

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung – deutsch und englisch (mit englisch übersetztem Titel)	5
2 Einleitung	15
2.1 Transfusionsmedizin und ihre Infektionsrisiken.....	15
2.2 Hepatitis-B.....	23
2.3 Prävention: die Hepatitis-B-Impfung	34
2.4 Gesundheitsökonomische Evaluationen	38
2.5 Ziel der Arbeit.....	40
3 Material und Methodik	42
3.1. Befragung.....	42
3.2 Verifizierung der Daten.....	45
3.3 Statistische Auswertung	46
3.4 Kosten-Effektivitäts-Analyse	46
4 Ergebnisse	61
4.1 Ergebnisse der Spenderbefragung	61
4.2 Kostenanalyse für die Spendeinrichtung des UKS	65
4.3 Kostenanalyse für Deutschland	68
4.4 Sensitivitätsanalyse	70
4.5 Effektivität der Impfung	75
5 Diskussion	80
5.1. Diskussion der Methode	80
5.2. Diskussion der Ergebnisse	89
5.3. Impfversagen und zukünftige Einflüsse	98
6 Anhang	104
6.1. Informations – und Aufklärungszettel	104
6.2. Fragebogen	106
6.3. Weiteres Anschauungsmaterial	107
7 Literaturverzeichnis	115
8 Publikation und Dank	124
8.1 Publikation	124
8.2 Dank	125

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Entwicklung des Aufkommens der Fremdblutspenden	16
Abbildung 2: Verteilung der jährlichen Herstellung von Erythrozytenkonzentraten	18
Abbildung 3: Prävalenz der HIV-, HCV-, HBV- Infektionen bei Neuspendedern	22
Abbildung 4: Replikation des Hepatitis-B-Virus in der Wirtszelle	24
Abbildung 5: Jährliche Inzidenzen für HIV, HCV und HBV in Deutschland	27
Abbildung 6: Verlauf der serologischen Infektionsmarker für Hepatitis B	32
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Testungs- und Impfstrategien	49
Abbildung 8: Altersverteilung der Studienpopulation	61
Abbildung 9: Impftiter der Studienpopulation	64
Abbildung 10: Absolute, kumulierte Kosten im Zeitverlauf für die UKS	67
Abbildung 11: Absolute, kumulierte Kosten im Zeitverlauf für Deutschland	69
Abbildung 12: Auswirkungen der Variation von Spendefrequenz und Durchimpfungsrate ...	73
Tabelle 1: Geforderte Bluttestung zur Spendertauglichkeit	21
Tabelle 2: Geschätztes Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende in Deutschland	23
Tabelle 3: Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der Hepatitis B-Infektion.....	30
Tabelle 4: Indikationsimpfungen nach Impfeempfehlungen der STIKO für Hepatitis B.....	36
Tabelle 5: Aufbau der Testungs- und Impfstrategien.....	47
Tabelle 6: Kosten im Basismodell.	55
Tabelle 7: Kostenanalyse für die Blutspendeeinrichtung am UKS	56
Tabelle 8: Kostenanalyse für Deutschland	58
Tabelle 9: Variation der Grundkosten in der Sensitivitätsanalyse	59
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation ohne nicht verifizierbare Spender	63
Tabelle 11: Kosten für die Testungsstrategien, UKS	65
Tabelle 12: Kosten der Impfstrategien, UKS	66
Tabelle 13: Kosten der Testungs- und Impfstrategien für Deutschland.....	68
Tabelle 14: Univariate Sensitivitätsanalyse, Variation der Grundkosten.	70
Tabelle 15: Univariate Sensitivitätsanalyse, Variation der Spendefrequenz.	71
Tabelle 16: Univariate Sensitivitätsanalyse, Variation der Durchimpfungsrate	72
Tabelle 17: Risiko und Anzahl einer unentdeckt infektiösen Spende.....	75
Tabelle 18: Anzahl unentdeckt infizierter Spenden, relatives Risiko und verhinderte Infektionen pro Jahr	76
Tabelle 19: Kosten pro verhinderte Infektion.	77
Tabelle 20: Erläuterung der Testungsstrategien und der Impfstrategien	85
Tabelle 21: Vor- und Nachteile der Impfung von Blutspendern.....	96
Tabelle 22: Univariate Sensitivitätsanalyse, Variation der Diskontrate	107
Tabelle 23: Multivariate Sensitivitätsanalyse für die Testungsstrategien	108
Tabelle 24: Multivariate Sensitivitätsanalyse für die Impfstrategien.....	109
Tabelle 25: Multivariate Sensitivitätsanalyse für die inkrementellen Kosten der Testungsstrategien	110
Tabelle 26: Multivariate Sensitivitätsanalyse für die inkrementellen Kosten der Impfstrategien.....	111
Tabelle 27: Sensitivitätsanalyse für die Anzahl der verhinderten Infektionen	112
Tabelle 28: Multivariate Sensitivitätsanalyse der inkrementellen Kosten pro verhinderte Infektion-Testungsstrategien,	113
Tabelle 29: Multivariate Sensitivitätsanalyse der inkrementellen Kosten pro verhinderte Infektionen-Impfstrategien	114

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Amino-Transferase
Anti-HBc	<i>antibody of hepatitis B virus core antigen</i> (Antikörper des Hepatitis-B-Virus Kern-Antigens)
Anti-HBe	<i>antibody of hepatitis B virus e antigen</i> (Antikörper des Hepatitis-B-Virus e-Antigens)
Anti-HBs	<i>antibody of hepatitis B virus surface antigen</i> (Antikörper des Hepatitis-B-Virus Oberflächen-Antigens)
Anti-HCV	<i>antibody of hepatitis C virus</i> (Antikörper des Hepatitis-C-Virus)
Anti-HIV-1/HIV-2	Antikörper 1 und Antikörper 2 des humanen Immundefizienz-Virus
AP	Apheresesponder
B-Zelle/B-Gedächtniszelle	B Abkürzung für <i>bone</i> (Knochenmark) (Ort der Ausdifferenzierung der Zelle)
BMJ	<i>British Medical Journal</i> (britische medizinische Zeitschrift)
BSD	Blutspendedienst
cccDNA	<i>covalent closed circular DNA</i> (kovalent geschlossene zirkuläre Desoxyribonukleinsäure)
CD+4	<i>cluster of differentiation 4</i> (Differenzierungsgruppe 4)
CD+8	<i>cluster of differentiation 8</i> (Differenzierungsgruppe 8)
CI	<i>confidence interval</i> (Konfidenzintervall)
DALY	<i>disability-adjusted life year</i> (Erwerbsunfähigkeits-korrigiertes Lebensjahr)
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
€	Euro
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (enzymgekoppelter Immunabsorptionstest)
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HB	Hepatitis-B
HBcAg	<i>Hepatitis-B-core Antigen</i> Hepatitis-B-Virus Kern - Antigen
HBeAg	<i>Hepatitis-B-e Antigen</i> Hepatitis-B-Virus e - Antigen
HBsAg	<i>Hepatitis-B-Virus-surface Antigen</i> Hepatitis-B-Virus Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCl	Chlorwasserstoff
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (humanes Immundefizienz-Virus)
ID-NAT	<i>individual-nucleic acid amplification techniques</i> (Nukleinsäurenachweisverfahren in Einzeltestung)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IgM-anti-HBc	Antikörper des Hepatitis-B-core Antigens, Typ Immunglobulin M

IU	<i>international units</i> (internationale Einheiten)
KiGGs	Kinder-und Jugend-Gesundheitssurvey
L	Liter
µg	Mikrogramm
Mio	Millionen
mL	Milliliter
MP-NAT	<i>minipool - nucleic acid amplification technics</i> (Minipool - Nukleinsäureamplifikationsverfahren)
NAT	<i>nucleic acid amplification technics</i> (Nukleinsäureamplifikationsverfahren)
ng	Nanogramm
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Pool-TK	Thrombozytenkonzentrat, hergestellt aus gepooltem Blut
QUALY	<i>quality-adjusted life year</i> (qualitäts-korrigiertes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	<i>ribonucleic acid</i> (Ribonukleinsäure)
STIKO	ständige Impfkommision
T-Zelle	T für Thymus (Ort der Ausdifferenzierung der Zelle)
TFG	Transfusionsgesetz
TK	Thrombozytenkonzentrat
TMA	<i>transcription-mediated amplification</i> (transkriptionsvermittelte Amplifikation)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKS	Universitätskliniken des Saarlandes
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
US \$	<i>United States dollar</i> (Dollar der Vereinigten Staaten von Amerika)
UVA/ UVC	Ultraviolett-A/ Ultraviolett-C
VB	Vollblutspender
WHO	<i>world health organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)

1 Zusammenfassung – deutsch und englisch (mit englisch übersetztem Titel)

Einleitung: Pro Jahr werden in Deutschland etwa sieben Millionen (Mio.) Blutspenden geleistet. Das Risiko einer unentdeckt virusinfizierten Spende kann durch Testungen auf virale Antikörper und Virusgenom sehr niedrig gehalten werden. Im Vergleich zu Infektionen durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) liegt die Anzahl an transfusionsbedingten Infektionen durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) am höchsten. Die relativ lange Verdopplungszeit des Virus (2,56 Tage) bedingt ein sogenanntes „diagnostisches Fenster“ von etwa 10-14 Tagen, in dem kein Testverfahren die Infektion im Blut des Spenders nachweisen kann.

Eine Möglichkeit zur Risikoreduktion könnte die Hepatitis-B-Impfung der Blutspender sein. Bei protektivem Anti-HBs-Titer ist das Risiko einer HBV-Infektion deutlich reduziert, unabhängig von der Sensitivität von Testverfahren bzw. zeitlichen Lücken in der Diagnostik. Ziel der Arbeit war es, zunächst die Impfbereitschaft von Blutspendern zu ermitteln, sowie im Weiteren ein gesundheitsökonomisches Modell zu entwickeln, in dem Kosten und Nutzen einer Impfung von Blutspendern dargestellt wurden.

Material und Methodik: In einer Kosten-Effektivitäts-Analyse aus Sicht des deutschen Bundesinstituts für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) wurden die in der Transfusionsmedizin aktuell geforderten serologischen Testverfahren, sowie zwei hypothetische Testungsmodelle, die einen Genomnachweis enthalten, mit drei verschiedenen Impfstrategien bezüglich Kosten und Effektivität verglichen. Die Analyse wurde über einen Zeitraum von 20 Jahren für die Blutspendeeinrichtung des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg (UKS), sowie für die jährliche Gesamtspendeanzahl in Deutschland erstellt. In einer halbstrukturierten Einzelbefragung wurden 347 Blutspender nach ihrer Bereitschaft zur Impfung, ihrem Impfstatus und ihren Spendegewohnheiten befragt und ihr Immunstatus mittels Anti-HBs-IgG bestimmt.

Testungsstrategie **A1** entspricht der aktuell geforderten Infektionstestung in der Transfusionsmedizin und umfasst die Untersuchung auf HBs-Antigen und Anti-HBs. Die weiteren Testungsstrategien beinhalten die Prüfung auf HBV-DNA mittels Minipool (**A2**) bzw. in der Einzeltestung (**A3**). Bisher existierten keine Modelle zu Impfungen in der Blutspende. So wurden neue Impfstrategien entwickelt (**B1-B3**), die sich an den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) orientierten. In Strategie **B1** werden alle immunen Spender nach 10 Jahren nachgeimpft (zeitgesteuert), während in Strategie **B2**

alle Spender jährlich eine Anti-HBs-Titerbestimmung erhalten und bei einem Abfall auf <100 IU/L nachgeimpft werden (titergesteuert). Strategie **B3** verbindet Strategie **B1** mit Testungsstrategie **A1**. Die Ergebnisse der Spenderbefragung und der Titermessung (Anti-HBs-IgG) fanden in der Homburger Analyse und der bundesweiten Analyse Verwendung. Für den Spender-Impfstatus der bundesweiten Analyse wurden die Homburger Ergebnisse benutzt, nach Herausnahme der Personen mit medizinischer Ausbildung bzw. Beruf am UKS. Es wurde mit dem Herstellerabgabepreis für den Impfstoff und mit 50% der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) für die Impfleistung gerechnet. Die Kosten für die Spendentestungen entsprachen den Preisen der Universität des Saarlandes.

In der Analyse über 20 Jahre mussten die jährliche Fluktuation der Spender berücksichtigt werden und die Ergebnisse mit einem Diskontsatz belegt werden. Mit einer Diskontierung wird in gesundheitsökonomischen Berechnungen dem Umstand Rechnung getragen, dass der erzielte Nutzen einer Methode zeitlich versetzt auftreten kann und so weniger attraktiv ist. Zuletzt erfolgte eine Beurteilung der Effektivität der einzelnen Methoden. Dazu wurde das verbleibende Risiko für eine unentdeckt infizierte Blutspende mit Anwendung der Testverfahren bzw. der Impfmodelle betrachtet und die notwendigen Kosten zur Verhinderung der transfusionsvermittelten Infektionen im Vergleich zur derzeit praktizierten Testung (**A1**) ermittelt. Abschließend erfolgte eine Sensitivitätsanalyse, in der die einzelnen Parameter wie Durchimpfungsraten, Impfstoffpreise, Spendefrequenzen u.a. in einem breiten Bereich variiert und so die Ergebnisse auf ihre Robustheit überprüft wurden.

Ergebnisse: Von den 356 Studienteilnehmern waren 230 Vollblutspender und 126 Apheresespender. Die Vollblutspender spendeten im Durchschnitt jährlich 2,9 mal, die Apheresespender 7,5 mal pro Jahr. Die Befragung der Spender ergab eine Impfbereitschaft von 97% (95%-Konfidenzintervall (CI): 95% - 98%). Von 347 Personen konnte der Anti-HBs-Titer bestimmt werden, davon waren 58 (17%) medizinisch Angestellte oder Studierende der UKS. 47% der Vollblutspender und 28% der Apheresespender waren vorgeimpft (Anti-HBs-Titer ≥ 10 IU/L). Nach Herausnahme der medizinisch Tätigen der Universitätskliniken des Saarlandes (UKS) ergaben sich Raten von 36% (Vollblutspender) und 20% (Apheresespender) vorgeimpfter Spender.

Für die herkömmliche Infektionstestung (**A1**), kumuliert über 20 Jahre (Diskont 5%), ist für die Anzahl der jährlichen Homburger Vollblutspenden (VB) mit Kosten von 1,38 Mio. €, für die jährlichen Homburger Apheresespenden (AP) mit 0,61 Mio. € zu rechnen. Dagegen beliefen sich die Kosten für das zeitgesteuerte Impfmodell ohne zusätzliche Spendentestung (**B1**) auf 0,73 Mio. € (VB) bzw. 0,23 Mio.€ (AP) und für das titergesteuerte Impfmodell (**B2**)

auf 0,94 Mio. € (VB) bzw. 0,29 Mio.€ (AP). Das bedeutet eine Kostenreduktion von bis zu 62% (**B1**) bzw. bis zu 53% (**B2**) der Impfmodelle gegenüber der aktuell empfohlenen Testung nach **A1**. Die Kosten des Impfmodells **B3**, das die aktuell empfohlene Testung und die Impfung kombiniert, beliefen sich auf 2,04 Mio. € (VB) bzw. 0,76 Mio. € (AP), was einer Kostensteigerung von 48% (VB) bzw. 24% (AP) gegenüber **A1** entspricht.

In der Berechnung für die jährliche Anzahl von deutschlandweit 6,6 Mio. Blutspenden ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Infektionstestung nach den aktuellen Richtlinien (**A1**) hat, über 20 Jahre (Diskont 5%), einen Kostenumfang von 1.009 Mio. €. Im Vergleich dazu wären bei Verwendung von Impfmodell **B1** bei gleichem Zeitraum und Diskont mit 793 Mio. € und bei Impfmodell **B2** mit 949 Mio. € zu rechnen. Dies entspricht einer Kostenreduktion von 30% (**B1**) bzw. 14 % (**B2**). Impfmodell **B3** ist nicht kostensparend gegenüber **A1** und hat einen Kostenumfang von 1.702 Mio. € (Kostensteigerung von 62% gegenüber **A1**).

Durch Anwendung der Impfung dürfte das Übertragungsrisiko einer transfusionsbedingten Infektion im Vergleich zu der bisherigen Infektionstestung (**A1**) geschätzt um 96% reduziert werden. Die Impfung nach Modell **B1** und **B2** ist dabei kostengünstiger als **A1**. Bei Impfung inklusive Testung (**B3**) wäre der Sicherheitsgewinn mit zusätzlichen Kosten von 2 Mio. € pro verhinderter Infektion verbunden.

Die Sensitivitätsanalyse ergab, dass die Spendefrequenz der sensibelste Parameter in der Berechnung ist. Würden die Spender im Durchschnitt einmal mehr pro Jahr spenden (Steigerung von 33% gegenüber dem Basisfall) würde beispielsweise bei Impfstrategie **B1** eine Kostenreduktion von 18% erreicht werden, während es einer Erhöhung der Durchimpfungsrate von 100% bedarf, damit eine ähnliche Kostenreduktion (16%) gewonnen werden könnte. Die Werte der Testungsstrategien blieben davon unbeeinträchtigt.

Diskussion: Die ermittelte Impfbereitschaft in dieser Arbeit war hoch (97% der Befragten). Die individuelle Befragung, sowie das forcierte Interview mit dem Ziel, die Spender von der Impfung zu überzeugen, könnten ursächlich für die hohe Impfbereitschaft der Studienpopulation sein. Andererseits ist das Ergebnis mit Veröffentlichungen zur allgemeinen Impfbereitschaft in Deutschland vergleichbar und macht eine Immunisierung von Spendern realistisch. Auch die Durchimpfungsrate erscheint hoch und dürfte vom Befragungsstandort (Universitätsklinik) beeinflusst worden sein. Gleichzeitig würde in Zukunft die Impftrate durch das Heranwachsen bereits in der Kindheit immunisierter Menschen steigen, was sich an der höheren Anzahl Vorgeimpfter bei den durchschnittlich jüngeren Vollblutspendern zeigte. Die verwendeten Impfstrategien wurden selbst entwickelt und sind zur Berechnung konservativ zu ungunsten der Impfung gestaltet. So werden im Modell **B2** alle Spender bei

Abfall des Anti-HBs-Titers <100 IU/L nachgeimpft, obwohl nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand davon ausgegangen wird, dass ein einmalig erreichter Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L auch bei einem Abfall vor der Chronifizierung einer Hepatitis-B-Infektion schützt. In Modell **B1** werden die Spender alle zehn Jahre geimpft, wie es die STIKO für Personen mit erhöhtem Risiko empfiehlt, obwohl Blutspender per se kein erhöhtes Infektionsrisiko besitzen. Nachzuimpfende gelten für ein ganzes Jahr als nicht immun, wengleich mit erfolgter Nachimpfung für die folgenden Spenden in dem Jahr von einem ausreichenden Infektionsschutz auszugehen wäre.

Die Impfmodelle **B1** und **B2** verhindern im Vergleich zu **A1** mehr Infektionen und sparen gleichzeitig Kosten. Dabei verspricht **B2** durch eine jährliche Titerüberprüfung ein höheres Maß an Sicherheit und wäre damit **B1** vorzuziehen. **B3** hat mit 2 Mio.€ den gleichen Kostenaufwand pro verhinderte Infektion wie das erweiterte Testverfahren mit DNA-Nachweis im Minipool (**A2**), hat aber dabei einen zusätzlichen Sicherheitsgewinn von 36% gegenüber **A2**. Desweiteren schützt die Impfung nicht nur den Empfänger der Bluttransfusion, sondern auch den Spender und seine Umgebung. In der Berechnung wurde eine entdeckt infizierte Blutspende gleichgesetzt mit einer verhinderten Infektion, womit nicht berücksichtigt wurde, dass es Verwerfungen von Blutkonserven gibt oder der Empfänger der Transfusion bereits Immunität gegen Hepatitis-B besitzen könnte. Die Effektivitätsberechnung der Impfung beruht auf der Annahme, dass nach Spenderimmunisierung eine einzige infizierte Spende pro Jahr unentdeckt bliebe. Damit wurde das Restrisiko, das durch nicht vollständig immunisierte Spender, Impfverweigerer und Spender, die trotz Impfung keinen ausreichenden Titer bilden, verbleibt, eingeschlossen. Es handelt sich jedoch um eine reine Schätzung, da hierzu keine Daten existieren. Zudem geht man davon aus, dass Übertragungen bei geimpften Spendern praktisch nicht mehr vorkommen.

Aus der Sensitivitätsanalyse lässt sich schließen, dass eine Spenderimmunisierung für Einrichtungen mit einer konstanten Spenderschaft und hohen Spendefrequenzen bei zunehmend vorgeimpften Spendern in der jüngeren Generation interessant wäre.

In die Berechnung flossen ausschließlich die *direkten* Kosten der Testverfahren und Impfung ein. Unberücksichtigt blieben Behandlungskosten, Kosten bei Produktionsausfall oder Verminderung der Lebensqualität, die sich bei einer Infektion ergäben bzw. die Einsparungen beim Wegfall der notwendigen Testungen und Rückverfolgungen nach verhinderter Infektion. Problematisch für die Immunisierung in der Blutspende bleiben *Durchbruchinfektionen*, die als Infektion trotz Impfung definiert sind. 0,6% der gemeldeten Hepatitis-B-Neuerkrankungen

aus dem Jahre 2012 wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) als Durchbruchinfektionen definiert. Dahinter werden Infektionen mit anderen Subtypen des Hepatitis-B-Virus vermutet, die Erkrankungen mit milder Klinik und ohne Chronifizierung nach sich ziehen, aber auch Infektionen mit mutierten Viren. Diese haben ein hohes Risiko zu chronifizieren. *Okkulte Infektionen* lassen sich nur mittels sensitivster HBV-DNA-Analysen nachweisen und könnten auf Mutationen des Antigens beruhen. Sie sind laut Datenlage seltener für Transmissionen in der Blutspende verantwortlich, als unentdeckt infizierte Blutkonserven aufgrund des „diagnostischen Fensters“, könnten aber für immuninkompetente Empfänger die Gefahr fulminanter Hepatitiden mit sich bringen.

Der Einführung einer Spender-Impfung müssten entsprechende Veränderungen im Transfusionsgesetz und in den Richtlinien zur Blutspende vorausgehen, verbunden mit weitreichenden Diskussionen in Gesellschaft und Politik. In der Zukunft wird mit einem Mangel an Blutkonserven gerechnet, gleichzeitig wachsen Blutspender heran, die als Kinder eine HBV-Grundimmunisierung erhalten haben. Die Impfung könnte durch Spenderrekrutierung dem Verlust an Spendern entgegenwirken und wäre durch eine höhere Durchimpfungsrate in Zukunft noch kosteneffektiver.

A cost-effectiveness-analysis of blood donor vaccination for reducing transfusion transmission of hepatitis B virus

Introduction: About seven million blood donations are given in Germany per year. The risk of an unidentified virus-infected donation can be kept very low by testing for viral antigen, antibody and viral genome. In comparison to infections which are caused by the hepatitis C virus (HCV) and the human immunodeficiency virus (HIV), the highest number of transfusion-induced infections is caused by the hepatitis B virus (HBV). The relatively long doubling time of the virus (2.56 days) opens a so-called “diagnostic window” of around 10-14 days, during which no test procedure can detect the infection in the donor's blood.

The hepatitis B vaccination of the blood donor could be a possibility to reduce the risk. In the case of a protective anti-HBs titer, the risk of an HBV infection is significantly reduced, independent of the sensitivity of the test procedure and time delays in the diagnosis, respectively. The aim of this work was to determine the willingness of the blood donors to be vaccinated and further to develop a health economics model showing costs and benefits of vaccinating blood donors.

Material and Methods: In a cost-effectiveness analysis from the Federal Institute for Vaccines and Biomedicines (Paul-Ehrlich-Institut)'s point of view, the serological test procedures currently required in transfusion medicine as well as two hypothetical test models comprising a genome detection were compared with three different vaccination strategies with regard to costs and effectiveness. The analysis was compiled over a period of 20 years for the blood donation institution of the University Hospital of the Saarland, Homburg (UKS) as well as for the overall number of annual blood donations in Germany. In a semi-structured individual survey, 347 blood donors were asked about their willingness to be vaccinated, their vaccination status as well as their donation habits and their immune status was determined through anti-HBs IgG.

Test strategy **A1** corresponds to the currently required infection testing in transfusion medicine and comprises the testing for HBs antigen and anti-HBs. Further test strategies comprise the testing for HBV-DNA through Minipool (**A2**) or individual testing (**A3**). So far, there have been no models for vaccination with regard to blood donation. Therefore, new vaccination strategies were developed (**B1-B3**) which are guided by recommendations of the *ständige Impfkommission* (Permanent Commission on Vaccinations) (STIKO). In strategy **B1** all immune donors are revaccinated after 10 years (time-controlled) while in strategy **B2** all donors receive an annual anti-HBs titer determination and are revaccinated in case of a decrease to <100 IU/L (titer-controlled). Strategy **B3** combines strategy **B1** with test strategy

A1. The results of the donor survey and the titer measurement (anti-HBs IgG) were used in the Homburg Analysis and in the nationwide analysis. After excluding persons who had received a medical education and who were employed at the UKS, respectively, the Homburg results were used for the donor vaccination status of the nationwide analysis. The calculations were based on the manufacturer's sales price for the vaccine and 50% of the GOÄ (medical fee schedule) for vaccination services. The costs for testing the donations corresponded to the prices of the University of the Saarland.

In the analysis conducted over 20 years the annual fluctuation of the donors had to be considered and a discount rate had to be added to the results. In health economic calculations discounting is used to take into account the fact that the benefit achieved by a method may occur with a time delay and thus be less attractive. Finally, an evaluation of the effectiveness of the individual methods took place. For this purpose, the remaining risk of an unidentified infected blood donation was considered by using the test procedures and vaccination models, respectively, and the necessary costs for preventing transfusion-induced infections in comparison to the currently practiced testing procedure (A1) were determined. In a final step, a sensitivity analysis was conducted in which individual parameters such as vaccination coverage rate, vaccine prices and donation frequency were varied in a broad range so that the results were reassessed with respect to their robustness.

Results: There were 230 whole blood donors and 126 apheresis donors among the 356 participants in the study. The whole blood donors on average donated 2.9 times a year, the apheresis donors 7.5 times a year. Interviewing the donors revealed that 97% (95% confidence interval (CI): 95% - 98%) were willing to be vaccinated. The anti-HBs titer of 347 persons could be determined, out of these 58 (17%) were employed in the medical sector or studied at UKS. 47% of the whole blood donors and 28% of the apheresis donors were pre-vaccinated (anti-HBs titer ≥ 10 IU/L). After excluding those employed in the medical sector and students of the University Hospitals of the Saarland rates of 36% (whole blood donors) and 20% (apheresis donors) of prevaccinated donors resulted.

For conventional infection testing (**A1**), cumulated over 20 years (discount 5%), costs in the amount of € 1.38 million (m) for the number of annual Homburg whole blood donations (VB) and € 0.61 million for the annual Homburg apheresis donations (AP) are to be expected. In contrast, the costs for the time-controlled vaccination model without an additional donation test (**B1**) amounted to € 0.73 million (VB) and € 0.23 million (AP), respectively, as well as € 0.94 million (VB) and € 0.29 million (AP), respectively, for the titer-controlled vaccination model (**B2**). Comparing the vaccination models and the currently recommended testing

according to **A1** shows that this means a cost reduction of up to 62% (**B1**) and up to 53% (**B2**), respectively. The costs of the vaccination model **B3**, which combines the currently recommended testing and the vaccination, amounted to € 2.04 million (VB) and € 0.76 million (AP), respectively, which is equivalent to a cost increase of 48% (VB) and 24% (AP), respectively, compared to **A1**.

The following results were obtained when calculating the number of 6.6 million blood donations per year in Germany: The infection testing under the current guidelines (**A1**), for a period of over 20 years (discount 5%), has a cost volume of € 1,009 million. In comparison, if using the vaccination models **B1** and **B2**, respectively, over the same period of time and with the same discount, costs in the amount of € 793 million and € 949 million, respectively, are to be expected. This is equivalent to a cost reduction of 30% (**B1**) and 14% (**B2**), respectively. Vaccination model **B3** is not cost-effective compared to **A1** and has a cost volume of € 1,702 million (cost increase of 62% compared to **A1**).

By using the vaccination, the transmittal risk of a transfusion-induced infection might be reduced by an estimated 96% compared to the previous infection testing (**A1**). In this regard, the vaccination according to models **B1** and **B2** is more cost-effective than **A1**. In case of vaccination including testing (**B3**), gaining safety would incur an additional € 2 million per prevented infection.

The sensitivity analysis revealed that the donation frequency is the most sensitive parameter in the calculation. If the donors, on average, would give one more donation per year (increase of 33% compared to the basic case) a cost reduction of 18% would be achieved when implementing, for example, vaccination strategy **B1**, while an increase of the vaccination coverage of 100% would be necessary to achieve a similar cost reduction (16%). The values of the test strategies remained unaffected.

Discussion: The willingness to be vaccinated determined by this work was high (97% of the interviewees). The individual survey as well as the form of the interview, which was conducted in order to convince the donors of being vaccinated, could be the cause for the high willingness to be vaccinated of the sampled population. On the other hand, the result is comparable with publications as to the overall willingness to be vaccinated in Germany and makes the immunization of donors realistic. The vaccination coverage also appears to be high and might be influenced by the location of the survey (university hospital). At the same time, the vaccination rate in the future would increase through people already immunized in their childhood, who grow up, which can be seen from the higher number of prevaccinated persons among the on average younger whole blood donors.

The employed vaccination strategies have been developed *in-house* and are conservatively designed to the disadvantage of the vaccination for calculation. All donors are being revaccinated in case of a decrease of the anti-HBs titer <100 IU/L in model **B2**, although it is assumed from the current scientific literature that an anti-HBs titer ≥ 100 IU/L, reached once, would protect against the chronification of a hepatitis B infection also in case of a decrease. In model **B1**, the donors are being vaccinated every ten years, as recommended by the STIKO as regards persons with increased risk, although blood donors per se do not have an increased infection risk. Those people who are to be revaccinated are considered as not being immune for a whole year, even though it could be assumed that the revaccination provides a sufficient vaccine protection for the subsequent donations in this year.

In comparison to **A1**, the vaccination models **B1** and **B2** prevent more infections and at the same time save costs. Thereby, **B2** promises a higher lever of safety by doing an annual titer examination and would thus be preferable to **B1**. With € 2 million, **B3** has the same expenditure per prevented infection as the extended test procedure with DNA detection in minipool (**A2**), but at the same time provides an improved safety of 36% compared to **A2**. Furthermore, the vaccination not only protects the recipient of the blood transfusion but also the donor and his environment. In this calculation a detected infected blood donation was equaled with a prevented infection, thereby not taking into account the possibility of discarded stored blood or that the recipient of the transfusion could already be immune against hepatitis B. The calculation of the efficiency of the vaccination is based on the assumption that after immunization of the donors a single infected donation per year is not detected. Thereby, the remaining risk caused by not completely immunized donors, vaccination deniers and non responders was included. However, this is a mere estimation because there is no data available in this regard. In addition, it was assumed that there virtually were no transmissions from vaccinated donors.

It can be concluded from the sensitivity analysis that the immunization of the donors would be interesting for institutions with a constant pool of donors and high donation frequencies in connection with a growing number of prevaccinated younger donors.

Only the *direct* costs of the test procedure and vaccination have been taken into account when preparing the calculation. Treatment costs, costs in case of loss of production or a decline in the quality of life that would incur in case of an infection and the savings in case of a discontinuation of the necessary tests and backtracking after prevented infection have not been taken into account.

Break-through infections, which are defined as infections despite vaccination, continue to be a

problem with regard to the immunization with regard to blood donations. 0.6 % of the new hepatitis B infections reported in the year 2012 have been defined by the Robert-Koch-Institut (RKI) as break-through infections. It is assumed that those are infections with other subtypes of the hepatitis B virus which entail diseases with mild symptoms and without chronification, but also infections with mutated viruses. These have a high risk of chronifying. *Occult infections* can only be detected via most sensitive HBV-DNA analyses and could be caused by antigen mutations. According to the currently available data, they are less often responsible for transmissions in blood donations than unidentified infected stored blood because of the „diagnostic window“, but could entail the risk of fulminate hepatitis for immune incompetent recipients.

Corresponding changes in transfusion law and the guidelines for blood donation combined with extensive discussions in society and politics would have to precede the implementation of a donor vaccination. A lack of stored blood is expected in the future, while at the same time blood donors are growing up which have received a basic HBV immunization in their childhood. The vaccination could counteract the loss in donors by recruiting donors and, because of a higher vaccination coverage, would be even more cost-effective in the future.

2 Einleitung

2.1 Transfusionsmedizin und ihre Infektionsrisiken

Im Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, meldete das Institut für das Jahr 2010 eine einzige gesicherte Hepatitis-B-Infektion (HBV) als Folge einer Transfusion (Funk, 2012). Dabei handelt es sich um eine Übertragung durch ein Thrombozytenkonzentrat, das in der diagnostischen Lücke der Infektion abgenommen wurde. Angesichts von 480.306 verbrauchten Thrombozytenkonzentraten im selben Jahr erscheint dies geringfügig (Henseler, 2013). Dennoch ist, wie der Hämovigilanzbericht für 2010 zeigt, die Infektion durch Blut oder Blutprodukte ein bestehendes Problem in der Transfusionsmedizin Deutschlands, das die Empfänger von Transfusionen verunsichern kann.

Begriffsklärung

Die in Deutschland verwendeten Blutkomponenten werden entweder mittels Vollblutspende oder Apherese gewonnen. Bei der Vollblutspende werden die Blutkomponenten nach der Spende durch Zentrifugation voneinander getrennt. Dagegen separiert man in der Apherese in einem geschlossenen sterilen System das Blut am Spender in seine Bestandteile (Plasmapherese, Zytapherese) und führt die nicht verwendeten Blutkomponenten dem Spender wieder zu. Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Plasma werden sowohl aus Vollblutspenden als auch aus Apheresespenden gewonnen (Bundesärztekammer, 2008) . Pool-TK sind Thrombozytenkonzentrate hergestellt aus dem Vollblut von 4-6 Spendern (Zimmermann, 2011). Weitere Blutbestandteile wie Humanalbumin und Gerinnungsfaktoren können aus sogenanntem „Plasma zur Fraktionierung“ hergestellt werden. Dafür wird das Plasma mehrerer 1000 Spender gesammelt und fraktioniert. Im Gegensatz zur Fremdblutspende sind bei der Eigenblutspende die gespendeten Blut- oder Blutkomponenten nur für die Abgabe an den Spender vorgesehen (Henseler, 2013).

2.1.1 Blutspende in Deutschland

Die letzten Zahlen des PEI für die Jahre 2008 bis 2014 zeigten eine sichere Versorgung der Patienten mit Blutkomponenten in Deutschland (Paul-Ehrlich-Institut, 2015). In diesem Zeitraum musste nur „Plasma zur Fraktionierung“ importiert werden.

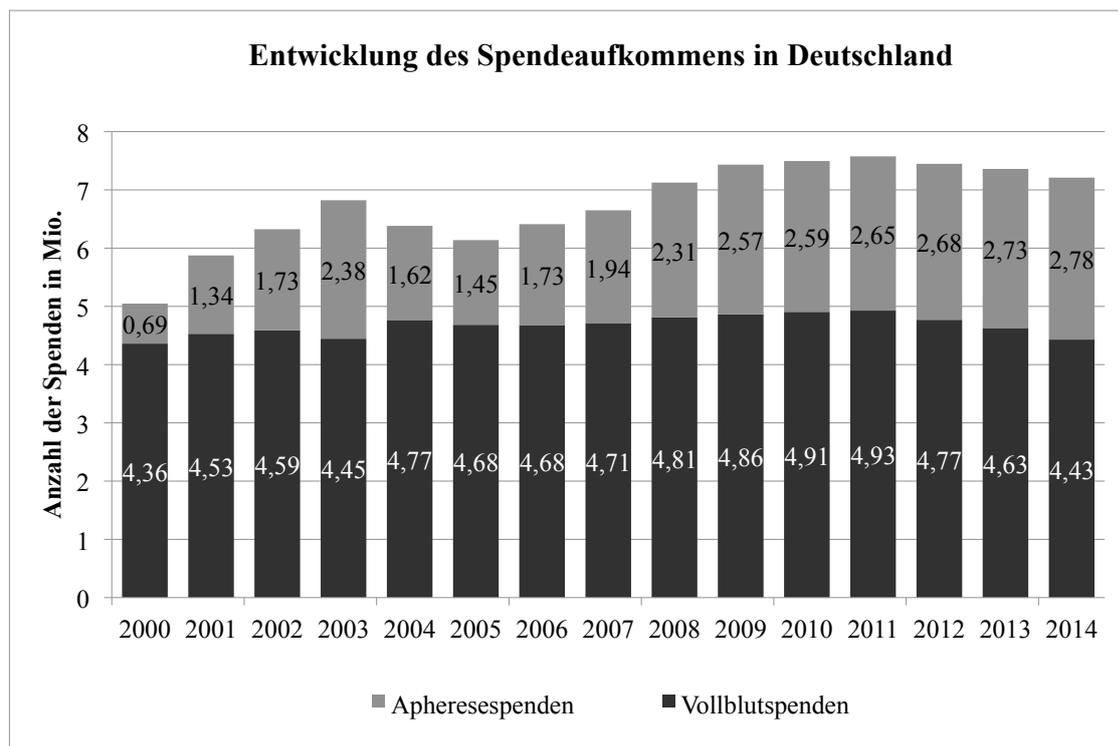


Abbildung 1: Entwicklung des Aufkommens der Fremdblutspenden in den Jahren 2000-2014 in Deutschland; modifiziert nach dem tabellarischem Bericht des PEI (§ 21 des Transfusionsgesetzes) für das Jahr 2014, (Paul-Ehrlich-Institut, 2015).

Wie Abbildung 1 zeigt, werden in Deutschland seit 2002 jährlich über 6 Millionen Fremdblutspenden geleistet, im Verlauf der letzten zehn Jahre kam es zu einem Anstieg des Gesamtspendeaufkommens, seit 2008 sind es über 7 Millionen Fremdblutspenden pro Jahr. Bis einschließlich 2011 zeigte sich ein Aufwärtstrend mit einer abgeschwächten Zuwachsrate in den letzten Jahren (Paul-Ehrlich-Institut, 2015).

Im Vergleich zu den Mitgliedsstaaten des Europarates, die einen Median von 39 Vollblutspenden pro 1000 Einwohner für das Jahr 2008 aufweisen, ist das Spendeaufkommen in Deutschland mit 61 Vollblutspenden pro 1000 Einwohner für das Jahr 2011 hoch. 2012 wurde in Deutschland eine Gesamtanzahl von 7,45 Millionen Fremdblutspenden geleistet

(64,1% Vollblutspenden und 35,9% Apheresespenden). Bei einer Gesamtherstellung von 4,77 Millionen EK (99,4% aus Vollblutspenden, 0,6% aus der Apherese) hat man einen Verbrauch von 4,3 Millionen EK und bei 589.000 hergestellten TK (61,6% aus der Apherese, 38,4% aus mehreren Vollblutspenden (Pool-TK)) einen Verbrauch von 517000 TK berechnet (Henseler, 2013).

Die Herstellung von Blut und Blutbestandteilen wird in Deutschland von verschiedenen Institutionen gewährleistet:

- Blutspendedienste des Deutschen und des Bayerischen Roten Kreuzes
- Staatliche, kommunale, gemeinnützige Blutspendeeinrichtungen und Spendedienste an Krankenhäusern (dazu zählen auch Spendeeinrichtungen an Universitätskliniken sowie an gemeinnützigen oder privaten Krankenhäusern)
- private Spendeeinrichtungen
- Plasma verarbeitende/pharmazeutische Industrie
- Spendeeinrichtungen der Bundeswehr (Henseler, 2013).

