

Abschlussbericht Teilprojekt 4.3

Projekttitlel: Hepatitis C bei Blutspendern: Epidemiologie, Eigenschaften und Prognosen

Projektleiter: Prof. Dr. med. E. Seifried
(Prof. W.K. Roth, Dr. V. Brixner, Dr. M. Schmidt)
Blutspendedienst Hessen des Deutschen Roten Kreuzes
Sandhofstr. 1
60528 Frankfurt a.M.

Telefon: +49-(0) 69-67 82 201

Fax: +49-(0) 69-67 82 231

E-Mail: eseifried@bsdhessen.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

Aufgabenstellung

Die Studie hat das Ziel, bei einem Kollektiv von primär anscheinend gesunden Blutspendern den natürlichen Verlauf einer Hepatitis B- und C- Infektion zu beobachten und epidemiologische Daten zu den folgenden Fragestellungen zu erheben:

Wie viel Prozent der Menschen, die mit dem Hepatitis B oder C Virus infiziert sind entwickeln eine chronische Infektion?

Bei wie vielen Personen kann eine Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ausschließlich durch eine Nukleinsäure-Amplifikations-Methode nachgewiesen werden?

Wieviele erkranken mit klinischen Symptomen? Wie ist der Verlauf bei primär Gesunden?

Wie ist der weitere Verlauf bei Personen mit neu entdeckter Hepatitis B oder Hepatitis C? Welcher Wissenstand liegt bei den infizierten Personen vor und welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen werden bei den infizierten Personen getroffen?

Untergliederung des Projekts in vier Teilprojekte

1. Multicenteranalyse aller isoliert NAT positiven Blutspender der DRK Blutspendedienste für den Zeitraum Januar 1997 bis Oktober 2004
2. Retrospektive Auswertung der Blutspenderdaten des DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH, Institute Frankfurt und Kassel in Bezug auf positive Resultate im Anti-HCV oder HBs-Antigen-Test
3. Erstellung, Versand und Auswertung eines Fragebogens an alle HBV oder HCV NAT PCR positiven Blutspender des Instituts in Frankfurt und des Instituts in Kassel. Er enthielt Fragen zum Gesundheitszustand des Blutspenders, zu möglichen Infektionsquellen, zu dem Wissenstand über die Erkrankung und zu den bislang erfolgten diagnostischen und / oder therapeutischen Maßnahmen.
4. Epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz und Infektiosität von Anti-HBc positiven Spenden bei Erst- und Mehrfachspendern

Ergebnisse

1. Multicenteranalyse aller isoliert NAT positiven Blutspender der DRK Blutspendedienste für den Zeitraum Januar 1997 bis Oktober 2004

Von Januar 2004 bis Oktober 2004 wurden durch die DRK Blutspendedienste 25.462.674 Blutspenden auf HBV durch NAT-Testung untersucht. (Tabelle 1). 50 isoliert NAT-positive Spenden konnten identifiziert werden, dies entspricht einer Inzidenz von 1 isoliert HBV-NAT positiven Blutspende auf 509.252 Blutspenden.

In der gleichen Zeit wurden 27.429.674 Blutspenden durch NAT-Testung auf HCV untersucht. Hierbei konnten 18 HCV NAT positive Blutspenden in der Fensterphase entdeckt werden. Dies entspricht einer Inzidenz von 1 isoliert HCV-NAT positiven Blutspende auf 1.523.871 Blutspenden (Tabelle 1). Insgesamt fand die NAT-Testung in 12 verschiedenen Testzentren statt. Alle Testzentren führen die NAT-Testung an Poolproben durch. Die Poolgröße lag dabei bei 48 oder 96 Proben pro Pool.

Für die Effizienz der Blutspenderscreenings durch NAT auf HCV spricht die Tatsache, dass dem Paul-Ehrlich Institut seit der Einführung dieser Maßnahme keine Übertragung von HCV durch Blutprodukte gemeldet wurde. Auch innerhalb von spenderseitigen Look-back Maßnahmen wurde bislang kein Anhalt für eine HC-Virus-Übertragung gefunden.

Tabelle 1

	NAT-getestete Blutspenden	isoliert NAT positive Blutspenden	Inzidenz
Hepatitis C	27.429.674	18	1 in 1.523.871
Hepatitis B	25.462.610	50	1 in 509.252

2. Retrospektive Auswertung der Blutspenderdaten des DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH, Institute Frankfurt und Kassel in Bezug auf Anti-HCV Screening, HBs-Antigen Screening und ALT-Erhöhung über die geschlechtsspezifischen Grenzwerte

Durch eine Auswertung der Blutspendedaten der vergangenen fünf Jahre konnten wir zeigen, dass durchschnittlich 76,8 % der HBsAg bestätigt positiven Blutspender auch in der HBV PCR-Testung positiv waren (Tabelle 2, Abbildung 1).

Bei der Auswertung der Daten der HCV-Antikörper bestätigt positiven Blutspender zeigte sich in 59,12% der Fälle ein positives Ergebnis in der HCV-RT-PCR.

(Tabelle 3, Abbildung 1). Damit liegt der Anteil der HCV-PCR-positiven Blutspender unter dem in der Literatur beschriebenen. Dies liegt zum einen daran, dass die in der Literatur angegebenen Daten zum großen Teil auf Erhebungen innerhalb von Patientenkollektiven beruhen. Zum anderen kann diese Abweichung unserer Zahlen durch die strengen Spenderauswahlkriterien bedingt sein.

