgeführt. Die Hepatitis B Infektion wird mit Nukleosidanaloga oder pegyliertem Interferon- α therapiert. Eine Heilung ist meist nicht möglich. Lediglich eine Reduzierung der Viruslast mit Normalisierung der Leberwerte kann erreicht werden [37].

Bereits kurz nach der Entdeckung des HBV 1965 [8] wurden Blutspenden auf das HBsAg und den Hepatitis B surface Antikörper (anti-HBs) getestet. Bis heute sind dies weltweit die grundlegendsten Anforderungen an Blutspendedienste. Das DRK Baden-Württemberg - Hessen und das DRK Nord-Ost überprüfte ab 1996 alle Spenden zusätzlich mit einer Inhouse PCR auf HBV DNA [28]. Seit 2006 schreibt das PEI für alle deutschen Blutspendeinstitute eine Testung auf anti-Hepatitis B core Antikörper (anti-HBc) vor [38]. Das zeitlich versetzte und inkonstante Auftreten der HBV-Blutparameter ist zum Verständnis der Herausforderungen der HBV-Testung von entscheidender Bedeutung. Nach einer Infektion lässt sich zuerst die virale DNA nachweisen. Kurz darauf kann HBsAg als erster serologischer Marker positiv getestet werden. Das HBsAg gehört zu den Hüllproteinen des HBV und liegt in drei unterschiedlich großen Formen vor, einem kleinen HBsAg, einem mittlerem PräS₂-HBsAg und einem großen PräS₁-HBsAg. Verschiedenen Determinanten der kleinen Form dienen der Subtypisierung des HBV. Das HBsAg wird von infizierten Zellen in großen Mengen ausgeschieden und kann Konzentrationen von bis zu 10^9 nicht infektiösen, sphärischen Partikeln pro Milliliter Blut erreichen. Das Hepatitis B early Antigen (HBeAg) gehört ebenfalls zu den früh auftretenden Blutparametern. Das HBeAg wird während der Virusmultiplikation von infizierten Zellen sezerniert und ist kein Bestandteil des Virions. Es zeigt eine aktive Replikation des HBV an und wird wie auch der gegen das HBeAg gerichtete Antikörper (anti-HBe) zur Verlaufskontrolle akuter und chronischer Infektionen

eingesetzt. Zu beachten ist, dass ca. 20 % der chronischen Hepatitiden sogenannte HBe-minus-Mutanten sind, bei der das HBeAg nicht gebildet wird. In etwa parallel zum HBeAg lässt sich der frühe Hepatitis B core IgM Antikörper (Anti-HBc-IgM), der schnell wieder abfällt, nachweisen. Das Hepatitis B core Antigen (HBcAg) ist ein Bestandteil des Viruskapsids und eng mit dem HBeAg verwandt. Es lässt sich jedoch nicht direkt, sondern nur in Form der Antikörper testen. Der späte Hepatitis B core IgG Antikörper, meist verkürzt Anti-HBc genannt, gehört wie das HBsAg und das anti-HBs zu den für die Blutspendentestung entscheidenden Parametern. Einmal gebildet bleibt er lebenslang bestehen und zeigt so eine durchgemachte oder noch bestehende Infektion an. Mit dem Abfall des HBsAg beginnt die Bildung des anti-HBs, der ebenfalls eine überstandene Hepatitis oder, wenn alleinig positiver Marker, eine Impfung anzeigen kann. Anti-HBs ist jedoch nicht lebenslang nachweisbar [2, 3].

Das Risiko für eine HBV Infektion bei Bluttransfusionen ist sehr viel größer als

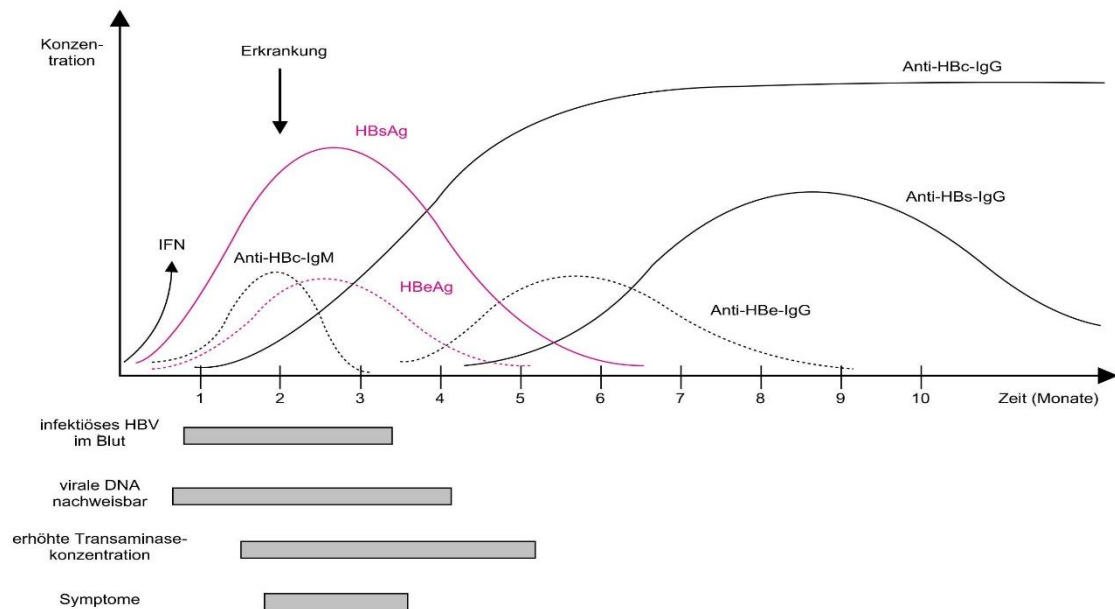


Abbildung 2: Serologische Parameter im Verlauf einer akuten HBV-Infektion [3]

bei HIV und HCV. Ursächlich dafür ist zu einem eine verglichen mit den erwähnten Viren besonders lange Doubling Time von 2,56 Tagen [39]. Diese

führt zu einer deutlich längeren WP. Die Differenz zwischen NAT-negativer WP und serologisch negativer WP ist durch die lange Doubling Time des HBV sehr kurz und der Gewinn der NAT somit eher gering. Aus diesem Grund ist in vielen Ländern, wie beispielsweise in Deutschland oder Frankreich, eine HBV DNA Testung nicht gesetzlich bindend vorgeschrieben, wenn auch empfohlen [40].

Zum anderen weist das HBV die Besonderheit einer zweiten WP auf. Standardmäßig wird gespendetes Blut zum Ausschluss einer Kontaminierung mit HBV auf HBsAg getestet. Eine zusätzliche NAT-Anwendung verkürzt die erste WP um ca. 18 Tage. In vielen Fällen fällt dann jedoch das HBsAg bereits unter die Detektionsschwelle, bevor weitere HBV Antikörper in ausreichender Menge gebildet werden um positiv auszufallen. Auch die HBV DNA Konzentration kann zu diesem Zeitpunkt bereits wieder unter dem nachweisbaren Level liegen, wobei trotzdem noch eine potentiell infektiöse Viruslast besteht. Die Zeitspanne, in der alle getesteten Parameter negativ sind, ist die zweite WP des HBV. Um dieses zweite diagnostische Fenster auszuschließen wird in vielen Ländern zusätzlich auf anti-HBc getestet. Diese Testung weist jedoch keine befriedigend hohe Spezifität auf [41]. Zudem zeigt ein positives Ergebnis meist eine durchgemachte Infektion, bei der das Blut des Spenders oder der Spenderin nicht infektiös ist, und keinen WP Fall an. Da so vor allem in Hochprävalenzregionen ein großer Anteil von eigentlich ungefährlichen Spender*innen ausgeschlossen werden würde, wird die anti-HBc Testung in Regionen mit endemischem HBV-Infektionslevel oft nicht durchgeführt [2, 4, 42, 43].

Eine weitere Schwierigkeit bei der Detektion des HBV stellen okkulte Infektionen (OBIs) dar [42, 44, 45]. Diese leiten sich aus der bereits beschriebenen Persistenz der Viren in der Leber nach einer überstandenen oder chronischen Infektion ab, können aber auch primär okkult auftreten. OBIs sind HBsAg negativ, was zum Teil an Infektionen mit Virusvarianten, die von den

angewendeten Testsystemen nicht erkannt werden, liegt. In der größeren Anzahl der Fälle wird die HBV-Replikation jedoch vom Immunsystem der Erkrankten und anderen, zum Teil noch ungeklärten Mechanismen unterdrückt. Weitere serologische Marker können sowohl positiv als auch negativ ausfallen. HBV DNA ist in der Leber nach der Definition von okkulten HBV Infektionen des *Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection* von 2008 [46] immer detektierbar. Im Serum kann die HBV DNA Testung trotzdem ein negatives Ergebnis aufweisen. OBI sind dadurch trotz NAT-Anwendung und serologischer Tests eine potentielle Ursache für TTIs. Man schreibt den OBI zudem einen Anteil in der Entstehung von Leberzirrhose und dem Hepatozellulären Karzinoms zu [47]. Die Prävalenz von OBI steigt mit der HBV Prävalenz der betrachteten Population. Besonders parenterale HBV Übertragung erhöht den Anteil der an OBI Erkrankten. Des Weiteren findet man OBI häufiger bei Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung, insbesondere einer Koinfektion mit HCV. Reaktivierungen bereits überstandener HBV-Erkrankungen bei starker Immunsuppression sind durch die Viruspersistenz in der Leber möglich [45].

Der serologische Status, bei dem nur anti-HBc positiv ausfällt und auch mittels NAT kein HBV DNA nachgewiesen werden kann, wird „*anti-HBc Only*“ genannt. Er kann entweder die zweite WP oder einen nur für anti-HBc-positiven OBI Fall abbilden. Es kann sich jedoch auch um ein unspezifisches Testergebnis handeln. Leider gibt es bisher keinen allgemeinen Bestätigungstest für Anti-HBc.

2.2.2. Hepatitis C Virus

Das HCV gehört zur Gattung der Hepaciviren in der Familie der Flaviviren und wird in sieben teils unterschiedlich virulente Genotypen eingeteilt [2].

Weltweit leiden ca. 71 Millionen Menschen unter einer chronischen Hepatitis C, die nach aktuellen Angaben der WHO [48] vor allem in Regionen um das

östliche Mittelmeer und in Europa verbreitet ist. In Deutschland liegt nach der DEGS1 [34] von 2013 die HCV Prävalenz bei 0,3 Prozent. 2017 wurden dem RKI 4.798 Neuinfektionen gemeldet [49]. Auf Grund der oft subklinischen Symptomatik wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen.

Der Großteil der Infektionen, die ausschließlich parenteral erfolgen, findet sich bei Drogenabhängigen durch das gemeinsame Nutzen von Nadeln. Sexuelle und perinatale Übertragungen spielen besonders in der westlichen Welt eine untergeordnete Rolle. Auch die Transmission durch Transfusionen, vor Anwendung geeigneter Testverfahren einer der wichtigen Infektionswege, ist heutzutage sehr gering [2, 4, 13].

Über die Blutbahn gelangt das Virus in die Leber. Dort infiziert es die Hepatozyten, wirkt jedoch wie auch HBV nicht direkt cytopathogen. Erst die immunologische Reaktion verursacht die Hepatitis. Die chronische Hepatitis C verbunden mit einer Leberzirrhose ist sehr häufig Ursache eines Hepatozellulären Carcinoms. Bei chronischen Infektionen mit HCV können Antigen-Antikörper Komplexe zu einer membranproliferativen Glomerulonephritis, Vaskulitis oder Kryoglobulinämie führen [2, 4].

Anders als bei der Hepatitis B kommt es bei einer Infektion mit dem HCV im Großteil der Fälle zu einer Chronifizierung. Trotzdem zeigen nur ca. 25 % der Erkrankten eine meist milde klinische Symptomatik. Es bestehen zwei verschiedene Formen der chronischen Hepatitis, eine persistierende und eine reaktivierende. Beide können mit einer Latenz von ca. 20-25 Jahren zu einer Leberzirrhose und nach weiteren 8 Jahren zu einem Hepatocellulärem Carcinom führen [2, 4].

Das HCV weist als Besonderheit unter den Hepatitis-Viren eine sehr schnelle Vermehrung mit einer hohen Mutationsrate auf. Dies führt zu einer heterogenen Population in den infizierten Patient*innen mit vielen sogenannten

Quasispezies. Diese können sich immer wieder dem Immunsystem entziehen und sind für die häufigen Chronifizierungen der HCV-Infektionen verantwortlich.

Eine wirkungsvolle Impfung gegen das HCV ist nicht vorhanden [4]. Die Hepatitis C wird standartmäßig mit einer Kombination aus direkt antiviralen Reagenzien oft zusammen mit Ribavirin behandelt. Pegyliertes Interferon α kommt nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz, da sich Interferon-freie Therapien als überlegen bewiesen haben. Eine vollständige Ausheilung ist beim überwiegendem Teil der Infizierten möglich [50].

Seit 1997 werden im DRK Baden-Württemberg - Hessen und dem DRK Nord-Ost Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate mittels NAT-Pool-Testung mit der In-house Methode Zelos x100 auf HCV-RNA geprüft [51]. Seit 1999 erfolgt die gleiche Testung für gefrorenes Frischplasma (GFP) [38].

2.2.3. Humanes Immundefizienz Virus

Die Erreger des erworbenen Immundefizienzsyndroms HIV-1 und HIV-2 werden der Gruppe der humanpathogenen komplexen Retroviren zugeteilt. In Westeuropa ist hat HIV-1 Subgruppe M Subtyp B die größte Relevanz [2].

Die WHO verzeichnete im Jahr 2018 ca. 36,9 Millionen mit HIV infizierte Menschen, von denen 2017 25,7 Millionen in afrikanischen Ländern lebten. Im gleichen Jahr wurden weltweit ca. 1,8 Millionen Menschen neu infiziert [52].

Das RKI schätzte die Zahl der Erkrankten in Deutschland 2015 auf größer 83.400 Menschen [32]. Die Anzahl der Neuinfektionen lag Ende 2016 bei mindestens 3.419 Betroffenen [53]. HIV wird parenteral, sexuell, peri- und postnatal, selten auch pränatal übertragen [4].

Das Virus gelangt von direkten Verletzungen oder Verletzungen an Schleimhäuten unter Wechselwirkungen mit dem Chemokinrezeptor CCR5 in Makrophagen oder Langerhanszellen über afferente Lymphgefäße in die Lymphknoten [2, 4]. Dort werden CD4-positive Lymphozyten infiziert und es

kommt zu einer starken Virusvermehrung. Die Population der CD4-positiven Lymphozyten wird im Zuge der Virusproduktion durch verschiedene Mechanismen kontinuierlich reduziert, wohingegen die Aktivierung der CD8-Positiven Lymphozyten blockiert ist. B-Lymphozyten, Makrophagen und viele weitere Zellen entwickeln sich zu potentiell lebenslang bestehenden Virusreservoirs. Durch kontinuierliche Mutation können aus den primär infizierenden makrophagotropen Virusvarianten lymphagotrophe Varianten entstehen. Diese führen unter Wechselwirkungen mit dem Chemokinrezeptor CXCR4 der T-Lymphozyten zu einer verstärkten Zerstörung der CD4-positiven Lymphozyten und letztendlich zu einer raschen Progression der Krankheit [2, 4].

Der Verlauf der HIV-Infektion wird in drei Phasen unterteilt. Nach der Primärinfektion und einer Inkubationszeit von zwei bis acht Wochen kommt es initial zu einem starken Anstieg der Viruslast auf bis zu 10^8 Partikeln pro ml Blut. Die Zahl der CD4-positiven Lymphozyten kann gegenläufig auf unter 500 Zellen pro Mikroliter abfallen. Trotzdem verläuft diese Phase oft asymptomatisch. Ca. zwei Drittel der Patient*innen weist ein Akutes Retrovirales Syndrom mit grippeähnlicher klinischer Erscheinung, Lymphknotenschwellungen, Fieber und weiteren unspezifischen Symptomen auf. An die erste akute schließt sich eine chronische Phase an. Dieses weitgehend symptomfreie Latenzstadium kann - abhängig von der insgesamt geringen Viruslast - wenige Jahre aber auch bis zu eineinhalb Dekaden andauern. Schließlich kommt es zu einem starken Abfall der CD4-positiven Zellen und die Infizierten entwickeln ein lymphadenopathisches Syndrom, das Wochen bis wenige Jahre anhalten kann. Die dritte Phase der Erkrankung stellt das Krankheitsbild Acquired Immune Deficiency Syndrome, kurz AIDS, dar und ist durch eine Immunschwäche definiert, die meist mit einer sehr geringen Zahl an CD4-positiven Lymphozyten einhergeht.

Pathognomonisch sind verschiedene opportunistische Infektionen, wie beispielsweise die Pneumocystis-Jirovecii Pneumonie, und maligne Neoplasien

wie das Kaposi-Sarkom, an denen die Erkrankten letztendlich versterben [2, 4].

Ca. 1 % der Kaukasier*innen weist eine homozygote Mutation im Chemokinrezeptor CCR5 auf und ist dadurch gegen makrophagotrope Virusvarianten, die im Großteil der Fälle die Primärinfektion auslösen, immun [4].

Da das HIV ähnlich dem HCV eine Quasispezies-Natur besitzt gibt es keine Impfung gegen das Virus und allein Kombinationstherapien werden wegen der starken Resistenzentwicklung angewandt. Bei der klassischen hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) werden mindestens drei Medikamente mit mindestens zwei unterschiedlichen Wirkmechanismen, meist zwei Reverse Transkriptase Inhibitoren und ein Protease Inhibitor, angeordnet. Zusätzliche Therapeutika sind Integrase Inhibitoren, Korezeptor Antagonisten und Fusionsinhibitoren. Ziel aller Therapien ist ein Erhalt oder die Wiederherstellung der Immunkompetenz der Patient*innen. Mögliche Resistenzentwicklungen werden konstant überwacht und Medikamentenkombinationen nach Bedarf umgestellt. Bei Viruslasten unter der Nachweisgrenze sind Betroffene unter anderem wegen der geringen Infektiosität der Viren nicht ansteckend. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich [2, 4].

Seit den Jahren 1996/1997 werden im DRK Baden-Württemberg - Hessen und dem DRK Nord-Ost Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate mittels NAT-Pool-Testung mit der In-house Methode Zelos x100 auf HIV RNA geprüft [28]. Seit 2003 erfolgt die gleiche Testung für gefrorenes GFP [38].

2.3. Methodik

2.3.1. Risikomodelle - Vorstellung und angewandte Variablen

2.3.1.1. Klassisches Modell nach Busch et al.

Mitte der 90er Jahre war das Risiko an TTIDs zu erkranken durch verbesserte Testsysteme bereits sehr gering [54, 55]. Direkte prospektive Studien wurden als nicht mehr aussagekräftig genug für die Risikoberechnung von viralen Infektionen durch Transfusionen bewertet [24, 56]. Eine Nachtestung von Spenden mit genaueren Messmethoden, die ebenfalls eine Risikoanalyse ermöglicht hätte, war auf Grund der hohen Kosten nicht realisierbar [24].

Aus dieser Vakanz heraus entwickelten Busch et al. [24] 1996 das sogenannte klassische Modell, auch „Incidence/Window Phase“ Modell genannt. Das Infektionsrisiko (Residual Risk, RR) wird in diesem aus den Inzidenzrate der Spender*innenpopulation multipliziert mit der Länge der serologischen WP über die Zeiteinheit eines Jahres berechnet.

$$RR = IR \times \frac{WP}{365}$$

Die IR wird anhand des Quotienten aus erstmalig serokonvertierten Wiederholungsspender*innen und Summer der Spendeintervalle aller Wiederholungsspender*innen kalkuliert:

$$IR = \frac{\text{Anzahl der erstmalig positiv getesteten Wiederholungsspender * innen}}{\text{Summer der Spendeintervalle aller Wiederholungsspender * innen}}$$

In den aktuellen Analysen erfolgt die Berechnung der WP mittels des später vorgestellten Modells von Weusten et al. [25]. Durch ein erweitertes Modell der WP und eine für jeden Datensatz gesonderte Berechnung kann eine noch genauere Risikoanalyse erfolgen.

Das klassische Modell berücksichtigt das Risiko von infektiösen Spender*innen in der ersten WP. Nicht gesondert miteinbezogen ist das vergleichbar kleinere Risiko von infektiösen Spender*innen in der für das HBV relevanten zweiten WP und das Risiko von nicht detektierten OBIs, zu denen auch die sogenannten anti-HBc-onlys gehören.

Das klassische Modell wird als Grundlage für alle weiteren hier beschriebenen Risikomodelle angewandt.

2.3.1.1.1. HBV Korrekturfaktor

Für die Berechnung der Inzidenz von HBV verwenden Busch und Kollegen einen Korrekturfaktor (KF) [24, 57]. Dieser leitet sich aus den unterschiedlichen Infektionsverläufen des Virus, die eine Detektion mittels HBsAg Testung erschweren, ab. Chronische Infektionen, primäre Antikörperantwort ohne Antigenämie und transiente Antigenämie werden voneinander abgegrenzt.

Die Länge der transienten Antigenämie, die auch in den aktuellen Berechnungen verwendet wird, ist mit 63 Tagen angegeben [24, 58, 59]. Um den Prozentsatz, der durch HBsAg Testung identifizierbaren Spenden mit transientser Antigenämie (Identifizierungsrate HBsAg bei transientser Antigenämie, ItA) zu berechnen, wird die durchschnittliche Antigenämiedauer durch den Median aller Spendeintervalle serokonvertierter Spender*innen dividiert.

$$ItA = \frac{t[\textit{transiente Antigenämie}]}{T \left[\textit{Median der Spendeintervalle aller serokonvertierten Spender * innen} \right]}$$

Bei Spender*innen mit chronischer Antigenämie gehen Schreiber et al. [24, 57] von einer hundertprozentigen Identifizierungsrate (Identifizierungsrate HBsAg bei chronischer Antigenämie, IcA) durch HBsAg Testung aus.

$$IcA = 100 \%$$

Die Fälle primärer Antikörperproduktion ohne detektierbare Antigenämie haben eine Identifizierungsrate (Identifizierungsrate HBsAg ohne Antigenämie, IoA) von null Prozent.

$$IoA = 0 \%$$

Im Korrekturfaktor fließen schlussendlich die verschiedenen Infektionsverläufe mit ihren unterschiedlichen Detektierbarkeiten prozentual nach der geschätzten Häufigkeit ihres Auftretens ein [59].

$$KF = 1 / [(0,7 \times ItA) + (0,05 \times IcA) + (0,25 \times IoA)]$$

2.3.1.2. Risikoberechnung nach Hourfar et al.

2005 entwickelten Busch et al. [29] ein neues Risikomodell, dass Hourfar und Kollegen [15] 2008 erstmals auf deutsche Screeningdaten anwandten. Die Grundlage der Kalkulation bildet das Klassische Modell [24].

$$RR = IR \times \frac{WP}{365}$$

Eine verbesserte Risikoanalyse im Vergleich zu diesem wird durch eine modifizierte Berechnung der IR sowie der WP ermöglicht. Zusätzlich kann die

Risikoreduktion durch die Verwendung von NAT-Systemen im Gegensatz zur alleinigen Anwendung serologischer Testung kalkuliert werden.

Die IR bezieht sich ausschließlich auf NAT Onlys. Dieser Ansatz beruht auf der Überlegung, dass das Transmissionsrisiko hauptsächlich durch infizierte Spenden, die in die NAT-negative WP fallen, bestimmt wird. Die Anzahl der NAT Onlys wird als Annäherung an diese Fälle verwendet.

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der NAT only positiv getesteten Spender * innen}}{\text{Anzahl aller Spender * innen} \times \text{NAT Only - WP [Jahre]} \text{ (= person years at risk)}}$$

Hourfar et al. [15] unterscheiden in ihren Berechnungen zwischen einer NAT-negativen WP und einer WP, in der die serologische Testung negativ ausfällt. Die Kalkulation der NAT-negativen Periode orientiert sich an der Wachstumsdynamik der betrachteten Viren. Die in den Analysen der Arbeit von 2008 [15] genutzten Verdopplungszeiten (λ) betragen für HBV 2,56 Tage [39], für HCV 0,45 Tage [60] und für HIV 0,85 Tage [61] und werden auch in den aktuellen Risikoanalysen verwendet. Mit den ebenfalls übernommenen Viruslasten von 5 Copies/IU bei HBV, 2 Copies/IU bei HCV und 0,6 Copies/IU bei HIV sowie der Limits of Detection (LODs) der aktuell angewandten Testsysteme wird auf den Zeitpunkt der frühesten Virusdetektion zurückgeschlossen. Das Wachstum der Viren in der Ramp-Up Phase (C) wird hierfür wie folgt berechnet:

$$C = C_0 \times 2^{\frac{WP}{\lambda}}$$

Die serologisch negativen Fensterphasen haben nach den Berechnungen von Hourfar et al. für HBV eine Länge von 38,4 Tagen [62, 63]. Für HCV wurden 56,6 Tage [64, 65] und für HIV 20,35 Tage [64, 65] kalkuliert. Um eine bessere

Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Risikoanalysen von Hourfar et al. aus den Jahren 1997 bis 2005 mit den Ergebnissen der Jahre 2008 bis 2015 zu erzielen, werden diese Zeitangaben in den aktuellen Analysen übernommen.

Das von Hourfar et al. verwendete Risikomodell zeichnet sich dadurch aus, dass nicht nur Wiederholungsspender*innen betrachtet werden, sondern die gesamte Spender*innenpopulation.

Es wird kein Korrekturfaktor für die Berechnung der HBV Risiken verwendet. Spezielle OBIs, wie beispielsweise die sogenannten „anti-HBc Onlys“, bleiben unberücksichtigt.

2.3.1.3. Risikomodell nach Weusten et al.

Im Gegensatz zu dem auf serologischen Parametern fußendem, klassischen Modell von Busch et al. [24] gründen Weusten et al. [25] ihr Modell auf Nukleinsäure-Amplifikations-Testung. Durch Einbezug weiterer Parameter, wie der minimal infektiösen Dosis, der viralen Verdopplungszeit und der Transfusionsmenge, erweitert sie außerdem das Spektrum der Analyseoptionen.

Weusten et al. verbinden in ihrem Modell vier verschiedene Wahrscheinlichkeiten miteinander:

1. Wahrscheinlichkeit infektiösen Spender*innen in der WP, berechnet nach dem klassischen Modell von Busch et al. [24]:

$$RR = IR \times \frac{WP}{365}$$

2. Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Viruslast in den Spender*innen in der WP, beschrieben durch die bereits erläuterte Doubling Time von Busch [30]. Die in den aktuellen Analysen verwendeten Zeiten betragen für HBV 2,8 Tage, für HCV 0,74 Tage und

für HIV 0,9 Tage und wurden im Jahr 2000 von Busch et al. an die *AABB* in Washington gemeldet. Sie entsprechen den von Weusten et al. verwendeten Doubling Times.

3. Wahrscheinlichkeit, dass die Viruslast in der Spende der sich in der WP befindenden Spender*innen von den verwendeten NAT-Systemen undetektiert bleibt.
4. Wahrscheinlichkeit, dass die betreffende, freigegebene Spende trotz NAT-Negativität zu einer Infektion führt. Hierzu wird unter anderem der Parameter minimal infektiöse Dosis (=N50) verwendet, der die Viruslast pro Spende, bei der 50 % der infizierten Personen erkranken, angibt. Die in den Kalkulationen genutzten N50 betragen für HBV [66, 67] und HCV [68, 69] 10 Virionen und für HIV [70, 71] 1000 Virionen pro Spende, den Daten von Weusten et al. entsprechend.

Zusätzlich berücksichtigen Weusten et al., dass das HI-Virus anders als HBV und HCV zwei Nukleinsäurekopien, anstatt einer Kopie pro Virion enthält.