Abbildung 2 zeigt, dass über die letzten zehn Jahre stets der überwiegende Anteil der EK-Herstellung in Deutschland durch das Deutsche Rote Kreuz (DRK) (ca. 71%) gewährleistet wurde, während die staatlich/kommunalen Blutspendeeinrichtungen ca. 20% und die privaten Blutspendeeinrichtungen ca. 9 % der Herstellung übernahmen (Paul-Ehrlich-Institut, 2015).

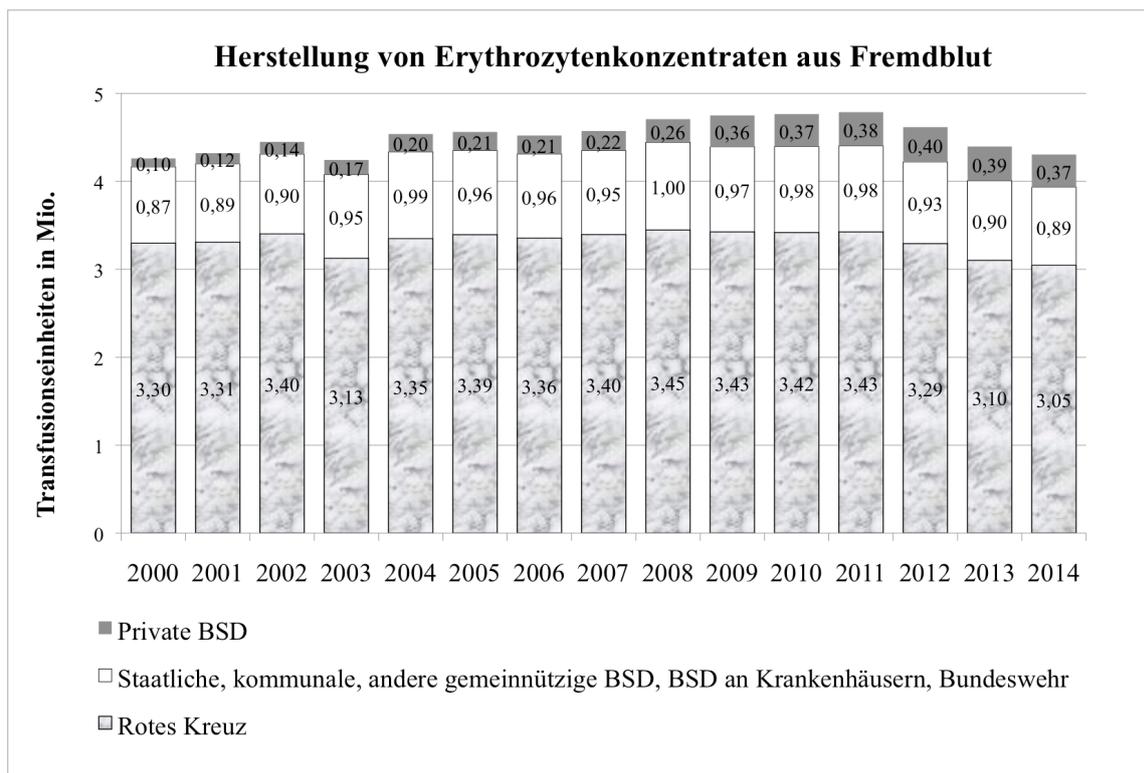


Abbildung 2: Verteilung der jährlichen Herstellung von Erythrozytenkonzentraten in Deutschland; modifiziert nach dem tabellarischem Bericht des PEI (§ 21 des Transfusionsgesetzes) für das Jahr 2014, (Paul-Ehrlich-Institut, 2015).

BSD=Blutspendedienst

Durch Änderung der Meldeordnung in einer Novelle des Transfusionsgesetzes (TFG) im Jahr 2005 ist es seit 2006 möglich, ein differenzierteres Bild der Blutspendepopulation in Deutschland zu bekommen (TFG, 2005). In der Gesamtpenderanzahl wie auch in der Menge der Mehrfachspender machen die Vollblutspender den größten Teil aus. Im Jahr 2010 waren in Deutschland 4,3% aller Personen im spendefähigen Alter wiederholt als Vollblutspender und 0,4% als Apheresespender aktiv. Sowohl Neuspender (erstmalige Spende von Blutkomponenten an einer Spendeinrichtung) als auch Mehrfachspender kamen zum größten Teil aus der Altersgruppe der 18 bis 24-Jährigen. Die Mehrfachspender für Vollblut waren überwiegend 35 bis 44 Jahre alt. Die durchschnittliche Spendehäufigkeit lag im Jahr 2010 für Vollblutspender bei 1,9 Spenden pro Jahr, für Plasmapheresespender bei 12,5 Spenden pro Jahr und für Zytapheresespender bei 5,0 Spenden pro Jahr (Ritter, 2012).

2.1.2 Instrumente für die Sicherheit von Blutprodukten

Zur Verhinderung einer transfusionsvermittelten Infektion existieren im Transfusionswesen die im Folgenden aufgeführten Strukturen und Maßnahmen.

Rechtliche Grundlage für die Entnahme und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen bildet das Transfusionsgesetz (TFG, 1998; TFG, 2009). §27 dieses Gesetzes legt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörde fest. Die Aufgaben des PEI umfassen die klinische Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln, wie Blut und Blutprodukte, sowie die Erfassung und Bewertung unerwünschter Wirkungen durch Arzneimittel. Die Bundesärztekammer stellt im Einvernehmen mit dem PEI den anerkannten und aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf das Transfusionswesen fest und fasst diese in den „Richtlinien zur Anwendung von Blutprodukten“ zusammen (TFG § 12 (1) und §18 (1)). Sie enthalten neben allgemeinen Grundsätzen, Regelungen zu Organisation, Qualitätssicherung und Dokumentation, Herstellung, Lagerung und Transport von Blut und Blutprodukten, Einwilligung und Aufklärung des Spenders, Blutentnahme und Blutanwendung, sowie die Regelungen zur Überprüfung der Spendereignung bzw. -tauglichkeit und des Meldewesens (Richtlinien, 2010). Als beratendes Organ für die zuständigen Behörden von Bund und Ländern fungiert der Arbeitskreis Blut, ein Expertenteam eingerichtet vom Bundesministerium für Gesundheit das auch die Anhörung von Sachverständigen vor Erlassung von Verordnungen vornimmt. Die Mitglieder, bestehend aus Vertretern der Bundesärztekammer, des DRK, der Berufs- und Fachgesellschaften, der Fachverbände der pharmazeutischen Unternehmen, der staatlichen und kommunalen Bluttransfusionsdienste, der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese, der überregionalen Patientenverbände und des Bundesministeriums für Verteidigung und der Länder werden vom Bundesministerium für Gesundheit berufen (TFG § 24).

- Überprüfung der Spendereignung

Vor Aufnahme der Spendertätigkeit und vor jeder einzelnen Blutspende überprüft der Arzt die Eignung der Person als Spender mittels Anamnese und einer gezielten körperlichen Untersuchung. Damit sollen die Personen ausfindig gemacht werden, deren Spende ein Risiko für sie selbst oder ein Risiko einer Krankheitsübertragung für Andere darstellt. In der Anamnese werden Kriterien für einen Dauerausschluss von einer Blutspende überprüft wie

chronische Erkrankungen, Neoplasien oder chronische Infektionen. Eine chronisch aktive HBV-Infektion mit Nachweis des HBV-Genoms führt ebenfalls zum Dauerausschluss des Spenders. Davon unterscheiden sich zeitlich begrenzte Rückstellungskriterien wie akute Infektionen, Zustand nach Expositionen mit einem erhöhten Infektionsrisiko, oder Zustand nach Impfungen. Im Anschluß an eine Hepatitis-B-Impfung ist eine Rückstellung von der Blutspende für eine Woche festgelegt.

- Vertraulicher Selbstausschluss

Zusätzlich zur Anamnese und Untersuchung ist dies eine Maßnahme zur Erhöhung der Sicherheit der Blutkonserve. Der Spender hat die Möglichkeit, vertraulich anzugeben, dass sein Blut nicht verwendet werden soll, z.B. weil er einer Risikogruppe angehört und dies nicht offengelegt hat. Damit kann er z.B. in einer gemeinsamen Blutspendeaktion im Kollegenkreis dem sozialen Druck nachgeben, die Spende aber sperren lassen und damit mit seinem Risiko anonym bleiben.

- Infektionsserologische Testung

Vor Freigabe der Blutspende müssen die in *Tabelle 1* geforderten Laborparameter untersucht werden. Im Spenderblut dürfen weder Antikörper für HIV, HCV und Treponema pallidum, noch das Genom von HIV-1 und HCV nachweisbar sein. Die analytische Nachweisgrenze für eine positiven Einzelspende in der Blutspende, liegt für HIV-1-Ribonukleinsäure (HIV-1-RNA) bei 10.000 IU/mL und für HCV-RNA bei 5000 IU/mL, entsprechend den Standards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Paul-Ehrlich-Institut, 2011). Der Ausschluß einer Hepatitis-B-Infektion erfolgt mit der negativen Untersuchung auf das Hepatitis-B surface Antigen (HBsAg) und den Antikörper des Hepatitis-B core Antigens (Anti-HBc). Auf die Untersuchung der serologischen Infektionsparameter für Hepatitis-B soll später noch genauer eingegangen werden (2.2.5.). Für das Rückverfolgungsverfahren (look back) im Fall einer transfusionsbedingten Infektion sind die Hersteller von Blut und Blutkomponenten verpflichtet Serumproben, sogenannte Nachuntersuchungsproben, ein Jahr über die Laufzeit der Präparate aufzubewahren (Richtlinien, 2010).

Parameter	Anforderungen
Blutgruppenbestimmung: AB0, Rhesusformel	bestimmt
Anti- HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Anti-HCV-Antikörper	negativ
HBs - Antigen	negativ
Anti - HBc	negativ
HCV- Genom (NAT)	negativ
HIV- Genom (NAT)	negativ
Anitkörper gegen Treponema pallidum	negativ
Antikörpersuchtest	keine klinisch relevanten Antikörper nachweisbar

Tabelle 1: Geforderte Bluttestung zur Spendertauglichkeit im deutschen Blutspendewesen, modifiziert nach zweiter Richtlinienanpassung (Richtlinien, 2010).

Anti-HIV-1/-2-Antikörper=Antikörper 1 und Antikörper 2 gegen das HIV, Anti-HCV-Antikörper=Antikörper gegen das HCV, HBsAg=Hepatitis-B surface Antigen, Anti-HBc=Antikörper gegen das Hepatitis-B core Antigen, NAT=Nukleinsäureamplifikationsverfahren.

2.1.3 Infektionsepidemiologie in der Blutspende

Alle zwei Jahre veröffentlicht das Robert Koch-Institut die infektionsepidemiologischen Daten der Spenderkollektive und analysiert Infektionshäufigkeit und demographische Merkmale der Spender basierend auf den bundesweit eingehenden Meldungen nach § 22 des TFG. Bakterielle und virale Infektionen gehen in die Berichte ein. Für die Viruserkrankungen lag die Prävalenz im Jahr 2012 für HIV bei 6,4, für HCV bei 60,2 und für HBV bei 96,8 Infektionen pro 100.000 Neuspendern (Erstspender und Erstspenderwillige) (Robert Koch-Institut, 2014). Gleichzeitig ist die vom RKI veröffentlichte Inzidenz für HBV in der Allgemeinbevölkerung zuletzt mit 0,9:100.000 Einwohner niedriger als bei HIV (4,4:100.000 Einwohner) oder HCV (7,2:100.000 Einwohner).

Abbildung 3 verdeutlicht die höhere Prävalenz der HBV-Infektionen bei Blutspendern im Vergleich zu den anderen viralen Infektionen. Im Zeitverlauf wird deutlich, dass die Prävalenz für HCV- und HBV-Infektionen unter den Erstblutspendern weiter rückläufig und für HIV unverändert ist.

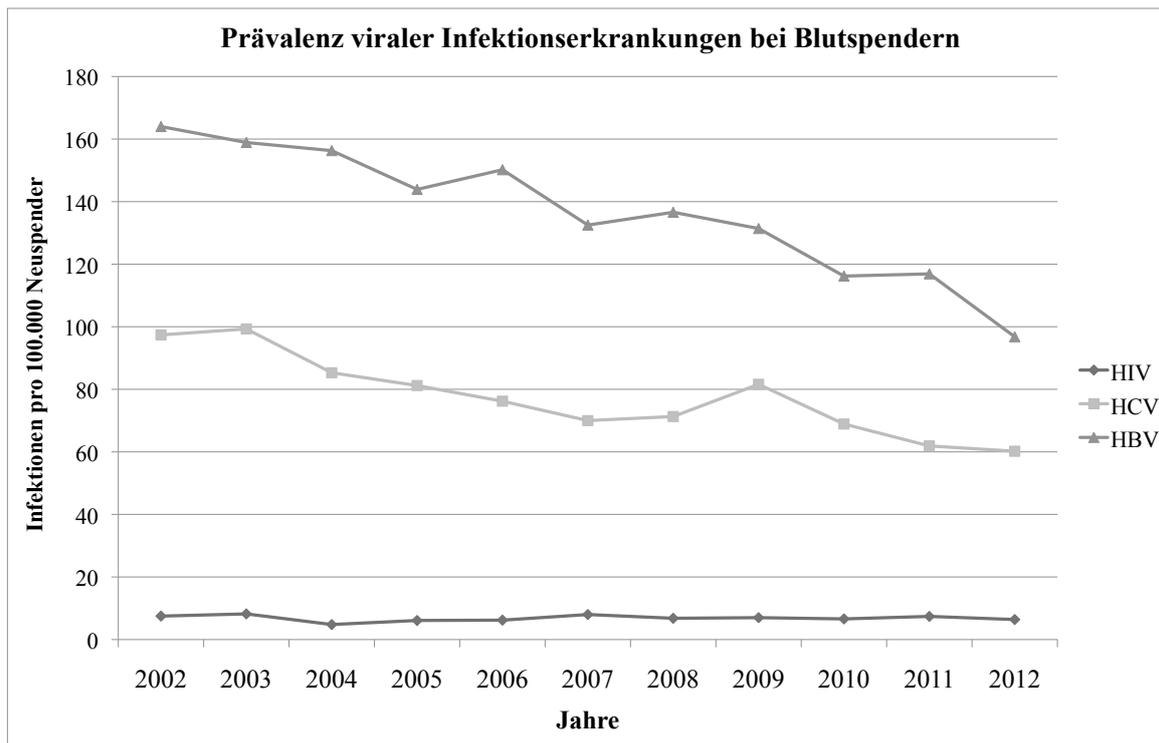


Abbildung 3: Prävalenz der HIV-, HCV-, HBV- Infektionen bei Neuspendern in Deutschland; nach veröffentlichten Daten des RKI nach TFG §22 für die Jahre 2002-2012, (Robert-Koch-Institut, 2014)

Bei den Mehrfachspendern belief sich im Jahr 2012 die nachgewiesene Serokonversion auf 3,3 für HIV, 2,4 für HCV und 1,2 für HBV je 100.000 Mehrfachspender. Dabei besteht für HIV ein ansteigender Trend seit 2001, während für HCV und HBV ein Rückgang der Infektionen zu sehen ist (Robert Koch-Institut, 2014).

Für Deutschland liegen zwei Studien vor, in denen das verbleibende Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende dargestellt wurde. Offergeld et al. berechneten dies für zwei sich überlappende Zeiträume (2000 bis 2002) basierend auf den infektionsepidemiologischen Daten der Blutspender (Offergeld, 2005). Hourfar et al. untersuchten 80% der Blutspenden in Deutschland der Jahre 1997-2005 zusätzlich auf virale Genome und analysierten so das verbleibende Infektionsrisiko. *Tabelle 2* stellt die Ergebnisse beider Studien zusammen und zeigt den Sicherheitsgewinn durch den zusätzlichen Nachweis der viralen Genome.

Studie	Infektion	Testung	diagnostisches Fenster	Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende	
				2000-2001	2001-2002
Offergeld et al.	HIV	anti HIV 1/2	22	1 : 2.300.000	1 : 2.770.000
		anti HIV 1/2 + NAT	11	1 : 4.640.000	1 : 5.540.000
	HCV	anti HCV	66	1 : 410.000	1 : 670.000
		anti HCV + NAT	10	1 : 2.730.000	1 : 4.400.000
	HBV	HBs Ag	50	1 : 250.000	1 : 230.000
		HBs Ag + minipool NAT	45	1 : 660.000	1 : 620.000
HBs Ag + Einzeltest NAT		34	1 : 880.000	1 : 820.000	
					1997-2005
Hourfar et al.	HIV	anti HIV 1+NAT	10,6		1 : 4.300.000
	HCV	anti HCV + NAT	50		1 : 10.880.000
	HBV	HBs Ag [*] + NAT	7		1 : 350.000
		HBs Ag [#] + NAT	11,4		1 : 370.000
		HBs Ag ^{**} + NAT			1 : 360.000

^{*} HBsAg (Abbot PRISM) für HBs Ag Screening verwendet

[#] HBsAg EIA (Enzymatisches Immunsorptionsverfahren: u.a. Enzygnost HBsAg 5.0) für HBs Ag Screening verwendet

Tabelle 2: Geschätztes Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende in Deutschland, (modifiziert nach Hourfar, 2008; Offergeld, 2005)

Das geschätzte Risiko einer unentdeckten Infektion war für HBV vergleichsweise hoch und erreichte unter keinem der hier dargestellten Testverfahren das niedrige Niveau der beiden anderen viralen Infektionen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Zahlen des Hämovigilanzbericht für transfusionsbedingte virale Infektionen wider. In den Jahren 1997–2014 wurden in Deutschland 24 HBV-Infektionen, sowie 20 HCV-Infektionen und sechs HIV-Infektionen nachweislich durch eine Transfusion übertragen (Funk, 2015).

Im Weiteren soll diesem erhöhten Risiko für eine HBV-Infektion in der Blutspende auf den Grund gegangen werden. Dazu werden das Hepatitis-B-Virus und seine Besonderheiten in der Diagnostik betrachtet.

2.2 Hepatitis-B

2.2.1 Krankheitsbild und Pathophysiologie

Das Hepatitis-B-Virus gehört zur Familie der Hepadnaviridae, ist ein umhülltes Virus, hepatotrop und nicht zytopathogen. Das Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg) ist das Hauptantigen der lipidhaltigen Proteinhülle des Virus, das ikosaedrische Nukleokapsid wird

vom Hepatitis-B-core-Antigen (HBcAg) gebildet. Das Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg) ist eine in das Plasma sezernierte Form des HBc-Proteins. Im Kapsid befindet sich die teilweise doppelsträngige Virus-Desoxyribonukleinsäure (DNA), die nach dem Eintreten des Virus in den Zellkern zu einer kovalent, geschlossenen, ringförmigen DNA (cccDNA) vervollständigt wird. Anschließend werden an der viralen DNA Boten-Ribonukleinsäuren (mRNA = messenger ribonucleic acid) synthetisiert und die oben beschriebenen Hepatitis-B-Hüllen- und Kapsidproteine mittels Translation gebildet. Danach erfolgt die DNA-Synthese an der mRNA durch reverse Transkriptase. Unterschieden werden acht verschiedene Genotypen des HBV (A bis H), basierend auf Variationen in der Nukleotidsequenz, die weltweit regional unterschiedlich verteilt sind und Einfluß auf die Wahl der medikamentösen Therapie haben (Ganem, 2004; Liaw, 2009).

HBV Replikation

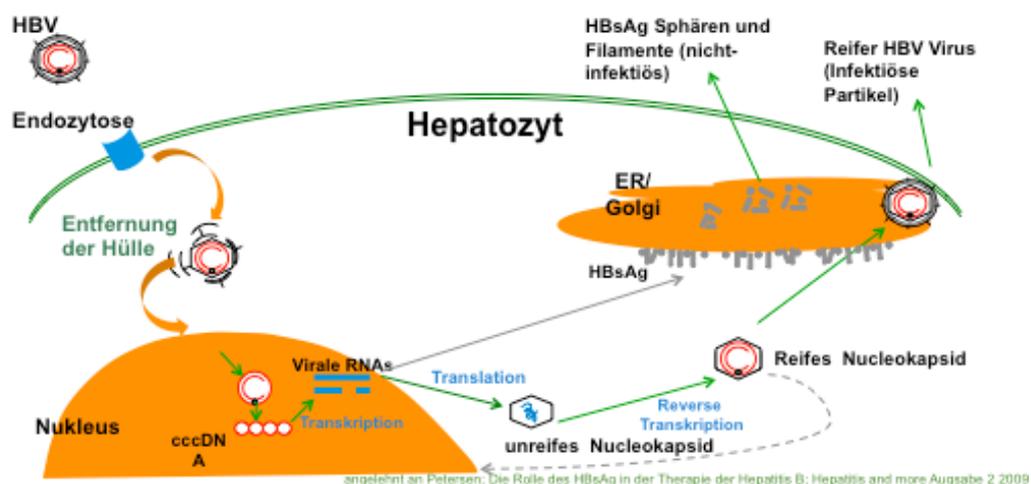


Abbildung 4: Replikation des Hepatitis-B-Virus in der Wirtszelle (nach Petersen, 2009)

ER= Endoplasmatisches Reticulum, Golgi= Golgi Aparat.

Der Mensch ist der einzige Wirt des Virus. Das HB-Virus findet sich in Speichel, Tränenflüssigkeit, Muttermilch, Vaginalsekret, Sperma und Aszites-Flüssigkeit und kann intravenös, perkutan und über Schleimhautkontakt übertragen werden (Lavanchy, 2004). In Deutschland wird die sexuelle Exposition als bedeutsamster Übertragungsweg vermutet. Desweiteren werden stattgefunden operative und invasionsdiagnostische Eingriffe genannt,

sowie das gemeinsame Wohnen mit einem HBV-Infizierten und Injektionen im Ausland (Robert Koch-Institut, 2013).

Von der Immunantwort des Wirts abhängig, kann sich das Erscheinungsbild einer Hepatitis-B-Infektion von einer asymptomatischen, selbstlimitierenden Infektion bis hin zu einer tödlich verlaufenden fulminanten Hepatitis darstellen. Die akute und selbstlimitierende Hepatitis ist verbunden mit einer starken T-Zell-Aktivierung, den CD4+ T-Helferzellen und CD8+ zytotoxischen T-Zellen. Die fulminante Hepatitis ist damit Ausdruck einer starken Immunantwort und raschen Viruselimination (Liaw, 2009). Nach einer Inkubationszeit von 45-180 Tagen weist die Prodromalphase der akuten Hepatitis-B eine unspezifische Symptomatik auf (u.a. Unwohlsein, Gelenkschmerzen, Appetitlosigkeit, Fieber). Anschließend kann sich das Bild einer ikterischen Hepatitis ausbilden, die bis zu vier Wochen andauert, gefolgt von einer Rekonvaleszenzphase von bis zu vier Monaten (Dietel, 2012). Wie beschrieben, ist das Virus selbst nicht zytotoxisch, vielmehr ist die Zellschädigung vom Ausmaß der T-Zell-Aktivierung und der damit ausgelösten antigen-unspezifischen sekundären Entzündungsreaktion abhängig. Zellpopulationen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems, wie Tumor-Nekrose-Faktor α , freie Radikale und Proteasen sind zum großen Teil für die Leberschädigung verantwortlich (Ganem, 2004). Symptomatische Hepatitiden treten im Kindesalter selten auf. Bei Erwachsenen verlaufen 1/3 der akuten Infektionen symptomatisch, eine fulminante Hepatitis mit einer Sterblichkeit von bis zu 70% wird in weniger als 1% der Fälle gesehen (Liaw, 2009).

Als chronisch gilt die HBV-Infektion bei einem positiven HBsAg-Nachweis von mindestens sechs Monaten (Cornberg, 2011). Bei diesen Patienten ist die virusspezifische T-Zell-Antwort ungenügend und kann eine anhaltende Entzündungsreaktion ohne Elimination des Virus bewirken. Das Risiko zur Chronifizierung korreliert mit dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion und ist bei immunsupprimierten Patienten erhöht. Während bei 90% der perinatal infizierten Kinder die Infektion persistiert, nimmt die Rate der chronisch Infizierten mit zunehmendem Lebensalter ab und liegt im Erwachsenenalter bei 1-5% (Lok, 2007). Eine Ausheilung ist nach Therapie oder auch spontan möglich und verbunden mit der Serokonversion des HBsAg zu AntiHBs, der die Konversion des HBeAg zu Anti-HBe (Antikörper des Hepatitis-B-Virus e Antigens) vorausgeht. Neben der chronischen Hepatitis mit dem Nachweis von HBsAg, HBV-DNA und Zeichen der entzündlichen Aktivität in der Leber, kennt man *HBsAg-Träger*. Bei diesen Patienten lässt sich bei positivem HBsAg keine oder niedrige Konzentrationen der HBV-DNA nachweisen. Dabei ist keine bzw. höchstens eine niedrige entzündliche Aktivität vorhanden. Dieser Trägerstatus existiert in einer

hochvirämischen Form mit hoch positivem Nachweis von HBsAg und HBeAg, der in eine chronische Hepatitis übergehen kann. Dagegen ist der niedrig virämische HBs-Träger in der Regel HBeAg negativ und niedrig replikativ. Unter Immunsuppression kann es aber auch hier zu einem Anstieg der Virämie und einer entzündlichen Aktivität kommen (Cornberg, 2011). Anders als in den von Cornberg et al. verfassten deutschen Leitlinien zur Hepatitis-B-Infektion werden in der internationalen Literatur verschiedene Stadien der chronischen Infektion unterschieden, die von der Immuntoleranzphase über die Immunbereinigungsphase bis hin zur Erlangung der vollständigen Immunität reichen (Ocama, 2005; Lai, 2003). Die chronische Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom verbunden. Als Risikofaktoren gelten eine hohe Virus-DNA-Konzentration ($>1 \times 10^4$ Kopien/mL), das männliche Geschlecht, höheres Alter, der serologische HBeAg-Nachweis, eine Reversion des HBeAg oder eine Virus-Reaktivierung, eine virale Superinfektionen sowie eine schwere Leberschädigung (Lok, 2007). Von den Patienten mit einem HBV-DNA-Nachweis von $>2 \times 10^{4-5}$ IU/mL entwickeln ca. 3-4% pro Jahr eine Leberzirrhose (Liaw, 2009).

2.2.2 Epidemiologie

Hepatitis-B ist weltweit verbreitet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) vermutet, daß weltweit etwa 2 Milliarden Menschen mit dem Virus infiziert sind. 240 Millionen (Mio.) Personen leiden an chronischer Hepatitis-B (WHO, 2009; WHO, 2016). Jährlich versterben 500.000 bis 1,2 Mio. Menschen an chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder am primären hepatozellulären Karzinom: Erkrankungen, die durch das Virus verursacht werden (Liaw, 2009).

Vor allem in Asien und in großen Teilen Afrikas ist die chronische Hepatitis-B-Infektion weit verbreitet und wird für gewöhnlich perinatal oder in der Kindheit erworben. Die Prävalenz für HBs-Träger variiert dabei in unterschiedlichen Regionen der Welt und liegt zwischen $>8\%$ (hoher Endemität) und $<2\%$ (niedrige Endemität) (Lavanchy, 2004; Lok, 2007)). Innerhalb Europas werden regionale Prävalenzunterschiede (0,1% bis 8%) beobachtet (Rantala, 2008). Deutschland zählt mit einer gemittelten Seroprävalenz für HBsAg von 0,3% (95% CI 0,2-0,6%) zu den Ländern mit einer niedrigen Prävalenz. Die Seroprävalenz von Anti-HBc als Marker einer stattgefundenen oder aktuellen Infektion liegt bei 5,1%, die Prävalenz von Anti-HBs, dem Marker einer durch Impfung erworbenen Immunität oder durchgemachten Infektion, bei 22,9% (95% CI 21,5-24,5%) in der Gesamtpopulation (Seedat, 2013).

Entsprechend den Festlegungen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) wurden für das Jahr 2012 in Deutschland 1670 Hepatitis-B-Fälle gemeldet, wovon in 679 Fällen – nach den

Referenzdefinitionen – das klinische Bild einer akuten Hepatitis sowie der laborchemische Nachweis vorlag. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,8:100.000 Einwohnern. Unter den einzelnen Bundesländern zeigen sich Differenzen von 0,5-2,2:100.000 Einwohner. Das Saarland zählt danach mit 2,2:100.000 Einwohner zu den Bundesländern mit höherer Inzidenz. Bei Männern ist die Inzidenz mit 1,2 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner deutlich höher als bei Frauen (0,5:100.000 Einwohner). Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Männern zwischen 30-39 Jahren, bei Frauen zum Einen zwischen 20-24 Jahren und mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel zwischen 30-39 Jahren. Kinder weisen eine niedrige Inzidenz auf, was den Einfluss der Standardimpfung verdeutlicht. Es ist aber zu berücksichtigen, dass eine Infektion bei Kindern häufig symptomarm verläuft, weswegen nicht diagnostizierte Infektionen möglich sind (Robert Koch-Institut, 2013).

Abbildung 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der Inzidenzen von HBV, sowie HCV und HIV im Vergleich. Seit 2001 ist die Zahl an Neuerkrankungen von HBV rückläufig, was mit dem verbesserten Impfschutz der Bevölkerung seit Einführung der generellen Schutzimpfung im Kindesalter zusammenhängen dürfte (Seedat, 2013).

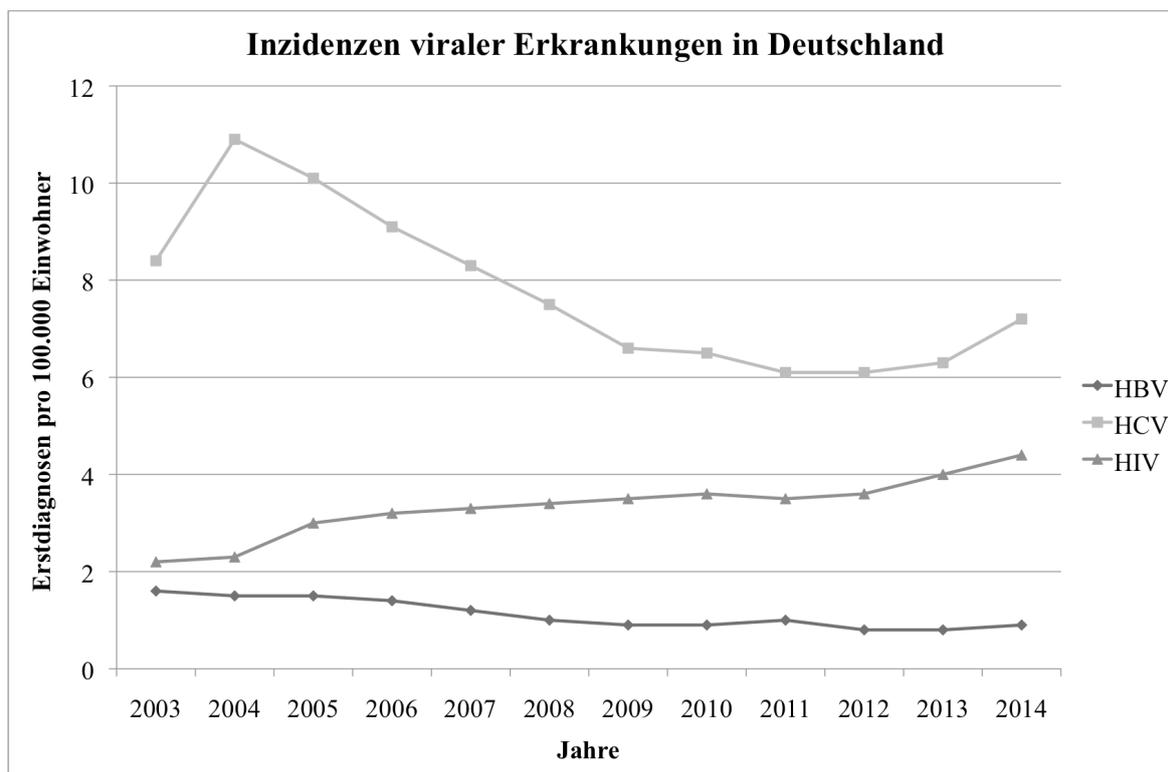


Abbildung 5: Jährliche Inzidenzen für HIV, HCV und HBV in Deutschland, Daten aus infektionsepidemiologischen Jahrbüchern des RKI für die Jahre 2003-2014

Betrachtet man die aufgeführten epidemiologischen Daten mit den infektiologischen Daten im Transfusionswesen (unter 2.1.3) von HIV, HCV und HBV, ist die Rate der

transfusionsbedingten HBV-Infektionen überraschend hoch. Zu berücksichtigen ist, dass der negative Nachweis des Antikörpers des Hepatitis-core-Antigen (AntiHBc) erst im Jahr 2005 in das Infektionsscreening der Blutspender mit aufgenommen wurde und damit in den Jahren nach 2005 mehr HBV-Infektionen verhindert werden konnten. Der *Arbeitskreis Blut* geht davon aus, dass von 18 transfusionsbedingten HBV-Infektionen in den Jahren 1995-2003, sieben Infektionen durch eine Untersuchung auf Anti-HBc hätten vermieden werden können (Burger, 2005).

2.2.3 Therapie

In 95-99% der Fälle heilt die akute Hepatitis spontan aus und bedarf keiner medikamentösen Therapie (Cornberg, 2011). Die Behandlung der unspezifischen Symptome und das Monitoring der Erkrankung stehen dann im Vordergrund. Risikopatienten für ein hepatozelluläres Karzinom brauchen eine regelmäßige Überwachung des Leberstatus mittels Ultraschall und Untersuchung auf α -Fetoprotein (Liaw, 2009).

Die Indikation zur antiviralen Therapie ergibt sich bei Kranken mit schwerer akuter oder fulminanter Hepatitis durch Einschränkung der Leberfunktion. Patienten mit chronischer Hepatitis sollten grundsätzlich behandelt werden. Die Indikation richtet sich dabei nach der Höhe der Virusreplikation, dem Fibrose- und Entzündungsstatus in der Biopsie und nach der Transaminasenaktivität im Serum (Cornberg 2011). Ziel der Therapie ist es, die virale Replikation zu minimieren und damit die Risikofaktoren für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom zu senken (Ocama, 2005; Lok, 2007). Zur Therapie zugelassene und weitläufig verwendete Medikamente sind neben Interferon- α und pegyliertem Interferon- α 2a, Nukleosid- und Nukleotidanaloga (Lavanchy, 2007). Aufgrund ihrer raschen und wirksamen Inhibition der viralen Polymerase und reversen Transkriptase werden die Nukleosid- und Nukleotidanaloga für Patienten mit drohender oder bestehender hepatischer Dekompensation bevorzugt verwendet (Liaw, 2009). In Langzeitstudien zeigte sich jedoch, dass die Effektivität der Medikamente (Telbivudin, Lamivudin und Adefovir) durch die Bildung viraler Resistenzen abnahm (Ganem, 2004; Lavanchy, 2004). Entecavir und Tenofovir scheinen die potentesten Substanzen zu sein, da sie eine höhere Barriere zu Resistenzbildungen erreichen können (Chang, 2006, Liaw, 2009). Außerdem zeigte sich unter der Therapie mit Tenofovir eine histologisch gesicherte Reduzierung von Fibrosebildung und Leberzirrhose (Marcellin, 2013). In Bezug auf eine erreichte und anhaltende Serokonversion einschließlich der Vorbeugung eines hepatozellulären Karzinom liegens die Interferone im Vorteil (Cornberg, 2011). Sie haben eine begrenzte Therapiedauer und scheinen vor allem bei

Patienten mit kompensierten Hepatitiden mit nur milde erhöhten Transaminasen, Patienten mit Genotyp A, jungen Patienten und Frauen erfolgversprechend zu sein (Liaw, 2009). Ihre Anwendung kann mit einer Erhöhung der Transaminasen einhergehen, daher sind sie für Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung und Leberzirrhose nicht geeignet. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen umfassen grippeähnliche Symptome, Myelosuppression, emotionale Labilität, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Haarverlust (Lok, 2007). Die beschriebenen wirksamen Medikamente sind für ressourcenbeschränkte Länder, meist Hochendemiegebiete, oft nicht zugänglich (WHO, 2009).

2.2.4 Diagnostik und diagnostisches Fenster

Die Diagnose einer HBV-Infektion wird an Hand der auftretenden klinischen Symptome, der serologischen Marker und der laborchemischen Nachweise der Leberentzündung gestellt. Mit Hilfe der Leberbiopsie stuft man das Ausmaß der Nekroinflammation und Leberfibrose ein. In Verlaufuntersuchungen mit Ultraschall und nichtinvasiven bildgebenden Verfahren wird die Leber regelmäßig überprüft, um so die Entstehung einer Leberzirrhose oder des hepatozellulären Karzinoms rechtzeitig aufzudecken (Liaw, 2009).

Das Auftreten und die Persistenz der serologischen Infektionsmarker folgen einem zeitlichen Ablauf und charakterisieren die oben beschriebenen Verlaufsformen der Hepatitis-B. Sie sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

Verlaufsform	serologischer Nachweis
akute Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • HBs Ag positiv und Anti HBc IgM hoch positiv • bei fehlendem HBsAg: HBe Ag positiv, HBV- DNA Nachweis • Verlauf < 6 Monate
chronische Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • HBs Ag positiv > 6 Monate • persistierend oder intermittierend erhöhte ALT- Werte • HBV- DNA initial > 2000 IU/mL • Leberbiopsie mit Zeichen der chronischen Hepatitis
HBs Ag - Träger- Status	<ul style="list-style-type: none"> • HBs Ag positiv >6 Monate • persistierend normale ALT – Werte • Leberbiopsie ohne wesentliche Hepatitiszeichen • <i>hochvirämisch</i>: HBe Ag positiv, HBV- DNA > 2000IU/mL (selten: HBe Ag negativ bei HBe Ag - negativen HBV- Varianten) • <i>inaktiv</i>: HBe Ag negativ; HBV- DNA < 2000IU/mL
ausgeheilte Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • bestätigter Nachweis von Anti HBc • HBsAg negativ • HBV- DNA negativ

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der Hepatitis B-Infektion; modifiziert nach der Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (Cornberg, 2011) ALT = Alanin Amino Transferase

Die Diagnostik der serologischen Marker erfolgt für die viralen Proteine durch enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (Enzyme-linked immunosorbent assay = ELISA) oder ähnliche Verfahren und für die virale DNA mittels quantitativer

Nukleinsäurenachweisverfahren (NAT), wie der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Arbeitskreis Blut, 2000).

In der Frühphase einer akuten Hepatitis B Infektion ist es möglich, dass der Nachweis des HBsAg nicht gelingt (Cornberg, 2011). *Abbildung 6* stellt den zeitlichen Verlauf der Marker dar. Mit sensitivsten Verfahren, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden soll, ist nach 10-14 Tagen die virale DNA als Erstes im Serum nachweisbar. Sie ist der Marker für die Virämie und Ausdruck der Infektiosität und in der akuten und chronischen Form der Infektion zu finden. Grund für das verzögerte Auftreten der serologischen Marker ist die virale Verdopplungszeit des Virus von 2,56 Tagen (95% CI: 2,24–2,97), die signifikant länger ist als die des HIV und HCV (<1 Tag) (Busch, 2004). Problematisch ist dies vor allem in der Transfusionsmedizin, da das Blut in dieser diagnostischen Lücke hochinfektiös sein kann (Stramer, 2011). Frühestens 45-60 Tage nach der Infektion ist das HBsAg im Serum nachweisbar. Der Befund geht dem Anstieg der Transaminasen und der klinischen Symptomatik voraus, ist während der symptomatischen Phase nachweisbar und verschwindet im Fall einer akuten Infektion etwa ein bis zwei Monate nach Auftreten des Ikterus. Wenige Wochen nach dem Verschwinden des HBsAg ist sein entsprechender Antikörper (Anti-HBs) im Serum zu finden und verbleibt mehrere Monate über das HBsAg hinaus im Serum (Liaw, 2009). Das Hepatitis-B-Antigen e (HBeAg) ist eine sekretierte Form des HBcAg. Es hat eine immunmodulatorische Eigenschaft und unterdrückt die Erkennung HBcAg-markierter Zellen durch die Lymphozyten, ein wesentlicher Mechanismus zur effektiven Immunreaktion. Dies erlaubt eine erhöhte Produktion und Sekretion des Virus. So hilft die Bestimmung von HBeAg hochinfektiöse HBV-Träger von weniger infektiösen zu unterscheiden. Andererseits spricht die Serokonversion zu Anti-HBe bei chronischen HBV-Trägern für eine spontane oder therapieinduzierte Verbesserung der Infektion (Gerlich, 2013). Das Anti-HBc in IgM-Form lässt sich bei der akuten Hepatitis in hoher Zahl nachweisen und fällt mit der Ausheilung ab. Anti-HBc-IgG bleibt in vielen Fällen über Jahre hinaus im Blut nachweisbar und wird so zum Indikator eines stattgefundenen Kontakts mit dem Erreger (Cornberg, 2011).

