

» Infektionsrisiken durch Blutkomponenten und Blutprodukte

22

hämotherapie 1/2003

Prof. Dr. med. W. K. Roth und
Prof. Dr. med. Erhard Seifried
Institut für Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg - Hessen gGmbH
Frankfurt am Main



>
Prof. Dr. med.
W. K. Roth
Foto: DRK-Blutspende-
dienst Hessen



>
Prof. Dr. med.
Erhard Seifried,
I. Vors. Forschungsge-
meinschaft
Foto: DRK-Blutspende-
dienst Hessen

Extrem geringes Restrisiko durch Viren verlagert den Focus auf Bakterien

Der sogenannte AIDS-Skandal Anfang der 90er Jahre hat die Virus-sicherheit von Blut und Blutprodukten in der Öffentlichkeit wie in Fachkreisen schlagartig in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Auch heute noch fokussieren sich die meisten Ängste bei den Patienten auf mögliche Übertragungen von Viren über Blutkomponenten und Blutprodukte. Zwischenzeitlich wurden jedoch mit großem Erfolg erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Virus-sicherheit von Blutkomponenten und Blutprodukten zu verbessern. Im Ergebnis führte dies zu einem so minimalen Restrisiko, dass man insbesondere bei Fremdblut schon fast von einem virologischen Restrisiko sprechen kann, das gegen Null geht. Im Gegenzug treten deshalb in jüngster Zeit nicht-virale Infektionsrisiken in den Vordergrund, wobei hier insbesondere bakterielle Kontaminationen in den Mittelpunkt des Interesses rücken.

Menschliches Blut ist für die Medizin ein sehr wertvoller und bisher unverzichtbarer Rohstoff, aus dem heute eine Vielzahl von Komponenten und Produkten gewonnen bzw. hergestellt wird. Eine Übersicht gibt

Tabelle 1. Alle Blutkomponenten (Erythrozyten-, Thrombozyten-, Granulozytenkonzentrate, Stammzellpräparate) und Blutprodukte (Gerinnungspräparate, Albumin, IgG, etc.) sind Arzneimittel und unterliegen den Regelungen des Arzneimittelgesetzes. Da Blut keinen unproblematischen Rohstoff für Arzneimittel darstellt, wurde es insbesondere nach dem AIDS-Skandal für notwendig erachtet, ein spezielles Transfusionsgesetz zu erlassen, mit dem die Herstellung und die Anwendung von Blutprodukten und Blutkomponenten speziell geregelt wird. Zweck des Gesetzes (vergleiche § 1, Transfusionsgesetz) ist es, die Versorgung der Bevölkerung mit sicheren Blutprodukten zu gewährleisten. Es ist jedoch nicht so sehr die Wirkung des Gesetzes, die zu einer außerordentlichen Verbesserung der Infektionssicherheit von Blut und Blutprodukten geführt hat, sondern ein Bündel von organisatorischen und technischen Maßnahmen, die größtenteils auf freiwilliger Basis von den Blutspendediensten eingeführt wurden, um die Sicherheit von Blutprodukten und Blutkomponenten zu verbessern.

In **Tabelle 2** sind die nach heutigem Wissen wichtigsten Erreger aufgeführt, die durch Blutkomponenten und Blutprodukte übertragen werden können. Abhängig von der

Blutpräparate aus Vollblut- und Apherese-Spenden

Produkte aus Einzelspenden
› Erythrozytenkonzentrate (EK)
› Thrombozytenkonzentrate (TK)
› Stammzellpräparate
› Granulozyten aus Apherese
› Lymphozyten aus Apherese
› Gefrorenes Frischplasma (GFP; 4 Monate Quarantänelagerung)
Gepoolte Blutplättchenprodukte
› Pool-TK aus Buffy-Coat
Produkte aus Plasmapools
› GFP mit SD (solvent/detergent) Pathogen-Inaktivierung
› Albumin
› Gerinnungsfaktoren (PPSB, F I, F VII, F VIII, vWF, F IX, F XI, F XII, F XIII, usw.)
› Fibrinkleber
› Inhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S, C1-Esteraseinhibitor, α 1-Proteinaseinhibitor, etc.)
› Immunglobuline

Art des Erregers und der Art des Produktes, ergeben sich für jedes einzelne Produkt unterschiedliche Gefährdungslagen. Es ist deshalb sinnvoll, jeden einzelnen Erreger in Zusammenhang mit den jeweiligen Produkten getrennt zu betrachten, und dabei das Gefährdungspotential und die resultierenden Maßnahmen zur Reduktion des Gefährdungspotenzials zu analysieren.

Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)

Das HI-Virus wurde 1983 als Verursacher des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) entdeckt. Bereits 1982 wurden erste AIDS-

Fälle durch Bluttransfusionen beschrieben. Doch erst 1985/86 mit Einführung des AIDS-Tests konnten Empfänger von Blutkomponenten und Blutprodukten vor der Übertragung dieses Virus' wirksam geschützt werden. Zu dieser Zeit waren jedoch die meisten Empfänger von Blutprodukten, insbesondere Hämophile, durch Faktorenkonzentrate infiziert worden. Gerinnungspräparate wie Faktor VIII und Faktor IX, PPSB und andere, werden aus Plasma hergestellt, das aus mehreren tausend gepoolten Einzelspenden besteht. Da aus solchen Produktionspools zehntausende Präparate hergestellt werden, genügt in der Regel eine

infizierte Spende, um den kompletten Pool und damit alle daraus entstehenden Produkte mit einem Virus zu kontaminieren und Hunderte und Tausende Patienten zu gefährden. Aus diesem Grunde wurden bereits sehr früh für Blutprodukte Virusinaktivierungsverfahren eingeführt, wobei insbesondere deutsche Firmen mit den Methoden der Hitzeinaktivierung (einer Art Pasteurisierung) und der Verwendung von β -Propiolacton in Verbindung mit UV-Bestrahlung führend waren. Der AIDS-Skandal begründet sich zum Teil darauf, dass diese Verfahren bereits Anfang der 80er Jahre zur Verfügung standen, jedoch aus technischen und

**Potenziell durch Blutprodukte übertragbare Erreger**

› Erreger	Genom	Hülle
› HIV 1/2	RNA	Ja
› HCV	RNA	Ja
› HBV	DNA	Ja
› CMV (HHV 5)	DNA	Ja
› HAV	RNA	Nein
› Parvovirus B19	DNA	Nein
› HTLV I/II	RNA	Ja
› WNV	RNA	Ja
› SARS Coronavirus	RNA	Ja
› EBV	DNA	Ja
› HHV 8	DNA	Ja
› HGV/GBVC	RNA	Ja
› TTV	DNA	Nein
› Bakterien	DNA	Zellwand
› Prionen	Nein (Protein)	Nein

Tabelle 2 ^

teilweise aus Kostengründen von vielen Firmen nicht übernommen bzw. zu spät eingeführt wurden. Ursprünglich wurden diese Verfahren entwickelt, um das Hepatitis B und das Hepatitis C Risiko (damals noch Non-A, Non-B Hepatitis) zu eliminieren. Da HIV ebenso wie das Hepatitis B und C Virus zu den umhüllten Viren gehört (**vergleiche Tabelle 2**), waren die genannten Verfahren auch gegen HIV wirksam. Nach der Einführung dieser Verfahren für alle Gerinnungsfaktorenpräparate ist es nur noch in Einzelfällen zur Übertragung von umhüllten Viren gekommen, wobei die Ursachen entweder im Versagen von

GMP-Maßnahmen lagen oder nicht identifiziert werden konnten. Andere Blutprodukte wie z. B. Immunglobuline oder Albumin haben allein schon durch den Produktionsprozess ein geringeres Risiko, durch Viren kontaminiert zu sein, da die Viren entweder im Herstellungsprozess bei den jeweiligen Fällungsverfahren abgereinigt oder inaktiviert werden.