Die Wahrscheinlichkeiten 3 und 4 verdeutlichen Weusten et al. in folgender Graphik:

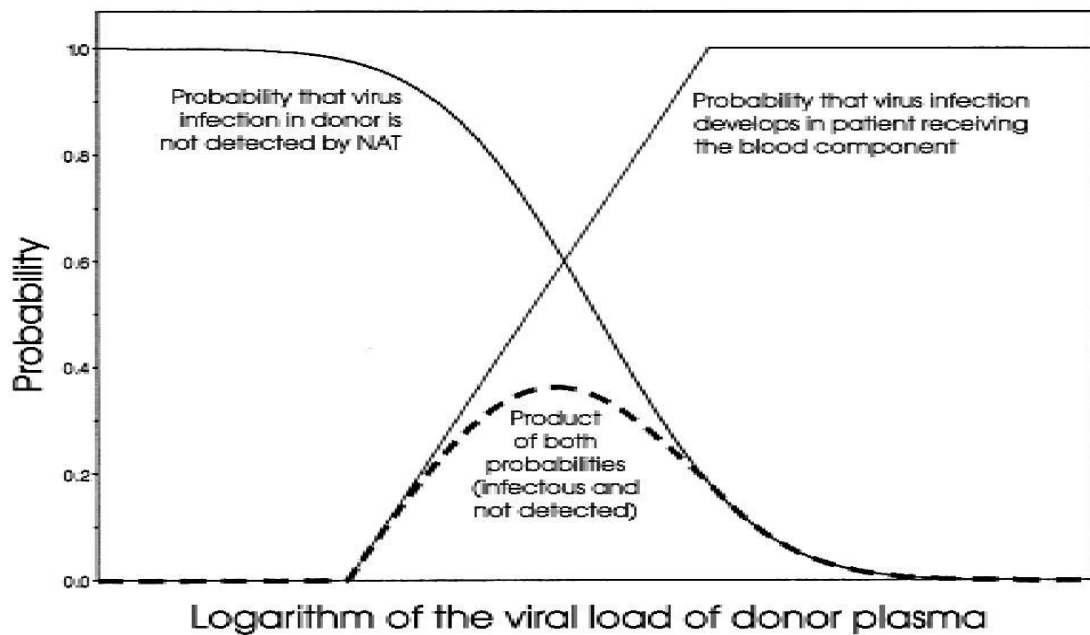


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit einer TTI als Funktion der Viruslast im Plasma eines Spenders in der frühen WP [20]

Die gestrichelte Linie gibt die NAT-negative WP an. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die durch das Modell von Weusten et al. kalkulierte Länge der WP nicht dem klassischen Verständnis der WP entspricht, da die Infektiosität der Spende in die Rechnung miteinbezogen wird.

Die Fläche unter der Kurve beschreibt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion durch eine undetektierte, infektiöse Spende in der WP, das Residuale Risiko einer TTI.

Wie auch im klassischen Modell kalkulieren Weusten et al. die Inzidenz der Serokonversionen anhand der Anzahl der Mehrfachspender*innen.

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der erstmalig positiv getesteten Wiederholungsspender * innen}}{\text{Anzahl aller Wiederholungsspender * innen} \times \text{Mittleres Spendeintervall [Jahre]}} \\ (= \text{person years at risk})$$

In die Gesamtspendenanzahl fließen sowohl Spenden von Mehrfach- als auch von Erstspender*innen mit ein.

Das Modell von Weusten al. ermöglicht einen Vergleich zwischen Minipool (MP) und Individual (ID) NAT. Zusätzlich können unterschiedlichen Transfusionsvolumina modelliert werden.

Ein Korrekturfaktor für die Berechnung der Inzidenz des HBV wird nicht genutzt. Die sehr geringen Wahrscheinlichkeiten von OBIs und Spenden aus dem zweiten diagnostischen Fenster bei HBV infizierten Spender*innen werden nicht berücksichtigt.

2.3.2. Testsysteme

Die Modelle von Hourfar et al. [15] und Weusten et al. [25] basieren auf NAT-Daten. Das klassische Modell von Busch et. al. [24] wurde zwar ursprünglich für serologische Parameter konzipiert, lässt sich jedoch auch auf Screeningdaten aus NAT-Systemen anwenden.

Die Blutspendedienste der DRK Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West und Bayern verwendeten zwischen den Jahren 2008 bis 2015 verschiedene Testsysteme mit unterschiedlichen LODs.

In Baden-Württemberg Hessen wurde über den gesamten Zeitraum das In House System *Zelos x100* verwendet.

Baden-Württemberg Hessen

	Testsystem	HBV		HCV		HIV	
		LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅
2008	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2009	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2010	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2011	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2012	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2013	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2014	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2015	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2

Tabelle 1: Baden-Württemberg Hessen: Testsystem und LODs HBV, HCV und HIV 2008–2015

Der Blutspendedienst des DRK Nord-Ost nutzte im Jahr 2008 eine In House Methode und lies in den darauffolgenden Jahren die Spenden in Baden-Württemberg Hessen mit dem *Zelos x100* System testen.

Nord-Ost

	Testsystem	HBV		HCV		HIV	
		LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₉₅	LOD ₅₀
2008	In House	31	106	173	950	476	2850
2009	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2010	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2011	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2012	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2013	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2014	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2
2015	<i>Zelos x100</i>	5,9	54,4	244,2	803,3	135,8	1045,2

Tabelle 2: Nord-Ost: Testsysteme und LODs HBV, HCV und HIV 2008–2015

Im DRK West wurden insgesamt drei verschiedene Systeme genutzt. Von Januar bis Mitte Juli 2008 verwendete man das *CAPCTM* System von *Roche*, daraufhin nutzte man ebenfalls von *Roche* das *MPX* Testsystem. Ab Mai 2010 wurde mittels *GFE VSPK* getestet.

West

	Testsystem	HBV		HCV		HIV	
		LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₉₅	LOD ₅₀
2008	<i>Roche CAPCTM</i> (01.01. bis 15. 07.)	71,1	251	83,4	624	800	7876
	<i>Roche MPX</i> (ab 16. 07.)	37	208	246	1954	698	4114
2009	<i>Roche MPX</i>	37	208	246	1954	698	4114
2010	<i>Roche MPX</i> (bis 15. 05.)	37	208	246	1954	698	4114
	<i>GFE VSPK</i> (ab 16. 05.)	89	35	119	590	348	2841
2011	<i>GFE VSPK</i>	89	35	119	590	348	2841
2012	<i>GFE VSPK</i>	89	35	119	590	348	2841
2013	<i>GFE VSPK</i>	89	35	119	590	348	2841
2014	<i>GFE VSPK</i>	89	35	119	590	348	2841
2015	<i>GFE VSPK</i>	89	35	119	590	348	2841

Tabelle 3: West: Testsysteme und LODs HBV, HCV und HIV 2008–2015

In Bayern kamen für die Testung der Hepatitisviren zwei verschiedene Testsysteme zum Einsatz. Der Wechsel von einem In House System zu *GFE-Blut* erfolgte im Jahr 2010.

HIV wurde im Zeitraum 2008 bis 2015 mittels insgesamt vier verschiedener Systeme getestet. Wie bei HBV und HCV verwendete man 2008 bis 2009 eine In House Methode und wechselte 2010 zum *GFE-Blut*. 2011 erfolgte die Testung mit der weiterentwickelten Form (*VSPK 1.2*). 2014 stieg man auf die dritte Version (*VSPK 1.3*) um.

Bayern

	Testsystem	HBV		HCV		HIV	
		LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅	LOD ₅₀	LOD ₉₅
2008	<i>In House</i>	76	1154	86	560	340	1800
2009	<i>In House</i>	76	1154	86	560	340	1800
2010	<i>GFE-Blut</i>	53	181	68	1011	433	1770
2011	HBV, HCV: <i>GFE-Blut</i> HIV: <i>GFE-Blut (VSPK 1.2)</i>	53	181	68	1011	540	1747
2012	HBV, HCV: <i>GFE-Blut</i> HIV: <i>GFE-Blut (VSPK 1.2)</i>	53	181	68	1011	540	1747
2013	HBV, HCV: <i>GFE-Blut</i> HIV: <i>GFE-Blut (VSPK 1.2)</i>	53	181	68	1011	540	1747
2014	HBV, HCV: <i>GFE-Blut</i> HIV: <i>GFE-Blut (VSPK 1.3)</i>	53	181	68	1011	326	800
2015	HBV, HCV: <i>GFE-Blut</i> HIV: <i>GFE-Blut (VSPK 1.3)</i>	53	181	68	1011	326	800

Tabelle 4: Bayern: Testsystem und LODs HBV, HCV und HIV 2008–2015

3. Ergebnisse

3.1. Spendenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West und Bayern

Für die Risikoberechnung von TTVIs mit den vorgestellten Modellen sind verschiedene Spendenscreeningdaten aus den jeweiligen Blutspendediensten notwendig.

Vorgestellt werden unter anderem die Spendenanzahl sowie die Anzahl der Mehrfachspender*innen (MS). Mehrfachspender*innen sind definiert als Spender*innen, die mindestens zwei Spenden bei dem jeweils betrachteten Blutspendedienst geleistet haben, wobei das Zeitintervall zwischen den Spenden (t^l) keiner Begrenzung unterliegt. An dem Modell von Weusten et al. [25] orientiert ist das t^l der Mehrfachspender der einzelnen Jahre als harmonisches Mittel angegeben, während der Durchschnittswert für den gesamten Zeitraum 2008 bis 2015 arithmetisch gemittelt wurde. Für die Berechnung des Korrekturfaktors im klassischen Modell von Schreiber et al. [24] wird außerdem das t^l ausschließlich der HBV-positiven Mehrfachspender benötigt.

Alle betrachteten Blutspendedienste verwendeten zwischen 2008 und 2015 NAT-Systeme mit MPs von 96 Spenden. Angegeben ist die Anzahl aller HBV-, HCV- oder HIV-positiven Spenden. Dieser Wert umfasst sowohl Spenden von Erst- als auch von Mehrfachspender*innen. Weiter aufgeschlüsselt wird in positive Spenden nur von Mehrfachspender*innen und NAT Onlys.

Zur weiteren Analyse der Ergebnisse werden zusätzlich die tatsächlich beobachteten Zahlen TTVIs der Jahre 1997 bis 2015 deutschlandweit vorgestellt.

3.1.1. Spendenscreeningdaten aus des DRK Baden- Württemberg Hessen der Jahre 2008 bis 2015

Der Blutspendedienst DRK Baden-Württemberg Hessen ist mit durchschnittlich 348.910 Mehrfachspender*innen über die acht betrachteten Jahre nach dem DRK West der zweitgrößte Dienst des Roten Kreuzes in Deutschland. Mit insgesamt 6.057.612 Spenden im gleichen Zeitraum wird auch die zweitgrößte Anzahl an Spenden verzeichnet. Mehrfachspender*innen spendeten durchschnittlich alle 131,05 Tage. Dies ist verglichen mit den Blutspendediensten des DRK Nord-Ost, West und des Bayrischen Roten Kreuzes das längste Spendeintervall von Mehrfachspender*innen.

Baden-Württemberg Hessen: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle

Jahr	Anzahl Spenden	Anzahl MS	t ¹ MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	776.499	357.692	132,92
2009	798.778	360.736	132,96
2010	816.029	372.234	130,81
2011	790.074	362.498	130,37
2012	767.722	350.180	128,51
2013	745.812	343.071	127,62
2014	706.517	333.620	131,74
2015	656.181	311.247	133,49
	6.057.612 (Summe)	348.910 (arithmetisches Mittel)	131,05 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 5: Baden-Württemberg Hessen: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t¹ = Spendeintervalle

Von 2008 bis 2015 wurde in 704 Spenden eine HBV Infektion detektiert, 15 von diesen stammten von Mehrfachspender*innen. 5 Spenden fielen nur in der NAT-positiv auf. HBV-positive Mehrfachspender*innen spendeten im Durchschnitt alle 221,77 Tage.

Baden-Württemberg Hessen: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden	t ⁱ NAT-positive MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	104	3	0	472,81
2009	131	1	1	221,34
2010	108	4	0	181,71
2011	104	2	1	149,09
2012	77	2	1	206,61
2013	67	3	1	203,95
2014	61	0	0	159,17
2015	52	0	1	179,47
	704 (Summe)	15 (Summe)	5 (Summe)	221,77 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 6: Baden-Württemberg Hessen: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tⁱ = Spendeintervalle

206 Spenden wurden im Zeitraum von 2008 bis 2015 HBV-positiv getestet. Von diesen stammten 24 von Mehrfachspender*innen. Acht gehörten zu der Gruppe der NAT Only-positiven Spenden.

Baden-Württemberg Hessen: HCV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	37	5	0
2009	56	4	1
2010	41	6	3
2011	22	2	1
2012	12	2	0
2013	14	1	1
2014	15	1	1
2015	9	3	1
Summe	206	24	8

Tabelle 7: Baden-Württemberg Hessen: HCV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

In den Jahren 2008 bis 2015 wurden 58 Spenden positiv auf HIV getestet. 45 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen. Allein NAT-positiv waren zwei Spenden.

Baden-Württemberg Hessen: HIV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	11	7	1
2009	9	5	0
2010	10	9	0
2011	6	5	0
2012	11	10	0
2013	8	7	1
2014	1	1	0
2015	2	1	0
Summe	58	45	2

Tabelle 8: Baden-Württemberg Hessen: HIV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tl = Spendeintervalle

3.1.2. Spendenscreeningdaten des DKR Nord-Ost

Der Blutspendedienst DRK Nord-Ost verzeichnete im Zeitraum von 2008 bis 2015 4.957.874 Spenden. Durchschnittlich spendeten 209.107

Mehrfachspender*innen pro Jahr alle 113,94 Tage. Die Spendenanzahl im DRK Nord-Ost liegt unter der Spendenanzahl in Baden-Württemberg-Hessen und West, jedoch über der Spendenanzahl in Bayern. Das Spendenintervall ist nach dem DRK Baden-Württemberg Hessen das Zweithöchste, wohingegen die geringste Anzahl an Mehrfachspender*innen verzeichnet wird.

Nord-Ost: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle

Jahr	Anzahl Spenden	Anzahl MS	t ^l MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	571.852	205.431	115,9
2009	588.832	194.411	114,65
2010	659.045	217.333	113,19
2011	661.662	219.867	113,45
2012	641.777	214.132	112,84
2013	635.057	213.080	113,22
2014	617.147	208.381	113,69
2015	582.502	200.218	114,61
	4.957.874 (Summe)	209.107 (arithmetisches Mittel)	113,94 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 9: Nord-Ost: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

Von 2008 bis 2015 wurde in insgesamt 229 Spenden HBV detektiert. 17 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen. Eine Spende fiel nur in der NAT positiv auf. Mehrfachspender*innen, in deren Blut HBV gefunden wurden, hatten durchschnittlich 112,62 Tage vor der ersten auffälligen Spende zuletzt Blut gespendet.

Nord-Ost: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden	t ⁱ NAT-positive MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	33	5	0	175,64
2009	39	4	0	76,19
2010	35	3	0	94,53
2011	34	1	0	105,20
2012	18	0	0	-
2013	23	2	0	89,23
2014	33	2	1	134,93
2015	14	0	0	-
	229 (Summe)	17 (Summe)	1 (Summe)	112,62 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 10: Nord-Ost: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tⁱ = Spendeintervalle

In den acht untersuchten Jahren wurde 100 Spenden positiv für HCV getestet. Zehn dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen. Fünf Spenden fielen nur durch die NAT-Systeme auf.

Nord-Ost: HCV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	20	2	1
2009	20	3	1
2010	13	1	0
2011	13	0	0
2012	13	1	1
2013	3	0	0
2014	9	1	1
2015	9	2	1
Summe	100	10	5

Tabelle 11: Nord-Ost: HCV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

62 Spenden wurden im vorgestellten Zeitraum auf Grund einer HIV-Infektion herausgefiltert. Von diesen Spenden stammten 30 von Mehrfachspender*innen. Zwei Spenden konnten nur von dem angewandtem NAT-System detektiert werden.

Nord-Ost: HIV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	6	3	0
2009	9	3	1
2010	10	4	1
2011	5	2	0
2012	10	8	0
2013	9	2	0
2014	5	5	0
2015	8	3	0
Summe	62	30	2

Tabelle 12: Nord-Ost: HIV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t¹ = Spendeintervalle

3.1.3. Spendenscreeningdaten des DRK West

Die Spendenscreeningdaten des Blutspendedienstes DRK West sind in Zeitabschnitten, die den Anwendungszeiten der verschiedenen Testsysteme entsprechen, dargestellt, da in Jahresabständen aufgeschlüsselt Daten nicht vollständig vorlagen. Die arithmetischen Mittel der Anzahl der Mehrfachspender*innen und der Spendeintervalle beziehen sich auf die Periode von jeweils einem Jahr.

Der Blutspendedienst DRK West verzeichnete mit 7.167.619 Spenden in den Jahren 2008 bis 2015 die meisten Spenden aller betrachteten Blutspendedienste. Auch die Anzahl der Mehrfachspender*innen ist mit durchschnittlich 395.632 Spendern pro Jahr am höchsten. Spender*innen spendeten im Mittel alle 111 Tage und somit häufiger als in den Blutspendediensten des DRK Baden-Württemberg Hessen und West, jedoch seltener als im Bayrischen Roten Kreuz.

West: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle

Jahr	Anzahl Spenden	Anzahl MS	t^l MS (Harmonisches Mittel: Tage)
Januar 2008 – 15. Juli 2008	517.386	233.875	86,47
16. Juli 2008 – 15. Mai 2010	1.732.441	761.307	105,2
16. Mai 2010 – Dezember 2015	4.917.792	2.169.874	114,97
	7.167.619 (Summe)	395.632 (arithmetisches Mittel)	111,00 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 13: West: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

Im betrachteten Zeitraum wurden in der MP-NAT insgesamt 640 HBV-positive Spenden detektiert. 24 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen und neun positive Spenden konnten nur mittels NAT herausgefiltert werden. HBV-positive Mehrfachspender*innen spendeten durchschnittlich alle 560 Tage.

West: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden	t ⁱ NAT-positive MS (Harmonisches Mittel: Tage)
Januar 2008 – 15. Juli 2008	44	1	0	423,94
16. Juli 2008 – 15. Mai 2010	115	7	3	181,10
16. Mai 2010 – Dezember 2015	480	16	6	700,26
	640 (Summe)	24 (Summe)	9 (Summe)	560,05 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 14: West: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tⁱ = Spendeintervalle

Von 2008 bis 2015 wurde bei 298 Spenden des Blutspendedienstes DRK West HCV gefunden. 20 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen und zwei Spenden fielen allein in der NAT positiv auf.

West: HCV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
Januar 2008 – 15. Juli 2008	15	1	0
16. Juli 2008 – 15. Mai 2010	155	7	0
16. Mai 2010 – Dezember 2015	129	12	2
Summe	298	20	2

Tabelle 15: West: HCV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

Von 181 im untersuchten Zeitraum für HIV-positiv getesteten Spenden stammten 64 von Mehrfachspender*innen. Zwei dieser Spenden gehören zu den sogenannten NAT Onlys.

West: HIV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
Januar 2008 – 15. Juli 2008	4	5	1
16. Juli 2008 – 15. Mai 2010	17	12	0
16. Mai 2010 – Dezember 2015	161	47	1
Summe	181	64	2

Tabelle 16: West: HIV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tl = Spendeintervalle

3.1.4. Spendscreeningdaten des BRK

Bei dem Bayerischen Roten Kreuz wurde von 2008 bis 2015 4.233.427 Male Blut gespendet. Im Mittel spendeten 215.765 Mehrfachspender*innen pro Jahr alle 91,34 Tage. Damit weist das Bayerische Rote Kreuz verglichen mit den anderen betrachteten Blutspendediensten durchschnittlich das kürzeste Spendeintervall von Mehrfachspender*innen auf. Die Summe der Mehrfachspender*innen liegt zwischen der des DRK Baden-Württemberg Hessen und West sowie des DRK Nord-Ost. Das Bayerische Rote Kreuz hat die geringste Gesamtspendenanzahl.

Bayern: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle

Jahr	Anzahl Spenden	Anzahl MS	t ^l MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	589.928	221.671	95,55
2009	542.204	222.007	98,42
2010	552.795	222.539	77,16
2011	542.841	224.005	91,96
2012	527.878	221.311	89,15
2013	501.883	210.317	88,22
2014	500.008	206.411	94,82
2015	475.890	197.862	99,75
	4.233.427 (Summe)	215.765 (arithmetisches Mittel)	91,34 (arithmetisches Mittel)

Tabelle 17: Bayern: Spenden, Mehrfachspender*innen und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

Im Zeitraum 2008 bis 2015 fielen 245 Spenden mit einer HBV-Infektion auf. 17 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen. Zu der Gruppe der NAT Only-positiven Spenden wurden zwei Spenden zugeordnet. HBV-positive Mehrfachspender*innen hatten durchschnittlich 240 Tage vor der ersten HBV-positiven Spende zuletzt Blut gespendet.

Bayern: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden	tⁱ NAT-positive MS (Harmonisches Mittel: Tage)
2008	32	3	0	431,26
2009	46	0	0	-
2010	47	1	0	4200,00
2011	41	6	1	117,08
2012	25	2	1	168,00
2013	22	0	0	-
2014	16	1	0	9526,00
2015	16	4	0	128,37
Summe	245	17	2	240,53

Tabelle 18: Bayern: HBV-positive Spenden und Spendeintervalle 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, tⁱ = Spendeintervalle

102 Spenden wurden von 2008 bis 2015 HCV-positiv getestet. 14 dieser Spenden stammten von Mehrfachspender*innen. Allein durch NAT wurden zwei positive Spenden herausgefiltert.

Bayern: HCV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	6	0	0
2009	23	5	0
2010	19	3	0
2011	19	1	1
2012	9	2	1
2013	10	2	0
2014	8	0	0
2015	8	1	0
Summe	102	14	2

Tabelle 19: Bayern: HCV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t^l = Spendeintervalle

Im Bayrischen Roten Kreuz wurde in den Jahren 2008 bis 2015 in 34 Spenden HIV gefunden. 18 dieser Spenden waren von Mehrfachspender*innen geleistet worden. Eine Spende fiel nur in der NAT positiv auf.

Bayern: HIV-positive Spenden

Jahr	MP-positive Spenden	MP-positive Spenden MS	NAT Only-positive Spenden
2008	2	0	0
2009	6	3	0
2010	6	3	0
2011	2	1	0
2012	5	4	0
2013	3	3	1
2014	5	3	0
2015	5	1	0
Summe	34	18	1

Tabelle 20: Bayern: HIV-positive Spenden 2008–2015; MS = Mehrfachspender*innen, t¹ = Spendeintervalle

3.1.5. Transfusionsbedingte virale Infektionen in Deutschland von 1997 bis 2015

Von 1997 bis 2015 wurden insgesamt 51 TTVIs mit HBV, HCV oder HIV auf 109.172.849 transfundierte Einheiten registriert. 25 Empfänger*innen von Bluttransfusionen infizierten sich mit HBV, 20 mit HCV und 6 mit HIV [38, 72–74].

Genauer betrachtet werden die Zeiträume 1997 bis 2005 und 2008 bis 2015. Hourfar et al. veröffentlichten 2008 eine Arbeit, in der die TTVI-Risiken der Blutspendedienste des DRK von 1997 bis 2005 mittels eines neu entwickelten Modells berechnet und analysiert wurden [15]. Um einen Vergleich damaliger Werte mit den aktuelleren Risiken aus dem Zeitraum 2008 bis 2015 zu

ermöglichen werden beide Perioden getrennt aufgeführt. In den Jahren 2006 und 2007 wurden die Testsysteme in den betrachteten Blutspendediensten sehr oft gewechselt, weshalb keine ausreichend vergleichbaren Daten vorliegen. Aus diesem Grund ist dieser Zeitraum aus der Analyse ausgeschlossen.

Von 1997 bis 2005 wurden dem PEI insgesamt 41 TTVIs mit HBV, HCV oder HIV auf 52.673.726 transfundierte Einheiten gemeldet. Es kam zu 17 Ansteckungen mit HBV (jeweils eine Infektion in den Jahren 1997, 2000, 2002, zwei Infektionen in den Jahren 1998, 1999, 2001 und 2005 sowie drei Infektionen in den Jahren 2003 und 2004), 20 Ansteckungen mit HCV (sechs Infektionen im Jahr 1997, 13 Infektionen im Jahr 1998, und eine Infektion im Jahr 2004) und vier HIV-Transmissionen (eine Infektion im Jahr 1998, drei Infektionen im Jahr 2000) [73].

In den Jahren von 2008 bis 2015 wurden fünf TTVIs auf 46.129.622 transfundierte Einheiten registriert. Bei vier diesen Transmissionen wurde HBV übertragen (jeweils eine Infektion in den Jahren 2008, 2009, 2012 und 2015). In einem Fall kam es zu einer HIV-Transmission (2010). HCV-Infektionen wurde in den betrachteten neun Jahren nicht registriert [38, 72–74].

Transfusionsbedingte virale Infektionen

	1997–2005	2008–2015	1997–2015
HBV	17	4	25
HCV	20	0	20
HIV	4	1	6
Transfundierte Einheiten	52.673.726	46.129.622	109.172.849

Tabelle 21: Transfusionsbedingte virale Infektionen 1997–2015, Deutschland [38, 72–74]

3.2. Anwendung der Risikomodelle von Schreiber et al., Hourfar et al. und Weusten et al.

Die Transmissionsrisiken der betrachteten Viren sind nach Risikomodell und Blutspendedienst aufgliedert für den Gesamtzeitraum 2008 bis 2015 in Infektionen pro eine Million Spenden angegeben.

Die Risiken wurden einzeln für jedes Jahr berechnet um Wechsel von Testsystemen in den jeweiligen Blutspendediensten berücksichtigen zu können. Anschließend wurden die Teilrisiken gewichtet und zu Gesamtrisiken der einzelnen Dienste für den Zeitraum 2008 bis 2015 verrechnet. Bei dem Modell von Schreiber et al. [24] erfolgte die Wichtung anhand der Anzahl der Wiederholungsspender*innen pro Jahr, wohingegen bei den Modellen von Weusten et al. [25] und Hourfar et al. [15] die Gesamtspendenanzahl pro Jahr verwendet wurde.

Bei der Berechnung der Gesamtrisiken aller betrachteten Blutspendedienste wurde die gleiche nach Modellen aufgliederte Wichtung, jeweils auf den gesamten Zeitraum von 2008 bis 2015 bezogen, angewandt.

Das Modell von Weusten et al. [25] sieht eine Berechnung anhand der Anzahl aller durch NAT detektierten serokonvertierten Wiederholungsspender*innen vor. Im Modell von Hourfar et al. [15] wird das Transmissionsrisiko mittels der Anzahl der NAT Onlys berechnet. Mit diesem Verfahren soll eine bessere Annäherung an die Spendenanzahl mit mutierten Viren sowie die Anzahl, der in die NAT-negative WP fallenden Spenden, erreicht werden. Dieser Ansatz wird experimentell auf das Modell von Weusten et al. [25] übertragen, indem anstatt der Anzahl serokonvertierter Wiederholungsspender*innen die Anzahl der NAT Onlys für die Berechnung verwendet wird.

Für HBV zeigen sich in den Modellen, die die Anzahl der serokonvertierten Wiederholungsspender*innen den Risikoberechnungen zu Grunde legen, dem Modell von Schreiber et al. [24] sowie in der klassischen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25], Gesamtrisiken von 0,9807654, sowie 1,0068575 Infektionen pro eine Million Spenden. Mit der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] und dem Modell von Hourfar et al. [15], die beide NAT Only-positive Spenden betrachten, ergeben sich Gesamtrisiken von 0,2200172 und 1,7772205 Infektionen pro eine Million Spenden.

HBV

Infektionen pro 1 Million Spenden

	Baden- Württemberg Hessen	Nord-Ost	West	Bayern	Gesamt- risiken
Schreiber, Busch et al.	0,6215628	0,6833531	1,5250338	0,8518761	0,9807654
Weusten, van Drimmelen et al.	0,5528239	0,9553579	1,0126588	1,7070249	1,0068575
Weusten, van Drimmelen et al. NAT Only	0,1842746	0,0513539	0,3751587	0,2060170	0,2200172
Hourfar, Jork et al.	1,3109466	0,3168500	2,8863853	2,2767609	1,7772205

Tabelle 22: HBV Risiken der Blutspendedienste Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West, Bayern [15, 24, 25]

Für HCV errechnen die die Anzahl positiver Mehrfachspender*innen verwendenden Modelle von Busch et al. [24] und Weusten et al. [25] Gesamtrisiken von 0,0707381 und 0,3015482 Infektionen pro eine Million Spenden. Nach den auf die Anzahl der NAT Onlys gegründeten Analysen, der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] und dem Modell von Hourfar et al. [15], liegen die Gesamtrisiken für eine Infektion mit HCV pro eine Million Spenden bei 0,0740431 und 0,1956064.