Tabelle 2: HBV Blutspenderscreening –Vergleich zwischen HBsAg bestätigt positiven Blutspenden und HBV-PCR positiven Blutspenden (1999-Oktober 2004)

Jahr	Anzahl der Blutspenden	HBsAntigen bestätigt positive Spenden	HBsAntigen bestätigt positive Spenden (%)	HBV PCR positive Blutspenden	HBV PCR positive Blutspenden (%)	Prozentsatz der HBs Antigen bestätigt positiven Spenden, die auch HBV PCR positiv sind
1999	263.558	79	0,030%	57	0,022%	72,15%
2000	259.626	65	0,025%	46	0,018%	70,77%
2001	258.523	57	0,022%	49	0,019%	85,96%
2002	284.792	68	0,024%	59	0,021%	86,76%
2003	266.288	51	0,019%	43	0,016%	84,31%
2004 (1-10)	212.478	50	0,024%	33	0,016%	66,00%
Total	1.545.265	370	0,024%	284	0,018%	76,76%

Tabelle 3: HCV Blutspenderscreening – Vergleich zwischen Anti-HCV bestätigt positiven Blutspenden und HCV-PCR positiven Blutspenden (1999-Oktober 2004)

Jahr	Anzahl der Blutspende n	HCV Antikörper bestätigt positive Blutspende n	HCV Antikörper bestätigt positive Blutspenden (%)	HCV PCR positive Blutspende n	HCV PCR positive Blutspende n (%)	Prozentsatz der Anti-HCV bestätigt positiven Spenden, die auch HCV PCR positiv sind
1999	263.558	52	0,020%	37	0,014%	71,15%
2000	259.626	48	0,018%	21	0,008%	43,75%
2001	258.523	41	0,016%	27	0,010%	65,85%
2002	284.792	66	0,023%	32	0,011%	48,48%
2003	266.288	31	0,0126%	26	0,010%	83,87%
2004 (1-10)	212.478	36	0,017%	19	0,009%	52,77%
Total	1.545.265	274	0,017%	162	0,010%	59,12%

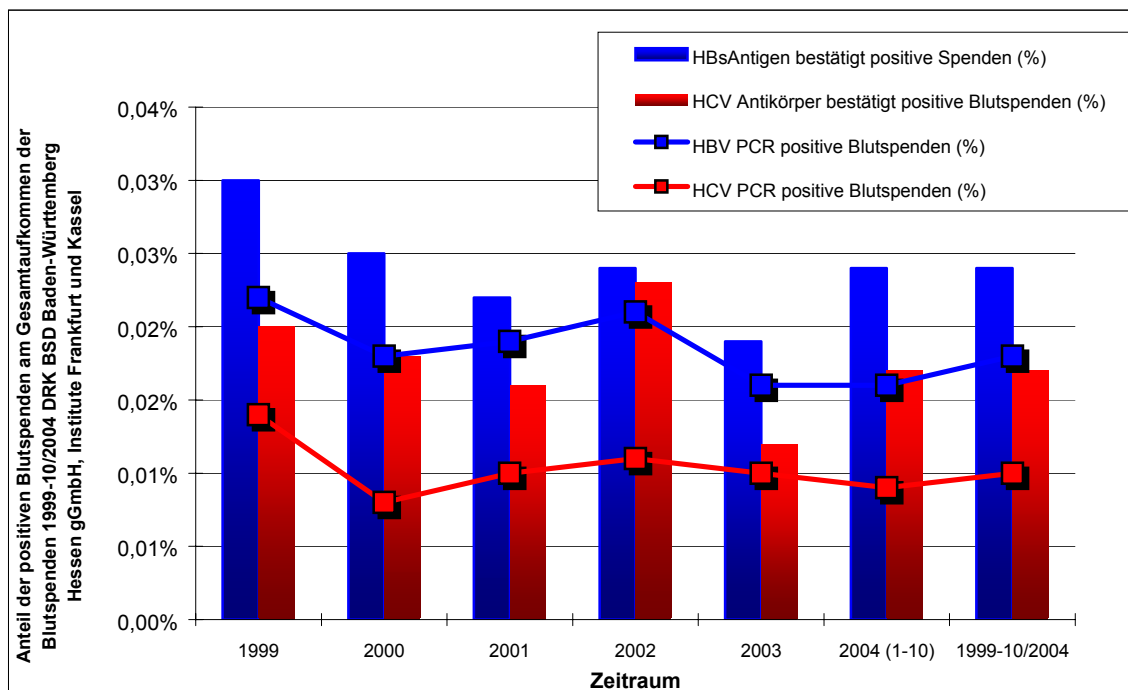


Abbildung 1

Anteil der positiven Blutspenden am Gesamtaufkommen der Blutspenden 1999-10/2004 DRK BSD Baden-Württemberg Hessen gGmbH, Institute Frankfurt und Kassel

Das im Jahre 1968 eingeführte Screening der Blutspenden auf erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) Werte sollte in erster Linie als Surrogat-Parameter für Hepatitis C infizierte Blutspenden fungieren. Seit der Einführung der Hepatitis C NAT Testung als Freigabekriterium für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate zum 1. April 1999 wurden zahlreiche Diskussionen über den Nutzen der ALT-Bestimmung bei Blutspendern und den Ausschluss von Blutspenden mit einer ALT > 45 U/l (25°C) bei Frauen bzw. geführt (Grenzwert....). Im Votum 30 des Arbeitskreises Blut vom 1.10.2003 wurde die Empfehlung verabschiedet, auf die ALT-Testung als Freigabekriterium für Blutkomponenten zu Transfusion und Plasma zu Fraktionierung zu verzichten.

Zur Evaluation der möglichen Konsequenzen der Umsetzung dieses Votums wurden die ALT-Werte der Blutspender von zwei Spendetagen (n=1429) mit den ALT-Werten der HBV (n=82) oder HCV (n=57) PCR positiven Blutspenden von Januar 2003 bis Oktober 2004 verglichen. Es zeigte sich, dass trotz im Vergleich zum unselektionierten Spenderkollektiv erhöhten ALT-Werten in den HBV PCR oder HCV PCR positiven Gruppen (Tabelle 4, Abbildung 2) der erhöhte ALT-Wert nur bei 3,7 % der HBV-PCR positiven Blutspendern zu einem Ausschluss führt. Bei den Hepatitis C PCR positiven Spendern führte die ALT-Erhöhung in 19,3 % der Fälle zu einem Ausschluss der Blutspende (Abbildung3). Im Umkehrschluss bedeutet das, dass 80,7 % der HCV-PCR positiven Blutspenden nicht aufgrund einer ALT- Erhöhung gesperrt werden.