Gefrorenes Frischplasma (GFP) kann als Einzelpräparat hergestellt und als Einzelpräparat inaktiviert werden, zum Beispiel durch Methylenblau-Lichtbestrahlung oder aber nach Quarantänelagerung nachgetestet werden. Wenn der Spender

bei der Nachtestung noch negativ ist, kann mit großer Sicherheit das Produkt als nicht-Virus-kontaminiert freigegeben werden. Die Quarantänelagerung beträgt zur Zeit sechs Monate, und wird künftig auf vier Monate verkürzt. Die Quarantänezeit ist bestimmt durch die Zeitspanne, die bei einer Virusinfektion vergeht, bis es zu einer Serokonversion beim Spender kommt. Das kann bei HIV und HCV in Extremfällen bis zu sechs Monaten dauern. Die jetzt erfolgte Reduktion auf vier Monate hängt mit der flächendeckenden Einführung der PCR-Testung, also der direkten Virustestung zusammen, wodurch sich das sogenannte diagnostische

Fenster deutlich verkürzt und nicht mehr bis zur Serokonversion beim Spender gewartet werden muss (vgl. auch *Abbildung 2 für HCV*).

GFP wird alternativ auch aus gepoolten Spenden hergestellt und daher gelten die gleichen Risiken wie für die oben dargestellten Gerinnungspräparate. Auch am gepoolten GFP können durch die vorhandenen Maßnahmen, hier insbesondere das Solvent-Detergent-Verfahren, nur umhüllte Viren wie HIV, HCV und HBV wirksam inaktiviert werden.

Anders ist die Situation bei zellulären Blutkomponenten wie z. B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Stammzellpräparat, für die gegenwärtig noch keine Inaktivierungsmaßnahmen zur Verfügung stehen, und bei denen nur Testverfahren und weiter unten zu besprechende Sicherheitsmaßnahmen wirksam sind.

Entscheidend für HIV und HCV ist, dass diese Viren in hohem Prozentsatz (100 bzw. 70 %) trotz Antikörper persistieren und deshalb alle Antikörper positiven Spenden vernichtet werden müssen. Neben den spezifischen Testverfahren, wie ELISA-Tests, mit denen jede einzelne Spende auf Antikörper gegen Viren untersucht werden kann, sind Spen-

derauswahlverfahren von großer Bedeutung, um die Virussicherheit zu erhöhen. Spenderauswahlmaßnahmen sind jedoch nur wirksam, wenn man die Epidemiologie und spezifischen Übertragungswege der transfusionsrelevanten Viren kennt. Da sehr früh klar war, dass HIV durch homosexuellen Geschlechtsverkehr und durch Blut und Blutprodukte effizient übertragen wird, kann das Risiko bereits dadurch vermindert werden, dass Risikogruppen von der Spende ausgeschlossen werden. Bei HIV sind dies in der Reihenfolge ihrer Bedeutung Homosexuelle, intravenös Drogenabhängige, Gefängnisinsassen, Prostituierte, u. a. Aus diesem Grunde wird im Spenderfragebogen, der von jedem Spender vor der Spende auszufüllen ist, die Zugehörigkeit zu diesen Risikogruppen und das entsprechende Risikoverhalten, das die Übertragung des Virus begünstigt, erfragt. Daneben ist es wichtig, bereits Infizierte zu erkennen, weshalb nach Symptomen gefragt wird, die eine AIDS-Erkrankung charakterisieren und in einer körperlichen Untersuchung gezielt nach Symptomen der AIDS-Erkrankung gesucht wird. Darüber hinaus wurden als weitere Maßnahmen der freiwillige Selbstausschluss im Blutspendewesen eingeführt, der Personen auch nach der Spende nochmals die Gelegenheit gibt, auf anonymer Basis zu

erklären, dass die Spende risikobehaftet ist und nicht transfundiert werden soll.

Neben diesen individuellen Ausschlusskriterien für einen Spender haben generelle Maßnahmen, die zu einer Spenderselektion führen, eine große Bedeutung für die Sicherheit von Blut und Blutprodukten. So hat sich das DRK aus gutem Grunde dazu verpflichtet, den Spender für seine Blutspende nicht zu entlohnen, obwohl dies laut Transfusionsgesetz im Rahmen der Aufwandsentschädigung mit bis zu 25,- Euro gesetzlich erlaubt ist. Mit dieser Maßnahme soll verhindert werden, dass Personen mit hohem Risiko, insbesondere intravenös Drogenabhängige, über die Spende ihre Sucht teilweise finanzieren. Der wirksame Ausschluss von Risikogruppen reduziert das Restrisiko, eine infizierte Spende entgegen zu nehmen, bereits sehr deutlich, wie wir an der 10-fach höheren Prävalenz in der Durchschnittsbevölkerung im Vergleich zu Erstspendern erkennen können.

Hepatitis-C-Virus (HCV)

Das Hepatitis-C-Virus wurde 1989 mit Hilfe moderner gentechnologischer Methoden entdeckt und nachfolgend als Verursacher der bereits seit den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts bekannten Non-A, Non-B-Hepatitis identifiziert. Schon



1990 stand ein ELISA-Test der ersten Generation zur Verfügung, dem 1991 ein ELISA der zweiten Generation mit deutlich erhöhter Sensitivität folgte. Während das Restrisiko, eine Hepatitis-C-Virus infizierte Spende zu transfundieren, 1995 vor der Entdeckung des Virus noch bei 1:200 lag, hat sich nach Einführung des ELISA-Testes der ersten Generation das Restrisiko auf eine kontaminierte Spende unter 3000 reduziert. Der ELISA-Test der zweiten Generation reduzierte das Restrisiko nochmals um den Faktor 2-3. Durch die permanente Selektion der Spender mit Hilfe der ELISA-Testung hat sich das Restrisiko für Deutschland im Jahr 1995 auf 1:50.000 bis 1:100.000 reduziert und lag beim Deutschen Roten Kreuz, 1998 unter 1:330.000.