HCV

Infektionen pro 1 Million Spenden

	Baden- Württemberg Hessen	Nord-Ost	West	Bayern	Gesamt- risiken
Schreiber, Busch et al.	0,0990256	0,0596529	0,0581880	0,0587505	0,0707381
Weusten, van Drimmelen et al.	0,3539228	0,2071586	0,2823574	0,3696392	0,3015482
Weusten, van Drimmelen et al. NAT Only	0,1179743	0,1035793	0,0272097	0,0558850	0,0740431
Hourfar, Jork et al.	0,1572322	0,1199422	0,3671059	0,0487625	0,1956064

Tabelle 23: HCV Risiken der Blutspendedienste Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West, Bayern [15, 24, 25]

Bei Verwendung der Risikomodelle von Schreiber et al. [24] und Weusten et al. [25], die beide auf die Anzahl der serokonvertierten Wiederholungsspender*innen gründen, werden für HIV Gesamtrisiken von 0,1050066 und 0,4528589 Infektionen pro eine Million Spenden errechnet. Die experimentelle Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] und Berechnungen mittels des Modells von Hourfar et al. [15], die beide gesondert die NAT Only-positiven Fälle miteinbeziehen, ergeben Risiken von 0,0212443 und 0,2907093 Infektionen pro eine Million Spenden.

HIV

Infektionen pro 1 Million Spenden

	Baden- Württemberg Hessen	Nord-Ost	West	Bayern	Gesamt- risiken
Schreiber, Busch et al.	0,1189047	0,1174758	0,1092378	0,0626897	0,1050066
Weusten, van Drimmelen et al.	0,4249717	0,4069296	0,4737736	0,5264907	0,4528589
Weusten, van Drimmelen et al. NAT Only	0,0188876	0,0263181	0,0185429	0,0232479	0,0212443
Hourfar, Jork et al.	0,2678199	0,3236551	0,2992133	0,2704797	0,2907093

Tabelle 24: HIV Risiken der Blutspendedienste Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West, Bayern [15, 24, 25]

3.2.1. Vergleich der Modellergebnisse mit den beobachteten Risiken der Jahre 2008 bis 2015

Beim Vergleich von beobachteten und errechneten TTVI-Risiken der Jahre 2008 bis 2015 fallen verschiedene Muster auf. Alle Ergebnisse aus den Modellrechnungen liegen über der Anzahl beobachteter Infektionen.

Die mit der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] ermittelten Risiken fallen verglichen mit den anderen Modellen mit 0,22 und 0,07 TTVIs mit HBV und HCV pro eine Million transfundierte Einheiten am niedrigsten aus und liegen so auch am dichtesten an den beobachteten Werten von 0,09 und 0,00. Das Risiko für eine Infektion mit HIV wird bei Aufschlüsselung auf mehr als zwei Nachkommastellen mit 0,0232479 TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten ebenfalls nur sehr geringfügig überschätzt. Beobachtet wurden 0,0216795 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten.

Die Ergebnisse des klassischen Modells von Schreiber et al. [24] liegen über den Risikowerten der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25], aber noch unter denen der anderen verwendeten Modelle. Für eine TTVI mit HBV wird ein Risiko von 0,98 Infektionen berechnet. Für HCV und HIV ergeben sich Risiken von 0,07 und 0,11.

Die mit dem von Hourfar et al. [15] verwendeten Modell ermittelten TTVI-Risiken liegen bei 0,20 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten mit HCV und 0,29 Infektionen mit HIV. Das TTVI-Risiko für HBV ist mit 1,78 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten das höchste für diesen Virus ermittelte Risiko.

Die Ergebnisse der Berechnungen des Modells von Weusten et al. [25] zeigen für HBV ein Risiko von 1,01 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten, für HCV von 0,30 Infektionen und für HIV von 0,45 Infektionen. Die Risikobewertung fällt mit diesem Modell folglich, abgesehen von HBV, am strengsten aus.

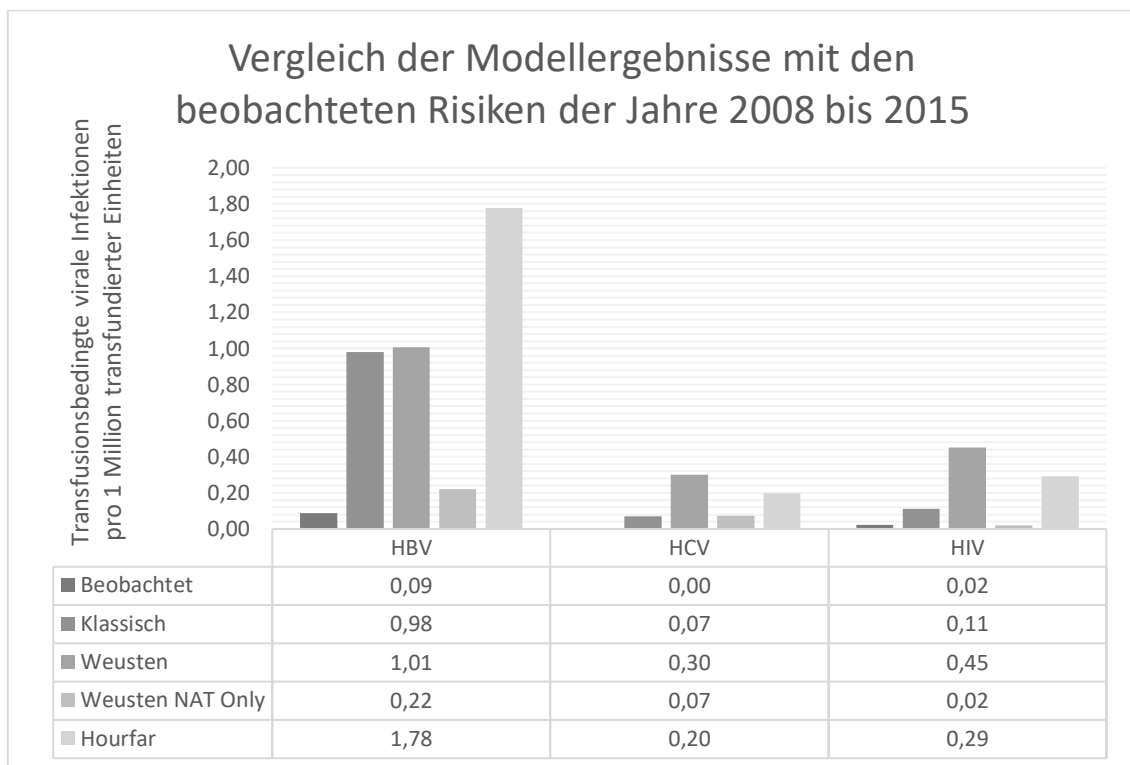


Tabelle 25: Vergleich der Modellergebnisse mit den beobachteten Risiken der Jahre 2008 bis 2015 [15, 24, 25, 38, 72–74]

3.2.2. Vergleich der Spendenscreeningdaten aus den Jahren 1997 bis 2005 und 2008 bis 2015 anhand von Ergebnissen des Modells von Hourfar et al.

Hourfar und Kollegen [15] stellten 2008 eine Analyse der TTVI-Risiken der Blutspendedienste des DRK mittels eines neuen Modells, das 2005 von Busch et al. [29] entwickelt worden war, vor. Diese umfasste Spendenscreeningdaten aus den Jahren 1997 bis 2005. Unter Verwendung des gleichen Rechenmodells wurden in dieser Arbeit die Risiken anhand von Spendenscreeningdaten der Jahre 2008 bis 2015 berechnet. Den aktuellen Analysen liegen mit 22.416.532 Spenden der Blutspendedienste der Deutschen Roten Kreuzes aus den Regionen Baden-Württemberg, Hessen, Nord-Ost, West und Bayern weniger

Spenden zu Grunde als den Berechnungen von 2008 mit 31.524.571 aus allen Regionen Deutschlands. Eine Vergleichbarkeit der Risiken wird durch die Angabe der Infektionen pro eine Million Spenden hergestellt.

Das Infektionsrisiko lag im Zeitraum von 1997 bis 2005 für HBV bei 2,85 Infektionen pro eine Million Spenden. Dieses Risiko reduzierte sich auf 1,78 Infektionen pro eine Million Spenden in den Jahren 2008 bis 2015. Gegenläufig hierzu erhöhten sich die Risiken für HCV und HIV von 0,09 auf 0,20 Infektionen pro eine Million Spenden und 0,23 auf 0,29 Infektionen pro eine Million Spenden in den betrachteten Zeiträumen.

Hourfar et al.

	1997–2005	2008–2015
	Infektionen pro 1 Million Spenden	Infektionen pro 1 Million Spenden
HBV	2,85	1,78
HCV	0,09	0,20
HIV	0,23	0,29

Tabelle 26: Hourfar et al. Risiken 1997–2005 und 2008–2015 [15]

Zum besseren Verständnis dieser Veränderungen sind in der folgenden Tabelle die NAT Only-positiven Spenden nach Blutspendedienst und Virus aufgegliedert für die Zeiträume 2008 bis 2015 und 1997 bis 2005 dargestellt. Die Summe der für HBV NAT Only-positiven Spenden hat sich im aktuellen Zeitraum im Verhältnis zur Spendenanzahl reduziert. Gleichzeitig erhöhten sich die Anzahl der für HCV und HIV gefundenen NAT Only-positiven Spenden im Verhältnis zur Spendenanzahl. Weitere Einflussfaktoren sind verbesserten Limits of Detection der verwendeten Testsysteme für HCV und HBV.

NAT Only-positive Spenden und Spendenanzahl

	2008–2015					1997–2005
	Baden- Württemberg Hessen	Nord-Ost	West	Bayern	Summe	DRK gesamt Deutschland
HBV	5	1	9	2	17	26
HCV	8	5	2	2	17	23
HIV	2	2	2	1	7	8
Spenden	6.057.612	4.957.874	7.167.619	4.233.427	22.416.532	31.426.541

Tabelle 27: NAT Only-positive Spenden und Spendenanzahl – 2008–2015: Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West, Bayern; 1997–2005: DRK gesamt Deutschland [15]

3.3. Weiterführende Analyse der der Spendenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen

Um Ansatzpunkte zur Verbesserung der TTVI-Risiken zu identifizieren ist eine Modellierung verschiedener Einflussparameter auf diese notwendig. Eine stabile Datenlage wirkt sich günstig auf die Reliabilität und Validität der Analyse aus. Das Modell von Weusten et al. [25] ermöglicht eine Modellierung der Parameter Menge des transfundierten Plasmavolumens, Größe der MPs, minimal infektiöse Dosis und Spendehäufigkeit pro Jahr. Des Weiteren lassen sich die unterschiedlichen Risiken von Vollblut- und Apharesespenden vergleichen. Die Spendenscreeningdaten aus Baden-Württemberg Hessen zeichnen sich dadurch aus, dass über den gesamten betrachteten Zeitraum von 2008 bis 2015 das gleiche In House System *Zelos x100* zur Testung der Spenden verwendet wurde. Gleichzeitig ist der Blutspendedienst des DRK Baden-Württemberg Hessen mit 348.910 Mehrfachspender*innen und 6.057.612 Spenden der zweitgrößte Blutspendedienst Deutschlands. Auf Grund dieser Faktoren eignet sich der Blutspendedienst des DRK Baden-Württemberg Hessen im Vergleich mit den anderen betrachteten Blutspendediensten am besten für weiterführende Analysen.

Im Folgenden sind für alle modellierten Parameter Veränderungen jeweils der Längen der WP der betrachteten Viren sowie der Anzahl der TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten angegeben. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die WP im Modell von Weusten et al. [25] nicht dem klassischen Verständnis der WP entspricht, da zusätzlich die Infektiosität der Spende berücksichtigt wird. Somit gibt die WP in den nachfolgenden Modellierungen die Zeitspanne an, in der die Viruslast einer Spende einerseits hoch genug für eine Infektion ist und gleichzeitig noch nicht von NAT-Systemen detektiert werden kann.

3.3.1. Modellierung des Parameters Plasmavolumen

Weusten et al. [25] gehen von einem Plasmavolumen von 20ml für die Produktion eines Erythrozytenkonzentrates aus. Eine Reduktion des Plasmavolumens geht mit einer Verkürzung der Länge der für NAT-negativen infektiösen WP aller betrachteten Viren einher. Diese Veränderung infolge der Reduktion des Plasmavolumens bei gleichen Testmodalitäten ist auf die absolute Verringerung der Viruslast im verabreichten Produkt und der damit verbundenen geringeren Infektiosität zurückzuführen.

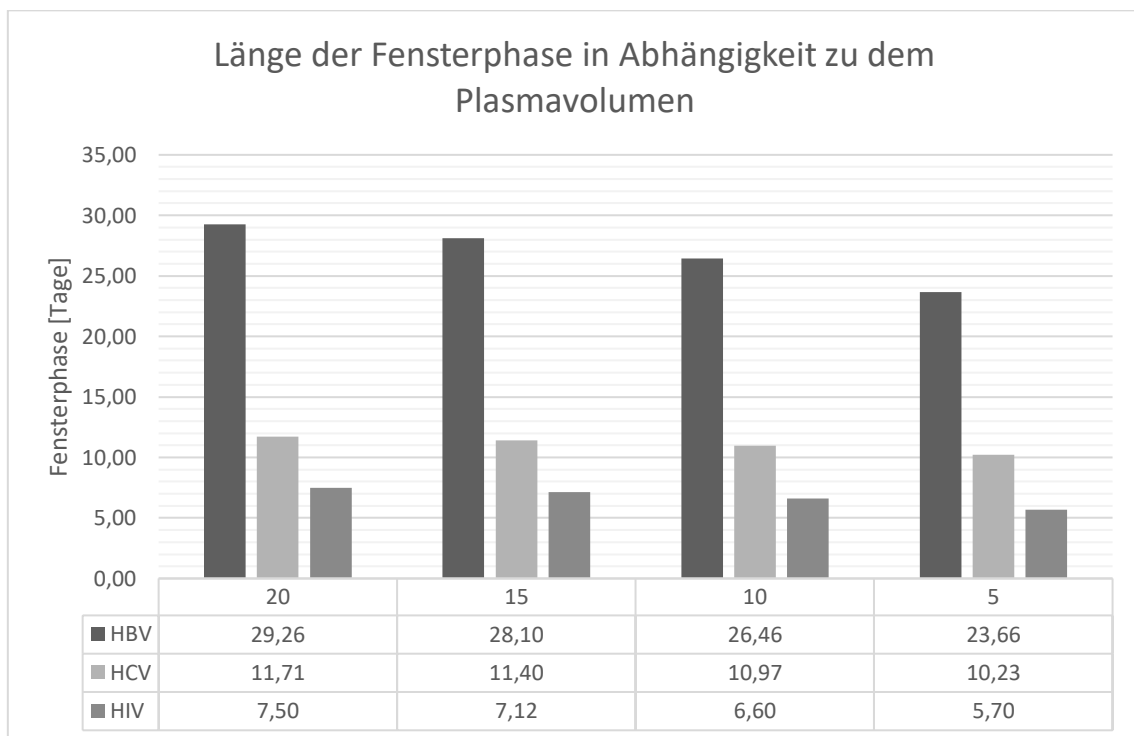


Abbildung 4: Länge der WP in Abhängigkeit von dem Plasmavolumen - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

Die Anzahl TTIs pro eine Million transfundierter Einheiten reduziert sich ebenfalls bei allen betrachteten Viren bei geringeren Plasmamengen.

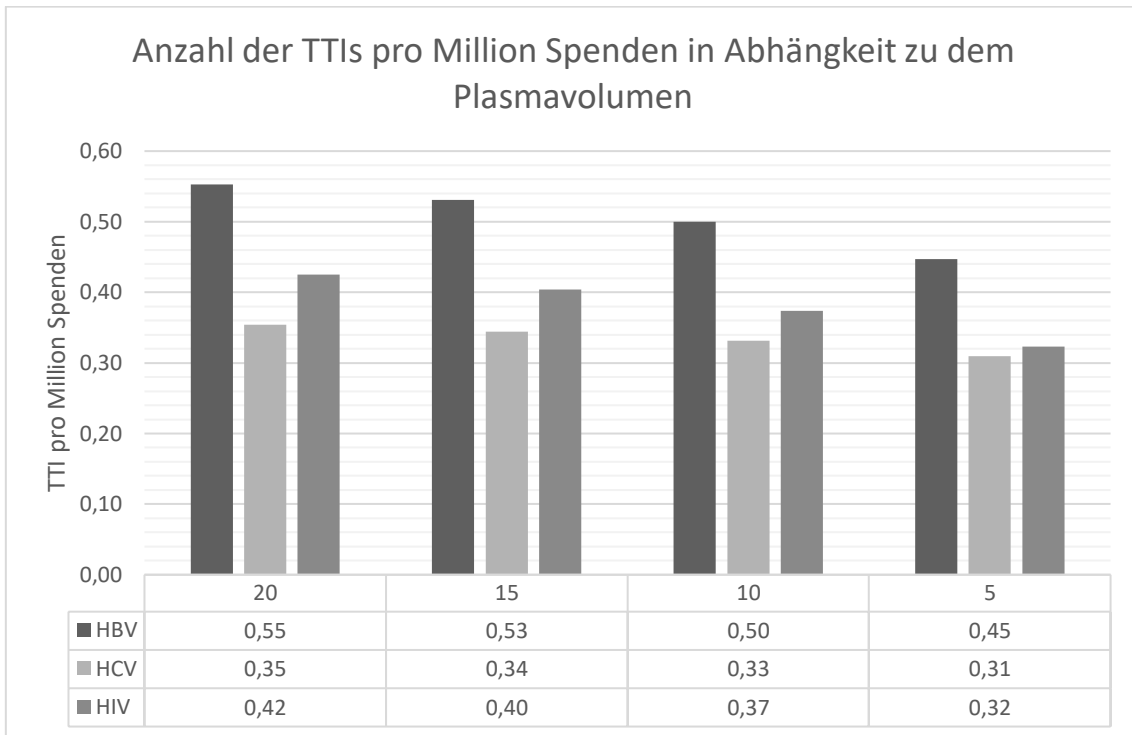


Abbildung 5: Anzahl der transfusionsbedingten viralen Infektionen pro 1 Million Spenden in Abhängigkeit von dem Plasmavolumen - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

3.3.2. Modellierung des Parameters Poolgröße

Die Standardgröße für MP-Testungen in Deutschland beträgt 96 Spenden pro Pool. Nachtestungen bei auffälligen Ergebnissen werden als ID-Testungen durchgeführt.

Reduziert man den Parameter Poolgröße im Modell von Weusten et al. [25], so ergeben sich für alle betrachteten Viren verkürzte infektiöse WP.

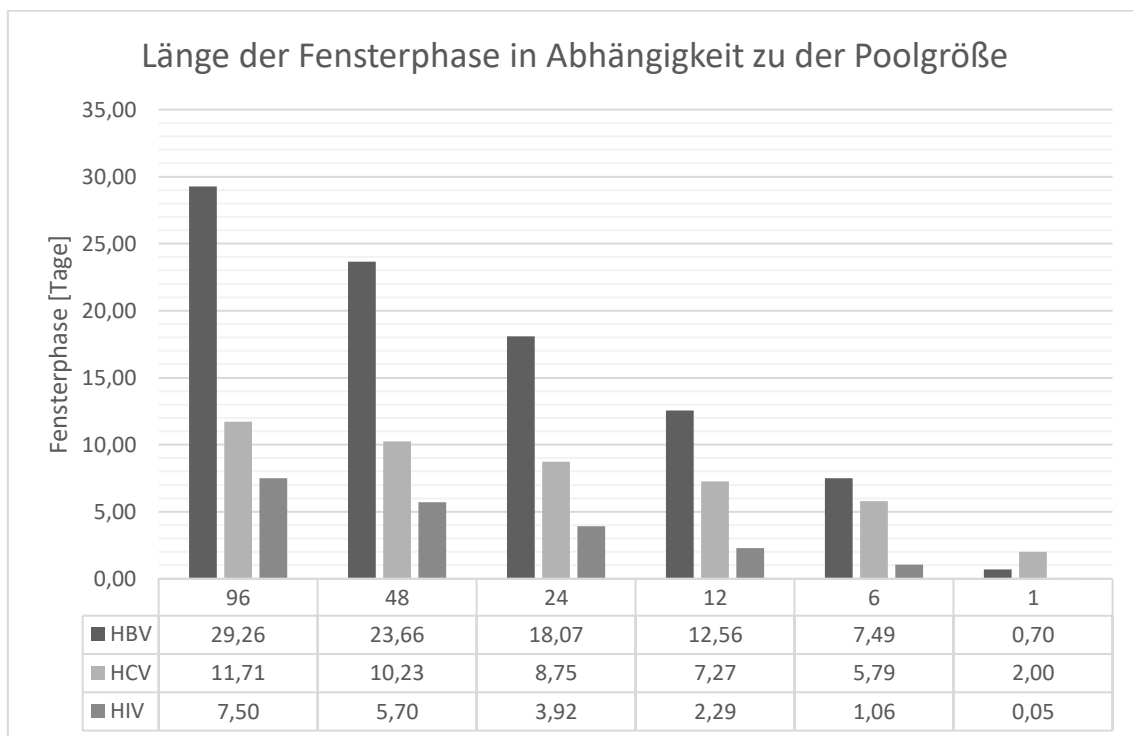


Abbildung 6: Länge der WP in Abhängigkeit von der Poolgröße - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

Auch die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten verringert sich bei kleineren Poolgrößen für alle untersuchten Viren.

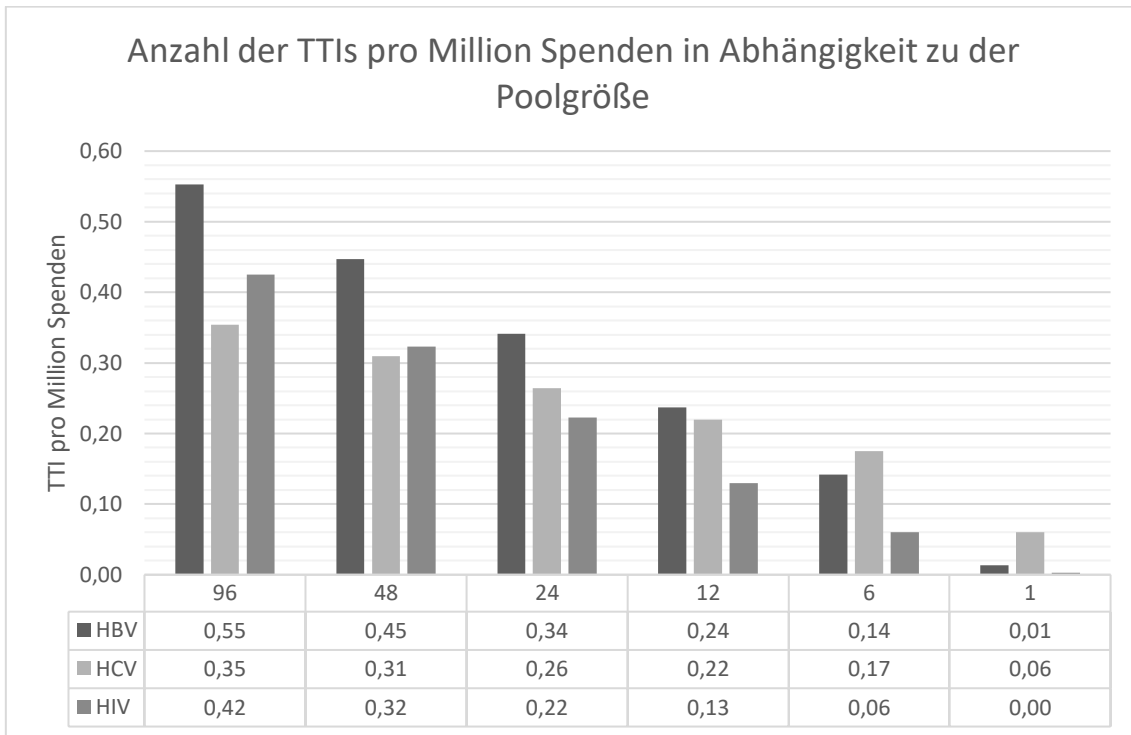


Abbildung 7: Anzahl der transfusionsbedingten viralen Infektionen pro Million Spenden in Abhängigkeit von der Poolgröße - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

Die stärksten Reduktionen für die Risikoparameter Länge der infektiösen WP und Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten zeigt sich bei HIV. Eine Halbierung der MP-getesteten Spenden auf 48 Spenden bewirkt eine Reduktion beider Parameter um 24 % von 7,5 Tagen auf 5,7 Tage sowie von 0,42 Infektionen auf 0,32 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten. Mittels Einzelpooltestung lassen sich sowohl die Länge der infektiösen WP als auch die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten um mehr als 99 % verringern. Die WP verkürzt sich auf 0,05 Tage und die Anzahl der Infektionen auf 0,003 pro eine Million transfundierte Einheiten. HBV zeigt bei einer Halbierung der MP-Größe eine Verkürzung der infektiösen WP um 19 %

von 29,23 Tagen auf 23,66 Tage. In der Einzelpooltestung wird eine Risikoreduktion um 98 % auf 0,7 Tage erzielt. Die Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten verringern sich bei MPs von 48 Spenden um 18 % von 0,55 Infektionen auf 0,45 Infektionen. Bei Einzeltestungen wird ein Risiko von 0,01 Infektion pro eine Million transfundierte Einheiten errechnet, was einer Risikoreduktion um 98 % entspricht. Die infektiöse WP des HCV reduziert sich bei einer Halbierung der MP-Größe um 13 % von 11,71 Tagen auf 10,23 Tage. Bei Einzeltestungen verkürzt sich diese Zeitspanne um 83 % auf 2 Tage. Die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten verkleinert sich bei der Testung von 48 Spenden pro MP um 11 % von 0,35 Infektionen auf 0,31 Infektionen. Eine Verringerung der Infektionen um 83 % auf 0,06 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten wird mittels Einzelpooltestung erreicht.

Wie auch bei der Modellierung des Parameters Transfusionsvolumen zeigen die Risikoparameter des HIV das stärkste Ansprechen auf Veränderungen der MP-Größe während die WP-Länge und die Infektionsanzahl des HCV das geringste Variabilität aufweisen. Ursächlich sind die bereits im Kapitel Modellierung des Parameters Transfusionsvolumen besprochenen Unterschiede der minimal infektiösen Dosen sowie der Verdopplungszeiten. Hervorzuheben ist, dass für HCV Virus bei Einzelpooltestungen sowohl die längste infektiöse WP von 2 Tagen, als auch die meisten Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten, 0,06 Übertragungen, berechnet werden.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Modellierung des Parameters Transfusionsvolumen fällt zusätzlich auf, dass die Risikoreduktionen und WP-Verkürzungen durch eine Halbierung der Spendenanzahl der MPs auf 48 Spenden den Reduktionen und Verkürzungen durch eine Reduzierung des transfundierten Volumens um 75 % von 20ml auf 5ml entsprechen. Dieser Zusammenhang findet sich bei allen betrachteten Viren.

3.3.3. Modellierung des Parameters minimal infektiöse Dosis

Die von Weusten et al. [25] verwendeten minimal infektiösen Dosen, bei denen es in 50 % der Fälle zu einer Infektion kommt (=N50), betragen für die Hepatitis Viren 10 Virionen und bei HIV 500 Virionen pro transfundierte Einheit. Diese Werte, die in die vorangegangenen Analysen übernommen wurden, beruhen auf Tierexperimenten an Schimpansen aus den Jahren 1982 bis 1995 [66–71]. Zur Testung wurden verschiedene In House Methoden verwendet. Es gab noch keine international genutzten Referenzstandards [25]. Allgemein ist anzunehmen, dass die Infektiosität einer bestimmten Anzahl von Virionen in einem Blutprodukt stark vom Immunstatus des Empfängers der Blutspende abhängt [75–77].

Variiert man die N50 mittels des Risikomodells von Weusten et al. [25], verkürzen sich bei steigender Dosis die WP aller Viren, während sie sich bei fallender Dosis verlängern.