Tabelle 4

ALT Werte bei Blutspendern - Vergleich einer nicht selektionierten Spendergruppe mit HBV PCR oder HCV PCR positiven Spendern

	N	Minimum U/L	Maximum U/L	Mittelwert U/L	Standardab- weichung
unselektioniertes Spenderkollektiv	1429	4	248	16,92	13,055
HBV PCR positive Spender	82	4	449	45,79	52,132
HCV PCR positive Spender	57	18	333	83,47	67,066

ALT in U/l

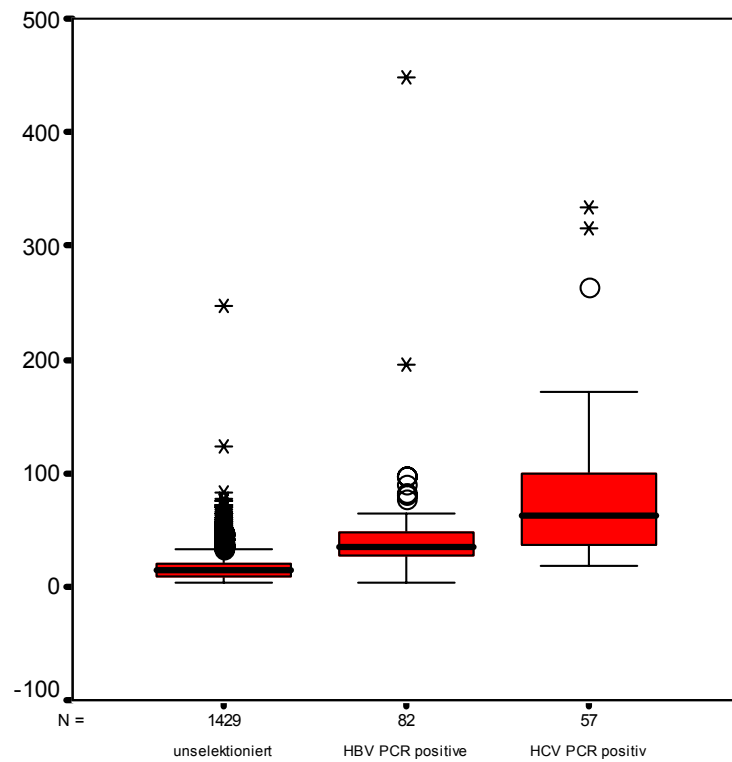


Abbildung 2

Vergleich der ALT-Werte in U/l (IFCC Referenzmethode bei 37°C) eines unselektionierten Kollektives mit HBV oder HCV PCR positiven Blutspenden

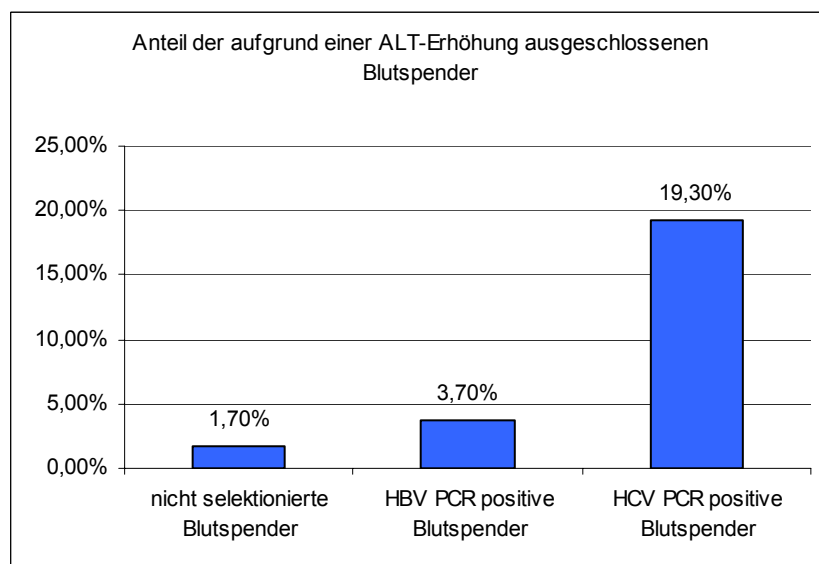


Abbildung 3

Anteil der Aufgrund einer ALT-Erhöhung über den geschlechtsspezifischen Grenzwert (Frauen 89 U/l, Männer 134 U/l) ausgeschlossenen Blutspenden

innerhalb eines nicht selektionierten Spenderkollektives im Vergleich zu HBV oder HCV PCR positiven Blutspendern.

Im Vergleich zwischen der PCR-Testung auf HBV oder HCV und dem ALT-Spenderscreening fand sich in den vergangenen Jahren kein Fall in unserem Institut, bei dem es vor dem Erreichen einer durch die PCR nachweisbaren Virämie zu einer ALT-Erhöhung über den geschlechtsspezifischen Grenzwert gekommen wäre.

In den zahlreichen Fällen einer ALT-Erhöhung ohne positives Ergebnis in der HCV oder HBV PCR konnte in den Folgeuntersuchungen der Spender keine Serokonversion festgestellt werden.

3. Erstellung, Versand und Auswertung eines Fragebogens an alle HBV oder HCV NAT PCR positiven Blutspender des Instituts in Frankfurt und des Instituts in Kassel. Es wurden Fragen zum Gesundheitszustand des Blutspenders, zu möglichen Infektionsquellen, zu dem Wissenstand über die Erkrankung und zu den bislang erfolgten diagnostischen und / oder therapeutischen Maßnahmen gestellt.

Durch den Versand eines hierfür entworfenen Fragebogen sollte bei allen HBV oder HCV PCR positiven Blutspendern nähere Informationen über den Infektionsweg, den Gesundheitsstatus, den Wissenstand über Hepatitis B und C sowie über die bislang getroffenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gesammelt werden.

Die Auswertung der dreißig beantworteten Fragebögen für das Jahr 2003 zeigte, dass der Großteil (21 von 30) der HBV oder HCV positiven Blutspender ihren Gesundheitszustand als gut oder sehr gut bezeichneten.