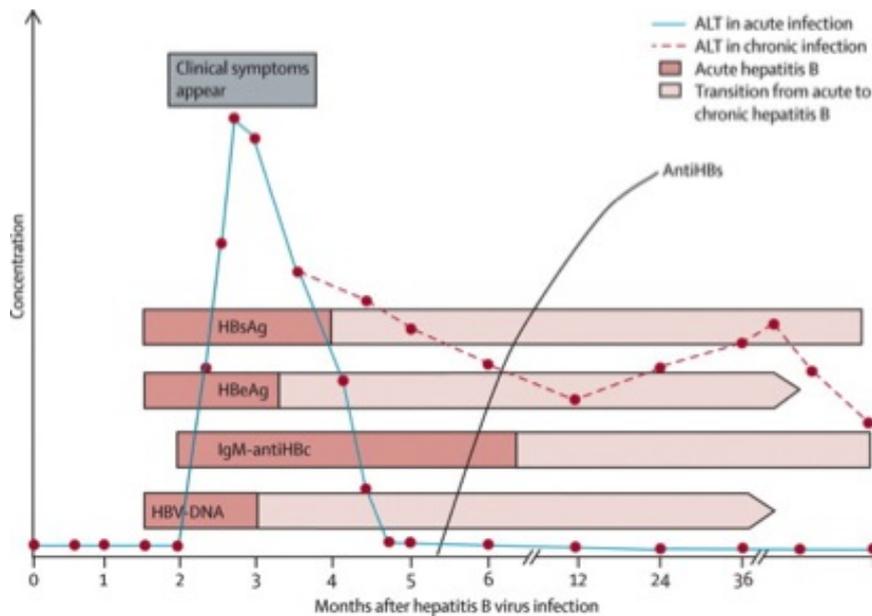


Abbildung 6: Verlauf der serologischen Infektionsmarker für Hepatitis B; aus: Hepatitis B virus infection, Lancet 2009 (Liaw, 2009).

Concentration = Konzentration der Marker, months after Hepatitis-B virus infection = Monate nach Hepatitis-B Virus Infektion; clinical symptoms = klinische Symptome, ALT = Alanin Amino Transferase, transition from acute to chronic Hepatitis-B = Übergang von akuter zu chronischer Hepatitis-B.

Das Auftreten der infektionsserologischen Marker kann unterschiedliche Verläufe aufweisen. Eine Sonderform ist hier die *okkulte Infektion*. Bei Patienten mit dieser Verlaufsform ist HBsAg nicht nachweisbar, während die virale DNA detektierbar ist. Als mögliche Erklärung gelten eine zu schnelle Immunantwort mit fehlender Entwicklung von HBsAg, die Bildung von Immunkomplexen, die die Antigene neutralisieren und maskieren, sowie das Vorliegen mutierter HB-Viren, die keine oder eine für den Nachweis zu geringe Menge an HBsAg bilden (Raimondo, 2007; Gerlich, 2010). Eine weitere besondere Infektionsform ist der „*Anti-HBc only*“-Status. HBsAg und Anti-Hbs sind negativ, begleitet von einer niedrigen Virämie bei positivem Anti-HBc-Nachweis. Diese Form geht nicht mit einer Hepatitis einher, kann aber durch eine Blutspende die Infektion übertragen und bei einem Immunsupprimierten die Reaktivierung der HBV-Replikation auslösen (Cornberg, 2011).

2.2.5 Hepatitis-B-Testung in der Transfusionsmedizin

Bei Nachweis einer Hepatitis-B-Infektion wird ein Spender für mindestens 5 Jahre von der Blutspende ausgeschlossen. Wie unter 2.1.2 beschrieben ist für die Freigabe der Spende der fehlende Nachweis von HBsAg und Anti-HBc Voraussetzung (Richtlinien, 2010).

Seit 1969, dem Einführungsjahr der HBsAg Screeningtestung in der Blutspende, nahm die Rate an transfusionsvermittelten Hepatitis-B-Infektionen dramatisch ab. Die sensitivsten Testverfahren können eine Menge von < 0.1 ng/ml HBs-Ag nachweisen (Niederhauser, 2011). Durch verbesserte Technologien hofft man die Spanne der diagnostischen Lücke

weiter zu reduzieren (Busch, 2004). 2005 wurde nach einem Votum des *Arbeitskreises Blut* die zusätzliche Testung auf Anti HBc in der Blutspende standardmäßig eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt lag das Risiko, dass nach alleiniger Testung auf HBsAg eine infizierte Blutkonserve unentdeckt in Umlauf kommt, bei 1:230.000 und damit 20fach höher als das für HIV und HCV. Als Grund hierfür wurden zum einen das diagnostischen Fenster, zum anderen die beschriebenen *okkulten Infektionen* verantwortlich gemacht (Burger, 2005). Wie HBsAg ist Anti-HBc (IgM) ein Marker der akuten Infektion (siehe 2.2.4). Anti-HBc ist aber meist auch dann zu finden, wenn HBsAg nicht ausreichend von den Hepatozyten exprimiert wurde. Laut Paul-Ehrlich-Institut hätten von den 36 transfusionsbedingten Infektionen in den Jahren 1995 bis 2003 sieben Fälle durch die zusätzliche Testung verhindert werden können. Zu bedenken sind die hohe Anzahl an „falsch positiven“ Anti-HBc-Spenden. In Studien zeigte sich, dass der Großteil der Anti-HBc positiven Spender auch Anti-HBs positiv war (Burger, 2005; Niederhauser, 2011). In den deutschen Richtlinien wurde deswegen festgelegt, dass eine Anti-HBc positive Blutspende zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden kann wenn sie Anti-HBs ≥ 100 IU/L und in einem sensitiven HBV-DNA-Nachweis (Mindestsensitivität 12 IU/ml) negativ ist. Kommt es in der alle zwei Jahre stattfindenden Anti-HBs-Titerbestimmung beim Spender zu einem Anti-HBs Abfall < 100 IU/L, darf die Spende nicht verwendet werden (Richtlinien, 2010).

Das größte Risiko für eine unentdeckt infizierte Blutspende ist die diagnostische Lücke in der Frühphase der Infektion. Als mögliches Mittel zur Verkürzung dieser Phase wurde die Einführung der Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) diskutiert, die in der Blutspende auch für HCV und HIV-1 angewendet wird. (Richtlinien, 2010). Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass durch den Nachweis der HBV-DNA mittels NAT diese diagnostische Lücke durch Minipool-NAT (*minipool nucleic acid testing*; MP-NAT) um 9-11 und durch Einzeltestung-NAT (*individual donation nucleic acid testing*; ID-NAT) um 25-36 Tage reduziert werden kann. Während die Sensitivität in der frühen Phase der Infektion für HBsAg-Testverfahren bei 31-63% liegt, beträgt sie für MP-NAT 55-71% und für ID-NAT bei 82-99% (Busch, 2004). Dabei ist die Sensitivität des DNA-Nachweises abhängig von der erreichten Nachweisgrenze des Testverfahrens, sowie von der Verwendung von Minipool oder Einzeltestungen. Durch eine Reduktion der Poolgröße können mehr seronegative und HBV-DNA positive Blutspenden detektiert werden (Niederhauser, 2011). Am häufigsten Verwendung finden Minipools von 16-96 Blutproben. Angeboten werden Triple-Testverfahren mit HCV/HIV und HBV-DNA Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (*polymerase chain reaction*; PCR) (Roche, 2012) oder transkriptionvermittelten Testverfahren

und Hybridisierungsschutzverfahren (Novartis) jeweils mit Poolgrößen von 16 Proben und Einzeltestungen (U.S. Food and Drug Administration-FDA, 2009). Busch et al. berechneten die Kosteneffektivität für die Einführung der HBV-DNA-Testung in der Blutspende im Vergleich zu den bisher angewandten Testungen von HBsAg und Anti-HBc, und zeigten, dass eine Hinzunahme der HBV-DNA-Testung in einer Tripletestung bei gleichzeitigem Wegfall der Anti-HBc-Testung zu Mehrkosten führen würde. Dies gelte für die Minipooltestung und mehr noch für die Einzeltestung (Busch, 2004).

Neben der Diagnostik in der frühen Infektionsphase sind mit Hilfe der HBV-DNA-Nachweise auch die beschriebenen *okkulten Infektionen* detektierbar, aber in einem geringeren Maße als dies der Anti-HBc-Nachweis vermag. Eine sehr sensitive ID-NAT wäre notwendig, um okkulte chronische Träger im gleichen Maße wie die Anti-HBc-Testung zu detektieren. Dies wird jedoch vom *Arbeitskreis Blut* in Deutschland derzeit als nicht realisierbar eingestuft (Burger, 2005). Wie bei HCV und HIV wird eine Untersuchung auf HBV-DNA, den fehlenden Nachweis der serologischen Infektionsparameter nicht ersetzen können (Richtlinien, 2010), denn es gibt HBsAg-positive, HBV-DNA-negative Blutspender beispielsweise Spender im HBsAg-Trägerstatus in der inaktiven Phase (*Tabelle 3*) aber auch solche, die mit HBV-Mutanten infiziert sind, deren DNA-Detektion mit den bisherigen Testverfahren nicht möglich ist. Busch et al. schätzen insgesamt den gewonnenen Vorteil durch die zusätzliche Einführung der MP-NAT in der Blutspende geringer ein als durch eine Verbesserung der HBsAg-Assays (Busch, 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wegen der diagnostischen Lücke in der Frühphase und der Variabilität im Verlauf der Infektion eine eindeutige Detektion der HBV-infizierten Blutspende weiterhin eine Herausforderung darstellt. Sicherem Schutz vor einer Infektionsübertragung würde die Prävention dieser Erkrankung beim Spender erreichen.

2.3 Prävention: die Hepatitis-B-Impfung

2.3.1 Expositionsprophylaxe und passive Immunisierung

Die Aufklärung der Bevölkerung über häufige Übertragungswege, erhöhte Infektionsrisiken und das Krankheitsbild der Hepatitis-B ist ein wichtiger Teil der Expositionsprophylaxe. Entsprechend der Übertragung des Virus beinhaltet sie Schutzmaßnahmen beim Umgang mit potentiell kontagiösem Material (z.B. Handschuhpflege) und beim Geschlechtsverkehr.

In der postexpositionellen Prophylaxe bekommt das Neugeborene einer HBsAg-positiven Mutter unmittelbar nach der Geburt Impfstoff und HBV-Immunglobulin in einer

Simultanimpfung verabreicht. Die begonnene Grundimmunisierung wird in den folgenden Monaten (zweite Injektion \geq erster Lebensmonat; dritte Injektion: \geq fünf Monate nach zweiter Injektion) vervollständigt. Bei unbekanntem HBsAg-Status der Mutter wird zunächst mit der Grundimmunisierung (aktive Impfung) des Kindes begonnen, und bei nachträglich festgestelltem HBsAg-positivem Status der Mutter das Kind passiv mit Immunglobulin nachgeimpft (Ständige Impfkommission, 2015).

2.3.2 Aktive Immunisierung – Impfcharakterisierung

Zunächst gewonnen aus dem Plasma von HBsAg-Trägern, steht seit 1986 ein rekombinanter Impfstoff für die aktive Immunisierung zur Verfügung (WHO, 2009). Die aktive Substanz ist hierbei HBsAg des Subgenotypen A2 (Gerlich, 2013; Stramer, 2011), das in Hefezellen gentechnologisch gezüchtet, anschließend in mehreren Schritten gereinigt und an Aluminiumhydroxid adsorbiert wird. Der Impfstoff liegt monovalent oder in Kombinationsimpfstoffen vor. Die Menge an HBsAg pro Dosis Impfstoff variiert im monovalenten Impfstoff je nach Impfstoffprodukt von 5-10 μ g für Kinder, 10 oder 20 μ g für Erwachsene und 40 μ g für Dialysepatienten (Hartmann, 2002).

Nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) erhalten alle Kinder eine generelle Schutzimpfung im zweiten, dritten und vierten Lebensmonat, sowie im 11.-14. Lebensmonat im Rahmen einer hexavalenten Kombinationsimpfung, die neben der Impfung gegen Hepatitis-B, Impfstoffe gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ B und Poliomyelitis enthält. Ebenso sollten alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen unter 17 Jahren mit drei Gaben (zweite Gabe nach vier Wochen und dritte Gabe nach sechs Monaten) geimpft werden (Standardimpfung). Im Erwachsenenalter wird allen Menschen, die zu einer sogenannten Risikogruppe gehören eine Hepatitis-B Impfung mit denselben Impfabständen als sogenannte *Indikationsimpfung* empfohlen. In Tabelle 4 sind diese Risikogruppen zusammengefasst. Seit 2013 empfiehlt die STIKO eine Auffrischungsimpfung nur noch für Menschen mit humoraler Immundefizienz oder mit besonders hohem individuellen Expositionsrisiko, wenn in Titerkontrollen Anti-HBs <100 IU/L nachgewiesen wird (Ständige Impfkommission, 2015). Die bis dahin empfohlene und praktizierte Boosterimpfung aller Risikogruppen nach 10 Jahren (Ständige Impfkommission, 2012) wurde international diskutiert und laut aktueller Studienlage nicht für notwendig befunden. Denn nach erfolgreicher Impfung zeigte sich auch bei einem Titerabfall eine suffiziente sekundäre Immunantwort nach Antigenkontakt (Kane, 2000; Leuridan, 2011).

In Deutschland herrscht keine Impfpflicht. Nach einem Aufklärungsgespräch über Nutzen, mögliche Impfreaktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen soll sich der Patient bewusst für die Impfung entscheiden können. Wenn eine akut behandlungsbedürftige Erkrankung vorliegt, sollte die Impfung vorerst nicht durchgeführt werden und frühestens zwei Wochen nach der Genesung erfolgen (Ständige Impfkommision, 2015).

Indikationsimpfungen für Hepatitis B nach der STIKO, Stand August 2015

- Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. -suppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist, z.B. HIV-Positive, Hepatitis-C-Positive, Dialysepatienten
 - Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositionsrisiko, z.B. Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i.v. Drogenkonsumenten, Gefängnisinsassen, ggf. Patienten psychiatrischer Einrichtungen
 - Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko, z.B. expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Auszubildender, Labor- und Reinigungspersonal), Ersthelfer, Polizisten, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen)
 - Reiseindikation individuelle Gefährdungsbeurteilung erforderlich
-

Tabelle 4: Indikationsimpfungen nach Impfeempfehlungen der STIKO für Hepatitis B; Epidemiologisches Bulletin des RKI, August, 2015

Die Impfung zeigt eine gute Verträglichkeit. Meldepflichtig nach dem Infektionsschutzgesetz sind Impfkomplicationen, d.h. Ereignisse nach Impfungen, die über das Maß einer zeitlich begrenzten Impfreaktion wie Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle oder Temperaturerhöhung und Gliederschmerzen, hinausgehen (Infektionsschutzgesetz, 2013). Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) an das Paul-Ehrlich-Institut erfolgten in den Jahren 1995 bis 2000 bei 1:41.000 abgegebenen Impfdosen, Meldungen auf schwerwiegende UAW-Verdachtsfälle bei 1:60.000 abgegeben Impfdosen Die Verdachtsfälle auf schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen betrafen neurologische Erkrankungen sowie Hautreaktionen (Hartmann, 2002). In der Vergangenheit wurden Einzelfallberichte vom zeitlichen Zusammenhang einer Hepatitis-B-Impfung mit dem Auftreten von Ausbrüchen schwerer Erkrankungen, wie dem plötzlichen Kindstod, der

Entwicklung von chronischem Müdigkeitssyndrom oder Multipler Sklerose veröffentlicht. Doch existiert nach heutigem Wissen keine Evidenz oder mögliche pathogenetische Erklärung für diese Ereignisse und damit kein Hinweis auf eine Assoziation der Impfung mit diesen Erkrankungen (Ascherio, 2001; Zuckerman, 2006).

2.3.3 Impfschutz und Impfwirkung

Im Impfschema reichen meist die beiden ersten Impfdosen aus, eine ausreichend hohe Impfantwort zu erzeugen und das immunologische Gedächtnis für eine sekundäre Immunantwort zu prägen. Die dritte Impfdosis stärkt die sekundäre Immunantwort und generiert schneller höhere Anti-HBs-Titer (Kane, 2000). In Deutschland wird ein Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L vier bis acht Wochen nach vollständigem Impfzyklus als erfolgreiche Immunisierung betrachtet (Cornberg, 2011). Eine Kontrolle des Impferfolgs wird für alle Personen mit Indikationsimpfung empfohlen, wobei bei der Reiseindikation eine Titerbestimmung nach individuellem Risiko erwogen werden kann (Ständige Impfkommission, 2015).

Bekannt ist, dass es im zeitlichen Verlauf zu einem Titerabfall kommt, der ausgehend von einer Immunität von Anti-HBs ≥ 10 IU/L (Francis, 2000; Zanetti, 2004) wie auch bei einem Ausgangstiter von ≥ 100 IU/L zu beobachten ist (Wainwright, 1997). In den beschriebenen Studien variiert der gemessene Anteil der Geimpften mit einem Titerabfall auf < 10 IU/L bzw. < 100 IU/L zwischen 10-50% in einem Zeitraum von fünf bis zehn Jahren, wobei Kinder die höchste Impfantwort, aber auch den schnellsten Titerabfall aufwiesen (Francis, 2000; Wainwright, 1997). Trotz des diskutierten Antikörperabfalls wird von einem Langzeitschutz durch die Impfung ausgegangen. In Studien wurden nach HBsAg-Präsentation das immunologische Gedächtnis (B-Gedächtniszellen) aktiviert und die Aktivierung von T-Lymphozyten und deren Proliferation nachgewiesen. Eine klinisch relevante Durchbruchinfektion wurde bei diesen Menschen nicht nachgewiesen (Kane, 2000). Das ist der Grund, weswegen nach aktueller Studienlage und internationalem Expertenkonsensus eine grundsätzliche Boosterimpfung für alle Geimpften nicht für notwendig erachtet wird und das Nachimpfen für Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Infektionsrisiko als zusätzliche Absicherung gilt und für „manche Länder erwogen werden kann“ (FitzSimons, 2005).

Im Vergleich zu jungen Impflingen können Ältere und Immunkomprimierte eine niedrigere oder insuffiziente Impfantwort entwickeln (Wainwright, 1997). Die übrige Bevölkerung spricht insgesamt gut auf die Impfung an und zeigt nach einer vollständigen Impfung eine Serokonversionsrate auf Anti-HBs ≥ 10 IU/L von $> 94\%$, bei Kindern und Jugendlichen von

>98% (Coates, 2001). Etwa 5-10% aller Geimpften werden als *low responder* bezeichnet, da sie nach drei Impfdosen nur einen Anti-HBs-Titer von 10-99 IU/L aufweisen. Der überwiegende Teil dieser Impflinge entwickelt nach weiteren Nachimpfungen einen ausreichenden Impfschutz (Anti-HBs \geq 100 IU/L), weswegen diskutiert wird, ob es sich bei solchen Impflingen um „*slow responder*“, also Menschen mit verzögerter Impfantwort, handelt (Francis, 2000). In der Studie von Clemens et al. bestätigt sich diese These, da alle Impflinge nach vollständigem Impfzyklus und drei Nachimpfungen einen ausreichenden Titer aufwiesen (Clemens, 1997). Die Rate echter *non responder* scheint also minimal zu sein. Als Risikofaktoren für eine initial unzureichende Impfantwort werden Übergewicht, männliches Geschlecht, Nikotinabusus, höheres Alter und genetische Dispositionen angeführt (Clemens, 1997; Francis, 2000).

Nachdem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits 1992 die Hepatitis-B-Impfung in ihre Impfeempfehlungen aufgenommen hatte, entschloss sich 1995 die STIKO diese Empfehlung auch für den Impfkalender von Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu übernehmen. Die zuvor – ausschließlich für Risikogruppen praktizierte Impfung – hatte keine erkennbaren Veränderungen in der epidemiologischen Infektionsrate gebracht (Hartmann, 2002; Lavanchy, 2004).

Die Standardimpfung von Kindern ab dem zweiten Lebensmonat und die Simultanimpfung von Kindern HBsAg-positiver Mütter führte vor allem in Ländern mit hoher Endemie zu einer dramatischen Reduktion der HBV-Transmission und den damit assoziierten Erkrankungen. Beispielsweise kam es in Taiwan von 1984 bis 2004 zu einer Reduktion von 68% der fulminanten Hepatitiden bei Kindern im Alter von 0 bis 1 Jahr und von 75% der hepatozellulären Karzinome bei Kindern im Alter zwischen 6 bis 14 Jahren (Chien, 2006). Wie unter 2.2.2 dargestellt, zeigt sich auch in Deutschland seit der Einführung der Säuglingsimpfung ein kontinuierlicher Rückgang der übermittelten Erkrankungen (Robert Koch-Institut, 2015).

2.4 Gesundheitsökonomische Evaluationen

Die generelle Hepatitis-B Schutzimpfung für Kinder ist aus der Perspektive der Gesellschaft kosteneffektiv für Länder mit mittlerer bis hoher Endemität (WHO, 2010). In einer Studie für Gambia (jährliches Bruttoinlandsprodukt von 300 US\$ pro Kopf) wurde berechnet, dass mit der Impfung 47 US\$ für ein sogenanntes behinderungs bereinigtes Lebensjahr (*disability adjusted life year: DALY*) aufgewendet werden müssen (Kim, 2007). In Ländern mit

niedriger Prävalenz war die Impfung von Menschen mit erhöhtem Infektionsrisiko verbunden mit einem gebesserten Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Lavanchy, 2004).

Die oben genannten Studien sind Beispiele für gesundheitsökonomische Evaluationen. Im Gesundheitssystem bedarf es ökonomischer Betrachtungen, da die zur Verfügung stehenden Mittel begrenzt sind. Im Sinne einer gerechten Verteilung bewertet die Gesundheitsökonomie medizinische Maßnahmen nach ökonomischen Aspekten. Diese Evaluationen können vergleichend oder nicht vergleichend sein (Schöffski, 2007: S.3-6). Bei letzteren werden die Kosten einer bestimmten Maßnahme (*cost analysis*) oder die Kosten für eine Krankheit (*cost of illness analysis*) berechnet. In beiden Formen der Evaluation können direkte und intangible Kosten berechnet werden. Direkte Kosten sind solche, die unmittelbar mit der Anwendung der Maßnahme anfallen (Kosten) oder verhindert werden (Nutzen), wie Medikamentenkosten oder eingesparte Kosten durch die Verhinderung einer Erkrankung. Dagegen stellen indirekte Kosten den Verlust oder den Gewinn dar, den die Gesellschaft durch die Erkrankung bzw. deren Behandlung eines Menschen erfährt, entsprechend eines sog. Produktionsausfalls. Intangible Kosten werden Kosten genannt, die nicht primär monetär berechnet werden können wie Zustände verbesserter Gesundheit oder Emotionen im Rahmen einer Erkrankung oder Behandlung (Schöffski, 2007: S. 53-67).

In gesundheitsökonomischen Studien werden unterschiedliche Typen verwendet, wie sie bei Schöffski et al. beschrieben werden. Aus nicht vergleichenden Studien lässt sich keine Entscheidung für oder gegen eine Methode treffen. Dafür sind vergleichende Studien notwendig. In einer Kosten-Kosten-Analyse (*cost-cost analysis*) werden Kosten von zwei oder mehr Methoden miteinander verglichen, mit dem Ziel die kostengünstigste zu ermitteln. Dagegen wird in einer Kosten-Nutzen-Analyse (*cost-benefit-analysis*) der Nutzen einer zu bewertenden Methode im Vergleich zu einer Alternativmethode (beispielsweise die bisher verwendete Methode) betrachtet. Dabei ist der Nutzen der neuen Methode so groß, wie die Kosten der alternativen Methode, die durch die Verwendung der neuen Methode verhindert werden können. Damit beide Methoden verglichen werden können, sollen alle Kosten, auch die intangiblen, in der Berechnung berücksichtigt werden. In Kosten-Effektivitäts-Analysen (*cost-effectiveness-analysis*) wird der durch die aufgewendeten Mittel und alternativen Therapieszenarien erreichte Gewinn von „natürlichen Einheiten“ wie Lebensjahre oder Senkung des Cholesterinwertes in mg/dl bewertet. So wird die Therapie am kosteneffektivsten, die mit den geringsten Mitteln beispielsweise die größte Senkung des

Blutdrucks in mmHg erzielen kann. Die Kosten–Nutzwert-Analyse (*cost-utility-analysis*) ist als eine Erweiterung der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu verstehen: den Kosten werden sogenannte qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) gegenübergestellt. Berücksichtigt wird hier neben der Lebensverlängerung auch eine eventuelle Einschränkung der Lebensqualität durch eine Therapie. Das relativiert die natürliche Einheit der gewonnenen Lebensjahre. Ein QALY ist das Produkt aus Anzahl und Qualität der einzelnen Lebensjahre. Dabei wird ein Qualitätsindex q bestimmt, dessen Grenzwerte auf 1 für vollständige Gesundheit und 0 für Tod normiert sind (Schöffski, 2007: S.76-94).

Relevant ist, aus wessen Perspektive die Evaluation erfolgt. Während z. B. für die Gesellschaft interessant ist, inwieweit die Produktivität eines Menschen durch die betrachtete Methode beeinflusst wird, zählen für den Kostenträger die zusätzlichen Kosten oder Einsparungen der zu untersuchenden Maßnahme.

Zur objektiven Bewertung und Sicherung der Qualität von gesundheitsökonomischen Studien wurden von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen (BMJ-Bewertungssystem, Hannoveraner-Konsensusgruppe) Kriterien verfasst, denen die Arbeiten entsprechen sollen. Das Bewertungssystem soll helfen, die Transparenz der Studien zu erhöhen, eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu schaffen und die Qualität der Studie zu verbessern (Drummond, 2005: S.27-46; von der Schulenburg, 2007). Unter Anderem wird verlangt, dass der Kostenvergleich einer Sensitivitätsanalyse unterzogen wird.

2.5 Ziel der Arbeit

Die Hepatitis-B-Infektion stellt in der Transfusionsmedizin und damit für das deutsche Gesundheitssystem weiterhin ein real existierendes Problem dar. Die Erweiterung der infektionsserologischen Testungen (Anti-HBc-Testung) und die Diskussion um eine zusätzliche Testung auf HBV-DNA haben die größtmögliche Sicherheit einer Transfusion zum Ziel. Aufgrund der dargestellten Besonderheiten in der Diagnostik ist die Transmissionsrate für HBV höher als für HIV oder HCV (Funk, 2012). Mit der Hepatitis-B-Impfung steht eine nebenwirkungsarme und sichere Maßnahme zur Prophylaxe einer HBV-Infektion beim geimpften Spender und dem Empfänger seines Bluts zur Verfügung. Eine erfolgreiche Immunisierung der Spender könnte das Transmissionsrisiko zusätzlich reduzieren, ist aber gleichzeitig mit wesentlichen Änderungen in den aktuellen Regelungen der Testung und im Management der Blutspende verbunden.

In dieser Arbeit soll nun die Hepatitis-B-Impfung der Blutspender als Alternative zur Verbesserung der Sicherheit in der Blutspende betrachtet werden. Dabei stellen sich folgende Fragen:

- 1) Ist eine Immunisierung von Spendern grundsätzlich möglich?
- 2) Wäre sie kosteneffektiv?
- 3) Gäbe es andere Alternativen zur Verringerung des bestehenden Transmissionsrisikos?

Dabei ist zunächst zu klären, ob Spender grundsätzlich bereit wären sich impfen zu lassen. Anschließend soll ein Modell zur Impfung entwickelt und hierbei unterschiedliche Wege des Impfens und Nachimpfens aufgezeigt werden. Die Impfung wird dann mit bisher praktizierten infektionsserologischen Testungen und den diskutierten erweiterten Testverfahren in der Blutspende verglichen. Diese Analyse bezieht sich sowohl auf die Kosten (finanzieller und nicht finanzieller Natur) wie auch auf die Konsequenzen (Anzahl verhinderter Infektionen). Abschließend ist zu prüfen, welche Hindernisse sich in der Realisierung der Impfung ergeben und welche weiteren Fragen sich mit der Impfung auf tun.

3 Material und Methodik

Die gewählte Form der vorliegenden Evaluation ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse. Die Kosten von drei Impfstrategien und zwei Testungsstrategien wurden mit den Kosten der aktuellen infektionsserologischen Testung für Blutspenden verglichen. Diese Analyse wurde aus der Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts erstellt. Als Zulassungsorgan für Impfstoffe und Blutprodukte überwacht das Institut die Gewinnung und Vergabe von Impfstoffen und Blutprodukten (Paul-Ehrlich-Institut, 2007) und wäre oberster Entscheidungsträger über die Einführung einer Spenderimpfung.

3.1. Befragung

3.1.1 Daten zur Befragung

Vor Entwicklung des Impfmodells wurde die Impfbereitschaft der Spender ermittelt. Dies war wichtig, um beurteilen zu können, wie realistisch die Immunisierung von Blutspendern wäre. Hierzu wurde in den Räumen des Blutspendedienstes des Universitätsklinikums des Saarlandes, Institut für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Gebäude 75 in Homburg/Saar eine Befragung der Spender an 12 Tagen innerhalb der Monate Januar bis Mai im Jahr 2006 durchgeführt.

3.1.2 Rekrutierung der Studienpopulation

Jeder, der in den genannten Tagen in der Blutspendeinrichtung der Universitätskliniken in Homburg/Saar eine Vollblut- oder Apheresespende leistete, wurde nach seiner Einwilligung zum Interview gefragt. Einziges Ausschlusskriterium waren unüberwindliche Sprach- oder Verständigungsschwierigkeiten der Spender, die eine klare Befragung nicht möglich gemacht hätten. Dies war bei zwei Spendern der Fall.

Bevor sich der Spender für oder gegen eine Befragung entscheiden konnte, erfolgte die Aufklärung des Spenders mittels eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang). Dieser ist aufgeteilt in einen Aufklärungs- und einen Informationsteil. Der Aufklärungsteil erläuterte dem Spender zunächst, dass die Daten aus dieser Befragung für eine Studie des Instituts für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin und des Instituts für Virologie des Universitätsklinikums Homburg verwendet würden. Weiterhin wurde versichert, dass die Befragung auf freiwilliger Basis, sowie anonym und ohne Konsequenzen für den Spender

durchgeführt würde. Der Spender gab sein mündliches Einverständnis und erklärte sich damit mit der Befragung und der anonymen Behandlung seiner Daten einverstanden. Der Informationsteil hatte zum Zweck den Spender vor der Befragung ausreichend über die Erkrankung Hepatitis-B und über die Hepatitis-B-Impfung zu informieren. So sollte gewährleistet sein, dass jeder Befragte einen ausreichenden und vergleichbaren Wissensstand bezüglich der Erkrankung und der Impfung inklusive ihrem Nutzen und unerwünschten Nebenwirkungen zur Beantwortung der Interviewfragen hatte.

Für den Fall, dass der Spender aus zeitlichen Gründen den Aufklärungsbogen nicht oder nicht ausreichend lesen konnte, erfolgte eine mündliche Aufklärung mit gleichem Inhalt vor der Befragung. Ergaben sich Fragen nach der Aufklärung wurden diese vor der Befragung durch die Interviewerin beantwortet.

3.1.3 Fragebogen

Bei der durchgeführten Befragung handelte es sich um ein halbstrukturiertes Interview. Der Fragebogen diente als Vorlage für die Befragung und sollte so eine bestmögliche Vergleichbarkeit der evaluierten Daten gewährleisten. Die Ergebnisse der Befragung wurden von der Interviewerin in die Fragebögen eingetragen.

Der Fragebogen gliedert sich in einen Daten- und einen Frageteil (siehe Anhang). Im Datenteil wurden zunächst die Art der Spende (Vollblut- oder Apheresespende) notiert. Des Weiteren wurde die Spenderpassnummer oder die Nummer der aktuellen Blutkonserve eingetragen. Hierdurch konnten die erfragten Daten mit der Datenbank der Blutspendeeinrichtung verglichen und verifiziert werden.

Der Frageteil untergliederte sich in sechs Einzelfragen mit Unterfragen für einzelne Punkte. In den Fragen eins bis drei wurden Geschlecht, Alter und Beruf des Spenders notiert. Dabei wurde bezüglich des Berufs nur zwischen medizinischem oder nicht medizinischem Beruf unterschieden und erfragt, ob der Spender in der Universitätsklinik angestellt war oder nicht. Diese ersten Fragen sollten ein „Profil“ der befragten Spender darstellen. Dies war notwendig, um später beurteilen zu können, wie viele Spender berufsbedingt eine Indikation zur Hepatitis-B-Impfung hatten und ob die Studienergebnisse auf nicht-universitäre Spendeeinrichtungen übertragbar sein würden. Die vierte Frage konzentrierte sich auf die Blutspende, differenzierte Erst- oder Dauerspender und erfragte die Anzahl der Spenden im letzten Jahr insgesamt und die Anzahl der Spenden an das Universitätsklinikum Homburg. In der folgenden Frage wurde der Spender nach seinem Hepatitis B-Impfstatus und gegebenenfalls nach dem Zeitpunkt der Impfung sowie dem Anlass und der Vollständigkeit der Impfung gefragt. Die letzte Frage sollte nur den Spendern mit der Aussage „keine

Hepatitis-B-Impfung“ gestellt werden und fragte nach der Impfbereitschaft für den Fall, dass im Rahmen der Blutspende kostenlos eine Hepatitis-B-Impfung angeboten würde. Hier sollte für den Fall einer Impfverweigerung der Grund für diese Entscheidung genannt werden.

Aufklärungsbogen und Fragebogen wurden von Katharina Wasserscheid verfasst. Als Quellen dienten die Informationsseiten des Robert Koch-Instituts betreffend Hepatitis-B (Robert Koch-Institut, 2000; Robert Koch-Institut, 2004).

3.1.4 Ablauf der Befragung

Jeder Spender wurde nur einmal in die Studie mit eingeschlossen. Die Befragungen wurden ausschließlich von der Autorin der vorliegenden Arbeit durchgeführt und erfolgten im Fall der Vollblutspender im Anschluss an die Spende, im Fall der Apheresespender während der Spende. Die Interviewerin stellte sich als Medizinstudentin und Doktorandin des Instituts für Virologie und des Instituts für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Universitätskliniken Homburg/Saar vor. Sie erkundigte sich zunächst, ob der Aufklärungszettel sorgfältig gelesen worden sei. So konnte sie davon ausgehen, dass der Befragte den Zweck und die Hintergründe der Befragung kannte und auch über das auf dem Aufklärungsblatt vermittelte Grundwissen zu Hepatitis-B verfügte. Mit kurzen Grundfragen zu Hepatitis-B kontrollierte die Interviewerin das erworbene Wissen oder gab für den Fall, dass das Aufklärungsblatt nicht gelesen werden konnte, eine dem Aufklärungsblatt entsprechende Information. Weiterhin erfragte die Interviewerin, ob noch offen gebliebene Fragen oder Unklarheiten für den Befragten bestanden. Sie wies abschließend darauf hin, dass sämtliche erhobenen Daten anonym notiert und behandelt werden würden.

Die Spender wurden einzeln aufgeklärt und befragt. Dabei handelte es sich um eine mündliche Befragung, bei der die Interviewerin die Antworten auf dem vorgefertigten Fragebogen notierte.

Zum Zweck der späteren Verifizierung wurde zunächst entweder die Spenderpassnummer oder die Nummer der Blutkonserve notiert. Nun wurden alle Fragen bearbeitet. Hierbei war wesentlich, dass der Spender mit einer eindeutigen Aussage antwortete. Bei der Frage nach der Anzahl der Spenden im letzten Jahr (Frage 4.2.) wurden alle Arten von Spenden (Vollblutspenden und Apheresespenden) berücksichtigt und notiert. Für den Fall, dass die Frage nach der Impfbereitschaft (Frage 6.0.) negativ beantwortet wurde, erfragte die Interviewerin die Beweggründe für diese Entscheidung und versuchte mit einer erneuten Erläuterung des Krankheitsbildes sowie Nutzen und Nebenwirkungen der Hepatitis-B-Impfung gebliebene Unklarheiten seitens des Spenders aufzudecken und Falschinformationen

zu verbessern. Dem Befragten sollte durch Mehrinformation die Möglichkeit gegeben werden, seine Einstellung zur Hepatitis-B-Impfung zu überdenken und gegebenenfalls zu revidieren. Die Interviewerin zeigte dem Befragten die Vorteile und Wichtigkeit einer Hepatitis-B-Impfung auf und strebte dabei bewusst einen edukativen und vermittelnden Aspekt bei der Befragung an. Mit der Befragung durch ein und dieselbe Person wurde das Ziel verfolgt, für alle Befragten die gleichen Umstände und Voraussetzungen zu schaffen. Mit Hilfe der forcierten Art der Befragung sollte eine Entscheidungssituation unter optimalen Bedingungen herbeigeführt werden.

3.2 Verifizierung der Daten

3.2.1 Erfragte Spenderdaten versus Daten der Blutspendeeinrichtung

Nach der Übertragung der Angaben aus den Fragebögen in eine Excel-Datei (Excel for Mac, Microsoft 2008) erfolgte die Verifizierung der erfragten Daten. Mittels der in der Befragung notierten Konserven - oder Spendernummern wurden die Spenderdaten in den Zentraldateien der Blutspendeeinrichtung der Universitätsklinik des Saarlandes ermittelt und mit den Spenderaussagen verglichen. Dies betraf Angaben zu Geschlecht, Alter, Spendehäufigkeit und Impfstatus.

Bei der Verifizierung des Alters galt die Anzahl der vollendeten Lebensjahre zum Datum der Befragung. In den Dateien der Blutspendeeinrichtung wurden pro Spender die aus den Spenden gewonnenen Blutprodukte aufgelistet wie Erythrozytenkonzentrat oder Thrombozytenkonzentrat. Sie ergaben die Anzahl der eingegangenen Spenden. In der Excel-Datei wurde vermerkt, wenn sich die Anzahl der eingegangenen Spenden aus unterschiedlichen Blutprodukten zusammensetzten. Nur die in die Datei eingegangenen Spenden wurden als echte Spenden registriert. Konnte zu einem Spendetag von einem Spender aufgrund einer missglückten Spende etwa nur Blut zur Bestimmung von Blutwerten entnommen werden, galt dies nicht als zu zählende Spende. Gezählt wurden alle Spenden der vorausgegangenen 365 Tagen, einschließlich der Spende des Befragungstages. War der Befragungstag beispielsweise der 22.02.2006 wurden alle Spenden des Spenders vom 23.02.2005 bis 22.02.2006 gezählt.

3.2.2 Impfstatus der Spender

Die Aussage des Spenders zu der Frage, ob er Hepatitis-B geimpft sei oder nicht, wurde mit Hilfe der Bestimmung des Anti-HBs-Titers (IU/L) jedes einzelnen Spenders überprüft. Stand nur die Nummer des Spenderpasses zur Verfügung, wurde die entsprechende Konservennummer der Spende aus den Zentraldateien des Blutspendedienstes der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg ermittelt. Die Anti-HBs-Titer wurden aus den unter 2.1.2 beschriebenen *Nachuntersuchungsproben* der Blutkonserven bestimmt. Hierzu wurde den Proben 250 µl Serum entnommen. Die Titerbestimmung erfolgte im Labor des Instituts für Virologie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg. Verwendet wurde das Testverfahren ARCHITECT Anti-HBs, Abbott, Wiesbaden, Deutschland.