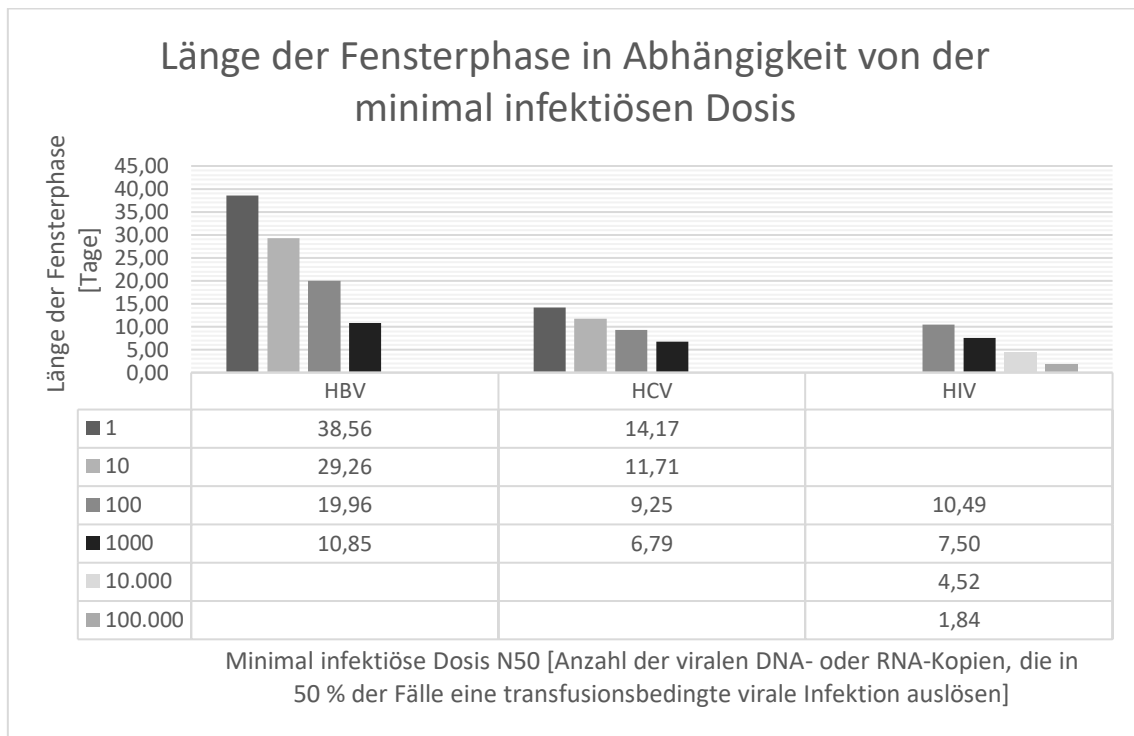


Abbildung 8: Länge der WP in Abhängigkeit von der minimal infektiösen Dosis - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

Auch die Anzahl der TTVIs pro eine Million transfundierter Einheiten sinkt mit steigender N50 und erhöht sich bei fallender N50 bei allen betrachteten Viren.

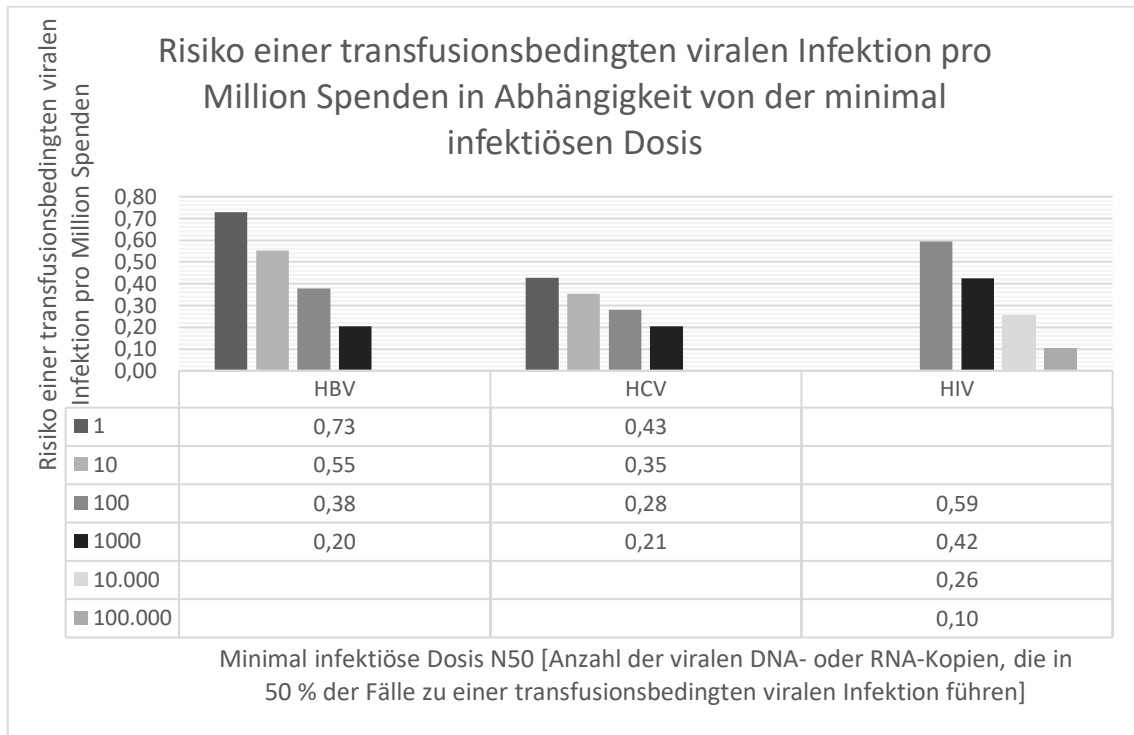


Abbildung 9: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden in Abhängigkeit von der minimal infektiösen Dosis - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; HBV, HCV, HIV; Modell von Weusten et al. [25]

Bei HBV lässt sich der größte Einfluss der verwendeten N50 auf die absolute Länge der WP und die absolute Anzahl der Infektionen pro eine Million Spenden nachweisen. Geht man von einer hohen Infektiosität mit einer fünfzigprozentigen Übertragung bereits bei einem Virion pro transfundierte Einheit aus, so verlängert sich die WP um 32 % von 29,26 Tagen auf 38,56 Tage und die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten steigt um 33 % von 0,55 auf 0,73 Infektionen. Eine um den Faktor 10^2 geringere Infektiosität verkürzt die infektiöse WP um 63 % auf 10,85 Tage und verkleinert die Anzahl der Übertragungen pro eine Million transfundierte Einheiten auf 0,2 Infektionen, was einer Reduktion um 64 % entspricht. Bei HIV zeigt sich der

größte relative Einfluss der Infektiosität auf die WP-Länge und die Übertragungsanzahl. Eine Absenkung der N50 um den Faktor 10 verlängert die infektiöse WP um 28 % von 7,5 Tagen auf 10,49 Tage und erhöht die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten um 40 % von 0,42 auf 0,59. Die Erhöhung der N50 um den Faktor 10^2 verkürzt die infektiöse WP um 80 % auf 1,86 Tage und reduziert die Anzahl der Infektionen pro eine Million Transfusionen um 80 % auf 0,10 Übertragungen. Eine um den Faktor 10 gesteigerte Infektiosität bei HCV bewirkt eine Verlängerung der infektiösen WP um 21 % von 11,71 auf 14,17 Tage sowie eine Steigerung der Übertragungen pro eine Million Transfusionen um 23 % von 0,35 Infektionen auf 0,43 Infektionen. Bei einer Reduzierung der Infektiosität um den Faktor 10^2 ergeben die Berechnungen mit dem Modell von Weusten, van Drimmelen et al. eine Verkürzung der WP um 42 % auf 6,79 Tage und eine Verkleinerung der Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten um 40 % auf 0,22 Übertragungen.

Aus der Modellierung geht hervor, dass der Einfluss der Infektiosität auf die Länge der infektiösen WP und die Anzahl an Übertragungen groß ist. So ergibt sich bei HBV für die infektiöse WP eine Differenz von 27,71 Tagen, beim HCV von 7,38 Tagen und bei HIV von 8,35 Tagen bei einer Änderung der Infektiosität um den Faktor 10^4 . Die Anzahl der Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten zeigt bei HBV eine Varianz von 0,53, bei HCV von 0,22 und bei HIV von 0,47 Infektionen bei der gleichen Änderung der Infektiosität um den Faktor 10^4 . Weitere Forschung auf diesem Gebiet erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll.

3.3.4. Modellierung des Parameters Spendehäufigkeit pro Jahr

Der mittlere Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Vollblutspenden von Mehrfachspender*innen der einzelnen Blutspendediensten variiert stark. Die

Blutbank des Bayrischen Roten Kreuzes erreicht mit 91 Tagen das kürzeste Spendeintervall, während der Blutspendedienst des DRK Baden-Württemberg Hessen mit 131 Tagen das längste Intervall aufweist. Letzteres entspricht 2,8 Spenden pro Jahr. Frauen dürfen in Deutschland maximal viermal pro Jahr, Männer sechs Mal jährlich spenden [78].

Modellierung mittels des Modells von Weusten et al. [25] zeigen, dass durch eine Erhöhung der Spendenhäufigkeit pro Jahr die Anzahl der TTVIs pro eine Million Spenden bei allen betrachteten Viren ansteigt.

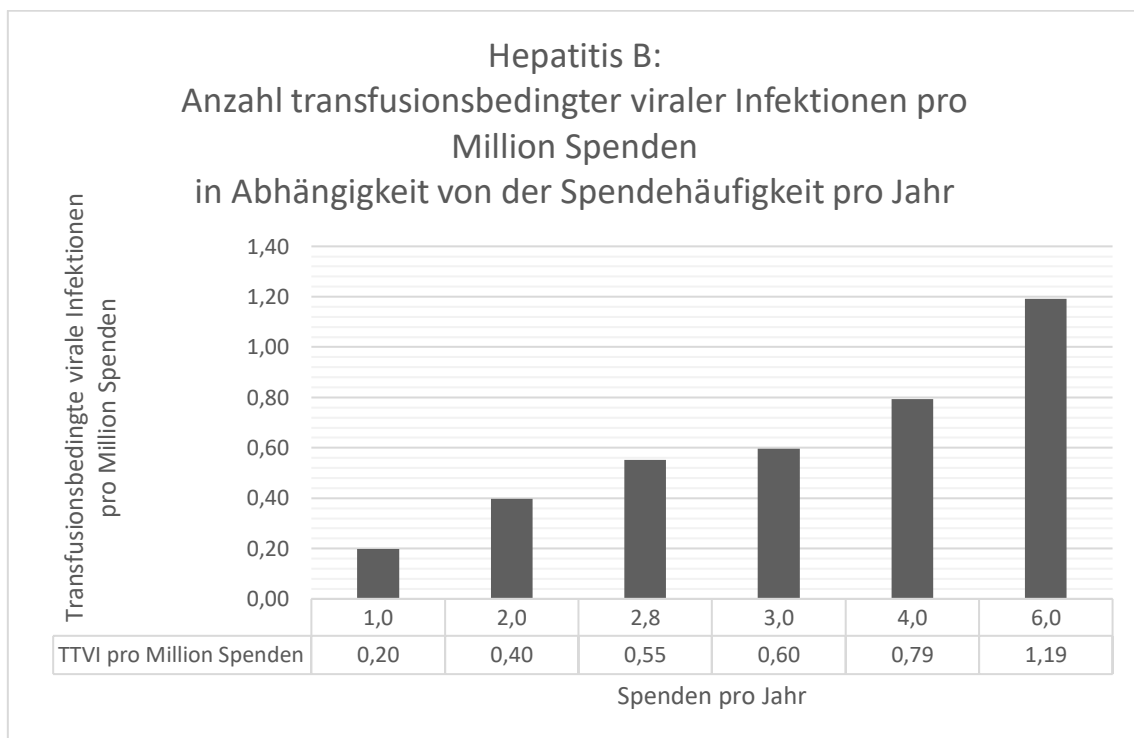


Abbildung 10: HBV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden in Abhängigkeit von der Spendehäufigkeit pro Jahr - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Das aktuelle Risiko einer Übertragung von HBV von 0,55 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten lässt sich durch eine Reduktion der Spendenhäufigkeit von 2,8 Spenden auf eine Spende pro Jahr auf 0,20 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten mehr als halbieren. Ein

Ausreizen der maximalen Spendehäufigkeit auf vier Spenden pro Jahr bei Frauen und sechs Spenden pro Jahr bei Männern steigert das Risiko einer Transmission deutlich auf 0,79 Infektionen sowie 1,19 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten.

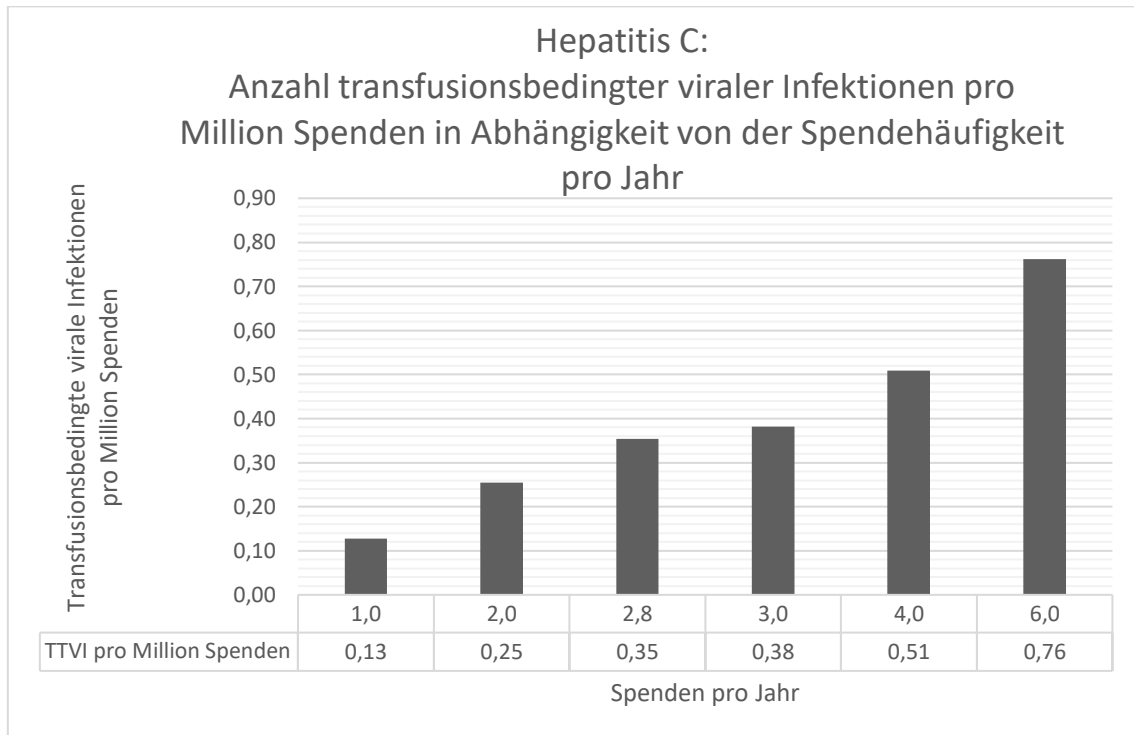


Abbildung 11: HCV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden in Abhängigkeit von der Spendehäufigkeit pro Jahr - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Ein ähnliches Risikoprofil zeigt die Modellierung für Übertragungen von HCV. Mit einer Reduktion der Spendehäufigkeit von aktuell 2,8 Spenden auf eine Spende pro Jahr lässt sich das Risiko von 0,25 Infektionen auf 0,13 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten mehr als halbieren. Bei Ausreizung der maximalen Spendehäufigkeiten auf 4 sowie 6 Spenden pro Jahr nimmt die Anzahl der TTVIs deutlich zu auf 0,53 Infektionen sowie 0,76 Infektionen.

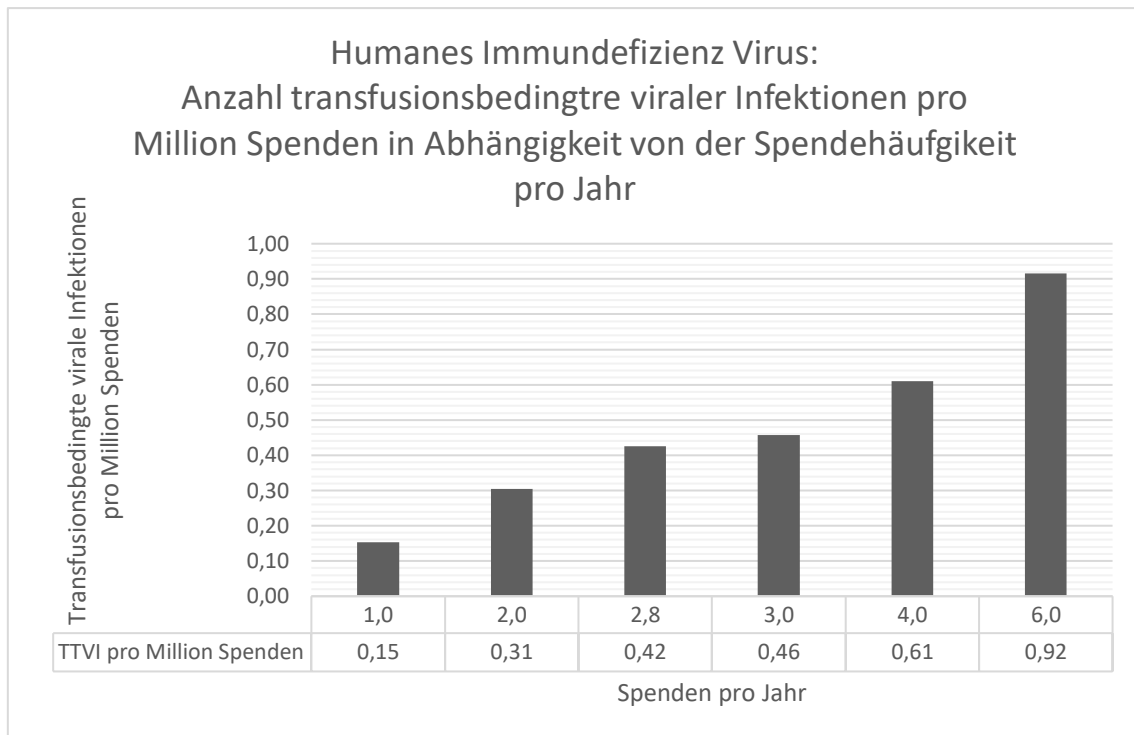


Abbildung 12: HIV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden in Abhängigkeit von der Spendehäufigkeit pro Jahr - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Aktuell kommt es nach Berechnungen mittels des Modells von Weusten et al. [25] zu 0,42 TTVIs mit HIV pro eine Million transfundierter Einheiten pro Jahr. Dieses Risiko verringert sich beträchtlich auf nur 0,15 Infektionen bei einer Reduktion der Spendehäufigkeit von aktuell 2,8 Vollblutspenden auf eine Spende pro Jahr. Eine Erhöhung der jährlichen Spendehäufigkeit auf 4 Spenden bei Frauen sowie 6 Spenden bei Männern erhöht auch die Anzahl der TTVIs auf 0,61 Infektionen sowie 0,92 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten pro Jahr.

3.3.4.1. Transfusionsbedingte virale Risiken verschiedener Aphereseprodukte

Aus Apheresespenden können verschiedene Blutprodukte gewonnen werden, für die es unterschiedliche Begrenzungen zur maximalen Spendenleistung pro Jahr

gibt. Erythrozytenkonzentrate unterliegen den gleichen geschlechtsabhängigen Beschränkungen wie Vollblutspenden. Granulozytenapheresen sind viermal jährlich möglich, sofern Sedimentationsbeschleuniger verwendet werden. Leukozytenapheresen können sechs Mal pro Jahr gespendet werden. Bei der Gewinnung von Thrombozytenkonzentrate sind 26 Spenden pro Jahr erlaubt und bei reinen Plasmaspenden geschlechtsunabhängig bis zu 60 Spenden [78].

Im Zeitraum von 2008 bis 2015 wurden in der Blutbank des DRK Baden-Württemberg Hessen 40608 Apheresespenden getätigt. Unter der Annahme, dass die Anzahl der Serokonvertierten unter Apheresespendern pro Million Spenden der der Wiederholungsspender*innen entspricht und Spendemöglichkeiten maximal genutzt werden, lassen sich TTVI-Risikowerte für die verschiedenen Blutprodukte errechnen. Die Ergebnisse aus dem von Weusten et al. verwendetem Modell [25] zeigen, dass die TTVI-Risiken der verschiedenen Blutprodukte stark voneinander abweichen und zum Teil deutlich über den Risiken von Vollblutspenden liegen.

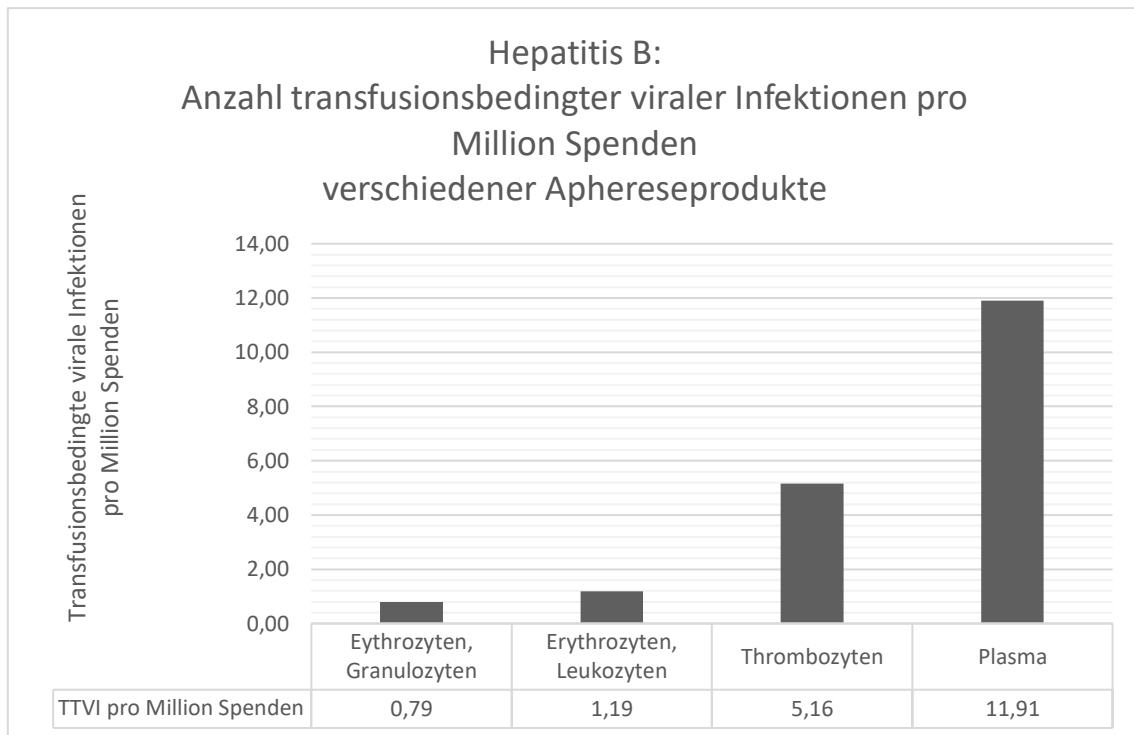


Abbildung 13: HBV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden verschiedener Aphereseprodukte - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

TTVI-Risiken von Granulozyten- und Leukozytenapheresen entsprechen bei maximaler Spendenanzahl von vier und sechs Spenden jährlich denen der Vollblutspende mit 0,79 und 1,19 HBV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten. Das TTVI-Risiko von Erythrozytenkonzentraten liegt zwischen diesen beiden Werten, da sie geschlechtsabhängig unterschiedlich oft gespendet werden dürfen. Ein weitaus höheres Risiko mit 5,16 HBV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten tragen Thrombozytenkonzentrate. Wird 60-mal jährlich Plasma gespendet, so weisen die daraus entstehenden Blutprodukte TTVI-Risiken von 11,91 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten auf.

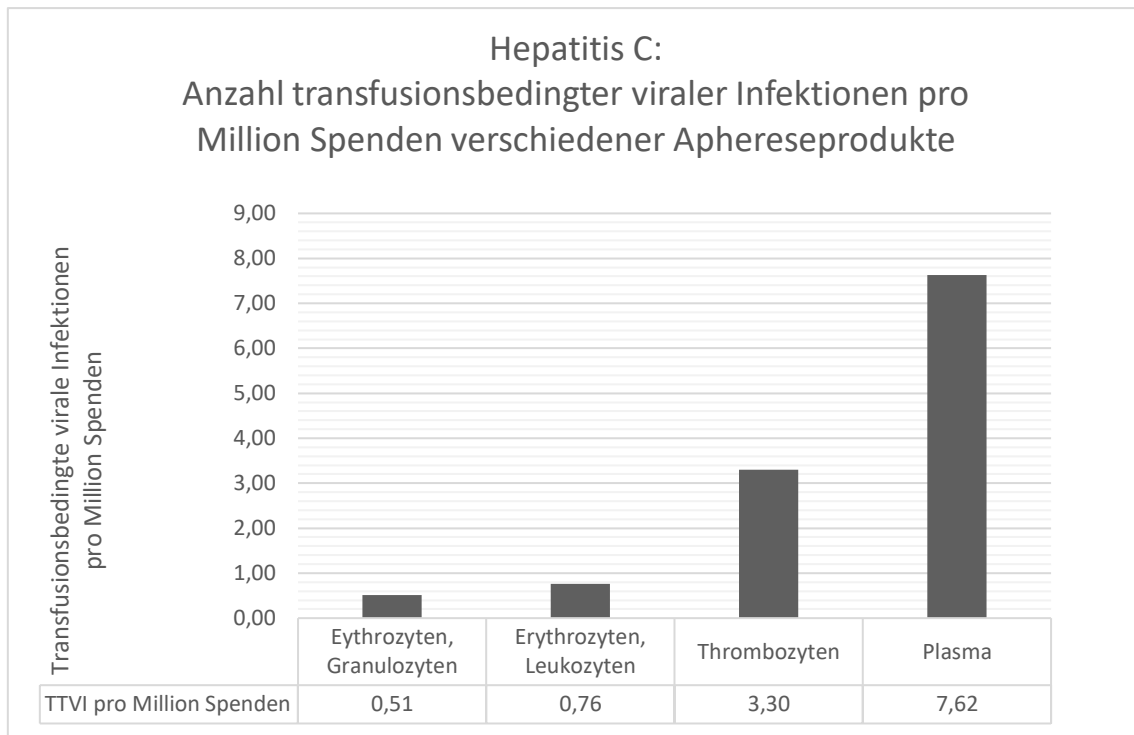


Abbildung 14: HCV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden verschiedener Aphereseprodukte - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Auch bei HCV entsprechen die TTVI-Risiken von Granulozyten- und Leukozytenapheresen denen der Vollblutspenden mit 0,51 und 0,76 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten, während das mittlere TTVI-Risiko von Erythrozytenkonzentraten zwischen beiden Werten liegt. Die Modellierung mit der maximalen Anzahl von 26 Spenden pro Jahr bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten ergibt ein TTVI-Risiko von 3,30 HCV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten. Besuchen Spender*innen 60 Mal pro Jahr die Blutbank um Plasmapheresen durchführen zu lassen, so tragen diese TTVI-Risiken von 7,62 HCV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten.