Die meisten der HBV oder HCV positiven Blutspender führten sich durch Ihre Infektion in ihrer Lebensqualität nicht eingeschränkt. Bei den Spendern, die eine Einschränkung der Lebensqualität angaben, zeigte sich diese Einschränkung vor allem in den Lebensbereichen Familie, Partnerschaft und Familienplanung (Abbildung 4).

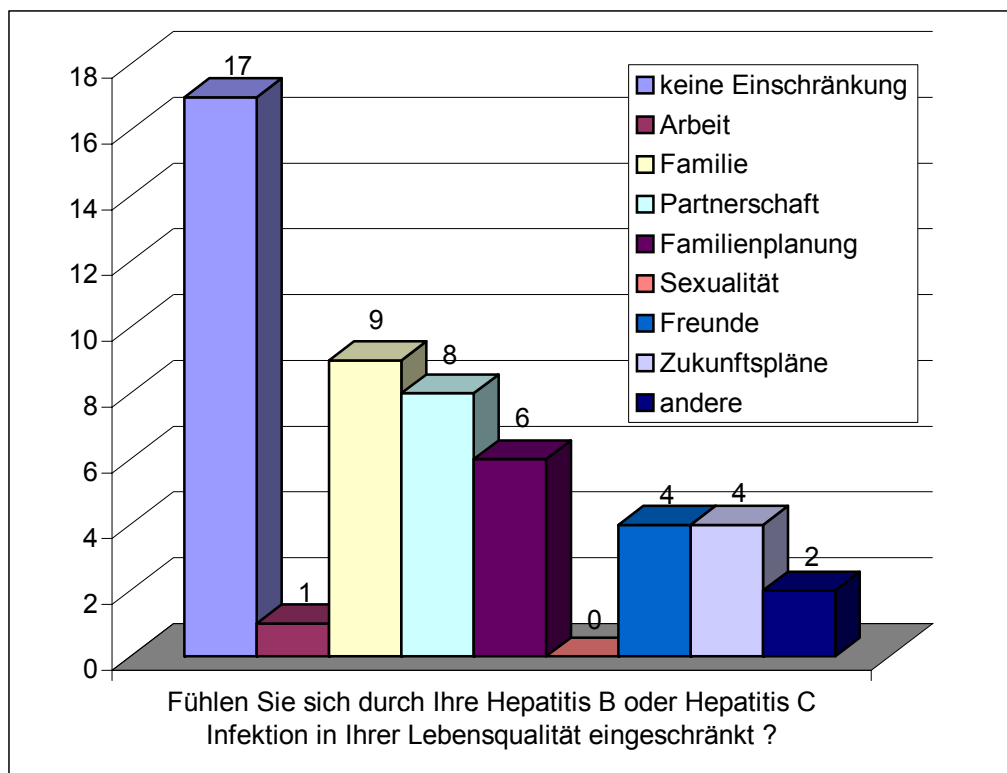


Abbildung 4

Angaben der HCV oder HBV PCR positiven Blutspender zu Ihrer Einschränkung der Lebensqualität. Die Mehrheit (24 von 30) der HCV/HBV PCR positiven Blutspender waren nicht über die Existenz von Selbsthilfegruppen informiert.

In Bezug auf genutzte Quellen zum Erhalt weiterer Informationen über Hepatitis B oder Hepatitis C gaben die meisten an, Informationen von Ihrem Hausarzt (16 von 30) oder von einem Facharzt (9 von 30) erhalten zu haben. Weitere häufig genannte Informationsquellen waren das Internet (6 von 30), Krankenhäuser (6 von 30) und Bücher (7 von 30).

Bei der Befragung über bekannte mögliche Infektionswege für Hepatitis B und Hepatitis C gaben 24 der 30 Blutspender an, dass Hepatitis B und C durch Blutprodukte übertragen werden können. Weitere häufig genannte mögliche Infektionswege waren Geschlechtsverkehr (24 von 30) und i.v. Drogenmissbrauch (16 von 30) (Abbildung 5).