Bei diesem umhüllten Virus sind die Risiken für Blutkomponenten und Blutprodukte ganz ähnlich wie für das HI-Virus zu beurteilen. Allerdings sind Spenderselektionsmaßnahmen bei weitem nicht so wirksam wie bei dem AIDS-Virus, da insgesamt die Bevölkerung eine größere Durchseuchungsrate aufweist und außer den intravenös Drogenabhängigen, die bis zu 90% mit dem Virus durchseucht sind, wenig spezifische Risikogruppen übrig bleiben, die durch Vorselektion am Spenden gehindert werden könnten. Dies ist auch der Grund,

warum vor Einführung des Testes das Restrisiko bei Blutspendern nicht wesentlich niedriger lag als in der Durchschnittsbevölkerung. Die Prävalenz des Hepatitis-C-Virus ist insbesondere in südeuropäischen, aber auch in mittel- und südamerikanischen Ländern deutlich höher als in Mittel- und Nordeuropa, sowie in den Vereinigten Staaten. Diese Tatsache ist in Verbindung mit früheren US-amerikanischen Praktiken bei der Plasmaspende (s. u.) mit die Ursache dafür, dass es vor dem AIDS-Skandal einen Non-A, Non-B-Hepatitis-Skandal gegeben hat, der jedoch nur Fachkreisen bekannt war und keine oder nur geringe Beachtung in der Bevölkerung gefunden hat. Wie bei HIV bereits erwähnt, wurde für plasmatische Blutprodukte, insbesondere für Gerinnungsfaktoren, die Möglichkeit einer Virusinaktivierung schon sehr früh erforscht. Da in Deutschland und in vielen übrigen europäischen Ländern über lange Zeit ein Plasmamangel herrschte und der Bedarf an Gerinnungsfaktoren für die Hämophiliepatienten nicht gestillt werden konnte, wurden große Mengen Poolplasma aus den USA importiert. Unglücklicherweise stammte ein sehr großer Teil dieser Plasmen aus Plasmapheresestationen entlang der Mexikanischen Grenze, und aus städtischen Revieren in denen Drogenabhängige und sozial Schwache, alle mit hohem HCV In-

fektionsrisiko, der bezahlten Plasmaspende nachgingen. Fast alle daraus hergestellten Präparate waren in dieser Zeit Hepatitis C und zum großen Teil Hepatitis B kontaminiert. Dies hatte zur Folge, dass Bluter in vielen Ländern bis zu 90 bzw. 100% mit Hepatitis B bzw. C infiziert waren. Diese „Nebenwirkung“ wurde jedoch über Jahre als unvermeidliches Risiko von Ärzten und Patienten akzeptiert. Erst die umfassende Inaktivierung Mitte der 80er Jahre und die Verlagerung der Plasmaentnahmeeinrichtungen aus den Hochrisikogebieten in Niedrigrisikogebiete führte dazu, dass Blutprodukte aus Plasmapools sicher wurden und die Patienten nicht mehr zwangsläufig mit einer Infektion mit Hepatitis-Viren rechnen mussten. Da zelluläre Blutkomponenten wie Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate bis heute nicht virusinaktiviert werden können, brachte hier erst die Einführung von effizienten Testsystemen eine deutliche Reduktion des Restrisikos für Hepatitis-C-Infektionen. In welcher beeindruckenden Weise die Einführung von verschiedenen Testsystemen zu einer logarithmischen Reduktion des Restrisikos innerhalb von nur 15 Jahren geführt hat wird beispielhaft am Hepatitis-C-Virus gezeigt (**Abbildung 1**).

Wie der **Abbildung 1** zu entnehmen ist, wurde 1986 für die Non-A,

HCV: Reduktion des Restrisikos für Deutschland

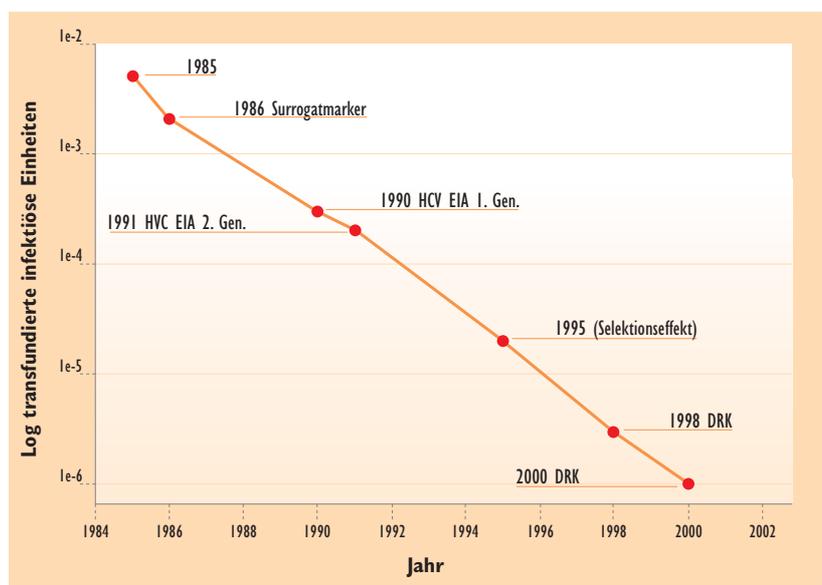


Abbildung 1

Non-B-Hepatitis die ALT-Testung als Surrogatmarker eingeführt und sie hat durchaus eine gewisse Wirksamkeit gezeigt. Da jedoch aus Gründen der Versorgungssicherheit die ALT-Grenzwerte im Blutspendewesen weit ins Pathologische hinein verlagert werden mussten, wurden viele HCV-infizierte Spenden nicht erfasst. Bei den meisten Patienten lagen die ALT-Werte entweder noch im klinischen Normbereich oder waren nur geringfügig pathologisch erhöht. Dies bedeutet, dass die Mehrzahl der infizierten Spenden mit diesem Parameter nicht erfasst werden kann, ohne durch unspezifische ALT-Erhöhungen zu viele Spenden aussondern zu müssen und damit die Versorgungslage der Bevölkerung zu gefährden.

Hepatitis-B-Virus (HBV)

Bereits 1943 wurden erste Hepatitisfälle nach Transfusionen beschrieben. 1963 wurde das Australia-Antigen, das Oberflächen-Antigen des Hepatitis-B-Virus' von Blumberg beschrieben und 1969 wurde das Virus selbst entdeckt. 1971 stand der erste HBsAg-Test zur Verfügung, der im Blutspendewesen eingeführt wurde. Das Hepatitis-B-Virus ist wie das Hepatitis-C-Virus weltweit verbreitet, mit einer deutlich höheren Prävalenz in südeuropäischen, afrikanischen und südostasiatischen Ländern. Da es sich hier ebenfalls um ein umhülltes Virus handelt, wirken die für HIV und HCV beschriebenen Inaktivierungsmaßnahmen für Produkte aus gepooltem Plasma im gleichen Maße.

Mit Hilfe des beim Blutspender-screening eingesetzten HBsAg-Testes kann im Gegensatz zu den bei HIV und HCV eingesetzten Antikörpertesten das Virus direkt nachgewiesen werden. Der Vorteil ist, dass das HBs-Antigen als Bestandteil der Virushülle bereits vor der Antikörperbildung nachgewiesen werden kann und damit insgesamt die Zeitspanne zwischen Infektion und Nachweisbarkeit des Virus bei HBV deutlich kürzer ist als bei HIV und HCV. Auch ist der Test sehr sensitiv, da das HBs-Antigen nicht nur auf den Viren zu finden ist, sondern von den Leberzellen in bis zu 10.000-fachem Überschuss gebildet und sezerniert wird. Ein potentieller Nachteil ist, dass mit Einsetzen der Antikörperproduktion das HBsAg, ausgenommen bei wenigen chronischen Trägern, wieder unter die Nachweisgrenze sinkt und damit Spender mit niedrigem Virustiter übersehen werden können. In der Regel bedeutet das Verschwinden des HBsAg, dass keine Infektiosität mehr vorliegt. Als Antikörpertest stünde prinzipiell der Anti-HBc-Test zur Verfügung, der in vielen Ländern auch Pflicht ist, in Deutschland jedoch nur auf freiwilliger Basis bei einigen Blutspendediensten durchgeführt wird. Der Anti-HBc-Test ist zwar sehr gut geeignet, die Prävalenz des Virus' festzustellen, da der Antikörper nur selten im Laufe des