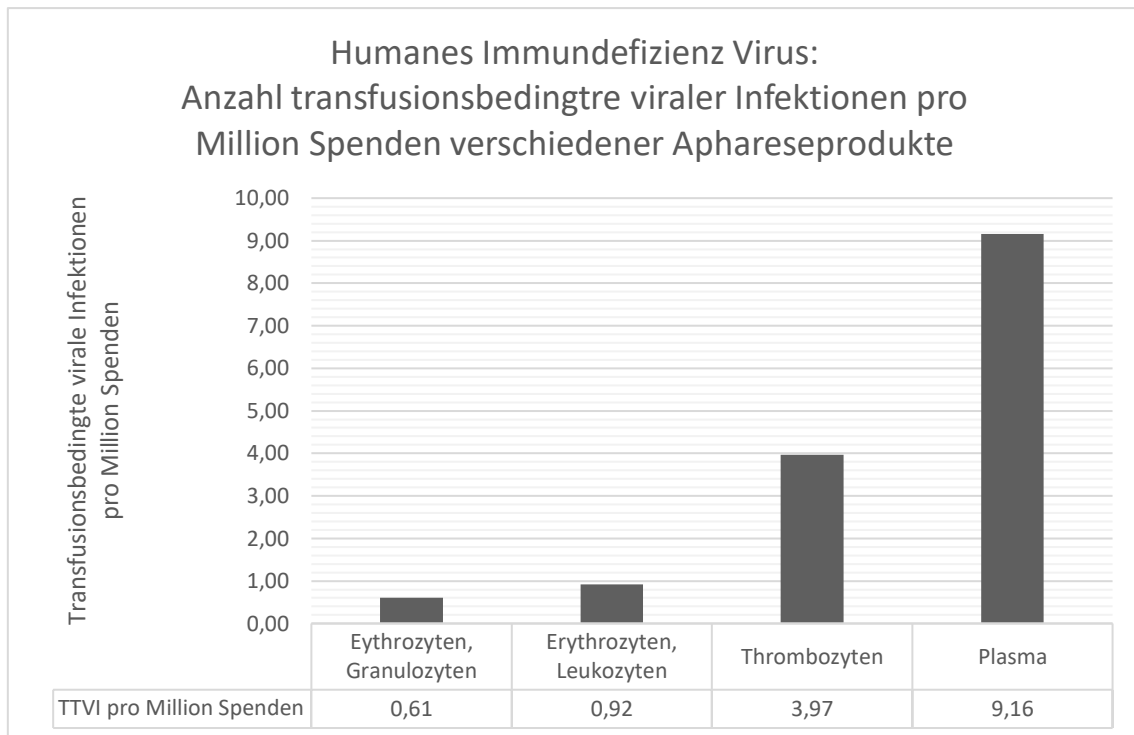


Abbildung 15: HIV: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden verschiedener Aphereseprodukte - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Wie auch bei HBV und HCV entsprechen die TTVI-Risiken von Granulozyten- und Leukozytenapheresen bei maximaler Spendenanzahl denen der Vollblutspenden mit 0,61 und 0,92 HIV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten. Das TTVI-Risiko von Erythrozytenkonzentraten liegt zwischen diesen beiden Werten, da sie geschlechtsabhängig unterschiedlich oft gespendet werden dürfen. Thrombozytenkonzentrate tragen ein TTVI-Risiko von 3,97 HIV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten bei maximaler Spendenleistung pro Jahr. Wird 60-mal jährlich Plasma gespendet, so weisen die daraus entstehenden Blutprodukte TTVI-Risiken von 9,16 HIV-Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten auf.

3.3.4.2. Vergleich der aktuellen Risiken transfusionsbedingter viraler Infektionen in Vollblut- und Apheresespenden

In den Jahren 2008 bis 2015 wurden 40608 Apheresespenden beim Blutspendedienst des DRK Baden-Württemberg Hessen registriert. Durchschnittlich spendeten Apheresespenden*innen in diesem Zeitraum alle 33 Tage, was einer jährlichen Spendehäufigkeit von 11 Spenden entspricht. Vollblut wurde in den acht untersuchten Jahren insgesamt 6.057.612 Male gespendet mit einer Häufigkeit von 2,8 Vollblutspenden pro Jahr.

Der Vergleich der mittels des von Weusten et al. [25] verwendeten Modells errechneten Werte ergibt um ein Vielfaches höhere TTVI-Risiken bei Apheresespenden.

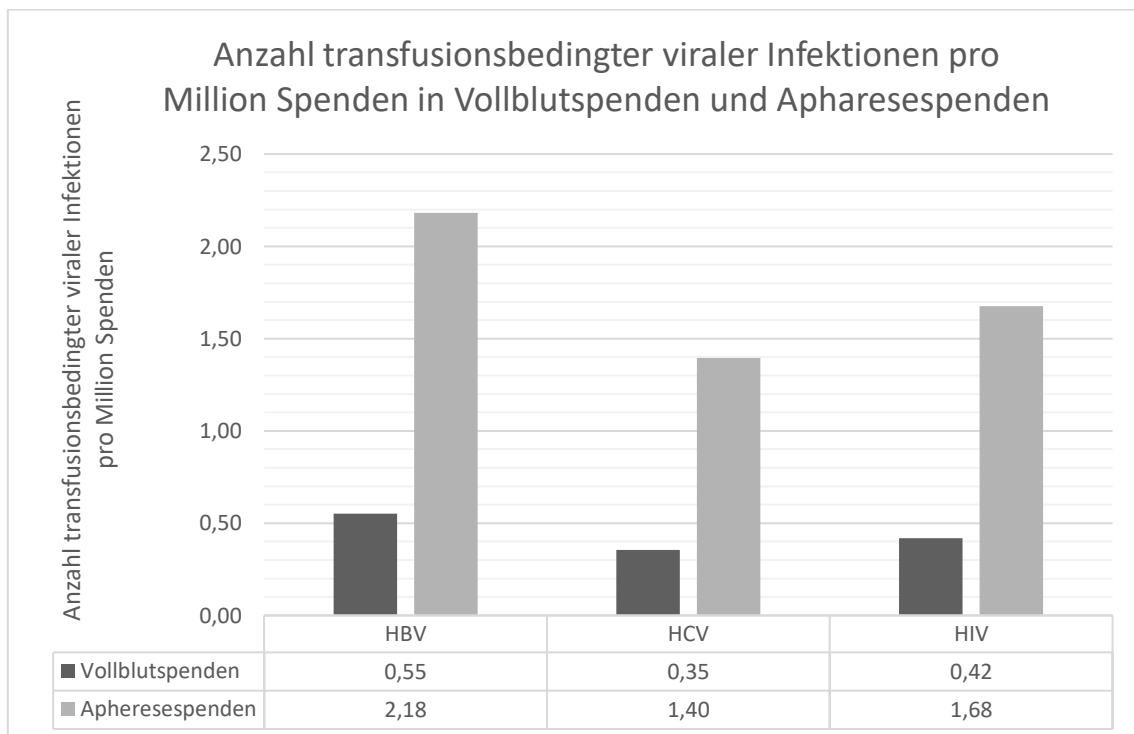


Abbildung 16: Anzahl transfusionsbedingter viraler Infektionen pro Million Spenden in Vollblut- und Apheresespenden - Baden-Württemberg Hessen; 2008–2015; Modell von Weusten et al. [25]

Das Risiko für eine Infektion mit HBV ist bei Apheresespenden mit 2,18 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten pro Jahr fast viermal höher als bei Vollblutspenden mit 0,55 Infektionen. Die Anzahl von 1,40 Infektionen mit HCV pro eine Million transfundierter Einheiten pro Jahr bei Apheresespenden entspricht exakt dem vierfachen Risiko von 0,35 Infektionen bei Vollblutspenden. Gleiches gilt für die Risiken für eine Infektion mit HIV mit 1,68 Infektionen bei Apheresespenden und 0,42 Infektionen bei Vollblutspenden pro eine Million transfundierter Einheiten pro Jahr.

4. Diskussion

4.1. Vergleich der verwendeten Modelle und Einordnung der Ergebnisse

In der Vergangenheit wurden mit verschiedensten Methoden und Modellen Risikoanalysen für TTVIs erstellt. Waren zu Anfang noch prospektive Berechnungen möglich [79–81], so verlegte man sich bald auf Grund zu geringer Fallzahlen auf Modelle die Risiken anhand von Spendenscreeningdaten und Parametern, die die spezifischen Eigenschaften der Viren beschreiben, errechnen [24]. Da diese konstant weiterentwickelt wurden [29, 82] und die verschiedenen Blutspendedienste teils unterschiedliche Modelle verwendeten liegen nur wenige Risikodaten vor, die unter Verwendung gleicher Modelle verschiedene Zeitabschnitte abdecken. Für die Beurteilung langfristiger Entwicklungen erscheint ein Festlegen auf ein Modell für alle Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes sinnvoll. Dieses Modell sollte einerseits komplex genug sein, die verschiedenen Eigenschaften der Viren zu berücksichtigen. Andererseits sollten nicht mehr als die gesetzlich vorgeschriebenen oder allgemein angewandten Screeningparameter für die Berechnungen erforderlich sein, sodass alle Datensätze deutscher Blutspendedienste in die Analysen mit eingeschlossen werden können. Aktuelle Entwicklungen der Testsysteme müssen inkludiert werden können. Zudem sollte sich das Modell für mathematische Modellierungen eignen, um Optimierungsmöglichkeiten in der Blutspendentestung erforschen zu können.

4.1.1. Klassisches Modell von Schreiber et al.

Das sogenannte „Klassische Modell“ von Schreiber et al. [24] gehört zu den ältesten Modellen und bildet gleichzeitig die Grundlage für viele neuere Modelle [29, 83]. Risiken werden allein anhand der Anzahl serokonvertierter Wiederholungsspender*innen, der Spendeintervalle und der WP der Viren berechnet.

Schreiber et al. [24] zogen zur Analyse der Längen der WP Rückschlüsse aus einzelnen dokumentierten Fällen serokonvertierter Patient*innen nach Transfusionen [84] und prospektiven Kohortenstudien von Hochrisikopopulationen [58, 85, 86]. In den aktuellen Analysen der Daten des Deutschen Roten Kreuzes werden Ergebnisse aus Berechnungen nach Weusten et al. [25] genutzt. Diese berücksichtigen die variable Infektiosität einer Spende und sind aktuell, da sie auf den hier analysierten Daten basieren.

E. A. Macintyre zog 1989 die Polymerase Ketten Reaktion, die 1983 von Mullis et al. entwickelt [87, 88] worden war, erstmalig als Option zur Blutspendentestung in Betracht [89]. Da die Methode 1996 zur Zeit der Entwicklung des Modells von Schreiber et al. [24] noch immer recht neu war und erst 1997 in den deutschen Blutspendediensten [38, 51] und 1999 in der USA [90] fest etabliert wurde, inkludiert das sogenannte „klassische Modell“ keine NAT-spezifischen Variablen, wie beispielsweise Limits of Detection. TTVI-Risikoassessments in der USA auf Basis serologischer Daten [54, 91] wurden später, vergleichbar mit den aktuellen Berechnungen des Deutschen Roten Kreuzes, durch Analysen auf Grundlage von NAT-Daten ersetzt [92, 93]. Da einzig die WP bei dem ursprünglich auf serologische Testung ausgerichteten Modell von Schreiber et al. [24] als viruspezifischer Parameter berücksichtigt wird fallen die Risikoanalysen abhängig vom jeweils betrachteten Virus unterschiedlich genau aus.

Um letzterem Mangel entgegenzuwirken wird speziell beim Risikoassessment für HBV ein Korrekturfaktor nach Korelitz et al. [57] verwendet, der die unterschiedlichen Antigenämieverläufe bei Infektionen mit HBV miteinbezieht [58, 59]. Für die Berechnung dieses Faktors erfolgt eine Unterscheidung in transiente Antigenämie, chronische Antigenämie und eine nicht detektierbare Antigenämie bei primärer Antikörperreaktion [24, 59]. Diese drei Verläufe werden prozentual berücksichtigt, wobei der transienten Antigenämie 70 Prozent, der chronischen Antigenämie fünf Prozent und der nicht detektierbaren Antigenämie 25 Prozent zugeteilt werden. Diese prozentuale Einteilung fußt auf verschiedenen retro- und prospektiven Forschungsarbeiten mit infizierten Patient*innen sowie auf Schimpansenexperimenten von Hoofnagel et al. aus den späten Achtzigerjahren [59, 94–96]. Auf Grund sensitiverer Testverfahren ist anzunehmen, dass der Anteil der Infizierten ohne detektierbare Antigenämie aktuell weitaus geringer ausfällt als 25 Prozent. Es werden mehr Patient*innen mit einer sehr geringen chronischen Viruslast im Blut von den Testsystemen herausgefiltert. Auch der Prozentsatz der Infizierten mit einer transienten Antigenämie fällt mit den heutigen Untersuchungsmethoden größer aus als in den Achtzigerjahren. Die durchschnittliche Dauer von transienten Antigenämien bei Infektion mit HBV wird mit 63 Tagen angegeben [24, 58, 59]. Testung mit verbesserten Testsystemen bewirken eine frühere und länger anhaltende Positivität für HBsAg und somit eine Verlängerung der mittleren Dauer von transienten Antigenämien. Dies wiederum führt dazu, dass sich der Korrekturfaktor und folglich auch die Inzidenzrate, die mit dem Korrekturfaktor multipliziert wird, verkleinern. Alle Überlegungen zu Aktualisierungen des Korrekturfaktors eingeschlossen ergeben sich schlussendlich geringere Risiken für TTVIs mit HBV. Auch die Risikodifferenzen zu den anderen betrachteten Viren fallen geringer aus. Diese letzte Schlussfolgerung deckt sich mit den durch die nicht

experimentelle Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] aktuell errechneten Risiken für die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes. Während die mit dem Modell von Weusten et al. [25] errechneten Risiken für eine TTVI mit HBV nur etwa dreimal so hoch sind wie für HCV und HIV fallen sie beim Modell von Schreiber et al. [24] elf bis vierzehnmal Mal so hoch aus. Vergleiche mit den Daten aus der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] und des Modells von Hourfar et al. [15] sind nicht aussagekräftig, da sich diese beiden Modelle nur auf Fälle, die allein im NAT positiv auffallen, beziehen.

Obwohl alle mittels des Modells von Schreiber et al. [24] errechneten Risikowerte nahe, aber höher als die beobachteten Risiken liegen, geben sie die tatsächlichen Risiken eher zu niedrig an. Bedeutend ist in diesem Zusammenhang, dass die beobachteten Zahlen von TTVIs mit hoher Wahrscheinlichkeit leicht unter den reellen Zahlen transfusionsbedingter viraler Infektionen liegen. Da besonders schwerkranke Patient*innen Blutprodukte empfangen [97] ist davon auszugehen, dass ein Teil der TTVIs nie diagnostiziert wird, da die betroffenen Patient*innen versterben bevor mögliche transmittierte Infektionen klinisch auffällig werden [15]. Daten zum mittleren Langzeitüberleben nach Transfusionen variieren nach Alter, transfundiertem Blutprodukt und Transfusionsindikation zwischen 1,1 [98] und 4,25 Jahren [99, 100]. Bei einer Infektion mit HBV können bis zu sieben Monate bis zum Auftreten erster Symptome vergehen, wobei 60 bis 70 % der erwachsenen infizierten Patient*innen gar keine Symptomatik aufweist [2, 3]. Die HCV Infektion verläuft in den meisten Fällen chronisch und zuerst ebenfalls subklinisch [2, 3]. Mit HIV infizierte Menschen können bis zu 15 Jahre im sogenannten Latenzstadium symptomfrei leben [2, 3].

Ein weiteres Indiz für eine zu geringe Risikobewertung durch das Modell von Schreiber et al. [24] ist, dass sich die Berechnungen allein auf Inzidenzraten von

Mehrfachspender*innen beziehen. Erstspender*innen, die eine zwei bis zweieinhalbfach höhere Inzidenz für Infektionen mit Hepatitis oder dem Humanen Immundefizienz Virus aufweisen [92, 101], bleiben unberücksichtigt.

Offergeld et al. [102] vergleichen in einer Arbeit aus dem Jahr 2005 die anhand des klassischen Modells von Schreiber et al. [24] berechneten Risiken von TTVIs mit HBV, HCV und HIV mit den Prävalenzen der Virusinfektionen unter Erstspendern. Untersucht wurden 17.925.610 Spenden der deutschen Blutspendedienste aus den Jahren 2000 bis 2002. Die Methodik stimmt sowohl in der Berechnung der Inzidenzrate anhand der Anzahl Serokonvertierter Wiederholungsspender*innen als auch in der Nutzung des Korrekturfaktor nach Korelitz et al. [57] für die TTVI-Risiken mit HBV mit den aktuellen Analysen überein. Die Risiken fallen mit 1,62 TTVIs mit HBV pro eine Million transfundierte Einheiten, 0,23 TTVIs mit HCV und 0,18 TTVIs mit HIV deutlich schlechter aus als die aktuellen Werte. Ursächlich für diese Differenz sind deutlich höhere Inzidenzen für HBV-, HCV- und HIV-Infektionen unter den getesteten Wiederholungsspender*innen.

4.1.2. Risikoberechnung nach Hourfar et al.

Busch et al. führten in einer Arbeit aus dem Jahr 2005 [29] das von Hourfar et al. [15] 2008 erstmalig auf deutsche Screeningdaten angewandte Modell ein. Es ermöglicht die Berechnung des Gewinns von NAT-Systemen im Vergleich zu rein serologischer Testung, wie beispielsweise in Frankreich vertreten [40]. Mit Hilfe verschiedener innovativer Ansätze auf Grundlage des Incidence/Window Phase Modells von Schreiber et al. [24] können zudem TTVI Risiken kalkuliert werden. Diese Funktion ist für die Analyse der aktuellen Daten des DRK relevant.

Die wichtigsten Neuerungen des von Hourfar et al. [15] verwendeten Modells betreffen die Berechnung der Inzidenzrate und der WP. Erstgenannte wird allein auf Grundlage der NAT Onlys ermittelt, während Schreiber et al. [24]

im klassischen Modell hierfür die Summe aller Serokonvertierter und deren Spendeintervalle heranzogen. Sowohl Infektionen von Mehrfachspender*innen als auch von Erstspender*innen finden so Berücksichtigung. Bedeutend ist dies, da Erstspender*innen eine zwei bis 2,4-fach höhere Inzidenz von Hepatitis und HIV Infektionen aufweisen [92, 101] und Modelle, die sich rein auf Mehrfachspender*innen beziehen, Risiken ohne Korrektur tendenziell zu niedrig angeben [29, 56, 93]. Um diesen Fehler auszugleichen können Inzidenzraten von Mehrfachspender*innen mit den beobachteten Faktoren von zwei bis 2,4 [92, 101] multipliziert werden. Die so errechneten TTVI-Risiken von Erstspender*innen werden dann anteilig mit den Risiken von Mehrfachspender*innen, meist ca. 80 Prozent [56], zu Gesamtrisiken für die betrachteten Viren addiert. Die verwendeten Faktoren wurden in zwei Arbeiten 1998 von Janssen et al. [101] und 2002 von Dodd et al. [92] anhand von Daten des Amerikanischen Roten Kreuzes aus den Jahren 1985 bis 2001 ermittelt. Vergleichbare Untersuchungen mit Daten deutscher Blutspendedienste liegen nicht vor. Da die Faktoren von den betrachteten Population abhängig sind, die Forschung allein für HCV und HIV, nicht aber für HBV durchgeführt wurde und nicht aktuell ist, erscheint eine alternative Berechnung der Inzidenzrate unter Einbezug aller Spenden wie in dem Modell von Hourfar et al. [15] beschrieben sinnvoll.

Einen weiteren innovativen Ansatz stellt die Berechnung der Länge der WP dar. Schreiber et al. [24] zogen hierfür Rückschlüssen aus einzelnen dokumentierten Fällen Serokonvertierter nach Transfusionen [84] und prospektiven Kohortenstudien von Hochrisikopopulationen [58, 85, 86]. In dem von Hourfar et al. [15] verwendeten Modell werden zur Berechnung der Länge der WP die Faktoren virales Wachstum sowie die Limits of Detection der angewandten Testsysteme verbunden. Verbesserungen der Testmethoden können hierdurch laufend aktualisiert werden. Die Güte der Testergebnisse ist

nicht mehr von Forschungsergebnissen zu beobachteten Fensterphasen abhängig.

Die Ergebnisse der Analysen der Daten der Blutspendedienste des DRK aus den Jahren 2008 bis 2015 mittels des von Hourfar et al. [15] verwendeten Modells zeigen für TTVIs mit HBV ein Risiko von 1,78 Infektionen pro eine Million transfundierte Einheiten. Bei HCV liegt das Risiko bei 0,20 und beim HIV bei 0,29 Infektionen. Alle Werte liegen über den für diesen Zeitraum beobachteten TTVIs [38, 72–74]. Dieser Umstand wird positiv bewertet, da davon auszugehen ist, dass nicht alle Übertragungen als solche erkannt werden, da ein Teil der betroffenen Patient*innen vorher verstirbt [2, 3, 97–100]. Die Risiken ordnen sich, wie auch die Ergebnisse der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25], das ebenfalls ausschließlich NAT Onlys berücksichtigt, unter den Werten der klassischen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] ein. Letzteres inkludiert alle Fälle von Serokonvertierung. Die einzige Ausnahme zu diesem Muster stellt das Risiko für eine Infektion mit HBV dar, dass mit 1,78 pro eine Million transfundierter Einheiten im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen angewandten Modelle am höchsten ausfällt. Die Werte aus der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] spiegeln diese Tendenz nicht wieder und widerlegen somit, dass einzig der alleinige Einbezug von NAT Onlys die Ursache für diese Ausnahme darstellt. Trotzdem ist davon auszugehen, dass im von Hourfar et al. [15] angewandten Modell durch die in Deutschland sehr geringen, teils einstelligen Fallzahlen von NAT Onlys eine verzerrte Wichtung entstehen kann. Busch et al. [29] konnten bei einer höheren Gesamtspendenanzahl für ihre Berechnungen Inzidenzfälle im zwei- bis niedrigen dreistelligen Bereich nutzen. Eine internationale Forschungsarbeit von Roth et al. [103] aus dem Jahr 2012 belegt, dass die Summe der NAT Onlys pro Millionen Spenden seit Einführung des NAT-Screenings in Gesamteuropa für HIV und HBV über den nordamerikanischen

Werten und für HCV leicht darunter liegen. Eine Analyse mittels des von Busch et al. [29] entwickelten Modells anhand von Spendenscreeningdaten aus ganz Europa würde somit zu vergleichbareren und für Verzerrungen weniger anfälligen Ergebnissen führen.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der Risikoanalysen von Hourfar et al. [15] der Jahre 1997 bis 2005 und der aktuellen Werte von 2008 bis 2015 lenkt die Aufmerksamkeit auf eine veränderte Spender*innenpopulation. Trotz Verbesserungen der Testsysteme und weiterer Optimierungen im Bereich Spender*innenscreening [38] erhöhen sich die Risiken für eine Infektion mit HCV von 0,09 auf 0,20 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten und mit HIV von 0,23 auf 0,29 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten. Das Risiko für eine Infektion mit HBV hingegen sinkt leicht von 2,85 auf 1,78 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten. Ursächlich für diese gegensätzlichen Entwicklungen sind veränderte Inzidenzen von Hepatitis- und HIV-positiven NAT Onlys in der Spender*innenpopulation. Der Anteil HBV-positiver NAT-Onlys im Verhältnis zur Spendenanzahl hat sich im Zeitraum 2008 bis 2015 im Vergleich zu den Jahren 1997 bis 2005 verringert. Diese Tendenz lässt sich unter anderem durch steigende HBV-Impfquoten erklären. 74,8 Prozent der 18- bis 30-Jährigen wiesen in den Jahren 2008 bis 2011 nach einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des RKIs [34] einen Infektionsschutz auf. Der Anteil der Geimpften sinkt mit steigendem Alter auf 9,5 Prozent bei den 70- bis 79-Jährigen. Der wachsende Prozentsatz an HBV-immunen Spender*innen spiegelt sich in einer geringeren Anzahl von HBV-positiven NAT Onlys und einem sinken Risiko für TTVIs mit HBV wieder. Die Anteile der für HCV und HIV positiv getesteten NAT Onlys haben sich im aktuell analysierten Zeitraum im Vergleich zu der von Hourfar et al. [15] untersuchten Periode im Verhältnis zur Spendenanzahl erhöht. Diese Entwicklung deutet auf eine steigende Inzidenz der Infektionen in der Spender*innenpopulation hin. Es

ist anzunehmen, dass die erhöhte Anzahl der HCV- und HIV-positiven NAT-Onlys auch auf die teils verbesserte Genauigkeit aktueller Testsysteme zurückzuführen ist. Spenden, die auf Grund einer zu geringen Viruslast oder atypischer Merkmale und Mutationen zwischen 1997 und 2005 negativ ausgefielen wären können mit aktuell genutzten Testsystemen, beispielsweise den seit 2015 im Spendenscreening angewendeten Dual Target NATs für die HIV-Testung [104, 105] mit einer höheren Wahrscheinlichkeit herausgefiltert werden

Busch et al. [29] analysierten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2005, in der das von Hourfar et al. [15] genutzte Modell vorgestellt wird, die die TTVI-Risiken von HIV und HCV. Zusätzlich zum Vorteil von NAT gegenüber serologischen Methoden wurden Unterschiede zwischen ID-Testung, MP-Testung und, abhängig vom betrachteten Virus, p24-Antigentestung, Western Blot Testung, sensitive/less-sensitive HIV-1 Enzym Immunoassay Testung sowie dritte Generation Immunoassay Testung untersucht. Grundlage bilden Screeningdaten des Amerikanischen Roten Kreuzes aus den Jahren 1999 bis 2002 [29, 106]. Die errechneten Risiken liegen mit 0,6 HCV-Infektionen und 0,4 HIV-Infektionen pro Million transfundierte Einheiten über den Risiken der deutschen Blutspendedienste aus den Zeiträumen 1997 bis 2005 [15] und 2008 bis 2015. Ursächlich hierfür ist eine höhere Inzidenz von NAT Only-positiven HIV- und HCV-Infektionen in der amerikanischen Spender*innenpopulation [106]. Während in Deutschland ein HCV-positiver NAT Only Fall pro 1,3 (2008—2015) bis 1,4 (1997—2005) Millionen Spenden detektiert wurde, genügten in der vom Amerikanischen Roten Kreuz von 1999 bis 2002 untersuchten Population 230.000 Spenden. Für HIV fällt die Differenz mit 3,1 Millionen getesteter Spenden pro einem NAT Only Fall in der USA und 3,2 (2008—2015) sowie 3,9 (1997—2005) Millionen getesteter Spenden in Deutschland immer noch deutlich, aber weniger drastisch aus. Da das Amerikanische Rote Kreuz trotz

kürzeren Zeitraums mehr Spenden und mehr NAT Only Fälle in die Analyse miteinschließen konnte sind die Ergebnisse der Modellrechnung weniger anfällig für verzerrte Wichtungen als die Risikowerte aus Deutschland.

Hourfar et al. [15] weisen in der Diskussion ihrer Arbeit darauf hin, dass die TTVI-Risiken für HCV trotz geschätzt höherer Prävalenzen der serologischen Marker sowohl in der Bevölkerung [107, 108], als auch in der Spender*innenpopulation [102] kleiner sind als die TTVI-Risiken für HIV. Ergebnisse aus Risikoberechnungen für den Zeitraum 2000 bis 2002 mittels des Incident/Window Phase Modells von Offergeld et al. [102] fallen gegensätzlich aus. Ein Vergleich des Incident/Window Phase Modells mit dem von Busch et al. [29] Entworfenen von O'Brien et al. [65] auf Grundlage von Daten kanadischer Blutspendedienste aus den Jahren 2001 bis 2005 zeigt ebenfalls, dass die Risikoberechnungen für HCV mit dem älteren Modell deutlich höher ausfallen. Hourfar et al. [15] vermuten, dass dies unter anderem mit einem vermehrten „Test Seeking“ von homosexuellen Männern, die zur Hochrisikopopulation für HIV gehören, zusammenhängt. Zusätzlich wird die – durch Beschränkung auf NAT Onlys – verminderte Inklusion von chronisch HCV-Infizierten und falsch HCV-positiven Spender*innen in die Risikoberechnung angegeben [65]. Die Ergebnisse der aktuellen Modellierungen mittels des von Hourfar et al. [15] genutzten Modells bestätigen die Beobachtung, dass bei steigenden Risiken für TTVIs mit HCV und HIV die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit HIV über der Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HCV liegt. Die aktuellen Berechnungen mit dem Incident/Window Phase Modell von Schreiber et al. [24], die den Analysen von Offergeld et al. [102] methodisch entsprechen, zeigen jedoch ebenfalls das gleiche Muster von höheren HIV- als HCV-TTVI Risikowerten. Vergleicht man die Anzahlen der in den verschiedenen Zeiträumen inkludierten NAT Onlys und Serokonversionen von Wiederholungsspender*innen erklärt sich diese Diskrepanz. In den Jahren 2000

bis 2002 überstieg die Anzahl der serokonvertierten Wiederholungsspender*innen, die HCV-positiv getestet wurden, deutlich die der HIV-Positiven [102]. Von 2008 bis 2015 wurden jedoch nur 88 HCV-positive Serokonversionen bei 157 HIV-positiven Serokonversionen von den betrachteten Blutspendediensten gemeldet. Das Verhältnis der Inzidenzen von Serokonversionen zu HIV und HCV bei Wiederholungsspender*innen hat sich folglich umgekehrt. Im Unterschied hierzu werden in beiden Zeiträumen mehr HCV-positive NAT Onlys detektiert als HIV-positive NAT Onlys, wenn auch die Differenz zwischen HCV- und HIV-positiven NAT Onlys im aktuell analysierten Zeitraum geringer ausfällt als von 1997 bis 2005 [15, 102].