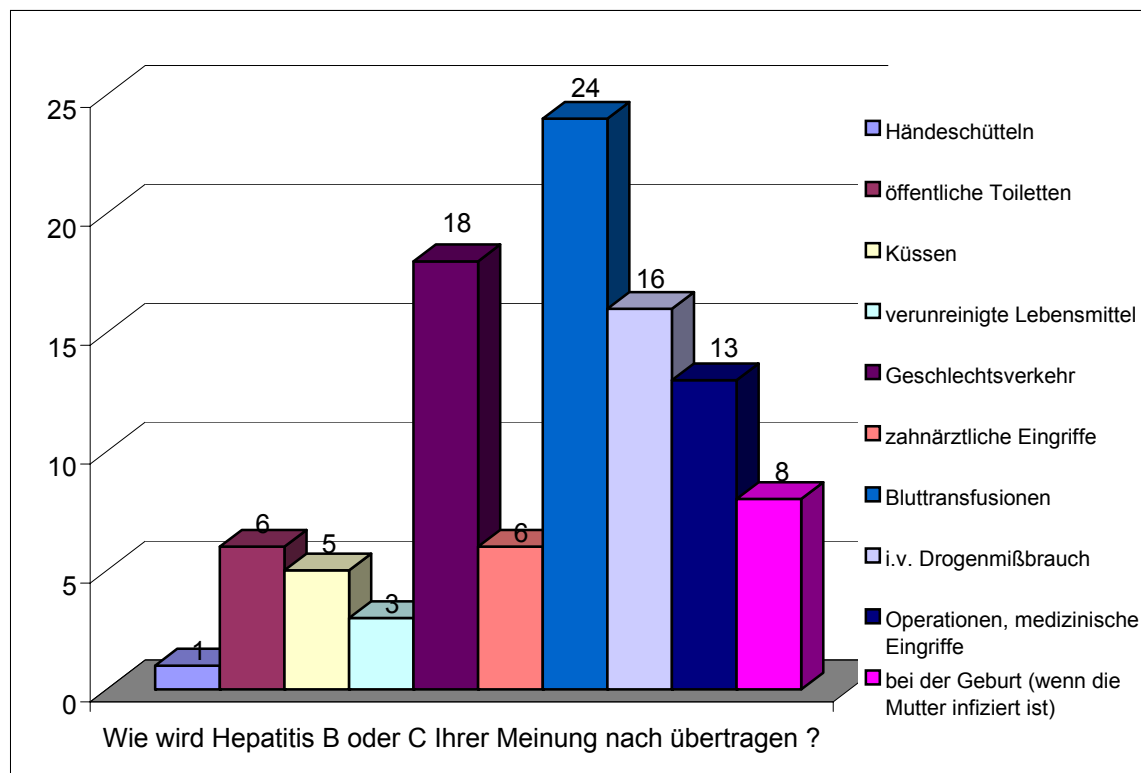


Abbildung 5

Angaben der HCV oder HBV PCR positiven Blutspender zu möglichen Übertragungswegen für HCV oder HBV

Die Unwissenheit über mögliche Übertragungswege für Hepatitis B und Hepatitis C bei den Hepatitis B oder Hepatitis C positiven Blutspendern ist besorgniserregend, da dieser Personenkreis aufgrund seiner Unwissenheit vermutlich keine geeigneten Maßnahmen zur Verhinderung einer Weitergabe der Infektion an andere treffen wird. Nur fünf der dreißig HBV/HCV PCR positiven Blutspender fühlen sich ausreichend über Ihre Infektion informiert. Fünfundzwanzig der dreißig infizierten Blutspender wünschen die Zusendung der Informationsbroschüre des Kompetenznetzes Hepatitis.

Aufgrund der großen Unwissenheit der Blutspender über Ihre Erkrankung wurde für die HCV/HBC PCR positiven Blutspender des Jahres 2004 ein verändertes Procedere in bezug auf den Fragebogenversand durchgeführt. Ein Teil der PCR positiven Blutspender erhielt 1-2 Monate nach der Information über Ihre Infektion die Informationsbroschüre des Kompetenznetz Hepatitis und wurde erst 3 Monate nach dem Erhalt dieser Informationsbroschüre mithilfe eines Fragebogens befragt. Hierdurch sollte die Effektivität einer solchen Maßnahme ermittelt werden, um den

Versand einer zusätzlichen Informationsbroschüre im Rahmen der Spenderinformation ggf. als Standardverfahren zu etablieren.

Eine Auswertung dieser Maßnahme wird erst im Jahre 2005 möglich sein.

4. Prävalenz und Infektiosität von Anti-HBc positiven Spenden bei Erst- und Mehrfachspendern.

Nach Einführung der Nukleinsäure Amplifikations Technologie (NAT) in das Blutspenderscreening liegt das Restrisiko für eine transfusionsbedingte Infektion für HIV und HCV unter 1: 20 Millionen, wohingegen das Restrisiko für eine HBV Infektion auf 1:500000 geschätzt wird. Bereits 1971 stand ein HBsAg Test für das Blutspendescreeing zum Nachweis einer HBV Infektion zur Verfügung¹. Jedoch wurden bereits Ende der 70er Jahre transfusionsbedingte HBV Übertragungen von HBsAg negativen Spendern² berichtet. Dies lässt sich dadurch erklären, dass chronisch infizierte HBV Träger das Virus übertragen können, aber mit den bisher im Blutspendedienst durchgeführten Screeningtests (HBsAg und HBV Pool-PCR) aufgrund der sehr niedrigen Virämie nur schwer zu diagnostizieren sind. Ein Antikörper-Test könnte besonders bei chronische Infizierten die diagnostische Lücke schließen. In der vorgestellten Studie soll deshalb untersucht werden, in wie weit eine Testung auf Anti-HBc als zusätzlicher Screeningparameter dazu beitragen kann, das Infektionsrisiko für HBV zu senken, und damit die Sicherheit der Blutprodukte zu erhöhen. Zur Verifizierung der reaktiven Anti-HBc Ergebnisse werden Anti-HBc Tests, die auf unterschiedlichen Nachweisverfahren beruhen, miteinander verglichen. Zusätzlich werden Anti-HBc reaktive Proben auf serologische HBV Parameter (HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBs) und molekularbiologisch (PCR) auf HBV Partikel untersucht. Proben, die in zwei Anti-HBc Tests oder in mindestens einem Anti-HBc Test und einem weiteren HBV Parameter positiv sind, werden als bestätigt positiv betrachtet.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der 13.129 Untersuchungen sind in Tabelle 5 dargestellt. 239 Proben waren sowohl im PRISM HBc, im PRISM HBcore als auch im AxSym CoreTM positiv. 25 Proben waren nur im PRISM HBc und 2 Proben nur im PRISM HBcore reaktiv. 2 Proben waren in beiden PRISM Assays reaktiv aber nicht im AxSym CoreTM, 2