3.3 Statistische Auswertung

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurde für die deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervall) das Excel-Programm (Excel for Mac, Microsoft 2008) verwendet. Die gewünschte Überdeckungswahrscheinlichkeit des Konfidenzintervalls wurde mit 95% spezifiziert. Die vergleichenden Betrachtungen zwischen den Spendepopulationen Vollblutspender und Apheresespender erfolgten mit einem zweiseitigen Signifikanztest bei einem festgelegten Signifikanzniveau $\alpha=0,01$ (Bender, 2007). Zur Überprüfung einer Korrelation zwischen der Aussage der Spender und den gespeicherten Spenderdaten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson und das Bestimmtheitsmaß r^2 wiederum mit dem Excel-Programm ermittelt.

3.4 Kosten-Effektivitäts-Analyse

3.4.1 Aufbau der Analyse

Die Analyse wurde aus Perspektive der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) für die jährliche Gesamtspendenanzahl in Deutschland erstellt. Zusätzlich dazu erfolgte eine Kostenanalyse für die Blutspendeeinrichtung des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg (UKS), um den zu erwartenden Kostenumfang der Impfung von Blutspendern an einer universitären Einrichtung zu ermitteln. Die Ergebnisse der Befragung fanden in der Kostenanalyse für das UKS Verwendung. Für beide Sichtweisen wurde die Berechnung über

20 Jahre für drei verschiedene Testungsstrategien (**A1-A3**) und drei verschiedene Impfstrategien (**B1-B3**) erstellt (siehe *Tabelle 5*).

<i>Testungsstrategien</i>	
A1	HBs Antigen + Anti HBc
A2	A1 + HBV- DNA NAT (Minipool)
A3	A1 + HBV- DNA NAT (Einzeltest)
<i>Impfungsstrategien</i>	
B1	zeitgesteuert: Nachimpfung nach 10 Jahren
B2	titergesteuert: Nachimpfung bei Titerabfall
B3	B2 und Testung nach A1

Tabelle 5: Aufbau der Testungs- und Impfstrategien

Nach der Aufstellung der Kosten der einzelnen Strategien wurden die neuen Methoden (**A2** und **A3**, **B1-B3**) mit der Alternativmethode (**A1**), der bisher angewendeten Testungsmethode, verglichen und die *inkrementellen Kosten* berechnet. Darunter versteht man die Kosten, die mit der neuen Methode zusätzlich anfallen (Drummond, 2005: S.27-46). Die Wirksamkeit (Effektivität) der zusätzlichen infektionsserologischen Testung (**A2** und **A3**) sowie der Impfung (**B1-B3**) ist die Verhinderung einer transfusionsbedingten Infektion. Mit Hilfe der erstellten Kostenanalyse konnten die Kosten pro verhinderte transfusionsbedingte Infektion berechnet und im Vergleich betrachtet werden.

3.4.2 Strategiemodelle

Im Folgenden sollen die berechneten Strategiemodelle für Testung der Spenden und Impfung der Blutspender vorgestellt werden. *Abbildung 7* zeigt eine schematische Übersicht.

3.4.2.1 Testungsstrategien

Jede Blutspende wird vor der Freigabe infektionsserologisch getestet. Strategie **A1** (HBsAg + Anti-HBc) entspricht der derzeit festgelegten Testung für Hepatitis-B in der Blutspende (Richtlinien, 2010). Testungsstrategien **A2** und **A3** beinhalten zusätzlich DNA-Testungen. Bei **A2** werden die Spenden im Minipool getestet (HBsAg + Anti-HBc + HBV-DNA (Minipool)). Dabei wird das Blut von mehreren Blutspenden, hier 8 Spenden/Pool, gesammelt auf die virale DNA untersucht. Im Fall der Einzeltestung, wie bei **A3** verwendet, erfolgt die infektionsserologische Testung an einer einzelnen Blutspende (HBsAg + Anti-HBc + HBV-

DNA (Einzeltest)). Testungsstrategie **A1** findet auch in den Impfstrategien Verwendung, da in den Impfstrategien **B1** und **B2** die Blutspenden der nicht immunen Spender (Anti-HBs-Titer <100 IU/L) nach Strategie **A1** getestet werden. In Impfstrategie **B3** werden, wie Abbildung 7 zeigt, die Blutspenden aller Spender zusätzlich nach Strategie **A1** getestet.

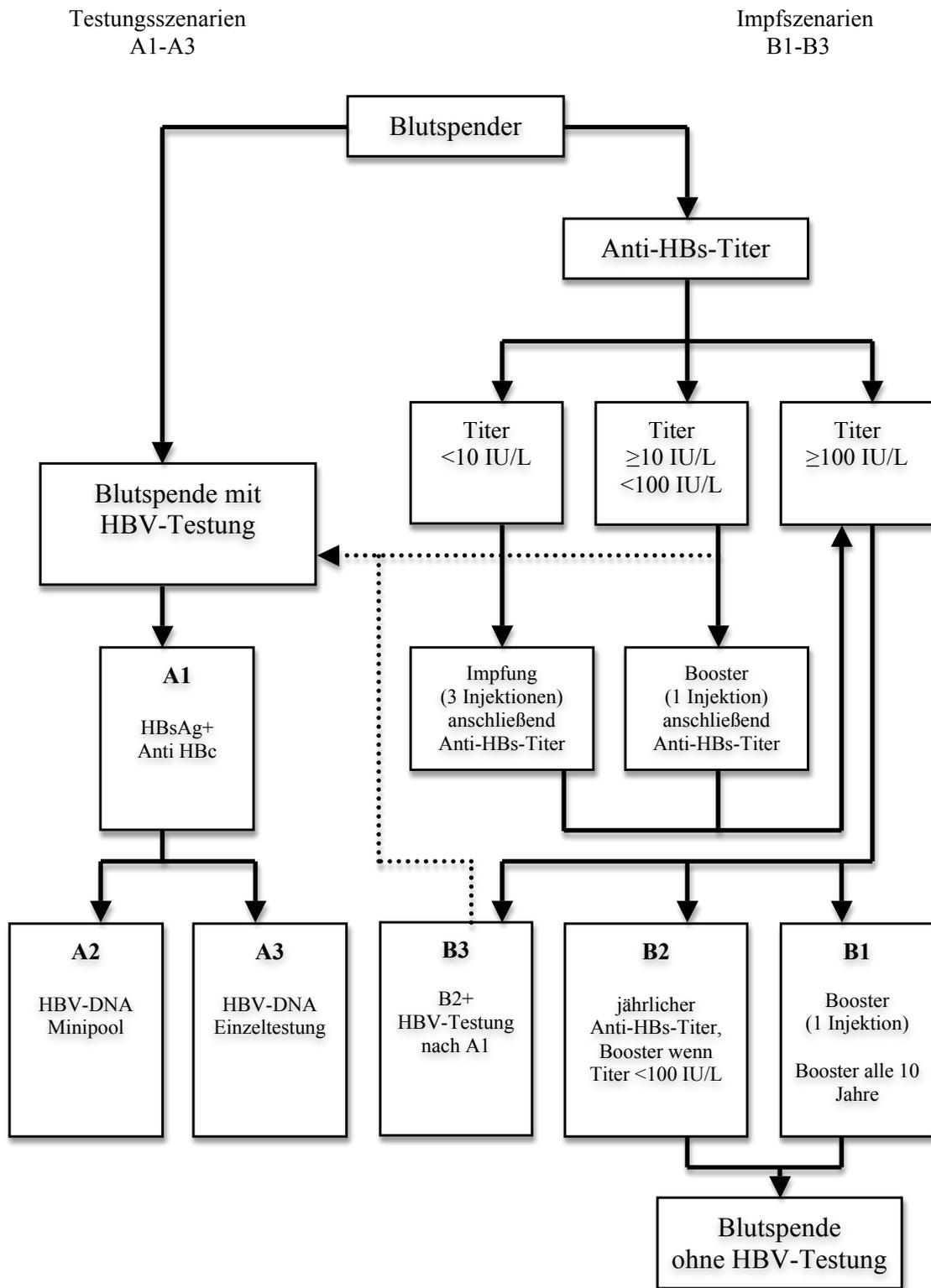


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Testungs- und Impfstrategien
 Booster= 1x Impfstoff+ 1x Impfleistung

3.4.2.2 Impfstrategien

Den deutschen Leitlinien und der Empfehlungen der STIKO entsprechend, ist eine Impfung erfolgreich, wenn die Spender einmalig einen Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/L im Serum aufweisen (siehe hierzu auch 2.3.3). Sie werden in dieser Analyse *immun* genannt.

Die impfbereiten Spender werden im Anschluss an die Blutspende geimpft, da ein Spender für die Woche nach der Hepatitis-B-Impfung als nicht spendetauglich gilt (Richtlinien, 2010). Durch die Kombination mit der Blutspende wird ein zusätzlicher Besuchstermin für den Spender eingespart. Da die Dokumentation über bereits erfolgte Impfungen der Spender möglicherweise nicht vollständig ist, wird bei allen impfbereiten Spendern zunächst eine Bestimmung des Anti-HBs-Titers vorgenommen (siehe Abbildung 7). Danach werden die Spender nach ihrem Anti-HBs-Status in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt:

- Spender mit einem Anti-HBs-Titer < 10 IU/L gelten als nicht immun und erhalten einen Impfzyklus bestehend aus drei Impfungen mit anschließender Bestimmung des Titers. Es wird angenommen, dass 10 % dieser Spender nach dem Impfzyklus keinen ausreichenden Titer aufbauen (< 100 IU/L) (Francis, 2000). Sie erhalten Nachimpfungen mit anschließender Kontrolle bis zum Erreichen des Zieltiters. Es werden maximal drei Nachimpfungen verabreicht. In einer Studie von Clemens et al. benötigten Probanden im Mittel 1,5 Nachimpfungen bis zum einem erreichten Impferfolg (Clemens, 1997). Entsprechend wurde in der vorliegenden Analyse mit 1,5 notwendigen Nachimpfungen pro nicht immunem Spender gerechnet. Hat der Spender trotz maximal drei Nachimpfungen noch keinen ausreichenden Titer gilt er als *non responder*. Es wurde hier mit 1% *non respondern* gerechnet. Clemens et al. beobachteten sogar eine noch niedrigere Rate an *non respondern*.
- Spender mit einem Titer von Anti-HBs 10-99 IU/L gelten als sogenannte *low responder* und erhalten eine einmalige Dosis Impfstoff. Es konnte gezeigt werden, dass eine solche Boosterimpfung für einen sicheren Schutz ausreichend ist (Kane, 2000).
- Spender mit einem initialen Titer (Anti-HBs ≥ 100 IU/L) gelten als *immun* und werden entsprechend der Impfstrategie im Verlauf erneut getestet bzw. nachgeimpft.

In den Impfstrategien B1 und B2 werden die Blutspenden *nichtimmuner* Spender (Anti-HBs-Titer < 100 IU/L) nach Strategie A1 getestet. Das sind Spenden von Blutspendern, die gerade eine Impfung durchlaufen sowie *non responder* und Impfverweigerer.

Das Vorgehen im zeitlichen Verlauf wurde für drei verschiedene Strategien betrachtet, wie in *Abbildung 7* dargestellt

Das *zeitgesteuerte Impfmodell (B1)* richtet sich im Wesentlichen nach den Empfehlungen der STIKO zur Hepatitis-B-Impfung bis zum Jahr 2012 für Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko (Ständige Impfkommission, 2012). Alle Spender mit initialem Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L erhalten zu Beginn eine Booster-Impfung. Da die letzte Impfung der Spender unterschiedliche lange zurück liegt und die Dokumentation dazu nicht verlässlich ist soll damit gewährleistet sein, dass alle Spender einen sicher hohen Impfschutz aufweisen. Die initiale Boosterimpfung stellt den Startpunkt im zehnjährigen Zyklus dieser Impfstrategie dar. Entsprechend der STIKO-Empfehlung erhalten alle *immunen* Spender im elften Jahr der Studie eine Auffrischungsimpfung ohne anschließende Titerbestimmung (10-Jahres-Booster). Das heißt, alle Spender gelten im elften Jahr als *nichtimmun* und werden bei allen Spenden in diesem Jahr entsprechend **A1** getestet.

Im Gegensatz dazu orientiert sich das *titergesteuerte Impfszenario (B2)* an der aktuellen Impfempfehlung der STIKO und sieht eine jährliche Titerbestimmung für alle *Immunen* des Vorjahres und eine Nachimpfung bei entsprechendem Abfall auf Anti-HBs < 100 IU/L vor. Eine Titerkontrolle der Nachimpfung kann aufgrund der bekannten sekundären Immunantwort entfallen (Kane, 2000).

Das Impfszenario **B3** entspricht einem Vorgehen höchster Sicherheit. Neben der Impfung und jährlichen Titerkontrolle nach **B2**, werden sämtliche Blutspenden unabhängig von der Höhe des Impftiters nach **A1** (HBsAg + antiHBc) getestet.

3.4.3 Langzeitkostenanalyse

3.4.3.1. Zeithorizont

Die Kostenanalyse umfasst einen Zeitraum von 20 Jahren. Erst im Langzeitmodell wird es möglich die verschiedenen Impfstrategien zu berechnen. In Strategie **B1** erfolgt eine Nachimpfung aller Immunen im elften Jahr, in Modell **B2** und **B3** kann das individuelle Absinken des Impftiters im zeitlichen Verlauf berücksichtigt werden. Es wurde kein längerer Zeitraum verwendet, da die Durchimpfungsrate der Spender in den kommenden Jahren zunehmend von der Einführung der generellen Schutzimpfung von Kindern im Jahr 1995 beeinflusst werden dürfte. Etwa ab 2030 werden die im Säuglingsalter geimpften Spender im spendestärksten Alter der Mehrfachspender (34-44 Jahre) sein (siehe 2.1.1).

3.4.3.2. Kosten in Abhängigkeit von der Zeit

Im ersten Jahr erfolgt bei allen Impfstrategien der Impfzyklus der Spender mit Anti-HBs <10 IU/L mit den drei Einzelimpfungen (siehe *Abbildung 7*). Außerdem erhalten alle Spender mit Anti-HBs 10-99 IU/L (*low responder*) eine Boosterimpfung, die einen Titeranstieg auf Anti-HBs ≥ 100 IU/L gewährleisten soll. Angenommen wird, dass im zweiten Jahr 10% der frisch geimpften Spender im Mittel 1,5 Nachimpfungen benötigen (wie unter 3.4.2.2 beschrieben). Erst ab dem dritten Jahr können die *non responder* als solche diagnostiziert werden. In Strategie **B1** erhalten im 1. Jahr auch die primär *immun* getesteten Spender (Anti-HBs ≥ 100 IU/L) eine Boosterimpfung, da ihre letzte Hepatitis-B-Impfung unterschiedlich lange her bzw. der Zeitpunkt der Impfung nicht eruierbar ist. Durch das Auffrischen zu Beginn des Impfprogramms ist der Zeitpunkt der Boosterimpfung nach 10 Jahren klar festgelegt. In Modell **B2** und **B3** wird jährlich der Anti-HBs-Titer der *Immunen* des Vorjahres bestimmt. Dabei wird bei 10% dieser Spender mit einem Titerabfall auf Anti-HBs <100IU/L gerechnet, wie unter 3.4.2.2 näher erläutert. Ihre Spenden werden in dem Jahr des diagnostizierten Titerabfalls nach **A1** getestet. Nach einer Auffrischungsimpfung gelten sie erst im Folgejahr wieder als *immune Spender*.

3.4.3.3. Fluktuation der Spender

Die Fluktuation der Spender, das bedeutet der Zu - und Abstrom der Spender von einem Jahr zum nächsten muss in der Rechnung für die Impfstrategien mit berücksichtigt werden. Die Kosten jeder Impfstrategie unterscheiden sich im ersten Jahr und zweiten Jahr deutlich voneinander. Dabei werden vor allem im ersten Jahr des Projekts hohe Kosten (beispielsweise durch den Impfzyklus der Spender) generiert. Im zweiten Jahr hinzugekommene Spender erbringen die Kosten (für Impfung wie auch für die Testung der *Nichtimmunen*) des ersten Jahres, während ein „Abgänger“ des zweiten Jahres dem Projekt Kosten des zweiten Jahres erspart. Auch die Anzahl der *Nichtimmunen* unterscheidet sich im ersten Jahr von der Anzahl im zweiten Jahr und geht daher in die Fluktuationsberechnung mit ein.

Für die Testungsstrategien ergeben sich im zeitlichen Verlauf keine Veränderungen. Die Kosten ergeben sich pro Spende und sind für jedes Jahr gleich angesetzt. Die Fluktuation drückt sich in der Rechnung wie folgt aus (für das Beispiel 10% Fluktuation):

Kosten für das Jahr x mit Fluktuation =

Kosten des x. Jahres ohne Fluktuation + 10% der Kosten des 1. Jahres ohne Fluktuation (Zustrom) – 10% der Kosten des x. Jahres ohne Fluktuation (Abstrom)

Formel 1: Berechnung der Fluktuation

3.4.4 Diskontierung

Um zwei Maßnahmen gesundheitsökonomisch vergleichbar zu machen, müssen Kosten und Nutzen der zu vergleichenden Maßnahmen mit einem Diskontsatz belegt werden. Dahinter steht die Überlegung, dass Kosten und Nutzen der Maßnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen (Schöffski, 2007: S.178-185), wobei ein Gewinn in der Zukunft weniger attraktiv ist wie in der Gegenwart. Ökonomisch ausgedrückt spricht man von einer Zeitpräferenz (Drummond, 2005: S.72-78).

Zur Diskontierung wird folgende Formel verwendet:

$$P = \sum_{n=0}^2 F_n (1+r)^{-n} = F_0 + F_1/(1+r) + F_2/(1+r)$$

Formel 2: Berechnung der Diskontierung (bei anfallenden Kosten zu Beginn eines Jahres) P = aktueller Wert, F_n = zukünftige Kosten des Jahres n, r = jährliche Diskontrate (z.B. 5% bzw. 0,05).

Nach Drummond et al.: Methods for the Economic Evaluation of health care programs. Punkt 4.2., S.73; Oxford University Press, 2005.

Im Falle einer Impfung hat man einen Nutzen nicht in nächster Zukunft sondern erst nach Abschluss der Impfung im günstigsten Fall nach einem halben Jahr. Der Vorteil ist ein Zustand verbesserter Gesundheit. Durch die Impfung bekommt man selber kein Hepatitis-B und kann auch einen anderen nicht mit Hepatitis-B anstecken, d.h. bei einer Blutspende kann der Geimpfte das Virus nicht übertragen. In der vorliegenden Analyse erfolgte die Diskontierung nach Formel 2 und wurde, wie im Folgenden für das Beispiel mit einer 5% Diskontierungsrate gezeigt, einberechnet:

1. Jahr: kein Diskont

2. Jahr: Kostendifferenz des 2. Jahres/(1+0,05)

3. Jahr: Kostendifferenz des 3. Jahres/(1+0,05)² (aktuelles Jahr-1)

x. Jahr: Kostendifferenz des x. Jahres/(1+0,05)^{x-1}

Formel 3: Diskontierung mit 5% Diskontierungsrate

In der Analyse wurde mit einem Diskontierungssatz von 5% gerechnet, da dies der empfohlene Satz laut *Hannoveraner Konsensus* ist (von der Schulenburg et al., 2007). Entsprechend der nationalen und internationalen Empfehlungen wurden die Diskontraten im Rahmen der Sensitivitätsanalyse variiert (Drummond, 2005: S.27-46) .

3.4.5 Kostenvergleich und Wirksamkeitsanalyse

Zusätzlich zu der Ermittlung des Kostenumfangs für die einzelnen Strategien erfolgte der Kostenvergleich. Hierzu wurden die jährlichen Kosten der einzelnen Impfstrategien **(B1-B3)**

und erweiterten Testungsstrategien (**A2** und **A3**) von den jährlichen Kosten für die geforderte infektionsserologische Testung **A1** abgezogen. Die Kostendifferenz wurde über 20 Jahre kummuliert und mit einer Diskontierungsrate von 5 % belegt. Diese *inkrementellen Kosten* sind die zusätzlichen Kosten oder auch möglichen Einsparungen, mit denen bei Einführung der jeweiligen neuen Methode gerechnet werden kann (Drummond, 2005: S.72-78).

Die Wirksamkeit für alle Impf- und Testungsstrategien liegt in der Verhinderung von transfusionsbedingten Infektionen. In der Effektivitätsanalyse werden die Kosten der Strategien im Hinblick auf den Zugewinn an erhöhter Sicherheit in der Transfusion betrachtet. Zu ermitteln ist also die kostengünstigste Methode, die gleichzeitig das Risiko für eine infizierte Transfusion am meisten reduziert. Hierfür wurde das Risiko für eine unentdeckte Infektion, wie es für die Jahre 2000-2002 benannt wurde als Grundlage verwendet (Offergeld, 2005). Das wahrscheinliche Übertragungsrisiko für jede Testungsstrategie wurde ermittelt, indem das bekannte Risikos für unentdeckte Infektionen mit der Anzahl der Blutspenden pro Jahr multipliziert wurde. Als Übertragungsrisiko bei den Impfstrategien wurde eine einzige mögliche Infektion pro Jahr angenommen, basierend auf der kleinen Menge an nichtimmunen Spendern und menschlichen Fehlern beim Umgang mit den Blutproben oder den Spendedaten sowie dem möglichen Fall eines impfesistenten HBs-Mutanten. Um die Effektivität der einzelnen Strategien im zeitlichen Verlauf miteinander vergleichen zu können wurde die Anzahl der möglichen unentdeckten Infektionen mit einer Diskontierungsrate von 5 % belegt.

3.4.6 Kostenkomponenten

Die Berechnung der vorgestellten Strategien setzt sich aus den folgenden Faktoren zusammen:

- Kosten für die Einzelleistungen der Impfung und der Testung auf Infektion
- Anzahl der Blutspenden im Jahr
- Spendefrequenz der einzelnen Blutspender
- Durchimpfungsrate der Blutspender
- Rate der Impfverweigerer

Tabelle 6 stellt die Preise der Einzelkomponenten und der zusammengesetzten Komponenten im Basismodell, verwendet für die Berechnung für das UKS und für Deutschland, dar.

Einzelleistungen		Basiskosten (€)
Impfstoff		36,13
Impfleistung		2,33
Anti-HBs-Titer		5,33
HBsAg		5,33
Anti-HBc		6,35
HBV-NAT (Minipool)		5,08
HBV-NAT (Einzeltestung)		39,55
Zusammengesetzte Leistungen		
Impfzyklus	3x Impfstoff + 3x Impfleistung + 1x Anti-HBs-Titerbestimmung	120,71
Boosterimpfung	1,5x Impfstoff + 1,5x Impfleistung + 1,5x Anti-HBs-Titerbestimmung	65,69
10-Jahresbooster	1x Impfstoff + 1x Impfleistung	38,46
Nachimpfen	1x Impfstoff + 1x Impfleistung + 1x Anti-HBs- Titerbestimmung	43,79
Impftiter	1x Anti-HBs-Titerbestimmung	5,33

Tabelle 6: Kosten im Basismodell. Einzelkomponenten und zusammengesetzte Komponenten.

Eine Blutspendeeinrichtung darf den Impfstoff nur über eine Apotheke beziehen (Arzneimittelgesetz, 2011). Die im Basismodell verwendeten Preise entsprechen dem Herstellerabgabepreis laut eines Angebots der örtlichen, niedergelassenen *Vplus Apotheke* (Auf Pfuhlstr. 6, 66589 Merchweiler) für den Impfstoff *Engerix B* (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). Bei einer Gebindegröße von 25 Fertigspritzen ergeben sich für Engerix B pro Einzeldosis 36,13€ im Herstellerabgabepreis sowie 38,30€ im Apothekeneinkaufspreis und 46,14€ im Apothekenverkaufspreis (Stand 2006). Der Preis von *HBVAX Pro* liegt im Vergleich dazu bei 57,77€ pro Einzeldosis im Apothekenverkaufspreis und bei 37,69€ pro Dosis im Gebinde von 25 Impfdosen. Es wurde in dieser Analyse mit Engerix B gerechnet, da es die doppelte Impfdosis (20µg versus 10 µg Impfstoff) des anderen in Deutschland zugelassenen Impfstoffs HBVAX Pro (Sanofi Pasteur Merieux MSD, Lyon, Frankreich) enthält und eine bessere Antikörperantwort hervorruft (Rendi-Wagner, 2001). In einer zu impfenden Bevölkerung im Alter von mehr als 40 Jahren zeigte er zudem im Vergleich zu HBVAX Pro eine höhere Seroprotektionsrate (Van der Wielen, 2006). Die Kosten für die Impfleistung im Basismodell entsprechen 50% des einfachen Satzes der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ-Ziffer: 375) (GOÄ, 2001). Da bei einem entsprechenden Impfmanagement der Spendeeinrichtung der zusätzliche personelle Aufwand gering sein

dürfte, wird an dieser Stelle nur der angenommene Sachleistungsanteil der Impfleistung berechnet. Für die Einzelkomponenten der Bluttestung wurden die Testungskosten des Instituts für Virologie am UKS verwendet (nicht veröffentlichte Angabe des Instituts für Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes). Ausgenommen der Preise für die Nukleinsäurenachweisverfahren entsprechen sie etwa 50% der Kosten nach dem einfachen Satz der GOÄ (GOÄ-Ziffern: 4381, 4402, 4643). Der angegebene Preis für die HBV-NAT im Minipool ist der Preis für die einzelne Spende. Dazu wurde der Preis pro Minipool durch 7,8 dividiert. Dies ist bei einer Tagesproduktion von 100 Spenden (Spendenanzahl an einer mittleren Spendeeinrichtung wie der des UKS) die maximale Belegung der Pools bei einer Größe von acht Spenden/Pool.

Für Spendeanzahl, Spendefrequenz, Durchimpfungsrate und Impfverweigererrate wurden in der Berechnung für das UKS die evaluierten Zahlen der Studienpopulation verwendet. Einen Gesamtüberblick über diese Berechnungsfaktoren gibt *Tabelle 7*. Im Weiteren wird auch der Umfang der Berechnungsfaktoren der Kostenanalyse für Deutschland näher erläutert, eine tabellarische Zusammenfassung dazu gibt *Tabelle 8*.

	Vollblutspender	Apheresespender
Grundkosten		Basiskosten
Spendeanzahl/Jahr	9000	4000
Spendefrequenz/Spender/Jahr	3	7
Anti-HBs-Titer ≥ 10 IU/L <100 IU/L	17,4%	9,8%
Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L	29,3%	18,1%
Fluktuationsrate		5%
Diskontierungsrate		0%, 5%
Impfverweigererrate	3%	5%

Tabelle 7: Kostenanalyse für die Blutspendeeinrichtung am UKS, Homburg.

Für das UKS wurde mit einem Umfang von jährlich 9000 Vollblutspenden und 4000 Apheresespenden gerechnet, entsprechend der geleisteten Spendeanzahl an dieser Einrichtung im Jahr 2004 (Gesamtanzahl 13.039, davon 3.979 Apheresespenden) (nach Angaben des Instituts für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, UKS Homburg). Die Berechnung für Deutschland erfolgte für eine Gesamtanzahl von 6,6 Millionen Blutspenden. Dies ist der geleistete Umfang an Blutspenden deutschlandweit für das Jahr 2002, entnommen aus den veröffentlichten Daten nach § 21 des TFG, den aktuellsten Angaben zum Blutspendeumfang zum Zeitpunkt der Analyseerstellung (Haschberger, 2005).

In der Analyse für das UKS wurde, entsprechend der durchschnittlichen Spendefrequenz der Homburger Spender, mit jährlich 3 Spenden pro Spender bei den Vollblutspendern und 7 Spenden pro Spender bei den Apheresespendern gerechnet. Die Berechnung für Deutschland erfolgte mit einer Spendefrequenz von 3 Spenden pro Spender, was den Befragungsergebnissen dieser Studie für die Vollblutspender entspricht und mit den Berichten des Robert-Koch-Instituts zur Spendeaktivität für das Jahr 2006 vereinbar ist (Ritter, 2008).

Nach der realen Durchimpfungsrate der Studienpopulation des UKS wurde für die Analyse mit einer Rate von 46,7% der Vollblutspender und 27,9% der Apheresespendern gerechnet, die einen Anti-Hbs ≥ 10 IU/L aufwiesen. Die verwendete Rate von 25% Spendern mit einem Anti-Hbs-Titer ≥ 10 IU/L für die deutschlandweite Analyse ist gleich der Durchimpfungsrate der Homburger Spender, wenn man die Angestellten des UKS mit medizinischem Beruf ausnimmt und deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie zur Durchimpfungsrate von Vollblutspendern einer DRK-Spendeeinrichtung (Ringwald, 2005).

Laut der durchgeführten Befragung waren in Homburg unter den Vollblutspendern 3% unter den Apheresespendern 5% nicht impfbereit (siehe 4.1.4). Entsprechend wurden für die Kostenanalyse für das UKS diese Zahlen verwendet. In der Kostenanalyse für Deutschland wurde eine Anzahl von 3% an Impfverweigerern angenommen, was der geschätzten Anzahl an Impfverweigerern in Deutschland laut dem Robert-Koch-Institut im Jahr 2004 entspricht (Meyer, 2004).

3.4.7 Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse werden die einzelnen Parameter der Kostenrechnung variiert, um so die Ergebnisse auf ihr Robustheit, sowie ihre Abhängigkeit von einzelnen Parametern zu überprüfen (von der Schulenburg, 2007). Für die Kostenanalyse der Blutspendeinrichtung des UKS erfolgte keine Sensitivitätsanalyse, da an ein und derselben Einrichtung von relativ

konstanten Umständen ausgegangen werden kann und daher eine solche Analyse für die Frage der Umsetzbarkeit des Projekts nicht interessant wäre. Eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtspendenanzahl in Deutschland bringt Hinweis auf den Kostenumfang für andere Blutspendeeinrichtungen mit abweichenden Konditionen. *Tabelle 8* zeigt den Aufbau der Sensitivitätsanalyse. Betrachtet wurde der Einfluss folgender Faktoren:

- Grundkosten
- Anzahl der Spenden
- Durchimpfungsrate
- Diskontierungsrate.

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden sowohl einzelne Parameter verändert (univariante Analyse) als auch mehrere Parameter gleichzeitig variiert (multivariante Analyse). Dabei wurde der Einfluss auf die Ergebnisse der Kostenanalyse, der inkrementellen Kosten und der Effektivitätsanalyse betrachtet und aufgezeigt.

	Basismodell		Sensitivitätsanalyse	
Grundkosten	Basiskosten		Minimalkosten	Maximalkosten
Spendenanzahl/Jahr	6,6 Mio			
Spendefrequenz/Spender/Jahr	3		2	4
Anteil <i>low responder/responder</i> ¹	10% / 15%		0% / 7,5%	20% / 30% 30% / 45%
Fluktuationsrate	10%		10%	
Diskontierungsrate	0%	5%	3%	6%
Impfverweigerate	3%		3%	

¹*low responder = AntiHBs ≥ 10 IU/L < 100 IU/L, responder = AntiHBs ≥ 100 IU/L*

Tabelle 8: Basismodell und Sensitivitätsanalyse der Kostenanalyse für Deutschland

Blutspendeeinrichtungen stehen in Konkurrenz zueinander und werden deswegen das für sie günstigste Angebot annehmen, weswegen sich Variationen der Einzelkosten zwischen den einzelnen Blutspendeeinrichtungen ergeben. Daher werden in der Sensitivitätsanalyse die verwendeten Grundkosten variiert. Die Kosten der Komponenten für Impfung und Testung im **Basismodell** sind in *Tabelle 6* dargestellt und unter Punkt 3.4.6 näher erläutert. Dagegen zeigt *Tabelle 9* im Vergleich dazu die Variation der Grundkosten.

Im **Minimalkostenmodell** wurden die Preise für eine einzelne Impfdosis von 32,47 € nach dem Angebot der Vplus Apotheke für ein Großgebilde von 100 Impfdosen verwendet (Vplus Apotheke, Auf Pfulhstr. 6, 66589 Merchweiler). Die Impfleistung wurde nicht berechnet (kein zusätzliches Personal oder zusätzliche medizinische Hilfsmittel). Die Testungskosten sind hergeleitete Kosten basierend auf einem Angebot des DRK an das UKS, in dem für 13€ alle derzeit zur Freigabe einer Spende vorgeschriebenen Parameter im Minipool von 96 Spenden eingeschlossen sind (siehe 2.1.2). Berechnet man die Kosten für eine infektionsserologische Testung vor Freigabe einer Spende ergibt sich nach den Kosten des Instituts für Virologie am UKS ein Betrag von 26€ pro Spende. Entsprechend des oben beschriebenen Angebots wurde für die Testungskosten im Minimalkostenmodell mit 50% der Testungskosten im Basismodells gerechnet.

Einzelleistungen		Basiskosten (€)	Minimalkosten(€)	Maximalkosten (€)
Impfstoff		36,13	32,47	46,14
Impfleistung		2,33	0	4,66
Anti-HBs-Titer		5,33	2,67	13,99
HBsAg		5,33	2,67	14,57
Anti-HBc		6,35	3,18	17,49
HBV-NAT (Minipool)		5,08	2,54	14,16
HBV-NAT (Einzeltestung)		39,55	19,78	99,12
Zusammengesetzte Leistungen				
Impfzyklus	3x Impfstoff + 3x Impfleistung + 1x Anti-HBs-Titerbestimmung	120,71	100,08	166,39
Boosterimpfung	1,5x Impfstoff + 1,5x Impfleistung + 1,5x Anti-HBs-Titerbestimmung	65,69	52,7	97,19
10-Jahresbooster	1x Impfstoff + 1x Impfleistung	38,46	32,47	50,8
Nachimpfen	1x Impfstoff + 1x Impfleistung + 1x Anti-HBs-Titerbestimmung	43,79	35,14	64,79
Impftiter	1x Anti-HBs-Titerbestimmung	5,33	2,67	13,99

Tabelle 9: Variation der Grundkosten in der Sensitivitätsanalyse

Das **Maximalkostenmodell** ist ein theoretisches Rechnungsmodell und repräsentiert die höchstmöglichen Kosten. Gerechnet wird mit dem Impfstoffpreis entsprechend des Apothekenverkaufspreises in einem Gebinde von 25 Impfdosen (Vplus Apotheke, Auf Pfulstr. 6, 66589 Merchweiler) und mit 100% des einfachen Satzes der Gebührenordnung für Ärzte für Impfleistung und infektionsserologische Testung.

Da sich die Kosten für eine Impfung pro Spender, die Kosten für die Testung jedoch pro Spende ergeben, ist der Einfluss der Spendehäufigkeit auf die Kostendifferenz der unterschiedlichen Strategien von Bedeutung. In dem Bericht des Robert-Koch-Instituts zur Blutspendepopulation in Deutschland für 2006 zeigt sich eine Spendehäufigkeit von 2,1 bis 3,2 Spenden pro Spender und Jahr (Ritter, 2008). Entsprechend wurde in der Sensitivitätsanalyse die **Spendefrequenz** mit 2 und 4 Spenden pro Spender und Jahr erstellt.

Über die Rate der mit Hepatitis-B bereits geimpften Spender in Deutschland gibt es wenige offizielle Zahlen. Es wird jedoch eine Variabilität unter den Spendeinrichtungen vermutet, bedingt durch die unterschiedlichen Standorte und Spendergemeinschaften. Ringwald et al. verglichen die **Durchimpfungsraten** von Vollblutspendern einer Einrichtung des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) mit denen von Apheresespendern an der Einrichtung einer Universitätsklinik und erfragten die Berufszugehörigkeit der Spender. Es zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Raten der bereits Geimpften zwischen den beiden Einrichtungen. Um diesen Überlegungen Rechnung zu tragen wurde in der Sensitivitätsanalyse die Durchimpfungsrate variiert. Berechnet wurde mit 7,5%, 50% und 75% der Spender mit Anti-HBs-Titer ≥ 10 IU/L. Ringwald et al. fanden, abhängig von Alter und Berufszugehörigkeit, Raten zwischen 7,0% (Rentner) oder 9,5% (>49 Jahre) und 45,8% (18-29 Jahre) oder 84,3% (medizinisches Personal) (Ringwald, 2005).

Wie in den Leitlinien für gesundheitsökonomische Evaluationen empfohlen wurde in der Sensitivitätsanalyse außerdem die **Diskontierungsrate** variiert und mit einer Rate von 0% bis 6% berechnet (Drummond, 2005).

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Spenderbefragung

4.1.1 Spendercharakterisierung

Insgesamt wurden 361 Blutspender befragt ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Vier der Personen, ausschließlich Vollblutspender, wollten nicht daran teilnehmen, dabei begründeten zwei Personen (0,6%) dies mit Zeitmangel und zwei Personen (0,6%) gaben sprachliche Unsicherheit an. Die Daten eines Blutspenders mussten wegen nicht plausibler Datenlage aus der weiteren Analyse ausgenommen werden.

Von den verbliebenen 356 Probanden wurden 230 während einer Vollblutspende und 126 Teilnehmer während einer Apheresespender befragt. Dabei muss angemerkt werden, dass es zwischen den beiden Populationen Überschneidungen geben kann, nämlich wenn die Blutspender innerhalb des Beobachtungszeitraums die Spendeart gewechselt haben. Von den 230 Vollblutspendern (VB) waren 126 (55%) männlichen und 104 (45%) weiblichen Geschlechts, unter den Apheresespendern (AP) waren 88 Männer (70%) und 38 (30%) Frauen. 47 (20%) Vollblutspender und 14 (11%) Apheresespendener waren Angestellte am UKS. Die beiden Spenderpopulationen unterscheiden sich deutlich in der Altersverteilung wie in *Abbildung 8* zu sehen.

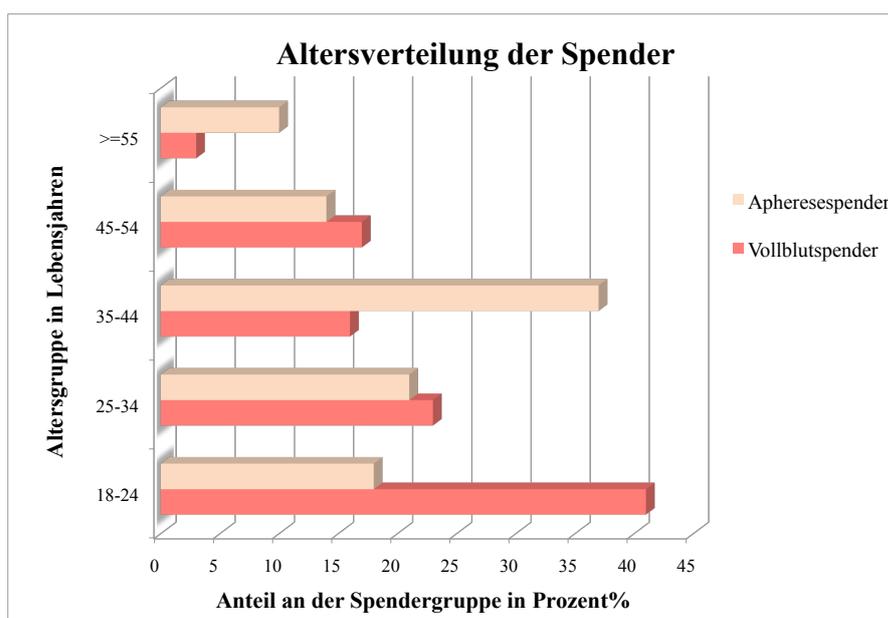


Abbildung 8: Altersverteilung der Studienpopulation, Vollblutspender und Apheresespendener getrennt betrachtet

Die Vollblutspender sind jünger mit einem Altersmittelwert von 31 Jahren (CI: 30-33 Jahre) und einem Verteilungsgipfel in der Altersgruppe der 18 bis 24-Jährigen (41%). Dagegen sind die meisten Apheresespender in der Altersgruppe der 35 bis 44-Jährigen (37%) und im Mittel 37 Jahre alt (CI: 35-39).