Lebens verschwindet, jedoch ist er mit einer sehr hohen Rate falsch-positiver Befunde belastet. Das führt zu unnötigen Sperrungen von lebensnotwendigen Produkten. Da es jedoch in jüngster Zeit, insbesondere nach Einführung der Nukleinsäuretestung, Anzeichen dafür gibt, dass es sogenannte chronische Träger des HBV mit niedrigem Virustiter gibt, die HBsAg negativ, jedoch Anti-HBc-positiv sind, wird erwogen, den Anti-HBc-Test zumindest bei Erstspendern und bei Mehrfachspendern, die nach einer längeren Pause wieder zum Spenden kommen, einzuführen. Letztere haben insofern ein erhöhtes Risiko, da nicht selten bei Mehrfachspendern eine mehrjährige Spendelücke durch Krankheit bedingt ist, die den Spender davon abhält, zu spenden. Unter ihnen könnten sich chronische Träger befinden, die zurecht von sich annehmen, dass sie eine Hepatitis durchgemacht haben, die zwischenzeitlich „ausgeheilt“ ist. Es gibt klare Anhaltspunkte dafür, dass die Viruslast eines chronischen Trägers, obwohl extrem gering (1-10 Genomäquivalente pro ml), ausreicht, den Empfänger eines aus einer solchen Spende hergestellten Blutproduktes zu infizieren.

Wie bei HCV kann der Surrogatmarker ALT das Risiko bei diesen Spendern nur marginal reduzieren,

da chronische Träger in der Regel normale ALT-Werte haben oder im niedrigen pathologischen Bereich liegen. Nicht selten trifft dies auch für Serokonverter zu, so dass auch dort die Bedeutung der ALT sehr eingeschränkt ist.

Cytomegalie Virus (CMV)

CMV ist ein zellständiges umhülltes DNA-Virus, das insbesondere bei immunsupprimierten Patienten schwerwiegende Erkrankungen verursacht. Infektiosität besteht auch bei Vorliegen von Antikörpern, da das Virus latent in den Zellen repliziert. Aus diesem Grunde werden bei den Blutspendediensten ein Teil oder alle CMV antikörpernegativen Spenden auf CMV-Antikörper getestet und den transfundierenden Ärzten auf Anfrage CMV-negative Blutkomponenten zur Verfügung gestellt. Eine weitere wirksame Maßnahme das CMV-Risiko zu minimieren ist die Leukodepletion, mit der die Wirtszellen des CMV (Leukozyten) signifikant reduziert werden. Da in keinem Rotkreuz Blutspendedienst nach Einführung der Leukozytendepletion die CMV-Testung aufgegeben wurde, hat sich in Bezug auf dieses Virus das infektiologische Restrisiko nochmals deutlich reduziert.

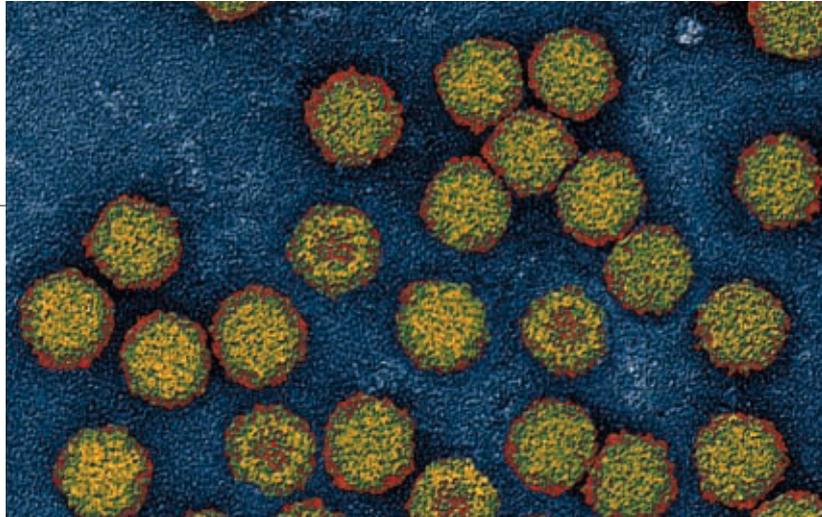
Hepatitis-A-Virus (HAV)

HAV ist nicht zu den klassischen

transfusionsrelevanten Viren zu zählen und hat in erster Linie eine Bedeutung als Kontaminante von Blutprodukten, die aus Plasmapools hergestellt werden. Die Frequenz in der deutschen Bevölkerung und damit auch unter den Blutspendern ist sehr niedrig mit ca. 1:1.000.000. Antikörper gegen die Viren sind lebenslang schützend. Die Erkrankung verläuft kurz und eher milde (Ikterus, ALT-Erhöhung) und chronifiziert im Gegensatz zu Hepatitis B und C nicht. Bei Infizierten ist die Virämie nur von kurzer Dauer und verschwindet mit dem Auftreten von Antikörpern. Die Bedeutung für die Transfusionsmedizin beruht auf der hohen Inaktivierungsresistenz, da das Virus zu den nicht umhüllten Picornaviren zählt. Das SD-Verfahren ist nicht, und die Hitzeinaktivierung wenig wirksam. Daher kommt es immer wieder zu Übertragungen des Virus z. B. über Faktorenkonzentrate bei denen das Virus durch den Herstellungsprozess selbst nicht abgereichert bzw. eliminiert wird.

Parvovirus B19 (PB19)

PB19 wurde erstmals 1983 als autonomes Humanes Parvovirus beschrieben. Zunächst als Labor-kontaminante identifiziert, wurde die Pathogenese nachfolgend erst sukzessive erkannt. Nach heutiger Erkenntnis verursacht Parvovirus B19 Erythema Infektiosum, aplasti-



Parvoviren in 63.000-facher Vergrößerung
Foto: eye of science, Reutlingen

sche Krisen bei chronischen hämolytischen Anämien, in immunsupprimierten Patienten insbesondere nach Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation und in HIV-infizierten Patienten, sowie Hydrops fetalis bei Schwangeren im ersten und zweiten Trimenon. Auch wird diskutiert, ob nicht ein Großteil von unspezifischen Arthritiden auf das PB19 zurückzuführen ist. Antikörper gegen das Virus findet man in 60 - 80 % der Blutspender, was bedeutet, dass ein Antikörper-screening sinnlos wäre. Noch ist offen, ob Antikörper neutralisierende Wirkung haben, da niedrigtitrige Viruspersistenzen in Anwesenheit von Antikörpern über mehr als 1 Jahr nach Infektion beobachtet werden konnten. Von einer schützenden Wirkung von Antikörpern ist jedoch auszugehen, da Immunglobulinpräparate eine akute Parvovirus B19 Infektion bei Immunsupprimierten erfolgreich unterdrücken bzw. abmildern können. Ähnlich wie bei HAV resultiert die Bedeutung des Virus für die Transfusionsmedizin in erster Linie aus einer weitgehenden Inaktivierungsresistenz. So wurden mehrfach Übertragungen von Parvoviren sowohl durch hitzeinaktivierte, wie