4.1.3. Risikomodell nach Weusten et al.

Das 2002 von Weusten et al. [25] entwickelte Risikomodell ist verglichen mit den Modellen von Schreiber et al. [24] und Hourfar et al. [15] am komplexesten. Das Gesamtrisiko für eine TTVI wird anhand von vier Teilrisiken ermittelt. Betrachtet werden die Inzidenzen von serokonvertierten Spender*innen in der WP, die Viruslasten dieser Spender*innen, die Wahrscheinlichkeit einer Virusdetektion sowie die Wahrscheinlichkeit einer Infektion durch die betreffenden Viruslasten.

Für die Berechnung der Inzidenzen nutzen Weusten et al. [25] – am klassischen Modell von Schreiber et al. [24] orientiert – die Summe serokonvertierter Wiederholungsspender*innen. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl der Serokonversionen so primär unterschätzt wird, da die Inzidenz von Neuinfektionen bei Wiederholungsspender*innen geringer als bei Erstspender*innen ausfällt [56, 92, 93, 101, 106].

Ähnlich wie im von Hourfar et al. [15] angewandten Modell verwenden Weusten et al. [25] für die Analyse der Teilrisiken Viruslast und Detektierbarkeit durch NAT-Systeme die Verdopplungszeiten der Viren und die Limits of

Detection. Zudem wird berücksichtigt, dass HIV zwei RNA-Kopien pro Virion trägt, während HBV und HCV jeweils nur eine Kopie pro Virion aufweisen.

Sowohl das klassische Modell von Schreiber et al. [24] als auch das von Hourfar et al. [15] verwendete Modell beruhen auf der Annahme einer konstanten Infektiosität während der WP. Weusten et al. [25] gehen davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infektion in der WP linear zur steigender Viruslast wächst. Die von ihnen verwendeten minimal infektiösen Dosen der einzelnen Viren beruhen zum größten Teil auf Schimpansenexperimenten der achtziger und frühen neunziger Jahre [66–71]. In ihrer Arbeit weisen Weusten et al. [25] auf die limitierte Präzision der Titerbestimmung bei Schimpansenexperimenten, eine möglicherweise vom Menschen abweichende Suszeptibilität der Tiere für die betrachteten viralen Infektionen sowie die verwendeten uneinheitlichen, meist In-House Testmethoden hin. Forschungsbedarf im Bereich minimal infektiöse Dosen ist klar ersichtlich.

Der Begriff der Window Phase wird im Modell von Weusten et al. [25] um den Faktor Infektiosität erweitert und beschreibt die Zeit, in der eine Spende einerseits noch nicht von NAT-Systemen als positiv herausgefiltert wird und andererseits bereits zu einer Infektion führen kann. Des Weiteren berücksichtigen Weusten et al. [25] die Faktoren Poolgröße und Plasmavolumen und ermöglichen so ein breites Spektrum an Modellierungen.

Die Ergebnisse der TTVI-Risikoberechnungen für die Jahre 2008 bis 2015 liegen mit 1,01, 0,30 und 0,42 Infektionen mit HBV, HCV und HIV pro eine Million transfundierte Einheiten über den beobachteten TTVIs des gleichen Zeitraumes [38, 72–74]. Dieser Fakt wird positiv bewertet, da davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahlen an das RKI gemeldeter Infektionen mit HBV, HCV und HIV unter der realen Zahlen liegen [2, 3, 97–100]. Verglichen mit den anderen verwendeten Modellen fallen die Werte bis auf das TTVI-Risiko mit HBV am höchsten aus. In diesem Zusammenhang muss betont

werden, dass das Incident/Window Phase Modell von Schreiber et al. [24] die Risiken für TTVIs tendenziell zu niedrig angibt.

An das von Hourfar et al. [15] verwendete Modell angelehnt wurden die TTVI-Risiken der deutschen Blutspendedienste aus den Jahren 2008 bis 2015 experimentell mittels des Modells von Weusten et al. [25] nur anhand der NAT Onlys berechnet. Die Ergebnisse liegen verglichen mit den anderen Analysen am dichtesten an den beobachteten TTVIs [38, 72–74]. Da die reale Anzahl von TTVIs mit hoher Wahrscheinlichkeit über der an das RKI gemeldeten liegt, ist anzunehmen, dass die durch die experimentelle Anwendung errechneten Werte zu tief ausfallen [2, 3, 97–100].

Vergleicht man die Ergebnisse der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25], die nur NAT Onlys berücksichtigt, mit der klassischen, die alle Serokonversionen miteinbezieht, fallen gegensätzliche Ergebnisse für die TTVI-Risiken von HIV und HCV auf. In der experimentellen Anwendung liegt das Risiko für eine HIV-Infektion unter dem Risiko für eine HCV-Infektion, wohingegen die klassische Berechnung anhand aller Serokonversionen zu höheren TTVI-Risiken mit HIV als HCV führt. Diese Ergebnisse spiegeln direkt die gegensätzlichen Verhältnisse der Inzidenzen von HIV- und HCV-Infektionen unter serokonvertierten Wiederholungsspender*innen und NAT Onlys wieder. Gleichzeitig bestätigen die Werte die bereits von Hourfar et al. [15] und O'Brien et al. [65] beschriebene Beobachtung, dass das Risiko für eine HCV-Infektion im von Busch et al. [29] entwickelten Modell tendenziell niedrig bewertet wird. So fallen bei den Risikoberechnungen nach Busch et al. [29] trotz gegensätzlicher Inzidenzen in den Spender*innenpopulationen [102] die Risiken für eine TTVI mit HCV in den Zeiträumen von 1997 bis 2005 [15] sowie aktuell von 2008 bis 2015 niedriger aus als für HIV. Die TTVI-Risiken, die mittels des Incident/Window Phase Modells in den Zeiträumen 2000 bis 2002 [102] und 2008 bis 2015 sowie mittels des Modells von Weusten et al. [25] im Zeitraum von 2008 bis 2015

sowohl in der experimentellen als auch in der klassischen Anwendung berechnet wurden, entsprechen den Verhältnissen der Inzidenzen in den jeweiligen Spender*innenpopulationen.

Zudem erhärten die Ergebnisse der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] die Vermutung, dass durch den alleinigen Bezug auf NAT Onlys eine verschobene Wichtung entstehen kann. So lassen sich sowohl bei der experimentellen Anwendung als auch bei den Berechnungen nach dem von Busch et al. [29] entwickelten Modell im Verhältnis zu den TTVI-Risiken mit HCV und HIV sowie im Vergleich mit den Ergebnissen der anderen angewandten Modelle [24, 25] erhöhte Risikowerte für HBV feststellen.

4.2. Optionen zur Risikoreduktion transfusionsbedingter viraler Infektionen

Die Verwendung unterschiedlicher Risikomodelle von 1997 bis 2015 erschwert die Beurteilung der Entwicklung der TTVI-Risiken der deutschen Blutspendedienste. Vergleicht man die von Offergeld et al. [102] 2005 errechneten Risiken mit den anhand des gleichen Modells ermittelten aktuellen Risiken so ergibt sich eine starke Reduktion der geschätzten TTVI-Zahlen aller Viren. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass die anhand des verwendeten Incident/Window Phase Modells [24] errechneten Risiken im Allgemeinen auf Grund eines alleinigen Bezugs auf Mehrfachspender*innen zu niedrig eingeschätzt werden. Zudem muss auf die geringe Spezifität für die Risikobewertung verschiedener Viren durch die fehlende Berücksichtigung von virusspezifischen Parametern wie Verdopplungszeit oder Infektiosität in diesem Modell hingewiesen werden.

Der Vergleich der von Hourfar et al. [15] 2008 errechneten Werte mit den aktuellen Zahlen, die anhand des gleichen Modells von Busch et al. [29] ermittelt

wurden, zeigt eine Reduktion des TTVI-Risikos mit HBV und eine Steigerung der Risiken für HCV und HIV. In mehreren Arbeiten [15, 65] wurde gezeigt, dass die Risikobewertung durch das Modell von Busch et al. [29] für HCV verglichen mit HIV und Ergebnissen aus Anwendungen des Incident/Window Phase Modells niedrig ausfällt. Zudem sticht hervor, dass das aktuell für HBV berechnete Risiko verglichen mit den Ergebnissen der anderen angewandten Modelle [24, 25] mit Abstand am höchsten ausfällt. Dies lässt sich in Zusammenschau mit den Ergebnissen der experimentellen Anwendung des Modells von Weusten et al. [25] auf den alleinigen Bezug auf NAT Onlys zurückführen.

Die Ergebnisse der aktuellen Risikoanalysen mittels des Modells von Weusten et al. [25] zeigen verglichen mit den Daten von Hourfar et al. [15] aus den Jahren 1997 bis 2005 und Offergeld et al. [102] aus den Jahren 2000 bis 2002 eine Risikoreduktion für TTVIs mit HBV. Sie entsprechen hiermit allen anderen Analysen aktueller Daten aus den Jahren 2008 bis 2015 mittels der Modelle von Busch et al. [29] und Schreiber et al. [24]. Des Weiteren werden Risikosteigerungen für TTVIs mit HCV und HIV errechnet, wobei das Risiko für HIV der Inzidenz in der Spenderpopulation entsprechend etwas höher als für HCV ausfällt. Diese Risikosteigerungen sind kongruent mit den Analysen über die Entwicklung der TTVI-Risiken anhand des Modells von Busch et al. [15, 29]. Gleichzeitig stehen sie im Gegensatz zu der Entwicklung der TTVI-Risiken, die anhand des Incident/Window Phase Modells von Schreiber et al. [24, 102] durchgeführt wurden. Eine Ursache für diesen Widerspruch sind steigende Inzidenzen für HCV- und HIV-positive NAT Onlys bei sinkenden Inzidenzen von zu HCV und HIV serokonvertierten Wiederholungsspendern in der gleichen Spenderpopulation über die betrachteten Zeiträume. Aus diesen Gründen kann nicht sicher beurteilt werden, ob TTVI-Risiken mit HCV und HIV sinken oder steigen. Das von Weusten et al. [25] entwickelte Modell stellt die Verhältnisse der TTVI-Risiken mit den untersuchten Viren untereinander jedoch am besten

dar und weist sich zudem durch die Berücksichtigung vieler virusspezifischer Parameter und vieler Modellierungsmöglichkeiten aus. Die vermutete Höherbewertung der Risiken wird schlussendlich als positiver Faktor gewertet, da tatsächliche Anzahl von TTVIs die gemeldete mit hoher Wahrscheinlichkeit überschreitet [2, 3, 97–100]. Zusammenfassend wird das von Weusten et al. [25] entwickelte Modell verglichen mit den anderen angewandten Modellen [15, 24, 29, 102] als am günstigsten für aktuelle und zukünftige Risikoanalysen bewertet. Eine dauerhafte Verwendung des gleichen Risikomodells für die Risikobewertung der Blutspendedienste des DRK ist anzustreben, um die Beurteilung von Risikoentwicklungen zu erleichtern.

Vor dem Hintergrund einer unklaren Risikoentwicklung von TTVIs mit HCV und HIV sowie sinkender Risiken für TTVIs mit HBV in Folge einer sich verändernden Spenderpopulation stellt sich die Frage nach Einflussfaktoren auf die Testsicherheit unabhängig von Unterschieden zwischen verschiedenen Testsystemen. Zu diesem Zweck wurden mittels des Modells von Weusten et al. [25] verschiedene Modellierungen durchgeführt.

4.2.1. Plasmavolumen

Der Parameter Plasmavolumen und das hiermit verknüpfte Transfusionsvolumen ist Gegenstand weltweiter Forschung. Besondere Beachtung finden in diesem Zusammenhang zwei Fragen. Lässt sich vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft zukünftig die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten gewährleisten? Unterscheiden sich Patientenoutcomes abhängig von der Menge der empfangenen Transfusionen?

In Deutschland wurden 2013 mit 57,3 transfundierten Einheiten Erythrozytenkonzentrat pro 1000 Einwohner weltweit mit Dänemark und Österreich am meisten Bluttransfusionen durchgeführt [109, 110]. Durch den demographischen Wandel ist ein zukünftiger Mangel an Blutprodukten nicht

ausschließbar [111, 112]. Eine alternde und kränkere Gesellschaft mit steigendem Bedarf an Bluttransfusionen steht einer sinkenden Anzahl geeigneter gesunder Spender gegenüber [113].

In einer Vielzahl von Forschungsarbeiten [114–118], die jedoch zum Teil keiner einheitlich evidenzbasierten Methodik bei vergleichbaren Fragestellungen folgen [119], wurde nachgewiesen, dass ein restriktiveres Transfusionsmanagement keinen negativen oder sogar positive Effekte auf die Patientengesundheit haben kann. Noch nicht abschließend gesichert ist ob eine Reduktion von Transfusionsgaben bei bestimmten Patientengruppen Morbidität und Mortalität sowie immunologische, infektiöse, thromboembolische und pulmonologische Komplikationen reduziert oder erhöht [110, 114–116, 118, 120].

Mit Hilfe des 2013 in Frankfurt eingeführte Patient Blood Management [109, 121] soll durch eine bessere Behandlung von Anämien, der vermehrten Anwendung fremdblutsparender Maßnahmen und einem rationalen Einsatz von Blutprodukten die Patientensicherheit erhöht werden. Gleichzeitig wird der Verbrauch von Blutprodukten reduziert.

Weitgehend unerforscht ist ob der Parameter Plasmavolumen in Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten einen relevanten Einfluss auch auf das TTVI-Risiko hat. Die Standardmenge zur Herstellung eines Erythrozytenkonzentrates beträgt in Deutschland aktuell 10ml. Rechtfertigt eine Reduktion der TTVI-Risiken mit HBV, HCV und HIV, dass Volumen einer Transfusion, wenn der Gesundheitszustand des Patienten es zulässt zu verkleinern? Sind Bemühungen zur weiteren Reduktion des Plasmaanteils in Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten anzustreben?

Die Ergebnisse der Modellierungen mit dem Parameter Plasmavolumen zeigen Verkürzungen der WPs aller Viren, wobei der Begriff WP nach Weusten et al. [25] Infektiosität als auch Detektierbarkeit durch NAT-Systeme einschließt und somit volumenabhängig ist. Des Weiteren verringern sich die Risiken für

TTVIs bei einer Plasmavolumenreduktion von 10ml auf 5ml um durchschnittlich 10 Prozent je nach betrachtetem Virus. Da die Risiken für transfusionsbedingte virale Infektionen jedoch bereits bei einem transfundierten Volumen von 10ml sehr gering ausfallen mit 0,50 TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten bei HBV, 0,33 bei HCV und 0,37 bei HIV erscheint eine Volumenreduktion von Transfusionen oder eine weitere Reduktion des Plasmaanteils auf Grund einer Verkleinerung der TTVI-Risiken nicht verhältnismäßig.

4.2.2. Poolgröße

In Deutschland werden seit Einführung der NAT-Testung 1996/1997 in den Blutspendediensten des DRK [28] MPs von 96 Spenden verwendet. ID-Testungen sind nur in Spezialfällen wie zum Beispiel bei Trace-Back Untersuchungen nach Virustransmissionen vorgeschrieben. In den USA, Italien, Japan und Taiwan sowie den meisten anderen Länder, in denen Blutspenden mittels NAT gescreent werden, werden kleiner Poolgrößen oder ID-Testungen verwendet [122–125]. Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Virustransmissionen durch die höhere Sensivität bei kleinen Poolgrößen oder ID-NAT besonders in Ländern mit einer hohen Prävalenz von HBV OBI Fällen verhindert werden können [122, 124, 126–128]. In Deutschland ist die Einführung von ID-Testungen bislang umstritten. Geringe Inzidenzen von niedrig virämischen NAT Only Spendern und eine äußerst kleine Anzahl von HBV OBI Fällen in der Spenderpopulation deuten auf einen geringen Gewinn durch ID-Testung bei hohen zusätzlichen Kosten hin [15, 129].

Die Modellierungen mittels des Modells von Weusten et al. [25] zeigen, dass eine Halbierung der Poolgröße von 96 auf 48 Spenden pro Testung eine geringe Risikoreduktion von 0,55 auf 0,45 TTVIs pro Million transfundierte Einheiten bei HBV, von 0,35 auf 0,31 bei HCV und von 0,37 auf 0,27 bei HIV bewirken können. Bei einer Reduktion auf 24 Spenden, ein Viertel der ursprünglichen Poolgröße,

lässt sich bereits ein stärkerer Rückgang der Risiken auf 0,34 TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten bei HBV, 0,26 bei HCV und 0,17 bei HIV beobachten. Eine Umstellung von 96ger Pools auf ID-NAT führt zu einer deutlichen Risikoreduktion auf 0,01 TTVIs pro eine Million transfundierter Einheiten bei HBV, 0,06 bei HCV und 0,00, genauer betrachtet 0,0015227, bei HIV.

Eine Reduktion der Poolgrößen um mindestens drei Viertel bietet folglich die Möglichkeit einer starken Risikoreduktion von TTVIs durch Spenden der Blutspendedienste des DRK. Um diese Option noch besser bewerten zu können sind zusätzlich genaue Kosten-Nutzen-Analysen notwendig. Diese können beispielsweise mittels des 2007 von Hubben et al. [130] konzipierten, 2009 von van Hulst et al. [131] und 2017 von Custer et al. [132] weiterentwickelten Internet basierten Rechentools durchgeführt werden. Custer et al. [132] untersuchten Kosteneffektivität und Kostenersparnisse verschiedener Teststrategien auf Basis von Screeningdaten aus Brasilien, Thailand, Südafrika, Ghana, den USA und den Niederlanden mit der von ihnen weiterentwickelten Methode. MP-NAT mit 16 Spenden pro Pool zusätzlich zu serologischer Testung wird in Ghana und Südafrika als noch relativ kosteneffektiv, wenn auch nicht kostensparend bewertet. In den Niederlanden und der USA sind allein anti-HCV und anti-HIV Testungen kosteneffektiv ohne Kostenersparnis. Bereits jede weitere Maßnahme, wie HIV- und HCV-Antigen Screening sowie MP- und ID-NAT, entsprechen nicht mehr den WHO Leitlinien [133, 134], nach denen Sicherheitsmaßnahmen im Gesundheitssystem nicht das dreifache Bruttonationaleinkommen überschreiten sollen. Die Frage nach der Kosten-Nutzen-Bilanz von Poolverkleinerungen bei NAT erübrigt sich folglich. Vergleichsarbeiten [135, 136] aus den Niederlanden und der USA aus den Jahren 2012 und 2004 zeigen ähnlich hohe Kosten pro Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (=QALY, quality-adjusted life-year) bei Einführung von MP- und ID-

NAT additiv zur serologischen Testung. Weitere Analysen aus dem Jahr 2017 von Janssen et al. [137] aus acht westlichen Ländern, deren Inzidenz- und Prävalenzraten denen Deutschlands ähneln, bestätigen die Ergebnisse. Zudem werden die Faktoren Prävalenz von HBV-, HCV-, und HIV-Infektionen unter Erstspendern, Kosten für die HIV-Behandlung und Alter der Blutspendeneempfänger als entscheidendste Faktoren identifiziert. Die Prävalenz von HBV-, HCV-, und HIV-Infektionen unter Erstspendern in Deutschland hat sich in den letzten zehn Jahren nur geringfügig verändert. Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für die HIV-Behandlung zukünftig sinken werden, wohingegen das Alter der Blutspendeneempfänger mit dem demographischen Wandel in Deutschland steigt. Eine signifikante Änderung der QALYs sowie der Kosten-Nutzen Verhältnisse ohne Wechsel der Testmodalitäten ist folglich nicht absehbar. Die Größenreduktion der MPs, eine Umstellung auf ID-NAT oder auch weitere Maßnahmen zur TTVI Risikoreduktion wie Pathogeninaktivierung erscheinen nicht verhältnismäßig.

Im Gegensatz hierzu muss erwähnt werden, dass das Konzept der QALYs wie von Drummond et al. [138] beschrieben Mängel aufweist. So werden beispielweise die Faktoren Lebensqualität und Lebenszeit gleich bewertet und die unterschiedliche Schwere von Nebenwirkungen verschiedener Therapien nicht in die Wichtung miteinbezogen. Weltweit sind Maßnahmen, die die Sicherheit von Blutprodukten gewährleisten sollen und die WHO-Leitlinien zur Kosteneffizienz [133, 134] weit überschreiten, gesellschaftlich akzeptiert und werden bereits in den meisten westlichen Ländern angewandt [122–125]. Nach vielfacher Kritik [139, 140] an der von der WHO vorgeschlagenen Schwelle verweisen Bertram et al. [141] darauf, dass diese nicht als alleiniges Entscheidungskriterium bei Abwägungen zur Einführung neuer medizinischer Maßnahmen gedacht ist. Vielmehr muss sie als einzelne Orientierungsmarke in einem Entscheidungsprozess, der weitere landesspezifischen Faktoren

berücksichtigt, betrachtet werden. Evidenzbasierte Bewertungssysteme, mit denen sich die Einführungen oder Modifizierungen von medizinischen Maßnahmen differenziert beurteilen lassen, wurden beispielweise von Angelis et al. [142], von Guyatt et al. mit dem *GRADE-System* [143, 144] oder von Nordheim et al. mit der *Guidance on priority setting in health care* [145] initiiert durch der WHO entwickelt. Trotzdem Kosten-Nutzen-Analysen mittels des von Custer et al. [132] verwendeten Modells mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen eine Einführung von kleineren Pools oder ID-NAT in Deutschland sprechen würden, sollten weitere Abwägungen anhand eines weiter gefassten, evidenzbasierten und landesspezifischen Bewertungssystems durchgeführt werden.

Ein wichtiger Aspekt, der in diesen Entscheidungsprozess einfließen sollte, ist beispielsweise die in Deutschland hohe HBV-Impfquote unter Blutspendern [34]. Wie bereits ausführlich erläutert lassen sich die Risikoreduktionen für HBV-TTVIs, die sich konsistent in allen Modellen zeigen, unter anderem auf diese zurückführen. Das Risiko für TTVIs mit HBV beruht anders als bei HCV und HIV nicht fast ausschließlich auf Spenden in der WP der Viren, sondern auch auf HBV-OBI Fällen und Spenden aus der sogenannten zweiten WP. Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Risikoreduktionen von TTVIs mit HBV aus diesen Gründen noch mehr als bei HCV und HIV von der Sensivität und damit der Poolgröße der NATs abhängt [122, 123, 126, 127, 146–148]. Trotzdem ist in Deutschland mit einem weiteren Rückgang der Risiken für TTVIs mit HBV ohne die Einführung weiterer Sicherheitsmaßnahmen zu rechnen da die Rate der geimpften Spender*innen in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten voraussichtlich noch steigt.

4.2.3. Minimal infektiöse Dosis

Das von Weusten et al. [25] entwickelte Modell berücksichtigt, dass Spenden infizierter Spender*innen abhängig von ihrer Viruslast unterschiedlich infektiös sind. Das TTVI-Risiko aller untersuchten Viren geht zum größten Teil von Spenden, die in der Fensterphase getätigt werden, aus. Kurz nach einer Infektion kann die Viruslast in einer Spende noch so gering sein, dass sie nicht von den verwendeten NAT-Systemen detektiert wird. Dieser Grenzwert wird durch die Limits of Detection der verwendeten Testsysteme festgelegt. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass die Viruslast bereits so hoch ist, dass sie zu einer Infektion der Empfänger*innen führt. Hierfür entscheidend ist die minimal infektiöse Dosis, durch die bei 50 Prozent der Empfänger*innen eine Infektion ausgelöst wird. Neben den WP-Infektionen stellen HBV-OBI Fälle und Spenden in der zweiten WP eine weitere Ursache für das aktuell geringe Risiko einer TTVI mit HBV dar. Auch bei ihnen wird davon ausgegangen, dass die Viruslast unter der Detektionsschwelle der Testsysteme liegt. Die Beobachtung, dass Transfusionen von HBV-OBI positiven Spender*innen nicht immer zu Infektionen bei den Empfänger*innen führen, weist auf Viruslasten unter der N50 von HBV hin [147, 149]. Das Modell von Weusten et al. berücksichtigt ausschließlich Spenden, die in die erste WP fallen [25].

Die N50 der verschiedenen Viren, die in den Analysen von Weusten et al. [25] sowie den aktuellen Berechnungen mit den Daten der Blutspendedienste des DRK verwendet wurden, stammen zum größten Teil auf Schimpansenexperimenten der achtziger und frühen neunziger Jahre [66–71]. Folglich ist von einer limitierten Präzision in der Titerbestimmung und einer fehlenden direkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen durch möglicherweise abweichende Suszeptibilitäten der Tiere für die betrachteten viralen Infektionen auszugehen. Zusätzlich waren die verwendeten Systeme meist In-House entwickelt und – wie auch die Testergebnisse – nicht normiert,

da noch keine internationale Referenzstandards verfügbar waren [25]. Die verwendeten Forschungsergebnisse weichen zudem teils stark voneinander ab. So ergaben quantitative HIV-RNA-Assays an Zellkulturen (CLB, Amsterdam, Niederlande) infektiöse Dosen von 10.000 bis 100.000 HIV-RNA-Kopien, während Prince et al. [71] 1988 in Schimpansenversuchen herausfanden, dass bereits 1 bis 10 HIV-RNA-Kopien in 50 Prozent der Fälle eine Infektion auslösen können. Weusten et al. [25] verwenden in ihren Analysen schlussendlich für HBV und HCV minimal infektiöse Dosen von 10 Kopien pro transfundierte Einheit wobei das Infektionsrisiko in einem Bereich von einer bis 100 Kopien von 0 bis 100 Prozent steigt. Bei HIV gaben sie eine N50 von 1000 RNA-Kopien an. Das Infektionsrisiko steigt von 0 auf 100 Prozent in einem Bereich zwischen 100 und 10.000 Kopien pro transfundierte Einheit.

Modellierungen der N50 der verschiedenen Viren auf Grundlage der Daten des Blutspendedienstes des DRK Baden-Württemberg Hessen aus den Jahren 2008 bis 2015 zeigen den großen Einfluss, den die N50 auf die TTVI-Risiken und die Länge der infektiösen Fensterphase hat. Wird von einer um den Faktor 10 höheren Infektiosität bei HBV und HCV von nur einer Kopie pro transfundierter Einheit, die in 50 Prozent der Fälle zu einer Infektion führt, ausgegangen steigern sich die Risiken um 33 und 21 Prozent von 0,55 auf 0,73 TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten bei HBV und 0,35 auf 0,43 bei HCV. Noch drastischere Risikoverschlechterungen um 40 Prozent zeigen sich bei HIV durch eine Änderung der N50 von 1000 auf 100 Kopien pro transfundierte Einheit mit 0,59 anstatt 0,42 TTVIs pro eine Million transfundierte Einheiten. Eine um die Faktoren 10^1 bis 10^2 verminderte Infektiosität führt zu Verringerungen der TTVI-Risiken um 40 bis 80 Prozent. Der geringste relative Einfluss der N50 ist über alle Modellierungsschritte bei HCV nachweisbar, der größte bei HIV.

Untersuchungen zu minimal infektiösen Dosen beruhen auf In Vitro Zellkultur-Systemen, Tierexperimenten an Schimpansen und Makaken,

Einzelfallstudien infizierter Spender*innen und Empfänger*innen sowie Look- und Trace-Back Untersuchungen. Unterschieden werden zudem verschiedene Infektionsstadien, da sie Infektiosität einer Spende beeinflussen. Für die Modellierungen mittels des Modells von Weusten et al. [25] ist ausschließlich die erste WP relevant. Untersuchungen mittels In-Vitro Zellkultur Systemen liegen allein für HIV vor und zeigen eine geringe Übertragbarkeit auf den Menschen, weshalb sie nicht für aktuelle Bewertungen genutzt werden [77].