4.1.2 Spendefrequenz

Um ein möglichst korrektes Bild der realen Blutspendeanzahl pro Jahr und Spender zu erhalten, müssen die Daten der hauseigenen Blutbank durch die Angaben der Spender in diesem Punkt ergänzt werden, da die Spenden möglicherweise auch an anderen Einrichtungen geleistet wurden. Für die Auswertung der jährlichen Spendefrequenz sind nur die Dauerspender interessant. 35 Personen gaben an zum ersten Mal in ihrem Leben Blut zu spenden und wurden deshalb nicht berücksichtigt. Unter ihnen waren keine Apheresespender, da in der Blutspendeeinrichtung des UKS nur ein mehrfacher Vollblutspender zur Apheresespende zugelassen wird.

Nach Eigenaussage spendeten die Vollblutspender im Mittel 3,0 Spenden/Jahr (CI: 2,7-3,2), während die in der Blutbank gespeicherten Daten dieser Spender 2,9 Spenden/Jahr (CI: 2,7-3,1) auswiesen. Ähnlich ist es für die Apheresespender mit 7,8 Spenden/Jahr (CI: 7,2-8,3) laut Eigenaussage versus 7,5 Spenden/Jahr (CI: 7,0-8,0) in der Datenbank. Insgesamt spendeten die Apheresespender signifikant häufiger (Aussage und Datenbank) als die Vollblutspender ($p < 0,001$).

Bei den Spendefrequenzen der Vollblutspender fällt auf, dass vereinzelt bis zu zwölf Spenden pro Jahr in die Dateien eingegangen sind, obwohl für männliche Spender maximal sechs Vollblutspenden pro Jahr, für weibliche Spender nur vier Vollblutspenden pro Jahr empfohlen werden (Richtlinien, 2010). Hierbei handelt es sich um Spender, die beide Spendearten leisteten.

4.1.3 Impfstatus und Impftiter

Wegen Materialmangel in den vorhandenen Nachuntersuchungsproben oder fehlender Positionsnummern (siehe hierzu 3.2.2) konnte nicht von allen befragten Spendern der Impfstatus verifiziert werden. Die Daten von neun Spendern (fünf Vollblutspender und vier Apheresespender) mussten deswegen aus der folgenden Evaluation des Impfstatus und aus der Validitätsprüfung der Spenderaussage herausgenommen werden.

Es ergab sich insgesamt eine Anzahl von 347 Spendern, davon 225 Vollblutspender und 122 Apheresespender, deren angegebene Daten und Impfstatus vollständig verifiziert werden konnten. *Tabelle 10* zeigt die Charakterisierung des Studienkollektivs nach Ausschluss der nicht verifizierbaren Spender.

	Gesamt	Vollblutspender	Apheresespender
Anzahl	347	225	122
Männer	209 (60,2%)	122 (54,2%)	87 (71,3%)
Angestellte am UKS	60 (17,3%)	46 (20,4%)	14 (11,5%)
medizinisch Berufstätige	89 (25,6%)	63 (27,6%)	27 (22,1%)
medizinisch Berufstätige am UKS	58 (16,7%)	44 (19,6%)	14 (11,5%)
Alter - Mittelwert (CI)		31 (CI: 30-33)	37 (CI: 35-39)
Spendefrequenz/Jahr - Spenderaussage		3,0 (CI: 2,7-3,2)	7,8 (CI: 7,2-8,3)
Spendefrequenz/Jahr - Datenbank		2,9 (CI: 2,7-3,1)	7,5 (CI: 7,0-8,0)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation ohne nicht verifizierbare Spender (CI= 95% Konfidenzintervall), UKS = Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar).

105 von 225 Vollblutspendern (46,7%; CI: 40,1%-53,1%) zeigten einen Anti-HBs-Titer von ≥ 10 IU/L, bei den Apheresespendern waren es 34 von 122 Spendern (27,9%; CI: 19,9%-35,9%). Dies entspricht einer signifikant niedrigeren (p-Wert $< 0,001$) Durchimpfungsrate der Apheresespender im Vergleich zu den Vollblutspendern. Um die Ergebnisse der Blutspendeeinrichtung des UKS mit anderen Einrichtungen vergleichbar zu machen, wurden die Impftiter der Spenderpopulation ohne Angestellte des UKS betrachtet. Hier waren es 66 von 179 Vollblutspender (36,3%; CI: 29,3%-43,3%) und 22 von 108 Apheresespender (20,3%; CI: 12,7%-27,9%) mit einem Anti-HBs-Titer von ≥ 10 IU/L. *Abbildung 9* zeigt den niedrigeren Anteil an geimpften Spendern nach Ausschluss der Angestellten.

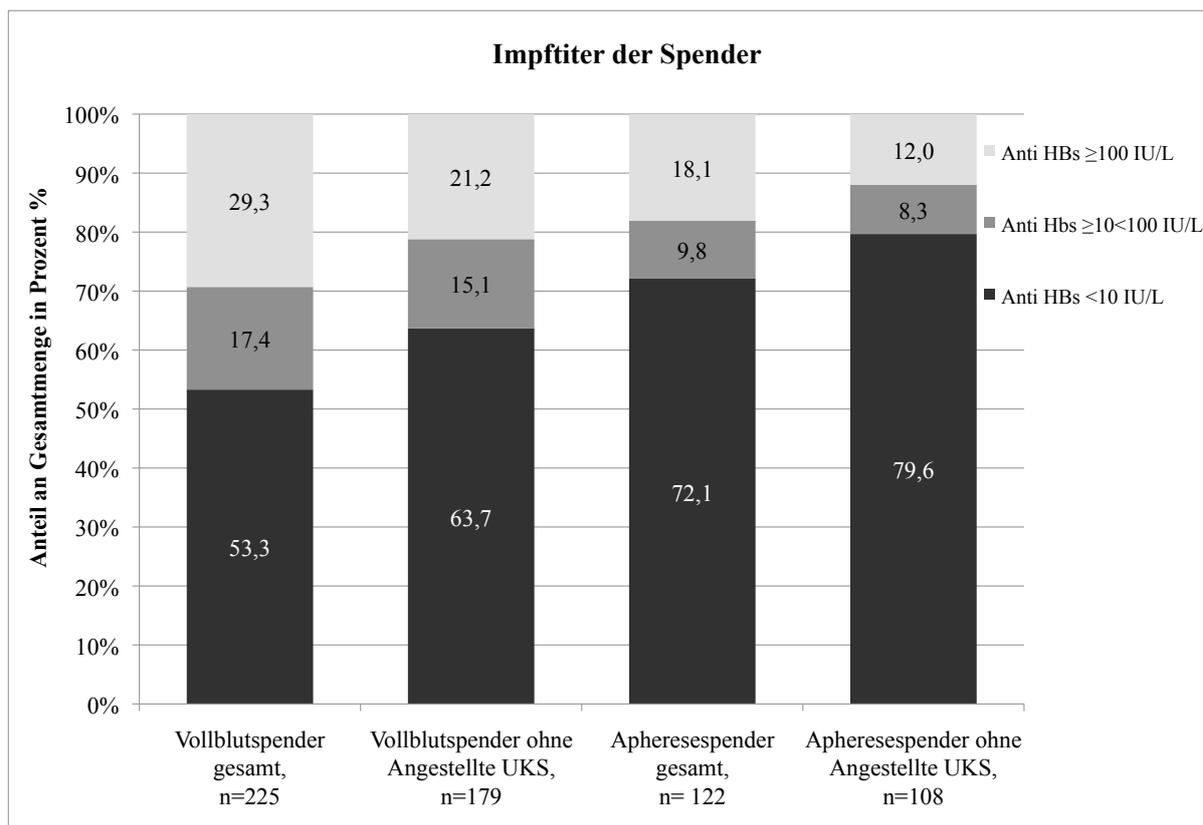


Abbildung 9: Impftiter der Studienpopulation mit und ohne Angestellte des UKS in Prozent
 Anti HBs = Antikörper des Hepatitis-B surface Antigen, IU = international Units.

4.1.4 Impfbereitschaft

Die Befragung ergab eine hohe Impfbereitschaft von 97% (CI: 95%-98%) für das gesamte Kollektiv. In beiden Spenderpopulationen gaben jeweils sechs Personen an, sich nicht im Rahmen einer Blutspende impfen lassen zu wollen. Das entspricht 3% der Vollblutspender (CI: 1%-5%) und 5% der Apheresespender (CI: 1%-9%), sowie 3% (CI: 1%-5%) aller Befragten. Die Ablehnung der Impfung erfolgte trotz erneuter Information und Diskussion über Hepatitis-B und die Wichtigkeit der Impfung von Seiten der Interviewerin.

Als Begründung für die ablehnende Haltung wurden genannt:

- „Schlechte Erfahrungen mit anderen Impfungen wie Influenza und Pockenimpfung“ (zwei Spender)
- „keine Riskogruppe - also keine Impfung“ (vier Spender)
- „Angst vor möglichen Nebenwirkungen“ (zwei Spender)
- „will Grund nicht nennen“ oder „unangenehm in Verbindung mit Blutspende“ (zwei Spender).

Bei zwei Spendern wurden keine Gründe für die Ablehnung der Impfung angegeben.

4.2 Kostenanalyse für die Spendeinrichtung des UKS

Bevor eine Kostenanalyse für das deutschlandweite jährliche Spendeaufkommen dargestellt wird (volkswirtschaftliche Betrachtung), soll zunächst der Kostenumfang für eine einzelne Blutspendeinrichtung (UKS) für den gleichen Zeitraum und dieselben Impf- und Testungsstrategien berechnet werden (betriebswirtschaftliche Betrachtung). Die Berechnungsfaktoren sind in *Tabelle 7* und unter 3.4.6 erläutert worden und dort einzusehen.

4.2.1 Absolute Kosten für Testung -und Impfstrategien

Die derzeitig vorgeschriebene infektionsserologische Testung der Blutspenden (**A1**= HBsAg + Anti-HBc), verursacht im Basismodell jährliche Kosten von 1,4 Mio. (Millionen) € für die Vollblutspender bzw. 0,6 Mio. € für die Apheresespender. Bei einem routinemäßig durchgeführten DNA-Nachweis im Minipool (**A2**) würden im Basismodell jährliche Kosten von 2,0 Mio. € (VB) bzw. 0,9 Mio. € (AP) anfallen. 6,0 Mio. € (VB) bzw. 2,7 Mio. € (AP) würde ein DNA- Nachweis im Einzeltest kosten der das Testverfahren nach **A1** ergänzt. *Tabelle 11* zeigt die entstehenden Kosten der verschiedenen Testungsmethoden kummuliert über 20 Jahre. In Relation zu den Kosten der Testung nach **A1** (100%) zeigt sich für **A2** eine Kostensteigerung von 43% und für **A3** von 339%.

Absolute Kosten der Testungsstrategien über 20 Jahre, UKS Homburg			
	0% Diskont (in Mio. €)	5% Diskont (in Mio. €)	relative Kosten gegenüber A1
Vollblutspender			
A1: HBsAg+Anti-HBc	2,1024	1,3755	100%
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	3,0168	1,9738	143%
A3: HBsAg+ Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	9,2214	6,0332	439%
Apheresespender			
A1: HBsAg+Anti-HBc	0,9344	0,6113	100%
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	1,3408	0,8772	143%
A3: HBsAg+ Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	4,0984	2,6814	439%

Tabelle 11: Absolute und relative Kosten für die Testungsstrategien A1-A3, UKS Homburg; 9000 Vollblutspenden/Jahr und 4000 Apheresespender/Jahr, kummuliert über 20 Jahre.

In *Tabelle 12* sind die entsprechenden Ergebnisse für die Impfstrategien dargestellt. Die Einführung der zeitgesteuerten Impfstrategie, das heißt einem Impfschema mit einer Nachimpfung aller Spender nach 10 Jahren (**B1**) würde bei einer Diskontrate von 5% nach 20 Jahren 0,7 Mio. € (VB) bzw. und 0,2 Mio. € (AP) kosten. Bei einer Impfung mit jährlicher Titerkontrolle, wie bei Strategie **B2**, wäre mit 0,9 Mio. € (VB) bzw. 0,3 Mio. € (AP) zu rechnen. Würde dieses Impfvorgehen zusätzlich zu der derzeitigen Testung durchgeführt werden (**B3**) ergäben sich Kosten von 2,0 Mio. € (VB) bzw. 0,8 Mio. € (AP). Insgesamt ergeben sich bei den Apheresespendern noch niedrigere relative Kosten als bei den Vollblutspondern.

Absolute Kosten der Impfstrategien über 20 Jahre, UKS Homburg			
	0% Diskont (in Mio. €)	5% Diskont (in Mio. €)	relative Kosten gegenüber A1
Vollblutsponder			
B1: zeitgesteuerte Impfung	0,9536	0,7303	53%
B2: titergesteuerte Impfung	1,3047	0,9428	69%
B3: B2+A1	3,0162	2,0420	148%
Apheresespendern			
B1: zeitgesteuerte Impfung	0,3098	0,2333	38%
B2: titergesteuerte Impfung	0,3957	0,2867	47%
B3: B2+A1	1,1286	0,7552	124%

Tabelle 12: Absolute und relative Kosten der Impfstrategien B1-B3, UKS, Homburg; 9000 Vollblutspondern/Jahr und 4000 Apheresespendern/Jahr, kumuliert über 20 Jahre.

Vergleicht man die Kosten der Testungsstrategien mit den Kosten der Impfstrategien wäre die Impfung der Blutsponder nach **B1** und **B2** über 20 Jahre kostengünstiger als das bisher angewandte Testverfahren **A1** (siehe *Tabelle 11* und *Tabelle 12*).

Im Zeitverlauf (*Abbildung 10*) fällt bei **B1** ein Kostensprung vom zehnten zum elften Jahr auf, der durch die Nachimpfung aller Spender nach zehn Jahren entsteht. Bei den Vollblutspondern wäre die Impfung nach **B1** und **B2** ab dem sechsten Jahr kostengünstiger, bei den Apheresespendern schon ab dem dritten Jahr. Da Impfstrategie **B3** eine Summe der

Kosten von **B2** und **A1** ist, verursacht **B3** vom ersten Jahr an mehr Kosten als die übrigen hier dargestellten Strategien.

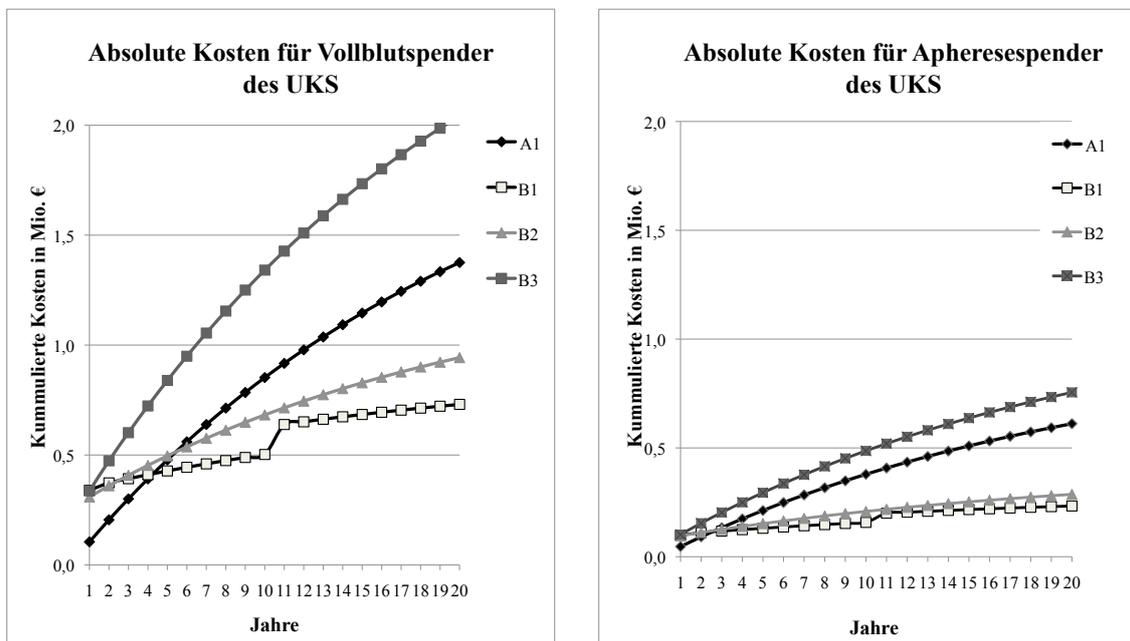


Abbildung 10: Absolute, kumulierte Kosten im Zeitverlauf über 20 Jahre für die UKS, Impfstrategien B1-B3 im Vergleich zu A1 für Vollblutspender und Apheresespender.

4.2.2 Inkrementelle Kosten

Im Allgemeinen versteht man unter inkrementellen Kosten solche die durch eine Entscheidung verändert oder beeinflusst werden. Durch die Einführung der neuen Testverfahren würden nach 20 Jahren bei einer Diskontierungsrate von 5% für **A2** 0,6 Mio. € (VB) bzw. 0,3 Mio. € (AP) und für **A3** 4,7 Mio. € (VB) bzw. 2,1 Mio. € (AP) betragen.

Dagegen könnte man mit der Immunisierung der Spender nach Strategie **B1** 0,6 Mio. (VB) bzw. 0,4 Mio. € (AP) und nach Strategie **B2** 0,4 Mio. € (VB) bzw. 0,3 Mio. € (AP) einsparen. Würde die Impfung mit der aktuellen serologischen Testung kombiniert (**B3**) würde dies 0,7 Mio. € (VB) und 0,1 Mio. € (AP) mehr als das **A1**-Testverfahren kosten.

4.3 Kostenanalyse für Deutschland

Die Kostenanalyse für Deutschland erfolgte für 6,6 Mio. Blutspenden, entsprechend der Gesamtspendeanzahl im Jahr 2002 (Haschberger, 2005). Unter 3.4.6 wurden die in der Rechnung verwendeten Daten für das Basismodell erläutert und in *Tabelle 8* dargestellt.

4.3.1 Kosten für die Testungs- und Impfstrategien

Die Blutspendentestung auf Hepatitis-B wie sie derzeit gefordert ist (**A1** = HBsAg + Anti-HBc), verursacht bei einer 5% Diskontrate über 20 Jahre Kosten von 1.009 Mio. €. Wie *Tabelle 13* aufzeigt wäre bei einer zusätzlichen DNA- Testung im Minipool (**A2**) mit einer relativen Kostenerhöhung von 43% auf 1.447 Mio. € zu rechnen. Die DNA-Einzeltestung (**A3**) würde 4.424 Mio. € kosten, das heißt 339% mehr als das Testverfahren **A1**.

Basismodell: Testungskosten und Impfkosten über 20 Jahre, Deutschland

	0% Diskont (in Mio. €)	5% Diskont (in Mio. €)	relative Kosten gegenüber A1	inkrementelle Kosten gegenüber A1 (in Mio. €)
A1: HBsAg+Anti-HBc	1.542	1.009	100%	-
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	2.212	1.447	143%	439
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	6.762	4.424	438%	3.416
B1: Zeitgesteuerte Impfung	1.073	793	70%	-216
B2: Titergesteuerte Impfung	1.325	949	86%	-60
B3: B2+A1	2.503	1.702	162%	693

Tabelle 13: Absolute, relative und inkrementelle Kosten der Testungs- und Impfstrategien für Deutschland
Negative Zahlen bedeuten Kosteneinsparung im Vergleich zu A1; Basismodell bei 6,6 Mio. Spenden/Jahr.

Für die Immunisierung der Spender nach Strategie **B1** müsste man bei deutschlandweit 6,6 Mio. Spenden in 20 Jahren 793 Mio. € aufbringen. Würde jährlich der Titer der Spender

kontrolliert (**B2**) wären mit 949 Mio. € zu rechnen. Dies bedeutet eine Kostenreduktion gegenüber A1 von 30% (**B1**) bzw. 14% (**B2**) (siehe *Tabelle 13*).

Betrachtet man die jährlichen Kosten für die Impfstrategien im zeitlichen Verlauf, wie in *Abbildung 11* dargestellt, zeigt sich im Impfmodell **B1** ein Kostensprung im elften Jahr der Analyse, was der Nachimpfung aller Spender in diesem Jahr entspricht. In 20 Jahren kostet sowohl **B1** als auch **B2** weniger als **A1**. Doch im Vergleich zur Analyse für die Homburger Blutspendeinrichtung werden beide Impfstrategien später kostensparend gegenüber **A1**. **B1** im achten und **B2** im 15. Jahr der Analyse.

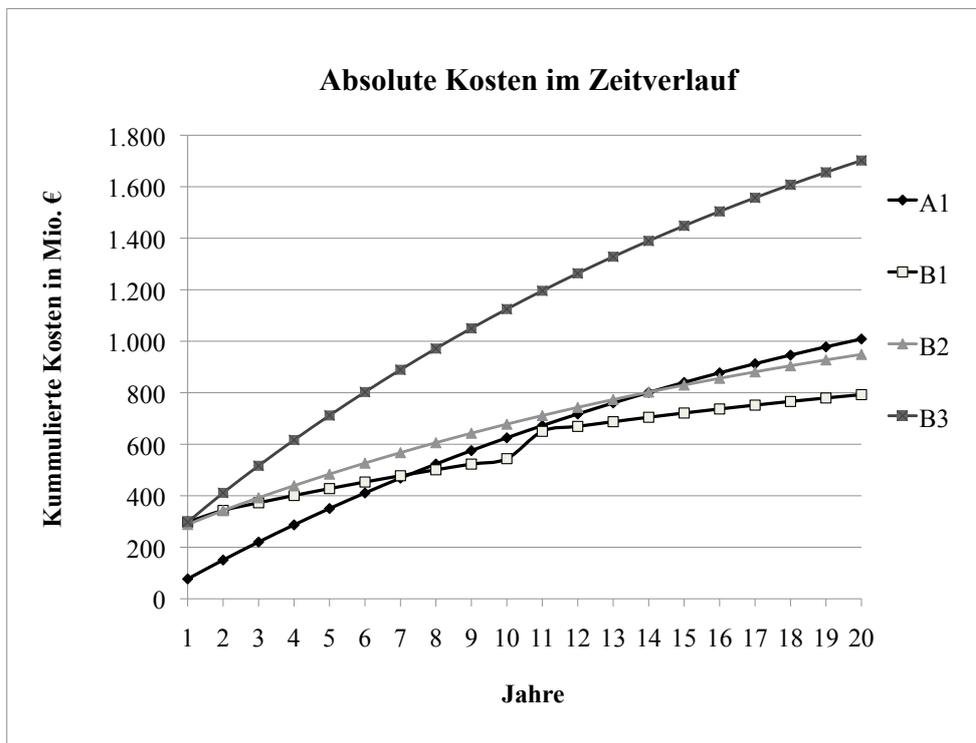


Abbildung 11: Absolute, kumulierte Kosten über 20 Jahre im Zeitverlauf für Deutschland; Impfstrategien B1- B3 im Vergleich zu A1. Basismodell bei 6.6 Mio. Spenden /Jahr (Diskont 5%).

4.3.2 Inkrementelle Kosten

Berechnet man die Differenz der jährlichen Testungskosten (ohne Diskont) und der Kosten für **A1** (ohne Diskont), belegt diese Differenz mit einem 5% Diskont und kumuliert die Kosten über 20 Jahre ergibt sich ein Kostenmehraufwand von 438 Mio. € für **A2** und von 3.416 Mio. € bei **A3**, wie *Tabelle 13* zeigt. Bei gleichem Rechenweg erbrächten die Impfstrategien **B1** und **B2** Kosteneinsparungen von 216 Mio. € (**B1**) und 60 Mio. € (**B2**). Die Einführung der Spenderimmunsierung unter Beibehalten des aktuellen Testverfahrens (**B3**) wäre mit Mehrkosten von 693 Mio. € in 20 Jahren verbunden.

4.4 Sensitivitätsanalyse

Die gefundenen Ergebnisse wurden in der Sensitivitätsanalyse auf ihre Robustheit geprüft. Dabei wurde beobachtet, wie sich die errechneten Gesamtkosten für 20 Jahre mit der Variation einzelner oder mehrerer Rechenfaktoren verändern. Die Begründung für Wahl und Umfang der Parameterveränderung ist unter 3.4.7 zu finden.

Die Kosten für die Testungsstrategien wie auch für die Impfstrategien sind abhängig von der Wahl der **Grundkosten**. Die Testungskosten im Basiskostenmodell reduzieren sich um 50% bei Verwendung der minimalen Kosten, im Maximalkostenmodell erhöhen sich die Kosten um bis zu 176% (**A2**). Bei den Impfstrategien fällt der Unterschied niedriger aus: Hier erreicht man, bei Verwendung der minimalen Kosten, eine mögliche Einsparung von 39% (**B3**) und kommt bei maximalen Grundkosten höchstens zu einer Kostensteigerung von 130% (**B3**) (*Tabelle 14*).

**Sensitivitätsanalyse: Gesamtkosten über 20 Jahre,
Variation der Grundkosten (Relation zum Basisfall in %)**

	Minimalkosten (in Mio. €)	Basiskosten (in Mio. €)	Maximalkosten (in Mio. €)
A1: HBsAg+Anti-HBc	505 (50%)	1.009 (100%)	2.769 (274%)
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	725 (50%)	1.447 (100%)	3.992 (276%)
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	2.213 (50%)	4.424 (100%)	11.329 (256%)
B1: Zeitgesteuerte Impfung	574 (72%)	793 (100%)	1.437 (181%)
B2: Titergesteuerte Impfung	655 (69%)	949 (100%)	1.841 (194%)
B3: B2+A1	1.032 (61%)	1.702 (100%)	3.907 (230%)

Tabelle 14: Univariate Sensitivitätsanalyse, Deutschland, Variation der Grundkosten; 6.6 Mio. Spenden/Jahr in Deutschland, 25% vor-geimpfte Spender, Diskontrate 5%.

Bei gleichbleibender Gesamtspendenanzahl von 6.6 Mio. Spenden pro Jahr in Deutschland bleiben die Kosten, wie *Tabelle 15* zeigt, für alle Testungsstrategien unverändert, da die Kosten der Testung pro Spende anfallen. Unabhängig davon wie oft der einzelne Spender pro Jahr Blut spendet.

**Sensitivitätsanalyse : Gesamtkosten über 20 Jahre,
Variation der Spendefrequenz (Relation zum Basisfall in %)**

	2 Spenden/Jahr (in Mio. €)	3 Spenden/Jahr (in Mio. €)	4 Spenden/Jahr (in Mio. €)
A1: HBsAg+Anti-HBc	1.009	1.009	1.009
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	1.447	1.447	1.447
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	4.424	4.424	4.424
B1: Zeitgesteuerte Impfung	1.075 (133%)	793 (100%)	652 (82%)
B2: Titergesteuerte Impfung	1.296 (137%)	949 (100%)	776 (82%)
B3: B2+A1	2.048 (120%)	1.702 (100%)	1.529 (90%)

Tabelle 15: Univariate Sensitivitätsanalyse, Deutschland, Variation der Spendefrequenz 6.6 Mio. Spenden/Jahr, 25% vor-geimpfte Spender, Diskontrate 5%.

Die Impfkosten sind dagegen abhängig von der Anzahl der Spenden eines Blutspenders pro Jahr und führen zu einer Kostenreduktion bei Erhöhung der **Spendefrequenz**, sowie zu einer Steigerung der Kosten bei niedrigerer Spendefrequenz. Würde sich die durchschnittliche Spendefrequenz auf vier Spenden/Jahr (133% des Basisfalls) erhöhen, ergäbe das eine Kostenreduktion von bis zu 18% der 20-Jahreskosten bei Verwendung der Basiskosten (*Tabelle 15*). Für die Impfstrategien **B1** und **B2** hat die Erhöhung der Spendefrequenz größere Einsparungen zur Folge als für **B3** da hier die Impfung mit der herkömmlichen Testung kombiniert ist (10%).

Die Gesamtkosten erhöhen sich, wenn sich die durchschnittliche Spendefrequenz erniedrigt. Wird im Durchschnitt zwei mal pro Jahr gespendet (67% des Basisfalls) kommt es zu einer Kostensteigerung um bis zu 36% (**B2**). Wieder zeigt sich Impfstrategie **B3** (Kombination Impfung und herkömmliche Testung) am wenigsten von einer Veränderung der

Spendefrequenz beeinflusst: wird durchschnittlich zwei mal pro Jahr gespendet, führt das zu einer Kostensteigerung von 20%.

Die Kosten der Testungsstrategien sind unabhängig von der Rate der Hepatitis-B geimpften Blutspender d.h. der Anzahl solcher Spender, die in der initialen Titerbestimmung Anti-HBs ≥ 10 IU/L aufweisen (**Durchimpfungsrate**). Dagegen werden die Impfkosten davon beeinflusst, wie *Tabelle 16* zeigt. Sind statt 25% nur 7,5% Blutspender vorgeimpft (30% des Basisfalls), erhöhen sich die Gesamtkosten um 10% (**B1** und **B2**) bzw. 5% (**B3**). Je höher die Durchimpfungsrate ist, desto niedriger werden die Gesamtkosten aller Impfstrategien. Bei 50% Blutspender mit Anti HBs ≥ 10 IU/L (200% des Basisfalls) können bis zu 16% der Gesamtkosten eingespart werden (**B1** und **B2**). Bei **B3** fällt die Kostenreduktion (7%) bei erhöhter Rate an Vorgeimpften wie auch die Kostensteigerung (5%) bei niedrigerer Durchimpfungsrate geringer aus.

**Sensitivitätsanalyse: Gesamtkosten über 20 Jahre,
Variation der Durchimpfungsrate (Relation zum Basisfall in %)**

	7.5% Anti-HBs ≥ 10 IU/L (in Mio. €)	25% Anti-HBs ≥ 10 IU/L (in Mio. €)	50% Anti-HBs ≥ 10 IU/L (in Mio. €)	75% Anti-HBs ≥ 10 IU/L (in Mio. €)
A1: HBsAg+Anti-HBc	1.009	1.009	1.009	1.009
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	1.447	1.447	1.447	1.447
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	4.424	4.424	4.424	4.424
B1: Zeitgesteuerte Impfung	876 (110%)	793 (100%)	665 (84%)	537 (68%)
B2: Titergesteuerte Impfung	1.045 (110%)	949 (100%)	796 (84%)	643 (68%)
B3: B2+A1	1.785 (105%)	1.702 (100%)	1.575 (93%)	1.448 (85%)

Tabelle 16: Univariate Sensitivitätsanalyse, Deutschland, Variation der Durchimpfungsrate: Gesamtkosten nach 20 Jahren bei 6.6 Mio. Spenden/Jahr, 3 Spenden/Spender, Basiskosten, Diskontrate 5%.

Vergleicht man die Ergebnisse aus *Tabelle 15* und *Tabelle 16* zeigt sich, dass Veränderungen der Spendefrequenz stärkere Auswirkung auf die Gesamtkosten haben als eine Veränderungen der Durchimpfungsrate. Bereits bei einer Erhöhung der Spendefrequenz um 33% (4 Spenden/Spender und Jahr) ergibt sich eine Kostenreduktion z.B. für **B1** um 18%,

während es bei einer Erhöhung der Durchimpfungsrate um 100% (50% Anti-HBs ≥ 10 IU/L) zu einer Kostenreduktion von 16% kommt.

Zur genaueren Veranschaulichung wurden die Ergebnisse für die Variation beider Parameter mit dem Basisfall (schwarz eingefärbt) in *Abbildung 12* graphisch dargestellt.

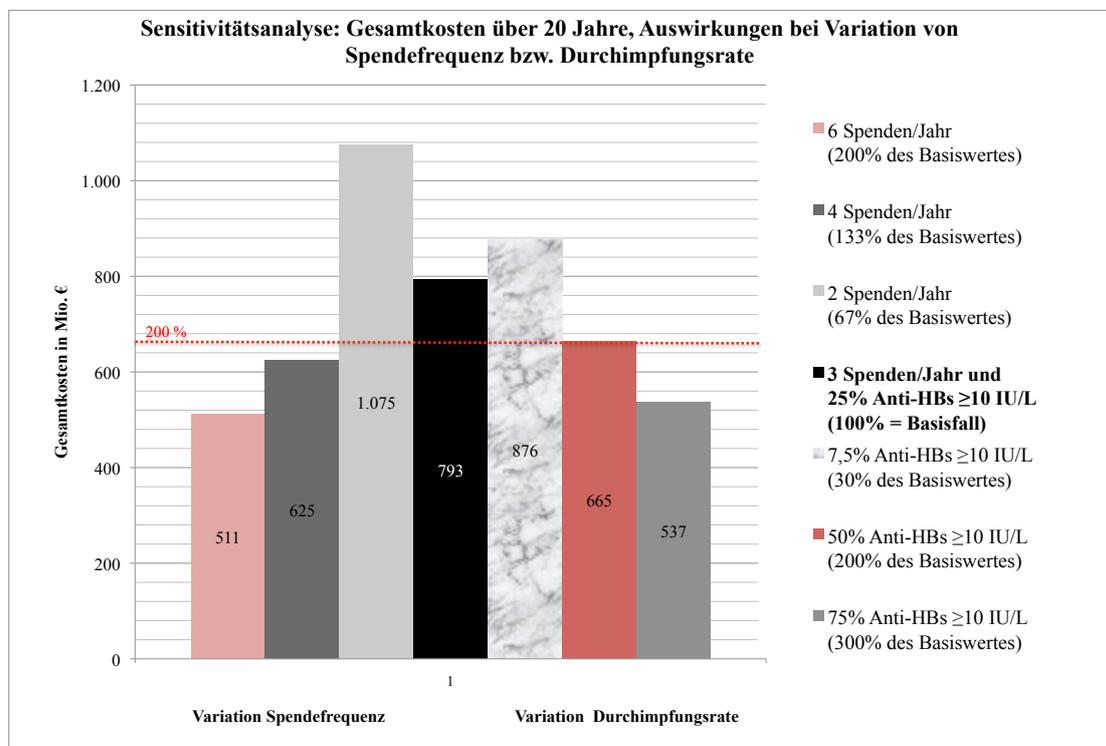


Abbildung 12: Auswirkungen der Variation von Spendefrequenz und Durchimpfungsrate. Gesamtkosten über 20 Jahre für Impfstrategie B1, 6,6 Mio. Blutspenden/Jahr in Deutschland, Diskontrate 5%.

Zum direkten Vergleich wurde auch für die Spendefrequenz 200% des Basisfalls (6 Spenden/Jahr) berechnet und ist, wie die entsprechende Variation der Durchimpfungsrate, rötlich eingefärbt dargestellt.

Im Basisfall wurde entsprechend der Empfehlungen des *Hannoveraner Konsensus* mit einer **Diskontrate** von 5% gerechnet (von der Schulenburg et al., 2007). Aufgrund mathematischer Gesetzmäßigkeiten hat eine Veränderung dieser Rate Auswirkungen auf jede Art von diskontierten Kosten, also sowohl für die Testungskosten als auch auf die Impfkosten. Siehe hierzu die verwendete *Formel 2* zur Diskontberechnung. Dabei werden die Gesamtkosten im Zeitverlauf umso niedriger je höher die Diskontrate gewählt wird. Dabei führt eine Erhöhung der Diskontrate um einen Prozentpunkt zu einer Kostenreduktion um 5% (**B1-B3**) bzw. 7% (**A1-A3**), eine Erniedrigung der Diskontrate um zwei Prozentpunkte zu einer Kostensteigerung um 11% (**B1-B3**) bzw. 17% (**A1-A3**). Diese Kostenveränderungen sind

gleichbleibend, unabhängig von einer zusätzlichen Variation der Grundkosten, der Durchimpfungsrate oder Spenderfrequenz (**multivariate Sensitivitätsanalyse**).

Dies gilt nicht für die übrigen Parameter. Bei gleichzeitiger Variation von Spendefrequenz bzw. Durchimpfungsrate und den Grundkosten sieht man, dass je niedriger die Grundkosten gewählt werden, die Auswirkungen durch die Variation der Parameter deutlicher werden. Eine Erhöhung der Spendefrequenz von drei auf vier Spenden/Jahr kann im Minimalkostenmodell (für z.B. **B1**, Durchimpfungsrate 25% Anti-Hbs ≥ 10 IU/L, Diskont 5%) zu Einsparung bis 29% führen, während es für das gleiche Beispiel im Maximalkostenmodell 22% Einsparungen sind. Andererseits führt eine Erniedrigung der Spendefrequenz im Minimalkostenmodell zu Kostensteigerungen von 25%, im Maximalkostenmodell dagegen zu einer Kostenerhöhung von 16%.

Auch bei der Variation der Durchimpfungsrate sind die Auswirkungen auf die Gesamtkosten größer, wenn die gewählten Grundkosten niedriger sind. Beim Minimalkostenmodell (z.B. **B1**, 3 Spenden/Jahr, Diskont 5%) kommt es bei 50% statt 25% vorgeimpften Spendern zu einer Kosteneinsparung von 17%, während es im Maximalmodell 15% sind. Ebenso fallen die zusätzlichen Kosten bei einer niedrigeren Durchimpfungsrate im Minimalkostenmodell höher aus als im Maximalkostenmodell. Bei 7,5% Vorgeimpften kommt es zu einer Kostensteigerung von 11% im Minimalmodell und von 9% im Maximalmodell.

Eine genaue Auflistung der entstehenden Gesamtkosten bei gleichzeitiger Variation mehrerer Faktoren finden sich im Anhang unter 6.3.1 (*Tabelle 23* und *Tabelle 24*).

Unter welchen Umständen ist die Impfung günstiger als die infektionsserologische Testung der Blutspenden? Vergleicht man die Kosten für die Impfung der Blutspender mit denen der Testung in den unterschiedlichen Variationsmöglichkeiten ergibt sich das folgende Bild:

Bei drei oder mehr Spenden pro Jahr ist **B1** im Basiskostenmodell für alle Durchimpfungsraten kostengünstiger, ab 50% Durchimpfungsrate bereits ab zwei Spenden pro Jahr. In der Minimalkostenvariante benötigt es höhere Durchimpfungsraten und Spendefrequenzen, damit das Impfszenario **B1** kostensparend ist: Bei drei Spenden pro Jahr wären 50% Vorgeimpfte notwendig, bei vier Spenden pro Jahr sind 25% Vorgeimpfte ausreichend.

Im Maximalkostenmodell ist **B1** wie auch **B2** unter allen Umständen kostensparend. **B2** ist im Basismodell immer ab einer Spenderfrequenz von 4 Spenden kostensparend und bereits ab zwei Spenden für die derzeit angenommene Durchimpfungsrate unter Blutspendern ($\geq 25\%$)

(Ringwald, 2005). Für das Minimalkostenmodell ist diese Strategie kostensparend ab vier Spenden und einer Durchimpfung von $\geq 50\%$.

B3 ist unter keinen Umständen kostengünstiger als **A1**. Sind mehr als 50% der Spender vorgeimpft und spenden sie mehr als drei mal pro Jahr wird **B3** im Basisfall kostengünstiger als **A2**. Bei Verwendung der Maximalkosten genügen **25%** Vorgeimpfter und mehr als zwei Spenden pro Jahr. Das bedeutet, daß eine Kombination der Impfung und aktuellen Testung unter diesen Umständen kostengünstiger wäre als eine Testung mit HBV-DNA im Minipool. **A3** ist unter allen Umständen teurer als jede der drei Impfstrategien. *Tabelle 25* und *Tabelle 26* im Anhang zeigen alle inkrementellen Kosten der multivarianten Sensitivitätsanalyse.

4.5 Effektivität der Impfung

4.5.1 Reduktion der HBV Transmission in einzelnen Modellen

Die Testungs- und Impfstrategien haben zum Ziel eine transfusionsbedingte Infektion zu verhindern. Das verbleibende Risiko einer unentdeckt infektiösen Spende nach serologischer Testung der Blutspenden wurde von Offergeld et al. nach den Meldedaten des RKI für zwei Zeiträume berechnet und ist in *Tabelle 17* dargestellt.