durch Solvent-Detergent-inaktivierte Faktorenkonzentrate beschrieben. Interessant dabei war, dass es zu einer Infektion beim Empfänger der Produkte nur bei solchen Faktorenkonzentraten kam, die aus Plasma-pools hergestellt waren, mit einer Belastung des Pools von mehr als 10^4 Parvo B19 Viren pro ml Poolplasma. Da in der Akutphase der Infektion Viruskonzentrationen im Blut von bis zu 10^{14} Partikeln pro ml vorkommen, reicht eine Konserve bei weitem aus, Pools mit 10^{10} Viren pro ml Blutplasma zu belasten. Aus diesen Erfahrungen resultierte die Forderung an die plasmaverarbeitende Industrie, die Poolbelastung durch Screenen der Blutspenden auf die Anwesenheit von Parvo B19 Viren zu reduzieren und nur noch Spenden zuzulassen, deren Virenkonzentration unter 10^6 Viren pro ml liegt. Durch den Verdünnungseffekt beim Poolen von mehreren 1.000 bis 10.000 Spenden wird danach die Poolbelastung unter die Grenze von 10^4 abgesenkt. Heute haben alle Plasmafraktionierer Nukleinsäureamplifikationstechnologien (NAT) im Einsatz, mit denen sie nicht nur Parvovirus B19, sondern auch HAV-kontaminierte Spenden im Rahmen

der Qualitätskontrolle entweder aus den Pools fernhalten oder auf ein nicht pathogenes Maß reduzieren.

Humanes T-Zell-Leukämie-Virus I/II (HTLV I/II)

In karibischen und südostasiatischen Ländern sowie in Ländern, die einen großen Anteil in der Bevölkerung an Menschen haben, die aus diesen Ländern stammen, ist der Antikörpertest auf HTLV I/II als Spenderscreeningtest etabliert. In Deutschland wurden Untersuchungen zur Prävalenz von HTLV I/II unter Blutspendern durchgeführt, wobei unter 100.000 untersuchten Spenden keine einzige positiv war. Daher scheint ein Screening in Deutschland auf dieses Virus nicht indiziert.

West-Nil-Virus (WNV)

Seit 1. Juli 2003 werden in den USA alle Blutspenden auf die Anwesenheit von West-Nil-Virus-Genom mit Hilfe von Nukleinsäureamplifikationstechniken (PCR, TMA) untersucht. In den letzten Jahren hat dieses durch Insekten übertragene Virus, das Vögel, Pferde und Menschen infiziert, sich in allen Staaten der USA schlagartig ausgebreitet. Circa 5 % der Infizierten sind an den Folgen gestorben, wobei in erster Linie ältere und kranke Menschen betroffen waren. Auch mehrere



Übertragungen durch Blut und Blutprodukte konnten nachgewiesen werden. Glücklicherweise führte dies in keinem Fall zu einer tödlichen Komplikation. In Europa und Deutschland scheint das West-Nil-Virus bis auf einige kleine Endemiegebiete nicht verbreitet zu sein und in großen Teilen der Bevölkerung bestimmter Länder gibt es zumindest kreuzreagierende Antikörper gegen West-Nil-Virus-Epitope. Als Vorsichtsmaßnahmen wurde zunächst freiwillig und danach vom Paul-Ehrlich-Institut angeordnet, eine sechswöchige Zurückstellung von Spendern, die aus der USA oder Kanada eingereist sind, eingeführt. Dies ist sicher zur Zeit eine ausreichende Maßnahme und könnte jederzeit, ähnlich wie in den USA, durch Nukleinsäuretestverfahren im Rahmen eines Spenderscreenings ergänzt werden.

SARS Corona-Virus (SARS CoV)

Nach bisherigem Kenntnisstand sind keine Übertragungen des SARS-Virus durch Blutkomponenten oder Blutprodukte beobachtet worden. Bereits Anfang des Jahres haben sehr viele Blutspendedienste in Deutschland freiwillig einen Ausschluss von sechs Wochen für Spender eingeführt, die aus SARS-Endemiegebieten eingereist sind. Später wurde diese Maßnahme vom Paul-

Ehrlich-Institut, entsprechend den WHO-Empfehlungen, angeordnet. Diese Maßnahmen sollten in Bezug auf SARS völlig ausreichend sein, da Virämien bisher nur bei Patienten mit Fieber über 38° C und entsprechender Symptomatik, wie trockener Husten und Atemnot, beobachtet wurden. Da alle Patienten auch nach den bisherigen Regeln von der Spende ausgeschlossen werden, wenn sie eine Körpertemperatur über 38° C bei der Blutspende haben, ist eine Übertragung des SARS-Virus durch Blutkomponenten und Blutprodukte extrem unwahrscheinlich. Unabhängig davon wurde in einem DRK-Institut erfolgreich gezeigt, dass für den Fall der Fälle eine Nukleinsäuretestung zur Verfügung stünde, die hochsensitiv SARS infizierte Patienten mit Virämie identifizieren könnte. Dies wäre zum Beispiel dann sinnvoll, wenn Patienten zur Spende kämen, die trotz Symptomatik antipyretische Mittel eingenommen haben, um zum Beispiel bei den Kontrollen auf den Flughäfen die Thermorecorder zu passieren.

Sonstige Viren (Herpes-Viren einschließlich EBV und HHV 8, GBVC, TTV, u.a.)

Von den genannten Viren erscheint keines transfusionsrelevant zu sein, wie intensive Forschungen der letzten Jahre auch bei den Blutspende-

diensten gezeigt haben. Anfängliche Befürchtungen, insbesondere bei GBVC und TTV, wurden nicht bestätigt, dass es sich hierbei um hepatotrope Viren handeln könnte, die eine Hepatitis verursachen könnten. Andererseits sind ein Großteil dieser Viren so häufig, dass auch deshalb Screeningmethoden nicht sinnvoll wären.

Bakterien

Bereits 1947 wurde der TPHA-Test zum Nachweis von *Treponema pallidum*, dem Verursacher der Syphilis, als Pflichtparameter beim Screening von Blutspenden eingeführt. Die Gefährdung durch dieses Bakterium ist jedoch sehr gering, da es außerhalb des Körpers äußerst labil ist. Es liegen nur ganz vereinzelte Berichte über Übertragungen durch Thrombozytenkonzentrate vor, die bei 22° C für nur wenige Stunden gelagert wurden. Darüber hinaus ist die Erkrankung durch Antibiotika hervorragend beherrschbar.

Die Gefährdung durch Bakterien gestaltet sich, Syphilis ausgenommen, grundsätzlich anders als bei Viren. Eine primäre Kontamination des Produktes kommt sehr selten vor und wenn, ist sie im Gegensatz zur viralen Kontamination sehr gering. Ein massiv bakteriämischer Patient ist schwer krank und kommt nicht zum Blutspenden. Von daher