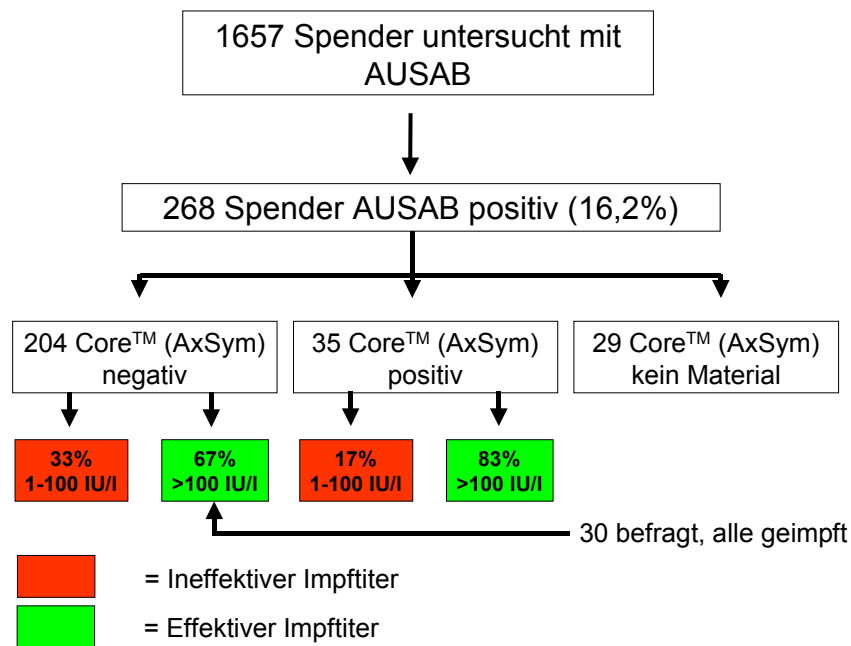
Proben waren im PRISM HBc reaktiv konnten im AxSym Core™ bestätigt werden, waren aber im PRISM HBcore negativ und 3 Proben waren im PRISM HBcore und AxSym Core™ positiv aber im PRISM HBc nicht reaktiv. Ca 60% der Anti-HBc reaktiven Proben waren ebenfalls positiv für Anti-HBs. Von diesen hatten ca. 73% einen effektiven Anti-HBs Titer über 100 IU/l. Lediglich in einer Probe, die HBsAg und Anti-HBs negativ war, konnte das HB Virus mit Hilfe der Real-time PCR direkt nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Vergleich von PRISM HBc und PRISM HBcore

	HBc® (Prism) Anzahl	HBcore® (Prism) Anzahl	
Gesamtanzahl	13129	13129	Primär Daten
Positiv	269 (2.0%)	248 (1.88%)	
HBcore™ (AxSym)	242	244	Bestätigte Proben
AUSAB (AxSym) Anti-HBs	157 (58.4%)	152 (61.3%)	
Anti-HBs (>100IU/l)	115 (73.2%)	111(73.0%)	
HBeAg (AxSym)	0	0	
Anti-HBeAg (AxSym)	90	90	
HBV DNA PCR	1	1	
Nicht bestätigte Proben	21(7.8%)	4(1.6%)	

In einer zweiten Untersuchung wurden 1657 Spender auf Anti-HBs untersucht (Abbildung 5). Insgesamt konnte bei 16,2% aller Proben Anti-HBs nachgewiesen werden. Spender die ebenfalls positiv für Anti-HBc waren (AxSym Core™) hatten zu 83% einen Anti-HBs Titer über 100 IU/l wohingegen geimpfte Spender zu 67% einen Titer über 100 IU/l aufwiesen. Frauen waren zu einem höheren Prozentsatz Anti-HBs positiv als Männer (21,3% gegenüber 12,2%, Daten nicht gezeigt).

Abbildung 5: Anti-HBs positive Spender



Die diagnostische Sensitivität (Abbildung 6) betrug 98,8% für den PRISM HBc Assay und 99,2% für den PRISM HBcore Assay. Die diagnostische Spezifität lag bei 99,84% für den PRISM HBc und bei 99,97% für den PRISM HBcore.

Abbildung 6: Diagnostische Sensitivität und Spezifität

	PRISM HBc		PRISM HBcore	
	Positive Proben	Negative Proben	Positive Proben	Negative Proben
Test positiv	248	21	244	4
Test negativ	3	12860	2	12881
	98,8%	99,84%	99,2%	99,97%
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität

In Verdünnungsreihen wurde ebenfalls die analytische Sensitivität des PRISM HBc, PRISM HBcore und des AxSym Core™ Assays bestimmt (Abbildung 7). Mit Hilfe

einer Probitanalyse ergab sich eine 95% Nachweisgrenze für den AxSym Core™ bei einer Probenverdünnung von 1:27,7 und bei den beiden PRISM Assays bei jeweils 1:12.5

Abbildung 7: Analytische Sensitivität

Verdünnung Anti-HBc positive Proben	HBc (Prism)		HBcore (Prism)		HBcore™ (AxSym)	
	N positiv / n getested	% positiv	N positiv / n getested	% positiv	N positiv / n getested	% positiv
1:1	20/20	100	20/20	100	20/20	100
1:5	20/20	100	20/20	100	20/20	100
1:25	7/20	35	7/20	35	19/20	95
1:125	1/20	5	1/20	5	9/20	45
1:625	0/20	0	0/20	0	2/20	10

95% Nachweisgrenze HBcore™ (AxSym)

Verdünnung 1:27.7

95% Nachweisgrenze HBc (Prism) and HBcore (Prism)

Verdünnung 1:12.5

Diskussion:

Die von uns im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten zeigen, dass die Prävalenz HBV oder HCV isoliert-NAT positiver Blutspender sehr gering ist. Trotz der mit der NAT-Testung verbundenen hohen Kosten zeigt sich aber auch gerade bei der Auswertung der über 25 Millionen bislang getesteter Spender mit 68 (50 HBV, 18 HCV) isoliert HCV- oder HBV-NAT positiven Spendern deutlich, dass zahlreiche Virusübertragungen erfolgreich verhindert werden konnten.

Bei der Ermittlung der verhinderten Infektionen ist hierbei besonders zu beachten, dass aufgrund der Herstellung von mehreren Blutprodukten aus einer Blutspende (z.B. ein Erythrozytenkonzentrat, ein Thrombozytenkonzentrat (Pool-TK) und ein

gefrorenes Frischplasma) eine entdeckte isoliert-NAT positive Blutspende bis zu drei Virusübertragungen verhindern kann. Durch die Einführung der HCV-NAT sollte die Bluttransfusion als epidemiologisch relevanter Übertragungsweg in Zukunft keine Rolle mehr spielen.

Eine ganz andere Ausgangssituation stellt sich bei der ALT-Testung der Blutspender dar. Hierbei entstehen – neben den Testkosten - erhebliche Kosten durch den Verwurf von Blutspenden mit ALT-Erhöhung. Selbst bei den HCV-PCR positiven Blutspendern wurden weniger als 20% aufgrund einer ALT-Erhöhung ausgeschlossen.