Zeitraum	Strategie	Risiko einer unentdeckten Spende	Unentdeckt infizierte Spenden pro Jahr
2000-2001	A1: HBsAg+Anti-HBc	1:250.000	26
	A2: A1+HBV-DNA (Minipool)	1:660.000	10
	A3: A1+HBV-DNA (Einzeltest)	1:880.000	8
2001-2002	A1: HBsAg+Anti-HBc	1:230.000	29
	A2: A1+HBV-DNA (Minipool)	1:620.000	11
	A3: A1+HBV-DNA (Einzeltest)	1:820.000	8

Tabelle 17: Risiko und Anzahl einer unentdeckt infektiösen Spende; nach Offergeld et al., 2005; berechnet für zwei Zeiträume bei jährlicher Spendenanzahl von 6.6 Mio. Spenden in Deutschland.

Für die Berechnung des verbleibenden Risikos für unentdeckt infizierte Spenden nach Anwendung der Testungs- und Impfstrategien **A1 - A3** und **B1 - B3** (siehe *Tabelle 18*) wurden diese Daten von Offergeld et al. verwendet. Bildet man den Mittelwert der beiden dargestellten Zeiträume fallen bei Strategie **A1** auf jährlich 6,6 Mio. Spenden 27,5 unentdeckt infizierte Spenden. Die Anzahl reduziert sich mittels HBV-DNA-Nachweis im Minipool (**A2**) auf 11, im Einzeltest (**A3**) auf 8 Spenden pro Jahr.

	Unentdeckt infizierte Spenden			Relatives Risiko in %	Verhinderte Infektionen		
	pro Jahr	nach 20 Jahren			pro Jahr	nach 20 Jahren	
		Diskont 0%	Diskont 5%			Diskont 0%	Diskont 5%
A1: HBs Ag+Anti-HBc	27,5	550	360	100%	-	-	-
A2: A1+HBV-DNA (Minipool)	11	220	144	40%	16,5	330	216
A3: A1+HBV-DNA (Einzeltest)	8	160	105	29%	19,5	400	262
B1-B3: Impfstrategien	1	20	13	4%	27	530	347

Tabelle 18: Anzahl unentdeckt infizierter Spenden, relatives Risiko und verhinderte Infektionen pro Jahr und kummuliert nach 20 Jahren

Bei einem angenommenen Anteil von <5% *nicht Immuner* (non responder und Impfverweigerer) wurde nach der Impfung der Blutspender mit einem Risiko von *einer* unentdeckt infektiösen Spende pro Jahr gerechnet. Das Blut *nicht immuner* Spender müsste nach wie vor nach **A1** getestet werden und würde damit das verbleibende Risiko dieser Testung beinhalten. Außerdem wurde einkalkuliert, dass Infektionen mit einem mutierten Hepatitis-B-Virus möglich wären, gegen die eine Impfung nicht schützen kann. Bei Einberechnung des geschätzten Werts von *einer* unentdeckt infektiösen Spende pro Jahr ergibt sich damit nach einer erfolgreichen HBV-Impfung (Anti-HBs ≥ 100 IU/L) ein relatives Risiko von 4 % und in Kumulation über 20 Jahre eine Anzahl von 13 unentdeckt

infektiösen Spenden. Um die gefundenen Ergebnisse mit der Kostenanalyse auch im 20 Jahres Zeitverlauf miteinander vergleichen zu können muss, wie unter 3.4.4 erläutert, in die Effekte (verhinderte Infektion) ein Diskont von 5% einberechnet werden.

Wie die Tabelle deutlich macht, reduzieren alle neuen Methoden das bei **A1** verbleibende Risiko und verhindern damit transfusionsbedingte Infektionen.

Eine Variation des verbleibenden Risikos durch die Testungsstrategie **A1** um plus oder minus 10% (Sensitivitätsanalyse) ergab keine wesentliche Ergebnisänderung, wie Tabelle 27 im Anhang zeigt. Unter den alternativen Testungsstrategien wie auch den Impfstrategien ergibt sich weiterhin ein niedrigeres Risiko einer unentdeckt infektiösen Blutspende.

4.5.2 Kosten für verhinderte Transmission

Dividiert man die absoluten Kosten der Strategien durch die Zahl der verhinderten Infektionen, ergeben sich die Ausgaben, die zur Aufdeckung einer einzigen infizierter Spende notwendig sind. Tabelle 19 zeigt in der rechten Spalte die inkrementellen Kosten, die pro verhinderter Infektion im Vergleich zu **A1** aufgebracht werden müssen.

	Unentdeckt infizierte Spenden <i>(Relation gegenüber A1 in %)</i>	Verhinderte Infektionen mit Diskont 5% <i>(Relation gegenüber A1 in %)</i>	Absolute Kosten <i>(in Mio. €)</i>	Inkrementelle Kosten pro verhinderte Infektion <i>(in Mio. €)</i>
A1: HBs Ag+Anti-HBc	360 (100,0)	-	1009,00	-
A2: A1+HBV-DNA (Minipool)	144 (40,0)	216 (60,0)	1447,00	2,00
A3: A1+HBV-DNA (Einzeltest)	105 (29,2)	255 (70,8)	4424,00	13,40
B1: Zeitgesteuerte Impfung	13 (3,6)	347 (96,4)	793,00	kostensparend
B2: Titergesteuerte Impfung	13 (3,6)	347 (96,4)	949,00	kostensparend
B3: B2+A1	13 (3,6)	347 (96,4)	1702,00	2,00

Tabelle 19: Kosten pro verhinderte Infektion. Vergleich der Testungs- und Impfstrategien über 20 Jahre im Basismodell.

B1 und **B2** sind wie bereits unter 4.3.1 gezeigt kostensparend und verhindern 347 Infektionen über 20 Jahre. Für diese Impfstrategien konnte auf die Berechnung der inkrementellen Kosten verzichtet werden, da dies nur bei anfallenden Kosten sinnvoll ist nicht aber bei Einsparungen.

Interessanterweise müssen für **A2** und **B3** pro verhinderter Infektion die gleichen Kosten aufgebracht werden (jeweils 2,0 Mio. €), wobei aber **B3** mehr Infektionen verhindert (347 verhinderte Infektionen bei **B3**, 216 verhinderte Infektionen bei **A2**).

4.5.3 Sensitivitätsanalyse für Kosten der verhinderten Infektion

Die berechneten aufzuwendenden Kosten zur Aufdeckung einer Infektion wurden ebenfalls einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Hierzu waren die Ergebnisse nach Veränderung von Grundkosten, Spendefrequenz, Durchimpfungsrate und Diskontrate zu betrachten. Diese Parameter wurden in dem gleichen Maß verändert wie in der Sensitivitätsanalyse der Gesamtkosten der Impfungs- und Testungsstrategien. Die Begründung für die Auswahl der Parameter entspricht den genannten Gründen bei Berechnung der Gesamtkosten (siehe Punkt 4.4.).

Die Kosten pro verhinderte Infektion sind abhängig von der Wahl der verwendeten Grundkosten. Das gilt für die Testungsstrategien wie auch für die Impfstrategien. Für **A2** und **A3** müssen immer zusätzliche Kosten zur Vermeidung einer Infektion aufgewendet werden, d.h. sie werden nie kostensparend. Bei Verwendung der Maximalkosten kommt es zu einer Kostensteigerung, bei den hier gewählten Grundkosten, um 150% (**A3**) bzw. 181% (**A2**). Von einer Veränderung der Spendefrequenz oder der Durchimpfungsrate sind aufzuwendenden Kosten bei den Testungsstrategien unabhängig.

Wie auch bei den Ergebnissen für die Gesamtkosten trifft das für die Impfstrategien nicht zu. Sie sind abhängig von den gewählten Grundkosten, sowie der Durchimpfungsrate und der Spendefrequenz der Blutspender. Je höher die Grundkosten, je mehr Spender vor geimpft sind und je mehr Spenden pro Jahr geleistet werden, desto günstiger werden die Impfungen. Impfstrategie **B1** ist im Basiskostenmodell bereits bei einer Rate von 7,5% Vorgeimpften bei mehr als 2 Spenden/Jahr kostensparend. Im Minimalkostenmodell wären 25% bereits geimpfte Spender mit einer Frequenz von mehr als 3 Spenden/Jahr oder 50% Vorgeimpfte und mehr als 2 Spenden /Jahr notwendig. Im Maximalkostenmodell ist **B1** und auch **B2** immer kostensparend bei Verhinderung einer Infektion. **B2** ist im Basismodell kostensparend ab einer Durchimpfungsrate von $\geq 25\%$, wenn die Spender mehr als zwei pro Jahr spenden würden. Im Minimalkostenmodell müssten $\geq 50\%$ vorgeimpft sein und mehr als drei

Spenden im Jahr leisten. Impfstrategie **B3** würde unter keinen Umständen kostensparend Infektionen verhindern.

Der aufzuwendende Kostenumfang pro verhinderter Infektion ist im Basisfall (Basiskosten, Durchimpfungsrate 25%, 3 Spenden/Jahr) für **B3** und **A2** gleich. Dabei würde die Impfstrategie **B3** über 20 Jahre (bei Diskont 5%) 347 Infektionen verhindern, während es bei **A2** nur 216 verhinderte Infektionen wären. Bei einer höheren Rate an Vorgeimpften ($\geq 50\%$ Anti-HBs ≥ 10 IU/L) wäre **B3** sicherer und kostengünstiger als **A2**.

Für eine detaillierte Auflistung aller Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse wird an dieser Stelle auf den Anhang unter 6.3.1., sowie Tabelle 28 und Tabelle 29 verwiesen.

5 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, eine möglichst realistische Kosten-Effektivitäts-Analyse für die Implementierung einer HBV-Impfung versus einer HBV-Testung von Blutspendern zu erstellen. Die Berechnung erfolgte für die Blutspendeeinrichtung des UKS, sowie für die Gesamtspendeanzahl von 6,6 Mio. Spenden in Deutschland. Grundlage der Homburger Kostenanalyse waren die Ergebnisse einer Befragung im Spenderkollektiv des UKS. In der Berechnung für Deutschland wurden veröffentlichte Daten verwendet.

5.1. Diskussion der Methode

5.1.1. Auswahl und Charakterisierung des Probandenkollektivs

Zu prüfen war inwieweit die Resultate des Homburger Studienkollektivs auf andere Einrichtungen übertragbar sind oder ob diese für ganz Deutschland gelten können. Dazu wurden die charakterisierenden Daten mit Veröffentlichungen des RKI für die deutschlandweite Spenderpopulation des Jahres 2006 verglichen. Zur Verwendung kamen nur die Ergebnisse der Mehrfachspender, da das RKI zusätzlich zwischen Erstspendern und Erstspendewilligen unterscheidet. Die Teilnehmer der Blutspendeeinrichtung des UKS zeigten eine vergleichbare Geschlechterverteilungen wie die deutschlandweite Spenderpopulation nach Daten des RKI (UKS: Vollblutspender: 54,9% männlich, Apheresespender: 69,8% männlich; Deutschland: Vollblutspender 54,1%, Apheresespender 72,6%) (Ritter, 2008). Die Altersverteilung ergab ein unterschiedliches Bild. Die Vollblutspender des Studienkollektivs waren deutlich jünger (UKS: 61,5% <35 Jahre; Deutschland: 31,2% <35 Jahre), während die Apheresespender eher älter waren (UKS: 39,9% <35 Jahre, Deutschland: 49,5% <35 Jahre). Die Studienteilnehmer spendeten in beiden Spenderpopulationen überdurchschnittlich häufig (Vollblutspender UKS: 2,9 Spenden/Spender und Jahr, Deutschland: 1,9 Spenden/Spender und Jahr; Apheresespender UKS: 7,8 Spenden/Spender/Jahr, Deutschland: 4,0 Spenden/Spender und Jahr). Die insgesamt höhere Spenderate des UKS im bundesdurchschnittlichen Vergleich könnte für eine gute Anbindung der Spender an diese Einrichtung sprechen. Doch könnte auch der universitäre Standort die hohe Spenderate beeinflusst haben. Da in der Spendercharakterisierung des RKI die Spendehäufigkeiten nicht unter Berücksichtigung der Einrichtungen betrachtet werden, ist darüber keine sichere Aussage machbar. In einer Studie mit ähnlicher Fragestellung wie in der

vorliegenden Arbeit von Ringwald et al., wurde anhand eines Fragebogens und durch Kontrolle des Impfpasses Spendehäufigkeit und die Rate an Hepatitis-B Vorgeimpften bei Vollblutspendern einer DRK-Blutspendeeinrichtung und bei Apheresespendern einer universitären Spendeeinrichtung untersucht. Anschließend erfolgte eine Berechnung der zu erwartenden Kosten der Impfung für zwei Strategien und eine Gegenüberstellung der Kosten einer HBV-DNA-Testung. Während in der Studie die Spendefrequenz der Vollblutspender der DRK-Einrichtung (1,6 Spenden/Spender und Jahr) vergleichbar zu den Daten des RKI war, spendeten die Apheresespender der universitären Einrichtung auch in dieser Studie überdurchschnittlich häufig (7,9 Spenden/Spender und Jahr) (Ringwald, 2005). Bisher gibt es bei den Blutspendern in Deutschland keine Erfassung des Hepatitis-B-Impfstatus. Die serologisch gemessene Durchimpfungsrate des Homburger Studienkollektivs (40,1% mit Anti-HBs ≥ 10 IU/L) erscheint hoch. Tatsächlich kommen Ringwald et al. für die Spender des DRK (Vollblutspender) auf ein niedrigeres Ergebnis (22,3%). Dagegen ist die Rate der Vorgeimpften an der Universitätsklinik (Apheresespender) mit 41,2% vergleichbar hoch wie die des UKS. Wie erwähnt, ermittelten Ringwald et al. den Impfstatus mittels Befragung und Kontrolle des Impfpasses und nicht durch serologische Verifizierung. Dennoch gilt für die genannte Studie wie für die vorliegende Arbeit, dass der Anteil geimpfter Spender an den universitären Einrichtungen höher ist. Eine Erklärung ist möglicherweise die ortsbedingte relativ große Probandenzahl mit einem medizinischen Beruf oder Auszubildende eines medizinischen Berufs (22,3% der Apheresespender bei Ringwald et al.; 25,8% für UKS) im Vergleich zu 5,3% der Vollblutspender bei einer nicht-universitären Einrichtung des DRK. Medizinstudenten bzw. Auszubildende medizinischer Berufe zählten in der Homburger Befragung ebenfalls zu Spendern mit medizinischem Beruf. Insgesamt machten sie 50% der Spender mit medizinischem Beruf aus, bei Vollblutspendern 64%, bei den Apheresespendern 7%. Dieser große Anteil Auszubildender könnte zum Einen eine Erklärung für das relativ junge Durchschnittsalter der Homburger Vollblutspender sein. Zum Anderen sollten diese Blutspender nach den Empfehlungen der STIKO geimpft sein. Damit erhöht sich die Durchimpfungsrate in dieser Spenderpopulation. Da anzunehmen ist, dass diese Rate durch den besonderen Standort Universitätsklinik beeinflusst und damit die Übertragbarkeit auf nicht-universitäre Einrichtungen erschwert wird, wurde die Impfquote ohne die Angestellten und Auszubildenden bzw. Studenten des UKS berechnet. Die Durchimpfungsrate reduzierte sich auf 30,3%, lag aber weiterhin höher als die der DRK-Spender von Ringwald et al. (Ringwald, 2005). Die Datenerhebung der genannten Studie erfolgte in den Jahren 2002 bis 2004 (auf Nachfrage lt. Prof. Ringwald), also zeitnah zur Homburger Evaluation und in

einem Zeitraum, in denen die regelgeimpften Spender (Jahrgang ab 1995) noch nicht im spendefähigen Alter waren. Daher dürfte der Befragungszeitpunkt kein Einflussfaktor für die unterschiedlichen Impfraten der Studienkollektive gewesen sein.

Personen, die bei der Studie außerhalb des UKS medizinisch tätig waren (8,4% der Studienpopulation), wurden in der Evaluation belassen, da man davon ausgehen kann, dass Menschen aus dieser Berufsgruppe in vergleichbarer Anzahl in jeder Einrichtung Blut spenden. Letztendlich lässt sich nur vermuten, aber keine eindeutige Aussage darüber machen, ob an einer Universitätsklinik mehr Personen aus dem medizinischen Bereich spenden als an anderen Einrichtungen, da Profession und Arbeitsplatz eines Blutspenders in Deutschland nicht erfasst werden. Es bedürfte weiterer Untersuchungen um den Einfluss von Standort, Beruf und Alter der Spender auf die Durchimpfungsrate genau bewerten zu können.

5.1.2. Befragung zur Impfbereitschaft

Eine Spenderbefragung zur exakten Beurteilung der Impfbereitschaft wurde bisher nie durchgeführt, doch schätzten sie Ringwald et al. hoch ein (Ringwald, 2005).

Da kein validierter Fragebogen zur Erfassung der Impfbereitschaft existierte, erfolgte die Evaluation in der vorliegenden Arbeit mittels eines selbst entwickelten Aufklärung- und Fragebogens. Anschließend wurde die gefundene Impfverweigererrate auf die Kostenanalyse für Deutschland übertragen.

Die Befragung entsprach einem halbstrukturierten Interview. Das bedeutet, dass das Gespräch einem festgelegten Fragenkatalog folgte und durch Aufgreifen von Themen oder Nachfragen von Seiten beider Interviewpartner ein flexibler Umgang mit den Fragen möglich war. Die Blutspender konnten verbliebene Unklarheiten nach Lesen des Aufklärungsbogens mit der Interviewerin besprechen. Damit sollte gewährleistet sein, dass alle Studienteilnehmer über den gleichen Wissensstand verfügten - eine Voraussetzung für die Evaluation der Impfbereitschaft. Nachteil der halbstrukturierten Interviewform ist eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der einzelnen Gespräche (Stier, 1999). Gleichzeitig ergab sich aber so die Möglichkeit, die Studienteilnehmer von der Wichtigkeit einer Hepatitis-B-Impfung zu überzeugen. Alle Spender sollten nicht neutral beraten werden, sondern unter gut informierten Bedingungen, sowie unter deutlicher Empfehlung zur Impfung ihre Entscheidung fällen. Dies war notwendig, um die Impfbereitschaft unter optimalen Bedingungen erfragen zu können. Außerdem entspricht es dem Vorgehen der Spende Einrichtung, würde die Impfung von Blutspendern eingeführt werden. Denn das Interesse der Einrichtung wäre es, so viele Spender wie möglich zu einer Immunisierung zu bewegen.

Insgesamt war die Rate der Impfverweigerer bei diesem Verfahren niedrig (Vollblutspender 3%, CI: 1%-5%; Apheresespender 5%, CI: 1%-9%). Die genannten Gründe zur Verweigerung waren zum Teil emotional besetzt (siehe 4.1.4), weswegen sich diese Spender auch durch eine noch intensivere Aufklärung wahrscheinlich nicht hätten umstimmen lassen. Andererseits könnte die Art und Weise des Interviews die hohe Impfbereitschaft bedingt haben. Die Befragung fand in zeitlich und räumlich engem Zusammenhang mit der Blutspende statt. Ob die Blutspender dadurch physisch (körperliche Schwächung durch Spende) oder psychisch (Ablenkung durch die Blutabnahme, emotionale Anspannung, v.a. bei Erstspendern) in ihrer Entscheidungsfindung beeinflusst waren, ist schwer zu ermitteln. Desweiteren ist es möglich, dass die Spender absichtlich eine – ihrer Meinung nach sozial erwünschte Antwort – gaben. Die Interviewerin hatte sich den Spendern zuvor als Medizinstudentin vorgestellt und, wie oben beschrieben, in dem Aufklärungsgespräch sowie in der Befragung bewusst die Wichtigkeit der Impfung betont – die Spender sollten alle den gleichen Wissensstand und die Möglichkeit haben, ihre Einstellung zur Hepatitis-B-Impfung zu überdenken und gegebenenfalls zu revidieren. Inwieweit die Motivation der Interviewerin mit medizinischer Profession die Spender zu einer Antwort verleitet haben könnte, ist nicht genau messbar. Das Gespräch erfolgte direkt und persönlich durch dieselbe Person (siehe unter 3.1.4). Damit war der mögliche Einfluss, den die Interviewerin auf ihr Gegenüber ausübte, für alle Spender vergleichbar. Die Frage, ob das in dieser Studie angewandte Modell der forcierten Spenderaufklärung mehr Menschen zur Impfung im Rahmen einer Blutspende bewegen könnte, ist nicht eindeutig zu beantworten. Jedoch konnte gezeigt werden, dass durch Aufklärungsmaßnahmen Impfraten von Kindern und Jugendlichen signifikant erhöht werden können (Roggendorf, 2012). Die in dieser Arbeit gefundene Rate von 3-5% nicht impfbereiten Spendern entspricht den Angaben des Robert-Koch-Instituts der sogenannten „echten“ Impfverweigerer in Deutschland (Meyer, 2004) und ist auch mit den Ergebnissen einer Elternbefragung vergleichbar, in der die Eltern von etwa 2-3% aller Kinder in Deutschland angaben überzeugte Impfgegner zu sein (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2011). Schwierig ist die Einschätzung über eine zukünftige Impfbereitschaft. Durch mögliche neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Nebenwirkungen von Impfungen oder unwissenschaftlicher Darstellung von Impfkomplicationen in den Medien könnte die Impfbereitschaft in der Bevölkerung sinken. Entscheidend dürfte die Durchimpfungsrate auch von den Empfehlungen der Impfkommision (STIKO) abhängen. Dies zeigten die Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS), in denen die Kinder jüngeren Alters höhere Durchimpfungsraten haben (68,1%, bei Alter 7 bis 10 Jahre) im Vergleich zu den

Jahrgängen, die als Säuglinge noch nicht grundimmunisiert wurden, also vor 1995 geboren wurden (58,3% bei Alter 14 bis 17 Jahre) (Poethko-Müller, 2007).

Um die Impfbereitschaft von Blutspendern klarer bewerten zu können, wären weitere repräsentative Studien an einer größeren Spenderpopulation und unterschiedlichen Spendeinrichtungen notwendig. Dennoch lässt sich zusammenfassend sagen, dass das Ergebnis der Homburger Befragung positiv stimmt, da unter optimalen Bedingungen der Großteil der Blutspender zu einer Impfung bereit wäre und dass die Überlegungen zu einer Spenderimmunisierung im Rahmen der Blutspende realistischer macht.

5.1.3. Gewählte Form der Analyse

Diese Arbeit ist aus der Perspektive der Bundesbehörde erstellt, das als Institut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel gemeinsam mit der Bundesärztekammer Richtlinien zur Gewinnung und Testung von Blutprodukten formuliert (2.1.2), das Blutspendewesen überwacht und in den Entscheidungsprozess über die Einführung einer Blutspenderimmunisierung eingebunden ist (Paul-Ehrlich-Institut, 2007; Richtlinien, 2010).

Die Sichtweise des Paul-Ehrlich-Instituts, in seiner Funktion als Aufsichtsbehörde, ist der Perspektive der deutschen Gesellschaft ähnlich, aber nicht identisch. Für Gesellschaft und Paul-Ehrlich-Institut sind unterschiedliche Konsequenzen der Spenderimmunisierung interessant. Das Paul-Ehrlich-Institut überprüft biomedizinische Arzneimittel, also auch Blut und Blutprodukte, auf ihre Sicherheit (Paul-Ehrlich-Institut, 2007) und hat unter anderem das Ziel Infektionen durch Transfusionen zu verhindern. Dem gegenüber sind für die Gesellschaft die verhinderten Kosten durch Vermeidung einer Hepatitis-B-Infektion relevant. Durch die Impfung des Spenders profitieren nicht nur der Empfänger von Blutprodukten sondern zusätzlich der Spender selbst und die zu dem immunisierten Spender in engem Kontakt stehenden Menschen. Die Impfung schafft damit für die Aufsichtsbehörde ein größeres Maß an Sicherheit von Blutspenden und für die Gesellschaft effektive Einsparungen durch die Verhinderung von Infektionen und Krankheit. Andererseits würden im Fall von unerwünschten Nebenwirkungen Kosten vor allem für die Gesellschaft anfallen. In der Diskussion werden unter Punkt 5.2.4 die Vor- und Nachteile einer Immunisierung von Blutspendern für unterschiedliche Blickwinkel betrachtet.

Im vorliegenden Fall wurden die Kosten von verschiedenen Test- und Impfmodellen verglichen mit deren Konsequenzen (Verhinderung von Infektionsübertragung). Die Konsequenzen waren qualitativ identisch (Verhinderung einer Infektionsübertragung) quantitativ aber unterschiedlich. Das liegt daran, dass die unterschiedlichen Modelle eine

unterschiedliche Kapazität zur Reduktion der Infektionsübertragung haben. Daher handelt es sich bei dieser Analyse um eine sogenannte Kosten-Effektivitäts-Analyse.

Es gibt noch weitere Studiendesigns, die aber für die vorliegende Fragestellung nicht anwendbar waren.

5.1.4. Verwendete Testungs-und Impfstrategien

Die Testungsstrategien entsprechen den aktuell geforderten infektionsserologischen Kontrollen in der Blutspende (**A1**) bzw. orientieren sich an praktizierten weiterführenden DNA-Nachweisen (**A2, A3**) für HBV wie sie in der Literatur vorgeschlagen werden (Hourfar, 2008; Kleinman, 2006).

Für die Impfung von Blutspendern existierten bisher keine Empfehlungen zur Vorgehensweise. Die Strategien wurden daher selbst entwickelt, angelehnt an die Impfempfehlungen der STIKO (**B1**) bzw. unter Einbeziehung des individuellen Impftiterabfalls (**B2**) (siehe 3.4.2.1).

Strategie	Nachweis/Methode
Testung:	
A1:	HBs Ag+Anti-HBc
A2:	A1 +HBV-DNA (Minipool)
A3:	A1 +HBV-DNA (Einzeltest)
Impfung:	
B1:	Zeitgesteuerte Impfung
B2:	Titergesteuerte Impfung
B3:	B2+A1

Tabelle 20: Erläuterung der Testungsstrategien A1- A3 und der Impfstrategien B1-B3

Die Impfstrategien sind theoretische Modelle und als solche zur besseren Berechnung vereinfacht dargestellt. Der wesentliche Unterschied zwischen **B1** und **B2** liegt im Zeitpunkt der Nachimpfung der Spender. **B1** entspricht der bis 2013 geltenden Impfempfehlung für Personen mit erhöhtem Risiko für eine Hepatitis B-Infektion (Ständige Impfkommission, 2012). Nach zehn Jahren wird die Impfung für alle Spender aufgefrischt und dem Titerabfall und möglichem Verlust des Infektionsschutzes entgegengewirkt.

Blutspender gehören nicht per se zu dieser Personengruppe, denn ein Mensch begibt sich durch den Spendevorgang nicht in ein erhöhtes Infektionsrisiko, anders als das medizinische

Personal der Spendeinrichtung oder ein Spender, der z.B. wegen seines Berufs zu dieser Gruppe gehört. Trotzdem wurde die Impfstrategie so gewählt, da für die Spender eine erhöhte Sicherheit zu fordern ist um möglichst wenige Infektionen zu übertragen. Die Impfempfehlung der STIKO hat nur die Verhinderung einer chronischen Hepatitis-B zum Ziel nicht aber die Verhinderung einer asymptomatischen Infektion. Dies ist in aller Regel auch ohne Nachimpfungen erreichbar, da es bei Personen mit Impftiterabfall bisher noch nicht zu chronischen Infektionen (Zanetti, 2004; McMahon, 2009) kam, wohl aber zu asymptomatischen Infektionen mit Virusvermehrung (Stramer, 2011). Dies ist für die Blutspende problematisch, da der Empfänger infizierbar wäre. Daher wurden die Impfstrategien **B1**, **B2** und insbesondere **B3** wie beschrieben gestaltet, um das Restrisiko der HBV-Übertragung zu minimieren.

Im Impfmodell **B2** wurde ein jährlicher Anteil von 10% der Spender mit Titerabfall auf Anti-HBs <100 IU/L angenommen. Dies entspricht den Angaben von Assad und Francis in einem Review zum Hepatitis-B Impfstoff. Sie gehen von einem Titerverlust bei 50% der Geimpften in 5-10 Jahren aus. (Francis, 2000). Der Abfall des Titers soll, laut Autoren, von der Höhe des maximalen Impftiters nach dem ersten Impfzyklus und von der verabreichten Impfdosis abhängen. Bei Impfstrategie **B2** wären nach Ablauf von zehn Jahren daher alle Spender einmal nachgeimpft und damit rechnerisch ebenso viele wie bei Impfstrategie **B1**.

Die Impfmodelle wurden bewusst konservativ gestaltet, zu Ungunsten der Impfung. Die Nachzuimpfenden (im elften Jahr von **B1**) und die Spender mit einem Titerabfall (**B2**) gelten im Modell jeweils für ein ganzes Jahr als *nicht immun* mit einer entsprechenden Testung ihrer Blutspende. Dies sind Kosten die in Realität nur eingeschränkt entstehen würden, also zu hoch veranschlagt wurden, denn diese Spender wären bereits nach einer Impfdosis ausreichend geschützt. Das heißt, bei Mehrfachspenden im Jahr wäre nur eine Spende pro Jahr nach **A1** zu testen, für die übrigen Spenden könnte diese Untersuchung entfallen.

Außerdem wurde für alle Spender mit einem Titerabfall auf Anti-HBs <100 IU/l innerhalb von zehn Jahren gerechnet, obwohl es gut möglich wäre, dass nach mehreren Nachimpfungen die Impfantworten (Booster) höher ausfallen könnten und eine Nachimpfung seltener erfolgen müsste.

Im Weiteren ist zu sagen, dass in die Rechnungen ausschließlich die direkten Kosten für die Impfung und Testung einfließen. In der Realität müssten auch indirekt entstehende Kosten wie z.B. im Falle einer Infektion Behandlungskosten, Produktionsausfall oder Rückverfolgung des Spenderbluts Berücksichtigung finden.

5.1.5. Verwendete Kosten

Die Berechnung der Testungs- und Impfkosten erfolgte unter Verwendung festgelegter Kostenkomponenten, sowie Spendefrequenzen und Durchimpfungsraten. Anschließend wurden diese Berechnungskomponenten in der Sensitivitätsanalyse variiert. Unter 3.4.6 und 3.4.7 sind die Komponenten dargestellt und begründet. Die Basiskosten für den Impfstoff (Engerix B) entsprechen dem Herstellerabgabepreis laut eines Angebots einer lokalen Apotheke im Saarland, die Testungskosten entsprechen denen der Universität des Saarlandes. Es wurden also lokale Preise für die Berechnung verwendet, die unter Umständen nicht ohne Weiteres auf andere Spendeinrichtungen übertragbar wären. Andererseits würde jede Spendeinrichtung versuchen, vergünstigte Angebote für Impfung und Testung wahrzunehmen. Für die Impfleistung wurde im Basismodell mit 50% der GOÄ berechnet, der den reinen Sachleistungsanteil widerspiegelt. Die Impfung würde im Rahmen der Blutspende stattfinden und mit einem geringen zusätzlichen Zeitaufwand verbunden sein. In der Sensitivitätsanalyse erfolgen die Berechnungen basierend auf den variierten Kostenkomponenten. Im Minimalkostenmodell wurde für den Impfstoff das Angebot einer Vplus Apotheke für das Großgebilde von 100 Impfdosen verwendet und die Impfleistung kostenfrei angenommen. Das heißt, es werden keine zusätzlichen Kosten für Personal, Sachleistung oder medizinische Hilfsmittel berechnet. Zusätzliche Hilfsmittel betreffen eine höhere Anzahl an Desinfektionsmitteln, Tupfer und Verbandsmaterial. Die Testkosten im Minimalkostenmodell entsprechen dem Angebot eines großen Labors im Blutspendewesen. Das Maximalkostenmodell ist ein Modell mit den höchstmöglichen Kosten. Die Preise basieren auf den Apothekenverkaufspreisen des Impfstoffs, sowie auf den 100% Sätzen der GOÄ für Impf- und Testungsleistung mit Stand des Jahres 2006. Wie oben beschrieben würden Spendeinrichtungen als Abnehmer großer Mengen von Impfstoff diesen zu vergünstigten Konditionen beziehen können und die Impfleistung in Realität nicht mit dem 100% der GOÄ berechnet werden. Daher ist das Maximalkostenmodell eine theoretische Berechnung im "worst case".

Die gewählten Kostenkomponenten fanden für die Homburger Berechnung, aber auch für die deutsche Kostenanalyse Verwendung. In der Homburger Analyse wurden die Ergebnisse der Befragung bzw. die hauseigenen Daten der Einrichtung zu Spendefrequenz und Durchimpfungsrate benutzt und auf die bekannte jährliche Spendenanzahl der Homburger Spendeinrichtung hochgerechnet. Für die bundesweite Analyse konnte für Spendefrequenzen und Spendenanzahl/Jahr auf offizielle Zahlen des RKI (Ritter, 2008) und die Angaben nach dem TFG §21 (2002) jeweils für das Jahr 2006 zurückgegriffen werden. Im Jahr 2008 betrug

die durchschnittliche Spendefrequenz von der Gesamtheit aller 2,3 Mio. Blutspender 2,55 Spenden/Jahr. Männer spendeten im Durchschnitt 2,78 mal/Jahr, Frauen 2,28 mal/Jahr. Die in der Analyse gewählten Spendefrequenzen (2, 3 und 4 mal/Jahr) sind mit diesen Zahlen vergleichbar. Sowohl die Anzahl der Blutspender, als auch die Anzahl der jährlichen Spenden der Apheresespender stieg in den vergangenen Jahren kontinuierlich an, so dass auch die Berechnung mit 4 Spenden pro Jahr in der Maximalvariante der Sensitivitätsanalyse gerechtfertigt erscheint. Außerdem entspricht dies der durchschnittlichen Spendefrequenz der Zytapheresespender in Deutschland aus dem Jahr 2006 (4,01 Spenden/Jahr). Die deutlich höhere Spendefrequenz von durchschnittlich 11,9 Spenden bei den Apheresespendern wird in der Analyse nicht berücksichtigt. Wie unter 4.4 gezeigt, erhöht sich die Kosten-Effektivität der Impfung mit steigender Spendefrequenz, weswegen das Modell der Spenderimmunsierung gerade für die Gruppe der Zytapherese- bzw. Plasmapheresespender interessant wäre.

Die Kostenanalyse für die Homburger Spende Einrichtung wurde mit den Durchimpfungsraten der befragten Spender berechnet. Für die deutschlandweite Analyse musste eine Impfrate bestimmt werden (siehe unter 3.4.6: Anti-HBs ≥ 10 IU/L: 25%, Anti-HBs 10-99 IU/L: 10%, Anti-HBs ≥ 100 IU/L: 15%), denn der Impfstatus von Blutspendern wird in Deutschland nicht erfasst. Die Daten der eigenen Befragung nach Herausnahme der Spenderangaben aus dem medizinischen Bereich dienten als Orientierung: 30,7% der Personen hatten demnach einen Titer von Anti-HBs ≥ 10 IU/L, 12,9% von Anti-HBs 10-99 IU/L und 17,8% von Anti-HBs ≥ 100 IU/L. In der Sensitivitätsanalyse wurden die Anteile der Impftiter variiert (3.4.7), um Einrichtungen mit unterschiedlicher Spenderschaft zu berücksichtigen und dem Trend zukünftig höherer Durchimpfungsraten gerecht zu werden. Die maximal gewählte Impfrate von Anti-HBs ≥ 10 IU/L (75%) liegt noch unter den Raten der Spender mit medizinischem Beruf von Ringwald et al. und den Homburger Daten (Ringwald et al.: 84,3%, Homburg: 85,0%). Betrachtet man die Impfraten einzelner Altersgruppen in den beiden Studienpopulationen, würde die in der Sensitivitätsanalyse gewählte Rate von 50% eine Einrichtung mit vornehmlich jungen Spendern widerspiegeln (Ringwald et al. Spender 18-29 Jahre: 45,8%; Homburg Spender <35 Jahre: 51,8%). Die niedrige Rate von 7,5% Spendern mit Anti-HBs ≥ 10 IU/L könnte in einer Einrichtung mit eher älteren Klienten vorliegen (Ringwald et al. Spender >49 Jahre: 9,5%; Homburg Spender >55 Jahre: 16,7%).

Wie unter 3.4.4 ausgeführt, müssen, damit zwei Maßnahmen gesundheitsökonomisch vergleichbar sind, Kosten und Nutzen der zu vergleichenden Maßnahmen mit einem Diskontierungssatz belegt werden, denn Kosten und Nutzen der Maßnahmen können zu

unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen und ein Gewinn in der Zukunft ist weniger attraktiv als einer in der Gegenwart (Schöffski, 2007: S.178-185). Im Basisrechenmodell wurde dieser Diskontierungssatz zunächst mit 5% festgelegt und in der Sensitivitätsanalyse mit niedrigeren (3%) und höheren (6%) Sätzen berechnet, wie in den deutschen Empfehlungen von gesundheitsökonomischen Studien empfohlen (von der Schulenburg, 2007).

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Kostenverhalten über 20 Jahre

Sowohl in der beispielhaften Kostenanalyse einer Spendeinrichtung (UKS) als auch in der deutschlandweiten Berechnung waren die Impfstrategien **B1** und **B2** nach 20 Jahren kostensparend im Vergleich zum bisherigen Testverfahren **A1**. Wie erwartet waren die alternativen Teststrategien, sowie Impfstrategie **B3** in beiden Kostenberechnungen mit einem höheren Geldaufwand verbunden, denn die derzeit praktizierte Testungsstrategie **A1** ist Teil dieser Strategien (*Tabelle 20*).

In der Homburger Analyse wurden die zwei Spenderpopulationen (Vollblutspender und Apheresespender) getrennt betrachtet. Dabei unterscheiden sich die Vollblutspender von den Apheresespendern durch eine höhere Gesamtspendenanzahl, eine niedrigere Spendefrequenz und eine höhere Durchimpfungsrate (4.1). Für beide Populationen ist die Spenderimmunisierung nach **B1** und **B2** im Basismodell günstiger als die derzeitige infektionsserologische Testung. Bei den Apheresespendern werden die Strategien **B1** und **B2** bereits ab dem vierten Jahr günstiger, während dies bei den Vollblutspendern erst ab dem sechsten Jahr der Fall ist (*Abbildung 10*). Die höhere Spendefrequenz bei den Apheresespendern spart also durch Wegfall der Testungskosten mehr ein als die höheren Impfquoten bei den Vollblutspendern. Betrachtet man die Gesamtkosten, ist der Vorteil bei den Vollblutspendern höher als bei den Apheresespendern, z.B. war bei **B1** und einer Diskontrate von 5% der Kostenvorteil für die Vollblutspender um 267.000€ höher als für die Apheresespender (siehe *Tabelle 12*). Dies liegt an der höheren Anzahl der Vollblutspender. Der im Vergleich zu den Apheresespendern geringere Kostenvorteil des einzelnen Spenders wird durch die hohe Anzahl der Vollblutspender hochmultipliziert und so ein höherer absoluter Kostenvorteil erreicht.

Die Kostenanalyse für Deutschland betrachtete die Gesamtheit aller Blutspenden in einem Jahr in Deutschland, unabhängig von der Spendeart. Auch hier sind im Basisfall die Impfstrategien **B1** und **B2** gegenüber **A1** kostensparend, doch später als in der Homburger Analyse: nämlich ab dem 15. Jahr (*Abbildung 11*). **B1** führt in der Ausführung für Deutschland zu einer Kostenreduktion von 30% gegenüber **A1** (*Tabelle 13*). Überraschenderweise sind **B1** und **B2** mit ähnlichem Kostenaufwand verbunden. Bei der jährlichen Titerbestimmung mit konsekutiver Nachimpfung der entsprechenden Spender für **B2** würde man einen deutlich höheren Kostenaufwand vermuten. Über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren werden aber in beiden Strategien rechnerisch alle Spender einmal nachgeimpft: Während bei **B1** alle Spender (bis auf die Impfverweigerer und non responder) nach zehn Jahren eine Nachimpfung erhalten, sind es bei **B2** jährlich 10% der im Vorjahr immunen Spender die einen Titerabfall haben und damit nachgeimpft werden müssen.