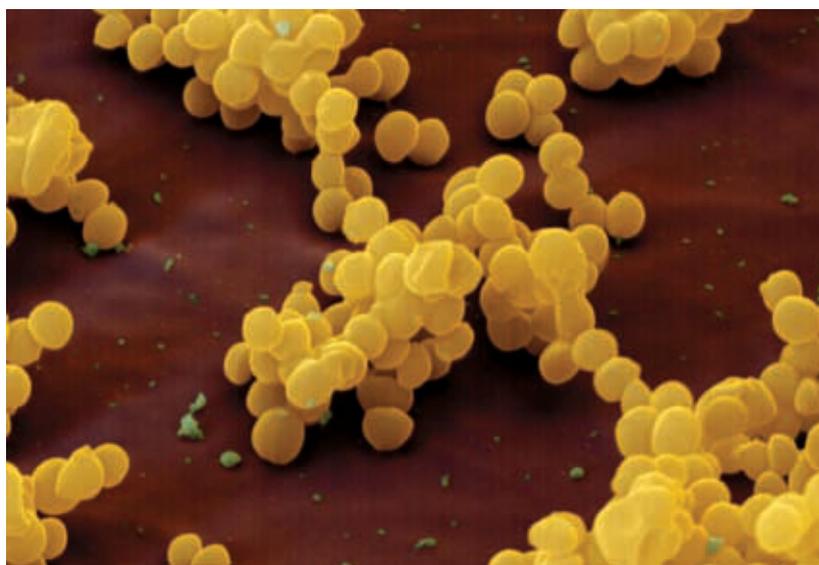
können nur solche Fälle relevant sein, bei denen eine transiente geringfügige Bakteriämie auftritt, wie dies zum Beispiel nach dem Zähneputzen bei manchen Menschen beobachtet werden kann. Da die Bakterien normalerweise jedoch nicht im Blut vorkommen, sind sie extrem empfindlich gegenüber der natürlichen Bakterizidie des Blutes (Komplement, Granulozyten, Makrophagen). Die bedeutendste bakterielle Kontaminationsquelle ist trotz regelgerechter Desinfektion die Haut der Armbeuge, die bei der Blutentnahme durchstochen werden muss. Werden tiefe Krypten und Schweißdrüsen getroffen, gelangen darin vor den Desinfektionsmitteln geschützte Bakterien unweigerlich mit der ersten Portion in den Blutbeutel und können, wenn sie die Phase der Bakterizidie überstanden haben (insbesondere in den bei 22° C gelagerten Thrombozyten) zu gefährlichen Zahlen heranwachsen. Aus diesen Gründen wurde bereits in Frankreich, Belgien und Holland ein neues Blutbeutelsystem eingeführt, bei dem die ersten 40 ml Blut nicht in den Blutbeutel für die Komponenten- und Blutprodukteherstellung gelangen, sondern in einen Satellitenbeutel abgezweigt werden, aus dem die Teströhrchen gefüllt werden. Diese Maßnahme, die vom Paul-Ehrlich-Institut mittlerweile auch für Deutschland angeordnet

wurde, ist geeignet, die bakterielle Kontaminationsrate um bis zu 50 % zu reduzieren. Da dies jedoch bei Kontaminationsraten von einer in 1000 - 2000 entnommenen Spenden nicht zu einer wirklich signifikanten Senkung des Risikos führt, wurde in Holland die bakterielle Testung mit Hilfe des BacT Alert®-Kultursystems für alle Pool- und Apheresethrombozytenkonzentrate eingeführt. Dieses hochsensitive System ist in der Lage, zwischen ein und zehn koloniebildende Einheiten von Bakterien in Thrombozytenkonzentraten nachzuweisen. Da jedoch die Kultur sieben Tage dauern kann, bis ein positives Ergebnis vorliegt, führt dieses Verfahren zu erheblichen logistischen Problemen. Aus diesem Grunde wird für Deutschland im Bereich der Rotkreuz-Blutspendedienste eine Machbarkeitsstudie geplant, in der neben

der Kultivierung von Bakterien im BacT Alert®-System andere Nachweisverfahren, unter anderem auch die NAT, untersucht werden sollen.

Protozoen

In südamerikanischen Ländern wird zum Beispiel routinemäßig mit Antikörpertesten auf Chagas getestet, in den USA laufen wissenschaftliche Untersuchungen zum Nachweis von *Babesia microti* mit Hilfe der NAT. Auch die Malariaplasmodien stellen ein signifikantes Risiko in der Transfusionsmedizin dar, weshalb heute bereits Spender, die aus Malariagebieten stammen oder aus Malariagebieten einreisen, entweder lebenslang oder zeitweise zurückgestellt werden. Auch hier wird experimentell über einen Direktnachweis nachgedacht, da die Antikörpertestung äußerst unzuverlässig ist.



Hautkeime können auch bei sachgerechter Desinfektion der Punktionsstelle ein Risiko für den Empfänger darstellen.  Mit der neuen Entnahmetechnik (Pre-Donation-Sampling) kann dieses Risiko weitgehend vermieden werden.
Foto: eye of science, Reutlingen



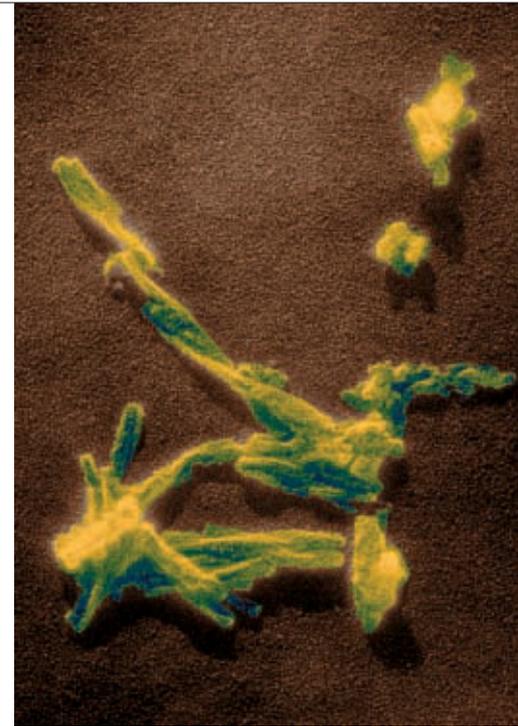
Variante Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)

In jüngsten Studien an Nagern, aber auch Schafen und Affen konnte gezeigt werden, dass vCJD durch Blut und Blutkomponenten übertragen werden kann. Übertragungen beim Menschen sind bisher noch nicht vorgekommen. Um die Lage besser einschätzen zu können und möglicherweise Konsequenzen für das Transfusionswesen in Deutschland zu ziehen, hat die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin, die Forschungsgemeinschaft der Rotkreuz-Blutspendedienste und das Paul-Ehrlich-Institut im März 2003 ein TSE-Symposium veranstaltet, zu dem internationale Experten geladen waren. Es galt herauszufinden, ob außer den gegenwärtigen Praktiken der Zurückstellung von Spendern, die riskanten medizinischen Behandlungen unterzogen wurden, oder bei denen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen in der Familie aufgetreten sind, weitere Maßnahmen notwendig sind. Zum Beispiel könnte es sinnvoll sein, Blutspender, die selbst Transfusionen erhalten hatten, nicht mehr zur Spende zuzulassen, um das Rezirkulieren der Creutzfeldt-Jakob-Erreger in der Spender-/Patientenpopulation zu unterbrechen. Diese Maßnahme wurde in Frankreich bereits eingeführt, jedoch hier in erster Linie,

um generell infektiöse Erreger aus der Spenderpopulation herauszuhalten. Dies sind zur Zeit die einzigen Maßnahmen, mit denen man der Gefährdung durch vCJD begegnen kann, da bis in die weitere Zukunft kein Testverfahren für vCJD für die Blutspendedienste zur Verfügung stehen wird. Im Anschluss an das Meeting wurde die Empfehlung verabschiedet, künftig bei Erstspendern Transfundierte nicht mehr zuzulassen und somit über die Zeit das Risiko einer Rezirkulierung des Erregers zu reduzieren. Nach allen präsentierten Daten scheint es so zu sein, dass die Gefährdung über die Nahrungskette deutlich rückläufig ist und dass somit die Zufuhr von außen über die Aufnahme von Nahrung mittelfristig unterbunden werden kann.