Die Abschaffung des ALT-Screenings als Pflichtparameter durch das Votum 30 des Arbeitskreises Blut ist daher eine rationale Maßnahme, auch unter dem Gesichtspunkt, dass es nach wie vor – insbesondere in den Sommermonaten - zu Engpässen in der Blutversorgung von Patienten kommen kann.

Im Rahmen unserer Befragung der HBV- oder HCV-NAT positiven Blutspender zeigt sich, dass das Wissen der Betroffenen trotz der mündlichen und schriftlichen Information durch den Blutspendedienst noch nicht ausreichend ist. Dies erlangt aufgrund der geringen gesundheitlichen Beeinträchtigung der Blutspender durch Ihre Hepatitis B oder C eine besonderer Relevanz, da dieser Personenkreis hierdurch ein erhebliches Potential für die Verbreitung der Hepatitis B oder C beinhaltet.

In der nahen Zukunft muss hier weitere Aufklärungsarbeit über Hepatitis B und Hepatitis C geleistet werden, um den Wissensstand der Bevölkerung über diese Erkrankungen zu verbessern.

Die Testung von Blutspenden auf Anti-HBc zusätzlich oder als Ersatz für die nicht gesetzlich vorgeschriebene HBV-NAT wird seit einiger Zeit diskutiert. Durch die Testung von über 13.000 Blutspenden auf Anti-HBc konnten in diesem Zusammenhang wichtige Daten gesammelt werden.

Je nach Alter, Infektionsmodus und Immunstatus entwickeln zwischen 1% (sonst gesunde Erwachsene) und 90% (Neugeborene) der Infizierten eine chronische Hepatitis B Infektion, definiert durch den Nachweis von HBsAg im Serum für mehr als 6 Monate^{3,4}. Anschließend kann es zu einem Abfall des HBsAg bei weiter bestehender niedrigtitrigen Virämie kommen. Bestehende HBV Screeningparameter (HBsAg Test und HBV PCR) können somit gerade bei chronisch infizierten falsch negativ ausfallen. Die Einführung von Anti-HBc als zusätzlicher Screeningparameter eröffnet die Möglichkeit, die chronisch infizierten Spender zu diagnostizieren und

somit die Sicherheit der Blutprodukte zu erhöhen. Wohingegen Allain et al.⁵ nur 42,25% der initial Anti-HBc reaktiven Proben (Corezym Abbott) durch einen zweiten Test (IMx core assay) bestätigen konnte, ergab sich in der durchgeführten Untersuchung eine Übereinstimmung zwischen dem Anti-HBc Screeningtest (PRISM HBcore oder PRISM HBc) und einem zweiten Bestätigungstest (AxSym Core™, oder einem zusätzlichen HBV Parameter; HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBs) von 98,4% für den PRISM HBcore und von 92,2% für den PRISM HBc. Während Kleinman et al.⁶ bei 88,4% der Anti-HBc reaktiven Proben Anti-HBs nachweisen konnte, konnte in unserer Studie nur bei 60% der Anti-HBc positiven Spender auch Anti-HBs nachgewiesen werden. Gerade bei den Spendern die eine komplette Serokonversion zeigen und somit sowohl für Anti-HBc als auch für Anti-HBs positiv sind, stellt sich die Frage ob und ggf. ab welcher Antikörperkonzentration für Anti-HBs als neutralisierendem Antikörper nicht mehr von einem infektiösen Blutprodukte ausgegangen werden kann. Unter Umständen könnte sogar die passive Immunisierung mit den neutralisierenden Anti-HBs Antikörpern einen protektiven Schutz beim Empfänger bewirken. Um diese Frage beantworten zu können sind Rückverfolgungsuntersuchungen mit allen Anti-HBc reaktiven Mehrfachspendern vorgesehen. Dabei soll zum einen verglichen werden, ob der Anteil von Anti-HBc bei Empfänger die Anti-HBc positive Produkte erhalten haben größer als in einer strukturgleichen Alterspopulation ist, und zum anderen, ob Empfänger die Produkte erhielten, die sowohl Anti-HBc als auch Anti-HBs positive waren, sich bezüglich der Prävalenz von Anti-HBc von den Empfängern die ausschließlich Anti-HBc positive Produkte erhielten unterscheiden.

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität des PRISM HBcore war gegenüber der Sensitivität und Spezifität des PRISM HBc deutlich erhöht. Nur 4 Proben die Positiv im PRISM HBcore waren konnten nicht durch den Anti-HBc Bestätigungstest (AxSym Core™) verifiziert werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass einige Proben sowohl im PRISM HBcore als auch im AxSym Core™ unspezifisch reagieren. Inwieweit Spender, die nur ein bestätigt positives Ergebnis im Anti-HBc Test haben (HBsAg, Anti-HBs und HBV PCR negativ) infektiös sind, kann erst nach Durchführung der geplanten Look-Back Untersuchungen beantwortet werden. Die Spannung, die zwischen einer Erhöhung der Sicherheit der Blutprodukte bezüglich der chronischen HBV Infektionen und der Gefahr die Blutversorgung der Bevölkerung durch den Ausschluss von unspezifisch reaktiven Anti-HBc reaktiven

Spendern von der Blutspende liegt, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht aufgelöst werden.

Aktuell beträgt der Anteil von Anti-HBs positiven Vollblutspendern 16,2%. Aufgrund der seit 1995 empfohlenen Kinderimpfung gegen das Hepatitis B Virus kann davon ausgegangen werden, dass sich dieser Prozentsatz in den nächsten Jahren erhöhen wird, und somit auch zur Sicherheit der Blutprodukte beitragen wird. Gegenwärtig haben bereits 81% der Schulkinder bei der Einschulung eine Grundimmunisierung gegen HBV erhalten. Um das Virus effektiv durch Regelimpfungen zu bekämpfen, wird eine Durchimpfungsrate von über 95% angestrebt, damit sich das Virus innerhalb einer Population nicht mehr ausbreiten kann. Den Erfolg der Kinderimpfung kann jedoch erst nach ca. 20 bis 30 Jahren bewertet werden, da momentan das mittlere Lebensalter der Blutspender zwischen 35 und 45 Jahren beträgt und dann erst die jetzt geimpften Schulkinder den Hauptanteil der Blutspender stellen werden.

