

**Paul-Ehrlich-Institut**  
**– Bundesamt für Sera und Impfstoffe –**

**Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln**

Abwehr von Arzneimittelrisiken  
Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (anti-HBc) im  
Blutspendewesen

Nach schriftlicher Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer durch das Paul-Ehrlich-Institut mit Schreiben vom 15.03.2006 ergeht folgender

Bescheid

Zelluläre Blutkomponenten und gefrorene Frischplasmen (nachfolgend Blutkomponenten genannt) – ausgenommen virusinaktivierte Blutkomponenten –, die nach dem 30.09.2006 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, die mit negativem Ergebnis auf Antikörper gegen Hepatitis B-Core-Antigen (anti-HBc) getestet wurden. Wenn eine solche Testung reaktiv ausfällt, ist eine Doppelbestimmung mit dem gleichen Testsystem durchzuführen. Wenn diese beiden weiteren Testungen ein eindeutig negatives Ergebnis erbringen, ist das gesamte Testergebnis als negativ anzusehen.

Eine Blutspende kann trotz wiederholt reaktiver anti-HBc-Ergebnisse zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden, wenn eine weitere Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen (anti-HBs) einen Titer von  $\geq 100$  IU/L ergibt und eine Testung auf HBV-Genome mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT; mit einer Mindestsensitivität  $\leq 12$  IU/ml, bezogen auf die Einzelspende) ein negatives Ergebnis erbringt. Bei der späteren Herstellung weiterer Blutkomponenten aus Spenden eines Spenders, der auf diese Weise trotz wiederholt reaktiver anti-HBc-Testung zur Spende zugelassen wurde, ist lediglich alle zwei Jahre eine Testung auf anti-HBs durchzuführen. Wenn sich hierbei ein Titer  $< 100$  IU/L ergibt, dürfen Spenden dieses Spenders nicht weiter zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden.

Bei quarantänelagerten Blutkomponenten, die vor dem 01.07.2006 ohne Testung des Spenders auf anti-HBc in Quarantänelagerung genommen wurden, ist zu deren Freigabe eine Testung auf anti-HBc mit negativem Ergebnis an einer weiteren Spende desselben Spenders nach Ablauf der Quarantänelagerungszeit (siehe Bescheide des BGA vom 29.11.1993, BAnz. S. 10 770 und des Paul-Ehrlich-Instituts vom 27.02.2003, BAnz. S. 5 620) gemäß den o. g. Kriterien erforderlich. Erbringt diese Testung auf anti-HBc ein wiederholt reaktives Ergebnis, so können die quarantänelagerten Blutkomponenten trotzdem freigegeben werden, wenn in einer Nachuntersuchungsprobe der (ursprünglichen) Spende und in der zur Freigabe erforderlichen Testung des Spenders nach Ablauf der Quarantänefrist ein ausreichender anti-HBs-Titer (s. o.) und keine HBV-DNA (s. o.) nachgewiesen

werden. Ist diese Nachuntersuchungsprobe jedoch anti-HBc-negativ, so ist von einer zwischenzeitlichen Serokonversion auszugehen und die Blutkomponente darf nicht weiter zur Herstellung verwendet werden.

Eine Entscheidung über die Kosten wird gesondert getroffen.

Begründung:

Die Auflagen werden nach § 28 Abs. 3c AMG angeordnet und sind geboten, um das Risiko der Übertragung von Hepatitis-B-Viren (HBV) durch Transfusionen weiter zu vermindern. Bei Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie gefrorenem Frischplasma, die keiner Inaktivierung unterzogen werden, besteht die Gefahr der Übertragung von HBV, wenn eine Infektion in der diagnostischen Fensterphase oder eine subklinisch verlaufende persistierende Infektion bei Blutspendern nicht mit der Testung auf HBsAg erkannt wird oder das Virus Mutationen aufweist, die von der HBsAg-Testung nicht erfasst werden können. (Gerlich WH: Diagnostic problems caused by HBsAg mutants - a consensus report of an expert meeting. Intervirology 2004; 47:310-313).

Es wird als Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angesehen, dass eine zusätzliche Testung der Spender auf anti-HBc grundsätzlich geeignet ist, potentiell infektiöse Blutkomponenten zu erkennen, die durch den HBsAg-Test nicht erkannt werden und auch bei einer NAT-Untersuchung unauffällig wären, und so HBV-Übertragungen zu verhindern (Votum 31 des Arbeitskreises Blut vom 17.03.2005: Erhöhung der Sicherheit von zellulären Blutkomponenten und quarantänegelagertem Frischplasma durch Untersuchung der Blut- und Plasmaspenden auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc): Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2005; 48:698-699).

Auf Grund der oben dargelegten Erweiterung des Kenntnisstandes hinsichtlich der Nachweisbarkeit einer zurückliegenden Infektion bei HBsAg-negativen Spendern ist im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung die Einführung dieses Tests als weitere das Risiko einer Hepatitis B-Übertragung minimierende Maßnahme geboten.

Auch wenn die HBV-Infektion bei Patienten mit kompetentem Immunsystem selbst bei hoher Virusbelastung meist zur Ausheilung führt, werden auch fulminante und tödliche Verläufe durch Leberversagen beobachtet. Bei 5 - 10% der Patienten mit Hepatitis B kommt es zu einem chronischen Verlauf mit hoher Virämie. Bei Infektionen von Neugeborenen oder von immundefizienten Personen kommt es fast immer zur subklinisch persistierenden Infektion, die oft in das Bild einer chronischen Hepatitis übergeht und zur Leberzirrhose und zum Leberzellkarzinom führen kann.

Über das Restrisiko einer Infektion mit Hepatitis B durch die Transfusion mit Blutkomponenten liegen für Deutschland die Berechnungen des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner von 1996 vor, die zur Abschätzung des Restrisikos für in der Frühphase einer HBV-Infektion gewonnene Spenden durchgeführt wurden. Hier wird das Restrisiko durch Blutkomponenten unter der Annahme einer mittleren Fensterphase von 56 Tagen auf 1:232.000 Bluttransfusionen geschätzt (Glück D, Kubanek B, Maurer C, Petersen N: Seroconversion of HIV, HCV, and HBV in blood donors in 1996 - Risk of virus transmission by blood products in Germany. Infusionsther Transfusionsmed 1998; 25:82-84). Auch in einer weiteren Arbeit mit Spenderdaten aus 1997 und 1998 wird das Restrisiko auf <1:200.000 geschätzt