Tierexperimente zur Infektiosität des HI-Virus wurden an Makaken durchgeführt, die man mit dem Simianem Immundefizienz Virus (=SIV) infiziert. Das SIV weist große Ähnlichkeiten zu HIV auf, dass sich ursprünglich aus dem SIV entwickelte. Look Back Studien werden mittels systematischer Abfragen der Empfänger*innen durchgeführt. Trace Back Untersuchungen sind durch klinische Fälle von akuten Hepatitiden oder AIDS ausgelöst.

Kleinmann et al. [77] verfassten 2009 eine Metastudie zur Infektiosität von HBV, HCV und HIV. Die Sichtung der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Arbeiten ergaben eine N50 von 8,2 oder 10 HBV-DNA-Kopien pro transfundierte Einheit, wobei der erste Wert aus einer logarithmischen Rückrechnung stammt und der zweite aus direkten Beobachtungen aus Schimpansenexperimenten [150]. Noch aktuellere Forschungsergebnisse zur minimal infektiösen Dosis von HBV beruhen hauptsächlich auf Look- und Trace-Back Untersuchungen von okkulten Infektionen. Allain et al. [147] untersuchten 2013 24 Spender*innen mit okkulten HBV Infektionen und 104 korrespondierende Spendenempfänger*innen. Sie ermittelten eine N50 von 1049 Kopien mit einer Spannweite von 117 bis 3441 Kopien. 2018 analysierten Candotti et al. [151] 9 HBV Übertragungen von Spender*innen mit okkulten HBV Infektionen. Ihre Untersuchungen ergaben minimal infektiöse Dosen von 16 bis 100 Kopien pro transfundierte Einheit, die in 50 Prozent der Fälle eine Infektion auslösen. Zu beachten ist bei diesen Ergebnissen, dass die N50, die mittels HBV-OBI Fällen ermittelt werden, nicht

mit den N50 von HBV-Übertragungen in der ersten WP, die für das Modell von Weusten et al. [25] relevant sind, gleichgesetzt werden können. Verschiedene Arbeiten [147, 149, 152] zeigen, dass okkulte Infektionen sehr viel geringere Transmissionsrisiken als WP-Infektionen aufweisen. Zudem ist das Risiko einer Transmission nicht ausschließlich von der viralen Dosis abhängig, sondern auch von den Immunstatus der Empfänger*innen und Spender*innen. So reduziert anti-HBs, das zusätzlich zur viralen DNA von Spender*innen übertragen werden kann oder bereits durch eine Impfung oder frühere Infektion von Empfänger*innen erworben wurde, das Transmissionsrisiko [147]. Chemotherapiebehandlungen beispielsweise mit Fludarabin begünstigen sowohl Reaktivierung als auch Transmission von okkulten HBV Infektionen und erschweren so die Unterscheidung zwischen TTVIs und HBV-OBIs [75, 76, 153]. In Zusammenschau der drei Forschungsarbeiten ist die N50 von 10 Kopien pro transfundierte Einheit für HBV, die Weusten et al. [25] verwenden und die auch in den aktuellen Analysen genutzt wird, als ausreichend valider Schätzwert zu bewerten. Weiter Untersuchungen zur N50 von HBV in der erste WP sind erstrebenswert.

Kleinmann et al. [77] ermittelten in ihrer Metastudie zu minimal infektiösen Dosen eine N50 von 7 bis 20 RNA-Kopien pro transfundierte Einheit für HCV. Diese Ergebnisse beruhen hauptsächlich auf einer Forschungsarbeit von Katayama et al. [154], in der unter Schirmherrschaft des japanischen Roten Kreuzes 2004 neun Schimpansen auf ihre Suszeptibilität auf HCV untersucht wurden. Busch et al. [155] analysierten in einer Studie aus dem Jahr 2012 die Infektiosität in der sogenannten Eclipse und der Ramp-Up Phasen von HCV. Die Eclipse Phase wird als Zeitperiode unmittelbar nach der Infektion definiert, in der noch kein exponentieller Anstieg wie in der Ramp-Up Phase, jedoch intermittierend sehr niedrige Viruslasten nachweisbar sind [60, 156]. Ihre Untersuchungen an zwei Schimpansen ergaben eine N50 von 60 HCV-RNA

Kopien pro transfundierte Einheit. Zudem stellten sie die Hypothese auf, dass HCV-positive Spenden aus der Eclipse Phase als Ursache für TTVIs vernachlässigt werden können, wohingegen Katayama et al. [154] sowie Glynn et al. [156] diese als relevant bewerteten. Aus den vorgestellten Arbeiten lässt sich schließen, dass die N50 von HCV mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen 10 und 100 Kopien liegt und geringfügig höher anzusetzen ist als die N50 von HBV. Die von Weusten et al. [25] verwendete N50 von 10 HVC-RNA Kopien pro transfundierte Einheit, die auch in den aktuellen Analysen der Screeningdaten des Blutspendedienstes DRK Baden-Württemberg Hessen übernommen ist, spiegelt diesen letzten Aspekt nicht wieder, stellt aber dennoch eine gute Annäherung an die N50 für HCV dar.

Um die minimal infektiöse Dosis von HIV zu ermitteln analysierten Kleinmann et al. [77] 15 Fälle von transfusionsbedingten HIV-Infektionen bei Empfänger*innen sowie die 10 Serokonversionen der korrespondierenden Spender*innen aus den Jahren 1999 bis 2009. Ihre Zusammenschau ergab eine N50 von 415 HIV-Virionen oder 830 HIV-RNA-Kopien. Des Weiteren prüften sie verschiedenen Tierexperimente [157, 158] zu minimal infektiösen Dosen von HIV und SIV. Die aktuellste Arbeit von Ma et al. [157] aus dem Jahr 2009 an Makaken zeigte eine N50 von 6 RNA-Kopien oder 3 Virionen für das SIV-Virus und ist somit mehr als 100-fach kleiner als die bei Menschen beobachtete N50 von HIV. Aus dieser großen Diskrepanz heraus entwickelten Kleinmann et al. [77] einen konservativen Ansatz mit einer N50 von 3,1 Virionen, entsprechend 6,2 HIV-RNA-Kopien, der die Ergebnisse der Tierexperimente höher gewichtet. Für eine höhere Priorisierung der Daten aus den Look- und Trace-Back Untersuchungen HIV-infizierter Spender*innen und Empfänger*innen legten sie eine N50 von 400 Virionen oder 800 HIV-RNA-Kopien vor. Eine weitere Übersichtsarbeit von Attia et al. [159] aus dem Jahr 2009, die 16 Studien umfasst, zeigte, dass bei heterosexuellen Paaren mit einer infizierten Partei unter antiretroviraler Therapie

keine Transmission auf den Partner bei einer Viruslast unter 400 HIV-RNA-Kopien auftrat. Es wurde eine Virusübertragung bei 392 Kopien von einer unbehandelten Person auf den Partner oder die Partnerin dokumentiert. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse ist nicht gesichert, da Infektionsstadien nicht festgestellt wurden und Übertragungen sexuell und nicht parenteral stattfanden. Trotzdem unterstreichen die Werte in Synthese mit den Analysen von Kleinmann et al. [77], dass die N50 von HIV niedriger liegt, als die von Weusten et al. [25, 160] und in den aktuellen Analysen mit den Daten des DRK Baden-Württemberg Hessen angewandten 1000 HIV-RNA-Kopien pro transfundierte Einheit. Die Modellierungen mit der Annahme von einer N50 von 100 HIV-Kopien und einem TTVI-Risiko von 0,59 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten nähert sich folglich besser dem realen Risiko an. Weiter Untersuchungen zur N50 von HIV sind erstrebenswert.

4.2.4. Modellierung des Parameters Spendenhäufigkeit pro Jahr

Frauen dürfen in Deutschland maximal viermal pro Jahr, Männer sechs Mal pro Jahr Vollblut spenden. Die Rekonvaleszenzdauer eines durch die Blutspende potenziell induzierten Eisenmangel ist der entscheidende Faktor für diese Beschränkungen [78]. Das mittlere Spendeintervall, das zwischen zwei Spenden von Wiederholungsspender*innen liegt, unterscheidet sich je nach betrachtetem Blutspendedienst stark. Der Blutspendedienst des DRK Baden-Württemberg Hessen weist mit 131,5 Tagen das längste Intervall auf, während die Blutbanken in Nord-Ost und West mit 113,4 Tagen und 111,0 Tagen im Mittelfeld liegen. Für den Blutspendedienst des Bayrischen Roten Kreuzes wird mit einem mittlerem Spendeintervall von 91,3 Tagen am häufigsten pro Jahr gespendet. Es fällt auf, dass die TTVI-Risiken in Bayern für alle betrachteten Viren höher liegen als in Baden-Württemberg Hessen sowie auch über den meisten Risikowerten der Blutspendedienste des DRK Nord-Ost und West. Diese Beobachtung führt

zu der Überlegung, dass mit einer Verlängerung der Zeitspanne, in der eine WP-Spende getätigt werden kann, eine ausbleibende Detektion unwahrscheinlicher wird. Es ist umstritten, ob eine mögliche Neuinfektion mit HBV, HCV oder HIV Spender*innen davon abhält Blut zu spenden um die Sicherheit der potentiellen Empfänger*innen nicht zu gefährden oder ob es sie dahingehend beeinflusst, dass sie besonders in dieser Situation medizinische Untersuchung zur Klärung ihres Gesundheitsstatus anstreben [161, 162]. Weusten et al. [25] gehen in ihrem Modell davon aus, dass das Stadium der Infektion in der WP das Verhalten der Spender*innen in Bezug auf den Zeitpunkt des Besuchs der Blutbank nicht beeinflusst. Aus dieser Annahme folgt die Frage wie hoch der Einfluss des Spendeintervalls von Mehrfachspender*innen auf die TTVI-Risiken ist.

Die Modellierung des Parameters Spendenhäufigkeit pro Jahr mittels des Modells von Weusten et al. [25] anhand der Daten des Blutspendedienstes Baden-Württemberg Hessen aus den Jahren 2008 bis 2015 verdeutlichen die große Auswirkung, die dieser Parameter auf die TTVI-Risiken hat. Das aktuelle mittlere Spendeintervall von 131,5 entspricht 2,8 Spenden pro Jahr. Eine Erhöhung auf vier Spenden pro Jahr bewirkt eine Risikoverschlechterung bei HBV von 0,55 auf 0,79 Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten, bei HCV von 0,35 auf 0,51 Infektionen und bei HIV von 0,42 auf 0,61 Infektionen. Das Spendeintervall des Blutspendedienstes des Bayrischen Roten Kreuzes von 91,3 Tagen entspricht dieser Erhöhung auf vier Spenden pro Jahr fast exakt. Würden männliche Spender maximal häufig Blut spenden so würden sich die Risiken auf 1,19 TTVIs mit HBV pro eine Million transfundierter Einheiten, 0,76 TTVIs mit HCV und 0,92 TTVIs mit HIV verschlechtern. Im Gegensatz hierzu kann eine Reduktion der Spendenhäufigkeit auf eine Spende pro Jahr eine Verbesserung der Risiken von TTVIs mit HBV auf 0,20 pro eine Million transfundierte Einheiten, mit HCV auf 0,13 und mit HIV auf 0,15 bewirken. Eine Risikoreduktion von TTVIs durch Verlängerung der Spendenintervalle stellt

somit eine potente Option dar, wohingegen häufigeres Spenden die Sicherheit von Blutprodukten deutlich negativ beeinflussen würde.

Zwingende Voraussetzungen für die Anwendung dieser Analyseergebnisse sind ein ausreichend großer Pool an Mehrfachspender*innen, sowie ein stabiler Überschuss an sicheren Blutprodukten. Im aktuellsten schriftlichen Bericht zur Meldung nach § 21 Transfusionsgesetz des PEI für die Jahre 2010 und 2011 [163] wird die Versorgungssituation mit Blutprodukten in Deutschland als sehr gut bewertet. Auch temporär starke Bedarfssteigerungen wie beispielsweise durch den EHEC-Ausbruch 2011 [164] konnten ohne ernsthafte Versorgungsengpässe überbrückt werden.

Die Prävalenz von Infektionen bei Erstspender*innen liegt wie bereits erläutert um ein Vielfaches höher als bei Mehrfachspender*innen [92, 101]. Um den Anteil der folglich als sicherer einzustufenden Spenden von Mehrfachspender*innen durch eine Erhöhung des Spendenintervalls nicht zu reduzieren und so gleichzeitig das Risiko für TTVIs wieder zu erhöhen, sind weitere kombinierte Maßnahmen erforderlich. So sollte analysiert werden, ob bei ausreichender Versorgungssicherheit mit Blutprodukten der vollkommene oder anteilige Ausschluss der Spenden von Erstspender*innen möglich ist. Lieshout-Krikke et al. [165] untersuchten die Labor- und Eignungstest für neu registrierte Spender*innen in allen der Europäischen Union angehörenden Ländern sowie der Schweiz und Norwegen. Während in 24 der 30 Länder, darunter Deutschland, das erste Blutscreening sowie die erste Spende bei der ersten Vorstellung in der Blutbank zusammenfielen (=SSP; standard selection procedure) wurden in den übrigen sechs Ländern einheitlich, anteilig oder kombiniert ein Vorscreening an einem Zusatztermin vor dem ersten Spendetermin durchgeführt (=PDS; pre-donation screening). Anhand eines weiteren Bluttests am Tag der Spende sollen so ein Teil der WP-Fälle von Erstspender*innen ausgeschlossen werden. Auf Grund eines zu geringen Anteils

von Daten zum PDS konnten die Untersuchungen von Lieshout-Krikke et al. [165] eine Überlegenheit des PDS über der SSP in Ländern mit geringen Prävalenzen für HBV, HCV und HIV jedoch nicht eindeutig belegen. Es wird davon ausgegangen, dass der erhöhte Anteil von Infektionen unter Erstspender*innen hauptsächlich auf vorher unerkannten, chronischen Infektionen beruht. PDS kann somit das Risiko sporadischer falsch-negativer Ergebnisse oder Laborfehler verringern, indem niedrig virämische Erstspender*innen oder beispielsweise Erstspender*innen mit okkulten HBV Infektionen doppelt getestet werden. Zudem wird die Anzahl der zu entsorgenden Spenden, besonders in Hochprävalenzregionen [166, 167], verringert.

Des Weiteren macht die Verlängerung der Spendeintervalle eine Änderung der Rekrutierungsstrategie von Blutspender*innen erforderlich. Bei einem gleichbleibenden Schwerpunkt auf der angestrebten Regelmäßigkeit von Blutspenden, müssen gleichzeitig größere Abstände zwischen den Spenden propagiert werden. Zudem ist eine vermehrte Gewinnung neuer Mehrfachspender*innen notwendig um den Produktionsstand auf einem stabilen, sicheren Niveau zu halten. Eine Reduktion der Spendenhäufigkeit auf ein bis zwei Male pro Jahr könnte so ohne Einführung neuer Testsysteme oder Poolverkleinerungen bereits eine deutliche Risikoreduktion bewirken.

Die Suche nach Vergleichsarbeiten zur Anwendung oder Analyse der Option Risikoreduktion von TTVIs mittels Verlängerung des Spendeintervalls auf Pubmed anhand der Suchbegriffe „interdonation interval“, „blood donation interval“, „blood donation frequency“ und „transfusion transmitted viral infection“ vor dem 12. November 2018 zeigte, dass bisher keine Forschung zu diesem Thema durchgeführt wurde.

4.2.5. Apheresespenden

Apheresespenden stellten in der Blutbank des DRK Baden-Württemberg Hessen im Zeitraum von 2008 bis 2015 mit 40.608 Spenden den weitaus kleineren Teil gegenüber den 6.057.612 Vollblutspenden dar. Unterschiedliche Blutbestandteile, beispielsweise Thrombozyten, Erythrozyten und reines Plasma, werden mittels verschiedener Separationsverfahren aus dem Blut herausfiltern bevor dieses unmittelbar zu den Spender*innen zurückgeleitet wird. Je nach abgetrenntem Bestandteil ergeben sich unterschiedliche Obergrenzen für die jährlich maximal zu leistenden Spenden. Diese entsprechen bei Erythrozytenkonzentraten den geschlechtsabhängigen Beschränkungen von Vollblutspenden. Granulozyten dürfen viermal pro Jahr gespendet werden, Leukozyten sechsmal. Thrombozyten können an maximal 26 Terminen pro Jahr gespendet werden und Plasma an bis zu 60 Terminen [78].

Für alle Modellierungen anhand des von Weusten et al. [25] genutzten Modells wird angenommen, dass die Anzahl der Serokonvertierten unter Apheresespende*innen pro Million Spenden der der Wiederholungsspende*innen entspricht. Mittels eines konservativen Ansatzes, der voraussetzt, dass die Möglichkeiten zur Apheresespende maximal häufig genutzt werden, lassen sich TTVI-Risikowerte für die verschiedenen Blutprodukte errechnen. Des Weiteren werden anhand der durchschnittlichen jährlichen Spendenhäufigkeit der Jahre 2008 bis 2015 in der Blutbank des DRK Baden-Württemberg Hessen die aktuellen mittleren TTVI-Risiken der Produktgruppe der Apheresespenden mit denen von Vollblutspenden verglichen.

Die Ergebnisse der Modellierungen zeigen, dass abhängig von der Spendehäufigkeit sehr große Risikodifferenzen zwischen Plasma, Thrombozyten- sowie Leukozyten- und Granulozytenkonzentraten bestehen. Besonders die hohen Risiken von Plasmapheresen von 11,91 HBV-Infektionen,

7,62 HCV-Infektionen und 9,16 HIV-Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten sind hervorzuheben. Zwischen zwei Plasmaspenden oder einer Plasmaspende und einer anderen präparativen Hämapherese oder Vollblutspende müssen zudem nur zwei spendenfreie Tage liegen [78]. Da die Fensterphasen aller betrachteten Viren länger als zwei Tage sind, ist davon auszugehen, dass die Gefährdung von zu spät entdeckten WP-Infektionen durch diese Regelung noch zusätzlich erhöht wird. Auch die TTVI-Risiken von Thrombozytenkonzentraten liegen mit 5,16 HBV-Infektionen, 3,30 HCV-Infektionen und 3,97 HIV-Infektionen pro eine Million transfundierter Einheiten deutlich über den maximalen Risiken von Vollblutspenden. Der Abstand zwischen zwei Thrombozytenkonzentraten muss nach der Richtlinie Hämotherapie [78] mindestens 14 Tage betragen, jedoch können auch Zyklen von Thrombozytapheresen an fünf aufeinander folgenden Tagen mit einem Abstand bis zur nächsten Spende von mindestens 14 Tagen durchgeführt werden. Die infektiösen Fensterphasen, die anhand des von Weusten et al. [25] genutzten Modells berechnet wurden, liegen für HCV und HIV unter 14 Tagen. Somit ist auch hier von zusätzlich erhöhten Risiken von WP-Transmissionen auszugehen.

Es liegen keine auf die einzelnen Aphereseprodukte aufgeschlüsselten Daten zu den sehr unterschiedlichen Spendeintervallen der Spender*innen der Blutbank des DRK Baden-Württemberg Hessen aus den Jahren 2008 bis 2015 vor. Der Vergleich der TTVI-Risiken, die anhand des mittleren Spendeintervalls aller Apheresespender*innen von 11 Spenden jährlich errechnet wurden, mit denen der Vollblutspenden, die durchschnittlich 2,3 Mal pro Jahr geleistet wurden, kann trotz dieses Mangels sicher zeigen, dass erstere grundsätzlich als deutlich riskanter zu bewerten sind. Alle untersuchten Viren können durch Aphereseprodukte mindestens viermal häufiger übertragen werden als durch Vollblutspenden.

Für beide Modellierungen zu Apheresespenden wurde angenommen, dass die Inzidenzen von Serokonversionen denen der Wiederholungsspender*innen, die Vollblut spenden, entsprechen. Der Heiden et al. [168] errechneten und analysierten 2015 in ihrer Arbeit TTVI-Risiken von gepoolten Thrombozytenkonzentraten und Thrombapheresen. Anhand der von ihnen genutzten Daten des DRK aus den Jahren 2006 bis 2012 lässt sich ablesen, dass Serokonversionen unter Apheresespenden*innen fast doppelt so häufig auftreten wie unter Vollblutwiederholungsspender*innen. Zudem belegen der Heiden et al. [168], dass es deutliche Unterschiede zwischen den Spenderpopulationen gibt. Die Faktoren junges Alter, männliches Geschlecht und Spenden in städtischer Umgebung treffen demnach häufiger auf Apheresespenden*innen als auf Vollblutspender*innen zu. Aktuelle Berichte des RKI zeigen, dass diese Merkmale unter HBV-, HCV- und HIV-Infizierten ebenfalls überdurchschnittlich oft zu finden sind [35, 49, 53]. Charbonneau et al. [169] konnten die Verschiedenheit der Spenderpopulationen in einer Arbeit zur Aphaese- und Vollblutspendern in Kanada belegen. Schlussfolgernd kann davon ausgegangen werden, dass der konservative Ansatz, der mittels der maximalen Spendenhäufigkeit die verschiedenen Aphereseprodukte vergleicht, besonders aber der aktuelle Risikowert für alle Aphereseprodukte, der mit den Vollblutrisiken verglichen wird, zu niedrig ausfallen, da die realen Serokonversionsraten höher liegen.

Zudem berichten der Heiden et al. [168], dass sieben der 19 infizierten Apheresespenden*innen nur 20 oder weniger Tage und aus dieser Gruppe wiederum zwei nur zehn oder weniger Tage vor ihrer jeweiligen Serokonversion zuletzt spendeten. Die mittels des von Weusten et al. [25] genutzten Modells errechneten infektiösen Fensterphasen für die Daten der Blutbank des DRK Baden-Württemberg Hessen aus den Jahren 2008 bis 2015 betragen für HBV 29

Tage, für HCV 12 Tage und für HIV sieben Tage. Verspätete Detektionen von WP-Infektionen sind somit wahrscheinlich.

Der Heiden et al. [168] errechneten TTVI-Risiken für Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate anhand eines Modells von Yasui et al. [170], in dem keine gemittelten Zeitspannen sondern die individuellen Spenderintervalle aus Look-Back Verfahren genutzt werden. Ihre Ergebnisse sind nicht mit den Werten aus den aktuellen Modellierungen vergleichbar, da Spendeintervalle und Inzidenzraten sich nicht entsprechen. Zudem bilden die Risikowerte, die mittels des von Weusten et al. [25] genutzten Modells errechnet wurden in einem Fall einen konservativen Ansatz unter der Annahme maximaler Spendenleistung ab und im anderen Fall einen Durchschnittswert für alle Aphereseprodukte. Der Heiden et al. [168] versuchten hingegen die realen Risiken für die einzelnen Produkte zu diesem Zeitpunkt möglichst exakt zu errechnen. Ihre Ergebnisse weisen wie auch die aktuellen Modellierungen darauf hin, dass die TTVI-Risiken von Aphereseprodukten sehr viel höher liegen als die Risiken von Vollblutspenden, was auf die kürzeren Spendeintervalle zurückgeführt wird. Risikoberechnungen von Zou et al. [171], die auf Daten des Amerikanischen Roten Kreuzes aus den Jahren 2004 bis 2008 beruhen, zeigen ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, dass HBV- und HIV-Transmissionen durch Apheresespenden wahrscheinlicher sind als durch Vollblutspenden. Unter der Voraussetzung einer Vergrößerung des Pools an Apheresespenden lässt sich eine Risikoreduktion durch die Verlängerung von Spendeintervallen erreichen [168].

5. Zusammenfassung

Infektionen mit HBV, HCV und HIV verlaufen potentiell chronisch und besonders bei HIV auch tödlich. Komplexe, zum Teil lebenslange Therapien stellen eine große Belastung für die betroffenen Patient*innen und das Gesundheitssystem dar. Die Sicherheit von Blutprodukten hat sich durch Testung auf HBV, HCV und HIV in den vergangenen Jahrzehnten weltweit stark verbessert. Ein kontinuierliches Risikoassessment ist notwendig um diesen Trend aufrecht zu erhalten und auf Änderungen von Einflussfaktoren rechtzeitig reagieren zu können.

Die Zusammenschau der Spendenscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen, Nord-Ost, West und des Bayrischen Roten Kreuzes aus den Jahren 2008 bis 2015 ergab, dass in allen Blutbanken unterschiedliche Testsysteme verwendet wurden. In zurückliegenden Analysen kamen zudem verschiedene mathematische Modelle zur Anwendung um die TTVI-Risiken in Deutschland abschätzen zu können. Ein direkter Vergleich der Blutspendedienste untereinander sowie eine Analyse der Risikoentwicklung über die Zeit sind somit erschwert. Eine Vereinheitlichung der verwendeten Testsysteme sowie der angewandten Modelle ist anzustreben.

Die Anwendungen der Risikomodelle von Busch et al., Hourfar et al. und Weusten et al. ergaben für alle untersuchten Blutbanken Ergebnisse, die geringfügig höher als die beobachteten Risikowerte ausfielen. Das von Weusten et al. entwickelte Modell erwies sich als am besten geeignet zur Risikostratifizierung, da unterschiedliche Eigenschaften der Viren am genauesten berücksichtigt und TTVI-Risiken im Vergleich mit den anderen Modellen sowie zu den beobachteten Fallzahlen konservativ eingeschätzt werden. Nach diesem Modell lagen die Risiken für eine Transmission pro eine Million transfundierter Einheiten in den Jahren 2008 bis 2015 für HBV bei 1, für HCV bei 0,3 und für HIV

bei 0,1. Der Vergleich der Zeiträume 1997 bis 2005 und 2008 bis 2015 mittels des Modells von Hourfar et al. ergab aktuell höhere Risiken für TTVIs mit HCV und HIV, wohingegen die Risiken von TTVIs mit HBV gesunken sind. Diese Entwicklungen sind auf erhöhte HCV- und HIV-NAT Only Inzidenzen sowie auf den wachsenden Anteil HBV-geimpfter Spender*innen zurückzuführen.

Modellierungen anhand der Spenderscreeningdaten des DRK Baden-Württemberg Hessen mittels des Modells von Weusten et al. zeigten, dass der Faktor Plasmavolumen nicht zur Risikooptimierung geeignet ist. Ein erhöhter Forschungsbedarf im Bereich minimal infektiöse Dosen konnte betont werden, da sich der Einfluss der N50 auf die Risiken als sehr hoch herausstellte und eine Übersicht aktueller Arbeiten teils stark differierende Werte ergab. Die Verkleinerung der Poolgrößen erwies sich als potente Option zur Risikoreduktion, bedarf jedoch weiter Kosten-Nutzen-Analysen bei aktuell bereits sehr geringen TTVI-Risiken. Eine Vergrößerung der Spendeintervalle konnte als ebenso wirkungsvolle Möglichkeit zur Verringerung der Transmissionsrisiken ermittelt und eingeordnet werden. In diesem Zusammenhang wurde überdies gezeigt, dass TTVI-Risiken von Aphereseprodukten um ein Vielfaches höher liegen als die Risiken von Vollblutspenden.

6. Summary

Infections with HBV, HCV and HIV are potentially chronic and fatal especially for HIV. Complex, sometimes lifelong therapies are a great burden for the affected patients and the health system. The safety of blood products has been greatly improved worldwide in recent decades by testing for HBV, HCV and HIV. A continuous risk assessment is necessary to maintain this trend and to be able to react early to changes in influencing factors.

A review of the donation screening data of the Red Cross in Baden-Württemberg, Hessen, Nord-Ost, West and the Bavarian Red Cross from 2008 to 2015 showed that different screening systems were used in all blood banks. In past analyses, in addition, various mathematical models were used to estimate the TTVI risks in Germany. A direct comparison between blood donation services and an analysis of the risk development over time are therefore more difficult. Efforts should be made to standardize the test systems and models used.

The applications of the risk models by Busch et al., Hourfar et al. and Weusten et al. showed results slightly higher than the observed risk values for all analysed blood banks. The model developed by Weusten et al. proved to be the most suitable for risk stratification, as different characteristics of the viruses are most precisely considered and TTVI risks are estimated conservatively in comparison with the other models and the observed case numbers. According to this model, the risks for one transmission per million transfused units in the years 2008 to 2015 were 1 for HBV, 0.3 for HCV and 0.1 for HIV. The comparison of the periods 1997 to 2005 and 2008 to 2015 using the model of Hourfar et al. showed currently higher risks for TTVIs with HCV and HIV, whereas the risks of TTVIs with HBV decreased. These developments are due to increased incidence levels of HCV and HIV-NAT Only and to the growing proportion of HBV-vaccinated donors.