Zur Einführung der Anti-HBc Testung sind mehrere Szenarien möglich. Zum einen könnten zunächst nur die Erstspender auf Anti-HBc untersucht werden. Dies Procedere bietet den Vorteil, dass es nicht zu einer Unterversorgung der Bevölkerung mit lebensnotwendigen Blutprodukten kommt, jedoch erst nach 20 Jahren ca. 50% der aktuellen Mehrfachspender aus Altersgründen als Blutspender nicht mehr zugelassen würden. In dieser Zeit würde man mit 300 bis 1000 HBV Infektionen aufgrund der chronisch infizierten Mehrfachspender rechnen müssen (1 chronisch infizierter Mehrfachspender / 50.000⁶ Spenden bei 750.000 Spenden pro Jahr ergibt ca. 15 Infektionen pro Jahr). Andererseits würde eine Einführung der Anti-HBc Testung für alle Blutspender dazu führen, dass ca. 2% aller Blutspender gesperrt würden. Um einen Versorgungsnotstand zu vermeiden, müsste der Ausfall mit entsprechenden Werbungsmaßnahmen ausgeglichen werden. Ein abschließende Beurteilung bezüglich des Nutzen von Anti-HBc als zusätzlichen Screeningparameter für das Blutspenderscreening sollte erst nach der Analyse der Rückverfolgungsuntersuchungen erfolgen, deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt gesagt werden, dass die Inzidenz von isoliert NAT positiven Blutspenden in Deutschland in den vergangenen

Jahren sowohl für HBV (1 in 509.252 Blutspenden) als auch für HCV (1 in 1.523.871 Blutspenden) sehr gering war. Der Anteil an HBsAg bestätigten positiven Blutspendern oder HBV PCR positive Blutspender am Gesamtblutspendeaufkommen in den Instituten Frankfurt und Kassel ist mit 0,024 % (HBsAg) bzw. 0,018% (HBV NAT) ebenfalls sehr gering. Für HCV ergeben sich mit einem Anteil von 0,017% bestätigt HCV-Antikörper positiven Blutspenden bzw. 0,010 % HCV PCR positiver Blutspenden sogar noch geringere Anteile.

Die Auswertung der ALT-Ergebnisse macht deutlich, dass die Kollektive der HBV oder HCV PCR positiver Spender zwar im Mittel höhere ALT-Werte aufweisen, die überwiegende Mehrheit der als infektiös einzustufenden Blutspenden jedoch nicht durch eine ALT-Erhöhung über die geschlechtsspezifischen Grenzwerte auffällig wird. Unsere Untersuchungen zeigen, dass in unserem Blutspenderekollektiv ca. 2% der Blutspender reaktiv für Anti-HBc sind. Der PRISM HBcore weist eine hohe Kongruenz zu dem AxSym Core™ Assay auf. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität des PRISM HBcore Assays ist gegenüber des PRISM HBc Assays erhöht worden. Eine Infektionsbewertung von Anti-HBc positiven Konserven kann erst nach Durchführung von Rückverfolgungsuntersuchungen durchgeführt werden.

Die Befragung unserer HBV oder HCV PCR positiven Blutspender zeigte zum einen einen niedrigen Wissensstand bezüglich möglicher Infektionswege, zum anderen zeigt sich, dass die überwiegende Mehrheit der HBV oder HCV PCR positiven Blutspender großes Interesse an weiterführenden Informationen hat.

Inwieweit unsere Strategie, den Blutspendern mit der Zusendung der Broschüre "Hepatitis - Risiken - Vorbeugung - Behandlung" des Kompetenznetz Hepatitis zusätzliche Informationen an die Hand zu geben, zu einem verbesserten Wissensstand und damit möglicherweise auch zu einer besseren medizinischen Versorgung führt lässt sich erst nach einer Auswertung der entsprechenden Fragebögen in der ersten Jahreshälfte 2005 beurteilen.

Kooperationspartner

- Frau Dr. M. Weber Blutspendedienstes des BRK gGmbH, Nikolaus-Fey-Str. 32, 97353 Wiesentheid
- Frau Dr. U. Bauerfeind, DRK-Blutspendedienst NSTOB, Zentralinstitut Springe, Eldagsener Str. 38, 31830 Springe
- Frau Dr. U. Mayr-Wohlfart, DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg Hessen gGmbH, Institut Ulm, Helmholtzstrasse 10, 89081 Ulm
- Herr Dr. G. Geusendam, DRK-Blutspendedienst Nord gGmbH, Hamburger Straße 24, 22952 Lütjensee
- Herr Dr. A. Vornwald, DRK-Blutspendedienst Berlin gGmbH, Am Großen Wannsee 80, 14109 Berlin
- Herr M. Loehr DRK-Blutspendedienst Land Brandenburg gGmbH, Thiemstraße 105, 03050 Cottbus
- Herr Dr. med. V. Schottstedt, DRK Blutspendedienst West - Zentrallabor Hagen, Feithstraße 184, 58097 Hagen
- Frau Ch. Mahnhardt DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern gGmbH, An der Marienkirche 4, 17033 Neubrandenburg
- Herr Dr. K. Gubbe, DRK- Blutspendedienst Sachsen gGmbH, Zeisigwaldstraße 103, 09130 Chemnitz

Poster, Vorträge und Publikationen

DGTI in Mannheim, 21.-24. September

HCV or HBV NAT positive blood donors – what comes after Votum 24

V. Brixner, W. Weichert, W.K. Roth, E. Seifried

Cost-Benefit Ratio and Cost per prevented release of an infectious blood product for blood donation screening tests

V. Brixner, W.K. Roth, E. Seifried

Literatur

1. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 1977;197(4298):17-25.

2. Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298(25):1379-83.
3. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003;23(1):59-68.
4. Dienstag JL, Ryan DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunization? *Am J Epidemiol* 1982;115(1):26-39.
5. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999;107(1):186-95.
6. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003;43(6):696-704.