Aktuelle Risikobewertung von Blutkomponenten und Blutprodukten

Wie in *Abbildung 1* zu ersehen ist, hat sich seit Einführung der ELISA-Testung für HCV das Risiko logarithmisch reduziert. Gleiches gilt für die anderen transfusionsrelevanten Viren HIV und HBV. Das Risiko lag in Deutschland Mitte der 90er Jahre nach damaligen Serokonversionsdaten für HIV bei 1:4 Mio., bei HCV bei 1:300.000 - 600.000, bei HBV bei 1:50.000 - 200.000. Ein so geringes Restrisiko war ein großer Erfolg der



Prionen in 120.000-facher Vergrößerung
Foto: eye of science, Reutlingen

Anstrengungen der Blutspendedienste und man hätte sich damit begnügen können. Trotzdem kamen Infektionen vor, die nicht mit den etablierten Antikörpertestverfahren verhindert werden konnten. Der Hauptgrund hierfür lag im sogenannten diagnostischen Fenster, das dadurch entsteht, dass frisch infizierte Spender erst mit Einsetzen der Antikörperproduktion identifiziert werden können (*vergleiche Abbildung 2*). Davor sind sie hoch virämisch, ohne dass Symptome vorhanden wären.

Auch der Surrogatmarker ALT wird bei HCV und HBV erst kurz vor dem Einsetzen der nachweisbaren Antikörperproduktion pathologisch. Nicht das replizierende Virus, sondern die Immunabwehr (Zytotoxizität) verursacht die Krankheitssymptome.

Durch die plasmaverarbeitende Industrie angeregt, die ihre Produktionspools vor hohen Virusbelastungen schützen wollte, um die Inaktivierungskapazitäten der jeweiligen Maßnahmen nicht zu überfordern, wurden Mitte der 90er Jahre Nukleinsäuretestungen für die transfusionsrelevanten Viren und später auch für Parvo B19 und HAV als Qualitätskontrollmaßnahmen eingeführt. 1996/97 haben sich die ersten Blutspendedienste dies zum Vorbild genommen und versucht, auch die zellulären Blutkomponenten einer direkten Virustestung zu unterziehen, da nicht zu verantworten war, dass die bis dahin schon sehr sicheren inaktivierten Produkte, noch sicherer gemacht wurden, ohne die zellulären Produkte zu berücksichtigen. 1999 wurde schließlich die

HCV NAT-Testung für Plasma und zelluläre Blutbestandteile vom PEI verbindlich eingeführt. Die DRK-Blutspendedienste haben jedoch von Anfang an, die ersten 1997 beginnend, alle Spenden auf die transfusionsrelevanten Viren HCV, HIV und HBV getestet. Sie waren auch die ersten, die im Jahre 2000 die NAT-Testung auf Parvo B19 und HAV ausweiteten, was heute bei den DRK-Blutspendediensten Standard geworden ist.

Die Einführung dieser aufwendigen und teuren Technologie führte zu einer zusätzlichen finanziellen Belastung der Blutspendedienste, was nur teilweise durch Rationalisierungsmaßnahmen kompensiert werden konnte. Die Blutspendedienste hatten deshalb auch ein sehr großes

Interesse, die Technologie selbst zu beherrschen und damit die Kosten, zum Beispiel durch Zusammenfassung vieler einzelner Spenderproben zu einer einzigen durch Bildung von sogenannten Minipools möglichst niedrig zu halten. Trotzdem sind die Aufwendungen enorm, und dadurch, dass aufgrund der hohen Sensitivität der Antikörperteste und der niedrigen Inzidenz nur wenige sogenannte Präserokonverter entdeckt werden können, die Kosten-Nutzen-Relation extrem ungünstig.

Abbildung 3 zeigt für die DRK-Blutspendedienste den kumulativen Ertrag an antikörpernegativen Blutspenden, die mit Hilfe der NAT entdeckt wurden. Da durchschnittlich 1,4 Komponenten aus einer Spende entstehen, ist die Anzahl an verhinderten Übertragungen noch deutlich höher. Betrachtet man nun das Restrisiko, das in Deutschland nach Einführung der PCR für die drei transfusionsrelevanten Viren HCV, HIV, HBV noch verbleibt, so ist dies mit < 1:20 Mio. für HCV und HIV und < 1:1 Mio. für HBV so gering geworden, dass man fast von keinem wirklichen virologischen Restrisiko mehr sprechen kann. Warum es für HBV noch zehnfach höher liegt und dies auch mit einem Fragezeichen gekennzeichnet werden muss, ist dadurch begründet, dass es aufgrund der fehlenden Anti-HBc-Testung zu sogenannten chronischen

HCV diagnostisches Fenster

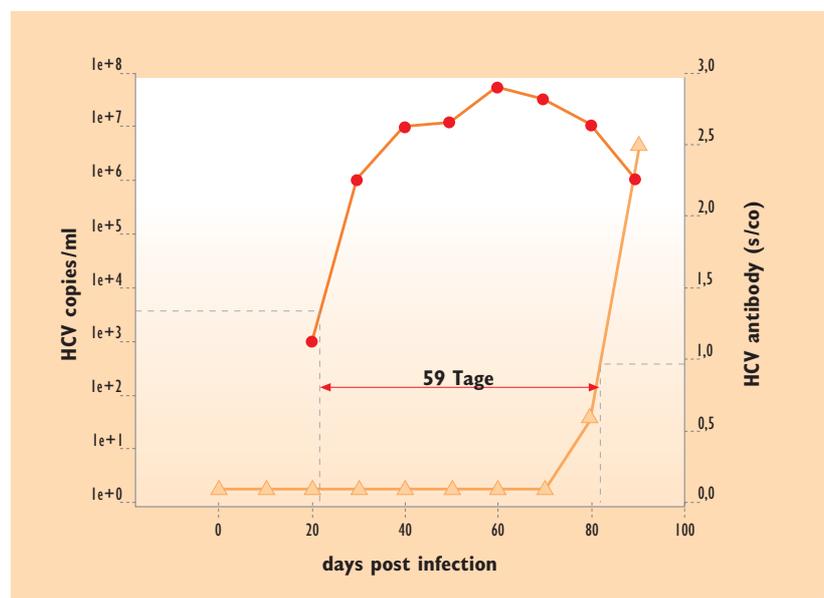


Abbildung 2

Trägern kommt die, wie oben bei HBV beschrieben, zu einem höheren verbleibendem Restrisiko beitragen. Hier wird sicherlich die Einführung der Anti-HBc-Testung bei Erstspendern und bei Spendern, die für mehrere Jahre nicht gespendet haben, zu einer deutlichen Reduktion des Restrisikos beitragen. Dass die genannten Zahlen tatsächlich das verbleibende Restrisiko korrekt kennzeichnen, ist in mehreren Untersuchungen belegt. So zeigten Look-back-Maßnahmen über Seroconversionen bei Spendern, dass seit Einführung der HCV-PCR keine infektiöse Einheit mehr transfundiert wurde. Dies wird umgekehrt dadurch bestätigt, dass dem PEI seit der obligatorischen Einführung der HCV-NAT keinerlei Meldungen mehr über HCV-Übertragungen durch Blutspenden von Krankenhäusern gemeldet wurden. Bei HIV kam es zu mehreren Übertragungen durch Blutspenden, die nicht auf freiwilliger Basis mit der NAT getestet wurden und zu einer einzigen Übertragung durch eine NAT-getestete Blutspende, bei der der Virustiter so niedrig lag, dass das Virus nicht mit der gängigen Methode detektiert werden konnte. Diese Daten haben nun dazu geführt, dass das PEI ab Mai 2004 die HIV-NAT angeordnet hat.