In dieser Arbeit wird von einer Immunität der Spender ab einem Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/L ausgegangen, entsprechend den deutschen Leitlinien (Cornberg, 2011). Das heißt, dass bei diesem Mindesttiter von einem Schutz vor einer Infektion und der Übertragung an Andere ausgegangen wird. In der bestehenden wissenschaftlichen Diskussion um den notwendigen Anti-Hbs-Titer muss zwischen dem Schutz vor der Erkrankung und der Vermeidung einer Virusreplikation im geimpften Wirt unterschieden werden. Basierend auf den Ergebnissen früherer Studien und Reviews (Jack, 1999; West, 1996) schreibt die WHO in ihrem Positionspapier zu Hepatitis-B, dass bei einmal erreichtem Anti-HBs-Level von ≥ 10 IU/L eine chronische Infektion oder klinische Manifestation selten auftritt und legt diesen Titer (Anti-Hbs ≥ 10 IU/L) als protektiv vor chronischer Hepatitis-B fest (WHO, 2009). Stramer et al. fanden in einer Untersuchung von 3,7 Mio. Blutspenden 9 Personen mit HBV-DNA-Nachweis, von denen 6 Personen vorgeimpft waren. Wie in der Einleitung beschrieben, ist die aktive Substanz des Impfstoffs das HBsAg des Subgenotypen A2. In der Genotypisierung zeigte sich, dass bis auf eine geimpfte Person alle anderen mit einem Non A2-Subtyp-Virus infiziert waren, während sich allen nicht Geimpften der in den USA häufigste Subtyp A2 nachweisen ließ. Die eine Subtyp A2-infizierte und geimpfte Person hatte die letzte HB-Impfung 27 Jahre vor der Untersuchung erhalten. Bei 4 der geimpften Spender ließen sich Anti-Hbc IgM finden, als Nachweis einer akuten Infektion. Sie zeigten eine niedrige oder fehlende HBsAg-Expression, sowie kurz andauernde Virämien ohne Erhöhung der Transaminasen (Stramer, 2011). Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass eine erfolgreiche Impfung den Geimpften vor einer Erkrankung sicher schützt, eine kurze

Virusreplikation aber nicht immer verhindern kann. Unklar bleibt also, wie infektiös das Blut dieser Spender für den Empfänger ist. Auf der einen Seite zeigten Studien, dass die Transmission von HBV-DNA positivem, Anti-HBs positivem Blut bei den meisten Empfängern keine klinisch relevante Infektion hervorrief (Gerlich, 2006; Satake, 2007). Auf der anderen Seite berichten Levicnik et al. von immunkompetenten Patienten, die nach Transfusion mit positivem Nachweis von HBV-DNA und bestehendem Anti-Hbs Titer <75 IU/L eine akute Hepatitis entwickelten (Levicnik-Stežinar, 2008). In der Blutspende ist die Produktion von sicherem Blut ohne die Möglichkeit einer Virusreplikation beim Empfänger von Interesse, während es in den klinischen Leitlinien und Studien um die Verhinderung einer chronischen Erkrankung geht. Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass der hier festgelegte Anti-HBs Titer ≥ 100 IU/L zur Verhinderung einer transfusionsbedingten Hepatitis-B Infektion berechtigt ist.

Eine Überlegung ist weiterhin, daß aufgrund des bekannten Titerabfalls im Zeitverlauf (siehe hierzu auch Einleitung, 2.3.3.) ein höherer Ausgangstiter länger schützt (Jilg, 1989). Auch an diesem Punkt wird diskutiert, ob im Langzeitverlauf ein bestimmter Antikörpertiter zum sicheren Schutz notwendig ist, also Boosterimpfungen durchgeführt werden müssen. Während in Deutschland für Menschen mit einem erhöhten Infektionsrisiko, beispielsweise aufgrund beruflicher Exposition, eine Auffrischungsimpfung empfohlen wird, lassen Langzeitbeobachtungen von Impfungen den Schluß zu, dass Boosterimpfungen für Immunkompetente keinen zusätzlichen Gewinn haben (Zanetti, 2004; McMahon, 2009). Da diese Arbeit für eine deutsche universitäre Blutspendeeinrichtung bzw. die Gesamtheit der jährlichen Blutspenden in Deutschland berechnet wurden und aus den oben genannten Gründen für einen zu erhaltenden Impftiter von Anti-HBs ≥ 100 IU/L, waren die hierorts geltenden Empfehlungen Grundlage der Berechnungen.

5.2.2. Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse zeigt zunächst, dass die Kosten aller Strategien unmittelbar mit der Wahl der Grundkosten (Minimalkosten, Basiskosten, Maximalkosten) zusammenhängen. Während alle Strategien umso teurer werden je höher der Preis der Einzelkomponenten ist, werden Mehrkosten der Impfstrategien im Vergleich zu **A1** niedriger je teurer die Grundkosten sind. In der Maximalkostenvariante fällt auf, dass die Kostensteigerung für die infektionsserologischen Testungen höher ist als für die Kostenparameter der Impfung. Dies ist bedingt durch die hohe Bewertung der infektionsserologischen Testungen v.a. des DNA-Nachweises mittels PCR in der GOÄ bzw. der geringeren Preissteigerung im Apothekenverkaufspreis des Impfstoffs, nach denen sich das Maximalkostenmodell orientiert

(3.4.7). So liegt im Vergleich zum Basiskostenmodell für HBsAg im Maximalkostenmodell eine Kostensteigerung von +173% vor, während es für den Impfstoff eine Kostensteigerung von +28% ist.

Bei Variation des Diskontsatzes reduzieren sich die Gesamtkosten und der Kostenunterschied (betrifft Gewinn *und* Verlust) im Vergleich zu **A1** mit Erhöhung des Diskontsatzes.

In der Veränderung der weiteren Parameter wird klar, dass die Kosten der Testungsstrategien unabhängig von der Spendefrequenz und der Durchimpfungsrate sind. Dagegen wird die Impfung umso günstiger im Vergleich zu der infektionsserologischen Testung je häufiger die Teilnehmer des Impfprogramms pro Jahr spenden. Außerdem sinken die Kosten für die Impfstrategien bei mehr vorgeimpften Spendern, also einer höheren Durchimpfungsrate.

In dem berechneten Beispiel für die Einrichtung des UKS wird der Einfluss der einzelnen Rechenparameter deutlich. Die Impfkosten für die Apheresespender, eine Population mit signifikant höherer Spendefrequenz als die Vollblutspender, werden drei Jahre früher kostensparend gegenüber **A1** (*Abbildung 10*). Dem gegenüber sind die Kosteneinsparungen, die durch die Impfung der Vollblutspender erreicht werden höher als bei den Apheresespendern. Hier zeigt sich der Einfluß der höheren Durchimpfungsrate der Vollblutspender. Die Immunisierung der Spender wäre also besonders kostensparend und, wie unter 4.5 gezeigt, kosteneffektiv für eine Einrichtung mit zuverlässigen, häufig spendenden Personen von denen Viele bereits geimpft sind.

Neben dem HBV-DNA Nachweis mittels Minipool und Einzeltestung gibt es die Möglichkeit den HBV-Nachweis in großen Pools von 96 Blutspenden (**larger pool**) gemeinsam mit dem Nachweis von HIV und HCV zu vollziehen. Fischinger et al. konnten zeigen, dass die Impfung der Blutspender auch in diesem Vergleich kostensparend war (Fischinger, 2010). Die Berechnung der Autoren stützt sich dabei auf eine Studie von Hourfar et al. aus dem Jahr 2008, in der unter Verwendung der Triplex Testung im larger-pool ein Restrisiko von einer Infektion pro 360.000 transfundierter Einheiten verblieb. In der Triplex-Testung ergäben sich kaum zusätzliche Testungskosten für den Nachweis der viralen HBV-DNA, da sie gemeinsam mit dem geforderten Genomnachweisen für HIV und HCV durchgeführt würden und keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig wären. Es ergäbe sich damit also derselbe Kostenaufwand wie für die derzeitige infektionsserologische Testung (HBsAg und Anti-HBc). Bei 6,6 Mio. Spenden würde es zu einer Reduktion der übertragenen Infektionen um 20% von 27,5/Jahr auf 22,2/Jahr (**larger pool**) kommen. Trotz niedrigerer Kosten als bei anderen DNA-Testungen und einer erhöhten Sicherheit blieben die Kosten zur Verhinderung

einer Infektion bei den Impfungsstrategien ohne zusätzliche infektionsserologische Testung niedriger als bei der Triplex-Testung.

Im Verlauf der Jahre kam es zu einer Weiterentwicklung der Triplex DNA-Testungen in kleineren Pools. Stramer et al. kamen in den USA im Jahr 2011 auf ein verbleibendes Risiko von einer Infektion pro 410.540 transfundierter Einheiten wobei Poolgrößen von maximal 16 Spenden verwendet wurden (Stramer, 2011). Spätere Studien zeigten, dass nicht alle kommerziell verfügbaren Test-kits ausreichend sensitiv im Nachweis von HBV waren (Xiao, 2013). Im Jahr 2013 verglichen Stramer et al. Tripletestungen, basierend auf transkriptionsvermittelter Amplifikation (TMA) (Ultrio, UltrioPlus; Firma Gen-Probe und Firma Novartis vaccines and diagnostics), und der Polymerasekettenreaktion (PCR) (MPX; Firma Roche Molecular Systems). Sie konnten zeigen, dass weiter entwickelte Tests (Ultrio Plus vs. Ultrio) eine höhere Sensitivität aufweisen. Insgesamt wurde eine Reduktion des diagnostischen Fensters um maximal 12.8 Tage (bei MPX-MP 6) und 8.0 Tage (bei UltrioPlus MP16) erreicht. Die Daten unterstützten die Anwendung der Tests MPX-MP 6 und UltrioPlusMP 16 im Screening der Blutspender in den USA (Stramer, 2013). Es lässt sich vermuten, dass Triple-Testungen in Zukunft noch sensitiver werden könnten und sie im Vergleich zu den übrigen DNA-Testungen mehr Sicherheit bei niedrigeren Kosten pro verhinderte Infektion aufweisen könnten. Die Impfstrategien dürften weiterhin im Vergleich zu diesen neuesten Testungen kostensparend bleiben.

5.2.3. Kosten für verhinderte Infektionen

In der vorliegenden Analyse zeigte sich, dass beide Impfstrategien **B1** und **B2** eine deutliche Reduktion (96,4%) der HBV-Transmissionsrate über 20 Jahre erreichten und dabei kostensparend waren (*Tabelle 19*). Dazu wurden die aufzuwendenden Kosten pro verhinderte Infektion bei Anwendung der Spendentestung (**A1-A3**) und bei der Spenderimpfung verglichen. Für die Berechnung wurde das verbleibende Risiko einer unentdeckt infizierten Blutkonserven trotz Testung oder Impfung mit der Anzahl der Blutspenden pro Jahr multipliziert. Für die Testungsstrategien existieren hierzu veröffentlichte Daten der Jahre 2000-2002 (Offergeld, 2005). Zum verbleibenden Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende bei vorheriger Immunisierung der Spender gibt es keine Daten. In der Analyse wird von einer unentdeckten Infektion pro Jahr ausgegangen. Diese Zahl ist eine reine Schätzung und beruht auf der Überlegung, dass der Anteil der Nicht-Immunen Spender (non responder oder Impferweigerer) nach dem Verfahren **A1** getestet werden müsste und damit bei etwa 5% der Spender das gleiche Risiko einer unentdeckt infizierten Blutspende bestehen würde wie bei Anwendung der Teststrategien. Außerdem sind auch bei suffizient Geimpften

Infektionen mit mutierten Viren möglich. Es existieren keine belastbaren Daten zu dieser Frage, die Anzahl dürfte aber niedrig sein.

In Strategie **B2** wird die Immunität der Spender jährlich überprüft und damit eine größere Sicherheit und ein zusätzlicher Schutz vor Durchbruchinfektionen erreicht. Deswegen ist **B2** gegenüber **B1** vorzuziehen. Bei Beibehaltung der Infektionstestung zusätzlich zur Impfung wie in Strategie **B3** belaufen sich die Kosten auf 2 Millionen € pro verhinderte Infektion. Dies entspricht dem Kostenumfang der Strategie **A2**, der Testung mittels HBV-DNA im Minipool. Vergleicht man unter diesem Aspekt das verbleibende Infektionsrisiko beider Strategien (*Tabelle 17*) erscheint die Impfstrategie mit kombinierter serologischer Testung sicherer und damit insgesamt attraktiver. Die Impfung von Blutspendern hat einen grundlegenden Vorteil gegenüber den Testungsstrategien. Während man durch die Ausweitung der Testungen infizierte Blutspenden frühzeitiger erkennen und damit den Empfänger der Transfusion besser schützen möchte, kann die Impfung die Infektion beim Spender verhindern und bietet damit Spendern und Empfängern ein Mehr an Sicherheit. Da die Spender, die in ein Impfprogramm aufgenommen würden Mehrfachspender sind, würde sich die Zahl der Serokonversionen dieser Personen reduzieren. Allein im Jahr 2007 wären davon deutschlandweit 37 Spender betroffen gewesen (Offergeld, 2010). Neben dem Spender wird auch seine Umgebung, das heißt deren/dessen Partner, vor einer Infektion geschützt. Nach einer Berechnung für zwei Länder mit niedriger Hepatitis-B-Prävalenz steckt ein infizierter heterosexueller Mensch, solange er infektiös ist, 0,5 andere Menschen mit Hepatitis-B an (Basisreproduktionsrate). Für homosexuelle Männer wurde eine Rate von 2,7 berechnet (Kretzschmar, 2002). Männliche Homosexuelle sind in der Blutspende selten, denn sie sind bei sexueller Aktivität von der Blutspende dauerhaft ausgeschlossen (Richtlinien, 2010). Diese Spendepolitik steht derzeit zur Diskussion, Änderungen werden gefordert bzw. wurden in manchen europäischen Ländern bereits umgesetzt (Suligoj, 2013; Vamvakas, 2011). Unabhängig davon ist eine Falschaussage von Blutspendern zu ihrer sexuellen Aktivität denkbar.

Eine entdeckte infizierte Blutspende wurde in dieser Analyse mit einer verhinderten Infektion beim Transfundierten gleichgesetzt. Doch wie bereits in der Diskussion der Methodik unter 5.1.3 näher erläutert, ist dies nicht immer eine zwingende Folge. Vorheriges Verwerfen der Blutkonserve, sowie bestehende Immunität des Empfängers würden eine transfusionsbedingte Infektion verhindern. So dürften in Wirklichkeit weniger Infektionen durch unentdeckt infizierte Transfusionen entstehen, als unter 4.5.1 beschrieben. Dies betrifft aber alle Testungs- und Impfstrategien, weswegen die Relationen in der Risikoreduktion gleich blieben.

5.2.4. Nicht in die Analyse einbezogene Aspekte

Die Analyse berücksichtigt ausschließlich die durch die Impfung bzw. die Testung unmittelbar entstehenden Kosten bzw. ihren Nutzen, sogenannte *direkte Kosten*. Im Folgenden (*Tabelle 21*) sollen zum Einen kostenaufwändige bzw. -sparende Aspekte zusammengestellt werden, die als *indirekte Kosten* bezeichnet werden und die Produktionsverluste z.B. durch Verlust des Arbeitspotentials bei Erkrankung bzw. deren Vermeidung beschreiben. Zum Anderen werden sogenannte *intangible Kosten* aufgeführt, womit monetär nicht messbare Effekte einer Maßnahme wie Schmerz, Freude oder physische Beschränkung gemeint sind (Schöffski, 2007: S.51-59).

Der **Blutspender** erhält eine, für ihn, kostenlose Impfung. Damit gewinnt er einen erhöhten Schutz vor einer Infektion mit Hepatitis-B und vor den mit dem Krankheitsbild verbundenen Komplikationen. Diesen Vorteil erwirbt der Spender für sich und seine Umgebung. Neben der Immunität gegen Hepatitis-B ist es vorstellbar, dass die Blutspendeeinrichtung dem Spender die Impfung im Rahmen einer Kombinationsimpfung mit Hepatitis-A anbietet. Gegen einen geringen Aufpreis könnte der Spender dann auch einen Infektionsschutz erhalten, der für viele Auslandsreisen empfohlen ist (Ständige Impfkommission, 2015). Das Risiko des Spenders besteht in möglichen Nebenwirkungen der Impfung oder des Impfstoffes.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, wie unter 2.3.1 beschrieben, sehr selten, stellen jedoch bei Auftreten eine große Belastung für den Betroffenen dar. Wie in der Homburger Befragung zu sehen (unter 4.1.4), könnten die Spender die Kombination aus der Impfung und der Blutspende als unangenehm empfinden und sich emotional gestresst fühlen oder der sich nach Ablehnung einer Impfung als Spender abgewertet ansehen.

Für die **Blutspendeeinrichtung** besteht der größte Vorteil in der Qualitätserhöhung der hergestellten Spenden. Aufwendige logistische und finanzielle Maßnahmen im Rahmen der Rückverfolgung bei Verdacht auf eine transfusionsvermittelte Infektion (Arbeitskreis Blut, 2006) würden deutlich reduziert werden. Das Angebot einer Hepatitis-B-Impfung dürfte Spender an die Einrichtung heranführen und binden. Denn bis zur Vervollständigung der Impfung (drei Impfdosen) werden die Spender dort mindestens dreimal gespendet haben. Andererseits ist es möglich, dass Langzeitspender die Neueinführung einer Impfung negativ bewerten, weil damit Veränderungen im bekannten Ablauf der Blutspende verbunden wären, oder dass sie sich als Impfverweigerer von der Einrichtung abwenden. Würden nur vereinzelte Einrichtungen freiwillige und kostenfreie Impfungen anbieten, wäre ein „Spendertourismus“ möglich, bei dem die Spender nur für die Impfung an die Einrichtung kommen würden. Damit wäre ein Organisations- und Kostenaufwand verbunden ohne

Vorteilsgewinn für die Einrichtung. Die positiven Effekte für den einzelnen Spender und die Gesellschaft blieben aber bestehen.

Perspektive	Vorteil	Nachteil
Spender	<ul style="list-style-type: none"> • individueller Schutz • Schutz der Umgebung • kostenlose Impfung • mögliche kostengünstigere Kombinationsimpfung mit Hepatitis A 	<ul style="list-style-type: none"> • UAW durch Impfung • möglicher Beschäftigungsausfall bei UAW • möglicher emotionaler Stress durch Kombination von Impfung und Spende • mögliche gefühlte Abwertung als Impfverweigerer
Blutspendeeinrichtung	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Qualität der Blutprodukte • Spenderbindung • Spenderzulauf • Reduktion der look- back- Verfahren bei transfusionsbedingter Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Imageverlust bei UAW • logistischer Aufwand • Neugestaltung EDV • Spendertourismus • Anlocken von Risikogruppen • möglicher Verlust von Impfverweigerern
Kostenträger im Gesundheitswesen (Krankenkasse)	<ul style="list-style-type: none"> • Kosteneinsparung durch weniger Hepatitis B Infektionen und deren Komplikationen • Kosteneinsparung durch Einsatz Anti-HBs reicher Transfusionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten durch UAW • Kosten technischer Neuerungen durch neues Spendermanagement
Gesellschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung der geimpften Bevölkerung • Gesundheitsschutz der Allgemeinheit durch Unterbrechung der Infektionsketten • Bewusstseinsbildung Hepatitis-B- Erkrankung und Prävalenz • Erhöhung der Impfbereitschaft • Produktivitätsgewinn durch weniger Infektionen und deren Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Produktivitätsausfall bei UAW

Tabelle 21: Vor- und Nachteile der Impfung von Blutspendern aus verschiedenen Perspektiven. UAW= unerwünschte Arzneimittelwirkung, EDV= elektronische Datenverarbeitung, look- back. Verfahren= Verfahren zur Rückverfolgung gemäß § 19 TFG.

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, entstehen die Kosteneinsparungen, abhängig von Spenderschaft und Spendeaufkommen, erst im Verlauf von einigen Jahren. Problematisch wäre, wenn durch das Impfangebot vermehrt Menschen mit erhöhtem Infektionsrisiko eine Einrichtung aufsuchen würden. Sicher wäre die Einführung der Impfung für die Blutspendeinrichtung mit einem veränderten logistischen Aufwand verbunden. Der Ablauf der Blutspende wäre nicht mehr für alle Spender gleich. Für die Impfstrategien **B1** und **B2** würden sich je nach Impfbereitschaft und Impfstatus an die Spende Impfungen anschließen, sowie die Blutkonserven unterschiedlichen Testverfahren unterzogen werden. Bei **B3** würde nach erfolgter Impfung lediglich die jährliche Anti-HBs-Titerkontrolle hinzukommen. Der vermehrte logistische Aufwand birgt ein höheres Fehlerpotential, was letztendlich mit einem Restrisiko für transfusionsbedingte Infektionen verbunden wäre. Die Einrichtung müsste Strukturen schaffen, die Spenden zu kennzeichnen und auf verschiedenen Wegen zu testen. Das würde Veränderungen an der elektronischen Datenverarbeitung (EDV) verlangen, die die neuen logistischen Abläufe ermöglichen, aber nur einmalige Investitionskosten verursachen. Auch wenn schwerwiegende UAWs im Rahmen der Impfung selten sind, stellen mögliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise allergische Reaktionen, vor allem für den Impfling aber auch für die Spendeinrichtung ein großes Problem dar, das unter anderem mit einem möglichen Imageverlust für die Spendeinrichtung und folgender Spenderflucht einhergehen könnte. Mittels ausführlichem Aufklärungsgespräch und Anamnese vor der Impfung, sowie gut geschultem medizinischem Personal und notwendiger Notfallausrüstung müsste ein möglichst hoher Schutz vor unerwünschten Nebenwirkungen für die Spender gewährleistet sein.

Die **Kostenträger** des Gesundheitswesens profitieren von der reduzierten Zahl an HBV-Infektionen. Beim geimpften Spender wie auch den Empfängern der Transfusionen entfallen die Kosten für die Diagnostik und Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion und deren mögliche Komplikationen. Die Blutkonserven der geimpften Blutspender sind angereichert mit Anti-HBs. Lebertransplantierte Menschen mit chronischer Hepatitis-B-Infektion könnten von dem Erhalt solcher Transfusionen profitieren. Für sie wird eine zeitlich unbegrenzte Therapie mit einem Nuklesidanalogen und Hepatitis-B-Immunglobulin zur Reinfektionsprophylaxe empfohlen (Cornberg, 2011). Mit der Transfusion Anti-HBs-reicher Blutkonserven könnte man den Einsatz teurer Immunglobulingaben reduzieren, ein positiver Effekt für Empfänger (keine zusätzliche Medikamentengabe) und Kostenträger (Kosteneinsparung). Zur genaueren Darstellung dieses Szenarios wären weiterführende vergleichende Evaluationen notwendig. Die logistischen und technischen Neuerungen sind für

die Blutspendeeinrichtungen aufwendig und für die Kostenträger mit entsprechenden Kosten verbunden. Bei Impfkomplikationen würden auf die Kostenträger die Behandlungskosten zukommen.

Durch die Impfung der Blutspender wächst der Anteil der geimpften Bevölkerung, womit sich der Gesundheitsschutz für die gesamte **Gesellschaft** erhöht. Das Hepatitis-B-Virus ist rein humanpathogen. Das bedeutet, dass durch die Impfung Infektionsketten unterbrochen werden. Langfristiges Ziel der WHO ist die Eliminierung des Virus, weswegen die Grundimmunisierung aller Kinder eingeführt wurde. Mit der Impfung von Blutspendern wächst die Zahl derer, die über Hepatitis-B informiert sind und zu den Impfungen hingeführt werden. Das könnte die allgemeine Impfbereitschaft in der Bevölkerung erhöhen. Die Impfung ist mit einer Reduktion des Produktionsausfalls verbunden, den eine Hepatitis-B-Infektion mit sich bringt. Dies ist ein wirtschaftlicher Vorteil und gesellschaftlich relevant. Mögliche Produktionsausfälle würden andererseits aber auch durch Impfkomplikationen entstehen.

5.3. Impfversagen und zukünftige Einflüsse

5.3.1. Durchbruchsinfektionen

Die Hepatitis-B-Impfung von Blutspendern verhindert Infektionen und damit die Übertragung während des diagnostischen Fensters, das größte Risiko für transfusionsbedingte Hepatitis-B-Infektionen (Offergeld, 2005). Bei Durchbruchsinfektionen kommt es trotz vollständiger Impfung zur Neuinfektion des Geimpften mit dem HB-Virus. Bislang wurde die Rate an Durchbruchsinfektionen in einer geimpften Bevölkerung als niedrig beschrieben (McMahon, 2009). Für Deutschland definierte das Robert-Koch-Institut im Jahr 2012 vier von 679 (0,6%) der gemeldeten Neuerkrankungen als Durchbruchsinfektionen nach vorausgegangener Impfung (Robert Koch-Institut, 2013).

Die bisher gängigen Impfstoffe basieren ausschließlich auf dem Genotyp A2 und dürften laut Untersuchungen von Stramer et al. (wie unter 5.2.1. näher beschrieben) für andere Genotypen des Virus weniger effektiv sein. Trotz nachweislicher Infektion der Geimpften mit einem Non-A2 Genotyp zeigte die Impfung doch Wirkung, denn die beobachteten Infektionen verliefen abgeschwächt und chronifizierten nicht (Stramer, 2011). Gerlich berichtet von einem jungen Thrombozytenspender mit hohem Nachweis von Anti-Hbs, bei dem sich eine Infektion mit einem HBV-Genotyp D nachweisen ließ. Bei fehlendem Hbs-Ag Nachweis

zeigte sich im Verlauf Anti-HBc als einziger Nachweis einer bestehenden Infektion (Gerlich, 2006).

Unklar ist, wie wirksam heutige Impfstoffe in Zukunft sein werden. Bekannt ist, dass das HBV-Genom mit hoher Aktivität mutiert und damit dem Selektionsdruck, befördert durch antivirale Therapien, durch die Auseinandersetzung des Virus mit dem Immunsystem des Wirtes und durch Impfungen entfliehen kann (Hollinger, 2007). Die Impfung selektiert mutierte Viren. In einer retrospektiven Studie in Taiwan zeigte sich, dass vor Einführung der Hepatitis-B-Immunsierung bei HBV-DNA-positiven Kindern eine Prävalenz von 8% mutierter Viren zu finden und diese seit der Einführung der Hepatitis-B-Immunsierung (nach 1984) auf 20-28% angestiegen war (Hsu, 2004). Bereits bekannt war, dass bei Kindern, die von Müttern mit hoher Viruslast geboren werden, das Risiko für ein Versagen der Immunprophylaxe erhöht ist (Lin, 1991). Eine weitere Studie von Hsu et al. konnte zeigen, dass ein Großteil der Kinder, die sich trotz Immunsierung mit mutierten Viren infizierten, von HBs-Ag positiven Müttern geboren wurde. Wahrscheinlich ist, dass diese Kinder bei hoher Viruslast der Mutter auch mit mutierten Viren exponiert werden (Nainan, 2002). Mutierte Erreger können sich dann in den Kindern vermehren, da die aktive oder passive Immunsierung nur die Wildtypen des HB-Virus erfasst (Hsu, 2010).

Infektionen durch mutierte Viren haben ein hohes Risiko zu chronifizieren (siehe 2.2.1) und werden u.a. für die bestehende Inzidenz von 30% für das hepatozelluläre Karzinom in Taiwan verantwortlich gemacht (Chang, 2009; Gerlich, 2013).

Ob durch einen Nicht-A2- Subtyp des Virus oder durch ein mutiertes HB-Virus entstanden, der Nachweis einer Durchbruchinfektion kann sich schwierig gestalten bzw. erfordert sensitive Testmethoden (Gerlich, 2006). Wie unter 2.2.4 und 2.2.5 näher ausgeführt, kennt man sogenannte *okkulte* Infektionen, die sich dadurch charakterisieren, dass HBs-Ag nicht nachgewiesen werden kann und ein sicherer Nachweis nur mittels sensitiver HBV-DNA-Testung erfolgt. Neben einem echten Fehlen des serologischen Parameters HBs-Ag zum Zeitpunkt der Diagnostik werden mutierte HBs-Ag vermutet, die durch die üblichen diagnostischen Assays nicht erkannt werden, von Raimondo et al. „falsche okkulte Infektionen“ genannt (Raimondo, 2007).

Insgesamt schätzen Candotti et al. die Transmission *okkult*er Infektionen niedriger ein als die Anzahl der transfusionsbedingten Infektionen im diagnostischen Fenster. Außerdem wird vermutet, dass bei Transfusion von unentdeckt infektiösem Blut bei gleichzeitig nachweisbarem Anti-HBs die Antikörper die Infektiosität des Virus reduziert wird (Candotti, 2009). Das heißt, dass der in dieser Studie festgelegte notwendige Antikörper Titer von ≥ 100

IU/L die Transmission einer unentdeckten Infektion im Letzten nicht sicher verhindern kann jedoch das Risiko einer klinisch manifestierten Infektion beim Blutspender und -empfänger minimiert. Trotzdem bleiben unentdeckt HB-infizierte, aber Antikörper-angereicherte Transfusionen ein Problem in der Blutspende, denn bei einem immuninkompetenten Empfänger wäre die Entwicklung einer fulminanten Hepatitis möglich (Gerlich, 2006; Gerlich, 2010). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass im Vergleich zum derzeit üblichen Vorgehen ein Großteil der Blutempfänger von Anti-HBs-reichem Blut profitieren würden.

5.3.2. Aspekte der Transfusionsmedizin

Wie unter 5.2.4 beschrieben, ist eine Spenderimmunisierung im Rahmen der Blutspende mit logistischen und strukturellen Veränderungen verbunden, aber für Einrichtungen mit stabiler Spenderschaft denkbar. In dieser Studie wurde mit einer Fluktuation von 10% (Zu- und Abgänge) pro Jahr gerechnet. Für mobile Spendeinrichtungen, mit größerer Fluktuationsrate, wäre ihre Umsetzung schwieriger und weniger kostensparend. Bisher registriert jede Einrichtung ihre Spender nur in der eigenen Datei. Damit werden Spender, die zuvor bereits an einer anderen Einrichtung spendeten als Neuspender und nicht als Mehrfachspender gemeldet. Mehrfachmeldungen in den epidemiologischen Erhebungen sind daher nicht auszuschließen (Ritter, 2008). Gäbe es eine für alle Spendeinrichtungen zugängliche **zentrale Spendererfassung**, wäre es möglich, die Spender trotz Fluktuation entsprechend des Anti-Hbs-Titers zu testen. Das hieße für die Spendeinrichtung Einsparungen in der Impfung und in der Blutspendetestung.

Das Blutspendewesen ist im Transfusionsgesetz sowie in den „Richtlinien zur Anwendung von Blutprodukten“ festgelegt (siehe hierzu 2.1.2). Der Einführung einer Hepatitis-B-Impfung von Blutspendern müssten **Änderungen im Gesetzestext und in den Richtlinien** vorausgehen. Spezielle Festlegungen zur Impfung der Spender müssten erfolgen und diese in den Spendeablauf eingepasst werden. Diese betreffen notwendige Voraussetzungen zur Impfung wie schriftliches Einverständnis zur Impfung nach ausführlicher Aufklärung durch einen Arzt, Vereinbarungen zur Eignung des Spenders, sowie zur Durchführung der Impfung mit bestimmtem Impfstoff und Impfschema, außerdem die Überwachung des Geimpften und Dokumentation und Meldung der Impfung mit möglichen UAWs.

Beispielsweise könnten impfbereite Spender im Rahmen der Prüfung zur Spendereignung (Transfusionsgesetz, 2009, §5-6; Richtlinien, 2010, Punkt 2.1.) evaluiert und über die Impfung aufgeklärt werden. Die Bestimmungen zum Vorgehen nach einer Impfung, dass eine Woche nach einer HB-Impfung keine Spende stattfinden darf (Richtlinien, 2010, Punkt

2.2.2.3.), müsste beibehalten und das Impfschema zeitlich (im Anschluß an die Blutspende) eingepasst werden.

Der Umfang der serologischen Testungen für erfolgreich Geimpfte (Transfusionsgesetz, 2009, §5,§7; Richtlinien, 2010, Punkt 2.4.) könnte überarbeitet werden. Hinsichtlich der Diskussion um okkulte Infektionen und mögliche immunkompetente Empfänger wäre die Reduktion serologischer HBV-Testung nach Impfung schwer umzusetzen und am ehesten Impfstrategie **B3** (titergesteuerte Impfung plus Testung Anti-HBc, HBsAg) vorstellbar.

Im Zusammenhang mit der Dokumentation in der Blutspende (Transfusionsgesetz, 2009, §11, §14; Richtlinien, 2010, Punkt 2.3.4.) könnte erwogen werden, Blut von geimpften Spendern zusätzlich zu kennzeichnen und nach weiteren sensitiven Infektionstestungen speziell Empfängern zukommen zu lassen, die von Anti-HBs-reichem Blut profitieren könnten.

Als Diskussionsgrundlage zwischen Wissenschaft und Politik wären weiterführende Studien zu Impfbereitschaft, Sicherheit der Hepatitis-B-Impfung und Diagnostik des Impfschutzes notwendig. Auch die ethischen Aspekte einer Impfung im Rahmen der Blutspende müssten beleuchtet werden. Basierend auf der in Deutschland geltenden generellen Freiwilligkeit zu Impfungen könnte auch die Impfung im Rahmen der Blutspende nicht verpflichtend sein.

Eine Hepatitis-B-Impfung dürfte die Blutspende für manche Menschen attraktiver machen (siehe 5.2.4). Dies ist ein wichtiger Aspekt, wenn man bedenkt, dass in Deutschland die ausreichende Versorgung von Blutkomponenten vom **demographischen Wandel** abhängt. Die Daten zeigen, dass vor allem unter den Vollblutspendern verhältnismäßig viele über 54 Jahre alt und im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen höhere Spendefrequenzen pro Jahr aufweisen. In den kommenden Jahren werden diese Menschen voraussichtlich nicht mehr spenden (Ritter, 2008). Andererseits ist wegen des Alterungsprozesses unserer Gesellschaft eher mit einem höheren Bedarf an Blutspenden zu rechnen. Damit es nicht zu einer Knappheit der Blutprodukte in Deutschland kommt, müsste die große Anzahl der älteren, zuverlässigen Mehrfachspendern (Vollblutspender 18% >54 Jahre) durch das Rekrutieren von mehr jungen Spendern ausgeglichen werden. Eine Hepatitis-B-Impfung könnte gerade für die mittlere Altersgruppe interessant sein, da dieser Personenkreis die höchste Rate an Neuinfektionen für Hepatitis-B (Robert Koch-Institut, 2015) aufweist und im Vergleich zu den jüngsten Blutspendern (Jahrgang ≥ 1995) eine relativ niedrige Durchimpfungsrate hat (Ringwald, 2005).

5.3.3. Andere Methoden zur Sicherung von Transfusionen – Pathogeninaktivierung

Verbesserte Nachweisverfahren von Krankheitserregern im Spenderblut und die hier vorgestellte Spenderimmunisierung haben zum Ziel, das Risiko einer Keimübertragung durch Bluttransfusionen zu minimieren. Ein weiterer Schritt zu mehr Sicherheit dürfte die Pathogeninaktivierung sein. Sogenannte Löse- und Reinigungsmittel-Technologien (*solvent/detergent technologies*) fanden bereits Verwendung in der Herstellung von Faktor VIII und Immunglobulinen. Mit dieser Methode werden lipidumhüllte Viren (Hepatitis-B, Hepatitis-C, HIV) aufgelöst (Snyder, 2001). Mittels photochemischer und photodynamischer Verfahren sollen auch zellhaltige Arzneimittel von Pathogenen befreit werden. Die Pathogeninaktivierung bei Thrombozytenkonzentraten mittels Amotosalen HCl (S-59) und UVA-Licht (INTERCEPT Blood System, Fa. Cerus) wird bereits an einigen Blutspendeeinrichtungen in Deutschland durchgeführt, u.a. auch bei 15-20% der Thrombozytenspenden der Blutspendeeinrichtung des UKS (nach Dr. med. B. Stephan, Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, UKS). Dabei geht Amotosalen HCl unter der Einwirkung von UVA-Licht selektiv mit der DNA oder RNA der Pathogene nicht reversible Bindungen ein, die zu einer Inaktivierung und einem Replikationsverlust des Erregers führen. Gleichzeitig bleiben die biologischen Funktionen der Zellen erhalten, wie auch in Studien an der Blutspendeeinrichtung des UKS, Homburg gezeigt werden konnte (Dobonici, 2007). Die Anwendung von Riboflavin (Vitamin B2) und UV-Licht (McCullough, 2007), sowie UVC-Licht (Mohr, 2009) zeigten sich vorerst in-vitro erfolgreich bei der Pathogeninaktivierung bei Thrombozyten und Plasma. Für die Erythrozytenkonzentrate war die Anwendung von Psoralen S-303 in klinischen Studien bereits erfolgreich (Cancelas, 2011). Vor allem im Hinblick auf die problematische relativ hohe Anzahl an bakteriell kontaminierten Thrombozytenkonzentraten in der Transfusion (Funk, 2012) sind diese Verfahren zukunftssträftig. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Inaktivierung von Erregern, inklusive Bakterien und Protozoen, für die bisher keine Testverfahren in der Blutspende zur Verfügung stehen.

5.3.4. Schlußfolgerung und Ausblick

Die Versorgung von Patienten mit sicheren Blutprodukten ist die verantwortungsvolle Aufgabe der Blutspendeeinrichtungen. Hepatitis-B ist, trotz sensitiver Testverfahren, die virale Infektionserkrankung mit der häufigsten Übertragungsrate in der Transfusion. Im Gegensatz zu HIV und HCV gibt es aber mit der Impfung einen sicheren und effektiven Weg zur Prävention vor der Erkrankung. Diese Arbeit betrachtete die Immunisierung der Spender als neue Methode zur Verhinderung transfusionsbedingter, viraler Infektionen. Ziel war es zu zum Einen zu überprüfen, ob eine Spenderimpfung durchführbar wäre oder an fehlender Impfwilligkeit scheitern würde. Wie gezeigt werden konnte war die Bereitschaft der Spender zu einer Impfung im Rahmen der Blutspende hoch. Zum Anderen sollte eruiert werden, ob die Spenderimpfung kostensparend und/oder kosteneffektiv sein kann. Dazu wurde die derzeitige durchgeführte infektionsserologische Testung des gespendeten Bluts mit alternativen Testungsstrategien und drei verschiedenen Methoden der Spenderimpfung verglichen.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgte aus der Perspektive des Paul-Ehrlich-Instituts und für die jährliche Gesamtspendeanzahl in Deutschland über einen Zeitraum von 20 Jahren.

Es zeigte sich, dass die Hepatitis-B-Impfung der Spender bei Wegfall der infektionsserologischen Testung Kosten einspart. Gleichzeitig werden Infektionen beim Empfänger und beim geimpften Spender verhindert. Wenn die Impfung zusätzlich zur aktuell empfohlenen Testung praktiziert würde, ergäben sich Kosten von 2 Mio € pro verhinderter Infektion. Dies entspricht den Kosten für eine verhinderte HBV-Infektion durch Einführung der HBV-DNA-Testung im Minipool. Vor allem aber würde sich die Anzahl der übertragenen Infektionen reduzieren lassen.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Impfung ein kosteneffektiver Weg zum Schutz vor Infektionen in der Blutspende wäre. Für die Spendeeinrichtungen würde die Einführung der Spenderimmunisierung eine einmalige Umstellung im Spendeablauf und der Datenverwaltung bedeuten. Dafür ergäben sich mit sicheren und immunglobulinreichen Konserven neue, attraktive Perspektiven. Bei einer drohenden Unterversorgung mit Blutspenden in der Zukunft könnten mit dem Impfangebot ohne zusätzliche Kosten neue Spender erreicht werden. Das diagnostische Fenster der Hepatitis-B-Infektion stellt weiterhin ein Problem in der Bluttransfusion dar, das im Letzten nicht gelöst scheint. Es bedarf neuer Methoden die infektionsserologische Testungen zu umgehen. Schon heute ist die Pathogeninaktivierung ein vielversprechender neuer Weg der Keimreduktion bei Transfusionen.