Modelling based on the donor screening data of the DRK Baden-Württemberg Hessen using the model of Weusten et al. showed that the factor plasma volume is not suitable for risk optimisation. An increased need for research in the field of minimally infectious doses could be emphasized, since the influence of the N50 on the risks turned out to be very high and a review of the latest studies resulted in values that in some cases differed greatly. The reduction of the pool sizes proved to be a potent option for risk reduction but requires further cost-benefit analyses given the currently already very low TTVI risks. An extension of the inter-donation intervals was determined and evaluated as an equally effective way of reducing transmission risks. In this context, it was also shown that the TTVI risks of apheresis products are significantly higher than those of whole blood donations.

7. Literaturverzeichnis

- 1 *Landsteiner K.* Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe: Abschnitt IV. Zur Kenntnis des chemischen Verhaltens der Lysine, Agglutinine (1), Antifermente. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 1900; 27 (10-11): 357–362
- 2 *Kayser FH.* Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie: [Hygiene, Immunologie, Bakteriologie, Virologie, Mykologie, Parasitologie, Infektiologie]. 13 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014
- 3 *Modrow S.* Molekulare Virologie. 3 Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010
- 4 *Modrow S, Falke D, Truyen U.* Molekulare Virologie. 2 Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.; 2003
- 5 *Barnett RN, Fox RA, Snavely JG.* Hepatitis following the use of irradiated human plasma. *J Am Med Assoc* 1950; 144 (3): 226–228
- 6 *Brandenburg H.* Luesübertragung durch Infusionsgerät bei Bluttransfusion. *Ther Ggw* 1948; 12 (8): 171–174
- 7 *Schrack WD.* Malaria infection acquired through blood transfusion; report of a case. *Public Health Rep* 1946; 61 (45): 1630
- 8 *Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S.* A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541–546

- 9 *Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220 (4599): 868–871
- 10 *Popovic M, Sarngadharan MG, Read E et al.* Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224 (4648): 497–500
- 11 *Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244 (4902): 359–362
- 12 *Niederhauser C.* Reducing the risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection. *J Blood Med* 2011; 2: 91–102
- 13 *Goedert JJ, Chen BE, Preiss L et al.* Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US hemophilia population, 1940-1990. *Am J Epidemiol* 2007; 165 (12): 1443–1453
- 14 *Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK et al.* A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993; 81 (2): 412–418
- 15 *Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V et al.* Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: Results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008; 48 (8): 1558–1566
- 16 *Centers for Disease Control and Prevention.* Outbreak of West Nile-like viral encephalitis--New York, 1999. *Morbidity and mortality weekly report* 1999; 48 (38): 845–849

- 17 *United States General Accounting Office*. Report to Congressional Requesters: West Nile Virus Outbreak: Lessons for Public Health Preparedness. Washington; 2000
- 18 *Busch MP, Wright DJ, Custer B et al*. West Nile Virus Infections Projected from Blood Donor Screening Data, United States, 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (3): 395–402
- 19 *Centers for Disease Control and Prevention*. West Nile virus disease cases and deaths reported to CDC by year and clinical presentation, 1999-2017. Im Internet: www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cummapsdata.html; Stand: 11.12. 2018
- 20 *Musso D*. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging Infect Dis* 2015; 21 (10): 1887
- 21 *Salvador FS, Fujita DM*. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14 (1): 49–51
- 22 *Slavov SN, Otaguiri KK, Kashima S et al*. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49 (5): e5420
- 23 *Boadle A*. Brazil reports Zika infection from blood transfusions. Im Internet: www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N; Stand: 12.05. 2016
- 24 *Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH et al*. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334 (26): 1685–1690

- 25 *Weusten JJAM, van Drimmelen HAJ, Lelie PN.* Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 2002; 42 (5): 537–548
- 26 *Europäische Union.* Richtlinie 2002/98/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG; 2003
- 27 *Funk MB, Heiden M.* Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63i AMG; 2016
- 28 *Hourfar MK, Schmidt M.* Validierung Roche Cobas 8800MPX PCR Kit; 2015
- 29 *Busch MP, Glynn SA, Stramer SL et al.* A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005; 45 (2): 254–264
- 30 *Busch MP.* HIV, HBV and HCV: new developments related to transfusion safety. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 253–256
- 31 *Committee for Medicinal Products for Human Use.* Guideline for epidemiological data on blood transmissible infections; 2016
- 32 *Seedat J, Kirchner M, Marcus U.* Epidemiologisches Bulletin: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland: Stand Ende 2014; 2016

- 33 *World Health Organization*. Hepatitis B Fact Sheet. Im Internet: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b; Stand: 27.11.2018
- 34 *Poethko-Müller C, Schmitz R*. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56 (5-6): 845–857
- 35 *Seedat J*. *Epidemiologisches Bulletin: Virushepatitis B und D im Jahr 2017; 2018*
- 36 *Seedat J, Kirchner M*. *Epidemiologisches Bulletin: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. 34 Aufl.; 2015*
- 37 *Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al*. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011; 49 (7): 871–930
- 38 *Funk MB, Lohmann A, Spranger R*. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/14: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63i AMG; 2015
- 39 *Biswas R, Tabor E, Hsia CC et al*. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003; 43 (6): 788–798
- 40 *European Commission Directorate-General for Health and Food Safety*. France - More stringent blood donor testing requirements 2015 Mapping exercise. Im Internet: ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/key_documents/testing_blooddonors_mapping/index_en.htm; Stand: 11.12. 2018

- 41 *Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H et al.* Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sang* 2006; 91 (3): 237–243
- 42 *Allain J-P.* Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004; 86 (2): 83–91
- 43 *Gerlich WH, Wagner FF, Chudy M et al.* HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors: Transmission and pathogenicity. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (S1): S32-S36
- 44 *Said ZNA.* An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (15): 1927–1938
- 45 *Raimondo G, Caccamo G, Filomia R et al.* Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013; 35 (1): 39–52
- 46 *Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR et al.* Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49 (4): 652–657
- 47 *Pollicino T, Saitta C.* Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (20): 5951–5961
- 48 *World Health Organization.* Fact sheets: Hepatitis C. Im Internet: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c; Stand: 09.12.2018
- 49 *Seedat J.* Epidemiologisches Bulletin: Hepatitis C im Jahr 2017; 2018

- 50 *Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.* S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. *Z Gastroenterol* 2018; 56 (7): 756–838
- 51 *Cardoso MS, Koerner K, Hinz W et al.* Experiences in HCV-NAT screening prior to releasing cellular components by the German Red Cross Blood Transfusion Service of Baden-Württemberg. *Biologicals* 1999; 27 (4): 281–284
- 52 *World Health Organization.* Fact sheets: HIV/AIDS. Im Internet: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids; Stand: 09.12.2018
- 53 *Seedat J.* *Epidemiologisches Bulletin: HIV-Jahresbericht 2016; 2017*
- 54 *Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J et al.* Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333 (26): 1721–1725
- 55 *Glynn SA.* Trends in Incidence and Prevalence of Major Transfusion-Transmissible Viral Infections in US Blood Donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000; 284 (2): 229
- 56 *Kleinman SH, Busch MP.* The risks of transfusion-transmitted infection: Direct estimation and mathematical modelling. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13 (4): 631–649
- 57 *Korelitz JJ, Busch MP, Kleinman SH et al.* A method for estimating hepatitis B virus incidence rates in volunteer blood donors. National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 1997; 37 (6): 634–640

- 58 *Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB et al.* Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ* 1993; 307 (6912): 1095–1097
- 59 *Hoofnagle, Seeff, Buskell Bales et al.* Serologic responses in HB, In: Vyas, Cohen, Schmid, eds. *Viral hepatitis: a contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis and prevention.* Franklin Institute Press 1978: 219–241
- 60 *Nübling CM, Unger G, Chudy M et al.* Sensitivity of HCV core antigen and HCV RNA detection in the early infection phase. *Transfusion* 2002; 42 (8): 1037–1045
- 61 *Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17 (13): 1871–1879
- 62 *Minegishi K, Yoshikawa A, Kishimoto S et al.* Superiority of minipool nucleic acid amplification technology for hepatitis B virus over chemiluminescence immunoassay for hepatitis B surface antigen screening. *Vox Sang* 2003; 84 (4): 287–291
- 63 *Kleinman SH, Busch MP.* Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk. *J Clin Virol* 2006; 36 Suppl 1: S23-9
- 64 *Page-Shafer K, Pappalardo BL, Tobler LH et al.* Testing strategy to identify cases of acute hepatitis C virus (HCV) infection and to project HCV incidence rates. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46 (2): 499–506

- 65 *O'Brien SF, Yi Q-L, Fan W et al.* Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion* 2007; 47 (2): 316–325
- 66 *Berninger M, Hammer M, Hoyer B et al.* An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum. *J Med Virol* 1982; 9 (1): 57–68
- 67 *Ulrich PP, Bhat RA, Seto B et al.* Enzymatic amplification of hepatitis B virus DNA in serum compared with infectivity testing in chimpanzees. *J Infect Dis* 1989; 160 (1): 37–43
- 68 *Alter HJ, Sanchez-Pescador R, Urdea MS et al.* Evaluation of branched DNA signal amplification for the detection of hepatitis C virus RNA. *J Viral Hepat* 1995; 2 (3): 121–132
- 69 *Hijikata M, Shimizu YK, Kato H et al.* Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: Evidence for circulating immune complexes. *Journal of Virology* 1993; 67 (4): 1953–1958
- 70 *Piatak M, Saag MS, Yang LC et al.* High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259 (5102): 1749–1754
- 71 *Prince AM, Horowitz B, Baker L et al.* Failure of a human immunodeficiency virus (HIV) immune globulin to protect chimpanzees against experimental challenge with HIV. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85 (18): 6944–6948
- 72 *Funk MB, Günay S.* Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63 c AMG; 2011

- 73 *PD Dr. Markus Funk, Dr. Serife Günay.* Hämovigilanz-Bericht von 1997 bis 2008: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63 AMG
- 74 *Funk MB, Heiden M.* Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63 i AMG
- 75 *Power JP, El Chaar M, Temple J et al.* HBV reactivation after fludarabine chemotherapy identified on investigation of suspected transfusion-transmitted Hepatitis B virus. *J Hepatol* 2010; 53 (4): 780–787
- 76 *Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A et al.* Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102 (5): 1930
- 77 *Kleinman SH, Lelie N, Busch MP.* Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion* 2009; 49 (11): 2454–2489
- 78 *Bundesärztekammer.* Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie); 2017
- 79 *Aach RD, Szmuness W, Mosley JW et al.* Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: The transfusion-transmitted viruses study. *N Engl J Med* 1981; 304 (17): 989–994
- 80 *Alter HJ, Purcell RH, Holland PV et al.* Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. *JAMA* 1981; 246 (6): 630–634

- 81 *Nelson KE, Donahue JG, Muñoz A et al.* Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery. A multicenter study of HIV-1 and HTLV-I/II infections. *Ann Intern Med* 1992; 117 (7): 554–559
- 82 *Janssen MP, Over J, van der Poel, Cees L et al.* A probabilistic model for analyzing viral risks of plasma-derived medicinal products. *Transfusion* 2008; 48 (1): 153–162
- 83 *Laperche S, Maniez M, Barlet V et al.* A revised method for estimating hepatitis B virus transfusion residual risk based on antibody to hepatitis B core antigen incident cases. *Transfusion* 2008; 48 (11): 2308–2314
- 84 *Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH et al.* Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 1995; 35 (11): 903–910
- 85 *Busch MP, Lee LL, Satten GA et al.* Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: Implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35 (2): 91–97
- 86 *Lelie PN, Cuypers HT, Reesink HW et al.* Patterns of serological markers in transfusion-transmitted hepatitis C virus infection using second-generation HCV assays. *J Med Virol* 1992; 37 (3): 203–209
- 87 *Mullis K, Faloona F, Scharf S et al.* Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51 Pt 1: 263–273

- 88 *Saiki RK, Scharf S, Faloona F et al.* Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985; 230 (4732): 1350–1354
- 89 *Macintyre EA.* The use of the polymerase chain reaction in haematology. *Blood Rev* 1989; 3 (3): 201–210
- 90 *Stramer SL, Caglioti S, Strong DM.* NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000; 40 (10): 1165–1168
- 91 *Kleinman S, Busch MP, Korelitz JJ et al.* The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfus Med Rev* 1997; 11 (3): 155–172
- 92 *Dodd RY, Notari EP, Stramer SL.* Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42 (8): 975–979
- 93 *Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ et al.* International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002; 42 (8): 966–972
- 94 *Gerety RJ, Hoofnagle JH, Norkman DF et al.* Hepatitis B surface antigen (HBsAg) subtypes and indices of clinical disease. *Gastroenterology* 1975; 68 (5 Pt 1): 1253–1260
- 95 *Papaevangelou G, Hoofnagle JH.* Transmission of hepatitis B virus infection by asymptomatic chronic HBsAg carrier mothers. *Pediatrics* 1979; 63 (4): 602–605

- 96 *Barker LF, Maynard JE, Purcell RH et al.* Hepatitis B virus infection in chimpanzees: Titration of subtypes. *J Infect Dis* 1975; 132 (4): 451–458
- 97 *Bundesärztekammer.* Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014
- 98 *Dorsey KA, Moritz ED, Notari EP et al.* Survival of blood transfusion recipients identified by a look-back investigation. *Blood Transfus* 2014; 12 (1): 67–72
- 99 *Wallis JP, Wells AW, Matthews JN et al.* Long-term survival after blood transfusion: A population based study in the North of England. *Transfusion* 2004; 44 (7): 1025–1032
- 100 *Vamvakas EC.* Uses and sources of data on long-term survival after blood transfusion. *Transfus Med Rev* 2003; 17 (3): 194–208
- 101 *Janssen RS, Satten GA, Stramer SL et al.* New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998; 280 (1): 42–48
- 102 *Offergeld R, Faensen D, Ritter S et al.* Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000–2002: Risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 2005; 10 (2): 13–14
- 103 *Roth WK, Busch MP, Schuller A et al.* International survey on NAT testing of blood donations: Expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012; 102 (1): 82–90

- 104 *Chudy M, Kress J, Halbauer J et al.* Risk Minimization Measures for Blood Screening HIV-1 Nucleic Acid Amplification Technique Assays in Germany. *Transfus Med Hemother* 2014; 41 (1): 45–51
- 105 *Hourfar K, Eberle J, Müller M et al.* Human immunodeficiency virus 1 dual-target nucleic acid technology improves blood safety: 5 years of experience of the German Red Cross blood donor service Baden-Württemberg-Hessen. *Transfusion* 2018; 58 (12): 2886–2893
- 106 *Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH et al.* Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004; 351 (8): 760–768
- 107 *Steffens I.* Epidemiologisches Bulletin: Stand und Entwicklung der HIV-Epidemie in Deutschland; 2005
- 108 *Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (11): 1215–1220
- 109 *Fischer DP, Zacharowski KD, Müller MM et al.* Patient Blood Management Implementation Strategies and Their Effect on Physicians' Risk Perception, Clinical Knowledge and Perioperative Practice - the Frankfurt Experience. *Transfus Med Hemother* 2015; 42 (2): 91–97
- 110 *Farmer SL, Towler SC, Leahy MF et al.* Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2013; 27 (1): 43–58

- 111 Schönborn L, Weitmann K, Greger N et al. Longitudinal Changes in the Blood Supply and Demand in North-East-Germany 2005-2015. *Transfus Med Hemother* 2017; 44 (4): 224–231
- 112 Greinacher A, Fendrich K, Alpen U et al. Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion* 2007; 47 (3): 395–401
- 113 Seifried E, Klueter H, Weidmann C et al. How much blood is needed? *Vox Sang* 2011; 100 (1): 10–21
- 114 Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature*. *Critical Care Medicine* 2008; 36 (9): 2667–2674
- 115 Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (13): 1317–1326
- 116 Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: The ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113 (15): 3406–3417
- 117 Müller MM, Geisen C, Zacharowski K et al. Transfusion of Packed Red Cells. *Deutsches Aerzteblatt Online*; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0507
- 118 Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368 (1): 11–21

- 119 *Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P et al.* Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321 (10): 983–997
- 120 *Holst LB.* Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J* 2016; 63 (2)
- 121 *PBM Network Coordination Centre Frankfurt.* Patient Blood Management. Im Internet: www.patientbloodmanagement.de/; Stand: 24.10.2018
- 122 *Yang M-H, Li L, Hung Y-S et al.* The efficacy of individual-donation and minipool testing to detect low-level hepatitis B virus DNA in Taiwan. *Transfusion* 2010; 50 (1): 65–74
- 123 *Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B et al.* Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *J Hepatol* 2015; 63 (5): 1068–1076
- 124 *Stramer SL, Notari EP, Krysztof DE et al.* Hepatitis B virus testing by minipool nucleic acid testing: Does it improve blood safety? *Transfusion* 2013; 53 (10 Pt 2): 2449–2458
- 125 *Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C et al.* First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan. *Transfusion* 2014; 54 (9): 2361–2362
- 126 *Vermeulen M, Coleman C, Mitchel J et al.* Sensitivity of individual-donation and minipool nucleic acid amplification test options in detecting window period and occult hepatitis B virus infections. *Transfusion* 2013; 53 (10 Pt 2): 2459–2466

- 127 *Vermeulen M, van Drimmelen H, Coleman C et al.* A mathematical approach to estimate the efficacy of individual-donation and minipool nucleic acid amplification test options in preventing transmission risk by window period and occult hepatitis B virus infections. *Transfusion* 2014; 54 (10): 2496–2504
- 128 *Stramer SL, Kryzstof DE, Brodsky JP et al.* Sensitivity comparison of two Food and Drug Administration-licensed, triplex nucleic acid test automated assays for hepatitis B virus DNA detection and associated projections of United States yield. *Transfusion* 2011; 51 (9): 2012–2022
- 129 *Nubling CM, Heiden M, Chudy M et al.* Experience of mandatory nucleic acid test (NAT) screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. *Transfusion* 2009; 49 (9): 1850–1858
- 130 *Hubben GAA, Bos JM, Glynn DM et al.* Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2007; 25 (18): 3669–3678
- 131 *van Hulst M, Hubben GAA, Sagoe KWC et al.* Web interface-supported transmission risk assessment and cost-effectiveness analysis of postdonation screening: A global model applied to Ghana, Thailand, and the Netherlands. *Transfusion* 2009; 49 (12): 2729–2742
- 132 *Custer B, Janssen MP, Hubben G et al.* Development of a web-based application and multicountry analysis framework for assessing interdicted infections and cost-utility of screening donated blood for HIV, HCV and HBV. *Vox Sang* 2017; 112 (6): 526–534

- 133 *Sachs J.* Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development // Macroeconomics and health: Investing in health for economic development ; report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001
- 134 *World Health Organization.* OneHealth Tool. Im Internet: www.who.int/choice/onehealthtool/en/; Stand: 01.11.2018
- 135 *Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL et al.* Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *Transfusion* 2012; 52 (3): 478–488
- 136 *Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB et al.* Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang* 2004; 86 (1): 28–40
- 137 *Janssen MP, van Hulst M, Custer B.* An assessment of differences in costs and health benefits of serology and NAT screening of donations for blood transfusion in different Western countries. *Vox Sang* 2017; 112 (6): 518–525
- 138 *Drummond M, Tarricone R, Torbica A.* Assessing the added value of health technologies: Reconciling different perspectives. *Value Health* 2013; 16 (1 Suppl): S7-13
- 139 *Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn, J. G., Rosen S.* Bulletin of the World Health Organization: Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches

- 140 *Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT-T.* Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost Eff Resour Alloc* 2003; 1 (1): 8
- 141 *Bertram MY, Lauer JA, Joncheere K de, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, Hill SR.* Cost-effectiveness thresholds: Pros and cons
- 142 *Angelis A, Kanavos P.* Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (5): 435–446
- 143 *Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 383–394
- 144 *Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J et al.* GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* 2016; 76: 89–98
- 145 *Norheim OF, Baltussen R, Johri M et al.* Guidance on priority setting in health care (GPS-Health): The inclusion of equity criteria not captured by cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2014; 12: 18
- 146 *Allain J-P.* Occult hepatitis B virus infection: Implications in transfusion. *Vox Sang* 2004; 86 (2): 83–91
- 147 *Allain J-P, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI et al.* Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion* 2013; 53 (7): 1405–1415

- 148 *Esposito A, Sabia C, Iannone C et al.* Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing. *Transfus Med Hemother* 2017; 44 (4): 263–272
- 149 *Satake M, Taira R, Yugi H et al.* Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion* 2007; 47 (7): 1197–1205
- 150 *Komiya Y, Katayama K, Yugi H et al.* Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 2007; 0 (0): 071121030748004-???
- 151 *Candotti D, Assennato SM, Laperche S et al.* Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: Revising the minimal infectious dose. *Gut*; DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316490
- 152 *Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M et al.* HBV NAT positive [corrected] blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox Sang* 2005; 88 (2): 77–86
- 153 *Hui C-K, Cheung WWW, Zhang H-Y et al.* Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131 (1): 59–68
- 154 *Katayama K, Kumagai J, Komiya Y et al.* Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. *Intervirology* 2004; 47 (1): 57–64
- 155 *Busch MP, Murthy KK, Kleinman SH et al.* Infectivity in chimpanzees (*Pan troglodytes*) of plasma collected before HCV RNA detectability by FDA-

licensed assays: Implications for transfusion safety and HCV infection outcomes. *Blood* 2012; 119 (26): 6326–6334

- 156 *Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH et al.* Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 2005; 45 (6): 994–1002
- 157 *Ma Z-M, Stone M, Piatak M et al.* High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *Journal of Virology* 2009; 83 (7): 3288–3297
- 158 *Murthy KK, Henrard DR, Eichberg JW et al.* Redefining the HIV-infectious window period in the chimpanzee model: Evidence to suggest that viral nucleic acid testing can prevent blood-borne transmission. *Transfusion* 1999; 39 (7): 688–693
- 159 *Attia S, Egger M, Müller M et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23 (11): 1397–1404
- 160 *Ribeiro RM, Qin L, Chavez LL et al.* Estimation of the Initial Viral Growth Rate and Basic Reproductive Number during Acute HIV-1 Infection. *Journal of Virology* 2010; 84 (12): 6096–6102
- 161 *Vos AS de, Lieshout-Krikke RW, Slot E et al.* A novel approach to detect test-seeking behaviour in the blood donor population: Making the invisible visible. *Vox Sang* 2016; 111 (3): 274–280
- 162 *Vahidnia F, Stramer SL, Kessler D et al.* Motivations for donating and attitudes toward screening policies in US blood donors with viral infection. *Transfusion* 2016; 56 (8): 2013–2020

- 163 *Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R.* Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011
- 164 *Robert Koch-Institut.* Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch Deutschland 2011
- 165 *Lieshout-Krikke RW, Domanovic D, Kort W de et al.* Selection strategies for newly registered blood donors in European countries. *Blood Transfus* 2017; 15 (6): 495–501
- 166 *Salawu L, Murainah HA.* Pre-donation screening of intending blood donors for antibodies to infectious agents in a Nigerian tertiary health institution: A pilot study. *Afr J Med Med Sci* 2006; 35 (4): 453–456
- 167 *Shittu AO, Olawumi HO, Adewuyi JO.* Pre-donation screening of blood for transfusion transmissible infections: The gains and the pains - experience at a resource limited blood bank. *Ghana Med J* 2014; 48 (3): 158–162
- 168 *der Heiden M an, Ritter S, Hamouda O et al.* Estimating the residual risk for HIV, HCV and HBV in different types of platelet concentrates in Germany. *Vox Sang* 2015; 108 (2): 123–130
- 169 *Charbonneau J, Cloutier M-S, Carrier É.* Whole blood and apheresis donors in Quebec, Canada: Demographic differences and motivations to donate. *Transfus Apher Sci* 2015; 53 (3): 320–328
- 170 *Yasui Y, Yanai H, Sawanpanyalert P et al.* A statistical method for the estimation of window-period risk of transfusion-transmitted HIV in donor screening under non-steady state. *Biostatistics* 2002; 3 (1): 133–143

171 *Zou S, Musavi F, Notari EP et al.* Prevalence, incidence, and residual risk of major blood-borne infections among apheresis collections to the American Red Cross Blood Services, 2004 through 2008. *Transfusion* 2010; 50 (7): 1487–1494

8. Abkürzungsverzeichnis

HBV	= Hepatitis B Virus
HIV	= Humanes Immundefizienz Virus
HCV	= Hepatitis C Virus
PEI	= Paul-Ehrlich Institut
WP	= Fensterphase (Window Phase)
NAT	= Nukleinsäure Testung (Nucleid Acid Test)
TTVI	= Transfusionsbedingte virale Infektion (transfusion transmitted viral infection)
IR	= Inzidenzrate
RKI	= Robert Koch-Institut
HBsAg	= HBV Oberflächen Antigen
DRK	= Deutsches Rotes Kreuz
NAT Onlys	= Blutspenden, die allein in der Nukleinsäure Testung positiv auffallen
DEGS1	= Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
cccDNA	= kovalent geschlossene Ring-DNA (covalently closed circular DNA)
Anti-HBs	= Hepatitis B surface Antikörper

Anti-HBc	= Hepatitis B core Antikörper (meist synonym zu Anti-Hepatitis B core IgG Antikörper verwendet)
HBeAg	= Hepatitis B early Antigen
Anti-HBeAg	= Hepatitis B early Antikörper
Anti-HBc-IgM	= Hepatitis B core IgM Antikörper
HBcAg	= Hepatitis B core Antigen
OBI	= Okkulte Infektion
Anti-HBc Only	= Blutspenden, die allein für anti-HBc positiv auffallen
RR	= Infektionsrisiko (Residual Risk)
KF	= Korrekturfaktor
ItA	= Identifizierungsrate HBsAg bei transienter Antigenämie
IcA	= Identifizierungsrate HBsAg bei chronischer Antigenämie
IoA	= Identifizierungsrate HBsAg ohne Antigenämie
LOD	= Limit of Detection
C	= Ramp-Up Phase
N50	= Minimal infektiöse Dosis, bei der 50 % der Empfänger infiziert werden
MP	= Minipool
ID	= Einzeltestung (individual donation testing)

t ^l	= Zeitintervall zwischen zwei Spenden von Wiederholungsspender*innen
MS	= Mehrfachspender*innen
QALY	= Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life-year)
SIV	= Simianes Immundefizienz Virus
SSP	= Einfachscreening von Erstspendern (standard selection procedure)
PDS	= Vorscreening von Erstspendern (pre-donation screening)

9. Danksagung

Bei der Erstellung meiner Promotion durfte ich sehr viel Unterstützung erfahren. Hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

An erster Stelle ist mein Doktorvater Herr Prof. Dr. Dr. Michael Schmidt zu nennen. Keiner meiner ebenfalls promovierenden Kommilitonen traf sich so häufig und unkompliziert mit den betreuenden Doktorvätern oder -müttern wie ich mich mit Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Schmidt. Er half mir sehr gekonnt und feinfühlig durch alle Schwierigkeiten, egal ob es sich um mathematische Formeln, Datenbeschaffung oder den „Chococino“ vor der frühmorgendlichen Besprechung handelte. Vielen Dank.

Herzlichen Dank an die Leiter*innen und Mitarbeiter*innen der beteiligten Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes.

Danke an alle beratenden Freunde und besonders meine Familie. Meine Mutter Kathrin Jäger hat mich regelmäßig, wenn ich mich in Details verstrickte oder Ermutigung brauchte, wieder auf die Spur gebracht. Ein nur fünfminütiges Telefonat mit meiner Schwester Eva Jäger lenkte mich jedes Mal so sehr ab, dass ich danach wieder volle zwei Stunden arbeiten konnte. Meine Schwester Leoni Jäger hatte einen entscheidenden Geistesblitz bei der Strukturierung meiner Promotion. In den Momenten des Zweifels, in denen ich mit meinem Anspruch an diese Arbeit haderte, half mir das Vorbild und die immer ehrliche Meinung meines Vaters Prof. Dr. Rolf Jäger.

Zuletzt danke ich meiner zweiten Hälfte Dr. Maximilian Böhme. Er unterstützte mich, beriet mich und baute mich auf. Mit ihm konnte ich die Last und – viel wertvoller noch – die Begeisterung für meine Promotion teilen. Danke.

10. Curriculum Vitae

Diese Seite wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

11. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel „Berechnung, Analyse und Modellierung der Risiken transfusionsbedingter viraler Infektionen der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes“ am DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dr. med. habil. Michael Schmidt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)