Mit der Einführung der NAT-Testung als zusätzlicher Spenderscreeningmaßnahme zur ELISA-Testung für die transfusionsrelevanten Viren HCV, HBV und HIV für alle Blutkomponenten waren die DRK-Blutspendedienste weltweit technologische Wegbereiter. Heute ist die NAT-Testung für HCV und HIV bei den meisten entwickelten Ländern Pflicht. Dies darf nicht darüber hinweg täuschen, dass in der Mehrzahl der Länder, insbesondere in denen mit sehr hoher Inzidenz und Prävalenz, weder eine Nukleinsäuretestung noch eine ELISA-Testung oder gar Spenderselektionsmaßnahmen möglich sind. Daher ist es ratsam, in Entwicklungsländern nach Möglichkeit Transfusionsbedürftigkeit zu vermeiden. Weltweit betrachtet wird in mehr Ländern nicht getestetes Blut transfundiert als getestetes Blut.

Die Einführung der NAT-Testung auf HAV und Parvovirus B19, auch für zelluläre Blutprodukte, bedeutete

einen erheblichen zusätzlichen Aufwand. Neben der sicherheitstechnischen Gleichstellung gegenüber den inaktivierungsfähigen Produkten soll den transfundierenden Ärzten die Möglichkeit gegeben werden, Parvovirus B19 negative Blutkomponenten für spezielle Risikopatienten anzufordern.

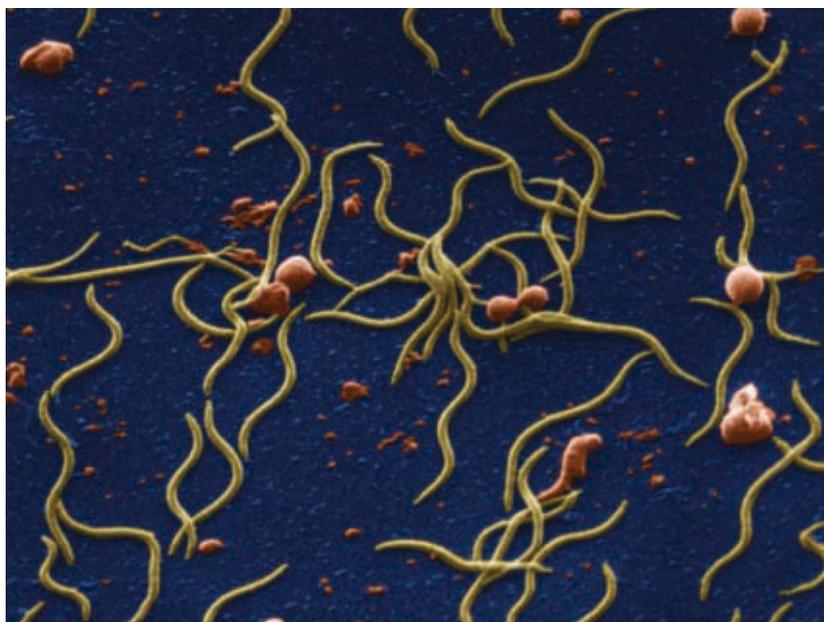
Wie aus den oben genannten Daten ersichtlich, ist das virologische Restrisiko aufgrund der verschiedenen Maßnahmen wie Spenderselektion, ELISA-Testung und NAT-Testung für die untersuchten transfusionsrelevanten Viren auf ein bisher nicht gekanntes, unvorstellbar geringes Maß gesunken. Dem gegenüber rücken nun die Restrisiken, die durch bakterielle Kontamination von Blutprodukten entstehen, zwangsläufig in den Vordergrund des Interesses. Während ca. 0,1 - 0,05% der Blutkomponenten bakteriell kontaminiert sind, kommt es nur bei 1:10.000 Fällen zu einer

NAT-Studie der DRK-Blutspendedienste

Virus	Nur NAT positiv	Getestete Spenden	Rate positiver Spenden	Inzidenz/Mio
› HCV	16	20,6 Mio	1:1,3 Mio	0,78
› HIV-1	5	18,6 Mio	1:3,7 Mio	0,27
› HBV	42	18,6 Mio	1:0,5 Mio	2,26

Tatsächliches Restrisiko **vor** Einführung der PCR ←
Dies gilt nur für die unbezahlte Blutspende der DRK-Blutspender

Ergebnis: Stand Juni 2002



Treponema pallidum, Erreger der Syphilis, stellt heute in der Transfusionsmedizin kein bedeutendes Problem mehr dar.
Foto: eye of science, Reutlingen

Transfusionskomplika- tion und bei 1:600.000 zu einer tödlichen Transfusionskomplika- tion. Damit rückt das bakterielle Risiko, das vor Einführung der Nukleinsäuretestung deutlich unter dem virologischen Risiko lag, nach vorne und ist um Größenordnungen höher geworden, als das verbleibende virologische Restrisiko. Aus diesem Grunde bereiten, wie oben erwähnt, die DRK-Blutspendedienste eine systematische Testung der Thrombozytenkonzentrate, die bei 22° C gelagert werden müssen und daher am meisten gefährdet sind, vor. Welches Testszenario sich schließlich durchsetzen wird, ist zur Zeit noch offen und Gegenstand intensiver Forschungsarbeit.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aus Fremdblut hergestellte Blutkomponenten und Blutprodukte ein nie zuvor gekanntes Maß an Virussicherheit erreicht haben. Ängste von Patienten sind daher kaum mehr berechtigt, wenn man den Vergleich zu anderen Risiken zieht. So ist zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit von einem Blitzschlag getroffen zu werden, doppelt so hoch, als eine HCV- oder HIV-kontaminierte Blutspende zu erhalten. Trotz des extrem hohen Sicherheitsniveaus wird massiv und mit hohem Aufwand an der weiteren Reduktion von verbleibenden Restrisiken gearbeitet, wie am Beispiel der Bakterien, neu auftretender Viren, oder der Creutzfeldt-Jakob-

Erkrankung erkennbar wird. Neben der permanenten Verbesserung der Testmaßnahmen sind in den letzten Jahren auch Inaktivierungsmaßnahmen entwickelt worden, die es erlauben, nicht nur plasmatische Produkte wirksam zu inaktivieren, sondern auch zelluläre Produkte, wie Thrombozyten und Erythrozyten. Hier ist jedoch die Nutzen/Kostenrelation noch ungünstiger. Einerseits liegen die Preise viel höher als bei Testverfahren und andererseits verringert sich die Wahrscheinlichkeit, eine Übertragung zusätzlich zu verhindern, durch die existierende Nukleinsäuretestung noch mehr als dies für die Nukleinsäuretestung selbst gilt. Jedes neue zusätzliche Verfahren rechnet sich ungünstiger als das vorhergehende, weshalb das Ende angesichts der Belastungen des Gesundheitswesens abzusehen ist. Es wird zukünftig mehr darum gehen müssen, zu entscheiden, welches Verfahren ist das günstigste und welches wird ersetzt, als darum, was kann noch zusätzlich eingeführt werden.