6 Anhang

6.1. Informations – und Aufklärungszettel

Sehr geehrte Blutspenderin, sehr geehrter Blutspender!

Wir bitten Sie einen Moment um Ihre Aufmerksamkeit für eine kurze Befragung. Ihre Antworten liefern uns wichtige Daten für eine Studie, die von dem Institut für Klinische Hämostaseologie u. Transfusionsmedizin und dem Institut für Virologie des Universitätsklinikums Homburg durchgeführt wird. Wie auch immer Sie die Fragen beantworten: die Beantwortung zieht keinerlei Konsequenz oder medizinische Behandlung nach sich (Impfung, etc.). Alle Ihre Angaben werden selbstverständlich anonym behandelt.

Vielen Dank für Ihre freundliche Mitarbeit und Unterstützung

Prof. Dr. Gerhard Pindur
Komm.Direktor des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Homburg/Saar

Prof. Dr. Barbara Gärtner
Institut für Virologie
Universitätsklinikum Homburg/Saar

Information zur Befragung :

Wir haben einige Fragen zum Thema Hepatitis B Impfung und Blutspende an Sie. Damit Sie wissen, um was es sich bei der „Hepatitis B“ handelt, haben wir Ihnen hier einige Informationen zusammengestellt. Wenn Sie an der kurzen Befragung (Dauer ca. 5 min) teilnehmen wollen, wird Frau Wasserscheid sie gleich noch mündlich befragen und Fragen von Ihrer Seite beantworten.

Was ist Hepatitis B?

Hepatitis B ist eine Leberentzündung, die durch ein Virus, das HB-Virus, verursacht wird. Die Infektion kann sich durch Appetitverlust, Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder andere unspezifische Krankheitszeichen äußern. Sie kann unbemerkt oder symptomarm verlaufen, aber es kann auch eine schwere Leberentzündung mit Dunkelfärben des Urins, Gelbsucht und Juckreiz auftreten. Die Hepatitis B-Infektion stellt für die Gesundheit deswegen eine Gefahr dar, weil die Infektion chronisch werden kann und sich eine Leberzirrhose (Umbau des Lebergewebes mit Funktionsverlust der Leber) oder sogar ein Leberzellkrebs entwickeln kann.

Wie wird Hepatitis B übertragen?

Das Virus befindet sich im Blut und anderen Körperflüssigkeiten, wie Speichel, Tränenflüssigkeit, Sperma oder Vaginalsekret der infizierten Person. Von dort kann es über eine geringe Verletzung der Haut oder der Schleimhaut in eine andere Person gelangen. Da das Virus auch über Blutspenden übertragen werden kann, werden Sie als Blutspenderin oder Blutspender bei jeder Blutspende auf Hepatitis B untersucht.

Wie funktioniert eine Hepatitis B Impfung?

Mit einer **Impfung** kann man sich vor einer Infektion und deren Folgen schützen. Man verabreicht Bestandteile des Hepatitis B Virus in den Muskel – meist Oberarm. Dann bildet der Körper Antikörper gegen das Hepatitis B Virus, die vor einer Infektion schützen.

Für einen kompletten Schutz sind drei Injektionen nötig. Dabei werden die ersten beiden in einem Mindestabstand von 4 Wochen und die dritte nach mindestens weiteren 6 Monaten verabreicht.

Unser Körper setzt sich mit dem Impfstoff auseinander: daher kann es die ersten 1-3 Tage, selten länger, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen. Selten sind eine leichte, bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Kopfschmerzen.

Diese Lokal- und Allgemeinreaktionen treten vorübergehend auf; sie klingen rasch und folgenlos wieder ab.

In Einzelfällen wurde über allergische Reaktionen, auch schwerer Natur, berichtet.

Da im Impfstoff keine richtigen Viren sind, kann man von der Impfung auch keine Hepatitis B bekommen.

Nach einer vollständigen Impfung wird im Abstand von 4-6 Wochen zur letzten Impfung eine Kontrolle gemacht und nachgeschaut, ob die Impfung angeschlagen hat. Wenn dies der Fall ist schützt die Impfung Sie sicher vor einer Infektion für mind. 10 Jahre. Über diesen Zeitraum hinaus gewährleistet sie bei Kontakt mit dem Erreger, dass die Infektion rasch abklingt. So wird eine chronische Manifestation der Infektion sicher verhindert. Wenn kein Impfschutz aufgebaut wurde, werden noch weitere 3 Impfungen gemacht. In der Regel ist dann Impfschutz vorhanden.

Wir wollen Sie abschließend nochmals darauf hinweisen, dass diese Befragung im Rahmen einer statistischen Studie durchgeführt wird. Sie soll uns lediglich darüber Information geben, wie bereitwillig im allgemeinen Blutspender unter bestimmten Bedingungen wären, sich einer Hepatitis B-Impfung zu unterziehen. D.h. Sie werden nach dieser Befragung auf keinen Fall mit einer Impfung zu rechnen haben.

Die Befragung wird anonym durchgeführt werden.

6.3. Weiteres Anschauungsmaterial

6.3.1. Erweiterte Darstellung der Ergebnisse

Sensitivitätsanalyse: Absolute Kosten bei Variation der Durchimpfungsraten in Mio. €				
	0%/7.5%	10%/15%	20%/30%	30%/45%
A1: HBsAg+Anti-HBc	1.009	1.009	1.009	1.009
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	1.447	1.447	1.447	1.447
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	4.424	4.424	4.424	4.424
B1: Zeitgesteuerte Impfung	876	793	665	537
B2: Titergesteuerte Impfung	1.045	949	796	643
B3: B2+A1	1.785	1.702	1.575	1.448

Sensitivitätsanalyse: Absolute Kosten bei Variation der Diskontrate in Mio. €				
	0% Diskont	3% Diskont	5% Diskont	6% Diskont
A1: HBsAg+Anti-HBc	1.542	1.181	1.009	937
A2: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Minipool)	2.212	1.695	1.447	1.345
A3: HBsAg+Anti-HBc+HBV-DNA (Einzeltest)	6.762	5.181	4.424	4.111
B1: Zeitgesteuerte Impfung	1.073	884	793	755
B2: Titergesteuerte Impfung	1.325	1.071	949	899
B3: B2+A1	2.503	1.961	1.702	1.594

Tabelle 22: Univariate Sensitivitätsanalyse für absolute Kosten bei Variation der Diskontrate (10%/15%-Durchimpfungsrate) für Basiskosten, 6,6 Mio. Spenden, 3 Spenden/Spender.

Sensitivitätsanalyse: Absolute Kosten in Mio. €													
Anti HBs Titer		0%≥10<100 IU/L; 7,5%≥100 IU/L			10%≥10<100 IU/L; 15%≥100 IU/L			20%≥10<100 IU/L; 30%≥100 IU/L			30%≥10<100 IU/L; 45%≥100 IU/L		
Diskont		0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%
Strategie A1 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen													
Mimikosten													
2	772	592	505	469	469	772	592	505	469	772	592	505	469
3	772	592	505	469	469	772	592	505	469	772	592	505	469
4	772	592	505	469	469	772	592	505	469	772	592	505	469
Basiskosten													
2	1.543	1.181	1.009	937	937	1.543	1.181	1.009	937	1.543	1.181	1.009	937
3	1.543	1.181	1.009	937	937	1.543	1.181	1.009	937	1.543	1.181	1.009	937
4	1.543	1.181	1.009	937	937	1.543	1.181	1.009	937	1.543	1.181	1.009	937
Maxikosten													
2	4.232	3.242	2.769	2.573	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573
3	4.232	3.242	2.769	2.573	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573
4	4.232	3.242	2.769	2.573	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573	4.232	3.242	2.769	2.573
Strategie A2 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen													
Mimikosten													
2	1.107	849	725	673	673	1.107	849	725	673	1.107	849	725	673
3	1.107	849	725	673	673	1.107	849	725	673	1.107	849	725	673
4	1.107	849	725	673	673	1.107	849	725	673	1.107	849	725	673
Basiskosten													
2	2.212	1.695	1.447	1.346	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346
3	2.212	1.695	1.447	1.346	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346
4	2.212	1.695	1.447	1.346	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346	2.212	1.695	1.447	1.346
Maxikosten													
2	6.101	4.675	3.992	3.709	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709
3	6.101	4.675	3.992	3.709	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709
4	6.101	4.675	3.992	3.709	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709	6.101	4.675	3.992	3.709
Strategie A3 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen													
Mimikosten													
2	3.383	2.592	2.213	2.057	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057
3	3.383	2.592	2.213	2.057	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057
4	3.383	2.592	2.213	2.057	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057	3.383	2.592	2.213	2.057
Basiskosten													
2	6.762	5.181	4.424	4.111	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111
3	6.762	5.181	4.424	4.111	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111
4	6.762	5.181	4.424	4.111	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111	6.762	5.181	4.424	4.111
Maxikosten													
2	17.315	13.267	11.329	10.526	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526
3	17.315	13.267	11.329	10.526	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526
4	17.315	13.267	11.329	10.526	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526	17.315	13.267	11.329	10.526

Tabelle 23: Multivariate Sensitivitätsanalyse für die absoluten Kosten der Testungsstrategien, berechnet für 6,6 Mio. Spenden Grau unterlegt ist das Ergebnis des berechneten Basismodells

Sensitivitätsanalyse: Absolute Kosten in Mio. €.																	
Anti-Hbs-Titer	0% \geq 10<100 IU/L; 7,5% \geq 100 IU/L				10% \geq 10<100 IU/L; 15% \geq 100 IU/L				20% \geq 10<100 IU/L; 30% \geq 100 IU/L				30% \geq 10<100 IU/L; 45% \geq 100 IU/L				
Strategie B1 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																	
Mimikosten	2	1.203	997	897	856	1.081	894	804	766	900	742	665	633	719	590	526	500
	3	859	710	639	609	774	639	574	547	648	533	477	454	521	426	380	361
	4	683	567	509	485	621	512	459	437	521	428	383	364	422	345	307	291
Basiskosten	2	1.604	1.327	1.193	1.137	1.449	1.197	1.075	1.024	1.218	1.002	897	853	986	806	719	683
	3	1.182	976	876	835	1.073	884	793	754	907	744	665	632	741	604	537	510
	4	971	800	718	683	885	728	652	620	752	615	549	525	618	503	447	423
Maxikosten	2	2.731	2.253	2.021	1.925	2.496	2.055	1.841	1.752	2.129	1.745	1.559	1.481	2.129	1.559	1.481	1.481
	3	2.130	1.753	1.569	1.493	1.958	1.607	1.437	1.365	1.681	1.373	1.224	1.161	1.681	1.373	1.224	1.161
	4	1.830	1.502	1.343	1.277	1.688	1.383	1.234	1.172	1.456	1.187	1.056	1.001	1.456	1.187	1.056	1.001
Strategie B2 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																	
Mimikosten	2	1.413	1.153	1.028	977	1.268	1.031	918	871	1.043	842	746	706	818	653	574	541
	3	1.005	820	730	694	906	736	655	621	751	605	536	507	595	474	417	393
	4	802	653	582	552	725	589	523	496	604	487	431	407	483	385	338	319
Basiskosten	2	1.986	1.612	1.433	1.359	1.806	1.461	1.296	1.227	1.523	1.223	1.078	1.019	1.239	984	862	812
	3	1.451	1.177	1.045	991	1.326	1.071	949	898	1.125	902	796	752	925	734	643	605
	4	1.184	959	851	807	1.085	876	776	734	926	742	654	618	767	609	533	501
Maxikosten	2	3.672	2.957	2.614	2.472	3.405	2.732	2.410	2.276	2.971	2.367	2.078	1.959	2.971	2.367	2.078	1.959
	3	2.797	2.251	1.989	1.881	2.602	2.087	1.841	1.738	2.282	1.818	1.596	1.504	2.282	1.818	1.596	1.504
	4	2.359	1.898	1.677	1.585	2.202	1.765	1.556	1.470	1.938	1.543	1.355	1.276	1.938	1.543	1.355	1.276
Strategie B3 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																	
Mimikosten	2	1.994	1.591	1.399	1.319	1.858	1.477	1.295	1.219	1.650	1.303	1.136	1.067	1.442	1.128	977	915
	3	1.587	1.258	1.101	1.036	1.496	1.182	1.032	969	1.358	1.066	926	868	1.219	949	820	766
	4	1.383	1.092	952	894	1.315	1.034	900	844	1.211	947	821	768	1.107	860	741	692
Basiskosten	2	3.147	2.488	2.172	2.042	2.984	2.351	2.048	1.923	2.735	2.142	1.858	1.740	2.485	1.932	1.667	1.557
	3	2.612	2.052	1.785	1.674	2.503	1.961	1.702	1.594	2.237	1.822	1.575	1.473	2.171	1.682	1.448	1.351
	4	2.344	1.835	1.591	1.490	2.263	1.766	1.529	1.430	2.138	1.662	1.433	1.339	2.013	1.557	1.338	1.247
Maxikosten	2	6.858	5.361	4.644	4.347	6.638	5.176	4.476	4.186	6.298	4.890	4.217	3.937	4.442	3.442	2.977	2.815
	3	5.982	4.655	4.019	3.756	5.836	4.531	3.907	3.648	5.609	4.341	3.734	3.482	4.442	3.442	2.977	2.815
	4	5.545	4.302	3.706	3.460	5.435	4.209	3.622	3.379	5.265	4.066	3.493	3.255	4.442	3.442	2.977	2.815

Tabelle 24: Multivariate Sensitivitätsanalyse der absoluten Kosten für die Impfstrategien, berechnet für 6,6 Mio. Spenden (grau unterlegt ist das Ergebnis des berechneten Basismodells)

Sensitivitätsanalyse: Inkrementelle Kosten in Mio. €													
Anti Hbs Titer		0% ≥10<100 IU/L; 7,5% ≥100 IU/L			10% ≥10<100 IU/L; 15% ≥100 IU/L			20% ≥10<100 IU/L; 30% ≥100 IU/L			30% ≥10<100 IU/L; 45% ≥100 IU/L		
Diskont	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	
Strategie A2 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen													
Mimikosten													
2	335	257	219	203	335	257	219	203	335	257	219	203	
3	335	257	219	203	335	257	219	203	335	257	219	203	
4	335	257	219	203	335	257	219	203	335	257	219	203	
Basiskosten													
2	671	514	439	408	671	514	439	408	671	514	439	408	
3	671	514	439	408	671	514	439	408	671	514	439	408	
4	671	514	439	408	671	514	439	408	671	514	439	408	
Maxikosten													
2	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	
3	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	
4	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	1.869	1.432	1.223	1.136	
Strategie A3 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen													
Mimikosten													
2	2.611	2.001	1.708	1.587	2.611	2.000	1.708	1.587	2.611	2.001	1.708	1.587	
3	2.611	2.001	1.708	1.587	2.611	2.000	1.708	1.587	2.611	2.001	1.708	1.587	
4	2.611	2.001	1.708	1.587	2.611	2.000	1.708	1.587	2.611	2.001	1.708	1.587	
Basiskosten													
2	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	
3	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	
4	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	5.221	4.000	3.416	3.174	
Maxikosten													
2	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	
3	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	
4	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	13.084	10.025	8.560	7.954	

Tabelle 25: Multivariate Sensitivitätsanalyse der inkrementellen Kosten der Testungsstrategien, berechnet für 6,6 Mio. Spenden (grau unterlegt ist das Ergebnis des berechneten Basismodells)

Verhinderte Infektionen für Testungsstrategien im Vergleich									
Strategie	A2			A3			B1-B3		
	nach Offergeld min. max.			nach Offergeld min. max.			nach Offergeld min. max.		
Anzahl verhinderter Infektionen pro Jahr									
	16,5	15	18	20	18	21	26,5	24	29
Anzahl verhinderter Infektionen in 20 Jahren									
Diskont 0%	330	300	360	400	360	420	530	480	580
Diskont 3%	253	228	278	307	276	322	406	368	444
Diskont 5%	216	194	238	262	236	275	347	314	380
Diskont 6%	201	181	221	243	219	255	322	292	353

Tabelle 27: Sensitivitätsanalyse für die Anzahl der verhinderten Infektionen. Variation um +10% bzw.-10% der Anzahl verhinderter Infektionen pro Jahr und kumuliert über 20 Jahre

Sensitivitätsanalyse: Kosten für verhinderte Infektionen in Mio. €.																	
Anti HBs Titer			0%>10<100 IU/L; 7,5%>100 IU/L			10%>10<100 IU/L; 15%>100 IU/L			20%>10<100 IU/L; 30%>100 IU/L			30%>10<100 IU/L; 45%>100IU/L					
Diskont	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	0%	3%	5%	6%	
Strategie A2 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																	
Mimikosten	2	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9
	3	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9
	4	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9	1,6	1,2	1,0	0,9
Basiskosten	2	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9
	3	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9
	4	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9	3,1	2,4	2,0	1,9
Maxikosten	2	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3
	3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3
	4	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3	8,7	6,6	5,7	5,3
Strategie A3 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																	
Mimikosten	2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2
	3	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2
	4	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2	10,2	7,8	6,7	6,2
Basiskosten	2	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4
	3	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4
	4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4	20,5	15,7	13,4	12,4
Maxikosten	2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2
	3	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2
	4	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2	51,3	39,3	33,6	31,2

Tabelle 28: Multivariate Sensitivitätsanalyse der inkrementellen Kosten pro verhinderte Infektionsstrategie, berechnet für 6,6 Mio. Spenden. Alle Strategien im Vergleich zu A1 berechnet (grau unterlegt ist das Ergebnis des berechneten Basismodells)

Strategie B1 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																				
Minikosten	2	1,2	1,2	1,1	1,1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,4	0,4	0,5	0,5	0,0	0,1	0,1	-0,2	0,0	0,1	0,1
	3	0,2	0,3	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	-0,4	-0,2	-0,1	0,0	-0,7	-0,5	-0,4	-0,7	-0,5	-0,4	-0,3
	4	-0,2	-0,1	0,0	0,0	-0,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,7	-0,5	-0,3	-0,3	-1,0	-0,7	-0,6	-1,0	-0,7	-0,6	-0,5
Basiskosten	2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,2	0,2	0,2	0,2	-0,9	-0,5	-0,3	-0,2	-1,6	-1,1	-0,8	-1,6	-1,1	-0,8	-0,7
	3	-1,0	-0,6	-0,4	-0,3	-1,4	-0,9	-0,6	-0,5	-1,8	-1,3	-1,0	-0,9	-2,3	-1,7	-1,4	-2,3	-1,7	-1,4	-1,2
	4	-1,6	-1,1	-0,8	-0,7	-1,9	-1,3	-0,7	-1,0	-2,3	-1,6	-1,3	-1,2	-2,7	-2,0	-1,6	-2,7	-2,0	-1,6	-1,5
Maxikosten	2	-4,3	-2,9	-2,2	-1,9	-5,0	-3,4	-2,7	-2,4	-6,1	-4,3	-3,5	-3,1	-7,1	-5,2	-4,3	-7,1	-5,2	-4,3	-3,9
	3	-6,1	-4,3	-3,5	-3,1	-6,6	-4,7	-3,8	-3,5	-7,4	-5,4	-4,5	-4,1	-8,1	-6,1	-5,1	-8,1	-6,1	-5,1	-4,7
	4	-6,9	-5,0	-4,1	-3,7	-7,3	-5,4	-4,4	-4,0	-8,0	-5,9	-4,9	-4,5	-8,7	-6,5	-5,4	-8,7	-6,5	-5,4	-5,0
Strategie B2 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																				
Minikosten	2	1,8	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,2	1,2	0,8	0,7	0,7	0,7	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
	3	0,7	0,7	0,6	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	-0,1	0,0	0,1	0,1	-0,5	-0,3	-0,2	-0,5	-0,3	-0,2	-0,2
	4	0,1	0,2	0,2	0,2	-0,1	0,0	0,1	0,1	-0,5	-0,3	-0,2	-0,2	-0,8	-0,6	-0,5	-0,8	-0,6	-0,5	-0,4
Basiskosten	2	1,3	1,2	1,2	1,2	0,8	0,8	0,8	0,8	-0,1	0,1	0,2	0,2	-0,9	-0,6	-0,4	-0,9	-0,6	-0,4	-0,4
	3	-0,3	0,0	0,1	0,2	-0,6	-0,3	-0,2	-0,1	-1,2	-0,8	-0,6	-0,5	-1,8	-1,3	-1,0	-1,8	-1,3	-1,0	-1,0
	4	-1,0	-0,7	-0,5	-0,4	-1,3	-0,9	-0,7	-0,6	-1,8	-1,3	-1,0	-0,9	-2,2	-1,7	-1,4	-2,2	-1,7	-1,4	-1,3
Maxikosten	2	-1,6	-0,8	-0,5	-0,3	-2,4	-1,5	-1,0	-0,9	-3,6	-2,5	-2,0	-1,8	-4,9	-3,6	-2,9	-4,9	-3,6	-2,9	-2,7
	3	-4,1	-2,9	-2,3	-2,0	-4,7	-3,3	-2,7	-2,4	-5,6	-4,1	-3,4	-3,1	-6,5	-4,9	-4,1	-6,5	-4,9	-4,1	-3,8
	4	-5,4	-3,9	-3,2	-2,8	-5,9	-4,3	-3,5	-3,2	-6,6	-4,9	-4,1	-3,7	-7,4	-5,5	-4,7	-7,4	-5,5	-4,7	-4,3
Strategie B3 mit Kostenmodellen und Spendefrequenzen																				
Minikosten	2	3,5	2,9	2,6	2,4	3,1	2,6	2,3	2,2	2,5	2,0	1,8	1,7	1,9	1,5	1,4	1,9	1,5	1,4	1,3
	3	2,3	1,9	1,7	1,6	2,1	1,7	1,5	1,4	1,7	1,4	1,2	1,1	1,3	1,0	0,9	1,3	1,0	0,9	0,9
	4	1,8	1,4	1,3	1,2	1,6	1,3	1,1	1,1	1,3	1,0	0,9	0,9	1,0	0,8	0,7	1,0	0,8	0,7	0,6
Basiskosten	2	4,6	3,8	3,4	3,2	4,2	0,8	3,0	0,8	3,4	2,8	2,4	2,3	2,7	2,2	1,9	2,7	2,2	1,9	1,8
	3	3,1	2,5	2,2	2,1	2,8	2,2	2,0	1,9	2,3	1,8	1,6	1,5	1,8	1,4	1,3	1,8	1,4	1,3	1,2
	4	2,3	1,9	1,7	1,6	2,1	1,7	1,5	1,4	1,7	1,4	1,2	1,2	1,4	1,1	1,0	1,4	1,1	1,0	0,9
Maxikosten	2	7,6	6,1	5,4	5,1	6,9	5,6	4,9	4,7	6,0	4,7	4,2	3,9	5,0	3,9	3,4	5,0	3,9	3,4	3,2
	3	5,0	4,1	3,6	3,4	4,6	3,7	3,3	3,1	4,0	3,2	2,8	2,6	3,3	2,6	2,3	3,3	2,6	2,3	2,1
	4	3,8	3,1	2,7	2,6	3,5	2,8	2,5	2,3	3,0	2,4	2,1	2,0	2,5	2,0	1,7	2,5	2,0	1,7	1,6

Tabelle 29: Multivariate Sensitivitätsanalyse der inkrementellen Kosten pro verhinderte Infektionen-Impfstrategien, berechnet für 6,6 Mio. Spenden. Alle Strategien im Vergleich zu A1 berechnet (grau unterlegt ist das Ergebnis des berechneten Basismodells)

7 Literaturverzeichnis

1. Arbeitskreis Blut (2000) Hepatitis-B-Virus (HBV). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43: 240–248
2. Arbeitskreis Blut (2006) Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Verfahren zur Rückverfolgung (gemäß §19 Transfusionsgesetz). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 49: 940–957
3. Ascherio, A (2001) Hepatitis B Vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med, 344: 327–332
4. Arzneimittelgesetz-Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (2011) BGBl. I S. 2983. http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/, aufgerufen am 06.06.2012
5. Bender R, Lange S (2007) Was ist der p-Wert? Dtsch. Med. Wochenschr 132: 15–16
6. Bundesärztekammer (2008) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten-Gesamtnovelle. 4. Auflage. Deutscher Ärzteverlag, Köln
7. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2011) Elternbefragung zum Thema „Impfen im Kindesalter“ <http://www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/>, aufgerufen am 07.08.2012
8. Burger R, Offergeld R (2005) Erhöhung der Sicherheit von zellulären Blutkomponenten und Quarantäne-gelagertem Frischplasma durch Untersuchung der Blut- und Plasmaspenden auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 48: 698–699
9. Busch MP (2004) Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors? Transfus Clin Biol 11: 26–32
10. Cancelas JA, Dumont LJ, Rugg N, Szczepiorkowski ZM, Herschel L, Siegel A, Pratt PG et al (2011) Stored red blood cell viability is maintained after treatment with a second-generation S-303 pathogen inactivation process. Transfusion 51: 2367–2376
11. Candotti D, Allain JP (2009) Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. J Hepatol 51: 798–809
12. Chang T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y, Colonna R (2006) A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 354: 1001–1010

13. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chen DS (2009). Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 101: 1348–55
14. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, Chen CJ (2006) Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 28: 126–135
15. Clemens R, Stinger R, Kruppenbacher J, Hiibel W, Stanbury W, Bock HL, Jilg W (1997) Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule – results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 15: 349–352
16. Coates T, Wilson R, Patrick G, André F, Watson V (2001) Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 23: 392–403
17. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP (2011) Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 49: 871–930
18. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (eds), *Harrisons Innere Medizin*, 18. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 2757
19. Dobonici M (2007) Untersuchungen zur Produktqualität von Apherese-Thrombozytenkonzentraten nach Pathogeninaktivierung (INTERCEPT®) - eine Pilotstudie. <http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/1367/>, aufgerufen am 18.09.2012.
20. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL (eds) (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd edition. Oxford University Press, USA
21. Fischinger JM, Stephan B, Wasserscheid K, Eichler H, Gärtner, BC (2010). A cost – benefit analysis of blood donor vaccination as an alternative to additional DNA testing for reducing transfusion transmission of hepatitis B virus. *Vaccine* 28: 7797–7802
22. Francis Â, Assad S (2000) Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B. *Vaccine*, 18: 57–67
23. Funk M, Günay S (2012) Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010. http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigillanz-bericht-2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2, aufgerufen am 26.07.2012
24. Funk M, Lohmann A, Spranger R (2015) Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/14. <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/>

- haemovigilanz-bericht-2013-2014.pdf?__blob=publicationFile&v=4, aufgerufen am 08.12.2015
25. Ganem D, Prince AM (2004) Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118–1129
 26. Gebührenordnung für Ärzte (2001) http://www.gesetze-im-internet.de/go__1982/BJNR015220982.html, aufgerufen am 04.09.2012.
 27. Gerlich, WH (2006) Breakthrough of hepatitis B virus escape mutants after vaccination and virus reactivation. *J Clin Virol* 36:18–22
 28. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR, Glebe D (2010) Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis* 28: 116–125
 29. Gerlich WH (2013) Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology* 10: 239
 30. Hartmann K (2002) Rekombinante Hepatitis-B- Impfstoffe und Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 45: 355–363
 31. Haschberger B, Waterkamp A, Helden M, Seltz R (2005) Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2001 und 2002. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 48: 99–119
 32. Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R (2013) Bericht zur Meldung nach §21 TFG für die Jahre 2010 and 2011. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56: 1352–67
 33. Hollinger, FB (2007) Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays. *J Viral Hepat* 14: 11–5
 34. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G (2008) 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* 48: 1558–66
 35. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL (2004) Survey of hepatitis B surface variant in infection in children 15 years after nationwide vaccination programme in taiwan. *Gut* 53: 1499-503
 36. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, Chen PJ (2010) No increase in prevalence of hepatitis B surface Antigen mutant in a population of children an adolescents who were fully covered by universal infant immunization. *J Med Virol* 201: 1192-200

37. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen-IfSG (2013). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>, aufgerufen am 24.01.2014
38. Jack aD, Hall aJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC (1999) What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 179: 489–92
39. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F (1989) Four-year experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 17: 70–6
40. Kane M, Banatvala J, Da Villa G, Esteban R, Franco E, Goudeau A, Grob P, Jilg W, Rizzetto M, van Damme P, van Hattum J, West D, Zuckerman J: European Consensus Group on Hepatitis B Immunity (2000). Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 355: 561– 5
41. Kim S, Salomon A, Goldie SJ (2007) Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bull World Heal Organ* 85: 833–842
42. Kleinman SH, Busch MP (2006) Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk. *J Clin Virol* 36:S23-9
43. Kretzschmar M, de Wit GA, Smits LJM, van de Laar MJW (2002) Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. *Epidemiol Infect* 128: 229–44
44. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T (2003) Viral hepatitis B. *Lancet* 362: 2089–94
45. Lavanchy D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11: 97–107
46. Leuridan E, Van Damme P (2011) Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 53: 68–75
47. Levicnik-Stežinar S, Rahne-Potokar U, Candotti D, Lelie N, Allain JP (2008) Anti-HBs positive occult hepatitis B virus carrier blood infectious in two transfusion recipients. *J Hepatol* 48:1022-5
48. Liaw, YF, Chu CM (2009) Hepatitis B virus infection. *Lancet* 373: 582–92
49. Lin HH, Chang MH, Chen DS (1991) Early predicot of the efficacy of immunophylaxis against perinatal hepatitis B transmission: analysis of prophylaxis failure. *Vaccine* 9: 457-60
50. Lok, ASF, McMahon BJ(2007) Chronic hepatitis B. *Hepatology* 45: 507–39
51. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Heathcote EJ (2013) Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381: 468–75

52. McCullough J (2007) Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 128: 945–55
53. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, Bulkow L (2009) Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 200: 1390–6
54. Meyer C, Reiter S (2004) Impfgegner und Impfskeptiker. Geschichte, Hintergründe, Thesen, Umgang. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 47: 1182–8
55. Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, Müller TH (2009) A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 49: 2612–24
56. Nainan OV, Khristova ML, Byun K, Xia G, Taylor PE, Stevens CE, Margolis HS (2002) Genetic variation of hepatitis B surface antigen coding region among infants with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 68:319-27
57. Niederhauser C (2011) Reducing the risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection. *J Blood Med* 2: 91-102
58. Ocamo P, Opio CK, Lee WM (2005) Hepatitis B virus infection: current status. *Am J Med* 118: 1413
59. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O (2005) 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* 10: 8–11
60. Offergeld R, Ritter S, Quabeck L, Hamouda O (2010) Infektionsepidemiologische Daten von Blutspendern in Deutschland 2007. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 53: 1188–96
61. Offergeld R, Ritter S, Hamouda O (2012) HIV-, HCV-, HBV- und Syphilissurveillance unter Blutspendern in Deutschland 2008–2010. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 55: 907–13
62. Paul-Ehrlich-Institut (2007) Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts. http://www.pei.de/cln_101/nn_154438/DE/institut/aufgaben/aufgaben-inhalt.html, aufgerufen am 17.09.2012
63. Paul-Ehrlich-Institut (2009). Paul-Ehrlich-Institut. Aktualisiert am 01.12.2009. http://www.pei.de/cln_092/nn_154420/DE/institut/institut-node.html?__nnn=true, aufgerufen am 30.10.2013
64. Paul-Ehrlich-Institut (2011) Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Blutspenden. <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/spendertestung/pei->

- anforderungen-validierung-nat.pdf?__blob=publicationFile&v=4, aufgerufen am 05.08.2016
65. Paul-Ehrlich-Institut (2015) Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2014, Tabellarischer Bericht zur Meldung nach §21 Transfusionsgesetz (TFG). <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/mitteilungen/mitteilungen-21tfg-node.html> aufgerufen am 19.05.2016
 66. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M (2007) Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 50: 851–62
 67. Rantala M, van de Laar MJW (2008) Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. Euro surveill 13 (21)
 68. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, Wiesinger K (2001) Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. Vaccine, 19: 2055–60
 69. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten(2010). http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf, aufgerufen am 05.08.2016
 70. Ringwald J, Mertz I, Zimmermann R, Weisbach V, Strasser E, Achenbach, S (2005) Hepatitis B virus vaccination of blood donors – what costs may be expected? Transfus Med 15: 83–92
 71. Ritter S, Willand L, Reinhard B, Offergeld R, Hamouda O (2008) Blutspenderpopulationen in Deutschland : Demographie und Spendeaktivität. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 51: 915–925
 72. Ritter, S., Hamouda, O., & Offergeld, R. (2012). Demographie und Spendeaktivität von Blut- und Plasmaspendern in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 55: 914–22.
 73. Robert Koch-Institut (2004). Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B und C im Jahr 2003. Epidemiologisches Bulletin, (37). http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html?nn=2374512, aufgerufen am 08.05.2012
 74. Robert Koch-Institut (2013) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2012. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2012.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 01.06.2016
 75. Robert Koch-Institut (2014) Daten zu Infektionen unter Blut- und Plasmaspendern

- http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Blut/Transfusionsmedizin/Infektionsdaten/Infektionsdaten_2012.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 19.05.2016
76. Robert Koch-Institut (2015) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2014. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2014.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 01.06.2016
77. Robert Koch-Institut (2016) Ratgeber Infektionskrankheiten: Hepatitis B. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html, aufgerufen am 25.07.2016
78. Roche (2012) Roche molecular diagnostics, cobas s 201 system. <http://molecular.roche.com/instruments/Pages/cobass201system.aspx>, aufgerufen am 10.12.2005
79. Roggendorf H, Furtenhofer C, Ophoff J, Dembinski K, Powalla B, Freynik P (2012) Optimierung des Impfschutzes von Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkd* 160: 572–578
80. Petersen J (2009) Die Rolle des HBsAg in der Therapie der Hepatitis B. http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2009-2/Hep2_09_FoBiPeters.shtml, aufgerufen am 26.07.2016
81. Satake M, Taira R, Yugi H, Hino S, Kanemitsu K, Ikeda H, Tadokoro K (2007) Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion* 47: 1197–205
82. Schöffski O, Greiner W (2007) Methodische Grundlagen. In Schöffski O, von der Schulenburg JM (Eds.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen* 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 3–6; 53–67; 65–94
83. von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R., Mittendorf T (2007) Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundheitsökonomie Qual* 12: 285–290
84. Seedat J (2013) Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B und D im Jahr 2012. *Epidemiologisches Bulletin* 29. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/29/Art_01.html, aufgerufen am 09.03.2014
85. Snyder EL, Dodd RY (2001) Reducing the risk of blood transfusion. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 433–42
86. Suligoi B, Pupella S, Regine V, Raimondo M, Velati C, Grazzini G (2013) Changing blood donor screening criteria from permanent deferral for men who have sex with men to individual sexual risk assessment: no evidence of a significant impact on the human immunodeficiency virus epidemic in Italy. *Blood Transfus* 11: 441–8

87. Ständige Impfkommission (2012) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 30. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/30_12.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 26.04.2013
88. Ständige Impfkommission (2015) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 34. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 01.06.2016
89. Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY (2011) Infection in Blood Donors. *N Engl J Med* 364: 236–47
90. Stramer SL, Krysztof DE, Brodsky JP, Fickett TA, Reynolds B, Dodd RY, Kleinman SH (2013) Comparative analysis of triplex nucleic acid test assays in United States blood donors. *Transfusion* 53: 2525–37
91. Transfusionsgesetz - TFG. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (1998). Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998, Teil I Nr. 42. <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tfg/gesamt.pdf>, aufgerufen am 30.04.2012
92. Transfusionsgesetz - TFG. Gesetz zur Änderung des Transfusionsgesetzes und arzneimittelrechtlicher Vorschriften (2005). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005, Teil I Nr. 10. http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//*%5b@attr_id='bgbl105s0234.pdf%5d#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl105s0234.pdf%27%5D__1470392890571, aufgerufen am 05.08.2016
93. Transfusionsgesetz - TFG. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (2009). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009, Teil I Nr. 43. http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//*%5b@attr_id='bgbl109043.pdf%5d#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl109043.pdf%27%5D__1470392956948, aufgerufen am 05.08.2016
94. U.S. Food and Drug Administration - FDA (2009). Procleix Ultrio Assay. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM335285.pdf>, aufgerufen am 10.05.2012.
95. Vamvakas EC (2011) Relative risk of reducing the lifetime blood donation deferral for men who have had sex with men versus currently tolerated transfusion risks. *Transfus Med Rev* 25: 47-60
96. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ (1997) Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – results of a 10-year study. *J Infect Dis* 175: 674–7
97. West DJ, Calandra GB (1996) Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 14: 1019-27

98. World Health Organisation – WHO (2009) Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record. 40:405-420
99. World Health Organisation – WHO (2016) Hepatitis B, Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>, aufgerufen am 04.08.2016
100. van der Wielen, van Damme P, Chilbeck R (2006) Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine* 24: 5509-16
101. Xiao X, Zhai J, Zeng J, Tian C, Wu H, Yu Y (2013). Comparative evaluation of a triplex nucleic acid test for detection of HBV DNA, HCV RNA, and HIV-1 RNA, with the Procleix Tigris System. *Journal of Virological Methods* 187: 357–61
102. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D’Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M (2004) Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 366: 1379–84
103. Zimmermann R, Bender AW (2011) Pool- versus Apherese-Thrombozytenkonzentrate. Wissenschaftliches Gutachten zur Wertigkeit der Präparate und den rechtlichen Implikationen. <http://www.bdtev.de/wp-content/uploads/2011/05/BDT-Gutachten-ATK-vs-PTK-20111007-Zimmermann-Bender.pdf>, aufgerufen am 25.07.16
104. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M (2007) Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 7:410-9

8 Publikation und Dank

8.1 Publikation

Fischinger, J.M. ,Stephan B., Wasserscheid K., Eichler H., Gärtner B.C. (2010). A cost benefit analysis of blood donor vaccination as an alternative to additional DNA testing for reducing transfusion transmission of hepatitis B virus. *Vaccine* 28 (2010) 7797–7802.

8.2 Dank

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Pindur und Herrn Prof. Dr. med. H. Eichler dem ehemaligen Direktor und dem aktuellen Leiter der Klinik für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, sowie Herrn Prof. Dr. med. N. Müller-Lantzsch dem ehemaligen Leiter und Frau Prof. Dr. med. S. Smola der aktuellen Leiterin des Instituts für Virologie der Universitätskliniken des Saarlandes.

Vor allem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Barbara Gärtner bedanken: Für ihre persönliche Unterstützung und die stets motivierenden Worte. Sowie Herrn Dr. med. Bernhard Stefan, der mich in der Auswertung und Verifizierung der Spenderdaten angeleitet und unterstützt hat.

Den Blutspendern der Spende Einrichtung danke ich für ihre Bereitschaft zur Blutspende und dass sie sich für die Befragung zur Verfügung stellten. Den Mitarbeitern der Blutspende Einrichtung des Universitätsklinikums danke ich für ihr Verständnis und das freundliche Zuarbeiten bei der Realisierung der Befragung.

Bei den medizinisch technischen Assistentinnen am Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, möchte ich mich für die Messung der Anti-HBs-Titer der Blutspender aus den Rückverfolgungsproben ganz herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich Dr. med. Susanne Knoll sagen: Für die freundschaftliche und selbstverständliche Unterstützung, für ein immer offenes Ohr in Diskussionen und ihre stetigen Ermutigungen.

Meinem Bruder Peter danke ich für die motivierenden und konstruktiven Ratschläge in der Realisierung dieser Arbeit und meinem Schwager Christoph für seine prompte Hilfe zu jeder Zeit.

Besonders danken möchte ich meinem Freund Benedikt, sowie meinen Geschwistern und Freunden, vor allem aber meinen Eltern, die mich stets voll Liebe und Interesse unterstützen.